

DANKWOORD

Na een intense periode van ruim 4 jaar mag ik dan nu het afsluitende hoofdstuk van mijn proefschrift schrijven, het dankwoord. Het was een ontzettend leuke en uitdagende tijd waarin ik veel heb geleerd op zowel wetenschappelijk als persoonlijk vlak, veel heb gezien van de wereld en nieuwe vriendschappen heb gesloten. Bij het schrijven van een dankwoord kom je er eigenlijk pas achter hoe ontzettend veel personen hebben bijgedragen aan een promotietraject. Ik zal proberen om niemand over het hoofd te zien. Allereerst wil ik alle patiënten bedanken die bereid waren mee te doen aan dit onderzoek. Door de langdurige PET en MRI scan protocollen en alle extra metingen rondom de ICD implantatie was dit een hele belasting!

Vervolgens wil ik mijn promotieteam bedanken. Mijn promotor, prof. dr. A.C. van Rossum, beste Bert, dank voor het bieden van de mogelijkheid om te promoveren en het vertrouwen wat je mij hierbij hebt gegeven. Jouw inspanningen als hoofd van de afdeling cardiologie dragen bij aan het leveren van topklinische zorg, hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek en een zeer prettige werksfeer.

Mijn copromotor, dr. C.P. Allaart, beste Cor, als een echte duizendpoot was jij gedurende een groot deel van mijn promotietraject zowel elektrofysioloog als interventiecardioloog op hoog niveau en daarnaast bedrijf jij met plezier de wetenschap. Ik heb daar veel bewondering voor. Ondanks jouw drukke schema in de kliniek was er altijd veel ruimte om samen te sparren over wetenschappelijke vraagstukken, voor jouw kritische blik op de manuscripten, en voor het oplossen van soms ingewikkelde logistieke problemen rondom nieuwe patiënt inclusies. Ik ben jou veel dank verschuldigd voor de totstandkoming van dit proefschrift.

Mijn copromotor, dr. P. Knaapen, beste Paul, ook jou ben ik zeer veel dank verschuldigd. Jij hebt al vroeg in mijn promotietraject mij een schop gegeven in de juiste richting. Jouw enthousiasme voor de wetenschap is heel aanstekelijk. Op unieke wijze wist je mij, maar ook alle andere onderzoekers, altijd te stimuleren om alles uit de kast te halen. Ik heb veel geleerd van jouw systematische aanpak en schrijftalent die de papers absoluut tot een hoger niveau hebben getild. Met plezier denk ik terug aan de overlegmiddagen waarin de manuscripten en abstracts werden doorgenomen, vaak eindigend in een gezellige borrel in de Basket, of gewoon op de kamer.

In addition, I would like to thank the members of my reading committee, prof. dr. C. Boer, prof. dr. F.M. Bengel, prof. dr. A.A.M. Wilde, prof. dr. D.J. van Veldhuisen, prof. dr. R. Boellaard, and dr. R. Nijveldt for their reading and critical judgement of this thesis and for visiting Amsterdam to participate in the ceremony.

Stefan de Haan, dankzij jouw inzet is dit onderzoek van de grond gekomen. In 2011 heb ik jou opgevolgd en dit onderzoek mogen overnemen waarna we door de jaren heen veel hebben samengewerkt. Wat mooi dat wij nu samen mogen promoveren!

Van de afdeling nucleaire geneeskunde en PET research wil ik in het bijzonder de volgende personen bedanken. Prof. dr. A.A. Lammertsma, beste Adriaan, bedankt voor de tijd die je hebt geïnvesteerd in de kritische beoordeling van mijn abstracts en manuscripten. Van jouw commentaren op zowel inhoudelijk als taalkundig vlak heb ik veel geleerd. Hans Harms, ontelbare uren ben ik bezig geweest om pixel voor pixel alle PET scans uit te werken met jouw software. Dankzij jouw vrijwel dagelijkse bereikbaarheid voor hulp en troubleshooting is dit proces vele malen sneller verlopen! Ik heb veel van jou geleerd over de fysische achtergrond van de PET. Door jouw oprechte interesse in de klinische tak van dit onderzoek was je een fijne sparringpartner en zaten we vaak op een lijn. Ook Marc Huisman wil ik bedanken voor de wetenschappelijke bijdrage aan dit onderzoek. Uiteraard was dit onderzoek niet mogelijk geweest zonder een perfecte uitvoering van het geavanceerde PET protocol. Hiervoor wil ik graag alle PA's en MNW'ers bedanken: Esther, Judith, Robin, Amina, Nghi, Nasserah, Elchien, Annemiek en Femke en natuurlijk ook de analisten Robert, Kevin en Henri.

Graag wil ik de MRI cardiologen bedanken die hebben bijgedragen aan dit onderzoek. Aernout Beek, jij hebt de MRI-tak van dit onderzoek grotendeels gecoördineerd. Dankzij jou verliepen de MRI scans als een trein en was het altijd haalbaar om deze vlak voor de device implantaties te plannen. Robin Nijveldt, dank voor jouw altijd vlotte en scherpe feedback op de MRI manuscripten, maar ook voor de wijze carrière adviezen (al vanaf mijn coschappen) waardoor ik nu op de juiste plek terecht ben gekomen. Ramon van Loon en alle andere MRI fellows wil ik bedanken voor het maken en beoordelen van de studie MRI scans en natuurlijk de gezelligheid hierbij. Uiteraard was de uitvoering van alle MRI scans niet mogelijk geweest zonder hulp van alle MRI laboranten, dank jullie wel!

Graag wil ik de volgende personen van het ritme team bedanken. Carel de Cock, Michiel Kemme en Thijs Hendriks, ook Giovanni Tahapary, veel dank voor jullie hulp bij het includeren van patiënten, de logistiek rondom en natuurlijk het verrichten van de ICD implantaties en het elektrofysiologisch onderzoek. Daarnaast heb ik veel geleerd van de leuke onderwijsmomenten tijdens de ritme team besprekingen! Saskia Elshout, zonder jouw inspanningen was mijn promotietraject een stuk minder soepel verlopen. Je hebt mij veel werk uithanden genomen door de hulp bij het includeren en begeleiden van studie patiënten en het uitvoeren van vele autonome functietesten. Uiteraard wil ik ook de device technici bedanken voor de ondersteuning rondom de implantaties en follow-up van de studie patiënten: Noortje, Marjolein, Mindel, Eva, Rene en Mariska. Daarnaast dank ik ook alle cathlab verpleegkundigen voor hun ondersteuning tijdens de procedures.

Veel dank gaat ook uit naar de research verpleegkundigen, Debby, Mary, Ellen en Annemarie, voor alle administratieve en logistieke ondersteuning maar vooral ook voor de gezelligheid tijdens de koffie-uurtjes en research uitjes! Debby, net als Saskia heb mij ontzettend veel geholpen in de uitvoering van met name de andere nog lopende studies die ik onder mijn hoede had zodat ik mijn tijd kon besteden aan het schrijven van dit

proefschrift. Mary, dank voor jouw hulp en meedenken met de planning van de MRI scans voor de No RIsC, dit was lang niet altijd even makkelijk! Het hartfalen team, Ron, Irene en Mirelle, dank voor de prettige samenwerking.

De echo cardiologen Otto Kamp, Karin de Boer en Thelma Konings wil ik danken voor de mogelijkheid tot het verrichten van de vele 2D en 3D echo's in het kader van het onderzoek en de beoordeling hiervan. De vele data die hierbij zijn vergaard zullen zeker nog worden gebruikt in toekomstige publicaties. Hierbij wil ik natuurlijk ook de echolaboranten, Vidya, Linda, Marian, Dennis, Mariëtte, Petra en Arnoud, bedanken voor de uitvoering van het uitgebreide echo protocol.

Alle cardiologen, arts-assistenten en verpleegkundigen van de afdeling cardiologie van het VUmc wil ik bedanken voor de fijne samenwerking tijdens dit onderzoek en alle hulp en feedback die jullie mij hebben gegeven. Jullie zijn een geweldig team en ik ben zeer blij dat ik daar deel van mag uitmaken!

Johan Karreman en Remi Schmeits wil ik danken voor de soms hoognodige ICT ondersteuning! Tevens wil ik de dames van het secretariaat bedanken voor hun ondersteuning: Sandra, Gaby, Nanny en Ciska. Uiteraard ook Els, Nicole en Karin van het interventie secretariaat, dank voor jullie hulp bij de planning van alle studiepatiënten!

Dan kom ik nu bij mijn collega onderzoekers. Ik denk dat de collega onderzoekers voor een belangrijk deel je promotietijd kunnen maken of breken. Die van mij hebben jullie zeker gemaakt! Ik wil jullie allen bedanken voor de gezelligheid op de werkvloer maar zeker ook daarbuiten, veelal in de Basket, op wintersport, congres of op de racefiets. Mijn collega onderzoekers van het ritmeteam, LiNa, Gerjan en Alwin wil ik danken voor de gezellige samenwerking en de nuttige feedback tijdens de research besprekingen. Mijn eerste kamer genoten van 5D wil ik bedanken, Ahmet, voor de gezelligheid tijdens de eindeloze uren contouren trekken en pixels klikken, Sebastiaan, voor het introduceren van het belang van een tweede computer monitor (wat niet lang daarna als standaard beschouwd werd), Monique en Henryk Jan, voor de mooie fietstochten en het overhalen om toch mee te doen met de 150 km AGR. Vervolgens mijn kamergenoten op 4D waarmee ik ontzettend veel mee heb gelachen, dartwedstrijden heb gespeeld en vaak mee op congres ben geweest. Wynand, we hebben samen heel wat afgescand bij de PET, door de jaren heen zijn we goede vrienden geworden, veel succes en plezier tijdens jouw vervolg in New York! Ibrahim, dank voor de statistische hulp, ik heb genoten van jouw humor en bewonder alle successen die je hebt geboekt met de PACIFIC. Roel, jij gaat dit succes vast en zeker opvolgen met de PACIFIC 2! Paul, je bent een top organisator, ook de privé zaken van je kamergenoten waren vaak met één telefoontje opgelost ('een bijzondere gang van zaken'). Maurits, het was jouw idee om gezamenlijk een espresso machine aan te schaffen op de kamer die vandaag de dag nog overuren draait! Guus, geweldig om jou te zien groeien tot een top onderzoeker in de coronaire fysiologie! Mijn dank gaat ook uit naar de MRI onderzoekers, Lourens, Stefan Biesbroek,

Raquel, voor hun gezelligheid maar ook de hulp bij de MRI analyses. De nieuwere lichting onderzoekers Nina, Gladys, Stefan Schumacher, Rahana, Michiel en Matthijs, wens ik veel succes met jullie promotietijd! Trialartsen Jailen, Henk, Natalia, veel succes met jullie vervolg in de wetenschap danwel kliniek! De student onderzoekers Marjolein, Mehran en Anne-Lotte wil ik danken voor hun werk en bijdrage aan dit proefschrift. Anne-Lotte, jij gaat binnenkort beginnen als mijn opvolgster, veel succes toegewenst!

Aangezien promoveren ook soms de nodige vrije tijd in beslag neemt wil ik een aantal personen buiten het ziekenhuis bedanken. Allereerst mijn vaste vriendengroep, Jules, Merel, Jasper, Marianne, Jelle, Peter, Evelien, Elvira, Astrid, Douwe, Wieteke, Hans, Robert, ook Emiel en Claudia, dank voor alle gezellige avonden, borrels, etentjes, vakanties die me hielpen ontspannen wanneer ik weer eens gestrest was. Machteld, dank voor jouw inspanningen voor de lay-out van dit proefschrift.

Mijn paranimfen, Daniel Mol en Myrthe van Ravenzwaaij. Daniel, we hebben elkaar leren kennen toen ik coassistent was en jij CCU verpleegkundige. Inmiddels heb je je ontwikkeld tot een van de betere elektrofysiologische technici met veel wetenschappelijke ambities. Ik wil je bedanken voor de hechte vriendschap die we hebben opgebouwd en ben trots dat jij mijn paranimf bent! Myrthe, rond mijn 11^e werden wij ineens stief broer en zus, hebben veel samen meegemaakt, samen naar de middelbare school, samen studeren in de VU, ik geneeskunde, jij rechten. We hebben een hechte band opgebouwd die niet te onderscheiden is van 'echte' broers en zussen. Wat mooi dat jij mijn paranimf bent!

Lieve Guido en Sylvie, Sander, kleine Iris en Benjamin, lieve Tim, dank voor jullie steun en alle gezelligheid! Guido en Tim, twee stiefbroers uit verschillende gezinnen, ik ben blij dat ook jullie in mijn leven als oorspronkelijk enigst kind zijn gekomen. Ik denk dat dit een hele verrijking is geweest van mijn jeugd en opvoeding.

Lieve Papa en Trudy, lieve Mama en Herman, ik wil jullie allen bedanken voor de onvoorwaardelijke liefde en steun die jullie mij hebben gegeven, voor jullie interesse in mijn werk en onderzoek, voor alle gezellige avonden met leuke discussies en luchtige humor waarna ik altijd weer ontspannen naar huis ging. Pap, we hebben een bijzondere band samen, dank voor de vele gezellige etentjes samen in Amsterdam waarbij je me altijd geweldig hebt gestimuleerd en gecoacht om de juiste richting in te slaan. Mam, ook onze band is heel speciaal, je hebt er altijd voor gezorgd dat ik met beide benen op de grond bleef staan, je hebt me ontzettend gesteund, ik ken niemand die zo liefdevol en zorgzaam is als jij!

Lieve Charlotte, wat ben ik blij en trots met zo'n geweldige vriendin! Vlak voor de start van dit onderzoek ben jij in mijn leven gekomen. In drukke periodes wanneer ik (te) veel met mijn gedachten bij het werk was, stond je altijd klaar voor me met jouw liefde en zorg. We hebben een geweldige tijd samen, veel mooie reizen gemaakt. Ik weet zeker dat de toekomst ons nog veel meer moois gaat brengen, ik hou van je!

CURRICULUM VITAE

Mischa Rijnierse was born in Amsterdam, the Netherlands, on May 16th 1986. In 2004 he completed the pre-university secondary education (VWO) at the csg Jan Arentsz in Alkmaar, and started his study of Medicine at VU University in Amsterdam. During the study, he became fascinated by cardiology and research and decided to follow the graduation profile heart and vascular diseases. In 2011, he graduated in Medicine with honor and subsequently started as a resident in cardiology under the supervision of dr. W.G. de Voogt. In December 2011, he returned to the VU University Medical Center in Amsterdam to start with a PhD program (Non-invasive risk stratification for ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy) at the cardiology department under direct supervision of dr. C.P. Allaart and dr. P. Knaapen (promotor: prof.dr. A.C. van Rossum). The results of the research conducted during this PhD program are described in this thesis. From January 2016, he has worked as a Cardiology resident at the VU University Medical Center and from October 2016 he will start his medical specialty training in Cardiology.

CURRICULUM VITAE

Mischa Rijnierse werd geboren in Amsterdam op 16 mei 1986. In 2004 behaalde hij het VWO diploma aan het csg Jan Arentsz te Alkmaar waarna hij begon met de studie Geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Al vroeg in de studie raakte hij gefascineerd door de cardiologie en het wetenschappelijk onderzoek en besloot het afstudeerprofiel hart- en vaatziekten te volgen. Hij behaalde zowel het doctoraal- als het artsexamen cum laude waarna hij in 2011 begon als arts-assistent cardiologie in het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis te Amsterdam onder supervisie van opleider dr. W.G. de Voogt. Eind 2011 keerde hij terug naar het VU Medisch Centrum te Amsterdam om te starten met een promotietraject (Non-invasive risk stratification for ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy) op de afdeling cardiologie onder directe begeleiding van dr. C.P. Allaart en dr. P. Knaapen (promotor: prof.dr. A.C. van Rossum). De resultaten van het promotieonderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Sinds begin 2016 is hij werkzaam als arts-assistent cardiologie in het VU medisch centrum onder supervisie van opleider dr. G. Veen waar hij per 1 oktober 2016 zal starten met de opleiding tot cardioloog.

LIST OF PUBLICATIONS

1. **Rijnierse MT**, Kamali Sadeghian M, Schuurmans Stekhoven S, Biesbroek PS, van der Lingen AC, van de Ven PM, van Rossum AC, Nijveldt R, Allaart CP. Left atrial emptying fraction predicts ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Submitted*.
2. Mol D, **Rijnierse MT**, de Ruiter GS. Is something hidden during tachycardia? *Neth Heart J*. 2016 Sep 1. [Epub ahead of print]
3. Stuijtzand WJ, Driessen RS, Raijmakers PG, **Rijnierse MT**, Maeremans J, Hollander MR, Lammertsma AA, van Rossum AC, Dens J, Nap A, van Royen N, Knaapen P. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep 1. [Epub ahead of print]
4. Harms HJ, Huisman MC, **Rijnierse MT**, Greuter H, Hsieh YL, de Haan S, Schuit RC, Knaapen P, Lubberink M, Lammertsma AA. Noninvasive Quantification of Myocardial 11C-Meta-Hydroxyephedrine Kinetics. *J Nucl Med*. 2016 Sep;57(9):1376-81.
5. Driessen RS, van Timmeren JE, Stuijtzand WJ, **Rijnierse MT**, Danad I, Raijmakers PG, Beek AM, van Rossum AC, Nijveldt R, Lammertsma AA, Harms HJ, Huisman MC, Knaapen P. Measurement of LV Volumes and Function Using Oxygen-15 Water-Gated PET and Comparison With CMR Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr 7. [Epub ahead of print]
6. **Rijnierse MT**, Allaart CP, de Haan S, Harms HJ, Huisman MC, Beek AM, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P. Non-invasive imaging to identify susceptibility for ventricular arrhythmias in ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2016 Jun1; 102(11):832-40.
7. **Rijnierse MT**, Allaart CP, Knaapen P. Principles and techniques of imaging in identifying the substrate of ventricular arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2016 Apr;23(2):218-34.
8. de Haan S, **Rijnierse MT**, Harms HJ, Verberne HJ, Lammertsma AA, Huisman MC, Windhorst AD, van Rossum AC, Allaart CP, Knaapen P. Myocardial denervation coincides with scar heterogeneity in ischemic cardiomyopathy: A PET and CMR study. *J Nucl Cardiol*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
9. Harms HJ, de Haan S, Knaapen P, Allaart CP, **Rijnierse MT**, Schuit RC, Windhorst AD, Lammertsma AA, Huisman MC, Lubberink M. Quantification of [¹¹C]-meta-hydroxyephedrine uptake in human myocardium. *EJNMMI Res*. 2014 Dec;4(1):52.
10. **Rijnierse MT**, van der Lingen AL, Weiland MT, de Haan S, Nijveldt R, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Clinical Impact of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Versus Echocardiography-Guided Patient Selection for Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):406-12.

11. **Rijnierse MT**, Allaart CP, de Haan S, Harms HJ, Huisman MC, Wu L, Beek AM, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P. Sympathetic denervation is associated with microvascular dysfunction in non-infarcted myocardium in patients with cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;16(7):788-98.
12. Stuijtzand WJ, Uusitalo V, Kero T, Danad I, **Rijnierse MT**, Saraste A, Raijmakers PG, Lammertsma AA, Harms HJ, Heymans MW, Huisman MC, Marques KM, Kajander SA, Pietilä M, Sörensen J, van Royen N, Knuuti J, Knaapen P. Relative flow reserve derived from quantitative perfusion imaging may not outperform stress myocardial blood flow for identification of hemodynamically significant coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1).
13. **Rijnierse MT**, Knaapen P. Imaging to guide ICD therapy: beware what lies beneath. *Neth Heart J*. 2014 Oct;22(10):446-8.
14. **Rijnierse MT**, de Haan S, Harms HJ, Robbers LF, Wu L, Danad I, Beek AM, Heymans MW, van Rossum AC, Lammertsma AA, Allaart CP, Knaapen P. Impaired hyperemic myocardial blood flow is associated with inducibility of ventricular arrhythmia in ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):20-30.
15. **Rijnierse MT**, Verouden NJ, de Winter RJ. Precordial R-wave reappearance predicting infarct size and myocardial recovery after acute STEMI. *Neth Heart J*. 2012 Aug;20(7-8):326-9.

