

Belangrijke vooruitgang in de techniek van drie-dimensionale echocardiografie (3DE) heeft van deze modaliteit een sterk diagnostisch middel gemaakt binnen de cardiologische praktijk. Behalve dat het nieuwe beelden en een uitgebreide anatomische definitie van het hart zelf biedt, levert het ook nauwkeurige en betrouwbare metingen van kamer grootte en functie, waaronder de kwantificatie van linker ventrikel (LV) dissynchronie ter sturing van de selectie van patiënten die geschikt zijn voor cardiale resynchronisatie therapie (CRT). Met name de recente introductie van 3DE speckle tracking (3DSTE) heeft gezorgd voor nieuwe mogelijkheden voor een uitgebreide evaluatie van de LV, waaronder kamer indices zoals LV volumina en ejectie fractie, maar ook parameters die een directe bepaling van de globale en regionale myocardiële functie geven, zoals strain en torsie. Aangezien de doeltreffendheid van de techniek voor steeds meer klinische vraagstellingen wordt aangetoond, is het duidelijk dat 3DE een onderdeel is geworden van de routine klinische diagnostiek.

Het doel van het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd was het valideren en evalueren van de klinische toepasbaarheid van de meest recente 3DE technologie voor kwantificatie van de LV in vier dimensies. Voor dit doeleinde is het proefschrift onderverdeeld in drie delen, namelijk kwantitatieve bepaling van kamer grootte en functie (deel 1), kwantitatieve bepaling van mechanische dissynchronie (deel 2), en tenslotte een samenvattende discussie en perspectief op het toekomstig gebruik van 3DE voor LV kwantificatie (deel 3).

In deel 1, hoofdstuk 2 werd een overzicht gegeven van het huidige gebruik van 3DE voor LV kwantificatie, waaronder de methodologie van acquisitie en analyse, validatie van klinisch gebruik in de bepaling van LV volumina, ejectie fractie en dissynchronie, en de huidige beperkingen van de techniek. Het toont aan dat de technologie achter 3DE sterk verbeterd is in de laatste twee decennia, waardoor de klinische toepassingsgebieden verder uitgebreid konden worden. Uitvoerig bewijs laat zien dat LV volumina- en functiemetingen met 3DE niet alleen meer overeenkomen met metingen verricht met magnetische resonantie imaging (MRI) als referentie techniek, maar ook beter reproduceerbaar zijn dan 2D echocardiografie. Tevens werd er gepostuleerd dat verdere vooruitgang richting meer automatische analyse van de LV middels speckle tracking het mogelijk zou moeten kunnen maken om deze snelle, maar ook nauwkeurige en reproduceerbare metingen direct te integreren in het routine echocardiografisch onderzoek.

In hoofdstuk 3 werd onderzocht in hoeverre twee verschillende 3DE methodologieën, namelijk direct volumetrische en speckle tracking echocardiografie, overeenkomende kwantificatie van LV en linker atrium volumina en functie geven. De resultaten demonstreerden dat de 3DE direct volumetrische en speckle tracking

methodologieën inderdaad vergelijkbare metingen gaven met vergelijkbare reproduceerbaarheid, waardoor hun gebruik voor deze doeleinden inwisselbaar is in de klinische praktijk.

In hoofdstuk 4 werd de betrouwbaarheid van LV volumina en functie metingen door 3DSTE onderzocht, waaronder globale en regionale metingen van circumferentiële, longitudinale, en radiale strain. Gebruikte maten van betrouwbaarheid betroffen naast intra-beoordelaar betrouwbaarheid en inter-beoordelaar betrouwbaarheid ook test-hertest betrouwbaarheid, wat van vitaal belang is voor follow-up van patiënten in de praktijk alsook ter evaluatie van behandelingseffecten tijdens klinische trials. Resultaten van dit onderzoek toonden aan dat 3DSTE een betrouwbaar instrument is voor het routinematig evalueren van LV volumina en ejectie fractie. Beoordeling van globale en segmentale circumferentiële strain liet ook een goede reproduceerbaarheid zien, terwijl op basis van de resultaten van dit onderzoek het te adviseren is om metingen van longitudinale en radiale strain uit te laten voeren door slechts een enkele beoordelaar in verband met matige betrouwbaarheid van metingen tussen verschillende beoordelaars en echocardiografische onderzoeken.

In hoofdstuk 5 werd de nauwkeurigheid van 3DSTE om LV volumina, ejectie fractie en globale circumferentiële strain te bepalen onderzocht in vergelijking met MRI als de referentie techniek in een groep van gezonde personen. Tevens werden potentiële oorzaken voor verschillen tussen beide technieken onderzocht. Hoewel LV volumina bepaald met 3DSTE werden onderschat in de meeste personen, bleek de bepaling van ejectie fractie zeer nauwkeurig. Circumferentiële strain metingen waren systematisch groter (d.w.z. meer negatief) met 3DSTE in vergelijking met MRI, hetgeen waarschijnlijk zijn grondslag vindt in een aantal verschillen tussen beide technieken, die een directe vergelijkbaarheid tussen hun metingen uitsluit. Vanuit dit inzicht postuleerden we dat normaalwaarden van strain metingen met 3DSTE in een grotere gezonde populatie dienen te worden bepaald, naast een verdere vaststelling van hun toegevoegde waarde ten opzichte van huidige standaarden voor LV functie bepaling in verschillende klinische scenario's.

In hoofdstuk 6 onderzochten we de bekwaamheid van een nieuwe 3DSTE parameter gebaseerd op area strain om betrouwbaar globale en regionale LV functie te kwantificeren en op nauwkeurige wijze wandbewegingsstoornissen te identificeren. Er werd vastgesteld dat area strain een veelbelovende nieuwe parameter lijkt die kan dienen als een nauwkeurig en betrouwbaar alternatief voor de huidige echocardiografische standaarden voor kwantitatieve bepaling van globale en regionale LV functie. Daarnaast lijkt het regionale wandbewegingsstoornissen adequaat te kunnen identificeren in vergelijking met de klinische standaard van visuele bepaling door ervaren beoordelaars.

In deel 2, hoofdstuk 7 werd binnen het kader van een meta-analyse een kritische beschouwing gegeven van de huidige literatuur aangaande de uitvoerbaarheid en betrouwbaarheid van dissynchronie bepaling met 3DE, alsook klinisch bruikbare referentiewaarden in gezonde personen en patiënten met hartfalen verstrekt. Tevens werd onderzocht of dissynchronie bepaling met 3DE de respons op CRT kan voorspellen. De meta-analyse toonde aan dat 3DE een bruikbaar en betrouwbaar instrument is voor de bepaling van LV dissynchronie en naast de huidige selectie criteria een toegevoegde waarde kan hebben voor accurate voorspelling van respons op CRT. Tevens stelden wij dat deze bevindingen de wenselijkheid van het uitvoeren van een prospectief gerandomiseerde multicenter studie ter evaluatie van de bruikbaarheid van LV dissynchronie bepaling met 3DE in het selecteren van patiënten voor deze therapie onderschrijven.

In hoofdstuk 8 werd de vergelijkbaarheid tussen 3DE-bepaalde regionale LV volume curves met circumferentiële strain curves bepaald met MRI tagging onderzocht voor de bepaling van LV dissynchronie in patiënten geschikt bevonden voor CRT. De resultaten lieten goede correlaties zien tussen beide, echter regionale verschillen in tijdsvertraging werden gevonden tussen de curves, waardoor er discrepanties ontstaan in de kwantificatie van mechanische dissynchronie. Dit kon voornamelijk worden toegeschreven aan de slechte correlatie tussen gebieden met weinig tot positieve circumferentiële strain (dyskinesie) en de corresponderende regionale volume curves, hetgeen waarschijnlijk is inherent aan de calculatie methode van regionale LV volumina. Derhalve werd gesteld dat beide modaliteiten mogelijk een verschillende representatie geven van mechanische dissynchronie.

In hoofdstuk 9 werd de vergelijkbaarheid van LV dissynchronie bepaling door tissue Doppler imaging en 3DE bestudeerd in een patiëntpopulatie met zeer uiteenlopende LV functies en verschillende vormen van cardiomyopathie. Daarnaast werd de bekwaamheid van beide technieken om de respons op CRT te voorspellen geëvalueerd en vergeleken. In een populatie patiënten met een normale tot zeer verminderde LV functie en verschillende etiologieën van cardiomyopathie toonden tissue Doppler imaging- en 3DE-afgeleide dissynchronie parameters slechts een matige correlatie. Afhankelijk van de ernst van LV disfunctie werden er evidente verschillen tussen beide technieken gevonden aangaande de aanwezigheid van mechanische dissynchronie wanneer huidige afkapwaarden werden gebruikt, waardoor de inwisselbaarheid van beide technieken voor deze bepaling twijfelachtig is. De sensitiviteit en specificiteit van 3DE om de respons op CRT te voorspellen was superieur ten opzichte van tissue Doppler imaging, hetgeen suggereert dat de bepaling van mechanische dissynchronie door 3DE wellicht een geschikt alternatief is voor accurate voorspelling van de respons op deze therapie.

Tenslotte werd in deel 3, hoofdstuk 10 een algemene discussie gegeven, waarin het huidige werk kritisch werd geëvalueerd en geplaatst binnen de context van de huidige literatuur. Tevens werd de toekomst van echocardiografische LV kwantificatie besproken, waaronder de huidige technische limitaties van 3DE die verbeteringen behoeven alsook suggesties voor toekomstig onderzoek. Er werd geconcludeerd dat kwantificatie van globale en regionale LV functie aanzienlijk is verbeterd in de afgelopen decennia wat betreft nauwkeurigheid en betrouwbaarheid. Daarnaast heeft technologische vooruitgang binnen het veld van de echocardiografie het mogelijk gemaakt om niet alleen LV volumina en ejectie fractie kwantitatief te bepalen, maar ook LV mechanica, waaronder 3D strain en haar individuele componenten, area strain, alsook rotatie, twist en torsie in alle vier dimensies. Deze veelbelovende nieuwe parameters van globale en regionale LV functie vereisen echter verdere validatie en nauwgezette toetsing in prospectieve studies voordat ze breed geaccepteerd en ingezet kunnen worden binnen de algemene klinische praktijk. Tenslotte zouden verbeteringen in temporele resolutie en beeldkwaliteit, alsook de mogelijkheid om bredere sectorvelden te acquireren bij ernstig gedilateerde ventrikels, zoals vaak aanwezig in patiënten met hartfalen, de bepaling van LV dissynchronie sterk verbeteren. Daarnaast zou het de mogelijkheid bieden voor een meer uitgebreide evaluatie van diastolische LV functie die niet beperkt blijft tot het meten van linker atrium volumina, namelijk bepaling van diastolische strain-rate en untwisting.

Samenvattend beschrijft het werk dat in dit proefschrift is gepresenteerd de ontwikkeling van 3DE in de laatste decennia, verstrekte het de wetenschappelijke fundering voor het huidig klinisch gebruik van LV kwantificatie door 3DE en besprak het potentiële toekomstige toepassingsgebieden. De bevindingen toonden aan dat 3DE een nauwkeurig en betrouwbaar klinisch instrument is voor kwantificatie van LV volumina en ejectie fractie, onafhankelijk van welk algoritme wordt gebruikt, hetzij direct volumetrische of speckle tracking echocardiografie. Daarnaast kan 3DE bepaling van LV strain ons meer robuuste, kwantitatieve informatie over globale en regionale myocardiale functie verschaffen dan de huidige echocardiografische standaarden. Tenslotte zou de bepaling van mechanische dissynchronie met 3DE behulpzaam kunnen zijn bij het selecteren van patiënten voor CRT. Toekomstig onderzoek naar deze en andere onderwerpen en verdere technologische vooruitgang richting betrouwbare volautomatische echocardiografische bepaling van globale en regionale LV functie zullen de positie van echocardiografie als de klinisch meest toepasbaar beeldvormend instrument voor LV kwantificatie opnieuw verstevigen.