

## *Nederlandse samenvatting*

# *Myocardiale vervorming in het normale en falende hart gemeten met MRI*

Een optimale pompfunctie van het hart hangt af van de contractie en relaxatie van de spiervezels in het myocard (de myocardfunctie). Bij veel hartziekten gaat een afname van pompfunctie gepaard met veranderingen van het myocardiale contractiepatroon. Evaluatie van de myocardfunctie is daarom van essentieel belang voor het begrip van de (patho)fysiologie van het hart, maar ook voor het vervolgen van de effecten van therapie. Echter, tegenwoordig wordt het meten van de vervorming van het myocard nog niet vaak gebruikt als klinische maat voor de hartfunctie.

In dit proefschrift wordt de vervorming van het myocard gemeten met behulp van magnetische resonantie imaging (MRI) met tagging. Deze techniek maakt het mogelijk om de vervorming in kaart te brengen met hoge spatiële en temporele resolutie. De specifieke maten waarnaar is gekeken zijn de linker ventrikel (LV) circumferentiële verkorting en de LV torsie, de tegengestelde rotatie van de basis en de apex van het hart. Dit zijn beide maten die sterk gerelateerd zijn aan de oriëntatie van de myocardvezels.

Met behulp van MRI tagging worden ten eerste eenduidige analysemethoden voor de kwantificatie van de myocardvervorming geïntroduceerd, en vervolgens worden deze toegepast in gezonde proefpersonen en in patiënten met en zonder verlies van pompfunctie van het hart. Daarbij wordt ook de klinische toepasbaarheid van deze maten geëvalueerd.

## **DEEL 1**

In het eerste deel van het proefschrift wordt de analyse van myocardfunctie door middel van LV torsie onderzocht. Er wordt een gestandaardiseerde methode voorgesteld, die het mogelijk maakt om LV torsie op een juiste manier te interpreteren en te kunnen vergelijken tussen verschillende harten.

Hoofdstuk 1 bestudeert de bestaande literatuur over de non-invasieve bepaling van LV torsie. Hieruit volgt dat LV torsie een maat is die direct is gerelateerd is aan de structuur en functie van het myocard. LV torsie is daarom een

veelbelovende maat voor zowel kwalitatieve als kwantitatieve detectie van (sub)klinische (systolische en diastolische) disfunctie.

In de literatuur zijn verschillende referentiewaarden gepresenteerd. Echter, hiervoor werden verschillende definities van torsie gehanteerd. Metingen van torsie zouden vergelijkbaar moeten zijn tussen harten van verschillende grootte, maar ook tussen verschillende beeldvormingstechnieken (bijv. tussen MRI en echocardiografie). Uit de studie volgt, dat LV torsie gekwantificeerd zou moeten worden als de circumferentiële-longitudinale (CL) afschuifhoek om klinisch het meest bruikbaar te zijn. Op deze manier worden zowel de lengte als de straal van het hart in de berekening meegenomen.

In hoofdstuk 2 wordt deze gestandaardiseerde berekeningsmethode voor LV torsie beschreven, geïmplementeerd en getest. De LV torsie werd geanalyseerd in circumferentiële segmenten en in transmurale lagen door het myocard, door gebruik te maken van een analytisch model, waarin ook de rotatie-as werd verplaatst. Dit resulteerde in een grote variatie van LV torsie over circumferentiële segmenten, terwijl de berekening in transmurale lagen accuraat was. In een groep gezonde proefpersonen waren de resultaten in overeenstemming met de literatuurwaarden. Er is dus laten zien dat LV torsie een globale maat voor de myocardfunctie is en dat het onbetrouwbaar is om torsie te berekenen in verschillende circumferentiële segmenten, door de afhankelijkheid van torsie van de rotatie-as.

Hoofdstuk 3 vergelijkt de gestandaardiseerde 2D torsiemethode, zoals beschreven in hoofdstuk 2, met uitgebreide 3D strain analyse in gezonde proefpersonen. Er werd gevonden dat beide methoden sterk waren gecorreleerd. Echter, de 2D methode geeft iets hogere waarden die inherent zijn aan de definitie van de calculatiemethode. Uit de analyse blijkt, dat de snellere 2D methode geschikt is voor gebruik in de klinische praktijk.

## **DEEL 2**

In het tweede deel van het proefschrift worden strain en torsie bestudeerd in patiënten met ernstig hartfalen, die in aanmerking komen voor cardiale resynchronisatietherapie (CRT) (biventriculair pacen). Deze patiënten hebben een electrocardiogram met een breed QRS-complex en laten veelal een dissynchroon contractiepatroon zien. De onderliggende ziektegerelateerde veranderingen in de cardiale mechanica in deze patiënten en het werkingsmechanisme van CRT zijn echter nog steeds niet geheel duidelijk.

Analyse van de myocarddeformatie kan daarom helpen bij het beter begrijpen en voorspellen van de respons op CRT.

Hoofdstuk 4 vergelijkt twee methoden voor de analyse van dissynchronie in de myocardcontractie in CRT kandidaten. Circumferentiële strain, gemeten met MRI, wordt vergeleken met een nieuwere, op 3D echocardiografie gebaseerde methode die regionale volumeveranderingen in de LV bepaalt. Er werd een hoge correlatie tussen beide methoden gevonden. Echter, de volume curve was eerder dan de strain curve, maar in het septum was het verschil kleiner dan in de laterale wand. Dit leidt duidelijk tot een onderscheid in de kwantificatie van mechanische dissynchronie tussen beide methoden, wat waarschijnlijk is gerelateerd aan de methode die gebruikt wordt voor het bepalen van de regionale volumeveranderingen. Het is dus mogelijk dat beide technieken verschillende maten van mechanische dissynchronie representeren en daarom niet kunnen worden uitgewisseld.

In hoofdstuk 5 worden de patronen van circumferentiële strain bestudeerd in relatie tot de acute hemodynamische respons op CRT, gemeten door middel van de relatieve toename in  $dP/dt_{\max}$  (de snelheid van drukopbouw in de kamer) ten opzichte van baseline. Er wordt onderzocht of mechanische dissynchronie (regionale verschillen in de timing van strain) of heterogeniteit (regionale verschillen in de hoeveelheid bereikte strain) meer voorspellend zijn voor de respons. De op heterogeniteit gebaseerde maten bleken beter te correleren met acute respons, maar waren vergelijkbaar met elektrische dissynchronie (QRS-breedte). Een lineaire combinatie van de heterogeniteitsmaten en de elektrische dissynchronie resulteerde in een significante toename van de relatie met acute respons. De resultaten suggereren dat er geen een op een relatie is tussen elektrische en mechanische dissynchronie.

Hoofdstuk 6 richt zicht op de LV torsie in patiënten die in aanmerking komen voor CRT. De meerderheid van deze patiënten laten een patroon zien waarbij de apicale rotatierichting is omgekeerd, resulterend in verlies van tegengestelde basis en apexrotatie. Dit verlies kan worden gekwantificeerd door de correlatiecoëfficiënt tussen de basale en apicale rotatiecurve uit te rekenen, waarbij een positieve correlatie verlies van tegengestelde rotatie impliceert. Patiënten met dit specifieke torsiepatroon laten een betere acute en lange termijn respons op CRT zien, bepaald met de relatieve toename in  $dP/dt_{\max}$  en de verandering van het LV volume, respectievelijk. Torsiepatronen

in het falende hart geven nieuwe inzichten in de ziekte en de therapeutische opties. Verlies van tegengestelde basale en apicale rotatie lijkt een veelbelovende voorspeller van de respons op CRT.

### **DEEL 3**

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke ziekte die wordt gekenmerkt door een (asymmetrisch) verdikt myocard en is geassocieerd met hartfalen en plotse hartdood. Het derde deel van dit proefschrift beschrijft de myocarddeformatie in patiënten met een genetische mutatie voor HCM, met een nog normale wanddikte en pompfunctie. Dit is belangrijk, omdat kennis over het ziekteproces kan leiden tot mogelijkheden voor vroege detectie en betere monitoring van de ziekte.

Hoofdstuk 7 bestudeert regionale circumferentiële strain in HCM mutatie-dragers, die nog een normale wanddikte en een normale pompfunctie hebben. De voorspellende waarde hiervan voor het genotype wordt onderzocht. Zowel piek systolische circumferentiële strain en piek diastolische circumferentiële strain rate blijken voorspellend voor HCM dragerschap.

In hoofdstuk 8 wordt LV torsie bestudeerd in HCM mutatie-dragers met normale wanddikte en pompfunctie. Ten opzichte van normale proefpersonen was de torsie in deze groep verhoogd, terwijl de subendocardiale circumferentiële strain normaal was. De verandering van de ratio van torsie tot subendocardiale strain impliceert dat de toename van LV torsie toegeschreven kan worden aan verminderde subendocardiale myocardfunctie. De beschreven afwijkingen in het contractiepatroon van fenotype-negatieve HCM mutatie-dragers geven meer inzicht in de ziekte en kunnen mogelijk helpen bij de vroege identificatie van patiënten met subklinische ziekte.