



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multimodality imaging of coronary artery bypass grafts

Salm, L.P.

Citation

Salm, L. P. (2006, November 7). *Multimodality imaging of coronary artery bypass grafts*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4978>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4978>

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

PART V

SYNOPSIS

CHAPTER 10

Summary and future perspectives

INTRODUCTION

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a commonly performed surgical procedure for alleviation of symptoms and prolonging survival for patients with coronary heart disease (CHD). Bypass graft disease is a common consequence, requiring coronary angiography for diagnosis. Coronary angiography is an invasive procedure that includes arterial puncture, x-ray exposition, and hospitalization. Complications include ventricular arrhythmias, myocardial infarction, cardiac perforation, necessary emergency CABG, and death, even though the risks are small. A noninvasive diagnostic method for the assessment of bypass graft anatomy and function is of great benefit. The aim of the thesis is to describe multiple modalities to examine coronary artery bypass grafts, and to further develop noninvasive imaging techniques to detect stenoses in native coronary arteries and bypass grafts in patients who experienced recurrent chest pain after CABG. **Part I** of this thesis (**Chapters 1 and 2**) reviews the research that has been performed in evaluating bypass grafts noninvasively using cardiovascular magnetic resonance (CMR) and computed tomography in earlier studies.

PART II CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE

This part of the thesis focuses on CMR flow velocity imaging in vein and arterial grafts. The aim of the study, described in **Chapter 3**, was to retrospectively test two previously described analysis methods of CMR flow measurements, and to compare their diagnostic accuracy in detecting diseased vein grafts. In 125 vein grafts of 68 patients volume flow parameters (volume flow, systolic and diastolic peak flow, diastolic-to-systolic flow ratio at rest and during adenosine stress, and flow reserve) were derived from the CMR velocity maps. Method 1 implemented basal flow <20 ml/min or flow reserve <2 , yielding a sensitivity and specificity of 70% and 38% in the detection of a diseased graft or recipient vessel. Method 2 used receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and implemented all significant volume flow parameters in a logistic regression model, yielding a sensitivity of 74% with a specificity of 68% in the detection of a diseased graft or recipient vessel. Evaluating single and sequential grafts separately, this method yielded a sensitivity and specificity of 79% and 87% for single grafts, and 62% and 94% for sequential grafts in the detection of $\geq 50\%$ stenosis in grafts or recipient vessels. Using ROC curve analysis with logistic regression the specificity of the analysis method improved considerably. Best results were acquired when single and sequential grafts were separately analyzed.

In **Chapter 4**, two analysis methods for the CMR flow velocity maps, i.e. velocity and volumetric flow, are compared using flow velocity maps of vein grafts. Forty-nine patients with previous bypass surgery underwent coronary angiography and CMR with flow velocity measurements of single vein bypass grafts. Volume flow and velocity analysis of the CMR velocity maps was performed and compared. Bland-Altman analysis showed close agreement between both analyses. Comparison of ROC areas-under-the-curve of both analyses revealed no significant differences for detection of stenoses $\geq 70\%$. Diagnostic accuracy for volume flow and velocity parameters was 92% and 93%, respectively. Velocity analysis appears to be the method of preference, because this approach is less time-consuming and has a similar diagnostic accuracy as volume flow analysis.

The hemodynamic significance of a bypass graft stenosis may not always accurately be determined from a coronary angiogram. A variety of diagnostic tests (invasive or noninvasive) are available to further characterize the hemodynamic consequence of a lesion. The objective of the study, presented in **Chapter 5**, was to perform a head-to-head comparison between single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging and CMR to evaluate hemodynamic significance of angiographic findings in bypass grafts. Fifty-seven arterial and vein grafts in 25 patients were evaluated by angiography, SPECT perfusion imaging, and coronary flow velocity reserve determination by CMR. Based on angiography and SPECT, 4 different groups could be identified: 1) no significant stenosis (<50%), normal perfusion; 2) significant stenosis (≥50%), abnormal perfusion; 3) significant stenosis, normal perfusion (no hemodynamic significance); and 4) no significant stenosis, abnormal perfusion (suggesting microvascular disease). Complete evaluation was obtained in 46 grafts. SPECT and CMR provided similar information in 37 of 46 (80%) grafts, illustrating good agreement ($\kappa = 0.61$, $p < 0.001$). Eight grafts perfused a territory with scar tissue. When agreement between SPECT and CMR was restricted to grafts without scar tissue, it improved to 84% ($\kappa = 0.68$). Integration of angiography with SPECT categorized 14 lesions in group 1; 23 in group 2; 6 in group 3; and 3 in group 4. SPECT and CMR agreement per group was 86%, 78%, 100% and 33%, respectively. Head-to-head comparison showed good agreement between SPECT and CMR for functional evaluation of bypass grafts. CMR may offer an alternative method to SPECT for functional characterization of angiographic lesions.

In **Chapter 6**, a novel CMR phase-contrast sequence to measure flow velocity in arterial and vein grafts is introduced. The purpose of the study was to validate a CMR high-resolution, phase-contrast sequence for quantifying flow in small and large vessels, and to demonstrate its feasibility to measure flow in bypass grafts. A breathhold, echo planar imaging (EPI) sequence was developed and validated in a flow phantom using a fast field echo (FFE) sequence as reference. In 17 healthy volunteers aortic flow was measured using both sequences. In 5 patients flow in the left internal mammary artery (LIMA) graft and aorta was measured at rest and during adenosine stress, and coronary flow reserve (CFR) was calculated; in 7 patients vein graft flow velocity was measured. When using the flow pump, the EPI sequence yielded an excellent correlation with the FFE sequence ($r = 0.99$; $p < 0.001$ for all parameters). In healthy volunteers, aortic volume flow correlated well ($r = 0.88$; $p < 0.01$). In patients, mean LIMA CFR was 2.70 ± 0.88 for nonstenosed grafts. Percentage LIMA flow of cardiac output was $0.71 \pm 0.17\%$ at rest, and $1.56 \pm 0.52\%$ during adenosine stress ($p < 0.01$). For nonstenosed single vein grafts, mean average peak velocity was 11.6 ± 2.4 cm/s. The high-resolution, breathhold CMR velocity-encoded sequence correlated well with a free-breathing, FFE sequence. Using the EPI sequence, it is feasible to measure flow velocity in both LIMA and vein grafts, and in the aorta.

PART III COMPUTED TOMOGRAPHY

Part III of the thesis concentrates on multidetector row computed tomography (MDCT) imaging of coronary artery bypass grafts. In **Chapter 7**, a comprehensive assessment by 16-detector row CT of patients after CABG is investigated. MDCT is a versatile modality to

evaluate stenoses in native coronary arteries and bypass grafts. Acquired MDCT data can additionally be used to assess left ventricular ejection fraction (LVEF). The purpose was to use MDCT for the assessment of bypass graft and coronary artery disease combined with evaluation of LVEF. Twenty-five patients underwent 16-detector-row CT examination and coronary angiography. Bypass grafts and nongrafted coronary artery segments at MDCT were evaluated on eligibility, patency and $\geq 50\%$ stenosis. The MDCT data set was used to calculate LVEF and was divided into patients with no/subendocardial/transmural myocardial infarctions. Ninety vessels were evaluated: 14 arterial grafts, 53 vein grafts, and 23 nongrafted vessels. Of 225 segments, 17 were ineligible for evaluation because of metal clips. With MDCT, patency in segments of arterial grafts/vein grafts/nongrafted vessels could be evaluated with high accuracy in 100%/100%/97% of segments. In arterial grafts stenoses $\geq 50\%$ did not occur at angiography, which was for all eligible segments correctly diagnosed with MDCT. Stenosis $\geq 50\%$ could be correctly detected by MDCT with a sensitivity/specificity of 100%/94% for vein grafts, and 100%/89% for nongrafted vessels. Negative predictive value (NPV) was 100% for vein grafts and nongrafted vessels. In patients with transmural myocardial infarction, MDCT revealed a significant lower LVEF as compared with patients without or with subendocardial myocardial infarction ($p < 0.05$). Comprehensive assessment of bypass grafts, nongrafted vessels, and LVEF is feasible with MDCT. Owing to the high NPV, this noninvasive approach may be used as gatekeeper before coronary angiography.

In order to evaluate MDCT accuracy, the aim of the study portrayed in **Chapter 8**, was to compare MDCT global and regional left ventricular (LV) function assessment with echocardiography and CMR. In 25 patients, who were referred for noninvasive angiography with 16-detector row CT, LV function assessment was also performed. A subsequent echocardiogram was performed, and in a subgroup of patients, CMR examination was completed to evaluate LV function. For global function assessment, LVEF was calculated. Regional LV function was scored using a 17-segment model and a 4-point scoring system. MDCT agreed well with echocardiography for the assessment of LVEF ($r = 0.96$; bias 0.54%; $p < 0.0001$), and regional LV function ($\kappa = 0.78$). Eight patients had no contra-indications and gave informed consent for CMR examination. A fair correlation between MDCT and CMR was demonstrated in the assessment of LVEF ($r = 0.86$; bias -1.5%; $p < 0.01$). Regional LV function agreement between MDCT and CMR was good ($\kappa = 0.86$). MDCT agreed well with both echocardiography and CMR in the assessment of global and regional LV function. Global and regional LV function may accurately be evaluated by 16-detector row CT, and can be added to a routine CT image analysis protocol without need for additional contrast or imaging time.

PART IV SPECT AND DOPPLER FLOW VELOCITY

Part IV focuses on the hemodynamic consequences of vein graft lesions. Coronary angiography is considered the gold standard in evaluating vein graft disease. However, angiography does not allow assessment of hemodynamic consequences of lesions. In the study presented in **Chapter 9**, hemodynamic consequences of significant stenoses in vein grafts were evaluated by Doppler velocity assessment, and results were compared with SPECT perfusion imaging. Coronary angiography was performed in 58

patients after CABG because of recurrent chest pain. During the procedure, Doppler velocity measurements were acquired before and after administration of adenosine. Of 58 patients (with 78 vein grafts), 20 patients (with 24 vein grafts) underwent SPECT perfusion imaging. Grafts were divided into those with nonsignificant percent diameter stenosis ($<50\%$, $n = 49$), and those with significant percent diameter stenosis ($\geq 50\%$, $n = 29$). When a cut-off value for coronary flow velocity reserve (CFVR) of 1.8 was applied, modest agreement (69% , $\kappa = 0.25$, $p < 0.05$) between CFVR and angiography was shown. Agreement between SPECT and angiography was also modest (63% , $\kappa = 0.28$, $p = \text{NS}$). SPECT and CFVR provided comparable information in 20 of 24 grafts with available SPECT, illustrating good agreement (83% , $\kappa = 0.61$, $p = 0.001$). Significant stenoses in vein grafts require further exploration to assess their hemodynamic significance. The Doppler velocity results agreed better with SPECT perfusion imaging than with percent diameter stenosis in the evaluation of vein graft function.

CONSIDERATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

This thesis aimed to describe multiple modalities to examine coronary artery bypass grafts, and to further develop noninvasive imaging techniques to detect stenoses in native coronary arteries and bypass grafts in patients who experienced recurrent chest pain after CABG.

Several considerations must be regarded when examining patients after CABG by (non)invasive imaging modalities. To image bypass grafts is technically demanding for the different imaging modalities. Small vessels around the heart are constantly moving throughout the cardiac cycle. The temporal resolution of an imaging technique must be sufficient to avoid blurring in the acquired image.

The course of arterial grafts, inserting at the subclavian artery, is extensive and requires a large acquisition window for a single scan in e.g. CMR or CT angiography.

Spatial resolution must be adequate to depict narrowings in the small vessels. The diameter of bypass grafts is generally slightly larger than the diameter of native coronary arteries. However, for clinical use in diagnosing coronary heart disease a full examination of bypass grafts, recipient vessels and native coronary arteries is required in order to identify a target lesion for revascularization. Studies only focusing on bypass grafts are merely a first step in shaping the modality for eventual clinical use.

The physiologic consequences of CABG on the heart's vascularization are complex. In addition, when a stenosis in a bypass graft is visualized by any imaging modality, it may not have hemodynamic consequences. Due to e.g. competitive flow from a native coronary artery, a collateral circulation or a sufficient blood flow passing the stenosis, the myocardial region supplied by the graft may still function adequately. Conversely, absence of a stenosis does not necessarily imply that the graft performs well. Diffuse atherosclerosis in a graft may not show a focal lesion, but can still impair graft function. This emphasizes the importance of analyzing myocardial function in addition to bypass graft angiography.

X-ray coronary angiography is still widely used to diagnose bypass graft disease. Despite its disadvantages, it is a rapid test and most centers have experienced operating physicians. Noninvasive imaging should focus on further developing a gatekeeper function prior to x-ray coronary angiography. Future studies may focus on safely deferring patients that show no abnormalities. Conversely, patients diagnosed with progressive CHD may directly be referred for percutaneous intervention or (re-)CABG. At present, this is not common clinical practice since noninvasive tests lack a 100% specificity and NPV. Ideally, a noninvasive test should match the following criteria: a full anatomical examination of native coronary arteries, bypass grafts and recipient vessels, and analysis of myocardial function in one single test with 100% specificity and NPV, not being too time-consuming or a large burden for the patient, holding only minor complications, lacking the necessity for radiation exposure, and bearing low costs. Such a test does not exist, but different imaging modalities show great potential and are constantly being improved.

Recently, developments in CMR angiography showed an improvement in diagnostic accuracy in detecting CHD using 3D whole-heart angiography with volume rendering in comparison with x-ray coronary angiography (1). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and NPV in the detection of CHD were 82%, 91%, 78%, and 93%, respectively. Visualized length of the major coronary arteries held up to 12.8 ± 3.4 cm. Time to perform the total examination was shortened to less than 30 minutes. With the introduction of next-generation 3 Tesla MR scanners an significant advancement in signal-to-noise and contrast-to-noise ratio was established in comparison with 1.5 Tesla MR scanners (2). However, image quality and diagnostic accuracy in detecting stenoses in coronary arteries were similar. Future studies should focus on analyzing bypass grafts in addition to native coronary arteries using the latest CMR angiography techniques.

CMR angiography may also be added to a functional MR study. A recent feasibility study presented a CMR protocol which included first-pass myocardial perfusion at rest, a myocardial viability analysis using delayed enhancement, and angiography of the proximal and middle coronary artery segments, with a total imaging time of 30-45 minutes (3). CMR first-pass myocardial perfusion in a rest-stress protocol was shown to accurately detect CHD in comparison with SPECT myocardial perfusion imaging (4). These studies did not explicitly include patients with bypass grafts. Specifically in this patient group it is important to demonstrate that functional CMR examinations are feasible and yield similar diagnostic accuracies, as patients tend to be older, often present with more extensive heart disease or are unable to sustain an obligatory breathhold. High-dose dobutamine-atropine stress CMR with wall motion analysis was shown to provide a reliable examination after percutaneous intervention or CABG for patients suspected of having CHD (5). No CMR angiography was added to this protocol.

Flow velocity measurements by CMR at rest and during stress are feasible for both vein and arterial grafts, and yield a good diagnostic accuracy in detecting vein graft disease, as described in this thesis. In earlier studies was demonstrated that CMR flow velocity measurements were also feasible in native coronary arteries (6-8). However, no one has succeeded in providing a complete flow velocity examination of all native coronary arteries and bypass grafts by CMR, thereby limiting its clinical use.

MDCT is another robust noninvasive modality in detecting or excluding stenoses in coronary arteries and bypass grafts, and combining a limited functional study of the myocardium in one scan is feasible. A comparative study between state-of-the-art CMR and CT angiography showed that both techniques yielded a similar high diagnostic accuracy (77% versus 80%, $p = \text{NS}$) in identification of coronary artery disease (9). The next-generation CT scanners contain 64 detectors for image acquisition, which is a factor 4 higher than the last generation. Initial results demonstrate an excellent image quality, and display a high overall sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 94%, 97%, 87%, and 99%, respectively (10). Bypass grafts have not yet been investigated by 64-detector row CT. Functional examinations with MDCT are restricted to global LV function assessment and wall motion analysis at rest. Since patients' radiation exposure is high using MDCT imaging, a second scan under pharmacological stress is impracticable.

Gated SPECT myocardial perfusion imaging is the most established noninvasive imaging technique that is used as a gatekeeper prior to x-ray coronary angiography (11). Still, diagnostic accuracy in detecting or excluding coronary artery or bypass graft disease by this technique is not powerful enough, especially in obese patients, patients with poor LV function, or women. Furthermore, SPECT perfusion imaging does not provide data on coronary artery or bypass graft anatomy. Myocardial positron emission tomography (PET) imaging allows perfusion and viability imaging with low radiation exposure and high efficiency (12). Latest developments in PET-hardware include hybrid PET/CT-scanners which have the power to provide a functional examination of the myocardium, and an anatomical delineation of native coronary arteries. Preliminary results promise great clinical potential in the detection of CHD (13). A rest/adenosine-stress protocol for PET/CT scanning was performed. Reported sensitivity, specificity, PPV, and NPV of PET/CT were 90%, 98%, 82%, and 99%, respectively, versus PET in combination with x-ray coronary angiography for clinical decision-making. Estimated radiation exposure using this technique was 10-12 mSv, whereas MDCT scanning alone holds a similar 8-12 mSv, and a rest/stress SPECT imaging protocol 7 mSv (14). Using this technique it may become achievable to refer patients directly for percutaneous intervention or CABG without the mandatory diagnostic x-ray coronary angiography (15). Patients with bypass grafts have not yet been evaluated using this modality. Future studies will further specify the clinical capabilities of this technique.

In conclusion, noninvasive imaging modalities have shown great potential in detecting or excluding CHD in patients who experienced recurrent chest pain after CABG. New developments in the field of cardiovascular MR, MDCT and nuclear imaging are promising. Extended scientific effort may result in integrating diagnostic noninvasive imaging further in daily clinical practice.

REFERENCES

1. Sakuma H, Ichikawa Y, Suzawa N et al. Assessment of coronary arteries with total study time of less than 30 minutes by using whole-heart coronary MR angiography. *Radiology* 2005;237:316-21.
2. Sommer T, Hackenbroch M, Hofer U et al. Coronary MR angiography at 3.0 T versus that at 1.5 T: initial results in patients suspected of having coronary artery disease. *Radiology* 2005;234:718-25.
3. Foo TK, Ho VB, Saranathan M et al. Feasibility of integrating high-spatial-resolution 3D breath-hold coronary MR angiography with myocardial perfusion and viability examinations. *Radiology* 2005;235:1025-30.
4. Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y et al. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:95-102.
5. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, Klein C, Fleck E, Nagel E. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology* 2004;233:210-6.
6. Hundley WG, Hamilton CA, Clarke GD et al. Visualization and functional assessment of proximal and middle left anterior descending coronary stenoses in humans with magnetic resonance imaging. *Circulation* 1999;99:3248-54.
7. Hundley WG, Hillis LD, Hamilton CA et al. Assessment of coronary arterial restenosis with phase-contrast magnetic resonance imaging measurements of coronary flow reserve. *Circulation* 2000;101:2375-81.
8. Nagel E, Thouet T, Klein C et al. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. *Circulation* 2003;107:1738-43.
9. Kefer J, Coche E, Legros G et al. Head-to-head comparison of three-dimensional navigator-gated magnetic resonance imaging and 16-slice computed tomography to detect coronary artery stenosis in patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:92-100.
10. Leschka S, Alkadhi H, Plass A et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-7.
11. Sciagra R, Leoncini M. Gated single-photon emission computed tomography. The present-day "one-stop-shop" for cardiac imaging. *Q J Nucl Med* 2005;49:19-29.
12. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:17-36.
13. Namdar M, Hany TF, Koepfli P et al. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study. *J Nucl Med* 2005;46:930-5.
14. Geleijns J, Kroft LJM, Bax JJ, Lamb HJ, de Roos A. Techniques for cardiovascular computed tomography. In: *MRI and CT of the cardiovascular system*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:37-52.
15. Wijns W. The diagnosis of coronary artery disease: in search of a "one-stop shop"? *J Nucl Med* 2005;46:904-5.

Samenvatting en toekomstperspectieven

INTRODUCTIE

Omleiding- of bypasschirurgie is een vaak uitgevoerde operatie voor het verlichten van ziekteverschijnselen en het verbeteren van overleving voor patiënten met angina pectoris. Atherosclerose van de coronaire omleidingen is een vaak voorkomend gevolg, dat middels hartcatheterisatie moet worden gediagnosticeerd. Hartcatheterisatie is echter een invasieve procedure, waarvoor het aanprikken van een slagader, blootstelling aan röntgenstraling en dagopname in het ziekenhuis nodig is. Complicaties houden in kamerritmestoornissen, hartinfarct, perforatie van het hart, noodbypassoperatie en cardiale dood, hoewel de risico's hierop klein zijn. Een niet-invasieve diagnostische procedure voor het analyseren van anatomie en functie van de coronaire omleidingen zou een groot voordeel bieden. Het doel van dit proefschrift is het beschrijven van verschillende modaliteiten om coronaire omleidingen te analyseren en het verder ontwikkelen van niet-invasieve beeldvormingstechnieken om vernauwingen in native coronaire arteriën en omleidingen te detecteren in patiënten met terugkerende pijn op de borst na een bypassoperatie. **Deel I** van dit proefschrift (**Hoofdstukken 1 en 2**) geeft een overzicht van het onderzoek dat eerder is verricht naar het niet-invasief evalueren van coronaire omleidingen middels cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) en computertomografie.

DEEL II CARDIOVASCULAIRE MAGNETISCHE RESONANTIE

Dit deel van het proefschrift concentreert zich op bloedstroomsnelheidmetingen van veneuze en arteriële omleidingen middels CMR. Het doel van het onderzoek, beschreven in **Hoofdstuk 3**, was het retrospectief testen van twee eerder beschreven analyse methoden van bloedstroommetingen via CMR en het vergelijken van hun diagnostische nauwkeurigheid in het aantonen van zieke veneuze omleidingen. In 125 veneuze omleidingen van 68 patiënten werden bloedstroommetingparameters (totale volume flow, systolische en diastolische piekstroom, diastolisch-naar-systolische flow ratio in rust en gedurende adenosine stress, en flow reserve) afgeleid van de CMR stroomsnelheidsafbeeldingen. Methode 1 implementeerde een basale volume flow <20 ml/min of een flow reserve <2 , welke een sensitiviteit van 70% en een specificiteit 38% in het aantonen van een zieke omleiding of ontvangend vat inhield. Methode 2 gebruikte "receiver operating characteristic" (ROC) curve analyse en implementeerde alle significante bloedstroommetingparameters in een logistisch regressie model, welke een sensitiviteit van 74% en een specificiteit van 68% in het aantonen van een zieke omleiding of ontvangend vat inhield. Wanneer enkelvoudige en meervoudige omleidingen apart werden geanalyseerd, had deze methode een sensitiviteit en specificiteit van 79% en 87% voor enkelvoudige omleidingen en 62% en 94% voor meervoudige omleidingen in het aantonen van $\geq 50\%$ stenose in omleidingen of ontvangend vaten. Wanneer ROC curve analyse met logistische regressie werd gebruikt, verbeterde de specificiteit van de methode aanzienlijk. Als enkelvoudige en meervoudige omleidingen apart werden geanalyseerd, werden de beste resultaten bereikt.

In **Hoofdstuk 4** werden twee verschillende analyse methoden voor de stroomsnelheid afbeeldingen verkregen via CMR, namelijk volume flow en stroomsnelheidmetingen, vergeleken. Stroomsnelheidsafbeeldingen van veneuze omleidingen werden hiervoor gebruikt. Negenenveertig patiënten met een bypassoperatie in hun voorgeschiedenis ondergingen hartcatheterisatie en CMR met het afbeelden van de bloedstroomsnelheid van enkelvoudige veneuze omleidingen. Volume flow en snelheidsmetingen van de afbeeldingen werden uitgevoerd en vergeleken. Bland-Altman analyse liet een goede overeenkomst tussen de analyses zien. Vergelijking van ROC oppervlakten-onder-de-curve van de beide analyses toonde geen significante verschillen voor het detecteren van $\geq 70\%$ stenose aan. Diagnostische nauwkeurigheid van de volume flow en snelheidsparameters was respectievelijk 92% en 93%. De stroomsnelheidsanalyse lijkt de methode van voorkeur, want deze aanpak kost minder tijd en heeft een vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheid als de volume flow analyse.

De hemodynamische significantie van een vernauwing in een omleiding kan niet altijd nauwkeurig middels hartcatheterisatie worden bepaald. Een keur aan diagnostische onderzoeken (invasief danwel niet-invasief) zijn beschikbaar om de hemodynamische consequentie van een laesie te karakteriseren. De opzet van het onderzoek, gepresenteerd in **Hoofdstuk 5**, was het uitvoeren van een directe vergelijking tussen “single-photon emissie computertomografie” (SPECT) perfusie afbeeldingen en CMR in het evalueren van de hemodynamische significantie van angiografische bevindingen in omleidingen. Zevenenvijftig arteriële en veneuze omleidingen in 25 patiënten werden middels coronaire angiografie, SPECT perfusiemeting van het myocard, en CMR flow reserve bepaling geëvalueerd. Gebaseerd op coronaire angiografie en SPECT konden 4 groepen worden onderscheiden: 1) geen significante stenose ($<50\%$), normale perfusie; 2) significante stenose ($\geq 50\%$), abnormale perfusie; 3) significante stenose, normale perfusie (geen hemodynamische significantie); en 4) geen significante stenose, abnormale perfusie (microvasculaire aandoening van het myocard suggererend). Een volledige evaluatie werd in 46 omleidingen verkregen. SPECT en CMR verschaften vergelijkbare informatie in 37 van de 46 (80%) omleidingen, wat een goede overeenkomst ($\kappa = 0.61$, $p < 0.001$) aanduidde. Acht omleidingen perfundeerden een myocardgebied met littekenweefsel. Wanneer de overeenkomst tussen SPECT en CMR tot omleidingen zonder littekenweefsel in hun perfusiegebied werd beperkt, verbeterde het tot 84% ($\kappa = 0.68$). Integratie van coronaire angiografie met SPECT deelde 14 laesies in groep 1 in, 23 in groep 2, 6 in groep 3 en 3 in groep 4. De overeenkomst tussen SPECT en CMR per groep was respectievelijk 86%, 78%, 100% en 33%. Directe vergelijking toonde goede overeenstemming aan tussen SPECT en CMR voor de functionele evaluatie van omleidingen. CMR zou een alternatief voor SPECT voor de functionele karakterisering van angiografische laesies kunnen bieden.

In **Hoofdstuk 6** wordt een nieuwe CMR sequentie om de doorstroming in arteriële en veneuze omleidingen te meten geïntroduceerd. Het doel van de studie was om een hoog resolutie, fasecontrast CMR sequentie te valideren in het meten van doorstroming in grote en kleine vaten en om aan te tonen dat deze sequentie tevens geschikt is om doorstroming in omleidingen te meten. Een “echo planar imaging” (EPI) sequentie werd ontwikkeld en middels een fantoom gevalideerd tegen een “fast field echo” (FFE)

sequentie. In 17 gezonde vrijwilligers werd de doorstroming van de aorta gemeten middels beide sequenties. In 5 patiënten werd de doorstroming in de linker arteriële omleiding en aorta gemeten in rust en gedurende adenosine stress en werd de flow reserve berekend; in 7 patiënten werd de doorstromingssnelheid in veneuze omleidingen gemeten. Voor het fantoom had de EPI sequentie een uitstekende correlatie met de FFE sequentie ($r = 0.99$; $p < 0.001$ voor alle parameters). Voor de gezonde vrijwilligers was er een goede correlatie voor de aortadoorstroming ($r = 0.88$; $p < 0.01$). Voor de patiënten was de gemiddelde flow reserve van de arteriële omleidingen zonder stenosen 2.70 ± 0.88 . Percentage doorstroming van de arteriële omleidingen van het hartdebiet was $0.71 \pm 0.17\%$ in rust en $1.56 \pm 0.52\%$ gedurende adenosine stress ($p < 0.01$). Voor enkelvoudige veneuze omleidingen zonder vernauwingen was de gemiddelde pieksnelheid 11.6 ± 2.4 cm/s. De hoog resolutie CMR snelheidsgeëncodeerde sequentie correleerde goed met de referentie sequentie. De EPI sequentie is geschikt om doorstroming te meten in arteriële en veneuze omleidingen en de aorta.

DEEL III COMPUTERTOMOGRAFIE

Deel III van het proefschrift richt zich op multidetector computertomografie (MDCT) van omleidingen. In **Hoofdstuk 7** wordt een uitgebreide 16-detector MDCT evaluatie van patiënten na een omleidingoperatie onderzocht. MDCT is een veelzijdige modaliteit om vernauwingen in native coronaire arteriën en omleidingen te beoordelen. Met de verworven MDCT data kan tevens de linker kamer ejectiefractie (LVEF) worden bepaald. Het doel was om MDCT te gebruiken voor de evaluatie van omleidingen en native coronaire arteriën, gecombineerd met de bepaling van de LVEF. Vijfentwintig patiënten ondergingen een 16-detector CT onderzoek en coronaire angiografie. Op de CT-afbeeldingen werden omleidingen en niet-gegrafte coronaire segmenten op geschiktheid voor evaluatie, doorgankelijkheid en $\geq 50\%$ stenose onderzocht. De LVEF werd bepaald uit de MDCT data sets en de resultaten werden in patiënten met geen/subendocardiale/transmurale myocardinfarcten opgesplitst. Negentig vaten zijn onderzocht: 14 arteriële omleidingen, 53 veneuze omleidingen en 23 niet-gegrafte arteriën. Van de 225 segmenten waren 17 segmenten niet geschikt voor evaluatie vanwege metalen clips. Met MDCT kon de doorgankelijkheid van de segmenten van arteriële omleidingen/veneuze omleidingen/niet-gegrafte arteriën met hoge nauwkeurigheid worden geëvalueerd, in respectievelijk 100%/100%/97% van de segmenten. In de arteriële omleidingen werden geen stenosen van $\geq 50\%$ gezien bij angiografie, wat voor alle geschikte segmenten correct met MDCT werd gediagnosticeerd. Vernauwingen $\geq 50\%$ konden correct met MDCT worden gedetecteerd met een sensitiviteit/specificiteit van 100%/94% voor veneuze omleidingen en 100%/89% voor niet-gegrafte arteriën. Negatief voorspellende waarde was 100% voor veneuze omleidingen en niet-gegrafte arteriën. Bij patiënten met een transmuraal myocardinfarct werd een significant lagere LVEF waargenomen in vergelijking tot patiënten zonder infarct of met een subendocardiaal infarct ($p < 0.05$). Een uitgebreide evaluatie van omleidingen, niet-gegrafte arteriën en LVEF is mogelijk met MDCT. Vanwege de hoge negatief voorspellende waarde zou deze niet-invasieve benadering als een poortwachter voor de coronaire angiografie kunnen dienen.

Om de nauwkeurigheid van MDCT te evalueren was het doel van de studie, beschreven in **Hoofdstuk 8**, het vergelijken van een MDCT onderzoek van globale en regionale linker ventrikel (LV) functie met echocardiografie en CMR. In 25 patiënten, die voor een niet-invasieve 16-detector CT angiografie waren verwezen, werd tevens een LV functie reconstructie vervaardigd. Vervolgens werd een echocardiogram gemaakt en in een subgroep patiënten een CMR onderzoek om de LV functie te bepalen. Voor de globale functie evaluatie werd de LVEF berekend. Regionale LV functie werd middels een 17-segmentmodel en een 4-puntscorensysteem gescoord. MDCT vertoonde goede overeenstemming met echocardiografie in de bepaling van LVEF ($r = 0.96$; bias 0.54%; $p < 0.0001$) en regionale LV functie ($\kappa = 0.78$). Acht patiënten hadden geen contra-indicaties en gaven toestemming voor een CMR onderzoek. Een redelijk goede correlatie tussen MDCT en CMR in de evaluatie van LVEF werd aangetoond ($r = 0.86$; bias -1.5%; $p < 0.01$). Voor regionale LV functie liet MDCT een goede overeenstemming met CMR zien ($\kappa = 0.86$). MDCT kwam goed overeen met zowel echocardiografie als CMR in de evaluatie van globale en regionale LV functie. Globale en regionale LV functie kunnen nauwkeurig met 16-detector CT worden bepaald en kunnen aan een routine CT analyse protocol worden toegevoegd zonder dat extra contrast of onderzoekstijd nodig is.

DEEL IV SPECT EN DOPPLER STROOMSNELHEID

Deel IV richt zich op de hemodynamische consequenties van vernauwingen in veneuze omleidingen. Hartcatheterisatie wordt beschouwd als de gouden standaard in het evalueren van vernauwingen in veneuze omleidingen. De hartcatheterisatie geeft echter geen uitsluitsel over de hemodynamische consequenties van de vernauwingen. In de studie gepresenteerd in **Hoofdstuk 9** werden de hemodynamische consequenties van significante stenosen in veneuze omleidingen met Doppler stroomsnelheidmetingen geëvalueerd en de resultaten vergeleken met SPECT perfusie beeldvorming. Hartcatheterisatie werd in 58 patiënten na bypassoperatie uitgevoerd vanwege terugkerende pijn op de borst. Gedurende de procedure werden Doppler stroomsnelheidmetingen voor en na toediening van adenosine verkregen. Van de 58 patiënten (met 78 veneuze omleidingen) ondergingen 20 patiënten (met 24 omleidingen) SPECT perfusie beeldvorming. Omleidingen werden ingedeeld in diegenen met een niet-significant percentage diameter stenose ($< 50\%$, $n = 49$) en diegenen met een significant percentage diameter stenose ($\geq 50\%$, $n = 29$). Wanneer voor coronaire flow velocity reserve (CFVR) een afbreekpunt van 1.8 werd toegepast, werd een matige overeenstemming (69%, $\kappa = 0.25$, $p < 0.05$) tussen CFVR en angiografie gezien. Overeenstemming tussen SPECT en angiografie was tevens matig (63%, $\kappa = 0.28$, $p = \text{NS}$). SPECT en CFVR verschaften vergelijkbare informatie in 20 van de 24 omleidingen met een beschikbare SPECT, wat een goede overeenkomst aangaf (83%, $\kappa = 0.61$, $p = 0.001$). Significante vernauwingen in veneuze omleidingen vereisen verdere exploratie naar hun hemodynamische significantie. Het resultaat van Doppler stroomsnelheidmetingen kwam beter overeen met SPECT perfusie beeldvorming dan met percentage diameter stenose bepaling in de evaluatie van de functie van veneuze omleidingen.

OVERWEGINGEN EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Dit proefschrift had tot doel het beschrijven van verschillende modaliteiten in het onderzoeken van omleidingen en het ontwikkelen van niet-invasieve technieken om vernauwingen in native coronaire arteriën en omleidingen te detecteren bij patiënten met terugkerende pijn op de borst na bypasschirurgie.

Een aantal overwegingen moeten worden genoemd als patiënten na bypasschirurgie met (niet-)invasieve modaliteiten worden onderzocht. Het afbeelden van omleidingen vraagt veel van de techniek van de verschillende afbeeldingmodaliteiten. Kleine vaten rond het hart zijn gedurende de hartcyclus constant aan het bewegen. De temporele resolutie van een afbeeldingstechniek moet toereikend genoeg zijn om vaagheid van het verkregen beeld te vermijden.

Het verloop van arteriële omleidingen met hun insertie in de arteria subclavia is langgerekt en heeft een groot “acquisition window” voor een enkele scan nodig in bijvoorbeeld CMR of CT angiografie.

Spatieële resolutie moet adequaat zijn om vernauwingen in de kleine vaten af te beelden. De diameter van omleidingen is over het algemeen iets wijder dan de diameter van native coronaire arteriën. Voor gebruik in de kliniek bij het diagnosticeren van ischemische hartziekten is echter een volledig onderzoek van omleidingen, ontvangende vaten en native coronaire arteriën nodig om een target laesie voor revascularisatie te identificeren. Studies die zich alleen op omleidingen richten zijn slechts een eerste stap in het vormen van de modaliteit voor zijn uiteindelijke gebruik in de kliniek.

De fysiologische consequenties van een bypassoperatie op de doorbloeding van het hart zijn complex. Als bovendien een stenose in een omleiding middels een afbeeldingstechniek wordt gevisualiseerd, hoeft het geen hemodynamische consequenties te hebben. Door bijvoorbeeld competitieve doorstroming van een native coronaire arterie, een collaterale circulatie of voldoende stroming langs een stenose kan het gedeelte van het myocard, dat door de omleiding van bloed wordt voorzien, nog steeds adequaat functioneren. Tegengesteld hieraan hoeft afwezigheid van een stenose niet te impliceren dat een omleiding goed werkt. Diffuse atherosclerose in een omleiding hoeft geen focale laesie te laten zien, maar kan wel de functie van de omleiding aantasten. Dit benadrukt het belang om hartfunctie naast angiografie van de omleidingen te analyseren.

Hartcatheterisatie met coronairangiografie wordt nog veelvuldig gebruikt om zieke omleidingen te diagnosticeren. Ondanks de nadelen is het een snel onderzoek en de meeste centra hebben ervaren specialisten in dienst. Niet-invasieve beeldvorming zou zich moeten richten op het verder ontwikkelen van een poortwachterfunctie vóór de hartcatheterisatie. Vervolgstudies zouden zich kunnen richten op het veilig verwijzen van patiënten die geen afwijkingen laten zien. Tegengesteld hieraan zouden patiënten waarbij progressieve ischemische hartziekte wordt vastgesteld meteen voor percutane interventie of (re)bypasschirurgie kunnen worden doorverwezen. Nu is dit niet gewoonlijk in de klinische praktijk, omdat niet-invasieve onderzoeken een 100% specificiteit en negatief voorspellende waarde missen. Idealiter zou een niet-invasieve test aan de volgende criteria moeten voldoen: een volledig anatomisch onderzoek van native coronaire arteriën, omleidingen en ontvangende vaten én analyse van hartfunctie in één enkele

test met 100% specificiteit en negatief voorspellende waarde, niet te tijdrovend of een te grote belasting voor de patiënt, slechts kleine complicaties met zich meebrengend, geen blootstelling aan straling nodig en niet te duur. Zo'n onderzoek bestaat niet, maar de verschillende afbeeldingmodaliteiten zijn veelbelovend en worden constant verbeterd. Recent hebben ontwikkelingen in CMR angiografie een verbetering in de diagnostische nauwkeurigheid in het aantonen van ischemische hartziekten laten zien, gebruikmakend van 3D "whole-heart" angiografie met volume rendering in vergelijking met hartcatheterisatie (1). Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde in het aantonen van ischemische hartziekte waren respectievelijk 82%, 91%, 78%, en 93%. Gevisualiseerde lengte van de hoofdkransslagaders was 12.8 ± 3.4 cm. Tijdsduur van het totale onderzoek was ingekort tot minder dan 30 minuten. Met de introductie van de volgende generatie 3 Tesla MR scanners werden significante verbeteringen in signaal-ruis en contrast-ruis ratio in vergelijking tot 1.5 Tesla MR scanners bereikt (2). Beeldkwaliteit en diagnostische nauwkeurigheid in het aantonen van stenosen in coronaire arteriën waren echter gelijk. Studies zouden zich verder moeten richten op het analyseren van omleidingen naast native coronaire arteriën, gebruikmakend van de laatste CMR angiografie technieken.

CMR angiografie kan ook aan een functioneel MR-onderzoek worden toegevoegd. Een recente studie presenteerde een uitvoerbaar CMR protocol, dat bestond uit een myocardperfusie en -viability analyse middels "delayed enhancement" én angiografie van de proximale en middelste segmenten van de hoofdkransslagaders met een totale onderzoeksduur van 30-45 minuten (3). CMR myocardperfusie in een rust-stress protocol kon nauwkeurig een ischemische hartziekte aantonen in vergelijking tot SPECT myocardperfusie beeldvorming (4). Deze studies hadden niet expliciet patiënten met omleidingen geïnccludeerd. Specifiek in deze patiëntengroep is het belangrijk aan te tonen dat functionele CMR onderzoeken uitvoerbaar zijn en dezelfde diagnostische nauwkeurigheid omvatten, omdat patiënten vaak ouder zijn, met meer uitgebreide hartziekte zich presenteren of de noodzakelijke ademinhouding niet kunnen volhouden. Hooggedoseerde dobutamine-atropine stress CMR met wandbewegingsanalyse verschaftte een betrouwbaar onderzoek na percutane interventie of bypasschirurgie bij patiënten die werden verdacht een ischemische hartziekte te hebben (5). Geen CMR angiografie was aan dit protocol toegevoegd.

Doorstromingsmetingen middels CMR in rust en gedurende stress zijn uitvoerbaar voor zowel veneuze als arteriële omleidingen en hebben een goede diagnostische nauwkeurigheid in het aantonen van zieke veneuze omleidingen, zoals in dit proefschrift wordt beschreven. In eerdere studies is aangetoond dat CMR doorstromingsmetingen ook uitvoerbaar zijn in native coronaire arteriën (6-8). Niemand is het echter gelukt een compleet doorstromingsonderzoek van alle native coronaire arteriën en omleidingen middels CMR uit te voeren, daarmee zijn klinische toepassing beperkend.

MDCT is een andere robuuste, niet-invasieve modaliteit in het aantonen of uitsluiten van stenosen in coronaire arteriën en omleidingen en het combineren van een beperkt functieonderzoek van het myocard is mogelijk in één scan. Een vergelijkende studie tussen hoogstaande CMR en CT angiografie liet zien dat beide technieken een zelfde hoge diagnostische nauwkeurigheid (77% versus 80%, $p = \text{NS}$) in het aanwijzen van

een ischemische hartziekte bezitten (9). De volgende generatie CT-scanners hebben 64 detectoren voor het construeren van een afbeelding, wat een factor 4 hoger is dan de vorige generatie. Initiële resultaten geven een uitstekende beeldkwaliteit weer en laten algeheel een hoge sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 94%, 97%, 87% en 99% zien (10). Omleidingen zijn nog niet met 64-detector CT onderzocht. Functioneel onderzoek middels MDCT is beperkt tot globale LV functie evaluatie en wandbewegingsstoornissen in rust. Aangezien de röntgenstralingsbelasting van de patiënt hoog is met MDCT beeldvorming, is een tweede scan onder farmacologische stress onuitvoerbaar.

Gated SPECT myocardperfusie beeldvorming is de meest gevestigde niet-invasieve techniek, die als poortwachter voor de hartcatheterisatie wordt gebruikt (11). Toch is de diagnostische nauwkeurigheid in het aantonen of uitsluiten van een ischemische hartziekte middels deze techniek niet krachtig genoeg, specifiek bij obese patiënten, patiënten met een slechte LV functie of vrouwen. Voorts verschaft SPECT perfusie beeldvorming geen data over de anatomie van coronaire arteriën of omleidingen. Met myocard positron emissie tomografie (PET) beeldvorming kunnen perfusie- en viability-afbeeldingen met een lage stralingsbelasting en een hoge efficiëntie worden verkregen (12). De laatste ontwikkeling in PET-apparatuur omvat hybride PET/CT-scanners, die een functioneel onderzoek van het myocard en een anatomische uitlijning van de natieve coronaire arteriën kunnen combineren. De eerste resultaten zijn veelbelovend in het aantonen van een ischemische hartziekte (13). Een rust/adenosine-stress protocol voor PET/CT werd uitgevoerd. Gemelde sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van PET/CT waren respectievelijk 90%, 98%, 82% en 99%, versus PET in combinatie met hartcatheterisatie voor klinische besluitvorming. Geschatte stralingsbelasting middels deze techniek was 10-12 mSv, terwijl alleen MDCT een vergelijkbare 8-12 mSv inhield en een rust/stress SPECT beeldvormingprotocol 7 mSv (14). Met deze techniek zou het haalbaar kunnen worden om patiënten direct voor percutane interventie of bypasschirurgie te verwijzen zonder de noodzakelijke diagnostische hartcatheterisatie (15). Patiënten met omleidingen zijn nog niet onderzocht middels deze modaliteit. Toekomstige studies zullen de klinische capaciteiten van deze techniek verder specificeren.

Concluderend hebben niet-invasieve beeldvormingmodaliteiten veelbelovende resultaten laten zien in het aantonen of uitsluiten van een ischemische hartziekte in patiënten met terugkerende pijn op de borst na bypasschirurgie. Nieuwe ontwikkelingen op het terrein van de cardiovasculaire MR, MDCT en nucleaire beeldvorming zijn hoopvol. Voortgaande wetenschappelijke inspanning kan resulteren in het nader integreren van diagnostische, niet-invasieve beeldvorming in de dagelijkse, klinische praktijk.

Full colour images section

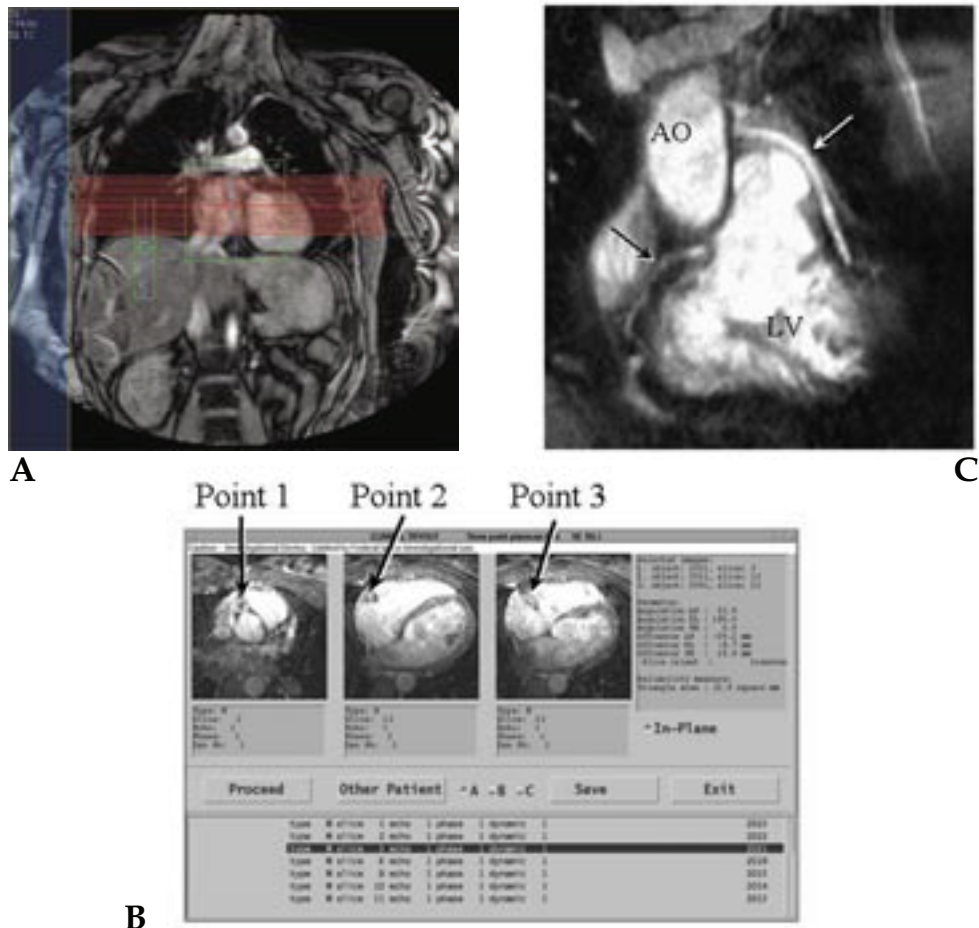


Figure 2.1, Chapter 2, Page 20

Typical magnetic resonance (MR) acquisition protocol. (A) Typical plan-scan for cardiovascular magnetic resonance (CMR) angiography. Axial imaging volume (horizontal lines); volume used for localized shimming (large box); position in the right hemidiaphragm of the respiratory navigator (rectangular box); position of a saturation band for suppression of image artifacts (left box). (B) With the use of axial scout images, the three-point plan-scan is used to select three points in space, one at the origin of the coronary artery or bypass graft, one at the most distal point, and one in the middle of the first two points. From this information, an imaging plane is automatically calculated in plane with the coronary artery or bypass graft of interest. (C) CMR angiography of a patient with a bypass of the left coronary system (white arrow) and a visible native right coronary artery (black arrow). This imaging approach can be used clinically to assess bypass graft patency. AO = aorta; LV = left ventricle. (Courtesy of H.J. Lamb)

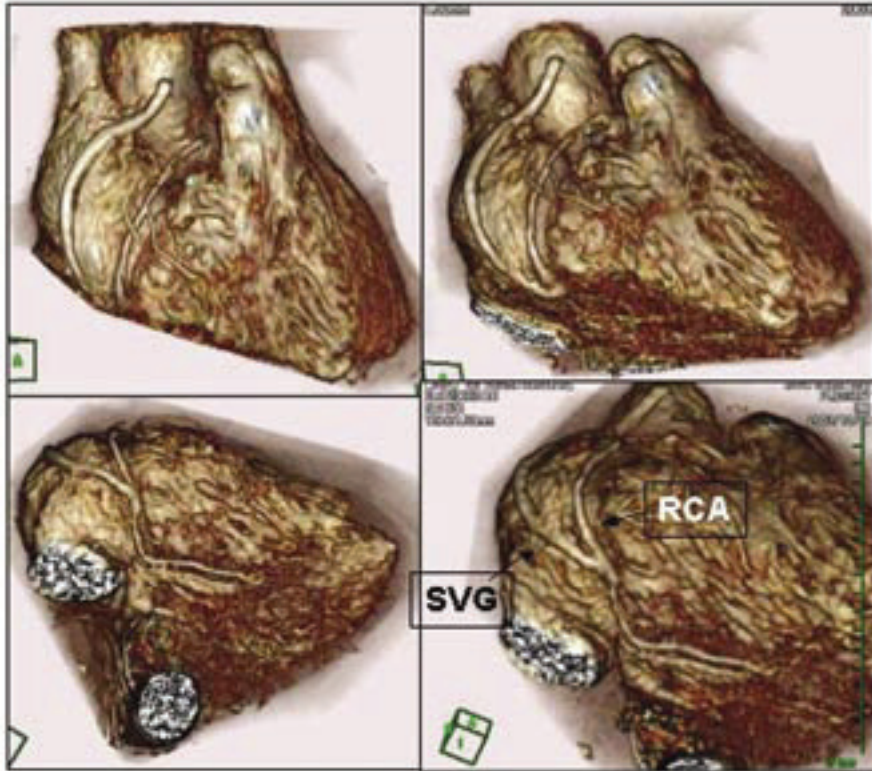


Figure 2.2, Chapter 2, Page 21

Whole-heart CMR angiography of a vein bypass graft to the right coronary artery at different rotation angles. (Courtesy of Dr. H. Sakuma)

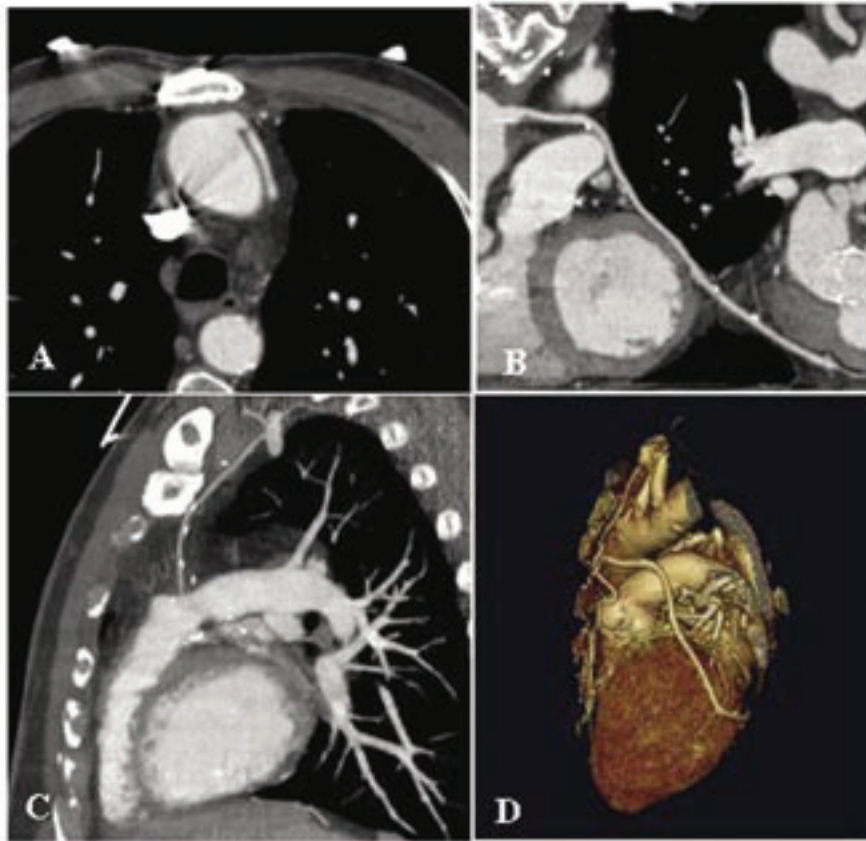


Figure 2.8, Chapter 2, Page 31

For the evaluation of MSCT angiograms, several imaging displays can be used. (A) Original axial slice. (B) Curved multiplanar reconstruction of a vein graft. (C) Maximum intensity projection of an arterial graft. (D) For an overview of the coronary arteries and bypass grafts, 3D volume-rendered reconstructions can be useful.

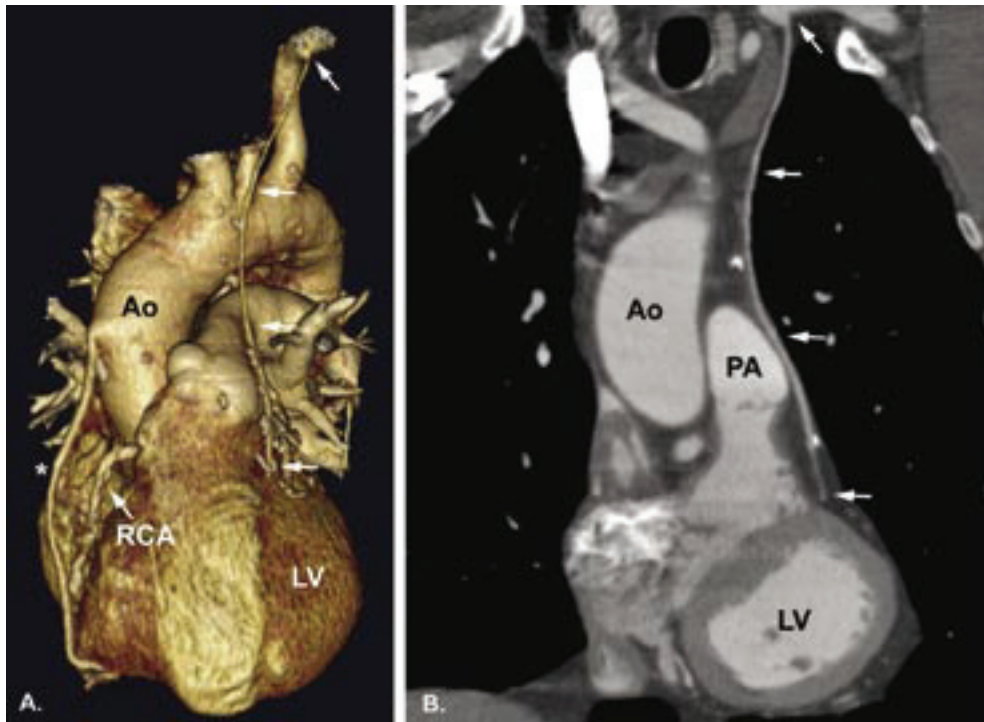


Figure 7.1, Chapter 7, Page 104

Example of an arterial and a vein graft. A, a 3D reconstruction of the heart and vessels. The white arrows highlight a left internal mammary artery graft to the left anterior descending artery from its left subclavian artery origin to the anastomosis. B, after the anastomosis the recipient vessel is occluded, also illustrated as multiplanar reformat reconstruction. The asterisk represents a vein graft to the posterior descending branch (anastomosis not shown). The native RCA is severely diseased. Ao = aorta; RCA = right coronary artery; LV = left ventricle; PA = pulmonary artery

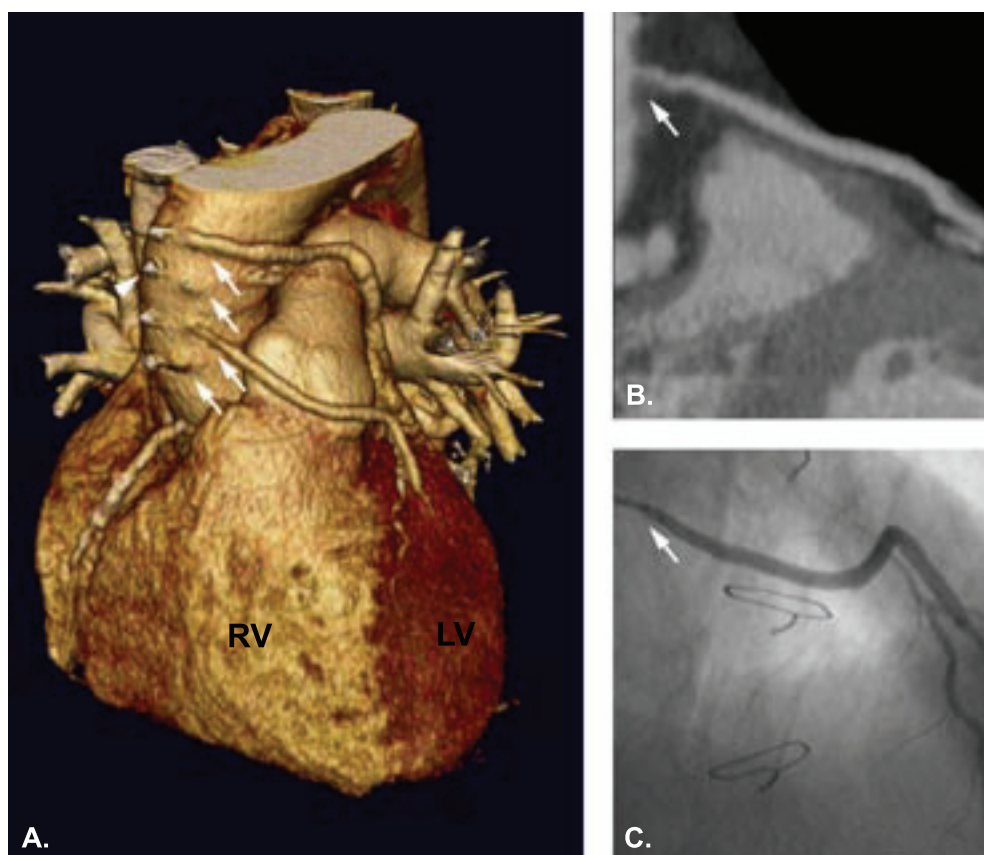


Figure 7.2, Chapter 7, Page 105

Example of a patient with multiple vein grafts. A, a 3D reconstruction of the heart, revealing 4 grafts (white arrows). Two patent grafts supply the obtuse marginal branch and the second diagonal branch, respectively; 2 grafts are totally occluded. Lateral from the graft origins, metal clips have been placed for identifying the graft locations (white arrowhead marks one of the clips). The vein graft to the second diagonal branch has a significant stenosis at its ostium. B and C, the multiplanar reformat reconstruction and coronary angiography of the ostium stenosis (arrow). RV = right ventricle; LV = left ventricle