



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinical advances in cardiovascular magnetic resonance imaging and angiography**

Bosch, H.C.M. van den

### **Citation**

Bosch, H. C. M. van den. (2018, May 17). *Clinical advances in cardiovascular magnetic resonance imaging and angiography*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62047>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/62047>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/62047>

**Author:** Bosch, H.C.M. van den

**Title:** Clinical advances in cardiovascular magnetic resonance imaging and angiography

**Issue Date:** 2018-05-17

## Samenvatting en conclusies

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt, is om in de klinische praktijk nieuwe beeldvormende magnetische resonantietechnieken binnen de hart- en vaatradiologie te evalueren. Ook wordt de voorspellende waarde van nieuwe cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) technieken en nieuwe MRI (*magnetic resonance imaging*)-biomarkers bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden onderzocht.

In het eerste deel van het proefschrift ligt de nadruk op beeldvorming van het hart middels MRI.

Als algemene introductie wordt in **hoofdstuk 1** de huidige rol van MRI bij hart- en vaatziekten in de alledaagse klinische praktijk beschreven.

In **hoofdstuk 2** wordt de planning van specifieke beeldvlakken van het hart beschreven, die bij MRI-onderzoek worden gebruikt. De normale anatomie van het hart, zoals deze in beeld gebracht wordt met MRI, wordt beschreven. Daarnaast worden nieuwe ontwikkelingen van hartonderzoek, die worden uitgevoerd op (ultra)hoge magneetveldsterktes, behandeld.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de validatie van een nieuwe scansequentie, de zogenaamde *free-breathing 2D delayed-enhancement*, die gebaseerd is op een *single-shot inversion-recovery steady-state free precession* (SSFP) techniek. Deze sequentie wordt gebruikt voor het in beeld brengen en beoordelen van onder andere myocardinfarct. Deze nieuwe *free-breathing*-techniek, waarbij de patiënt tijdens de acquisitie vrij kan doorademen, wordt vergeleken met een gestandaardiseerde en reeds gevalideerde 3D gradiënt-echo-techniek (*fast field echo*, FFE). Deze *breath-hold 3D* techniek beeldt de hele linkerventrikel af, terwijl de patiënt de adem inhoudt. Beide MRI-technieken werden uitgevoerd bij 33 patiënten met verdenking op een chronisch myocardinfarct. Bij de *free-breathing 2D*-techniek wordt de ademhalingsbeweging gecorrigeerd middels triggering met behulp van een ademhalingsband. De intraclasscorrelatie voor infarctkwantificatie tussen beide *delayed-enhancement*-technieken was uitstekend (ICC=0.99 [ $p<0.01$ ]). De overeenkomst tussen de *free-breathing 2D*-techniek en de *breath-hold 3D*-techniek voor de beoordeling van de transmurale uitgebreidheid van het myocardinfarct was goed tot uitstekend (kappa varieerde tussen 0.70 en 0.96 voor alle 16 gestandaardiseerde myocardiale segmenten). De ademhalingsgetriggerde *free-breathing 2D single-shot inversion-recovery SSFP delayed-enhancement* MRI-techniek is daarom vergelijkbaar met de *breath-hold 3D gradiënt-echo inversion-recovery delayed-enhancement* MRI-techniek voor de kwantificatie van linkerventrikel infarcten. De conclusie van dit onderzoek is dat de *free-breathing 2D delayed-enhancement* MRI-techniek een snelle en betrouwbare methode is voor de beoordeling van myocardiale infarcten. Deze

techniek kan functioneren als alternatieve afbeeldingstechniek indien patiënten hun adem tijdens een MRI- onderzoek niet goed kunnen inhouden.

Het tweede deel van dit proefschrift behandelt de toepassing van MRI voor het afbeelden van bloedvaten (ook wel MR-angiografie, MRA, genoemd). Eerst wordt de huidige stand van zaken van de MRA-techniek beschreven. Vervolgens worden de resultaten behandeld van een klinische studie, waarin een conventionele MRA-techniek werd vergeleken met een nieuwe en snellere opnametechniek. Daarna wordt een vergelijkingsstudie tussen MRA van de perifere vaten verricht op 1.5T (Tesla) en 3T beschreven. Deze technieken werden getest bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden. In een andere studie wordt beschreven welke MRI-biomarkers het beste het vasculaire risicoprofiel van deze patiënten weergeven. Deze patiëntengroep wordt gevolgd in de tijd. Tot slot volgen de resultaten van een vervolgonderzoek na 6 jaar waarbij de voorspellende waarde van nieuwe MRI-biomarkers op *outcome* wordt beschreven.

In het eerste deel van **hoofdstuk 4** worden de MRA-technieken beschreven die op dit moment klinisch beschikbaar zijn. Achtereenvolgens worden contrastversterkte (*contrast-enhanced*, CE) MRA-technieken en niet-contrastversterkte MRA-technieken (non-CE; respectievelijk *black-blood-* en *bright-blood-* technieken) behandeld. Daarnaast wordt een nieuwe *time-resolved 3D phase-contrast*-techniek (ook wel 4D flow MRI genoemd) beschreven. Met deze techniek en nieuw ontwikkelde visualisatiemethodes kunnen complexe bloedstromen in beeld worden gebracht. Hierbij kan aan het MRI-beeld ook kwantitatieve informatie over de hemodynamica worden toegevoegd.

In het tweede deel van dit hoofdstuk worden de huidige klinische MRA-toepassingen van verschillende anatomische gebieden beschreven. Met name wordt het MRA-onderzoek van de halsslagaders, de thoracale en abdominale aorta, nierslagaders, mesenteriale slagaders en de perifere slagaders behandeld.

In **hoofdstuk 5** wordt een nieuw, geoptimaliseerd *single-injection multi-position* CE-MRA-protocol vergeleken met een conventioneel, standaard CE-MRA-protocol. Het geoptimaliseerde *single-injection multi-position* CE-MRA-protocol maakt gebruik van nieuwe acquisitietechnieken: *sensitivity encoding* en een *random* segmentatie van de centrale k-ruimte. Voor dit vergelijkend onderzoek werden 15 patiënten met perifere arterieel vaatlijden geïnccludeerd. Bij alle patiënten werden beide MRA-protocollen verricht. De onderzoeken werden op een 1.5T MRI-scanner uitgevoerd. Ook werd bij alle patiënten een digitale subtractieangiografie (DSA) verricht. Voor de gradering van de stenosegraad fungeerde DSA als gouden standaard. In het *sensitivity-encoded* CE-MRA-protocol was de scantijd van de bekken- en bovenbeensregio korter dan in het conventionele CE-MRA-protocol en werden van het onderbeen MRI-beelden met isotrope submillimetervoxels verkregen. Voor de analyse werd de arteriële vaatboom

verdeeld in 29 segmenten. In elk segment werd de ernstigste stenosegraad gebruikt voor classificatie.

In het traject van de aorta tot de arteria poplitea toonde het *sensitivity-encoded* CE-MRA-protocol een hogere sensitiviteit voor de detectie van stenosen van 50% of hoger: 85% versus 79% voor het conventionele CE-MRA-protocol. De specificiteit van beide protocollen was bijna gelijk: 99% voor *sensitivity-encoded* CE-MRA versus 97% voor de conventionele CE-MRA. Voor de detectie van stenosen van 75% en hoger was de sensitiviteit van het *sensitivity-encoded* CE-MRA-protocol 100% versus 93% voor het conventionele CE-MRA-protocol. De detectie van een occlusie toonde een sensitiviteit van 100% voor de *sensitivity-encoded* CE-MRA en 92% voor de conventionele CE-MRA. De specificiteit voor beide protocollen was gelijk (100%). Voor de detectie van een significante (>50%) stenose in de infragenuale arteriën was de sensitiviteit van beide CE-MRA-technieken 87%. De specificiteit was statistisch significant beter voor *sensitivity-encoded* CE-MRA wanneer deze met het conventionele CE-MRA werd vergeleken (93% versus 84%,  $p < 0.001$ ). De specificiteit voor de detectie van diffuse stenosen in de arteriële segmenten was significant hoger met het *sensitivity-encoded* CE-MRA-protocol dan met het conventionele CE-MRA-protocol (100% versus 86%). De sensitiviteit was vergelijkbaar (respectievelijk 92% en 90%). Met *sensitivity-encoded* CE-MRA werden significant meer open infragenuale arteriële segmenten afgebeeld dan met DSA ( $p = 0.001$ ) en conventionele CE-MRA ( $p < 0.001$ ). Concluderend kan in dit hoofdstuk worden vastgesteld dat de diagnostische accuraatheid van stenoseclassificatie met behulp van een *single-injection multi-position* CE-MRA-protocol op 1.5T MRI verbetert wanneer *sensitivity-encoding* en een *random* segmentatie van de centrale k-ruimte worden toegepast. De acquisitie van submillimeter isotrope voxels in het traject van de onderbenen heeft tot resultaat dat meer open infragenuale arteriële segmenten kunnen worden afgebeeld als *sensitivity-encoded* CE-MRA wordt vergeleken met DSA of conventionele CE-MRA.

In **hoofdstuk 6** wordt de diagnostische nauwkeurigheid van CE-MRA verricht op een MRI-scanner met een veldsterkte van 3T vergeleken met CE-MRA verricht met een veldsterkte van 1.5T. In een prospectieve studie bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden werd de diagnostische kwaliteit van een *single-injection, three-station, moving-table*-protocol met hoge spatiële resolutie op beide veldsterktes geëvalueerd. Vergelijkbare acquisitieprotocollen en overeenkomstige contrasthoeveelheden werden gebruikt op 3T en 1.5T. Conventionele DSA fungeerde als gouden standaard. Voor dit onderzoek werden 19 patiënten met de verdenking op perifere arterieel vaatlijden geïnccludeerd. Bij alle patiënten werden op beide MRI-veldsterktes een CE-MRA onderzoek van de perifere vaten en een DSA verricht. De classificatie van stenosen kwam op beide veldsterktes sterk overeen. De stenosegraad werd hierbij vergeleken met de verrichte DSA (kappa was respectievelijk 0.96 voor 3T MRA en 0.93 voor 1.5T MRA). Voor de classificatie van een stenose groter dan 50% was de

sensitiviteit van 3T CE-MRA 99% en die van 1.5T CE-MRA 92%. De specificiteit van 3T CE-MRA was 99.5% en die van 1.5T CE-MRA 99.6%. Voor de classificatie van een stenose groter dan 75% was de sensitiviteit van 3T CE-MRA 95% en die van 1.5T CE-MRA 92%. Voor beide veldsterktes was de specificiteit 100%. Bij een gelijke contrastdosis werd op 3T gemiddeld een 3 keer hogere contrast-ruisverhouding verkregen dan op 1.5T. Dit werd gemeten op MRA-beelden van de arteria iliaca externa, arteria femoralis superficialis en de arteria poplitea van het linker- en rechterbeen. De sensitiviteit en specificiteit voor stenoseclassificatie van 3T en 1.5T *single-injection* CE-MRA met een *three-station moving-table* techniek gaf een vergelijkbare, uitstekende overeenkomst met DSA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. De conclusie van dit onderzoek is dat 3T en 1.5T CE-MRA met vergelijkbare acquisitieprotocollen en dezelfde contrast-hoeveelheid in de dagelijkse, klinische praktijk onderling uitwisselbaar zijn, omdat de diagnostische kwaliteit van beide technieken vergelijkbaar is.

**Hoofdstuk 7** evalueert prospectief de associatie tussen de stijfheid van de aortawand en de ernst van perifeer arterieel vaatlijden. In dit onderzoek werd de stijfheid van de aortawand gemeten met de *pulse wave velocity* (PWV, de golfsnelheid van de systolische golf) bepaald in de distale aorta. De associatie tussen de stijfheid van de aortawand en de ernst van perifeer arterieel vaatlijden werd vergeleken met andere markers van atherosclerose gemeten in - ten opzichte van de perifere vaten - verder afgelegen vasculaire gebieden, zoals de PWV in de proximale aorta en de vaatwanddikte van de linker arteria carotis communis. In de *work-up* van perifeer arterieel vaatlijden werd bij 42 patiënten een MRI-onderzoek verricht op een 3T-scanner. De PWV werd in twee trajecten gemeten: tussen de aorta ascendens en descendens (in dit hoofdstuk de 'proximale aorta' genoemd) en tussen de aorta descendens en de distale aorta abdominalis ('distale aorta'). Ook werd bij alle patiënten een CE-MRA van het gehele lichaam gemaakt en tevens werd de carotisvaatwand met MRI afgebeeld. De ernst van stenosen in de perifere arteriën correleerde goed met de PWV in de distale aorta ( $r \geq 0.64$ ), maar minder goed met de PWV in de proximale aorta ( $r \leq 0.48$ ). De genormaliseerde carotisvaatwandindex (NWI) toonde geen associatie met de ernst van de stenosen in de perifere arteriën en ook niet met de PWV in de proximale of distale aorta. Na correctie voor leeftijd en geslacht bleef de correlatie tussen de ernst van de stenosen en de distale aorta PWV statistisch significant. De conclusie van dit hoofdstuk is dat bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden de ernst van stenosen in de perifere arteriën goed correleert met de PWV gemeten in de distale aorta. De correlatie is echter minder goed met andere markers, die gemeten zijn in verder afgelegen vasculaire gebieden, zoals de PWV in de proximale aorta en de carotisvaatwanddikte. Alleen de correlatie tussen de ernst van de arteriële stenosen en de distale aorta PWV blijft statistisch significant na correctie voor leeftijd en geslacht. Deze associatie tussen aortawandstijfheid en de ernst van de

stenosen in een vasculair gebied dat direct aansluit op dit aortasegment suggereert dat bij de klinische evaluatie van patiënten met perifeer arterieel vaatlijden er een specifieke lokale evaluatie van vasculaire afwijkingen vereist is om een volledig vasculair risicoprofiel te kunnen bepalen.

In **hoofdstuk 8** wordt prospectief de voorspellende waarde van verscheidene cardiovasculaire MRI-biomarkers onderzocht op *outcome* bij patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. De voorspellende waarde van MRI-biomarkers wordt vergeleken met die van meer traditionele risicofactoren, zoals leeftijd, geslacht, BMI (body mass index), hoge bloeddruk, diabetes mellitus, de concentratie van triglyceriden en *high-density* lipoproteïnen in bloed, de enkel-armindex (ABI) en de Fontaine-classificatie. In deze studie werden 42 opeenvolgende patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden geïncludeerd. Aan het begin van de studie ondergingen alle patiënten een uitgebreid cardiovasculair MRI-onderzoek. Dit MRI-onderzoek bestond uit een CE-MRA van de perifere arteriële vaten, beeldvorming van de vaatwand van de halsslagader, *cardiac cine imaging* voor de kwantificatie van linkerventrikelvolume, -massa en -functie en de PWV van de aorta als maat voor de aortavaatwandstijfheid. Na 6 jaar werden de klinische gegevens van deze patiëntengroep geëvalueerd. Er werd onderzocht welke cardiovasculaire MRI-biomarkers of traditionele risicofactoren onafhankelijke voorspellers waren voor mortaliteit en cardiale of cerebrale morbiditeit.

Voor mortaliteit waren leeftijd, diabetes mellitus, MRA-stenoseclassificatie en PWV van de distale aorta significante voorspellers. Echter, alleen de MRA-stenoseclassificatie was een onafhankelijke significante voorspeller (beta  $3.0 \pm$  standard error 1.3,  $p=0.02$ ). PWV van de distale aorta, leeftijd en diabetes mellitus waren gerelateerd aan de MRA-stenoseclassificatie, maar waren alle geen onafhankelijke significante voorspellers.

Linkerventrikeljectiefractie (LVEF) en MRA-stenoseclassificatie waren geassocieerd met cardiale morbiditeit, maar alleen LVEF bleek een onafhankelijke significante voorspeller (beta  $-0.14 \pm 0.05$ ,  $p=0.005$ ). Voor cerebrale morbiditeit was alleen diabetes mellitus een onafhankelijke significante voorspeller (beta  $2.8 \pm 1.3$ ,  $p=0.03$ ).

De conclusie van dit hoofdstuk is dat cardiovasculaire MRI-biomarkers, die de ernst van stenosen, aortavaatwandstijfheid en linkerventrikelfunctie representeren, een rol spelen in de prognose van *outcome* bij symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden.

## Conclusies

Cardiovasculaire MRI is een belangrijke niet-invasieve beeldvormende techniek die wordt gebruikt voor het stellen van de diagnose, de klinische *work-up* en het maken van een behandelplan bij patiënten met verdenking op een cardiovasculair ziektebeeld. Het is een nauwkeurige en betrouwbare onderzoeksmethode, die belangrijke informatie verstrekt zonder gebruik te maken van ioniserende straling.

In de studies die in dit proefschrift worden beschreven, worden nieuwe cardiovasculaire MRI-technieken in de klinische praktijk geëvalueerd en wordt de voorspellende waarde van nieuwe MRI-biomarkers onderzocht bij patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden.

Nieuwe technische ontwikkelingen verbeteren en verruimen de klinische toepassingen van cardiovasculaire MRI in de dagelijkse praktijk. In dit proefschrift wordt een nieuwe, snelle *free-breathing 2D delayed-enhancement* MRI-sequentie beschreven. Deze nieuwe techniek werd gevalideerd en blijkt een betrouwbare methode voor het aantonen van myocardiale infarctie. Daarnaast maken nieuwe technische ontwikkelingen het mogelijk om een *single-injection, three-station, moving-table* MRA-protocol op 3T te verrichten, dat een vergelijkbare diagnostische betrouwbaarheid heeft als 1.5T MRA. Bovendien verbetert de acquisitie van submillimeter isotrope voxels van de onderbenen de diagnostische accuraatheid en beeldt meer open infragenuale arteriële segmenten af.

Ook wordt beschreven dat nieuwe MRI biomarkers, zoals de PWV in de distale aorta, statistisch significant correleren met de ernst van stenosen bij patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. Ten slotte wordt beschreven dat MRI-biomarkers, zoals de aortavaatwandstijfheid en linkerventrikelfunctie, een rol spelen in de prognose van *outcome* bij symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. Incorporatie van de nieuwe – in dit proefschrift beschreven – MRI-biomarkers in de klinische *work-up* van patiënten met perifeer arterieel vaatlijden kan een belangrijke rol gaan spelen voor het verkrijgen van een volledig vasculair risicoprofiel en uiteindelijk een gunstige bijdrage leveren aan de zorg voor deze patiëntengroep.