

Vincent Cappendijk

CARIM Cardiovascular Research Institute Maastricht
MRI magnetic resonance imaging
TFE turbo field echo
USPIO ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide

MRI van atherosclerose

Identificatie en kwantificatie van plaquecomponenten in de halsslagader

Onderzoek doen is ontzettend leuk, dat is zeker. Dat dit proefschrift niet afgerond is zonder bloed (van de netjes geopereerde patiënten), zweet en tranen (van de promovendus en wellicht de promotoren en copromotoren), dat is ook zeker.

Ergens in november 2002 was ik ervan overtuigd de chirurgie vaarwel te zeggen voor een mij passender vak, de radiologie. Na een korte zomervakantie in Brazilië ben ik in het hele land gaan solliciteren. Tot mijn schrik kreeg ik binnen een week zes keer het bericht dat ik 'in portefeuille' terecht was gekomen. Hiertoe besloot ik deze klinieken, waaronder Maastricht, te bellen. In Maastricht zou er pas over zes maanden een vacature zijn. Een dag later werd ik gebeld dat er wel op korte termijn plaats was voor een onderzoeker met uitzicht op de opleiding. Ik ben vertrokken naar Maastricht om te praten, en tot op heden niet meer teruggekeerd (edoch niet vermist).

Atherosclerose

Atherosclerose is een aandoening aan de arteriële vaatwanden die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit. De vaatwandveranderingen beginnen al op jeugdige leeftijd en nemen toe met de jaren. Deze vaatwandveranderingen kunnen zich ontwikkelen tot gevorderde atherosclerotische plaques, die meestal eerst excentrisch groeien zonder vaatvernauwing te veroorzaken. Dit is een belangrijk gegeven, omdat uit eerdere publicaties over dit onderwerp is gebleken dat een hoog percentage van de cardiovasculaire syndromen, zoals herseninfarct en hartinfarct, ontstaat in slagaders met geen of milde vaatvernauwing. Daarnaast zijn er in de laatste vijftien jaar steeds meer pathologische studies verschenen die aantoonde dat bepaalde plaquekenmerken in grote mate geassocieerd zijn met cardiovasculaire syndromen.

In vergevorderde atherosclerotische plaque is de intima veranderd; ze bestaat uit vetrijke substanties, bloed en ontstekingscellen (macrofagen), samen het atheroom genoemd ('lipid-rich necrotic core'). Het atheroom is bedekt door een dikkere structuur, de fibreuze kap, bestaande uit onder andere fibroblasten, myofibroblasten en lagen collageen, en is uiteindelijk weer bedekt door een laag endotheel. Het scheuren van de fibreuze kap wordt beschouwd als een van de meest cruciale stappen in het ontstaan van acute cardiovasculaire syndromen.

Op dit moment wordt de indicatie voor operatief of interventieradiologisch ingrijpen bij vaatpatiënten met een plaque in de halsslagader bepaald door de symptomatologie van de patiënt en de mate van vaatvernauwing. De beeldvormende technieken, zoals nu gebruikt in de klinische praktijk, zijn gericht op het vaststellen van de mate van vernauwing van de slagader. Er zijn momenteel geen goede reproduceerbare en non-invasieve testen om atherosclerotische plaquecomponenten te identificeren en kwantificeren. Het afbeelden van plaque kan mogelijk leiden tot een betere selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij invasieve dan wel preventieve therapie.

MRI is bij uitstek een interessante beeldvormende modaliteit waarmee kennis over de plaquemorfologie kan worden verworven. MRI bezit de eigenschappen die nodig zijn voor adequate afbeelding van atherosclerotische plaque, zoals een hoge contrastresolutie, een hoge spatiale resolutie en tevens goede reproduceerbaarheid. In dit proefschrift is onderzocht of bij mensen met MRI belangrijke plaquekenmerken kunnen worden geïdentificeerd en gekwantificeerd. Hiervoor zijn meer dan honderd patiënten met een vernauwing van de halsslagader van meer dan 70% onderzocht.

Identificatie van bloed in de plaque

In hoofdstuk 2 is een onderzoek beschreven over de mogelijkheid om met MRI bloedingen in een plaque af te beelden. Een plaquebloeding moet immers beschouwd worden als risicovol, omdat bloed in de plaque de atheromateuze kern kan stimuleren tot groei. Voor aanvang van onze studies werd in alle publicaties over dit onderwerp beschreven dat MRI de plaquebloeding niet goed kon identificeren. In deze publicaties werd gebruikgemaakt van zogenaamde spin-echo-technieken. Eén publicatie van Moody en collega's beschreef dat dit wel lukte met een T1-gewogen (T1w) turbo field echo (TFE) MRI-

techniek. De spatiale resolutie in de studie van Moody was beperkt, en bovendien werd geen één-op-één-vergelijking gemaakt van de MRI-beelden met de gouden standaard, de histologie. De TFE MRI-techniek is een gradiënt-echotechniek, waarbij een beter contrast ontstaat tussen de plaquebloeding en de directe omgeving. In onze studie werd de spatiale resolutie verhoogd naar 0,39x0,49 mm, waarmee kleinere gebiedjes met bloed gedetecteerd kunnen worden. De belangrijkste resultaten van de studie waren dat de bevindingen van twee beoordeelaars van de MRI-beelden goed overeenkwamen en dat deze beoordeelaars meer dan 80% van de histologisch bewezen plaquebloedingen detecteerden. Deze T1w TFE-techniek heeft daarmee potentie om risicovolle atherosclerotische plaques te detecteren.

Ontwikkeling van gestandaardiseerde MRI-beoordeling van plaquecomponenten

In hoofdstuk 3 wordt een onderzoek beschreven over de identificatie van diverse plaquecomponenten door middel van een systematische analyse van verschillende MR-beelden. Elke MR-weging geeft beelden met specifieke contrasteigenschappen, wat in belangrijke mate kan helpen om de diverse plaquecomponenten te differentiëren. Een nadeel is dat hierdoor een overvloed aan data ontstaat (vijf beelden van elk niveau van de plaque), wat snel tot verwarring kan leiden. Hoewel verschillende andere onderzoeksgroepen de waarde van *ex vivo* en *in vivo* 'multisequence' MRI hebben beschreven voor de identificatie van plaquecomponenten, geven deze publicaties geen duidelijkheid over welke combinaties van MR-wegingen het beste gebruikt kunnen worden voor specifieke plaquecomponenten. Daarom hebben wij zelf een algoritme ontwikkeld voor de identificatie van de verschillende plaquecomponenten (kalk, lipide kern, plaquebloeding, fibreus weefsel en het atheroom (lipid-rich necrotic core, gedefinieerd als de som van lipide kern en bloeding) met een logistisch regressiemodel. Het algoritme differentieert kalk, lipide kern, plaquebloeding en fibreus weefsel in drie vaste stappen, waarbij elke stap de optimale MR-wegingscombinatie weergeeft voor een specifieke component. Tevens werd voor elke combinatie van MR-wegingen het bijbehorende afkappunt bepaald (signaalintensiteit). De analyse werd bovendien zowel kwantitatief als kwalitatief uitgevoerd, waarbij gefocust is op het atheroom. Het atheroom wordt beschouwd als een indicator van de risicovolle plaque en kan met ons algoritme worden geïdentificeerd met hoge sensitiviteit en specificiteit (93% en 96% respectievelijk 76% en 100% voor de kwalitatieve en kwantitatieve analyse). De kwalitatieve analyse was zeker zo goed als de kwantitatieve analyse, terwijl de kwantitatieve analyse veel tijdrovender was. Daarom wordt de kwalitatieve analyse aanbevolen voor nieuwe studies.

Kwantificatie van de grootte van het plaqueatheroom (lipid-rich necrotic core)

In hoofdstuk 4 wordt een studie beschreven waarin onderzocht is hoe nauwkeurig MRI de grootte van het plaqueatheroom kan kwantificeren. In deze studie werd gebruikgemaakt van het multisequentie-algoritme uit hoofdstuk 3. Omdat andere onderzoekers reeds een hoge sensitiviteit en specificiteit (beide 84%) hadden aangetoond voor de *identificatie* van atheroom met alleen T1w TFE-beelden, werd in deze studie ook onderzocht hoe nauwkeurig de atheroomgrootte kan worden *gekwantificeerd* met alleen T1w TFE (*Figuur 1*). De huidige opinie is dat een groter atheroom een hoger risico geeft van trombo-embolische complicaties. De precieze hoeveelheid atheroom geassocieerd met een verhoogd risico is echter onbekend.

In deze studie kwantificeerden twee onafhankelijke MR-beoordeelaars de atheroomgrootte in plaque in de halsslagader, geblindeerd voor de gouden standaard, de histologie. Zij waren het in hun beoordeling in hoge mate met elkaar eens, alsook met zichzelf bij een tweede onafhankelijke beoordeling een aantal maanden later. Dit gold zowel voor de multisequentiebeoordeling alsook voor de T1w TFE-beoordeling. Er was een hoge correlatie tussen MRI en histologie voor atheroomgrootte. De sensitiviteit en specificiteit voor atheroomgrootte waren op zijn minst 70% voor een uiteenlopende reeks van histologische afkappunten.

Een belangrijk gegeven is dat de T1w TFE-beelden veel sneller gemaakt zijn (minder dan vier minuten) dan de vijf MR-wegingen van het multisequence protocol (25 minuten). Verder is niet alleen de scantijd voor T1w TFE korter, maar ook de beoordeeltijd aanzienlijk korter en eenvoudiger. Kwantificatie van atheroomgrootte met T1w TFE-beelden zal dus makkelijker in de dagelijkse praktijk te implementeren zijn. Toekomstige studies die alleen geïnteresseerd zijn in de kwantificatie van atheroomgrootte, kunnen hun MR-protocol beperken tot alleen T1w TFE-beelden, omdat dit een techniek is die hiervoor zowel nauwkeurig, betrouwbaar als snel is.

Vergelijking van symptomatische en asymptomatische patiënten met MRI

In hoofdstuk 5 is een studie beschreven waarin werd onderzocht of de atheroomgrootte gemiddeld hoger is in plaques van symptomatische patiënten dan in plaques van asymptomatische patiënten.

Uit grote gerandomiseerde klinische onderzoeken is gebleken dat patiënten met een hooggradige vernauwing in de halsslagader én symptomen hiervan, een verminderd risico van een herseninfarct hebben als ze zich laten opereren aan de vernauwing (endarteriectomie). Echter, het is ook uitgezocht dat een groot aantal van deze patiënten (80% van de symptomatische patiënten met een hooggradige vernauwing) de eerste drie jaar sowieso geen groot herseninfarct krijgt met alleen conservatieve therapie.

Deze studie was een initiële studie om uit te zoeken of de kwantificatie van atheroomgrootte met T1w TFE-beelden geschikt is om de relatie te bestuderen tussen atheroomgrootte en het herseninfarct. Hiervoor moet T1w TFE verschil tussen de groepen kunnen aantonen.

Drie MR-beoordelaars, geblindeerd voor alle klinische informatie, hebben onafhankelijk van elkaar een grote hoeveelheid plaques van symptomatische en asymptomatische patiënten beoordeeld en vonden zeer consistente resultaten (hoge intra- en interreader-correlaties). Zij scoorden significant grotere atheroomgrootte in plaques van symptomatische patiënten vergeleken met asymptomatische patiënten.

Vervolgstudies zijn gerechtvaardigd en moeten onderzoeken of de atheroomgrootte zoals wij die kwantificeren, daadwerkelijk geschikt is als extra parameter voor de inschatting van de kans op het herseninfarct. Ook heeft onze methode potentie om atheroomgrootte te onderzoeken in relatie tot de tijd en in relatie tot therapie met behulp van seriële MRI.

Ontsteking in de plaque

In hoofdstuk 6 is een studie beschreven waarin onderzocht is of ultrakleine superparamagnetische deeltjes van ijzeroxide (ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide, USPIO) opgenomen worden in plaques in de halsslagader van mensen. Ook is onderzocht of de MR-signaalintensiteit verandert na toediening van USPIO.

Het is erg belangrijk om ontsteking in de plaque te bestuderen, omdat atherosclerose wordt beschouwd als een ontstekingsziekte. Eén van de kenmerken van een risicovolle plaque is de overvloed van macrofagen (macrofagen zijn de opruimcellen van het afweersysteem). MRI van macrofaag-rijke plaques betekent beeldvorming op cellulair niveau en is, met de op dit moment beschikbare klinische MRI-scanners, een enorme uitdaging.

In onze studie werd aangetoond dat USPIO's hoofdzakelijk opgenomen werden in macrofagen van zogenaamde geruptureerde plaque (dat wil zeggen: ruptuur van de fibreuze kap) of bijna geruptureerde plaque. De opname van USPIO's zorgde voor een significante MR-signaaldaling in de vaatwand op zogenaamde T2*-gewogen MR-beelden, gemaakt 24 uur na intraveneuze toediening van de USPIO's. Onze studie is wereldwijd de eerste studie die resultaten publiceerde over de opname van USPIO in plaque in de halsslagader van mensen.

Conclusies

Uit de verschillende studies beschreven in dit proefschrift wordt geconcludeerd dat MR-beeldvorming met alleen T1w TFE-beelden een accurate, reproduceerbare en snelle manier biedt om het risicovolle atheroom te kwantificeren in plaque gelegen in de halsslagader.

Tevens wordt geconcludeerd dat MRI de potentie heeft de relatie te bestuderen tussen de grootte van het atheroom en de kans op het herseninfarct, omdat met T1w TFE-beelden gemiddeld een significant groter atheroom gevonden werd in plaque van symptomatische patiënten vergeleken met plaque van asymptomatische patiënten.

Ons multisequence MR-algoritme bevatte vijf MR pulse sequences (T1w TFE, PDw TSE, T2w TSE, T1w TSE en partieel T2w TSE) waarmee een nauwkeurige kwantificatie mogelijk was voor de hoeveelheid fibreus weefsel, echter niet voor de hoeveelheid kalk. Ons algoritme was niet in staat de

lipide kern te differentiëren van plaquebloeding. De kwantificatie van de atheroomgrootte was met multisequence MRI even goed als met T1w TFE alleen.

Een overvloed aan macrofagen in een plaque (plaqueontsteking) is een ander kenmerk van een risicovolle plaque. Uit onze studie met USPIO blijkt dat macrofagen zich hoofdzakelijk ophopen in geruptureerde of bijna geruptureerde plaque in de halsslagader. Wij toonden aan dat USPIO's opgenomen worden in deze macrofagen en dat dit leidde tot focaal signaalverlies op de T2* MR-beelden van de plaque.

De resultaten van de studies in dit proefschrift kunnen belangrijk zijn voor de klinische praktijk, omdat MRI een niet-invasieve techniek is die de risicovolle kenmerken van atherosclerotische plaque kan identificeren en kwantificeren. Toekomstige studies worden aanbevolen om de relatie tussen deze risicovolle kenmerken van plaque in de halsslagader, zoals het atheroom en plaqueontsteking, en het optreden van een herseninfarct te onderzoeken en ook de effecten van therapie op plaqueprogressie en regressie.

Uiteindelijk moet onderzocht worden of onze MRI-technieken leiden tot een betere patiëntselectie, dat wil zeggen: een nauwkeurigere inschatting of een patiënt baat heeft bij operatie of stenting van de atherosclerotische halsslagader.

Plaque-fetisjisme

Mijn MRI-onderzoek heeft nu nog geen toepassing in de dagelijkse praktijk, maar ik ben ervan overtuigd dat het afbeelden van plaque belangrijk gaat worden in de cardiovasculaire geneeskunde.

Niet in mijn proefschrift, maar wel in MemoRad...

Atherosclerotische plaques zijn zeker al zichtbaar in de dagelijkse praktijk en kunnen mogelijk reeds het klinisch beleid beïnvloeden (*Figuur 2; niet in mijn proefschrift*). Tevens toon ik u een voorbeeld van imponerende atherosclerotische vaatwandveranderingen, die u reeds in de dagelijkse praktijk kunt waarnemen (*Figuur 3; niet in mijn proefschrift*).

Dank

Dit werk was onmogelijk geweest zonder mijn promotoren professor Jos van Engelshoven en professor Mat Daemen, mijn copromotoren dr. Eline Kooi en dr. Sylvia Heeneman.

Correspondentie

vince2hawaii@hotmail.com

Maastricht, 23 maart 2007

Dr. V.C. Cappendijk

academisch ziekenhuis Maastricht

Promotoren:

Prof.dr. J.M.A. van Engelshoven, radioloog (azM)

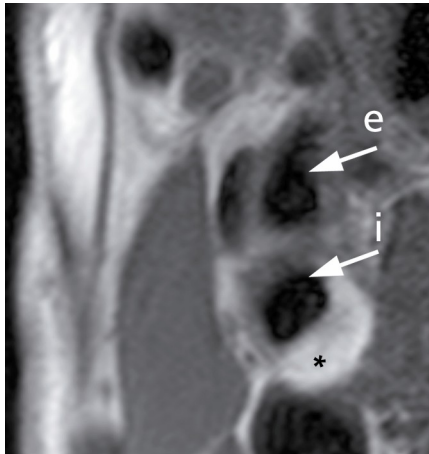
Prof.dr. M.J.A.P. Daemen, patholoog (CARIM, Maastricht)

Copromotoren:

Mw. dr. M.E. Kooi

Mw. dr. S. Heeneman

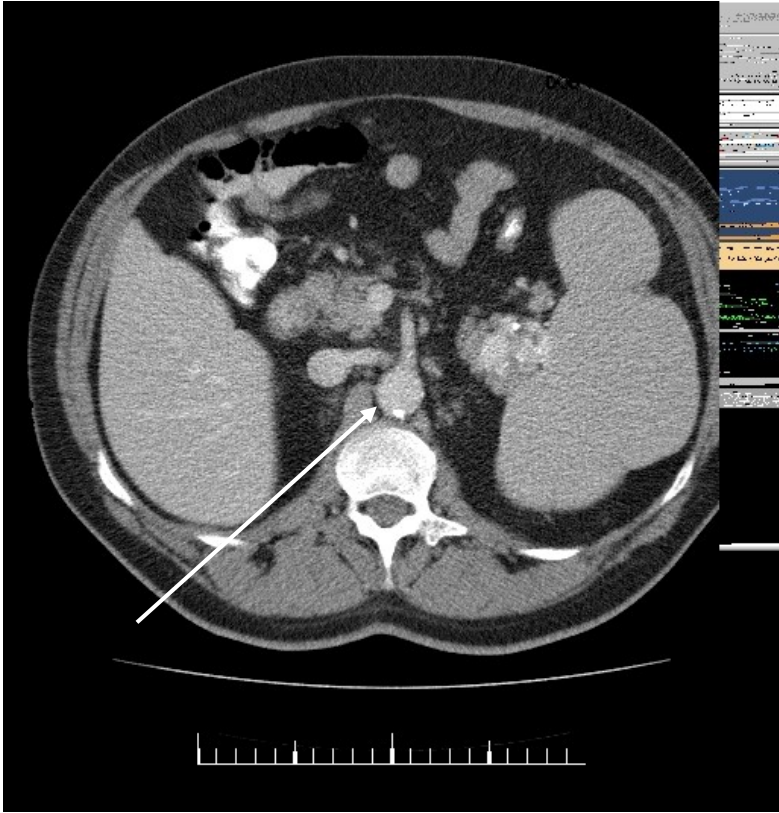
Figuur 1. Transversale MR-afbeelding (T1w TFE) van de a. carotis-bifurcatie. i=interna, e=externa. Het gebied met hoge signaalintensiteit (*) in de interna correspondeert met atheroom (lipd-rich necrotic core).



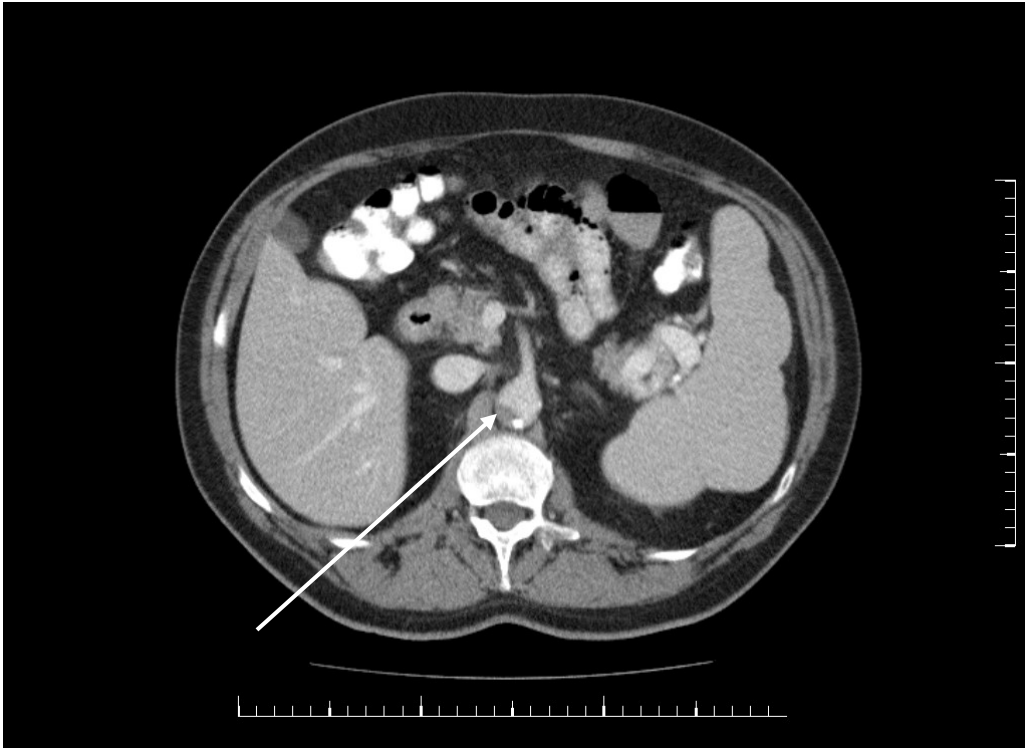
Figuur 2 (niet uit mijn proefschrift). CT-snede van een patiënt die geopereerd werd voor een longtumor (tumor niet op deze snede). Peroperatief kreeg (tot op heden asymptotische) patiënt cardiale ischemie waardoor de operatie vroegtijdig afgebroken werd. Op deze preoperatieve CT-snede is duidelijk kalk (pijl) in de coronairarterie zichtbaar; mogelijk had dit een reden kunnen zijn voor een preoperatief consult cardioloog.



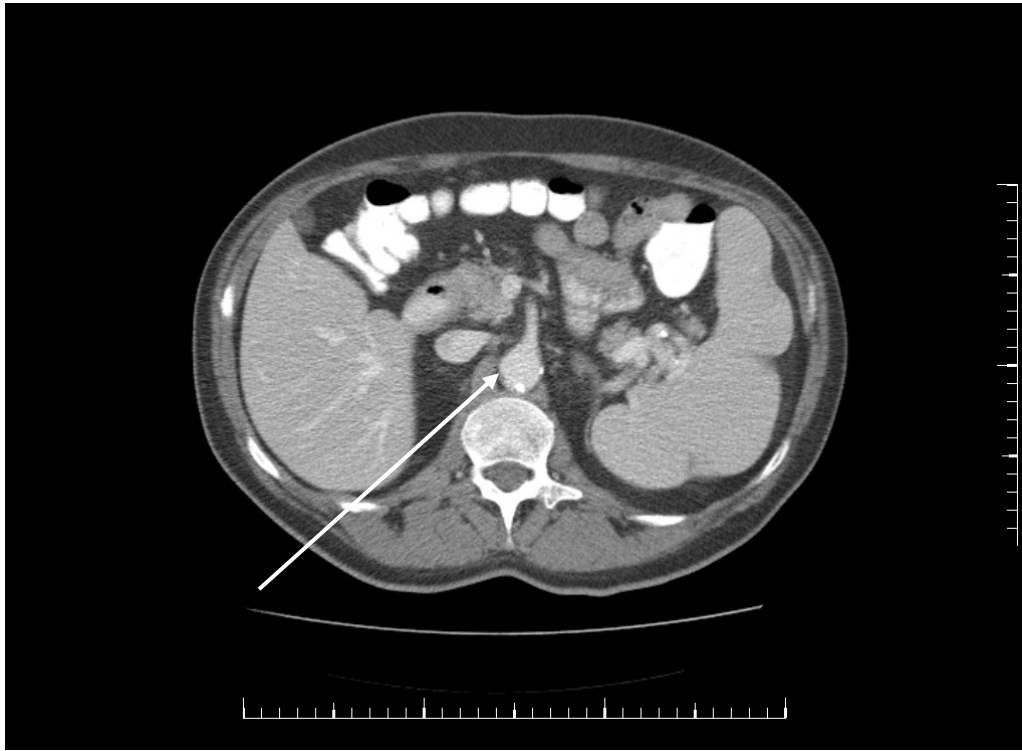
Figuur 3 (niet uit mijn proefschrift). Driemaal een CT-snedede door het abdomen op hetzelfde niveau van dezelfde patiënt, maar steeds met zes maanden tussenpoos. De atherosclerotische plaque in de abdominale aorta ondergaat evidente verandering in de tijd. De reden hiervan is niet bekend.



t = 0



t = 6 maanden



t = 12 maanden

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.