

Chapter 10

Samenvatting

SAMENVATTING

Het functioneren van patiënten met een ischemische cardiomyopathie (pompsfunctiestoornis van het hart door chronisch zuurstofgebrek) kan verbeteren door revascularisatie van disfunctionele, maar vitale hartspier. Cardiale MRI, oftewel Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR), is een niet invasieve beeldvormende techniek, die beoordeling van myocardiale morfologie, functie en vitaliteit mogelijk maakt. Dit met hoge spaciële resolutie en reproduceerbaarheid.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift is CMR te evalueren als diagnostisch middel bij de behandeling van patiënten met myocardiale disfunctie ten gevolge van chronisch ischemische hartziekte. De CMR-techniek die beschreven wordt, late gadolinium enhanced (LGE) CMR, maakt gebruik van een gadoliniumhoudend contrast om myocardlitteken zichtbaar te maken.

Voor klinische doeleinden is een visuele beoordeling van LGE beelden voldoende. Deze kwalitatieve beoordeling wordt beïnvloed door beeldinstellingen afhankelijk van voorkeuren van de onderzoekers. Bij kwantitatieve analyse wordt de hoeveelheid contrastaankleuring, de maat voor hoeveelheid littekenweefsel, weergegeven als percentage van de totale linker ventrikel massa. Deze meer objectieve en gestandaardiseerde analyse van contrastaankleuring, zou reproduceerbaarheid van het onderzoek kunnen verbeteren. Kwantitatieve analyse van beelden maakt ook vergelijkingen tussen vervolgonderzoeken bij de zelfde patiënt mogelijk of tussen onderzoeken vervaardigd in verschillende MRI-centra.

In **hoofdstuk 1** vergeleken we littekengrootte bij patiënten met een oud hartinfarct middels visuele (kwalitatieve) en gestandaardiseerde (kwantitatieve) analyse. We onderzochten daarbij verschillende gestandaardiseerde signaalintensiteitsinstellingen voor de kwantitatieve analyse van contrastbeelden. De gestandaardiseerde methode die het beste overeenkwam met de visuele beoordeling van infarctgrootte door ervaren onderzoekers, werd daarna gebruikt in vervolgstudies.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de gestandaardiseerde kwantificering van de littekengrootte in relatie tot de klinische norm van vitaliteit, dat laatste wordt omschreven als het vermogen tot functieherstel. Anders gezegd betekent dat dat functionele verbetering na revascularisatie een bewijs is van vitaliteit. Patiënten werden gescand 1 maand voor en 6 maanden na de percutane of chirurgische interventie. Contrastaankleuring werd gekwantificeerd volgens verschillende methoden. Wij vonden dat, hoewel de totale en regionale mate van

Samenvatting

contrastaankeuring sterk beïnvloed werd door de methode van kwantificering, er geen significant verschil was tussen de methoden qua voorspellen van de functionele uitkomst.

Functionele verbetering na revascularisatie is afhankelijk van de transmurale omvang van littekenweefsel: gebieden met geen of weinig litteken hebben meer kans om te herstellen dan gebieden met meer uitgebreide littekens. Functieherstel blijft echter regelmatig uit ondanks de aangetoonde vitaliteit. Uit eerder gepubliceerde studies is gebleken dat er een zekere laag levensvatbare cardiomyocyten (viable rim) noodzakelijk is om functioneel herstel mogelijk te maken. Deze regionale vitale myocardiale rand kan gemeten worden met behulp van LGE CMR. De kans op functioneel herstel kan tevens negatief worden beïnvloed door een complicatie van revascularisatie, namelijk een nieuw hartinfarct.

In **hoofdstuk 3** evalueerden we het effect van deze viable rim en de aan de revascularisatie procedure gerelateerde infarctering.

-De kans op functionele verbetering na revascularisatie was omgekeerd evenredig aan de mate van transmurale omvang van contrastaankeuring. In onze populatie was de dikte van de viable rim omgekeerd evenredig aan de mate van transmurale contrastaankeuring en had daarom geen toegevoegde voorspellende waarde.

-Procedure gerelateerde myocardnecrose werd gevonden bij 12 (27%) patiënten en was de enige (negatieve) voorspeller van veranderingen in globale linker ventriekelfunctie.

Het herstel van de door chronisch zuurstofgebrek beschadigde en daardoor verlittekende, doch vitale hartspier, kan langere periode in beslag nemen. In **hoofdstuk 4** onderzochten we functieherstel tot en met 24 ± 12 maanden na revascularisatie. Uit dit onderzoek bleek dat functieverbetering van vitaal, maar disfunctioneel myocard, aanzienlijke tijd op zich kan laten wachten. De kans op dit herstel en het tijdsbeloop hiervan, bleken afhankelijk van de mate van contrasttransmuraliteit van voor de revascularisatie. Hoe minder littekenweefsel, des te uitgebreider en sneller het herstel.

De relatie tussen verminderde doorbloeding, aanpassingsprocessen binnen de hartspiercellen en potentiële omkeerbaarheid van de linkerkamerdisfunctie, is nog steeds onvolledig begrepen. Daarom hebben we gelijktijdig doorbloeding, myocardiale verlittekening en pompfunctiestoornis bestudeerd. De perfusable tissue index (PTI) is een vitaliteitsmarker die kan worden verkregen met positron emission tomography (PET), met behulp van $H_2^{15}O$ en koolmonoxide. Het geeft weer welk percentage van het myocard daadwerkelijk wordt

Samenvatting

doorbloed. Theoretisch is PTI in het normale hartspierweefsel gelijk aan 1. Uit eerder dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat er een goede correlatie is tussen de afname van PTI en de hoeveelheid histochemisch bewezen infarct. Hoofdstukken 5 en 6 zijn gewijd aan de vergelijking tussen LGE CMR en PTI.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we patiënten met chronische ischemische linkerventrikeldisfunctie. We vonden dat de omvang van littekenweefsel, vastgesteld door LGE CMR, omgekeerd evenredig was aan de PTI. Echter, PTI onderschatte de hoeveelheid littekenweefsel, naarmate de transmuraliteit ervan toenam. De optimale correlatie tussen de twee technieken werd gevonden met vitaliteit gedefinieerd als $< 25\%$ transmurale aankleuring op LGE en de $PTI = 0,89$.

In **hoofdstuk 6** vergeleken we LGE CMR en PTI in relatie tot het functieherstel 6 maanden na revascularisatie. Er waren geen significante verschillen tussen de technieken, met betrekking tot hun diagnostische nauwkeurigheid bij het voorspellen van de regionale functionele verbetering. Conform onze eerdere bevindingen, leverde een cut-off waarde van 0,89 voor PTI, de beste sensitiviteit en specificiteit bij het voorspellen van de functionele uitkomst.

De huidige rol van CMR voor het detecteren van myocardiale vitaliteit wordt besproken in **hoofdstuk 7**. Door de hoge spaciële resolutie, biedt CMR kwalitatieve en kwantitatieve, globale en regionale informatie over de myocardanatomie en -functie. In combinatie met een gadoliniumhoudend contrastmiddel, is CMR de enige techniek die het mogelijk maakt litteken en vitaal weefsel naast elkaar zichtbaar te maken. Zelfs in regio's met uitgesproken wandverdunding. Daarom kan het worden gebruikt voor het beoordelen van de vitaliteit en het herstelvermogen bij patiënten met ischemische cardiomyopathie. Daarnaast geeft LGE CMR meer inzicht in processen die een gebrek aan functieherstel na revascularisatie kunnen verklaren.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Volgens de huidige richtlijnen van de European Society of Cardiology en de European Association for Cardiothoracale Chirurgie (Wijns et al., European Heart Journal 2010; 31, 2501-2555), is er een indicatie voor myocardiale vitaliteitsdetectie bij patiënten met een systolische linkerventrikeldisfunctie en een ischemische hartziekte en moet (chirurgische) revascularisatie worden overwogen indien vitaliteit aanwezig is. Het niveau van bewijs voor deze aanbeveling is beperkt en is gebaseerd op retrospectieve studies. De eerste

Samenvatting

gerandomiseerde studie die onlangs werd gepubliceerd (Velazquez et al., N Engl J Med 2011; 364 (17), 1607-1616) liet geen voordeel zien van de chirurgische revascularisatie vergeleken met een optimale medicamenteuze behandeling. In de vitaliteitssubstudie (Bonow et al., N. Engl J Med 2011; 364 (17), 1617-1625), vonden de onderzoekers dat de pre-operatieve vitaliteitsbeoordeling niet bijdragend was om een subgroep van patiënten te identificeren, die baat zouden kunnen hebben bij een operatie. Deze studie had echter een aantal belangrijke beperkingen, waardoor het nog te vroeg is om de richtlijnen te veranderen. Zo waren zowel de indicatiestelling voor vitaliteitsdetectie, als de testmethoden niet gerandomiseerd. De resultaten van deze studie ondermijnen voorlopig niet het huidige basisconcept van de vitaliteit en reversiebele hartspierdisfunctie. Het lijkt dan ook voorbarig om vitaliteitsdetectie dood te verklaren. Meer gerandomiseerde studies zijn dringend nodig om duidelijkheid te creëren over de rol van revascularisatie bij patiënten met hartfalen en ischemische cardiomyopathie. Dankzij snel toenemende beschikbaarheid, kan CMR de optimale techniek hiervoor zijn. Een eenvoudig protocol, met behulp van functie- en contrastbeelden, zorgt voor de snelle en reproduceerbare beoordeling van de pre-operatieve vitaliteit en de functionele status. Het onderzoek is weinig belastend voor de patiënt en kan worden herhaald op verschillende tijdstippen na de operatie, om functieherstel te beoordelen en nieuwe subklinische infarcten te detecteren. Alle analyses zullen dan kwantitatief moeten gebeuren, met behulp van een gestandaardiseerde definitie van contrastaankleuring. Met toepassen van deze CMR-basistechnieken zullen de resultaten van toekomstige studies makkelijker te interpreteren zijn. Bovendien zijn er recent nieuwe CMR- technieken ontwikkeld, die de detectie van diffuse fibrose mogelijk maken. Daardoor kan de vitaliteitsdetectie worden verfijnd bij patiënten met ischemische cardiomyopathie.

Samenvatting