



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Magnetic resonance imaging techniques for risk stratification in cardiovascular disease

Roes, S.D.

Citation

Roes, S. D. (2010, June 24). *Magnetic resonance imaging techniques for risk stratification in cardiovascular disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15730>

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/1887/15730>

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

Samenvatting en conclusies

Het doel van dit proefschrift was het evalueren en optimaliseren van magnetic resonance imaging (MRI) technieken die gebruikt kunnen worden voor stratificatie van risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten en het risico op complicaties als gevolg van hart- en vaatziekten.

Hoofdstuk 1 geeft algemene achtergrondinformatie over hart- en vaatziekten en beschrijft in het kort de vooruitgang die MRI de laatste decennia heeft geboekt en schetst de mogelijkheden van MRI voor risicostatificatie van hart- en vaatziekten.

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven hoe de dikte van de aortavaatwand wordt gemeten met een geoptimaliseerde 3-dimensionele (3D) MRI techniek (free-breathing three-dimensional dual inversion recovery segmented k-space gradient echo imaging sequence) met behulp van 3 Tesla (T) MRI. Bij 7 gezonde vrijwilligers werd getest welk effect het compenseren voor beweging als gevolg van ademhaling op de beeldkwaliteit heeft. Daarnaast werd in 10 gezonde vrijwilligers de reproduceerbaarheid van de aortavaatwand metingen onderzocht. De resultaten tonen aan dat de signaal-ruisverhouding, contrast-ruisverhouding en beeldscherpte van de vaatwand significant beter zijn in de scans uitgevoerd met compensatie voor beweging als gevolg van ademhaling, dan in de scans uitgevoerd zonder deze compensatie. De reproduceerbaarheid voor de metingen van het volume van de aortavaatwand was zeer goed (intraclass correlatie (ICC) 0.99, 0.94, en 0.95 voor respectievelijk intraobserver, interobserver reproduceerbaarheid en de reproduceerbaarheid van twee opeenvolgende scans). Uit deze studie blijkt dus dat compensatie voor beweging als gevolg van ademhaling de beeldkwaliteit van de aortavaatwand verbetert. Tevens maakt deze geoptimaliseerde 3D MRI techniek het mogelijk om de aortavaatwand met goede reproduceerbaarheid te meten.

De kransslagaderen kunnen met behulp van 3D magnetic resonance angiografie (MRA) worden afgebeeld. Vanwege beweging van de kransslagaderen als gevolg van cardiale contractie, worden beeld data bij voorkeur opgenomen in de rustperiode van de diastole, aangezien het hart op dat moment de minste beweging vertoont. Het tijdsinterval tussen de start van de cardiale contractie en de start van het afbeelden van de kransslagaderen wordt de trigger delay genoemd. Echter, dit tijdstip en de duur van de rustperiode in de diastole zijn afhankelijk van de hartfrequentie. **Hoofdstuk 3** beschrijft het effect van een continu aangepaste trigger delay ter correctie van hartslag variabiliteit op de beeldkwaliteit bij 3D MRA van het gehele hart. Bij 12 gezonde vrijwilligers werd de 3D MRA scan uitgevoerd met en zonder de continu aangepaste trigger delay. Gedurende de scan die werd uitgevoerd zonder continu aangepaste trigger delay werd deze tijdens de gehele scan constant gehouden. Gedurende de scan uitgevoerd met continu aangepaste

trigger delay, werd deze na elk RR-interval aangepast aan de hand van een fysiologisch model. De vaatwand scherpte in het middelste segment van de rechter kransslagader was significant beter in de scans die werden uitgevoerd met de continu aangepaste trigger delay in vergelijking met de scans zonder aanpassing. Uit subjectieve beoordeling van de scans bleek dat met name de beeldkwaliteit van de middelste segmenten van de rechter en linker kransslagader beter was. Kortom, het gebruik van een continu aangepaste trigger delay ter correctie van hartslag variabiliteit leidt tot een betere beeldkwaliteit in voornamelijk de middelste segmenten van de rechter en linker kransslagader.

Naast het afbeelden van de kranssladeren zelf, kan ook de bloedstroomsnelheid in de kransslagaderen worden gemeten met MRI. **Hoofdstuk 4** evalueert de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van metingen van de stroomsnelheid en het volume met behulp van snelheidsgecodeerde MRI (breath-hold velocity-encoded MRI met spiral k-space sampling) op 3T MRI, in een fantoom opstelling en bij vrijwilligers voor metingen in de rechter kransslagader. In de fantoom opstelling werd er een sterke correlatie gevonden tussen de metingen van de stroomsnelheid en de volume metingen ($r = 0.99$, $p < 0.01$). Als gevolg van de beperkte beeldresolutie werd de stroomsnelheid met gemiddeld 47% overschat, wanneer de analyse werd uitgevoerd zonder gebruik te maken van kennis van de exacte afmetingen van de doorsnede van het vat in de meetopstelling. Wanneer deze kennis wel gebruikt werd en gesegmenteerd werd met een vast oppervlakte, gelijk aan de grootte van het vat, werd de stroomsnelheid met gemiddeld 13% overschat. In 82% van de studies in vrijwilligers kon de bloedstroomsnelheid in de rechter kransslagader succesvol worden gemeten. De intraobserver en interobserver reproduceerbaarheid en de reproduceerbaarheid tussen twee opeenvolgende scans van de metingen van de bloedstroomsnelheid was goed. Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat snelheidsgecodeerde MRI uitgevoerd op 3T reproduceerbare metingen van de bloedstroomsnelheid in de rechter kransslagader mogelijk maakt.

Hoofdstuk 5 beschrijft de validatie van stroomsnelheidsmetingen uitgevoerd met 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI waarbij het hartklepvlak achteraf tijdens beeldanalyse wordt gereconstrueerd. Deze validatie werd uitgevoerd in gezonde vrijwilligers en patiënten met klepinsufficiëntie. De techniek werd vergeleken met conventionele 2D één-directionele snelheidsgecodeerde MRI waarbij het meetvlak een vaste positie heeft tijdens acquisitie en niet aangepast kan worden aan de beweging van de hartklep. In vitro vergelijking tussen de twee bovenstaande technieken liet een foutmarge van minder dan 5% zien. Het netto slagvolume van de bloedstroom door de mitralisklep en tricuspidalisklep werd gemeten in 10 gezonde vrijwilligers en in 20 patiënten met klepinsufficiëntie en vergeleken met het aorta slagvolume als referentie standaard. De 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI toonde geen relevant verschil in netto slagvolume van de bloedstroom door de mitralisklep of tricuspidalisklep

vergeleken met het aorta slagvolume. Echter, de 2D één-directionele snelheidsgecodeerde MRI liet een overschatting van zien van 15% ($p < 0.001$) voor het slagvolume van de bloedstroom door de mitralisklep en van 25% ($p =$ niet significant) voor de bloedstroom door de tricuspidalisklep. Er werd met 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI een sterke correlatie tussen het aorta slagvolume en het netto slagvolume van de bloedstroom door de mitralisklep en tricuspidalisklep gemeten (mitralisklep: $r = 0.96$, $p < 0.01$, tricuspidalisklep: $r = 0.88$, $p < 0.01$, tussen mitralisklep en tricuspidalisklep: $r = 0.91$, $p < 0.01$). De correlatie tussen de nettoslagvolumes van de bloedstroom door deze 3 kleppen gemeten met 2D één-directionele snelheidsgecodeerde MRI was echter aanzienlijk minder sterk (mitralisklep: $r = 0.80$, $p < 0.01$, tricuspidalisklep: $r = 0.22$, $p = 0.55$, tussen mitralisklep en tricuspidalisklep: $r = 0.34$, $p = 0.34$). Ook bij de patiënten met klepinsufficiëntie werd een goede correlatie gevonden tussen het netto slagvolume van de bloedstroomsnelheid door de mitralisklep en tricuspidalisklep ($r = 0.97$, $p < 0.01$). Op grond van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI een nauwkeuriger methode is voor het bepalen van bloedstroom door de mitralisklep en tricuspidalisklep in gezonde vrijwilligers en in patiënten met klepinsufficiëntie, in vergelijking met 2D één-directionele snelheidsgecodeerde MRI.

Hoofdstuk 6 beschrijft hoe de in hoofdstuk 5 gevalideerde 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI met retrospectieve reconstructie van het hartklepvlak toegepast kan worden voor het gelijktijdig meten van de bloedstroom door alle vier de hartkleppen in één opname. Hiervoor werden 22 gezonde vrijwilligers en 29 patiënten met klepinsufficiëntie onderzocht. Daarnaast werd de reproduceerbaarheid van de metingen in 10 gezonde vrijwilligers en in 10 patiënten met klepinsufficiëntie getest. In de gezonde vrijwilligers werd een goede correlatie gevonden tussen de netto slagvolumes van de bloedstroom door alle vier de hartkleppen (ICC 0.93 tot 0.95) met een kleine variatie coëfficiënt (6-9%). De intraobserver en interobserver overeenkomst was uitstekend (ICC 0.93 tot 0.99 en variatie coëfficiënt 3-7%). Ook bij de patiënten met klepinsufficiëntie werd een sterke correlatie gevonden tussen de netto slagvolumes van de bloedstroom door alle vier de hartkleppen (ICC 0.93 tot 0.95) met een kleine variatie coëfficiënt (6-9%) en was de intraobserver en interobserver overeenkomst goed (ICC 0.86 en 0.85, variatie coëfficiënt 12% en 13%). Uit de resultaten blijkt dat 3D drie-directionele snelheidsgecodeerde MRI met retrospectieve reconstructie van het hartklepvlak een nauwkeurige methode is voor het gelijktijdig meten van de bloedstroom door alle vier de hartkleppen in één opname.

MRI kan ook worden gebruikt voor risicostatificatie bij personen met het metabool syndroom. **Hoofdstuk 7** onderzoekt bij personen met het metabool syndroom de invloed van lipide en glucose metabolisme op de polsgolfsnelheid in de aorta en op

de diastolische functie van de linkerventrikel gemeten met MRI. Zestien personen met het metabool syndroom en 16 personen zonder het metabool syndroom werden onderzocht, gematched voor leeftijd, buikomvang en bloeddruk. De resultaten lieten zien dat de polsgolfsnelheid in de aorta hoger was en de diastolische functie van de linkerventrikel verminderd bij de personen met het metabool syndroom vergeleken met de personen zonder het metabool syndroom, onafhankelijk van de bloeddruk. Daarnaast bleek er een onafhankelijke relatie te bestaan tussen HDL cholesterol en polsgolfsnelheid in de aorta ($r = -0.470$, $p < 0.01$) en tussen HDL cholesterol en de diastolische functie van de linkerventrikel ($r = -0.421$, $p = 0.02$).

Hoofdstuk 8 evalueert bij patiënten met het metabool syndroom het effect van leefstijlveranderingen in combinatie met rosiglitazone of placebo therapie op de massa van de linkerventrikel, gemeten met MRI. Gedurende 52 weken ondergingen 20 patiënten een intensieve leefstijlverandering bestaande uit een dieet en extra lichaamsbeweging. Tien patiënten werden gedurende deze 52 weken behandeld met rosiglitazone en 10 patiënten kregen placebo tabletten (dubbelblind gerandomiseerd). Bij aanvang van de studie en na 52 weken werden van alle patiënten klinische gegevens en bloedwaarden verzameld en werd een MRI verricht om de massa van de linkerventrikel geïndexeerd voor lichaamsoppervlakte (LVM-I) te bepalen. In beide groepen werd na 52 weken een significant lagere body mass index, buikomvang en diastolische en systolische bloeddruk gemeten dan bij aanvang van de studie. Tevens was de LVM-I in de placebo groep gedurende de studie significant verminderd ($48.9 \pm 5.3 \text{ g/m}^2$ vs. $44.3 \pm 5.6 \text{ g/m}^2$, $p < 0.001$). Echter, in de rosiglitazone groep was de LVM-I gelijk gebleven ($54.7 \pm 9.9 \text{ g/m}^2$ vs. $53.7 \pm 9.2 \text{ g/m}^2$, $p = 0.3$). Kortom, leefstijlveranderingen leiden tot afname van de linkerventrikelmassa bij patiënten met het metabool syndroom, wat duidt op omkering van remodelering van de linkerventrikel. Echter, rosiglitazone therapie heeft een remmend effect op de afname van de linkerventrikelmassa.

Hoofdstuk 9 vergelijkt contrast-enhanced MRI met nucleaire beeldvorming met ^{99m}Tc -tetrofosmin en ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) single photon emission computed tomography (SPECT) voor het bepalen van levensvatbaarheid van hartspierweefsel bij 60 patiënten met ischemische linkerventrikeldisfunctie. De resultaten toonden een goede overeenkomst tussen de twee technieken voor het bepalen van levensvatbaarheid van hartspierweefsel in segmenten zonder littekenweefsel (91%) op contrast-enhanced MRI en in segmenten met transmuraal littekenweefsel (83%). Echter, er werd een belangrijk verschil tussen de twee technieken gezien in segmenten met subendocardiaal littekenweefsel, hetgeen illustreert dat de non-enhanced epicardiale rand gezond hartspierweefsel kan bevatten òf ischemisch bedreigd hartspierweefsel.

In **Hoofdstuk 10** wordt 2D speckle tracking longitudinal strain analyse uitgevoerd met echocardiografie vergeleken met contrast-enhanced MRI in 90 patiënten met ischemische linkerventrikeldisfunctie. Daarnaast werd een afkapwaarde bepaald om levensvatbaar hartspierweefsel van niet-levensvatbaar hartspierweefsel te onderscheiden. De resultaten toonden een goede correlatie tussen de globale strain van de linkerventrikel en de gemiddelde infarctgrootte gemeten met contrast-enhanced MRI ($r = 0.62$, $p < 0.001$). In segmenten zonder littekenweefsel was de gemiddelde regionale strain significant beter ($-10.4 \pm 5.2\%$) dan in segmenten met een transmuraal litteken ($0.6 \pm 4.9\%$, $p < 0.001$). Uit verdere analyse bleek dat een regionale strainwaarde van -4.5% het optimale afkappunt was om levensvatbaar van niet-levensvatbaar hartspierweefsel te onderscheiden (81.2% sensitiviteit en 81.6% specificiteit).

Hoofdstuk 11 onderzoekt de voorspellende waarde van heterogeniteit van littekenweefsel gemeten met contrast-enhanced MRI voor het optreden van ventriculaire hartritmestoornissen die werden geregistreerd met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) (als surrogaat eindpunt voor plotse hartdood). Bij 91 patiënten die een hartinfarct doorgemaakt hadden en vervolgens geselecteerd waren voor ICD implantatie, werden met behulp van MRI de linkerventrikelfunctie en volumes gemeten en werd het littekenweefsel gekarakteriseerd ('infarct gray zone' als maat voor infarct heterogeniteit, infarct kern en de totale infarctgrootte). Gedurende een mediane follow-up duur van 8.5 maanden (25^e – 75^e percentiel 2.1-20.3 maanden) werd bij 18 patiënten een ICD-schok of antitachycardie pacing geregistreerd. Multivariabele Cox proportional hazards analyse liet zien dat heterogeniteit van het hartinfarct de beste voorspeller was voor het optreden van ventriculaire hartritmestoornissen (hazard ratio 1.49/10g, betrouwbaarheidsinterval 1.01-2.20, chi-square 4.0, $p = 0.04$), in vergelijking met andere klinische en MRI variabelen zoals totale infarctgrootte en linkerventrikelfunctie en volumes.

Hoofdstuk 12 evalueert de voorspellende waarde van infarctgrootte gemeten met contrast-enhanced MRI in vergelijking met linkerventrikel ejectiefraction en volumes op de lange termijn overleving bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt. Negentien van de 231 bestudeerde patiënten waren na een mediane follow-up duur van 1.7 jaar (25^e – 75^e percentiel 1.1–2.9 jaar) overleden. Cox proportional hazards analyse liet zien dat infarctgrootte gedefinieerd als het aantal aangedane segmenten (hazard ratio 1.3, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.1–1.6, chi-square = 6.7, $p = 0.010$), aantal segmenten met transmuraal littekenweefsel (hazard ratio 1.5, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.1–1.9, chi-square = 8.9, $p = 0.003$) of de gemiddelde hoeveelheid littekenweefsel per patiënt (hazard ratio 6.2, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.7–23, chi-square = 7.4, $p = 0.006$), betere voorspellers van de lange termijn overleving

waren dan linkerventrikel ejectiefractione en volumes. Concluderend kunnen we stellen dat infarctgrootte gemeten met contrast-enhanced MRI een betere voorspeller van lange termijn mortaliteit is dan linkerventrikel ejectiefractione en volumes bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct.

Hoofdstuk 13 beschrijft de voorspellende waarde van infarctgrootte gemeten met MRI, op de lange termijn overleving ten opzichte van contractiele reserve (hibernation) gemeten met dobutamine stress MRI (low-dose dobutamine MRI). De onderzoeksgroep bestond uit 177 patiënten met een hartinfarct in de voorgeschiedenis. Gedurende de studie (follow-up duur 20.3 maanden) werd bij 11 patiënten een complicatie (cardiale dood, niet-cardiale dood, myocardinfarct) vastgesteld. Cox proportional hazard analyse liet zien dat de uitgebreidheid van het littekenweefsel een betere voorspeller was voor overlijden of het optreden van een hartinfarct dan linkerventrikel ejectiefractione of volumes gemeten in rust of tijdens dobutamine stress MRI. Vervolgens werd de studiegroep verdeeld in twee groepen aan de hand van de uitgebreidheid van het littekenweefsel (het aantal aangedane segmenten) in patiënten met een hoog risico en patiënten met een laag risico op overlijden of hartinfarct. In de groep patiënten met een hoog risico (≥ 6 segmenten met littekenweefsel) was de transmuraliteit van het littekenweefsel geen voorspeller voor overlijden of hartinfarct. Echter, de aanwezigheid van contractiele reserve resulteerde in significant hogere incidentie van overlijden of hartinfarct (12.7%) ten opzichte van de groep patiënten zonder contractiele reserve (6.7%, $p = 0.008$). Deze bevindingen impliceren dat infarctgrootte gemeten met contrast-enhanced MRI een betere voorspeller is van prognose dan contractiele reserve. In patiënten met een veel littekenweefsel (groot hartinfarct) is contractiele reserve (hibernation) echter een betere maat voor de prognose.

Conclusies

Hart- en vaatziekten vormen een belangrijk gezondheidsprobleem in westerse landen met een hoge morbiditeit en mortaliteit tot gevolg. Het identificeren van personen die een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten en het identificeren van patiënten met een hoog risico op complicaties als gevolg van hart- en vaatziekten is belangrijk voor het terugdringen van deze morbiditeit en mortaliteit. De studies beschreven in dit proefschrift laten zien hoe MRI gebruikt kan worden voor risicostratificatie van hart- en vaatziekten. Zo wordt beschreven hoe met behulp van geoptimaliseerde MRI technieken de dikte en de functie van de aortavaatwand nauwkeurig kunnen worden gemeten, wat van belang is aangezien deze waarden gerelateerd zijn aan coronairlijden en het optreden van cardiovasculaire complicaties. Daarnaast worden de mogelijkheden van MRI getoond voor het afbeelden van de kransslagaderen en het meten van de bloedstroom(snelheid) door de kransslagaderen. Deze techniek is nog volop in ontwikkeling, en wordt in de kliniek nog niet routinematig toegepast voor het opsporen van vernauwingen van de kransslagaderen. Echter, voortschrijdend onderzoek en technische ontwikkelingen zouden in de toekomst verandering hierin kunnen brengen. Klepinsufficiëntie is een veelvoorkomend probleem wat kan leiden tot hartfalen en uiteindelijk dood. In dit proefschrift wordt aangetoond dat MRI een goede methode is voor het opsporen van klepinsufficiëntie en het bepalen van de ernst van de insufficiëntie. Ook wordt beschreven hoe met MRI bij personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, zoals het metabool syndroom, een verminderde hartfunctie en hogere aortavaatwandstijfheid kan worden aangetoond in vergelijking met een gezonde controle groep. Daarnaast kan met MRI littekenweefsel en contractiele reserve bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt zeer nauwkeurig worden afgebeeld. Dit biedt de mogelijkheid om disfunctioneel maar levensvatbaar hartspierweefsel te detecteren wat van belang is voor het optimaliseren van de behandeling, en van invloed is op de lange termijn overleving. Daarnaast wordt aangetoond dat de infarctgrootte en de heterogeniteit van het infarct gemeten met MRI belangrijke voorspellers zijn voor lange termijn morbiditeit en mortaliteit.

