

University of Groningen

Right ventricular adaptation to chronic abnormal loading

Hagdorn, Quint

DOI:
[10.33612/diss.135804654](https://doi.org/10.33612/diss.135804654)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Hagdorn, Q. (2020). *Right ventricular adaptation to chronic abnormal loading: and implications for patients with tetralogy of Fallot*. <https://doi.org/10.33612/diss.135804654>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Appendices

Dutch summary
About the author
Acknowledgements

DUTCH SUMMARY

Adaptatie van de rechter ventrikel aan chronische abnormale belasting en implicaties voor patiënten met tetralogie van Fallot

Het hart van zoogdieren bestaat uit twee harthelften: de linker hartkamer en de rechter hartkamer. De linker hartkamer pompt het bloed naar het lichaam, waarna het terugstroomt naar de rechter hartkamer. Vanuit hier wordt het de longen in gepompt, en komt het weer terug in de linker hartkamer uit. Vroeger was de rechter hartkamer het ondergeschoven kindje van de twee, omdat gedacht werd dat het functioneren van de rechter hartkamer niet van vitaal belang was, in tegenstelling tot het functioneren van de linker hartkamer. Tegenwoordig weten we dat dit onjuist is: het functioneren van de rechter hartkamer is van groot belang in vele ziektebeelden van het hart, zoals aangeboren hartafwijkingen als tetralogie van Fallot. Tetralogie van Fallot is een aangeboren hartafwijking, welke vernoemd is naar een Franse arts: Étienne Fallot. De ziekte is een syndroom dat uit de volgende vier kenmerken bestaat:

1. Vernauwing van de longslagader
2. Scheef geplaatste aorta richting de rechter hartkamer (overrijdende aorta)
3. Ventrikelseptum defect (VSD): een gat tussen de linker en rechter hartkamer
4. Verdikte hartspier van de rechter hartkamer

Zonder behandeling is dit een ziekte waar kinderen erg ziek van kunnen zijn, en op jonge leeftijd aan kunnen overlijden. Daarom is het belangrijk dat er bij voorkeur in het eerste levensjaar chirurgisch wordt ingegrepen. Tijdens de operatie wordt de vernauwing van de longslagader verminderd of opgeheven door middel van een kunststof 'patch' en wordt het VSD gesloten.

Na deze operatie wordt een patiënt met tetralogie van Fallot vaak een 'gerepareerde' tetralogie van Fallot patiënt genoemd. Het woord 'gerepareerd' suggereert dat er nu sprake is van een geheel normaal hart, maar helaas is dat niet het geval. Het hart is, tot het punt van de operatie, blootgesteld geweest aan een veel te hoge druk in de rechter hartkamer. Dit noemen we drukbelasting. Onder andere de verdikte hartspier van de rechter hartkamer is hier een gevolg van. Verder is het hart blootgesteld geweest aan een openhartoperatie, en na de operatie is de klep tussen de rechter hartkamer en de longslagader vaak lek. Dit komt doordat die klep gemaakt is voor de longslagader toen hij nog vernauwd was, maar deze klep sluit dus niet meer goed wanneer de vernauwing is opgeheven. Deze lekkende klep zorgt ervoor dat de rechter hartkamer, die voor de operatie was blootgesteld aan een verhoogde drukbelasting, nu een groter bloedvolume dan normaal moet rondpompen doordat steeds een deel van het verpompte volume terug lekt. Dit noemen we volumebelasting. De 'ruil' van drukbelasting voor volumebelasting is aanvankelijk een gunstige ruil, want in tegenstelling tot drukbelasting, wordt

volumebelasting goed getolereerd. Echter eist volumebelasting van de rechter hartkamer uiteindelijk ook zijn tol: patiënten lopen het risico op progressieve vergroting (dilatatie) van de rechter hartkamer, met mogelijk zelfs falen van de rechter kamer tot gevolg. Daarnaast hebben patiënten met tetralogie van Fallot een verhoogd risico op hartritmestoornissen, die zowel belastend als levensbedreigend kunnen zijn.

In **hoofdstuk 1b** betogen we dat een procedure die ontwikkeld is voor kinderen met tetralogie van Fallot, en die meestal de Blalock-Taussig shunt wordt genoemd, een naamsverandering moet krijgen tot de Blalock-Thomas-Taussig shunt. Vivien Thomas is namelijk een van de drie grondleggers van deze procedure, maar vanwege zijn huidskleur kreeg in de jaren '40 niet de verdiende erkenning en faam van de vernoeming van de procedure. Nu deze procedure dit jaar 75 jaar bestaat, vinden wij dit een goed moment voor een naamsverandering.

Om de uitkomsten op de lange termijn van deze patiëntengroep te verbeteren, heeft het onderzoek in dit proefschrift zich op een aantal zaken gericht. Allereerst is het van groot belang om goed te begrijpen wat er precies gebeurt in *de adaptatie van het hart op chronische abnormale belasting*. Daarnaast is het van belang om *prognostische factoren* te onderscheiden die eventuele achteruitgang of complicaties kunnen voorspellen, om daarop de behandeling te kunnen aanpassen. Ten slotte is er nog onvoldoende kennis over *verschillen tussen mannen en vrouwen* met tetralogie van Fallot, en verschillen in hun adaptatie van de rechter hartkamer.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we op systematische wijze wat er op dit moment bekend is ten aanzien van experimentele studies die volumebelasting van de rechter hartkamer bestuderen. We constateren dat een aantal mechanismen geassocieerd lijkt te zijn met rechterkamer volumebelasting. Een van de belangrijkste conclusies van deze studie is echter dat er een lacune bestaat in de kennis van deze specifieke vorm van abnormale belasting van het hart.

In **hoofdstuk 3** houden we de huidige praktijk van het normaliseren, of indexeren, van maten waarmee functie of formaat van het hart gemeten worden tegen het licht. Indexeren betekent dat een gemeten maat gedeeld wordt door een maat van lichaamsgrootte, om zo mensen of dieren van verschillend formaat te kunnen vergelijken. We concluderen dat de huidige praktijk, waarin cardiale maten vaak door tibia lengte worden gedeeld, onjuist is. We tonen aan dat er rekening gehouden moet worden met de dimensionale verhouding van maten: een driedimensionale maat (bijvoorbeeld hartgewicht) moet dus ook door een driedimensionale maat gedeeld worden, en niet door een eendimensionale maat als tibia lengte. Om dit probleem te verhelpen kan gedeeld worden door tibia lengte tot de derde macht.

Hoofdstuk 4 bestudeert een diermodel van volumebelasting van het hart, om beter inzicht te krijgen in de mechanismen die aan adaptatie volumebelasting, zoals in patiënten met tetralogie van Fallot, ten grondslag liggen. We observeren dat er in ons rat-model, waarin we één, drie en zes maanden volumebelasting onderzocht hebben, na zes maanden sprake is van ernstig klinisch hartfalen. Echter constateren we ook dat er geen sprake is van cardiale littekenvorming, ofwel fibrose. Dit is verrassend, aangezien fibrose wel in veel andere vormen van hartfalen wordt gezien, en daarom vaak beschouwd wordt als alomtegenwoordig fenomeen in eindstadium hartfalen. Deze associatie wordt dus in dit hoofdstuk betwist.

In **hoofdstuk 5** wordt een nieuw moleculair mechanisme blootgelegd dat bijdraagt aan de ziekteontwikkeling van pulmonale arteriële hypertensie. Door in dit mechanisme in te grijpen met een geneesmiddel wordt bovendien de ziekte succesvol behandeld. Omdat patiënten met pulmonale arteriële hypertensie een rechter hartkamer met drukbelasting hebben, wordt de veiligheid van ingrijpen in dit mechanisme ook getest in de context van geïsoleerde drukbelasting van de rechter ventrikel, het zelfde soort belasting waaraan patiënten met tetralogie van Fallot worden blootgesteld voorafgaand aan hun chirurgische correctie. Dit blijkt niet tot verbeterde hartfunctie te leiden, maar blijkt wel veilig en zonder schadelijke neveneffecten.

Waar **hoofdstuk 4** zich heeft gericht op lange termijn volumebelasting, zoals patiënten met tetralogie van Fallot kunnen hebben na hun chirurgische correctie op jonge leeftijd, richt **hoofdstuk 6** zich op de drukbelasting voorafgaand aan de operatie. In een diermodel op de kinderleeftijd van ratten met drukbelasting van de rechterkamer beschrijven we hoe mannetjes- en vrouwtjesratten verschillen in hun adaptatie aan deze drukbelasting. We concluderen dat vrouwtjesratten onder gelijke belasting een betere klinische status hebben dan mannetjesratten. Dit verschil ontstaat na de puberteit, wat suggereert dat geslachtshormonen hier een rol in spelen.

In **hoofdstuk 7 en 8** gebruiken we magnetic resonance imaging, ofwel MRI, van het hart om prognostische factoren te identificeren die ritmestoornissen of achteruitgang van hartfunctie kunnen voorspellen. We concluderen in **hoofdstuk 7** dat in het voorspellen van ventriculaire tachycardie, een levensbedreigende ritmestoornis, veranderingen de rechter hartkamer het meest voorspellend zijn: vergroting, achteruitgang van functie, en verdikking zijn onafhankelijke voorspellers. Daarnaast is obesitas een voorspeller voor ritmestoornissen. In **hoofdstuk 8** gebruiken we een nieuwere en meer geavanceerde methode om MRI's te analyseren, en concluderen we dat circumferentiële vervormingssnelheid van de linkerhartkamer ook voorspellend is voor ventriculaire tachycardie.

Uit de literatuur, alsook uit **hoofdstuk 6**, blijkt dat er sterke aanwijzingen zijn dat er verschillen zijn tussen mannen en vrouwen in adaptatie van de rechter hartkamer ten gunste van vrouwen. In **hoofdstuk 9** beschrijven we verschillen tussen mannen en vrouwen met tetralogie van Fallot, gebaseerd op metingen met cardiale MRI. We concluderen dat er substantiële verschillen bestaan tussen mannen en vrouwen. Zo hebben mannen grotere en zwaardere harten, ook wanneer er gecorrigeerd wordt voor lichaamsformaat. Deze verschillen zijn vergelijkbaar met verschillen in de gezonde populatie. Dit impliceert dat, wanneer een meting van rechter hartkamerformaat gebruikt wordt voor het maken van een klinische beslissing, verschillen tussen mannen en vrouwen in acht genomen moeten worden. Daarnaast constateren we dat de knijpfunctie van beide hartkamers meer aangedaan is in mannelijke patiënten, in vergelijking met vrouwelijke patiënten. Dit lijkt in overeenstemming te zijn met de literatuur en **hoofdstuk 6**.

Concluderend kan gesteld worden dat dit proefschrift bijdraagt aan het inzicht in adaptatie van de rechter hartkamer bij chronische abnormale belasting, in zowel diermodellen als klinische studies. Hiermee wordt beoogd om patiënten met een verhoogd risico beter en eerder te kunnen identificeren, en richting te geven aan toekomstige studies naar nieuwe behandelmogelijkheden. Uiteindelijk hopen we zo de uitkomsten op de lange termijn en klinische status van patiënten met tetralogie van Fallot te kunnen verbeteren.

ABOUT THE AUTHOR

Quint Hagdorn was born on the 5th of December 1992 in Groningen, where he also grew up with his younger sister and brother. After finishing his high school education cum laude at Praedinius Gymnasium in Groningen in 2010, he started studying medicine at the University of Groningen. During his bachelor, he joined medical fraternity Cambrinus, fulfilled the role of treasurer for ISCOMS (International Student Congress of (bio)Medical Sciences) and worked at the general practitioners emergency service. After obtaining his bachelor's degree, he started with his research internship at the pediatric cardiology department of the University Medical Center Groningen. This eventually resulted in an MD/PhD-trajectory, which allowed him to continue doing research. His PhD-years were alternated with years of internships, which he did in Zwolle and Deventer. He graduated from medical school in May 2018. Currently, he is working in the Meander hospital in Amersfoort, at the department of cardiology.

ACKNOWLEDGEMENTS

“Een boek eindigt met een dankwoord, dat is meestal smullen geblazen. Ineens blijkt de schrijver voor wie je bijna respect had gekregen een labiel weekdier, die alles nóóit voor elkaar had gekregen zonder de hulp van duizenden mensen die zich toevallig in de omgeving van die persoon bevonden.” Paulien Cornelisse in: Taal is zeg maar echt mijn ding, 2009, p211-212.

Dat heeft ze goed gezegd: uiteraard had ik als labiel weekdier het afronden van dit proefschrift nooit voor elkaar gekregen zonder veel hulp en inspiratie van heel veel mensen. Graag wil ik iedereen bedanken die ook maar enige rol heeft gespeeld in de onderzoeken waaraan ik heb meegewerkt, of alles daaromheen. In het bijzonder wil ik onderstaande mensen bedanken.

Allereerst prof. dr. R.M.F. Berger. Beste Rolf, ik ben werkelijk diep onder de indruk van jouw onuitputtelijke streven naar kwalitatief hoogstaand onderzoek. Je hebt me vanaf het begin uitgedaagd en gestimuleerd om het maximale uit onze studies en uit mezelf te halen, en ik denk dat ik mijn hele carrière plezier zal hebben van de denkwijze die je me hebt bijgebracht. Voor de kansen en het vertrouwen dat je me gegeven hebt ben ik zeer dankbaar.

Prof. dr. R.A. de Boer. Rudolf, jouw doelgerichtheid en sturing over wat goed en haalbaar is zijn ontzettend stimulerend en hebben mijn experimentele studies veel beter gemaakt. Je interesse in mijn vervolgstappen en de bereidheid om daarbij te helpen waardeer ik zeer.

Dr. T.P. Willems. Tineke, wat heb ik het ontzettend inspirerend en aanmoedigend gevonden hoe jij altijd beschikbaar en enthousiast was om te kunnen sparren over onze studies. Even langslopen in de verslagtuin of je kamer was altijd mogelijk. Ik heb het enorm gewaardeerd hoe trots jij altijd was en bent op wat we samen hebben kunnen neerzetten.

Dear prof. dr. P. van der Harst, prof. dr. G.P. Diller and prof. dr. D. de Wolf, members of the assessment committee of this thesis, I sincerely thank you for reading and assessing this thesis.

Dr. B. Bartelds. Beatrijs, ik wil je enorm bedanken voor alle hulp en samenwerking met het ontwerpen en schrijven van de MD/PhD aanvraag en de begeleiding in de eerste fase van mijn promotietraject. Jouw enthousiasme voor experimenteel onderzoek en indrukwekkende kennis van basic cardiology hebben mij erg vooruit geholpen en een betere onderzoeker gemaakt.

Guido, graag wil ik je allereerst bedanken voor je grenzeloze inzet ten tijde van het schrijven van onze systematic review. Niet alleen is dit een mooi hoofdstuk geworden in onze boekjes, ons nachtwerk in die tijd heeft er ook voor gezorgd dat ik überhaupt heb kunnen solliciteren

voor de MD/PhD commissie. Als vanzelfsprekend nam je de tijdsdruk van mijn deadline ook op je en hebben we samen dit stuk af gekregen. Dank!!

Daarnaast wil ik alle mede-onderzoekers bedanken, ik ben ontzettend blij dat ik altijd zo veel leuke directe collega's gehad heb! Anne-Marie, Guido en Diederik, in 2016-2017 bezetten wij de RechterKamer: ik denk dat we elkaar echt vooruit hebben geholpen met onze diermodellen en het opzetten van experimenten. Zonder jullie had ik nooit zo snel zelfstandig een dierproef kunnen uitvoeren, en ik denk dat ons veelvuldige overleg over bijvoorbeeld echo's en PV-loops onmisbaar zijn geweest. Daarnaast was het met onze Christmasroom of the year, prachtige foto's, kunstwerken en torens met koffiebekers altijd bijzonder gezellig in de kamer! #science

Marlies en Sophie, met jullie als meest vaste RechterKamer bewoners in 2018-2019 is dit jaar weer heel anders geworden dan het eerste jaar, maar minstens zo leuk. Van jullie beiden heb ik veel nieuwe inzichten gekregen over klinisch / database onderzoek, en jullie beter leren kennen in voor en tegenspoed heeft dit jaar echt veel meer inhoud gegeven. Bedankt!

En dan zijn er natuurlijk nog een heleboel zeer gewaardeerde onderzoeks- en kindercardio-collega's: Tom, Floris-Jan, Sanne, Graziëlla, Johan, Iris, Emmanouil, Iris, Fatema, Lysanne, Willemijn, Djoeke, Menno, Reinout, Mark-Jan: dank!!

Een diepe buiging voor de microchirurgen van het dierenlab: Michel, Annemieke, Daryll en Bianca! Zonder jullie zouden de experimentele studies absoluut niet mogelijk geweest zijn. Jullie expertise is onovertroffen en onbetaalbaar. Dank voor jullie hulp en leuke CDP-dagen!

Babu Kurakula and Marie-José Goumans: thank you both for the exciting collaboration, both on the PAH / PAB experiments and the long-term volume load experiments! Your expertise and enthusiasm has proven to be invaluable.

To our co-authors from Stanford University, dr. Frandics Chan, dr. Scott Ceresnak and dr. George Lui, I would sincerely like to express my gratitude for the collaboration on the CMR database. What a coincidence that dr. Ceresnak appeared to stay in the same hotel in Sevilla during the AEPC! It would be nice to meet dr. Chan and dr. Lui in the future, maybe also somewhere at a conference.

Dr. J.P. van Melle, ook erg bedankt voor de waardevolle input en samenwerking rondom de Fallot studies!

Niek en Thomas: wat geweldig om met jullie boven drie stukken in dit proefschrift te staan! Heel leuk hoe dat tot stand is gekomen, dank daarvoor!

Iedereen van het experimentele cardio lab bedankt voor het samen vormen inspirerend en kwalitatief hoogstaand lab. Met name wil ik dr. H.H.W. Silljé, Herman, érg bedanken. Jouw feedback, sturing en hulp waardeer ik zeer. Daarnaast Janny, Martin, Silke, Marloes, Danielle voor alle ondersteuning, en Arnold en Tim voor de leuke samenwerking rondom het indexeren manuscript!

Medis Medical Imaging Systems: graag wil ik hier mijn dankbaarheid laten blijken voor de goede en laagdrempelige samenwerking: zonder de door jullie ter beschikking gestelde software waren de CMR-hoofdstukken uit dit proefschrift niet mogelijk geweest!

Junior Scientific Masterclass: zonder de honorering van mijn MD/PhD aanvraag was deze promotie er niet geweest. Hartelijk dank!

Monique Veldhuizen, menig promovendus / promovenda heeft het al gezegd: wat ben jij ontzettend onmisbaar voor het doen van promotieonderzoek op onze afdeling! Dank voor alle hulp en ondersteuning.

Daniëlle Balk, mijn heldin van Persoonlijk Proefschrift die dit boekje ontworpen en vormgegeven heeft: heel fijn hoe we hebben kunnen samenwerken. Het resultaat is top!

Vincent en Daan: koffie? Top dat Vincents en mijn kamer, en Daans kinderzjiruzjie kantoor, zo dicht bij elkaar zaten. Zakken tuinaarde naar Hoogeveen, Veroletti mails en gemeentelijke brieven waren toch wel hoogtepuntjes in het triade-tijdperk! En dan natuurlijk nog aan alle andere jongens van Medisch Heren Dispuut Cambrinus: bedankt voor een geweldige studententijd!

Familie, zonder jullie was ik natuurlijk nooit geweest waar ik nu ben. Lieve ouders, jullie onvoorwaardelijke steun lijkt altijd zo vanzelfsprekend, maar naarmate ik ouder word krijg ik hier steeds meer bewondering voor. Door alle vrijheden en support die jullie Eva, Job en mij hebben gegeven hebben wij echt kunnen nastreven wat wij zelf willen. Dat ik nooit een boek las of uit kreeg was altijd – met een knipoog – een doorn in jullie oog, maar die bal kan ik nu terugkaatsen: probeer dit boekje maar eens uit te lezen! Job en Eef, bedankt voor jullie oprechte interesse in wat ik doe en gedaan heb, ik ben echt gelukkig met zo'n broer en zus. Henk & Irene, Bram & Kirsten, Simone & Arnold, en natuurlijk Jesse, mijn 'verworven' familie: enorm bedankt voor jullie support en vertrouwen! En last but not least: oma Diny! Met jou is het nooit saai, en ik ben heel blij en trots dat ik jou dit boekje kan laten zien!

Lieve Frederieke, je hebt me bewust en onbewust fantastisch geholpen om dit proefschrift af te krijgen, met veel geduld en vertrouwen. Dat wij elkaar via collega Anne-Marie hebben leren kennen is natuurlijk het mooiste resultaat van dit hele traject! Ik ben blij dat we nu zo goed op onze plek zitten in Utrecht. Heel erg bedankt, ik hou van je!