

Cardiovascular magnetic resonance : a key to imaging cardiac function

Citation for published version (APA):

Schalla, S. M. (2015). *Cardiovascular magnetic resonance : a key to imaging cardiac function*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150706ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150706ss](https://doi.org/10.26481/dis.20150706ss)

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

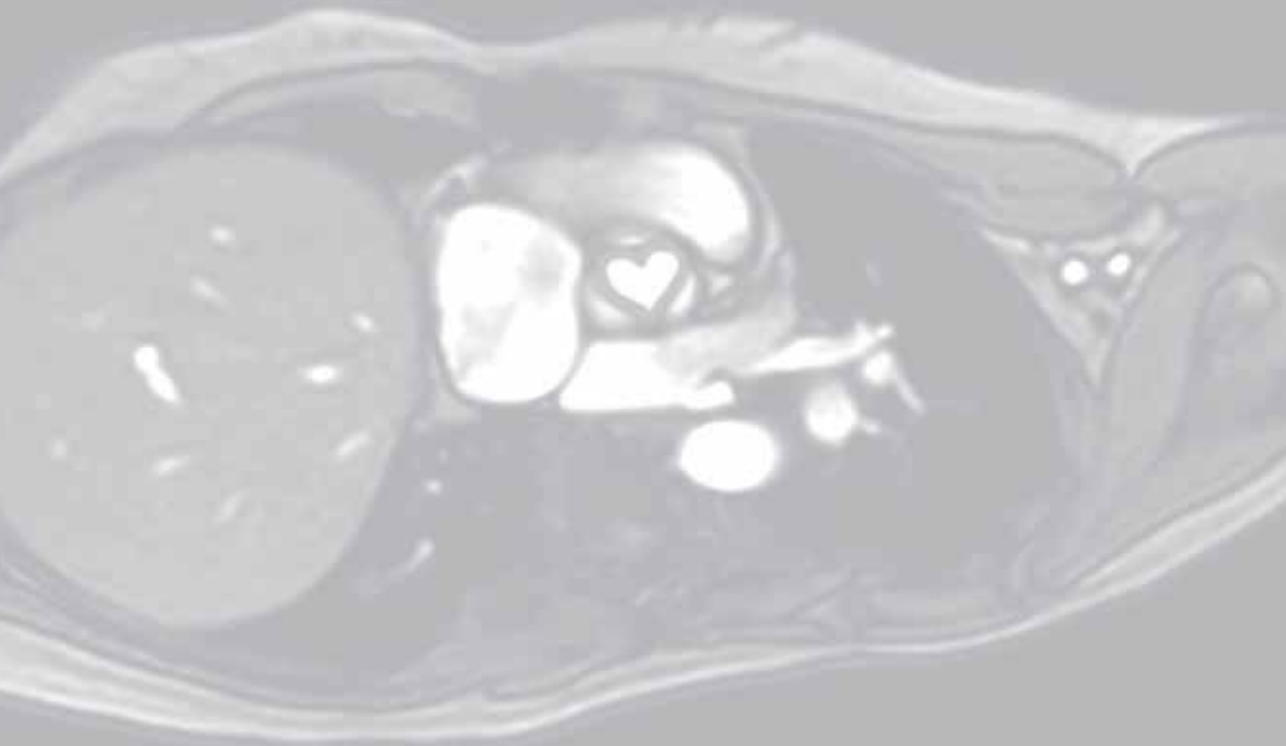
Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting



Cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) is een beeldvormende techniek voor de diagnostiek van hartlijden. Het is een nog relatief jonge techniek. Pas in het jaar 1977 werd voor de eerste keer een doorsnede van een borstkas afgebeeld. De eerste plaatjes van het hart die van voldoende kwaliteit waren, zijn in 1984 gepubliceerd. CMR heeft zich sindsdien tot een in de dagelijkse praktijk toegepaste techniek voor beeldvorming van hart en vaten ontwikkeld met uitstekende diagnostische waarde bij patiënten met ischemische hartziekten (zoals hartinfarcten en zuurstoftekort), cardiomyopathieën (ziekten van het hart zonder goed bekende oorzaak) en aangeboren hartafwijkingen.

Dit proefschrift beschrijft de verschillende aspecten van beeldvorming met magnetische resonantie van hartafwijkingen. Cardiale beeldvorming met echocardiografie, nucleaire technieken, computertomografie, CMR en hartkatheterisaties met röntgen-doorlichting wordt vaak toegepast. In Nederland zijn in het jaar 2012 20.555 mensen aan hartlijden overleden en er waren 202.945 ziekenhuisopnames. Meer dan 1 miljoen mensen lijden aan cardiovasculaire aandoeningen. De hoeveelheid aan beeldvormingsonderzoeken van het hart op jaarbasis is niet bekend. Als maar bij de helft van de in het jaar 2012 opgenomen hartpatiënten beeldvorming verricht zou zijn, zijn dat al 100.000 beeldvormingsonderzoeken. CMR is niet de frequentst aangevraagde techniek binnen de beeldvormingsmodaliteiten van het hart gezien beperkte beschikbaarheid, vereiste expertise en kosten. Het is echter de enige methode die alle aspecten van cardiale beeldvorming omvat, zoals bepaling van functie, volumina en massa, bloeddorstroming van de hartspier, detectie, groottemeting en karakterisering van hartinfarcten, littekenvorming, bloeding en water- of ijzerophoping en (met beperkingen) afbeelding van de kransslagaders. Het is een veilige onderzoeksmethode omdat er geen gebruik van röntgenstraling gemaakt wordt en ook de MR-contrast vloeistoffen zijn veilig mits ze niet bij patiënten in het eindstadium van nierfunctiestoornissen toegediend worden.

De doelstelling van dit proefschrift was de waarde van CMR voor het opsporen van hartlijden aan te tonen. Het proefschrift is hiervoor in 3 delen onderverdeeld.

Het **eerste deel** is gefocust op snelle CMR beeldvormingstechnieken in real-time. Dit betekent dat tijdens het maken van een bewegend plaatje zo snel mogelijk alle details erop te zien zijn zonder dat ECG-triggering of adem vasthouden nodig is. Dit is anders dan bij de standaard cine CMR sequenties waar de beelden pas achteraf berekend worden uit data van een aantal verschillende hartcycli met behulp van ECG-gating en gekoppeld aan vele ademcommando's. In tegenstelling tot real-time beeldvorming ziet men dus bij de standaard sequenties ook pas achteraf of de beelden van goede kwaliteit zijn en of de beelden ook daadwerkelijk datgene tonen wat men van plan was om af te beelden. Real-time cine scan sequenties hebben ten opzichte van standaard sequenties vaak een lagere beeldkwaliteit. Hiertegenover staan tijdswinst, de mogelijkheid om ook bij een onregelmatige hartslag goede beelden te verkrijgen en meer comfort voor de patiënt. De toepassingen van real-time sequenties worden in het **eerste deel** van dit proefschrift beschreven. In het begin worden twee hoofdstukken over het sturen van katheters (hartkatheterisatie) met MR-doorlichting in real-time in een diermodel met de

aangeboren hartafwijking van atriale septumdefecten (ASD) gepresenteerd (**hoofdstukken twee en drie**).

In **hoofdstuk twee** wordt een studie getoond waarin voor de eerste keer de linker en rechter hart helft invasief met een katheter onder MR-doorlichting (het sturen van de katheter op basis van MR beeldvorming in real-time) bereikt wordt. Invasieve bloeddrukmetingen in combinatie met een snelheidsgecodeerde CMR scantechniek voor de bepaling van bloedstroomsnelheden en -volumina in de aorta en longslagader werd als een nieuwe methode voorgesteld om perifere vaatweerstand te berekenen.

Vervolgens wordt in **hoofdstuk drie** uitgelegd dat zelfs geringe links-rechts-shuntvolumina met MR stroomsnelheidsmetingen correct aangetoond kunnen worden ($Q_p : Q_s < 1.5$). Tevens werd de grootte van een atriaal septumdefect (ASD) voor de eerste keer middels een meetballon onder MR-doorlichting gemeten. Hiermee kan de grootte van een ASD ook bij kleine shuntvolumina goed bepaald worden. Tenslotte werd het defect met een kathetergebaseerd toestel interventioneel gesloten onder MR-doorlichting.

Concluderend hebben we aangetoond dat linker en rechter hartkatheterisaties onder MR-doorlichting mogelijk zijn en met name bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen de potentie hebben om de gewone röntgendoorlichting te vervangen om de stralingsexpositie te voorkomen. Hemodynamische katheterisatiedata kan met anatomisch en functioneel CMR gecombineerd worden om de evaluatie van complex congenitaal hartlijden te verbeteren. Er zijn nu vele studies in dier en mens verricht die aantonen dat MR-doorlichting en hartkatheterisaties goed mogelijk zijn (proof-of-concept studies). De introductie van MR-doorlichting in de dagelijkse praktijk hangt echter sterk af van de ontwikkeling en de beschikbaarheid van MR-compatibel katheter- en voerdraadmateriaal. Ook het scannerdesign moet voor interventionele procedures verder verbeterd worden, zoals open MR-magneten, kortere magneten of grotere tunnelbuizen in de magneten. Op dit moment wordt CMR-doorlichting samen met interventies alleen toegepast bij kinderen met aangeboren hartaandoeningen en in de elektrofysiologie waar het om het tonen van afwijkende weefselstructuur en nauwkeurig afbeelden van complexe anatomische details gaat.

Met name bij de diagnostiek van patiënten met aangeboren hartafwijkingen is CMR niet meer weg te denken. Hier is de verbinding van anatomische beelden met hemodynamische data op basis van metingen van bloedstroomsnelheden en -volumina (flow) al langer dagelijkse praktijk. Bij volwassenen worden bloedstroomsnelheidsmetingen bijvoorbeeld bij de nauwkeurige bepaling van kleplekkages verricht. Als de snelheidsmetingen sneller en in real-time zouden kunnen gebeuren, zijn nog veel meer hemodynamische metingen mogelijk, bijvoorbeeld ook tijdens bepaalde manoeuvres zoals diepe inspiratie of tijdens verhoging van de hartslag. Het volgende hoofdstuk is een voorbeeld van hoe dit uitgevoerd zou kunnen worden, echter moeten de sequenties nog verbeterd worden: in **hoofdstuk vier** wordt een real-time CMR-methode voor de meting van bloedstroomsnelheden in verschillende slagaders gepresenteerd. ECG-triggering was

niet nodig en de scantijden werden van twee minuten naar zes seconden verkort. In combinatie met het interactieve plannen van scans maakte de real-time meetmethode het mogelijk om al tijdens het scannen de scanvlakken snel aan te passen. De maximale snelheden correleerden in alle slagaders met de standaard techniek, bij de metingen van de volume flow was dit alleen in de allergrootste vaten het geval. De snelle evaluatie van flow tijdens fysiologische manoeuvres of toedienen van stressmedicatie is met real-time flow sequenties dus in principe mogelijk.

Het opsporen van regionale wandbewegingsstoornissen als uiting van myocardiaal zuurstoftekort tijdens dobutamine stress met MR real-time beeldvorming wordt in **hoofdstuk vijf** beschreven en vergeleken met een standaardtechniek. De sensitiviteit en de specificiteit van de twee technieken waren vergelijkbaar goed. De beeldkwaliteit van de real-time techniek was vergelijkbaar met de standaard techniek wat betreft de korte as opnames van het hart, maar inferieur voor de andere hartassen. Ondertussen zijn de standaardsequenties vervangen door balanced steady state free precession sequenties. Op dit moment zijn verschillende ontwikkelingen bij de real-time sequenties te zien die tot duidelijke verbetering van de beeldkwaliteit leiden.

Concluderend worden de real-time beeldvormingstechnieken nu overal in het begin van elk CMR-onderzoek bij de planning van de scans toegepast, maar nog niet als hoofdsequenties in verband met de minder goede beeldkwaliteit. Echter kunnen we ons de lange scantijden en ademcommando's bij de standard sequenties niet meer langer permitteren en real-time beeldvorming kan hierbij helpen. De beeldkwaliteit kan en moet nog beter en er wordt hier momenteel dan ook veel onderzoek naar gedaan. Verder moeten ook de uitwerkprogramma's aangepast worden omdat ze op dit moment de ECG-synchronisatie voor de berekening van onder andere de volumina nog nodig hebben. Röntgendoorlichting is de standaard techniek voor coronair- en klepin-terventies, maar electrofysiologisch onderzoek met interventies onder MR-doorlichting is al om de hoek.

Het **tweede deel** van dit proefschrift bevat hoofdstukken over de waarde van CMR bij de diagnostiek van ischemische hartziekten (zuurstoftekort en infarcten). Op dit moment gaat het bij patiënten met een acuut hartinfarct erom met een dotterprocedure zo snel mogelijk de afgesloten kransslagader te heropenen. Dit lukt binnen Nederland al goed en door het verder verkorten van de tijd tussen begin van het infarct en het dotteren is waarschijnlijk geen verder overlevingsvoordeel te behalen. Het is dus belangrijk om nieuwe strategieën te bedenken die de gevolgen van een hartinfarct beperken en de beeldvorming van infarcten met CMR is hierbij heel belangrijk. Dus wordt in het tweede deel van het proefschrift de detectie en groottemeting van hartinfarcten met CMR beschreven (**hoofdstukken zes tot en met acht**). Het begint met het opsporen en meten door middel van een necrose-specifiek contrastmiddel in een diermodel van normale en gehypertrofieerde harten. Gehypertrofieerde linker ventrikels toonden duidelijk grotere infarcten dan normale harten. Als tijdens het infarct een kaliumkanaal-opener acuut toegediend werd, waren de infarcten in gehypertrofieerde harten weer

van vergelijkbare grootte als in de normale harten. Chronische toediening over een lange periode vóór het infarct voorkwam het ontwikkelen van hypertrofie en de infarct-grootte was dan ook weer hetzelfde als in de controlegroep. De resultaten van de CMR-metingen waren hetzelfde als de histologische infarct- en massabepalingen. CMR zal dus een belangrijke rol bij de evaluatie van nieuwe behandelstrategieën voor patiënten met hartinfarct kunnen spelen. Ook **hoofdstuk negen** onderstreept de waarde van CMR bij de diagnostiek van hartinfarcten. CMR werd met echocardiografie vergeleken bij het opsporen van acute en oude infarcten. Het bleek dat echocardiografie 20% van de acute en 40% van de oude infarcten mist. De gemiste infarcten waren in vergelijking met de gedetecteerde infarcten meestal kleiner en betroffen niet de volledige dikte van de hartspier.

Verder is MR perfusie een belangrijke techniek om zuurstoftekort in de hartspier aan te tonen. **Hoofdstuk tien** beschrijft patiënten met pijn op de borst en zuurstoftekort in de hartspier bij inspanning die niet op vernauwingen van de kransslagaders berust. Waarschijnlijk berust het zuurstoftekort bij deze patiënten met het cardiale syndroom X op veranderingen van de haarvaatjes, de zogenoemde microvasculatuur, en de prognose van deze patiënten is niet beter dan van patiënten met belangrijke vernauwingen van de kransslagaders. Tot nu toe is het niet mogelijk om de microvasculatuur direct in beeld te brengen. We hebben met een nieuwe methode de veranderingen van de microvasculatuur onder de tong met behulp van een camera bij deze patiënten bestudeerd en aansluitend de bloeddorstrooming van de hartspier met stress MR gemeten. Patiënten met syndroom X hadden een microvasculaire dysfunctie bij de camerametingen en daarnaast een duidelijk mindere toename van de bloeddorstrooming van het binnenste gedeelte van de hartspier bij stress.

Het **derde deel** van dit proefschrift beschrijft de waarde van CMR in niet op zuurstoftekort berustende hartziekten. Hierbij gaat het om drie verschillende unieke aspecten van beeldvorming met CMR: het opsporen van littekenvorming in het hart, functie-bepaling van de rechter hartkamer en het in kleine groepen van patiënten (zoals bij patiënten met spierziekten) nauwkeurig opsporen van hartafwijkingen. **Hoofdstuk elf** laat de resultaten zien van onderzoek naar focale (spier-vervangende) en interstitiële (reactieve) bindweefsel- of littekenvorming in de hartspier van patiënten met gedilateerde cardiomyopathie. Focale bindweefselvorming werd met CMR bepaald en interstitiële in biopten na hartbiopsie. Patiënten met focale bindweefselvorming hebben een slechtere prognose dan patiënten zonder bindweefselvorming. Een van onze hypothesen was dat focale bindweefselvorming pas bij een grote hoeveelheid aan interstitiële bindweefselvorming op te sporen is. Dit was niet het geval. Er was geen correlatie tussen focale en interstitiële bindweefselvorming. De aanwezigheid van focale bindweefselvorming was echter wel gerelateerd aan ontstekingscelactiviteit.

Alle beeldvormingsmodaliteiten met uitzondering van MR struikelen over de nauwkeurige meting van de functie en grootte van de rechter hartkamer. De rechter kamerfunctie is sterk bepalend voor het inspanningsvermogen en de prognose van patiënten

met hartfalen. De rechter ventrikel is duidelijk minder vaak onderzocht dan de linker ventrikel in de wetenschappelijke literatuur en de dagelijkse praktijk en wordt dan ook wel 'de vergeten hartkamer' genoemd. De grootte en functie van de rechter hartkamer gemeten met CMR bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie worden in **hoofdstuk twaalf** vergeleken met de grootte en functie bij patiënten met hartinfarcten. De rechter ventrikel functie was beïnvloed door het knijp- en ontspanningsvermogen van de linker ventrikel en door de bloeddruk in de longslagader. De rechter ventrikel functie was bij de patiënten met gedilateerde cardiomyopathie duidelijk slechter dan bij de hartinfarctpatiënten.

Door de nauwkeurigheid van CMR bij de volume- en ejectionfracatie bepalingen van rechter en linker kamer, spiermassaberekening, opsporen van littekens en infarcten is het aangetoond dat hartafwijkingen met CMR goed aangetoond kunnen worden in kleine groepen van patiënten. **Hoofdstuk dertien** is een beschrijving van de CMR bevindingen bij patiënten met de spierziekte myotone dystrofie type I. Patiënten met deze zeldzame aandoening hebben vaker geleidingsstoornissen en soms ook structurele veranderingen van het hart met hartspierzwakte. Met CMR waren bij 44% van de patiënten afwijkingen aan het hart te zien. Een normaal ECG sluit hartafwijkingen bij patiënten met myotone dystrofie niet uit.

In de discussie aan het eind van het proefschrift (**hoofdstuk veertien**) worden de hoofdboodschappen samengevat en in de context van de wetenschappelijke literatuur besproken. CMR heeft zich tot een in de dagelijkse praktijk met uitstekende diagnostische waarde toegepaste techniek voor beeldvorming van hart en vaten ontwikkeld. Vijf belangrijke punten worden geïdentificeerd die voor de toekomstige ontwikkeling van CMR bepalend zijn.

1) Een CMR-onderzoek moet in de toekomst nog sneller worden en de beelden moeten vaker met de real-time techniek gemaakt worden. Steeds kortere onderzoekstijden zijn voor patiënten minder belastend.

2) De MR apparaten moeten kleiner worden: kortere magneten, grotere tunnelbuizen in de magneten en open MR-magnetten. Ondanks dat CMR een veilig onderzoek is zijn vele patiënten nog bang voor het grote apparaat.

3) Op het gebied van CMR moet men meer van anderen gaan leren. Het is verder belangrijk om nieuwe ontwikkelingen op het gebied van scansequenties sneller met elkaar te delen, scanprotocollen nog meer te standaardiseren en het scannen makkelijker te maken.

4) Reeds beschikbare technieken moeten verbeterd en ook beter toegepast worden. 3D beeldvorming bestaat al en wordt nog niet standaard toegepast. Methodes om de diastolische functie van de hartkamers te meten, klepgebreken op te sporen of de kransslagaders beter in beeld te brengen bestaan ook al, maar eisen op dit moment nog te veel tijd met betrekking tot het maken en analyseren van de beelden.

5) Het is belangrijk om nog beter te onderbouwen dat CMR cruciaal is voor de diagnosestelling, therapie en prognose van patiënten met hartaandoeningen. Beeldvor-

ming speelt een belangrijke rol in het diagnostische en therapeutische proces en wordt steeds vaker toegepast in een omgeving met gelimiteerde financiële resources. Meer onderzoek is vereist met betrekking tot kosteneffectiviteit, diagnostische waarde en invloed op prognose en kwaliteit van leven van patiënten met hartziekten.

Op het gebied van hartbeeldvorming met magnetische resonantie is de afgelopen twee decennia al veel bereikt. Er zijn vijf grote uitdagingen voor de toekomst en nog vele malen meer kansen. De toekomst is veelbelovend.