

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38453> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Veltman, Caroline Emma

Title: Prognostic value of coronary anatomy and myocardial innervation imaging in cardiac disease

Issue Date: 2016-03-10

Samenvatting en Conclusies



Ondanks de verbeteringen in de behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten in de afgelopen decennia, blijven hart- en vaatziekten een belangrijk gezondheidsprobleem vormen in de Westerse wereld, met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Binnen de groep van hart- en vaatziekten is coronairlijden leidend tot een acuut myocardinfarct, de grootste veroorzaker van overlijden, waarbij het verantwoordelijk is voor ongeveer 12% van al het overlijden wereldwijd.

De patiëntpopulatie die we tegenkomen in de cardiologiepraktijk is in de loop der jaren veranderd. Niet alleen het aantal patiënten met coronairlijden neemt toe, maar vanwege de verbeterde behandeling van een acuut hartinfarct en daarmee verbeterde overleving, is het aantal patiënten met ischemisch hartfalen toegenomen. Bovendien hebben er binnen de cardiothoracale chirurgie veel ontwikkelingen plaatsgevonden, waardoor het aantal volwassen patiënten met congenitale hartziekten tevens toegenomen is.

Het stellen van de juiste diagnose, evenals een goede evaluatie van de cardiale functie, is cruciaal voor het starten van de goede behandeling. Daarom is er de afgelopen jaren veel geïnvesteerd in de ontwikkeling van cardiale beeldvorming om de groeiende patiëntpopulatie beter in kaart te brengen. Als gevolg daarvan is er nu een groot aantal verschillende beeldvormingstechnieken beschikbaar in de dagelijkse cardiologiepraktijk. Aan de hand van de verkregen informatie wordt er vaak een verdeling gemaakt in twee groepen: anatomische en functionele beeldvorming. Anatomische beeldvorming focust zich voornamelijk op de visualisatie van de coronairen, atherosclerotische plaques en myocard structuur. Functionele beeldvorming richt zich onder andere op myocard perfusie, de contractiliteit van de hartspeer en het in beeld brengen van de sympathische innervatie van het myocard.

Computed tomografie (CT) coronair angiografie is een belangrijk voorbeeld van anatomische beeldvorming, waarbij atherosclerose vorming en vernauwingen in de coronairen op een gedetailleerde en niet-invasie manier weergegeven kunnen worden. Bovendien verstrekt CT coronair angiografie naast deze informatie ook een duidelijk beeld van de coronair anatomie in relatie tot de grote vaten en de coronaire dominantie.

Coronaire dominantie wordt bepaald door de coronair arterie van waaruit de posterior descenderende arterie (PDA), of posterior interventriculaire arterie ontspringt. In ongeveer 88% van de gevallen is dit de rechter coronair arterie (RCA) en is er dus sprake van een rechts dominante coronaire circulatie. Een links dominant coronair systeem, waarbij de PDA vanuit de linker circumflex arterie (LCx) ontspringt, komt minder vaak voor, met een prevalentie van ongeveer 7-10%. Als de PDA vanuit de RCA ontspringt, maar de grote posterolaterale zijtakken vanuit de LCx ontspringen, dan noemen we de coronaire circulatie gebalanceerd. Een gebalanceerde circulatie wordt ongeveer in 4% van de gevallen gezien.

Coronaire dominantie beïnvloedt de relatieve contributie van de verschillende coronair arteriën aan de totale bloedtoevoer naar de linker ventrikel. Met andere woorden, een vernauwing in de coronair kan in één patiënt een groter deel van het myocard in gevaar brengen dan in de andere patiënt, afhankelijk van de coronair anatomie.

De prognostische waarde van deze normale variatie in de coronair anatomie wordt in dit proefschrift onderzocht (**Deel I**). De beeldvorming die gebruikt is voor de evaluatie van de coronair anatomie is CT coronair angiografie en conventionele percutane coronair angiografie in patiënten met bekend coronairlijden of de verdenking daarop, en in patiënten met een ST-elevatie myocardinfarct (STEMI). Tevens wordt in **Deel I** de coronair anatomie geëvalueerd in volwassen patiënten met een congenitale hartaandoening. Meer specifiek hebben we gekeken naar patiënten met een transpositie van de grote vaten, die op zeer jonge leeftijd gecorrigeerd werd door middel van een arteriële switch operatie. Tijdens deze operatie worden de grote vaten, de aorta en de pulmonaal arterie, doorgenomen en in de juiste positie teruggeplaatst. De volgende zeer cruciale stap tijdens de operatie is het terugplaatsen, of herimplanteren van de coronairen in de nieuw gecreëerde aorta, ofwel 'neo-aorta'. De 'herimplantatie' van de coronairen kan op langere termijn problemen geven, zeker wanneer er een variatie in de coronair anatomie aanwezig is bij deze patiënten. De relatie tussen de aanwezigheid van een variatie in de coronaire anatomie en het risico op het krijgen van latere coronaire complicaties wordt beschreven in dit proefschrift.

Door de verbeterde overleving van patiënten na een hartinfarct en de veroudering in de samenleving, is de populatie patiënten met chronisch hartfalen gegroeid. Ondanks veel nieuwe therapeutische mogelijkheden blijft hartfalen een zeer hoge mortaliteit houden, met een sterfte percentage van ongeveer 50% binnen een periode van vijf jaar. De vraag naar een onderzoeksmethode die meer inzicht zouden kunnen geven over het risico op hartfalen progressie en het ontstaan van plotse hartdood bij deze patiëntengroep is hierdoor toegenomen. Een potentiële beeldvormingstechniek die meer inzicht zou kunnen bieden is 123-iodine metaiodobenzylguanine (123-MIBG) scintigrafie, waarbij de sympathische innervatie van het myocard in beeld wordt gebracht. **Deel II** van dit proefschrift geeft weer hoe het gebruik van cardiale MIBG scintigrafie kan worden geoptimaliseerd en daarmee zou kunnen bijdragen aan verbetering van de risico inschatting voor patiënten met hartfalen.

Deel I: Het belang van coronaire dominantie in patiënten met bekend of een verdenking op coronairlijden

In **Hoofdstuk 2** wordt de prognostische waarde van coronaire dominantie in relatie tot de aanwezigheid van belangrijk coronairlijden geëvalueerd in 1425 patiënten die verwezen werden voor CT coronair angiografie. Na het ondergaan van CT coronair angiografie werden de patiënten klinisch gevolgd gedurende een mediane follow-up periode van 2 jaar. De aanwezigheid van een links dominant coronair systeem bleek een belangrijke voorspeller voor het ontstaan van een hartinfarct en overlijden gedurende de follow-up periode. Tevens toonde de resultaten aan dat de aanwezigheid van een links dominant coronair systeem van toegevoegde voorspellende waarde was, bovenop de ernst van het aange-toonde coronairlijden en de al bekende cardiovasculaire risicofactoren. Bij de evaluatie

van een subgroep van patiënten met significant coronairlijden op CT coronair angiografie, laten de resultaten zien dat de cumulatieve incidentie voor het krijgen van toekomstig myocardinfarct of overlijden significant hoger is voor patiënten met een links dominant coronair systeem in vergelijking met patiënten met een rechts dominant systeem, met een cumulatieve incidentie van 35% versus 9.5% na 3 jaar follow-up, respectievelijk ($P < 0.001$). Bovendien toont dit onderzoek aan dat, wanneer coronair dominantie meegenomen wordt bij de beoordeling van CT coronair angiografie, naast de beoordeling van de aanwezigheid en de ernst van een vernauwing in de coronairen, de risico inschatting bij patiënten met belangrijk coronairlijden kan worden verbeterd.

Hoofdstuk 3 gaat hier nog verder op in en beschrijft de invloed van coronaire dominantie op de korte- en de lange termijn uitkomst na het doormaken van een STEMI. De beelden van de percutane coronair angiografie van 1131 STEMI patiënten werden retrospectief beoordeeld op coronaire dominantie, waarbij 971 (86%) patiënten een rechts dominant coronair systeem hadden, 102 (9%) patiënten een links dominant systeem en 58 (5%) een gebalanceerd coronair systeem. Na een follow-up periode van 5 jaar was de mortaliteit significant hoger van patiënten met een links dominant systeem in vergelijking tot patiënten met een rechts dominant coronair systeem (log-rank $P = 0.013$). Opvallend was dat patiënten met een links dominant coronair systeem zelfs een meer dan twee keer verhoogd risico hadden op overlijden binnen de eerste 30 dagen na het infarct (OR 2.51, 95% CI 1.11-5.67, $P = 0.027$). Daarbij bleek tevens dat patiënten met een links dominant coronair systeem een verhoogd risico hadden op het krijgen van een tweede hartinfarct binnen de eerste 30 dagen na de STEMI. Wanneer gekeken werd naar de subgroep patiënten die de eerste 30 dagen na de STEMI overleefden, bleek daarentegen dat coronaire dominantie niet van invloed was op de langere termijn overleving na een STEMI. Tot op heden was de kennis over de prognostische relevantie van coronaire dominantie beperkt. Dit hoofdstuk biedt nieuwe inzichten over de relatie tussen de coronaire circulatie en de klinische uitkomst na een STEMI.

Nadat in de studies beschreven in de voorgaande hoofdstukken duidelijk is geworden dat coronaire dominantie invloed heeft op de prognose, wordt in **Hoofdstuk 4** geëvalueerd of coronaire dominantie ook van invloed is op de cardiale functie in patiënten na een hartinfarct. Van in totaal 741 STEMI patiënten werd de linker ventrikel functie beoordeeld op echocardiografie 48 uur na de ziekenhuisopname en 12 maanden na het hartinfarct. Een rechts dominant, links dominant en gebalanceerd coronair systeem werd gezien in 640 (86%), 58 (8%) en 43 (6%) van de patiënten, respectievelijk. Op de baseline echocardiografie, 48 uur na de STEMI, hadden patiënten met een links dominant systeem een lagere linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) van $45 \pm 8\%$, in vergelijking met $48 \pm 9\%$ bij patiënten met een rechts dominant en $50 \pm 9\%$ bij patiënten met een gebalanceerd coronair systeem ($P = 0.03$). Tijdens het eerste jaar na STEMI was er een verbetering in de LVEF te zien bij alle patiënten, onafhankelijk van coronaire dominantie. Na een periode van 12 maanden

follow-up na STEMI, was de linker ventrikel functie vergelijkbaar tussen de verschillende coronaire dominantie groepen. In conclusie was er een klein verschil in linker ventrikel functie tussen de dominantie groepen kort na het hartinfarct, welke niet meer aanwezig was na een jaar follow-up.

In de vorige hoofdstukken is het belang van de coronair anatomie in patiënten met coronairlijden beschreven. **Hoofdstuk 5** gaat vervolgens in op de invloed van coronair anatomie op het voorkomen van afwijkende bevindingen op CT coronairen bij patiënten met een specifieke congenitale hartaandoening. Het is bekend dat bij patiënten met een congenitale hartaandoening variaties in de coronair anatomie en coronair anomalieën vaker voorkomen. In dit hoofdstuk wordt de coronair anatomie van patiënten met een transpositie van de grote vaten, gecorrigeerd door een arteriële switch operatie, bestudeerd. Zoals eerder genoemd vindt tijdens deze operatie, die kort na de geboorte plaatsvindt, een herimplantatie van de coronairen in de 'neo-aorta' plaats. In 30 volwassen patiënten, laat na de arteriële switch operatie (leeftijd 22 ± 3 jaar), werd een CT coronair angiografie gemaakt voor de evaluatie van de anatomie en eventuele abnormale bevindingen in de coronairen. Abnormale bevindingen werden gedefinieerd als: 1) de aanwezigheid van een significante vernauwing, 2) een inter-arterieel beloop van de coronair (een beloop tussen de grote vaten door) en 3) een scherpe hoek of knik in de coronair arterie bij het ontspringen vanuit de aorta. Bovendien werden de aorta-dimensies gemeten, gezien het feit dat als complicatie op latere leeftijd aortawortel dilatatie relatief vaak optreedt bij deze patiënten. Tenslotte werd tevens de hoogte van het ontspringen van de coronair vanuit de "neo-aorta" vastgesteld. Een variatie in de anatomie werd gezien in 20% van de patiënten. De meest voorkomende variatie was hierbij een Circumflex arterie die ontsprong vanuit de RCA. Alle patiënten met een variatie in de anatomie hadden abnormale bevindingen in de coronairen op CT coronair angiografie. Van belang was ook dat de aanwezigheid van abnormale bevindingen in de coronairen significant vaker werd gezien bij patiënten met een variatie in de coronair anatomie in vergelijking met patiënten met een normale coronair anatomie (100% en 29%, respectievelijk, $P=0.003$). In het bijzonder werd een scherpe hoek of knik in de coronair vaker gezien bij patiënten met een variatie van de coronair anatomie. Bij patiënten met een scherpe hoek of knik in de coronair werden significant grotere aorta-dimensies gemeten en ontsprong de coronair vanuit een hoger niveau vanuit de neo-aorta. De bevindingen beschreven in dit hoofdstuk kunnen voor een deel een verklaring vormen voor het probleem van het ontstaan van ostiale laesies in de coronairen, die relatief vaak gezien worden bij patiënten na een arteriële switch operatie.

Deel II: Het gebruik van 123-iodine metaiodobenzylguanine scintigrafie bij patiënten met chronisch hartfalen

Het myocard wordt geïnnerveerd door het autonome zenuwstelsel, bestaande uit het sympathische en parasympathische systeem. Cardiale functies, zoals de contractiliteit en

de hartfrequentie, worden hiermee bestuurd. Het sympathische zenuwstelsel is dominant in de ventrikels met norepinefrine als meest belangrijke neurotransmitter. Metaiodobenzylguanine (MIBG) is een ^{123}I iodine gelabeld norepinefrine analoog, welke visualisatie van de sympathische neuronale opname in het myocard mogelijk maakt. In patiënten met hartfalen is er een verminderde opname van ^{123}I -MIBG in het myocard. Deze verminderde opname is goed zichtbaar op de planaire opnames van ^{123}I -MIBG scintigrafie en wordt weergegeven als de hart-mediastinale (H/M) ratio. Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat deze verminderde opname, en daarmee een lagere H/M ratio, is geassocieerd met een slechtere prognose, waarbij er een hoger risico bestaat op progressie van hartfalen en plotse hartdood. Ondanks deze duidelijke prognostisch voorspellende waarde, speelt ^{123}I -MIBG scintigrafie nog een zeer bescheiden rol binnen de klinische cardiologie. Een van de redenen van de beperkte rol is het gebrek aan validatie en standaardisatie van de beeldvormingstechniek.

Derhalve wordt in **Hoofdstuk 6** de reproduceerbaarheid van ^{123}I -MIBG scintigrafie in een populatie van hartfalen patiënten onderzocht. De planaire ^{123}I -MIBG beelden van 70 hartfalen patiënten werden geanalyseerd door twee ervaren observatoren en een observator met minder ervaring in het analyseren van de beelden. Op deze manier werd aangetoond dat de mate van ervaring in het analyseren van de beelden op de uitkomst van de H/M ratio weinig invloed had en de reproduceerbaarheid in alle gevallen goed was. Dit is van belang omdat het soms moeilijk lijkt de beelden te analyseren als er erg weinig myocardiële opname van ^{123}I -MIBG is, zoals bij patiënten met zeer ernstig hartfalen. Daarom werd tevens een subgroep van patiënten met zeer ernstig hartfalen apart geanalyseerd, waarbij werd aangetoond dat zelfs in deze moeilijk te analyseren patiënten groep de metingen goed overeen kwamen. Tevens werd gedemonstreerd dat er bij de beeldanalyse een vaste vorm en grootte gebruikt kon worden voor het plaatsen van de cardiale regio, waarbij er een goede reproduceerbaarheid werd gezien. Als laatste werd ook de cardiale uitwas van ^{123}I -MIBG, de zogenaamde 'washout ratio' (WR), met twee verschillende methoden berekend, waarna de reproduceerbaarheid van de verschillende methoden werd getest. Hierbij kwam naar voren dat de methode waarbij de meest eenvoudige formule gebruikt werd, zonder achtergrond correctie, beter reproduceerbare resultaten liet zien. In conclusie, toont dit hoofdstuk aan dat cardiale ^{123}I -MIBG scintigrafie een goede reproduceerbaarheid heeft in hartfalen patiënten en de beeldanalyse gemakkelijk uitvoerbaar is. Dit bevestigt dat deze beeldvormingstechniek betrouwbaar geïmplementeerd zou kunnen worden in de dagelijkse cardiologie praktijk.

Conclusies en toekomstperspectieven

De laatste decennia hebben er grote ontwikkelingen plaatsgevonden binnen de cardiale beeldvorming. Momenteel speelt beeldvorming een belangrijke rol in de klinische behandeling van patiënten en besluitvorming in de dagelijkse cardiologie praktijk. Het

doel van dit proefschrift was het optimaliseren van de klinische bruikbaarheid van cardiale beeldvorming. Daarbij laten we zien dat bepaalde cardiale beeldvormingsmodaliteiten bijzondere voordelen hebben in specifieke patiënten groepen. De informatie over de coronair anatomie op CT coronair angiografie en conventionele angiografie heeft een belangrijke prognostische waarde, voornamelijk bij patiënten met coronairlijden. Verschillende onderzoeken die staan beschreven in dit proefschrift tonen aan dat een links dominant coronair systeem geassocieerd is met een slechtere uitkomst tijdens klinische follow-up. Bovendien wordt beschreven dat, wanneer patiënten met een links dominant systeem een STEMI doormaken, het risico op overlijden vroeg na het infarct en het risico op het krijgen van een tweede infarct verhoogd is.

De linker ventrikel ejectie fractie, gemeten middels echocardiografie, kort na de STEMI was licht verminderd bij patiënten met een links dominant systeem. Daarentegen, de langere termijn uitkomst van patiënten na een STEMI niet beïnvloed werd door coronaire dominantie en een jaar na STEMI de echocardiografie een vergelijkbare linker ventrikel-functie laat zien.

Tot op heden werd de prognostische waarde van de coronair anatomie mogelijk onderschat. Er bestaan veel 'risicomodellen' die de prognose na een STEMI 'berekenen', om op die manier de secundaire preventie bij deze patiënten te optimaliseren. In deze risicomodellen worden bekende risicofactoren, zoals leeftijd, geslacht, bloeddruk, ECG veranderingen en hartfrequentie meegenomen. Coronair anatomie wordt echter niet meegenomen in de huidige risicomodellen. Wellicht kan het toevoegen van coronair anatomie aan de bestaande risicomodellen een betere risicostratificatie opleveren voor STEMI patiënten. Dit zal echter in de toekomst verder uitgezocht moeten worden.

De informatie over de coronair anatomie, zoals beoordeeld met CT coronair angiografie, kan ook van specifieke toegevoegde waarde zijn bij patiënten met congenitale hartziekten. Dit proefschrift toont aan dat bij volwassen patiënten met een transpositie van de grote vaten, die op jonge leeftijd gecorrigeerd is met een arteriële switch operatie, variaties in de coronair anatomie relatief vaak voorkomen. Daardoor is de kans op potentieel bedreigende abnormale bevindingen in de coronairen verhoogd, waarbij voornamelijk een scherphoekige afgang van de coronair (ofwel een knik in de coronair) vaker gezien wordt. Bovendien is er een associatie met de breedte van de 'neo-aorta', die in patiënten na een arteriële switch operatie vaak dilateert, en het voorkomen van een dergelijke scherphoekige afgang van de coronair. De studie beschreven in dit proefschrift verklaart mogelijk een deel van de pathofysiologie van het ontstaan van ostiale laesies in de coronairen na een arteriële switch operatie.

Als laatste toont dit proefschrift aan dat planaire ^{123}I -MIBG scintigrafie een goede reproduceerbaarheid heeft en daarmee betrouwbaar is voor het meten van de H/M ratio. Bovendien werd aangetoond dat de analyse van de beelden gemakkelijk uitvoerbaar is. Deze bevindingen kunnen bijdragen aan de standaardisatie van planaire ^{123}I -MIBG scinti-

grafie. Dit is een stap in de goede richting, waarbij de bruikbaarheid en implementatie van cardiale ^{123}I -MIBG scintigrafie in de cardiologie praktijk vergroot wordt.

In conclusie laat dit proefschrift zien dat bepaalde beeldvormingstechnieken een bijzonder voordeel hebben bij specifieke patiëntengroepen die we tegen komen binnen de dagelijkse cardiologie praktijk. Wanneer optimaal gebruik gemaakt wordt van de verkregen informatie door deze verschillende beeldvormingstechnieken, zou de risico inschatting en daarmee de secundaire preventie van patiënten met ischemische hartziekten verbeterd kunnen worden.

