



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Imaging of coronary atherosclerosis and vulnerable plaque

Velzen, J.E. van

Citation

Velzen, J. E. van. (2012, February 16). *Imaging of coronary atherosclerosis and vulnerable plaque*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18495>

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/1887/18495>

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



Nederlandse Samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Ondanks verbeteringen in behandeltechnieken blijven plotse hartdood en een hartinfarct (door afsluiting van een kransslagader) tot de voornaamste redenen behoren van ziekte en sterfte in de geïndustrialiseerde wereld. Veel patiënten met een hartinfarct hebben nooit eerder klachten gehad zoals pijn op de borst of kortademigheid. Onderzoek heeft laten zien dat niet zo zeer de ernst van de atherosclerotische vernauwing in de kransslagader, maar juist de bestanddelen waaruit de aderverkalking (plaque) bestaat (ofwel het “type plaque”) een belangrijke rol speelt in het ontwikkelen van cardiale complicaties, zoals een hartinfarct of zelfs plotse dood. Juist de aanwezigheid van “kwetsbare” plaques geven meer risico op een hartinfarct. Een “kwetsbare” plaque bestaat uit een vetophoping in de binnenbekleding van de vaatwand en onder een dunne kap bevindt zich een kern van vette stoffen zoals cholesterol met dode cellen. Zonder dat een patiënt ooit eerder klachten heeft gehad kan deze plaque scheuren, wat de vorming van bloedstolsels bevordert, de kransslagader afsluit en een hartinfarct veroorzaakt. Met standaard invasieve coronairangiografie (een onderzoeksmethode waarbij de bloedcirculatie van het hart door middel van röntgenopnamen en contrast in beeld wordt gebracht) kan wel de ernst van de vernauwing zichtbaar worden gemaakt, maar niet de aanwezigheid van de kwetsbare plaques. Hierdoor zijn op dit moment meerdere niet-invasieve en invasieve technieken in ontwikkeling om met hoge nauwkeurigheid de verschillende bestanddelen van atherosclerotische plaques te herkennen. Het bestuderen van het type plaque kan mogelijk een aanknopingspunt zijn voor verbeterde inschatting van een individueel verhoogd risico evenals verbeterde preventie. In dit proefschrift wordt de rol en klinische betekenis van beeldvormende technieken in 1) het eerder herkennen en 2) karakteriseren van atherosclerose en kwetsbare plaques in de kransslagaders beschreven.

De algemene inleiding in **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift geeft een beschrijving van de huidige invasieve en niet-invasieve technieken die beschikbaar zijn voor het beoordelen van plaques in de kransslagaders. Van elke techniek worden de voor- en nadelen beschreven, evenals de huidige nauwkeurigheid, die op basis van de huidige literatuur bekend is. Als laatste wordt de indeling van het huidige proefschrift beschreven.

Deel 1

In het eerste gedeelte van dit proefschrift wordt de onlangs geïntroduceerde niet-invasieve techniek “Computed Tomography Angiography (CTA)” besproken. Op niet-invasieve wijze kan de aanwezigheid van atherosclerotische plaques in de kransslagaders met CTA beoordeeld worden. Met deze techniek is er een onderscheid tussen de verschillende plaque types mogelijk. Een groot voordeel van deze techniek is dat terwijl invasieve beeldvorming beperkt is tot symptomatische patiënten met een hoog risico op ernstige vernauwingen, CTA ook toegepast kan worden in patiënten met een lagere voorafkans op ernstige vernauwingen vanwege het lage risico op complicaties. Op deze manier kan de aanwezigheid van atherosclerose in een vroeger stadium gedetecteerd worden. Echter, op het moment zijn nog weinig gegevens beschikbaar over wat de precieze betekenis is van

de verschillende plaque types die gezien worden met CTA en is er geen systematische vergelijking met de invasieve techniek "Virtual Histology Intravascular Ultrasound (VH IVUS)". VH IVUS is een invasieve techniek die in tegenstelling tot angiografie, een cross-sectionele beeldvorming van de kransslagaders en een uitgebreide beoordeling van de atherosclerotische plaque vanuit binnen uit biedt. Deze techniek gebruikt spectrale analyse van de echografische gegevens (backscatter radiofrequentie signalen) om de samenstelling en de karakteristieken van de plaque te analyseren met een hoge nauwkeurigheid.

In **Hoofdstuk 2** wordt de prestatie van de nieuwe 320-rij CTA scanner geëvalueerd. Deze nieuwe scanner heeft 320 detectoren op een rij en kan mogelijk het vermogen van CTA om plaques te karakteriseren verbeteren. In dit hoofdstuk wordt plaque compositie op 320-rij CTA vergeleken met invasieve VH IVUS. Op CTA beelden werden de volgende plaques geïdentificeerd: niet-gecalcificeerd, gemixed en gecalcificeerd. Met VH IVUS beoordeelden we de verschillende typen atherosclerose en beoordeelden we of er "kwetsbare" plaques aanwezig waren in de kransslagaders. De conclusie van dit hoofdstuk was dat plaque waarnemingen met 320-rij CTA goed overeenkomen met relatieve plaque compositie op VH IVUS. Vooral de plaques die gemixed waren op CTA hadden de gevaarlijke "kwetsbare" plaque kenmerken op VH IVUS.

In **Hoofdstuk 3** wordt de relatie tussen de ernst van de vernauwing en het type plaque beoordeeld door middel van niet-invasieve CTA en invasieve VH IVUS. De ernst van de vernauwing van de kransslagaders werd beoordeeld met behulp van een kwantitatieve software die speciaal hiervoor ontwikkeld is. Een ernstige vernauwing werd gedefinieerd als meer dan 50% vernauwing van de kransslagader. In totaal werden 227 plaques (bij 78 patiënten) gevonden waarvan 43 plaques (19%) een ernstige vernauwing hadden. Er werden geen verschillen waargenomen in plaque karakteristieken (zoals "necrotic core" en "dense calcium") op CTA and VH IVUS tussen plaques met een ernstige vernauwing en plaques zonder een ernstige vernauwing. Zelfs de meer gevaarlijke plaques werden even vaak gevonden in plaques met ernstige vernauwing als zonder ernstige vernauwing. Uit deze resultaten kunnen we concluderen dat er geen verschillen in plaque karakteristieken bestaan tussen plaques met ernstige en zonder ernstige vernauwing.

De verschillen in locatie tussen de kwetsbare plaques en plaques met de ernstigste vernauwing worden beoordeeld in **Hoofdstuk 4**. Het idee was dat de meeste plaques niet altijd vanzelfsprekend ter plaatse van de meest kwetsbare plaques gelokaliseerd zijn. Per kransslagader werd de meest kwetsbare plaque gedefinieerd als de locatie met de meeste "necrotic core" en de ernstigste vernauwing werd gedefinieerd als de locatie met het kleinste lumen oppervlakte. In totaal werden 92 patiënten en 139 kransslagaders beoordeeld. Er werd een aanzienlijk verschil gemeten tussen de locatie van de meest kwetsbare plaque en de locatie van de ernstigste vernauwing ($10,8 \pm 20,6$ mm). Daarnaast werd waargenomen dat de kwetsbare plaques vaak proximaal (vooraan) gelokaliseerd zijn in de kransslagaders ten opzichte van de locatie van de ernstigste vernauwing. De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat de locatie van de kwetsbare plaques niet altijd ter plaatse van de locatie van de ernstigste vernauwing is.

Het doel van **Hoofdstuk 5** was om de diagnostische nauwkeurigheid (sensitiviteit en specificiteit) van CTA om significante vernauwingen in de kransslagaders te herkennen, te onderzoeken. Vervolgens werd dit vergeleken met de nauwkeurigheid van CTA om de aanwezigheid van atherosclerose in de kransslagaders aan te tonen. De sensitiviteit is een maat voor de "gevoeligheid" van de test, de specificiteit bepaalt hoe "specifiek" de test is. Voor het aantonen van significante vernauwingen (vergeleken met de standaard coronairangiografie) werd een sensitiviteit gevonden van 100% en een specificiteit van 85%. Voor het aantonen van atherosclerose (vergeleken met intravasculaire echo) werd een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 100% gevonden. Deze resultaten bevestigen dat CTA nauwkeuriger is in het beoordelen van klinisch relevante atherosclerose dan het beoordelen van significante vernauwingen.

CTA kan de omvang van de plaque in de kransslagaderwand beter beoordelen dan de standaard coronairangiografie. **Hoofdstuk 6** beschrijft de vergelijking tussen het beoordelen van de lengte van de plaque op CTA met standaard coronair angiografie. De lengte van de plaque werd gemeten bij 89 patiënten met CTA en met standaard invasieve coronairangiografie (met behulp van speciaal ontwikkelde software, genaamd "quantitative coronary angiography"). De lengte van de plaques was aanzienlijk langer op CTA dan op coronairangiografie. Dit duidt erop dat CTA waarschijnlijk een meer accurate meting van de lengte van de plaque geeft en dit mogelijk een betere techniek is om de lengte van de stent te bepalen dan de standaard coronairangiografie. Het is van belang de lengte van de stent goed in te schatten om zo de vernauwing op de beste manier te behandelen en zo complicaties te voorkomen.

Eerdere onderzoeken met CTA hebben bepaalde plaque karakteristieken aangetoond die vaker werden waargenomen in patiënten met acute pijn op de borst, ook wel bekend als een acuut coronair syndroom (ACS), dan bij patiënten met stabiel coronarialjden (stabiele pijn op de borst). Eén van deze plaque karakteristieken was het aanwezig zijn van kleine ronde ("spotty") kalkspatjes en een ander karakteristiek was naar buiten uitzetten van de vaatwand ter hoogte van de plaque ("positive remodeling"). In **Hoofdstuk 7** worden de verschillende soorten kalk in plaques op CTA vergeleken met invasieve VH IVUS bij 108 patiënten. Hier werd aangetoond dat inderdaad de kleine ronde "spotty" kalkspatjes op CTA meer gevaarlijke kenmerken hadden, zoals de aanwezigheid van een "thin cap fibroatheroma" en "necrotic core" op VH IVUS, dan de meer ernstig verkalkte plaques. In **Hoofdstuk 8** wordt aangetoond met speciaal ontwikkelde kwantitatieve software dat de plaques met "positive remodeling" op CTA ook meer gevaarlijke kenmerken hadden op VH IVUS. Dus het aantonen van kleine ronde "spotty" kalkspatjes en "positive remodeling" in plaques op CTA kunnen mogelijk aanwijzingen zijn voor aanwezigheid van de meer gevaarlijke "kwetsbare" plaques.

Deel 2

In het tweede deel van dit proefschrift wordt de klinische betekenis van het beoordelen van atherosclerose op CTA verder uitgediept. **Hoofdstuk 9** geeft een overzicht over de toenemende rol van CTA in de diagnostiek bij patiënten met acute pijn op de borst. Gezien

de recente technische ontwikkeling, zoals het vermeerderen van het aantal detectorrijen, heeft CTA een hoge nauwkeurigheid wat betreft het herkennen van ernstige vernauwingen in de kransslagaders. Daarnaast is CTA ook een belangrijk middel om andere levensbedreigende oorzaken van pijn op de borst uit te sluiten zoals een longembolie, dissectie of aneurysma van de aorta. Ondanks dat CTA een steeds grotere rol heeft in het diagnostisch proces van patiënten met acute pijn op de borst, zijn er meer grotere gerandomiseerde studies nodig die de waarde van deze techniek in deze setting kunnen bepalen. **Hoofdstuk 10** bespreekt effectieve strategieën om de stralingsbelasting van het CTA onderzoek zo beperkt mogelijk te houden. Het is belangrijk de voordelen van dosisvermindering (schade door straling) af te wegen tegen de nadelen van stralingsvermindering (ruizige beelden en slechtere scan kwaliteit). Effectieve manieren om de stralingsdosis te verminderen kunnen bereikt worden door het aanpassen van de scantechnieken zoals o.a. prospectief scannen, ECG modulatie toepassen, een lage hartslag, lage dosis kV en/of mA.

Hoofdstuk 11 beschrijft de diagnostische nauwkeurigheid van de nieuwe 320-rij CTA scanner voor het herkennen van significante vernauwingen in de kransslagaders bij 64 patiënten vergeleken met standaard coronairangiografie. De resultaten laten zien dat de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 88%, 92% en 100% waren. Deze studie bevestigt dat 320-rij CTA een zeer goede en nauwkeurige niet-invasieve techniek is voor het herkennen van significante vernauwingen in de kransslagaderen. **Hoofdstuk 12** gaat hier nog iets verder op in en beschrijft de nauwkeurigheid van de nieuwe 320-rij CTA scanner specifiek in 106 patiënten die zich presenteren met acute pijn op de borst. Daarnaast werden diezelfde patiënten gemiddeld 13 maanden gevolgd om te kijken of er cardiale gebeurtenissen (cardiale dood, het optreden van een hartinfarct of onstabiele angina pectoris) plaatsvonden na de CTA. Van de 106 patiënten met pijn op de borst, had 22% geen kransslagader afwijkingen, 18% had wel atherosclerose maar geen significante vernauwing en 55% had een significante vernauwing. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor het hebben van een significante vernauwing waren hoog, namelijk respectievelijk 100%, 87%, 93% en 100%. In alle patiënten met een normale CTA vonden geen cardiale gebeurtenissen plaats gedurende de genoemde periode. Met andere woorden, 320-rij CTA lijkt een nauwkeurig en veilig alternatief voor het beoordelen van vernauwingen in de kransslagaders bij patiënten met acute pijn op de borst.

Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat de prognostische waarde van de kalkscore erg goed is en dat er zeer weinig cardiale gebeurtenissen plaatsvinden bij patiënten bij de afwezigheid van kalk (kalkscore van 0), vooral bij patiënten met een laag risico op ernstige vernauwingen of zonder klachten als pijn op de borst. Recentelijk werd echter aangetoond dat in patiënten met acute pijn op de borst, een kalkscore van 0 de aanwezigheid van significante vernauwingen niet uitsluit. **Hoofdstuk 13** beschrijft de relatie tussen de kalkscore en de compositie van atherosclerose in patiënten met acute pijn op de borst (ofwel ACS) vergeleken met patiënten met stabiele pijn op de borst. In totaal werden 112

patiënten bestudeerd waarvan 53 met ACS en 59 met stabiele klachten. Bij een kalkscore van 0 hadden patiënten met ACS meer plaques en met name meer niet-gecalcificeerde plaques op CTA vergeleken met patiënten met stabiele klachten. Op VH IVUS werd bij een kalkscore van 0, meer “necrotic core” en meer kwetsbare plaques gevonden. De conclusie van dit hoofdstuk is dat zelfs bij afwezigheid van kalk op de kalkscan, patiënten met ACS meer plaques en meer kwetsbare plaque kenmerken hebben dan patiënten met stabiele klachten. Oftewel, een kalkscore van 0 bij patiënten met ACS sluit aanzienlijke atherosclerose en aanwezigheid van kwetsbare plaques niet uit.

In **Hoofdstuk 14** wordt de frequentie van verwijzing voor invasieve coronairangiografie en revascularisatie (dotteren, stent plaatsing of omleidingen) na een CTA onderzoek van de kransslagaders in kaart gebracht. In totaal werden 1042 patiënten via CTA scans beoordeeld. Deze patiënten werden gedurende 1 jaar gevolgd. In patiënten met een significante vernauwing op CTA onderging vervolgens 64% invasieve coronairangiografie. In patiënten met niet-significante vernauwing onderging 12% invasieve coronairangiografie. En in patiënten met normale bevindingen onderging 3,6% invasieve coronairangiografie. Vervolgens onderging 36% van de patiënten met een significante vernauwing op de CTA een revascularisatie. In patiënten met een niet-significante vernauwing onderging 0,3% een revascularisatie en bij patiënten met een normale CTA onderging 0% revascularisatie binnen een jaar. Uit de resultaten blijkt dat CTA een sterke en onafhankelijke voorspeller is voor latere verwijzing voor invasieve coronairangiografie en revascularisatie. Bovendien kan CTA als poortwachter fungeren voordat verwijzing naar invasieve coronairangiografie plaatsvindt.

Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat het hebben van een significante vernauwing in de kransslagaders op CTA maar in 50% van de gevallen leidt tot zuurstoftekort in de hartspier (ischemie). In het laatste hoofdstuk, **Hoofdstuk 15**, wordt de voorspellende waarde van verschillende variabelen van atherosclerose op CTA voor het hebben van zuurstof tekort op “single photon emission computed tomography (SPECT)” bestudeerd. Deze studie laat inderdaad zien dat de uitgebreidheid, compositie en locatie van de plaques toegevoegde waarde hebben voor het voorspellen van zuurstoftekort in de hartspier op SPECT.

