

Assessment of injury in reperfused acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging

Citation for published version (APA):

Bekkers, S. C. A. M. (2011). *Assessment of injury in reperfused acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20110601sb>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110601sb](https://doi.org/10.26481/dis.20110601sb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Mortality from acute myocardial infarction (AMI) has declined the last decades, but remains high. Timely epicardial reperfusion significantly reduces infarct size but reperfusion is not always established at the tissue level. The mechanisms of this microvascular obstruction (MVO) remain incompletely understood. Reperfusion may paradoxically lead to additional myocyte death (reperfusion injury) and intramyocardial hemorrhage (IMH), because of leakage of erythrocytes from severely damaged microvasculature. Myocyte death, MVO and IMH are strongly related, time-sensitive phenomena, but MVO and IMH lag *behind* myocyte death. Infarct size is a well known predictor of outcome after AMI but conflicting results have been published about the clinical significance of MVO and IMH beyond infarct size. With different techniques, cardiovascular magnetic resonance (CMR) provides a comprehensive, multifaceted investigation of the heart in AMI. The optimal timing of imaging of MVO after contrast administration and the dynamic changes in its appearance in relation to the underlying infarct characteristics and remodeling are not well known. ST segment resolution (STR) on the electrocardiogram after reperfusion is an accepted marker for myocardial reperfusion and useful for early risk stratification. However, the exact relation of STR with underlying infarct characteristics and remodeling as assessed with CMR is not well known. For the evaluation of additional infarct size limiting therapies, there is a need to accurately measure the area at risk (AAR) and myocardial salvage. Despite an increased interest in angiographic, electrocardiographic and CMR techniques for measuring the AAR, validation in humans is still limited. In this thesis, characteristics of injury in reperfused AMI were assessed with CMR and their clinical significance in relation to remodeling was investigated. In addition, the relation of STR with these infarct characteristics and ventricular remodeling was investigated. Concerning AAR measurement, the performance of different electrocardiographic, angiographic, and CMR methods was evaluated using established physiological concepts.

In **chapter 2**, the underlying pathophysiology of myocardial ischemia with an emphasis on MVO and current techniques to detect MVO are reviewed.

Chapter 3 describes an optimized single breathhold inversion recovery gradient echo pulse sequence for measuring MVO 2 minutes after contrast administration (early MVO). In this study, traditional delayed enhancement (DE) CMR 10 minutes after contrast administration was used to detect late MVO. Cine CMR was used to assess left ventricular (LV) volumes and ejection fraction (EF) at 5 days and 3 months after admission. The prevalence of early MVO was higher than late MVO (63% vs. 54%, $p=0.008$). The extent of MVO decreased from early to late imaging ($4.3 \pm 3.2\%$ vs. $1.8\% \pm 1.8\%$, $p<0.001$) and this decrement showed a heterogeneous pattern. At baseline, patients without MVO (early and late) had a higher LVEF than patients with persistent late MVO ($56 \pm 7\%$ vs. $48 \pm 7\%$, $p<0.001$) and LVEF was intermediate in patients with early MVO but late MVO disappearance ($54 \pm 6\%$). During follow-up, LVEF improved in all three subgroups but remained intermediate in

patients with late MVO disappearance. Our approach of imaging MVO early and late after contrast administration allowed the discrimination of a subgroup of patients with early but late disappearance of MVO. These patients had infarct sizes and remodeling parameters that were intermediate between patients without any MVO and patients who had both early and late MVO.

The prevalence and clinical implications of MVO and IMH in a group of reperfused first AMI patients were investigated in **chapter 4**. T2-weighted (T2W), cine and DE-CMR were performed at 5 days and 3 months after admission to assess IMH, LV function and late MVO. MVO was observed in 54% and IMH in 43% of patients. All patients with IMH had MVO, but not vice versa. MVO and IMH were always located subendocardially and correlated strongly ($r = 0.8$, $p < 0.001$). Pre-PCI TIMI 3 flow was only observed in patients without MVO and IMH. Infarct size and impairment of systolic function were largest in patients with both MVO and IMH, smallest in patients without MVO and IMH and intermediate in patients with MVO but without IMH, both at baseline and follow-up. Infarct size was the only independent predictor of LV remodeling.

The relation of early post-percutaneous coronary intervention (PCI) STR with underlying infarct characteristics and adverse remodeling was investigated in **Chapter 5**. For this study, 8 different STR methods (i.e. relative STR (%) and residual absolute ST segment deviation (STD, mm), summed and single lead), were evaluated at 30 and 60 minutes after PCI. Cine and DE-CMR were performed at 5 days and 3 months after admission. Using K-means cluster analysis, three CMR risk groups (low, intermediate, high) for adverse remodeling were identified based on combinations of infarct size, infarct transmuralty and late MVO. Infarct size was the main determinant of adverse remodeling (low LVEF) after 3 months. Of all tested STR variables worst lead residual STD 30 minutes after reperfusion allowed accurate identification of patients at high risk for adverse remodeling after 3 months, which was mainly related to IS rather than transmuralty or MVO.

In **chapter 6**, the performance of electrocardiographic (Aldrich), angiographic (BARI and APPROACH), and CMR methods (T2W hyperintensity and infarct endocardial surface area (ESA) by DE-CMR) for measuring the AAR were evaluated, using the following established physiological concepts as a reference standard: 1) $AAR \geq$ infarct size, 2) in transmural infarcts, AAR should approach infarct size, 3) the correlation between AAR and infarct size should increase as infarct transmuralty increases, 4) myocardial salvage $[(AAR - \text{infarct size})/AAR \times 100]$ should be inversely related to infarct transmuralty, following the inverse line of identity. For measuring AAR, CMR methods were better than angiographic methods, which were better than electrocardiographic. Overall, ESA by DE-CMR appeared to be the best method for measuring AAR *in vivo*.

Chapter 7 discusses the main findings of this thesis in the light of existing evidence or controversy. Future perspectives are given in the end.

Conclusions

CMR allows accurate assessment of injury of reperfused AMI, showing that MVO and IMH are prevalent and strongly related phenomena. Furthermore, our results showed that infarct size was the most important predictor of adverse remodeling after 3 months. Worst lead residual STD 30 minutes after reperfusion allows accurate identification of patients at high risk for adverse remodeling, which was mainly related to IS rather than transmural or MVO. For measuring the AAR, CMR methods performed better than angiographic methods, which were better than electrocardiographic methods.

Samenvatting

Hoewel de sterfte t.g.v. het acute myocard infarct (AMI) de laatste decennia is gedaald, blijft deze hoog. Vroegtijdige epicardiale reperfusie beperkt de infarctgrootte, maar op weefselniveau wordt optimale reperfusie niet altijd bereikt. Het mechanisme van deze microvasculaire obstructie (MVO) is onvolledig bekend. Reperfusie kan paradoxaal leiden tot additionele spiercelsterfte (reperfusieschade) en intramyocardiale bloeding (IMH), doordat erythrocyten uit de ernstig beschadigde bloedvaatjes 'lekkende'. Spiercelsterfte, MVO en IMH zijn sterk aan elkaar gerelateerde en tijdsafhankelijke fenomenen, maar bekend is dat MVO en IMH pas ontstaan na het optreden van spiercelsterfte. De prognose na een AMI wordt in belangrijke mate bepaald door de infarctgrootte. Studies die de onafhankelijke invloed van MVO en IMH op prognose onderzoeken zijn echter niet eenduidig. Cardiovasculaire magnetische resonantie beeldvorming (CMR) maakt uitgebreid en veelzijdig onderzoek van het geïnfarceerde hart mogelijk. Na toediening van een contrastmiddel zijn het optimale tijdstip voor het opsporen en de dynamische veranderingen van MVO niet goed bekend. Hoewel ST segment resolutie (STR) op het electrocardiogram na reperfusie een geaccepteerde maat is voor de kwaliteit van reperfusie en gebruikt wordt voor vroege risicofratificatie, is de relatie van STR met onderliggende infarctkarakteristieken en cardiale functieveranderingen (*adverse remodeling*) na een AMI onvolledig bekend. Voor de ontwikkeling en evaluatie van nieuwe therapieën die infarctgrootte verder kunnen beperken, is nauwkeurige meting van de *area at risk* (AAR) en *myocardial salvage* nodig. Hoewel er een toenemende belangstelling is in electrocardiografische, angiografische en CMR methoden om de AAR te meten, is klinische validatie nog beperkt. In dit proefschrift worden verschillende infarctkarakteristieken bepaald m.b.v. CMR en hun relatie met STR en *adverse remodeling* onderzocht. Tevens wordt onderzocht hoe bruikbaar verschillende electrocardiografische, angiografische en CMR methoden zijn om de AAR te meten, door ze onderling te vergelijken aan de hand van enkele fysiologische principes van infarctuitbreiding.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de onderliggende pathofysiologie van myocardischemie met de nadruk op MVO en de huidige methoden om MVO te diagnosticeren.

Hoofdstuk 3 beschrijft een geoptimaliseerde, in één adempauze verkregen, *inversion recovery gradient echo pulse sequence* voor de detectie van MVO 2 minuten na contrasttoediening (vroege MVO). Na 10 minuten vond tevens traditionele *delayed enhancement* (DE) CMR plaats voor de detectie van late MVO. D.m.v. cine CMR werden linker ventrikel (LV) volumina en ejectie fractie (EF) 5 dagen en 3 maanden na ziekenhuisopname gemeten. De prevalentie van vroege MVO was hoger dan van late MVO (63% vs. 54%, $p=0.008$). De grootte van MVO nam af van vroeg naar laat ($4.3 \pm 3.2\%$ vs. $1.8\% \pm 1.8\%$, $p<0.001$) en vertoonde een heterogeen patroon. De uitgangs-EF was hoger bij patiënten zonder MVO (vroeg en laat) dan bij patiënten met persisterende late MVO ($56 \pm 7\%$ vs. $48 \pm 7\%$, $p<0.001$) en intermediair bij patiënten met wel vroege maar geen late MVO ($54 \pm 6\%$). De follow-up EF

verbeterde in alle 3 groepen maar bleef intermediair in de patiënten bij wie late MVO verdween. Door deze strategie konden patiënten worden onderscheiden die wel vroege maar geen late MVO hadden (verdwijning) en bij wie infarctgrootte en *adverse remodeling* intermediair waren tussen patiënten zonder MVO en patiënten met zowel vroege als late MVO.

De prevalentie en klinische rol van MVO en IMH in een groep patiënten met een gereperfundeerd eerste AMI werden onderzocht in **hoofdstuk 4**. MVO, IMH en LV functie werden 5 dagen en 3 maanden na ziekenhuisopname bepaald d.m.v. DE-, T2-gewogen (T2W) en cine CMR. De prevalentie van MVO en IMH was 54% en 43%. Alle patiënten met IMH hadden MVO maar niet vice versa. MVO en IMH waren sterk gecorreleerd ($r = 0.8$, $p < 0.001$) en altijd subendocardiaal gelokaliseerd. TIMI 3 flow vóór *percutaneous coronary intervention* (PCI) werd alleen waargenomen bij patiënten zonder MVO en IMH. De begin- en follow-up infarctgrootte en LV disfunctie waren het grootst in patiënten met zowel MVO als IMH, het kleinst in patiënten zonder MVO en IMH en intermediair in patiënten met MVO maar zonder IMH. Infarctgrootte was de enige onafhankelijke voorspeller van *adverse remodeling*.

De relatie van vroege STR na PCI met onderliggende infarctkarakteristieken en *adverse remodeling* werd onderzocht in **hoofdstuk 5**. In deze studie werden 8 verschillende methoden om STR te meten (proportionele STR (%) en absolute ST segment deviatie (STD, mm), cumulatief en in één afleiding), geëvalueerd 30 en 60 minuten na PCI. Cine en DE-CMR werden verricht, 5 dagen en 3 maanden na ziekenhuisopname. Gebaseerd op infarctgrootte, MVO en infarcttransmuraliteit werden m.b.v. *k-means clusteranalyse*, 3 CMR groepen onderscheiden met een verschillend risico op *adverse remodeling* (laag, intermediair, en hoog). Infarctgrootte was de belangrijkste determinant van *adverse remodeling* (low LVEF) na 3 maanden. Absolute STD in de 'slechtste' afleiding, 30 minuten na PCI, identificeerde het beste patiënten met een verhoogd risico op *adverse remodeling* en was sterker gerelateerd aan infarctgrootte dan MVO en transmuraliteit.

In **hoofdstuk 6** werden electrocardiografische (Aldrich), angiografische (BARI, APPROACH) en CMR methoden (T2W hyperintensiteit, endocardiaal infarct oppervlak (ESA)) om de AAR te meten, onderling relatief vergeleken aan de hand van enkele fysiologische basisprincipes van infarctuitbreiding als referentie standaard: 1) $AAR \geq$ infarctgrootte, 2) in transmurale infarcten is de AAR ongeveer gelijk aan infarctgrootte, 3) de correlatie tussen AAR en infarctgrootte neemt toe als infarcttransmuraliteit toeneemt, 4) *myocardial salvage* $[(AAR - \text{infarctgrootte})/AAR \times 100]$ is omgekeerd evenredig aan infarcttransmuraliteit en ligt dichtbij de identiteitslijn. CMR methoden waren beter dan angiografische, die weer beter waren dan electrocardiografische methoden om de AAR te meten. Over het algemeen, bleek ESA d.m.v. DE-CMR de beste methode om AAR *in vivo* te bepalen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift en beschouwt deze tegen het licht van de huidige wetenschappelijke literatuur.

Conclusies

CMR is in staat nauwkeurig de schade en karakteristieken van een gereperfundeerd acuut myocardinfarct te bepalen en toont aan dat MVO en IMH vaak voorkomen en sterk zijn gecorreleerd. Bovendien blijkt uit onze studies dat infarctgrootte de belangrijkste voorspeller is van *adverse remodeling* na 3 maanden. Absolute STD in de slechtste afleiding 30 minuten na PCI identificeerde het beste patiënten met een verhoogd risico op *adverse remodeling* na 3 maanden en was sterker gerelateerd aan infarctgrootte dan MVO en infarcttransmuraliteit. Om de *area at risk* te meten, zijn CMR methoden beter dan angiografische, die weer beter zijn dan electrocardiografische methoden.