

# Visualising the invisible

## Citation for published version (APA):

Holtackers, R. (2022). *Visualising the invisible: dark-blood late gadolinium enhancement MRI for improved detection of subendocardial scar*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20220513rh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2022

## DOI:

[10.26481/dis.20220513rh](https://doi.org/10.26481/dis.20220513rh)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

The heart is a muscular organ that pumps blood through the blood vessels of the circulatory system, thereby supplying all organs with nutrients and oxygen. The heart itself is being supplied by the coronary arteries that wrap around the heart. Due to certain cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, fatty streaks or 'plaques' can develop that narrow and stiffen these arteries over time. In case such an atherosclerotic plaque ruptures, immediate blood clotting results which may obstruct or completely block the blood flow further downstream, leaving the tributary tissue without oxygen. The resulting ischemia leads to rapid degeneration and subsequent necrosis of the heart muscle cells, a phenomenon called myocardial infarction. These muscle cells do no longer contribute to the heart's pump function and are eventually replaced by fibrotic scar tissue.

Late gadolinium enhancement (LGE) is a magnetic resonance imaging (MRI) technique that is well-known for its ability to distinguish areas of myocardial infarction from viable myocardium. However, as fibrotic scar tissue appears almost equally bright as blood, detecting and assessing small areas of subendocardial myocardial infarction, which are neighboring the blood pool, is challenging. Since the presence, size, and transmuralty of scar tissue holds important diagnostic and prognostic information, accurate detection and assessment is crucial. So called 'dark-blood' LGE methods have the potential to improve the poor scar-to-blood contrast for enhanced visualization of (subendocardial) scar tissue. The development and evaluation of a novel, readily available dark-blood LGE method form the main topic of the present PhD thesis.

After a general introduction of LGE MRI principles in **Chapter 1**, a review of previously proposed dark- and black-blood LGE methods is given in **Chapter 2**. The used contrast mechanisms are described, (pre)clinical results are discussed, and the importance of ease-of-use and clinical availability are stressed. In **Chapter 3**, the development of a novel, readily available dark-blood LGE method is described. Its feasibility was assessed in a small cohort of nine patients with ischemic scar, where it led to a significant increase in scar-to-blood contrast, while maintaining excellent scar-to-myocardium contrast. In contrast to most other blood-suppressed LGE methods, this novel dark-blood LGE method does not require additional magnetization preparation, making it readily available in every clinical routine setting. Following this feasibility study, the novel dark-blood LGE method was validated against histopathology in a preclinical animal model, of which the results are presented in **Chapter 4**. Dark-blood LGE provided superior visualization and quantification of ischemic scar patterns compared to the current in-vivo reference standard. Infarct size as assessed by dark-blood LGE demonstrated superior correlation and agreement compared to conventional bright-blood LGE, using histopathology as reference standard. In **Chapter 5**, the clinical value of the novel dark-blood LGE method was evaluated in a large, unselected cohort of 300 patients for a side-by-side comparison with conventional bright-blood LGE. Dark-blood LGE demonstrated to be more sensitive than conventional bright-blood LGE in the detection of ischemic scar, regardless of the field strength or system vendor, with

higher average scar burden, increased overall image quality, and improved observer confidence. Dark-blood LGE led to the detection of ischemic scar patterns in subjects that were deemed free of scar by conventional bright-blood LGE, which had implications for patient management through the appropriate administration of secondary preventive therapies.

**Chapter 6** describes the translation to 3D imaging methods, for which a novel inversion time (TI) mechanism was developed that enables the acquisition of consistent dark-blood contrast in a free-breathing 3D LGE sequence with high isotropic resolution. I demonstrated the superiority and improved consistency in blood pool suppression for the novel steadily increasing dynamic TI mechanism compared to a conventional fixed TI. The thereby optimized dark-blood contrast led to improved scar demarcation, observer confidence, and overall image quality. The 3D LGE sequence with optimized dark-blood contrast and high isotropic resolution already proved crucial in a case with a gargantuan arrhythmogenic left ventricular pseudoaneurysm, which is described in **Chapter 7**. This case underscored the importance of high-resolution 3D LGE imaging to guide individual treatment in patients with complex electro-structural heart diseases.

In **Chapter 8**, the effect of dark-blood LGE on the detection of papillary muscle fibrosis is described in a cohort of mitral valve prolapse (MVP) patients. Due to the increased scar-to-blood contrast, dark-blood LGE detected significantly more patients with LGE at the papillary muscles compared to conventional bright-blood LGE. Further prospective trials are needed to elucidate whether screening of asymptomatic patients with MVP by dark-blood LGE CMR might improve risk stratification. **Chapter 9** describes the impact of dark-blood LGE on the estimation of the myocardial ischemic burden. Dark-blood LGE showed a significantly higher ischemic scar burden compared to conventional bright-blood LGE, resulting in a lower estimation of the myocardial ischemic burden when read in conjunction with first-pass perfusion images. This finding is of potential clinical importance as it can lead to reclassification of patients when deciding for revascularization. In **Chapter 10**, a case with a persistent microvascular obstruction-like lesion after ventricular tachycardia ablation post-myocardial infarction is described, which has only recently been discovered, and is now supported by dark-blood LGE. Although the pathophysiology and clinical significance of these lesions in this specific setting remain unclear, novel dark-blood LGE, compared to conventional bright-blood LGE, may be the preferred method to detect and differentiate (chronic) ablation lesions due to its superior scar-to-blood contrast.

Finally, in **Chapter 11**, the insights obtained during this PhD are put in a broader perspective and interesting avenues for future research are discussed.



**DUTCH SUMMARY /  
SAMENVATTING**

Het hart is een gespierd orgaan dat bloed door de bloedvaten van de bloedsomloop pompt en daarmee alle organen voorziet van voedingsstoffen en zuurstof. Het hart zelf wordt voorzien door de kransslagaders die rondom het hart liggen. Door bepaalde hart- en vaatziekten, zoals aderverkalking, kunnen zich vetophopingen, zogenaamde 'plaques', ontwikkelen die deze slagaders na verloop van tijd doen vernauwen en verstijven. Wanneer zo een plaque plotseling scheurt, zal onmiddellijke bloedstolling optreden waardoor de bloedtoevoer belemmert of volledig geblokkeerd wordt en het onderliggende weefsel onvoldoende zuurstof ontvangt. De ontstane ischemie leidt tot snelle degeneratie en daaropvolgende necrose van de hartspiercellen, een myocardinfarct genoemd, of in de volksmond beter bekend als 'hartaanval'. Deze spiercellen dragen niet langer bij aan de pompfunctie van het hart en zullen uiteindelijk worden vervangen door fibreus littekenweefsel.

Late gadolinium aankleuring (LGE) is een magnetische resonantie (MRI) scan techniek die welbekend is vanwege zijn vermogen om gebieden van myocardinfarct te onderscheiden van gezond hartweefsel. Echter, omdat fibreus littekenweefsel vrijwel even helder wordt weergegeven als bloed, is het detecteren en beoordelen van sub-endocardiale myocardinfarcten, die zich direct naast het bloed bevinden, lastig. Omdat de aanwezigheid, grootte en transmuraliteit van littekenweefsel belangrijke diagnostische en prognostische informatie geven, is nauwkeurige detectie en beoordeling hiervan cruciaal. Zogenaamde 'donker-bloed' LGE methoden hebben het potentieel om het beperkte litteken-bloed contrast te verhogen voor een betere visualisatie van subendocardiaal littekenweefsel. De ontwikkeling en evaluatie van een nieuwe, direct beschikbare, donker-bloed LGE methode staan centraal in dit proefschrift.

Na een korte introductie over de basisprincipes van LGE MRI in **Hoofdstuk 1**, volgt een overzicht van reeds ontwikkelde donker- en zwart-bloed LGE methoden in **Hoofdstuk 2**. De gebruikte contrastmechanismen worden beschreven, (pre)klinische resultaten bediscussieerd en het belang van gebruiksgemak en klinische beschikbaarheid onderstreept. In **Hoofdstuk 3** is de ontwikkeling van een nieuwe, direct beschikbare, donker-bloed LGE methode beschreven. De haalbaarheid hiervan is onderzocht in een selecte groep patiënten met een ischemisch litteken, waarin een significante toename van litteken-bloed contrast werd geconstateerd, terwijl het uitstekende litteken-myocard contrast behouden bleef. In tegenstelling tot de meeste andere bloed-onderdrukte LGE methoden vereist deze nieuwe donker-bloed LGE methode geen extra magnetisatie voorbereiding, waardoor deze meteen toepasbaar is in de kliniek. Volgend op deze haalbaarheidsstudie, is de nieuwe donker-bloed LGE methode histopathologisch gevalideerd in een preklinisch dierenmodel, waarvan de resultaten beschreven zijn in **Hoofdstuk 4**. Donker-bloed LGE leverde een verbeterde visualisatie en kwantificatie van ischemische littekens op vergeleken met de huidige in-vivo standaard. Donker-bloed LGE toonde een superieure correlatie en overeenkomst vergeleken met conventionele helder-bloed LGE, met histopathologie als referentie

standaard. In **Hoofdstuk 5** wordt de klinische waarde van de nieuwe donker-bloed LGE methode onderzocht in 300 patiënten voor een één-op-één vergelijking met de conventionele helder-bloed methode. Donker-bloed LGE bewees gevoeliger te zijn dan conventionele helder-bloed LGE voor de detectie van ischemisch litteken, ongeacht de veldsterkte of fabrikant van het MRI systeem, met een grotere hoeveelheid litteken, betere beeldkwaliteit, en toegenomen vertrouwen bij de waarnemer. Donker-bloed LGE detecteerde ischemisch litteken in patiënten die vrij van litteken geacht werden door conventionele helder-bloed LGE, hetgeen implicaties heeft voor het kiezen van de juiste secundaire preventieve therapieën voor de patiënt.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de translatie naar 3D methoden. Een nieuw inversie tijd (TI) mechanisme werd ontwikkeld waardoor consistent donker-bloed contrast verkregen kan worden met hoge isotrope resolutie terwijl de patiënt vrij kan door ademen. Wij toonden de superioriteit en toegenomen consistentie aan van dit nieuwe dynamische TI mechanisme voor een optimale bloedonderdrukking vergeleken met een conventionele vaststaande TI. Het daarmee geoptimaliseerde donker-bloed contrast resulteerde in verbeterde litteken afgrenzing, toegenomen vertrouwen bij de waarnemer, en hogere beeldkwaliteit. Deze 3D LGE sequentie met geoptimaliseerd donker-bloed contrast en hoge isotrope resolutie bleek al cruciaal in een patiënt met een groot aritmogeen linker ventrikel pseudoaneurysma, dat beschreven is in **Hoofdstuk 7**. Deze casus benadrukt het belang van hoge resolutie 3D LGE beeldvorming voor het komen tot een gepersonaliseerde behandeling van patiënten met complexe elektro-structurele hartaandoeningen.

In **Hoofdstuk 8** wordt het effect beschreven van donker-bloed LGE op de detectie van papillairspier fibrose bij patiënten met een mitralisklep prolaps. Vanwege het toegenomen litteken-bloed contrast, detecteerde donker-bloed LGE significant meer patiënten met papillairspier fibrose vergeleken met conventionele helder-bloed LGE. **Hoofdstuk 9** beschrijft de impact van donker-bloed LGE op de bepaling van de omvang van myocardiale ischemie. Donker-bloed LGE liet een significant grotere omvang van ischemisch litteken zien vergeleken met conventionele LGE, dat, in combinatie met perfusie metingen, leidde tot een kleinere omvang van de myocardiale ischemie. Deze bevindingen zijn klinisch relevant daar deze kunnen leiden tot reclassificatie van patiënten om tot een revascularisatie te besluiten. In **Hoofdstuk 10** is een casus beschreven van een persisterende microvasculaire obstructie-achtige laesie na een ventrikel tachycardie ablatie volgend op een myocardinfarct, dat pas recentelijk ontdekt is en nu bevestigd wordt door donker-bloed LGE.

Tenslotte, in **Hoofdstuk 11**, worden de inzichten verkregen gedurende dit promotieonderzoek in een breder perspectief geplaatst en mogelijke richtingen voor toekomstig onderzoek besproken.