Mismatch bij bepaling van de regurgitatiefractie met cardiale MRI: een analyse van factoren







MULTI DISCIPLINAIRE OPDRACHT I.V. Obdeijn - s1678256 E.P. van Renselaar - s1739034 M.B. Schilder - s1719092 K.I. Veldkamp - s1736973

> Groep 16 Technische Geneeskunde 25 juni 2018

# Medische begeleiders:

Dr. A.T.M. Bellos-Grob Drs. L. Bosboom Drs. J.H.M. Heersche

Technische begeleider: MSc. J.K. van Zandwijk

Tutor: BSc. K.G. van Leeuwen

In opdracht van: Radiologie, Ziekenhuis Groep Twente Universiteit Twente





## Voorwoord

Voor u ligt het wetenschappelijk verslag 'Mismatch bij bepaling van de regurgitatiefractie met cardiale *MRI: een analyse van factoren*'. In dit wetenschappelijk verslag is het onderzoek naar de mismatch tussen de intekenmethode en de flowmeting bij de cardiale MRI weergegeven. Het onderzoek is uitgevoerd bij Ziekenhuis Groep Twente in samenwerking met de Universiteit Twente. Dit is gedaan in het kader van de multidisciplinaire opdracht van de bachelor Technische Geneeskunde en is uitgevoerd door een groep van vier studenten. Het onderzoek is gedaan in een periode van 10 weken van april 2018 tot en met juni 2018.

Vanuit Ziekenhuis Groep Twente is een probleemstelling aangekaart over de mismatch bij cardiale MRI. In overleg met onze klinische begeleiders, radioloog Drs. Lars Bosboom en Drs. Jogien Heersche, is vervolgens een onderzoeksvraag opgesteld. Al snel werd geconcludeerd dat de mismatch mogelijk verklaard kon worden door verschillende factoren. In dit onderzoek wordt naar drie verschillende factoren gekeken. Om deze reden hebben wij ervoor gekozen om het wetenschappelijk verslag op te delen in drie delen. Na uitvoerig onderzoek is een antwoord gegeven op onze onderzoeksvraag en is een serie aanbevelingen gedaan voor de kliniek en eventueel vervolgonderzoek.

Daarnaast zijn enkele inhoudelijke zaken van belang voor het begrip van u, de lezer. Aan het begin van het verslag zijn een alfabetische afkortingenlijst en een formuleblad te vinden. Daarnaast hebben wij ervoor gekozen om enkele Nederlandse termen bij hun Engelse afkorting te noemen. De reden hiervoor is dat deze Engelse afkortingen in de kliniek dagelijks gebruikt worden. Ook is het belangrijk om te weten hoe wij bruto volumes en netto volumes hebben gedefinieerd. Bruto volumes noemen wij de volumes die in één vlak één richting op stromen. Netto volumes noemen wij de som van de bruto voorwaartse stromen minus de bruto terugwaartse stromen.

Tijdens deze 10 weken hebben wij van alle kanten hulp gehad. Wij konden gedurende het onderzoek met al onze vragen en problemen bij de klinische begeleiders terecht. Tevens kwamen zij met nieuwe ideeën voor onderzoeksrichtingen en kon voldoende gebrainstormd worden over het onderzoek. Hierdoor hebben wij als groep verscheidene aspecten van de cardiale MRI bekeken. Ook stonden de begeleiders vanuit de opleiding, dr. Anique Bellos-Grob en MSc. Jordy van Zandwijk, altijd voor ons klaar. De begeleiding die zij op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en cardiale MRI gaven heeft ons enorm geholpen. Ook hebben wij aan de vakinhoudelijke docenten dr. Klaas Poortema, Cindy Lammertink en dr. ir. Frank Simonis veel gehad en hebben zij zeker een bijdrage geleverd aan deze opdracht. Daarom willen wij onze dank uitspreken naar al deze begeleiders voor hun fijne begeleiding en ondersteuning tijdens het onderzoek. Verder willen wij de functielaborant op de cardiale MRI, Sandra Woltersom, bedanken voor haar medewerking tijdens de metingen van de proefpersonen en haar expertise op het gebied van het maken van MRI-beelden. Tot slot willen wij onze tutor, Kicky van Leeuwen, bedanken voor de procesbegeleiding.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Iris Obdeijn, Erwin van Renselaar, Bas Schilder en Kars Veldkamp Enschede, 25 juni 2018

# Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Alfabetisch lijst met afkortingen	5
Formuleblad	7
1. Inleiding	9
2. Achtergrond	10
2.1. Anatomie	10
2.2. Fysiologie	11
2.3. Pathofysiologie	12
2.4. Cardiale MRI	12
2.4.1. Puls-sequentiediagram	12
2.4.2. Sequenties	13
2.4.2.1. Gradiënt Echo	13
2.4.2.2. Steady State Free Precession	14
2.4.2.3. Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging	14
2.4.3. Technieken	14
2.4.3.1. Fase Contrast MRI	14
2.4.3.2. Cine MRI	16
2.4.4. Ademhaling	16
2.4.5. Huidige regurgitatiemetingen	16
2.4.5.1. Flowmeting	16
2.4.5.2. Intekenmethode	17
3. Deel I	19
3.1. Inleiding	21
3.2. Methode	21
3.2.1. Studiepopulatie	21
3.2.2. MRI-techniek	21
3.2.3. Analyse van de beelden	22
3.3. Resultaten	22
3.4. Discussie	22
3.4.1. Sterke punten	23
3.4.2. Limitaties	23
3.5. Conclusie	23
4. Deel II	25
4.1. Inleiding	27
4.2. Methode	27
4.2.1. Studiepopulatie	27

	4.2.2. MRI-techniek	. 27
	4.2.3. Analyse van de beelden	. 28
	4.2.4. Statistische analyse	. 29
	4.3. Resultaten	. 29
	4.4. Discussie	. 30
	4.4.1. Sterke punten	. 31
	4.4.2 Limitaties	. 31
	4.4.3. Vervolgonderzoek	. 31
	4.5. Conclusie	. 32
5.	Deel III	. 33
	5.1. Inleiding	. 35
	5.2. Methode	. 35
	5.2.1. Studiepopulatie	. 35
	5.2.2. MRI-techniek	. 35
	5.2.3. Analyse van de beelden	. 36
	5.2.4. Statistische analyse	. 36
	5.3. Resultaten	. 37
	5.4. Discussie	. 38
	5.4.1. Limitaties	. 38
	5.4.2. Vervolgonderzoek	. 39
	5.5. Conclusie	. 39
6.	Limitaties	. 41
7.	Algemene conclusie	. 41
	7.1. Aanbeveling	. 42
Re	ferenties	. 43
Aŗ	pendix 1: Inclusie- en exclusiecriteria	. 47
	A. Gezonde proefpersonen:	. 47
	B. Patiënten	. 47
Aŗ	pendix 2: Gebruikte opties in Microsoft Office Excel	. 48
	A. Gebruikte grafiektypes in Microsoft Office Excel	. 48
	B. Gebruikte functies in Microsoft Office Excel	. 48
Aŗ	pendix 3: Q-Q plots	. 49
Aŗ	pendix 4: T-toetsen	. 54
	A. T-toets van het verschil tussen RF <sub>alt</sub> en RF <sub>ZGT</sub>	. 54
	B. T-toets van het verschil tussen RF <sub>ZGT</sub> en RF <sub>flow</sub>	. 54
	C. T-toets van het verschil tussen RF <sub>alt</sub> en RF <sub>flow</sub>	. 55

# Samenvatting

**Inleiding:** Bij het berekenen van de regurgitatiefractie bij patiënten met aortaklepinsufficiëntie wordt op dit moment gebruik gemaakt van een flowmeting en intekenmethode. Tussen deze twee methoden bestaat een mismatch. Echter, van de berekening van de regurgitatiefractie hangt de vervolgbehandeling af. Een afwijking van enkele procenten kan het verschil zijn tussen wel of niet een operatie voor een nieuwe hartklep. Een oplossing voor dit probleem is gewenst.

**Methode:** In dit onderzoek is gekeken naar verschillende factoren die mogelijk bijdragen aan deze mismatch. Ten eerste wordt de flowmeting in de aorta onderzocht op verschillende hoogtes. Daarnaast wordt gekeken of het coronair volume op verschillende manieren bepaald kan worden. Als laatste wordt gekeken of een fysiologisch representatievere fase van intekenen tijdens de cardiale cyclus de mismatch beïnvloedt.

**Resultaten:** Uit de resultaten is gebleken dat op de aortaklep meten hogere volumes geeft dan 2 cm boven de aortaklep. Daarnaast is gebleken dat de flow in de coronaire arteriën niet te meten zijn. Verder zorgt de alternatieve intekenmethode voor een significant lagere regurgitatiefractie dan de intekenmethode van het ZGT. Uit de vergelijking van de flowmeting met de twee intekenmethoden zijn geen significante verschillen gevonden.

**Limitaties:** In het onderzoek is gebruik gemaakt van strikte in- en exclusiecriteria waardoor er sprake is van beperkte externe validiteit. Daarnaast is in dit onderzoek een gelimiteerd aantal proefpersonen en patiënten geïncludeerd.

**Aanbeveling:** Geadviseerd wordt om op de alternatieve methode in te tekenen om de mismatch te verminderen. Daarnaast wordt geadviseerd om voor het coronair volume 5% van het hartminuutvolume te nemen. Als laatste is het advies om voortaan op de aortaklep te gaan meten in plaats van 2 cm boven de aortaklep.

# Alfabetisch lijst met afkortingen

A	oppervlak van de doorsnede van de aorta, de gebruikte afkorting is afkomstig van Area
AI	AortaklepInsufficiëntie
BH	Breath Hold
CVI	Circle Cardiovascular Imaging
CMR	Cardiale MRI
СО	Hartminuutvolume, de gebruikte afkorting is afkomstig van Cardiac Output
CS	Sinus coronarius, de gebruikte afkorting is afkomstig van Coronary Sinus
ECG	ElectroCardioGrafie
EDV	EindDiastolisch Volume
ESV	EindSystolisch Volume
FB	Free Breathing
FC-MRI	Fase Contrast MRI
FID	Free Induction Decay
FoV	Field of View
G	Gradiëntsterkte
G <sub>R</sub>	Gradiënt waarmee de voxel geselecteerd wordt, de gebruikte afkorting is afkomstig van <i>Readout Gradiënt</i>
GE	Gradiënt Echo
HASTE	Half-fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging
LA	LinkerAtrium
LCA	A. coronaria sinistra, de gebruikte afkorting is afkomstig van Left Coronary Artery
LV	LinkerVentrikel
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MRI	Magnetic Resonance Imaging
M <sub>xy</sub>	netto Magnetisatie vector in het XY-vlak
n	het aantal personen in een reeks, de gebruikte afkorting is afkomstig van Number
RA	RechterAtrium
RCA	A. coronaria dextra, de gebruikte afkorting is afkomstig van Right Coronary Artery
RF	RegurgitatieFractie
RF <sub>alt</sub>	RegurgitatieFractie berekend met de ALTernatieve intekenmethode
RF <sub>flow</sub>	RegurgitatieFractie berekend met de FLOWmeting
RFverschil	VERSCHIL in RegurgitatieFractie tussen de alternatieve intekenmethode en de intekenmethode van het ZGT
RF <sub>ZGT</sub>	RegurgitatieFractie berekend met de intekenmethode van het ZGT
RV	RechterVentrikel
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
SA-stack	korte as opname van het hart, de gebruikte afkorting is afkomstig van Short Axis STACK
SE	Spin Echo
sf	StandaardFout
SSFP	Steady State Free Precession
SV	SlagVolume
$SV_L$	SlagVolume Links
SV <sub>R</sub>	SlagVolume Rechts
t	tijdsduur
T <sub>E</sub>	EchoTijd
T <sub>R</sub>	RepetitieTijd
ТР	Truncus Pulmonalis
<i>True</i> FISP	True Fast Imaging with Steady-state free Precession
v	snelheid van bloed, gebruikte afkorting is afkomstig van velocity

V <sub>pos</sub>	voorwaartse snelheid van bloed
V <sub>neg</sub>	terugwaartse snelheid van bloed
V <sub>cor</sub>	Volume dat de CORonairen instroomt
V <sub>reg</sub>	Volume dat REGurgiteert in het linkerventrikel
V <sub>AKN</sub>	Volume dat Netto door de AortaKlep stroomt
V <sub>AN2</sub>	Volume dat Netto door de Aorta stroomt 2 centimeter boven de aortaklep
VOAKN	Volume dat Netto Onder de AortaKlep stroomt
V <sub>TPN</sub>	Volume dat Netto door de Truncus Pulmonalis stroomt
VENC	Velocity ENCoding
X	gemiddelde van een reeks
ZGT	Ziekenhuis Groep Twente
γ	Gyromagnetische ratio
φ	Faseverdraaiing

# Formuleblad

- $RF = \frac{V_{reg}}{SV_L} * 100\%$ SV = EDV ESV1.
- 2.
- $\Phi(t) = \int t \, dt = \int \gamma G v t \, dt = \gamma G v \int t \, dt = \frac{1}{2} \gamma G v t^2$ 3.
- $SV = \iint v_{pos} \ dA \ dt$ 4.
- $V_{reg} = \iint v_{neg} \, dA \, dt$ 5.
- $V_{reg} = SV_L SV_R$ 6.
- $V_{cor} = V_{AKN} V_{AN2}$ 7.
- 8.
- $V_{AKN} = V_{OAKN}$  $V_{cor} = V_{TPN} V_{AN2}$ 9.
- Procentuele verandering van  $SV = \frac{SV_{alt} SV_{ZGT}}{SV_{ZGT}} * 100\%$ 10.
- 11.
- $RF_{verschil} = RF_{alt} RF_{ZGT}$ 95% BI =  $\overline{X} \pm foutmarge$ 12.
- $sf(\bar{X}) = \frac{sf}{\sqrt{n}}$ 13.

# 1. Inleiding

De aortaklep voorkomt terugstroom van bloed in het linkerventrikel (LV). [1] Bij patiënten met een aortaklepinsufficiëntie (AI) vindt deze terugstroom echter wel plaats. 13% van de mannen en 8,5% van de vrouwen tussen de 26 en 83 jaar oud heeft in enige mate een AI. [2] Patiënten ervaren klachten van bijvoorbeeld dyspnoe, aritmieën en angina pectoris. [3] Op den duur leidt AI tot hartfalen en mogelijk hartdood. [4] Om te kwantificeren welk percentage van het slagvolume (SV) terugstroomt, wordt onder andere gebruik gemaakt van Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Bij patiënten met Al stroomt bloed tijdens diastole terug in het LV. Het bloed dat terugstroomt, wordt het regurgitatievolume ( $V_{reg}$ ) genoemd. Met MRI kan het  $V_{reg}$  worden bepaald, waarmee de regurgitatiefractie (RF) kan worden berekend. De RF is het percentage van het slagvolume van het LV (SV<sub>L</sub>) dat terugstroomt in het LV (zie *formule 1*). [5] De RF is van belang voor de vraag of een patiënt al dan niet een hartklepoperatie moet ondergaan. De huidige grens voor deze operatie is een RF van 30%. [6]

De twee methoden die gebruikt worden voor de bepaling van de RF zijn de flowmeting en de intekenmethode. Bij de flowmeting wordt de RF bepaald aan de hand van een stroomsnelheid, op basis waarvan volumes bepaald kunnen worden. In *sectie 2.4.5.1.* wordt dieper ingegaan op de flowmeting. Met de intekenmethode worden de contouren van de ventrikels ingetekend tijdens het eind van de diastole en het eind van de systole, waarmee het slagvolume links en rechts (SV<sub>R</sub>) bepaald worden. [5][6] Met de verkregen informatie kan met beide methoden de RF bepaald worden. In *sectie 2.4.5.2.* wordt dieper ingegaan op de intekenmethode.

Afhankelijk van de hoogte van de RF wordt gekozen om de patiënt al dan niet te opereren. De percentages die volgen uit de bovengenoemde methoden komen echter niet altijd overeen. Vanwege de mismatch tussen de twee methoden is het niet mogelijk om de RF exact te bepalen. Dit zorgt ervoor dat geen goed oordeel gegeven kan worden over de mate van regurgitatie. In Ziekenhuis Groep Twente (ZGT) worden de uitkomsten van beide methoden gemiddeld om een uitkomst te verkrijgen. Dit middelen is echter niet wetenschappelijk gegrond, omdat op dit moment niet bekend is waarom de mismatch tussen beide metingen bestaat. De RF die hieruit komt, is daarom niet betrouwbaar. [6]

Doordat de RF niet nauwkeurig bepaald wordt, is de noodzaak tot opereren vaak onduidelijk. Om deze onduidelijkheid op te lossen, komt vanuit de kliniek de vraag om de mismatch te verklaren en mogelijk te verhelpen. De vraagstelling die voor dit onderzoek is opgesteld, is daarom als volgt: "Welke factoren zijn van invloed op de mismatch tussen de flowmeting en de intekenmethode bij de bepaling van de regurgitatiefractie?"

In dit onderzoek wordt gekeken naar drie factoren, die de mismatch mogelijk beïnvloeden. Deze factoren zijn gekozen in samenspraak met de medische en technische begeleiders. Ten eerste wordt onderzocht of de flowmeting zelf correct is. Het is mogelijk dat een deel van de onzekerheid rondom de bepaling van de regurgitatie ontstaat door beperkingen van de flowmeting. Ten tweede wordt onderzocht of de coronaire bloedvoorziening op verschillende manieren bepaald kan worden, zodat dit volume nauwkeuriger meegenomen kan worden bij de flowmeting. Als laatste wordt onderzocht hoe de regurgitatie, berekend met de intekenmethode, verandert, ten opzichte van de huidige methode, wanneer het volume bepaald wordt op de overgang van eind diastole naar begin systole, gekenmerkt door de sluiting van de mitralisklep. Ook wordt hierbij gekeken hoe dit de mismatch tussen de flowmeting en intekenmethode beïnvloedt.

# 2. Achtergrond

In de achtergrond worden de relevante aspecten van anatomie, fysiologie, pathofysiologie en MRI besproken. Termen zoals de cardiale cyclus, regurgitatie, MRI-sequenties en MRI-technieken komen aan bod.

#### 2.1. Anatomie

Het hart zorgt voor de circulatie van het bloed door het lichaam. Het bloed uit de systemische circulatie mondt via de venae cavae uit in het rechteratrium (RA). Vanuit het rechterventrikel (RV) wordt gedeoxygeneerd bloed naar de truncus pulmonalis (TP) gepompt. De TP splitst na ongeveer 5 cm in de a. pulmonalis sinistra en de a. pulmonalis dextra. Nadat de longen gepasseerd zijn, komt het bloed via de vv. pulmonales in het linkeratrium (LA) terecht. Tussen het atrium en het ventrikel bevindt zich de mitralisklep. Vanuit het LV stroomt geoxygeneerd bloed de aorta in. Het eerste deel van de aorta bestaat uit de sinus valsalva, aorta ascendens en de arcus aortae. [7][8]

Voordat het bloed de aorta in kan stromen moet de aortaklep gepasseerd worden. Dit is een tricuspide semilunaire klep, met een posterior, rechter- en een linkerklepblad. Door een congenitale afwijking kan de aortaklep echter bicuspide zijn. Boven de aortaklep, in de sinus valsalva, bevinden zich de origo's van de coronaire arteriën; de a. coronaria sinistra (LCA) boven het linkerklepblad en de a. coronaria dextra (RCA) boven het rechterklepblad. De LCA en de RCA voorzien het myocard en de sinus- en atrioventriculaire knoop van bloed. Het bloed uit de coronaire arteriën stroomt voor een gedeelte terug naar het RA via de sinus coronarius (CS). De CS begint bij het knooppunt van de v. cordis magna en de v. obliqua atrii sinistri en verzamelt het bloed van onder andere de v. cordis magna, de v. cordis media en de v. cordis parva. Naast de CS zorgen de vv. cardiacae anteriores en de vv. cordis minimae ook voor de drainage van de coronaire arteriën terug naar de lumina van het hart. Een schematisch verloop van de coronairen is in *figuur 1* weergegeven. [7][8]

Een belangrijk aspect om ook te belichten is de aanwezigheid van shunts rondom het hart. Twee shunts zijn voor dit onderzoek relevant. Dit is de shunt die aanwezig is tussen de vv. bronchiales en de vv. pulmonales en de shunt die gevormd wordt door de vv.cordis minimae. De vv. cordis minimae draineren in de vier compartimenten van het hart. Omdat deze venen uitmonden in de linkerharthelft wordt gesproken van een rechts-links shunt. Het verloop van de bloedsomloop, inclusief shunts, is weergegeven in *figuur 2.* [9]



Figuur 1: A: Een anterieur aanzicht van het hart. Hierop zijn de aftakkingen van de LCA en RCA te zien. B: Een posterieur aanzicht van het hart te zien. Onder andere is het verloop van de CS weergegeven. [10]



\*1% van het CO stroomt van de aa. bronchiales naar de vv. pulmonales; anatomische shunt \*\*< 1 % van het CO stroomt via deze venen terug naar het hart

Figuur 2: Een schematische weergave van de fysiologische bloedstromen. De rode lijn betekent geoxygeneerd bloed. De blauwe lijn betekent gedeoxygeneerd bloed.

#### 2.2. Fysiologie

De cardiale cyclus is op te delen in een systolische en een diastolische fase. De systole begint wanneer de mitralisklep sluit als gevolg van de opbouwende druk in het LV. Vervolgens vindt de isovolumetrische contractie plaats. Wanneer de druk in het LV de druk in de aorta overstijgt, opent de aortaklep en volgt de ventriculaire ejectie. Hierbij wordt een SV van ongeveer 70 mL bloed in de aorta gepompt. Het SV is gedefinieerd als het verschil tussen het einddiastolische en het eindsystolische volume (respectievelijk EDV en ESV) van het ventrikel (formule 2). [1] De systole eindigt met het sluiten van de aortaklep en daaropvolgend begint de diastole. Gedurende het begin van de diastole vindt de isovolumetrische relaxatie plaats. Wanneer vervolgens de druk in het LV lager wordt, opent de mitralisklep. Het ventrikel vult zich gedurende deze fase. [1]

De systole en diastole hebben een duidelijk effect op de perfusie van het lichaam. Echter, in het hart is dit complexer. Tijdens de isovolumetrische contractie wordt de LCA dichtgedrukt door de wandspanning van het LV. Hierdoor stijgt de druk in de LCA, waardoor het drukverschil tussen de aorta en de LCA relatief klein is, met als gevolg weinig flow. Zodra de aortaklep opent, stijgt de systemische bloeddruk, zodat het drukverschil tussen de aorta en de LCA stijgt, waardoor de flow in de LCA toeneemt. De flow in de LCA bereikt pas zijn piek tijdens diastole, als er geen compressie meer plaatsvindt van het vat, omdat het drukverschil tussen de aorta en de LCA dan het grootst is. Om deze reden is 80% van de vulling van LCA gedurende diastole. De vulling van de RCA vindt procentueel meer plaats tijdens de diastole dan de vulling van de LCA, omdat de wandspanning van het RV minder druk uitoefent op de RCA. [11]

Van het SV stroomt een klein deel van het hartminuutvolume (cardiac output, CO) via de in sectie 2.1 beschreven anatomische shunts. Door deze shunts is een fysiologische mismatch tussen de bloedstroom uit de TP en de aorta per cardiale cyclus. De vv. bronchiales zijn verantwoordelijk voor de drainage van 1% van de CO in de vv. pulmonales, waardoor gedeoxygeneerd bloed in de linkerharthelft terecht komt. De vv. cordis minimae hebben een kleinere invloed op de anatomische rechts-links shunt en zorgen ervoor dat minder dan 1% van de CO in de linkerharthelft terecht komt. Een schematisch overzicht van de circulatie, waarin deze shunts zijn opgenomen, is weergegeven in fiquur 2. Zowel de shunt van de vv. bronchialis naar de venules van de vv. pulmonalis als de shunt van de vv. cordis minimae naar de linkerharthelft, worden als dusdanig klein beschouwd dat deze shunts in dit onderzoek bij de bepaling van de RF verwaarloosd worden. [9]

#### 2.3. Pathofysiologie

De aortaklep is zo opgebouwd dat deze zorgt voor een bloedstroom in één richting. De aortaklep sluit tijdens de diastole als gevolg van de drukverlaging in het LV. Om dit te bewerkstelligen moet de aortaklep soepel open kunnen gaan en volledig kunnen sluiten. Indien dit laatste niet gebeurt, zal tijdens diastole het bloed regurgiteren naar het LV. [12]

Bij Al komt door regurgitatie extra volume in het LV. Volgens het Frank-Starling mechanisme zorgt de verhoogde vulling dat het ventrikel beter gaat contraheren. Hierdoor neemt het  $SV_L$  toe om alsnog voldoende bloed de systemische circulatie in te pompen. Dit vergrote  $SV_L$  zorgt op zijn beurt voor een hogere systemische systolische druk. De diastolische druk neemt echter af, omdat het bloed, door de Al, een extra

stromingsrichting, het LV, heeft waar het naartoe kan stromen. [12]

### 2.4. Cardiale MRI

Cardiale MRI (CMR) is de tak van MRI die zich toespitst op het hart. Bij een CMR-scan wordt in het ZGT gebruik gemaakt van een MRI-scanner met een veldsterkte van 1,5 T. Beeldvorming met CMR komt tot stand door plak-, lijn- en voxelselectie op basis van magnetische veldgradiënten, wat wordt weergegeven in een pulssequentiediagram. Hoe dit diagram is opgebouwd, wordt uitgelegd in *sectie 2.4.1*. Voor het bepalen van de RF aan de hand van CMR is kennis over verschillende sequenties en technieken van de MRI van belang. Deze sequenties en technieken worden uitgelegd in respectievelijk *sectie 2.4.2 en 2.4.3*.

#### 2.4.1. Puls-sequentiediagram

Door middel van magnetische veldgradiënten ook wel pulssequenties, kan een individueel voxel gemeten worden. Aan de hand van een puls-sequentiediagram, waarvan voorbeelden zijn weergegeven in *figuur 3* en *figuur 4*, wordt doorlopen hoe een voxel gemeten wordt. Verschillen tussen technieken worden onder anderen gekenmerkt door variaties in deze pulssequentie.

De eerste stap in een pulssequentie is het inschakelen van de veldgradiënt in de z-richting, die gebruikt wordt voor de plakselectie. Zo ontstaat in de z-richting een geleidelijke verandering van larmorfrequentie van de protonen. Vervolgens wordt door middel van een radiofrequente puls een plak, met overeenkomstige larmorfrequentie, geëxciteerd. [13]

De tweede stap is het aanbrengen van een veldgradiënt in de y-richting. Deze wordt voor korte tijd aangezet, zodat binnen een lijn elke proton dezelfde faseverdraaiing heeft opgelopen. Aan de hand hiervan wordt binnen de eerder geëxciteerde plak een lijn geselecteerd. [13]

Tijdens de derde stap wordt gebruik gemaakt van een veldgradiënt in de x-richting ( $G_R$ ), die in de geselecteerde lijn een frequentiecodering aanbrengt. De combinatie van de fase- en frequentiecodering zorgt vervolgens voor voxelselectie. Wanneer deze sequentie van veldgradiënten wordt herhaald, is het mogelijk om in drie dimensies een beeld te krijgen van het weefsel. Het tijdstip waarop het signaal gemeten wordt, is gedefinieerd als de echotijd  $(T_E)$ . [13]

#### 2.4.2. Sequenties

Een sequentie is de manier waarop radiofrequente pulsen, wisselingen in de magnetische veldgradiënten en het ontvangen van het signaal worden toegediend. Sequenties bepalen wat voor soort signaal gevormd en gemeten kan worden. Deze sequenties zijn de basis voor een techniek. Voor CMR is Gradiënt Echo (GE) voornamelijk van belang. De *Steady State Free Precession* (SSFP) is een belangrijke variant van GE die nader toegelicht wordt. Tot slot wordt *Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging* (HASTE) gebruikt voor het inplannen van de *Right Ventricular Outflow Tract* (*RVOT*)

α

RF

Slice

Phase

Echo

time

Readout

#### 2.4.2.1. Gradiënt Echo

Kenmerkend voor GE is dat het een sequentie is, waarbij gebruik wordt gemaakt van twee magnetische veldgradiënten voor de frequentiecodering van een voxel. Wanneer de eerste veldgradiënt wordt aangezet, zullen protonen defaseren. Hierdoor zal de transversale magnetisatie (M<sub>xy</sub>) vervallen. Zodra de eerste veldgradiënt uitgezet is, wordt een tweede aangebracht, met gelijke amplitude, maar tegengestelde richting. Wanneer deze tweede net zo lang aanstaat als de eerste aan heeft gestaan, gaan de protonen weer in fase precesseren. Het M<sub>xy</sub> signaal kan zich op deze manier herstellen. Als de tweede veldgradiënt vervolgens aan blijft staan, defaseren de protonen opnieuw en vervalt het signaal wederom. In figuur 3 is een pulssequentie-diagram, dat kenmerkend is voor GE, weergegeven, waarin de plak-, lijn- en voxelselectie voor GE beschreven zijn. [13]

Figuur 3: Puls-sequentiediagram van GE, waarbij plak-, lijn- en voxelselectie plaatsvinden (respectievelijk Slice, Phase en Readout). Hierbij vooral aandacht voor de echo, welke onder invloed van de readout gradiënt eerst snel uitdooft door het defaserende effect van de readout gradiënt om vervolgens op te komen door het refaserende effect van de readout gradiënt. In dit figuur is RF gedefinieerd als radiofrequente puls. [14]



T2'

ΤĖ

Figuur 4: Puls-sequentiediagram van True FISP, waarbij plak-, lijn- en voxelselectie plaatsvinden (respectievelijk Slice, Phase en Readout). [14] Kenmerkend hiervoor is de aanwezigheid van zowel positieve als negatieve veldgradiënten. Deze opeenvolging zorgt ervoor dat het signaal terugkomt in de initiële frequentie en fase, waardoor het signaal gebalanceerd wordt. Tijdens de selectie van een plak treedt defasering op door de aanwezigheid van een gradiënt binnen de plak. Om hiervoor te corrigeren wordt bij de slice en readout gebruik gemaakt van een refasering, te herkennen aan de dalen aan het begin en eind van de veldgradiënten. In dit figuur is RF gedefinieerd als radiofrequente puls.

#### 2.4.2.2. Steady State Free Precession

Met SSFP wordt een situatie gevormd waarin de hoek van de terugval van de netto magnetisatievector, in de richting van het B<sub>0</sub>-veld, gelijk is aan de hoek waarmee de radiofrequente puls de magnetisatie verdraait. Dit wordt behaald door de repetitietijd (T<sub>R</sub>) tussen radiofrequente pulsen korter te houden dan de T2-relaxatietijd van het weefsel. Hierdoor is onvoldoende tijd voor M<sub>xv</sub> om compleet te vervallen. Daarnaast is T1-relaxatie langzamer dan T2-relaxatie. Door de T<sub>R</sub> van de radiofrequente puls kleiner dan de T2-relaxatie te houden, treedt bij de eerstvolgende radiofrequente puls een totale hoek van verdraaiing op die groter is, en bij de daaropvolgende radiofrequente puls een grotere totale hoek van verdraaiing. Wanneer dit wordt herhaald, komt het weefsel in een steady-state van magnetisatie, ook wel een dynamische balans tussen de transversale en de longitudinale magnetisatie van het weefsel. Dit is mogelijk doordat het verval sneller is bij een grotere hoek van M<sub>xy</sub>. [15]

SSFP omvat veel verschillende sequenties. In het ZGT wordt *True Fast Imaging with Steady state free Precession* (True FISP) van Siemens gebruikt. Dit is een zogeheten gebalanceerde SSFP-sequentie. Gebalanceerd houdt in dat alle door de gradiënt geïnduceerde defaseringen en frequentieveranderingen netto gelijk zijn aan nul aan het eind van een T<sub>R</sub>-interval. Het pulssequentiediagram van True FISP is te zien in *figuur 4.* [16]

Een voordeel van het gebruik van SSFP bij CMR is dat de grijswaarde van weefsel wordt bepaald door de T2/T1 ratio. Hierdoor wordt bloed relatief wit afgebeeld ten opzichte van spierweefsel, waardoor dit geschikt is voor CMR. [16]

#### 2.4.2.3. Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging

HASTE is een variant op spin echo (SE). Conventionele spin echo (SE) is een sequentie waarbij een 90 graden radiofrequente puls wordt gegeven, waarna een *Free Induction Decay* (FID) signaal wordt gemeten. Na het toedienen van de radiofrequente puls dooft het FID-signaal uit door T2-relaxatie. Vervolgens wordt een 180 graden radiofrequente puls gegeven, waardoor M<sub>xy</sub> omdraait en refaseert. Deze refasering is de echo die gemeten wordt. [13] Bij HASTE wordt allereerst een 90 graden radiofrequente puls gegeven. Hierop volgt het FID-signaal. Vervolgens worden kort achter elkaar 180 graden radiofrequente pulsen gegeven. Na elk van de 180 graden radiofrequente pulsen volgt een echosignaal, welke wordt gebruikt om het beeld te vormen. [17]

HASTE heeft als nadeel ten opzichte van een conventionele SE dat het een minder sensitieve techniek is. Hier staat echter tegenover dat bij HASTE het maken van de afbeelding sneller gaat. Dit heeft als voordeel dat een patiënt minder lang in de MRI-scanner ligt. [17]

#### 2.4.3. Technieken

Bij MRI zijn er meerdere technieken waarmee afbeeldingen gevormd worden. Deze technieken zorgen voor de uiteindelijke beeldvorming die in de praktijk gebruikt wordt. Zij verkrijgen hun signaal via de eerdergenoemde sequenties, en verwerken dit signaal tot een beeld. De twee technieken die voor dit onderzoek aan de hand van CMR van belang zijn, zijn Fase Contrast MRI (FC-MRI) en *cine* MRI. Deze technieken maken gebruik van respectievelijk GE en SSFP. [18][19]

#### 2.4.3.1. Fase Contrast MRI

Fase Contrast MRI (FC-MRI) maakt gebruik van de GE-sequentie. FC-MRI zorgt ervoor dat bewegende spins zichtbaar gemaakt kunnen worden, doordat deze spins een faseverdraaiing krijgen. Bij deze techniek worden de protonen blootgesteld aan een bipolaire veldgradiënt. Deze veldgradiënt bestaat uit twee veldgradiënten met tegengestelde helling en gelijke amplitude, waardoor de initiële fasedraaiing, voor stilstaande protonen, volledig wordt gecompenseerd. Een bewegende proton is ook onderhevig aan deze





Figuur 5: Faseverdraaiing weergegeven op de eenheidscirkel. Een faseverdraaiing voorbij  $\pi$  geeft een negatieve snelheid, waardoor hoeken voorbij  $\pi$  als een negatieve snelheid worden gekenmerkt.

Figuur 6: Een voorbeeld van aliasing door een te lage VENC. A: Met de zwarte pijl is een regio van aliasing aangegeven door een te laag ingestelde VENC. B: Wanneer de VENC hoger wordt ingesteld is in de in 4A genoemde regio nu zwart gekleurd. [20]

veldgradiënten, maar omdat de sterkte van de veldgradiënten locatiespecifiek is, geeft de tweede veldgradiënt een andere faseverdraaiing aan de inmiddels verplaatste proton. Dit leidt tot een netto faseverdraaiing ten opzichte van de initiële fase. [19] De faseverdraaiing, die de bewegende protonen verkrijgen door de bipolaire veldgradiënt, kan gebruikt worden om een snelheid van de protonen te berekenen (zie formule 3). [21] De gevonden snelheden van de individuele voxels worden geïntegreerd over de doorsnede van het te analyseren bloedvat. Hierdoor wordt een flow verkregen en alle voxels samen vormen de totale flow in het betreffende bloedvat. Wanneer deze wordt geïntegreerd over de tijd kan een volume dat door het bloedvat stroomt bepaald worden.

Eén van de problemen die bij FC-MRI op kan treden is *velocity aliasing*. Hoeken die voorbij  $\pi$  of - $\pi$  gaan, zullen als een snelheid weergegeven worden die tegengesteld is aan hun bewegingsrichting. *Aliasing* treedt bijvoorbeeld op bij een faseverdraaiing van 5/4 $\pi$ , aangezien dit hetzelfde signaal geeft als een faseverdraaiing van - $\frac{3}{\pi}\pi$ . Een illustratie van deze situatie is weergegeven in *figuur 5*. Om dit tegen te gaan moet een *velocity encoding* (VENC) ingesteld worden met snelheden die corresponderen met de te verwachten snelheden in een bloedvat. Wanneer de VENC wordt veranderd, verandert de steilheid van de G<sub>R</sub>. Dit betekent dat het bereik waarin de faseverdraaiing correct kan worden gemeten, verandert. Een lage VENC geeft een steile G<sub>R</sub>, waardoor verschillende snelheden goed onderscheiden worden. Een hoge VENC geeft een vlakke helling van de G<sub>R</sub>, waardoor snelheden minder goed van elkaar onderscheiden kunnen worden. Wanneer een proton te snel beweegt ten opzichte van de ingestelde VENC, wordt bij deze proton een negatieve snelheid geassocieerd. Dit uit zich in het beeld als aliasing, een voorbeeld hiervan is weergegeven in figuur 6. Door de VENC hoger in te stellen, wordt geen faseverdraaiing groter dan  $\pi$  gemeten en wordt een hoge voorwaartse stroom niet als een negatieve stroom gemeten. [21]

De voxels worden zwart, wit of met een grijswaarde hiertussen gekleurd, afhankelijk van de flow in dit voxel. Hierbij is een verdeling van de grijswaarde aangebracht waarbij zwart de waarde 0 en wit de waarde 255 krijgt. Een voxel krijgt de waarde 0 indien de flow hier de maximale negatieve waarde van de VENC heeft. Een voxel krijgt de waarde 255 indien de flow hier de maximale positieve waarde van de VENC heeft. De waarden tussen de negatieve en positieve VENC-waarde, worden ingedeeld op een grijsschaal. [5]

#### 2.4.3.2. Cine MRI

Met *cine* MRI is het mogelijk om een verzameling van True FISP-afbeeldingen achter elkaar te zetten. Hierdoor wordt een korte tweedimensionale film van een cardiale cyclus verkregen. De fragmenten voor de film worden verkregen door gedurende enkele cardiale cycli afbeeldingen te maken, zodat uiteindelijk een gehele cardiale cyclus weergegeven kan worden. Deze fragmenten worden gemaakt met zogeheten *bright blood* sequenties, in dit geval SSFP, waarbij het bloed relatief wit wordt afgebeeld. Voorbeelden van *cine* MRI opnames zijn weergegeven in de methode *secties 3.2., 4.2.* en *5.2.* [13][18]

#### 2.4.4. Ademhaling

Een ander aspect dat van belang is bij CMR is de ademhaling. Tegenwoordig wordt dit in het ZGT op twee verschillende manieren de ademhaling uitgevoerd tijdens de MRI-scan. De eerste is een *breath hold* (BH), waarbij de patiënt de adem inhoudt. De andere wijze is *free breathing* (FB), waarbij de patiënt tijdens de scan normaal ademt. [6]

Een voordeel van BH is dat geen bewegingsartefacten ontstaan. Dit komt doordat het diafragma stabiel blijft, wanneer de ademhaling tijdens expiratie wordt vastgehouden. Een nadeel van BH is dat het de fysiologie verandert. Als de BH wordt uitgevoerd met een groot longvolume, dan daalt de veneuze return en daarmee het SV. Indien deze meting wordt uitgevoerd met een laag longvolume, dan zal de veneuze return en daarmee het SV juist stijgen. [22][23]

Het voordeel van FB is dat een lange acquisitie tijd genomen kan worden. Het nadeel van FB is dat door de ademhaling, bewegingsartefacten kunnen ontstaan. [22][23]

#### 2.4.5. Huidige regurgitatiemetingen

Op dit moment kan het  $V_{\text{reg}}$  op twee verschillende wijzen bepaald, een flowmeting en een

intekenmethode. Deze regurgitatiemetingen worden uitgelegd in respectievelijk *sectie* 2.4.5.1. en 2.4.5.2.

#### 2.4.5.1. Flowmeting

Bij een flowmeting wordt gebruik gemaakt van de FC-MRI. Door te kijken naar de faseverdraaiing van de bewegende protonen kan een snelheid bepaald worden. Deze snelheid wordt vervolgens geïntegreerd over het oppervlak, doorsnede, van de aorta, waardoor een flow verkregen wordt. In het geval van de cardiale flow wordt tegenwoordig ongeveer twee centimeter boven de aortaklep gemeten. [5][6]

In *figuur 7* zijn de verschillende aspecten te zien die van belang zijn voor het bepalen van de RF bij patiënten met AI aan de hand van een flowmeting. Allereerst wordt de Left Ventricular Outflow Tract (LVOT) in beeld gebracht. Vervolgens wordt loodrecht op dit vlak een FC-MRI beeld gevormd. Op basis van de gegevens die hieruit voortvloeien kan een flowcurve gemaakt worden. In deze curve staat op de horizontale as de tijd uitgezet tegen de flow. Door het oppervlak onder de curve te bepalen kan een netto volume bepaald worden. Hierin is de voorwaartse stroom gedefinieerd als het oppervlak van de grafiek dat zich boven de x-as bevindt en de terugwaartse stroom als het oppervlak van de grafiek dat zich onder de x-as bevindt. Zie formule 4 en formule 5 voor de berekening van respectievelijk het SV en het V<sub>reg</sub>. [24]

Aan de hand van de verkregen flowcurve kan de mate van regurgitatie bepaald worden. Twee centimeter boven de aortaklep zal in eerste instantie de uitstroom van bloed gemeten worden, het  $SV_L$ . Op het moment dat er sprake is van een terugstroom van bloed zal ook dit aan de hand van FC-MRI, op twee centimeter boven de aortaklep, gemeten worden. Een gedeelte van deze terugstroom



Figuur 5: Aspecten flowmeting. A: Cine MRI opname van de LVOT die gebruikt wordt om een vlak twee centimeter boven de aortaklep te selecteren. Op deze locatie kan vervolgens de FC-MRI uitgevoerd worden. B: FC-MRI: hierin zijn de grijze pixels stilstaand weefsel, witte pixels in de richting van de fase codering en zwarte pixels in tegengestelde richting van de fase codering. Daarnaast is de doorsnede van de aorta rood omlijnd, waarmee de snelheid vermenigvuldigd wordt om een flow te bepalen. C: Een flowcurve tijdens een cardiale cyclus bij een patiënt met AI. Hierin is te zien dat naast de voorwaartse flow (boven de x-as; ook wel Aortic SV) ook een gedeelte terugwaartse flow is (onder de x-as; ook wel Aortic RVol). De regurgitatiefractie kan bepaald worden met RF= Aortic RVol/ Aortic SV. [24]

kan toegerekend worden aan de flow naar de coronaire arteriën. Indien er een resterend volume is dat terugstroomt, zal dit gedeelte het  $V_{reg}$  betreffen. RF kan nu bepaald worden volgens *formule 1*. [6]

#### 2.4.5.2. Intekenmethode

De intekenmethode maakt gebruik van het intekenen van het luminale oppervlakte van de ventrikels aan het eind van de diastole en het eind van de systole. In *figuur 8* is een voorbeeld te zien van intekening van de oppervlaktes van het LV en het RV gedurende het eind van de diastole en het eind van de systole. Door een oppervlakte vanaf de atrioventriculaire kleppen tot aan de apex in te tekenen en deze te vermenigvuldigen met de dikte van de CMR plak (6 mm), wordt het volume voor één plak verkregen gedurende het eind van de diastole en het eind van systole [25]. Vervolgens kunnen de volumes van elke plak bij elkaar opgeteld worden om een totaal EDV en een totaal ESV te krijgen.

Het SV kan bepaald worden volgens formule 2 [1]. Daarna vindt een vergelijking plaats tussen SV<sub>L</sub> en SV<sub>R</sub>. Indien een aortaklep insufficiënt is zorgt het LV ervoor dat er een toegenomen SV<sub>L</sub> wordt gecreëerd, om het lichaam van voldoende bloed te voorzien. Het verschil in SV is daardoor het V<sub>reg</sub>. Uit deze volumes kan met behulp van formule 6 de V<sub>reg</sub> bepaald worden. De RF kan vervolgens bepaald worden met formule 1 net zoals bij de flowmeting. [26]



*Figuur 6: Het linker- en rechterventrikel zijn ingetekend met respectievelijk rood en groen. A: De intekening van het linker- en rechterventrikel gedurende de diastole. B: De intekening van het linker- en rechterventrikel gedurende de systole.* [24]

# 3. Deel I

Invloed van het meten op verschillende locaties rondom de aortaklep op de berekende flow in de *Left Ventricular Outflow Tract* 

#### 3.1. Inleiding

Het eerste probleem bij de bepaling van de RF, is dat de uitkomst van de flowmeting in veel gevallen niet overeenkomt met de uitkomst zoals deze wordt verwacht op basis van de fysiologie. In het ZGT wordt bij patiënten de flowmeting 2 cm boven de aortaklep uitgevoerd. Op deze positie wordt bij patiënten zonder AI een terugstroom verwacht, vanwege de coronaire vulling gedurende de diastole. Over de nauwkeurigheid van de flowmeting bestaat enige twijfel, want bij patiënten zonder AI wordt in het ZGT in een aantal gevallen 2 cm boven de aortaklep geen terugstroom gemeten. [6] Om de twijfel rondom de nauwkeurigheid van deze flowmeting weg te nemen, wordt in dit onderzoek gekeken naar flowmetingen rondom de aortaklep bij gezonde proefpersonen.

Op drie verschillende hoogtes rondom de aortaklep worden flow-tijddiagrammen bepaald op basis van de flowmeting bij gezonde proefpersonen. Eén van deze hoogtes is 2 cm boven de aortaklep, zoals op dit moment in het ZGT gedaan wordt. De tweede hoogte is op de aortaklep. Deze meting wordt over het algemeen niet bij patiënten uitgevoerd in het ZGT aangezien op de aortaklep vaak turbulentie plaatsvindt [5]. Daarnaast is het bij zowel patiënten als gezonde proefpersonen lastig om een meting exact op de aortaklep uit te voeren, vanwege anatomische variatie. Door deze variatie kan de aortaklep niet altijd goed in beeld gebracht worden. De laatste optie is om net onder de aortaklep te gaan meten. Op deze positie wordt bij patiënten met Al visueel een jet van de regurgitatie waargenomen. Deze jet zorgt voor een dermate hoge snelheid dat de VENC niet op een goede waarde kan worden ingesteld en daardoor het  $V_{\mbox{\scriptsize reg}}$  niet nauwkeurig bepaald kan worden [5].

Het doel van deze meting is om een uitspraak te kunnen doen over de betrouwbaarheid van de flowmeting. Daarom vindt een vergelijking plaats tussen de meting 2 cm boven de aortaklep en de meting op de aortaklep. Daarnaast vindt ook een vergelijking plaats tussen de meting op de aortaklep en onder de aortaklep. Vanwege de fysiologische stroom die door de aorta gaat wordt verwacht dat op en onder de aortaklep dezelfde volumes stromen en dat 2 cm boven de aortaklep dit volume een fractie lager zal zijn. Deze fractie is het volume dat tijdens de systole de coronaire arteriën instroomt. [6] Ook wordt gekeken naar V<sub>reg</sub> op de aortaklep. Hierbij wordt verwacht dat er wel een voorwaartse flow wordt gemeten, maar een minimale terugwaartse flow, want de aortaklep voorkomt dit bij gezonde proefpersonen en daarnaast bevindt de meting zich onder de aftakkingen van de coronaire arteriën. [1]

#### 3.2. Methode

#### 3.2.1. Studiepopulatie

Dit onderdeel van het onderzoek wordt uitgevoerd bij vier gezonde Nederlandse proefpersonen tussen de 18 en 25 jaar. De proefpersonen zijn geïncludeerd aan de hand van de in- en exclusiecriteria die beschreven zijn in *appendix 1A*.

#### 3.2.2. MRI-techniek

De metingen worden uitgevoerd met een MRIscanner van Siemens (Avanto; 1,5T; Siemens) met een 18-kanaals body matrix spoel in combinatie met 2 of 3 elementen uit de spine spoel. Hierbij wordt voor de cine beelden gebruik gemaakt van een SSFP-pulssequentie en voor de FC-MRI beelden wordt gebruik gemaakt van een GE-pulssequentie (T<sub>E</sub> 1,14 ms; T<sub>R</sub> 288,36 ms; FoV 400 mm; plakdikte 8,0 mm; flip angle 80 graden). In het eerste deel van het onderzoek wordt de betrouwbaarheid van de flowmeting getoetst, aan de hand van flowmetingen rondom de aortaklep. Om een scan loodrecht op de aorta te verkrijgen, is gebruik gemaakt van een 3-kameropname en een LVOT opname. Een voorbeeld hiervan, op de aortaklep, is weergegeven in figuur 9A en 9B. De meting wordt bij BH over 15 hartslagen en bij FB over 156 hartslagen verspreid waarbij het RR-interval van de elektrocardiografie (ECG) wordt gemeten, waaruit een gemiddeld beeld wordt gevormd. De drie locaties voor de flowmetingen, te weten boven, op en direct onder de aortaklep, worden



Figuur 7: MRI opnames van het hart, waarbij een inplanning wordt gemaakt voor de meting op de aortaklep. A: een 3kameropname gemaakt met cine MRI. De lijn laat zien op welke hoogte de flowmeting wordt ingepland. B: een LVOT opname. Ook hier laat de lijn zien op welke hoogte de flowmeting wordt ingepland. C: Een flowafbeelding in het vlak gebaseerd op de eerdergenoemde lijnen. De afbeelding is gemaakt met FC-MRI. AO is de aorta ascendens, te herkennen aan het witte vlak op de FC-MRI weergave.

hiermee bepaald. Alle flowmetingen zijn uitgevoerd met een FC-MRI met zowel BH als FB. Hierbij wordt een serie afbeeldingen gevormd van zowel de faseverdraaiing (te zien in *figuur 9C*) als de magnitude. Voordat alle beelden zijn geanalyseerd, zijn bij de FC-MRI beelden achtergrondcorrectie toegepast. Deze correctie wordt uitgevoerd in de thoraxwand.

#### 3.2.3. Analyse van de beelden

In de opname van de faseverdraaiing worden de contouren van de aorta ingetekend, waarna Circle Cardiovascular Imaging (CVI<sup>42®</sup>, versie 5.6, Circle Cardiovascular Imaging Inc.) aan de hand van de contour van de aorta over de cardiale cyclus een flow-tijd diagram maakt. Uit deze grafiek volgt het bruto voorwaartse volume, het terugwaartse volume en het netto volume in mL. Al deze waarden worden weergegeven in mL per cardiale cyclus. De eerste stap van de analyse bestaat uit een vergelijking tussen de netto stromen van de meting op de aortaklep (V<sub>AKN</sub>) en de meting 2 cm boven de aortaklep (V<sub>AN2</sub>) bij zowel BH als FB (formule 7). Een vergelijkbare analyse vindt plaats voor de vergelijking van de VAKN en de netto stroom onder de aortaklep (VOAKN) (formule 8). De resultaten van BH en FB worden met elkaar vergeleken. Tot slot wordt het V<sub>reg</sub> bepaald bij zowel BH als FB.

#### 3.3. Resultaten

Bij de FB-metingen zijn bij de vier proefpersonen twee positieve waarden van het verschil tussen  $V_{AKN}$  en  $V_{AN2}$ , 10 mL en 20 mL, en vier negatieve waarden van het verschil, drie keer -6 mL en -15 mL gemeten. De resultaten van de BH zijn drie positieve waarden van het verschil, 12 mL, 13 mL en 40 mL, en twee negatieve waarden van het verschil, -3 mL en -11 mL.

Het verschil tussen  $V_{AKN}$  en  $V_{OAKN}$  loopt bij de FBmetingen uiteen van -5 mL tot 35 mL. Bij BH is de variatie van volumeverschillen kleiner, van 1 mL tot 28 mL, dan bij FB.

Bij de FB-metingen bij de proefpersonen zijn terugstromen,  $V_{reg}$ , gemeten van 2 mL, twee keer gemeten, 3 mL en 15 mL. De resultaten bij BH zijn een terugstroom van 1 mL, twee keer gemeten, en van 5 mL.

Een overzicht van de resultaten is weergegeven in *tabel 1*.

#### 3.4. Discussie

De resultaten uit de analyse van het verschil tussen de netto flow op de aortaklep en de netto flow 2 cm boven de aortaklep laten een grote discrepantie zien tussen de metingen. Zowel positieve als negatieve verschillen worden gevonden. Het meten van meer V<sub>AN2</sub> dan V<sub>AKN</sub> en dus een negatief verschil, zou betekenen dat er bloed is bijgekomen. Dit is fysiologisch gezien niet mogelijk. In de literatuur wordt beschreven dat op de sinotubulaire overgang, die zich ongeveer 2 cm boven de aortaklep bevindt, 15% lagere voorwaartse stromen gemeten worden

	V <sub>AKN</sub> -V <sub>AN2</sub> (m	L)	V <sub>AKN</sub> -V <sub>OAKN</sub> (m	nL)	V <sub>reg</sub> (mL)		
Proefpersonen	FB	BH	FB	BH	FB	BH	
Α	-15; -6	Х	-5	Х	15	Х	
В	20	40	21	19	2	5	
С	-6; -6	-11; -3	8	1	3	1	
D	10	12; 13	35	28	2	1	
Gemiddeld (sf)	-0,5 (12,9)	10,2 (19,5)	14,8 (17,2)	16,0 (13,7)	5,5 (6,4)	2,3 (2,3)	

Tabel 1: Resultaten van de analyses van de drie meetlocaties. De patiënten zijn onder elkaar weergegeven, met een gemiddelde en sf onderaan. Indien meerdere metingen bij een persoon gedaan zijn, zijn deze gescheiden met een semicolon.

dan op de aortaklep. [23] Dit is in overeenstemming met de positieve verschillen die in dit onderzoek gemeten zijn. Deze verschillen kunnen mogelijk verklaard worden door het coronaire volume per cardiale cyclus (V<sub>cor</sub>), aangezien de origo van de coronaire arteriën zich tussen de twee meetpunten bevinden. Een V<sub>cor</sub> van 40 mL is fysiologisch echter niet realistisch, aangezien dit volume volgens de literatuur slechts 5% van de CO is [11][27][28]. De resultaten van het verschil tussen V<sub>AKN</sub> en V<sub>AN2</sub> lopen voor zowel FB als BH uiteen. Aangezien de resultaten voor FB niet systematisch verschillen van de resultaten van BH, kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

De analyse van het verschil tussen V<sub>AKN</sub> en V<sub>OAKN</sub> geeft wederom uiteenlopende verschillen, voor zowel FB als BH. Deze resultaten zouden toegeschreven kunnen worden aan turbulentie. Bij turbulentie is sprake van een niet laminaire stroom, wat de uitkomst van de flowmeting beïnvloedt. Dit komt doordat bij het berekenen van de stroomsnelheid van het bloed met FC-MRI uit wordt gegaan van een laminaire stroom. [29]

Het derde deel van deze analyse bestond uit een mogelijke bepaling van de V<sub>reg</sub>, door middel van de terugwaartse stroom gemeten op de aortaklep. Opvallend is dat bij vier gezonde proefpersonen wel een terugstroom wordt gemeten op de aortaklep. Dit werd niet verwacht, omdat alle proefpersonen geen AI hebben. 2 cm boven de aortaklep werd deze terugstroom wel verwacht vanwege diastolische vulling van de coronaire arteriën [6][30]. Op de aortaklep is in veertien van de zestien gevallen een terugstroom gemeten, al liepen de getallen wel uiteen.

#### 3.4.1. Sterke punten

Een sterk punt van dit deel van het onderzoek is dat op drie verschillende hoogtes de flow is gemeten. Hierdoor kan niet alleen worden gesproken over numerieke verschillen in flows die voorbij een punt stromen, maar door drie punten te vergelijken kan meer gezegd worden over de representatie van de fysiologie met behulp van FC-MRI. Doordat een derde meetpunt is toegevoegd, zullen verschillen in uitkomsten minder op toeval berusten dan wanneer gekozen was voor slechts twee meetpunten, omdat een derde meetpunt een extra referentiepunt is.

#### 3.4.2. Limitaties

Het inplannen op de aortaklep is moeilijk, omdat de aorta tijdens systole enigszins zakt en tijdens diastole stijgt. [30][31] Door deze beweging over de cardiale cyclus, vindt de meting niet consistent op de aortaklep plaats, maar is er sprake van een marge van 0,5 cm rondom de aortaklep, waar de meting plaatsvindt. Doordat de meting niet gegarandeerd op dezelfde plek wordt uitgevoerd, kunnen meetfouten ontstaan. Door de fluctuatie van de positie is de positie van het vlak, waardoorheen de flow wordt gemeten, niet voor alle proefpersonen hetzelfde.

#### 3.5. Conclusie

In het onderzoek is gekeken naar de invloed van verschillende meethoogtes op de uitkomsten van de flowmeting. Van de eerste analyse, tussen 2 cm boven de aortaklep en op de aortaklep, was de verwachting dat het verschil hiertussen de V<sub>cor</sub> geeft. De verschillen zijn echter dusdanig groot dat die niet alleen aan coronaire vulling toegeschreven kunnen worden. De tweede analyse, waarbij gekeken is naar de flow onder de aortaklep en op de aortaklep, geeft grote verschillen tussen de metingen die verklaard zouden kunnen worden door turbulentie onder de aortaklep. De meting onder de aortaklep wordt daarom onnauwkeuriger geacht. Bij de derde analyse was de verwachte terugstroom bij gezonde proefpersonen ongeveer 0 mL. De gemeten terugstroom op de aortaklep komt hier niet mee overeen. Het feit dat de resultaten zo uiteenlopen onderstreept hoe moeilijk het is eenduidige resultaten uit een flowmeting te halen.

# 4. Deel II

Analyse van verschillende methodes om het coronair volume nauwkeurig te bepalen

#### 4.1. Inleiding

De tweede factor, die de mismatch zou kunnen verklaren, is Vcor. Per hartslag stroomt een kleine hoeveelheid bloed de coronaire arteriën in, veelal gedurende de diastole, om zo het myocard te voorzien van onder andere zuurstof. De reden dat gekeken wordt naar het V<sub>cor</sub> is dat bij een eventueel aanwezige terugstroom, gemeten met FC-MRI 2 cm boven de aortaklep, een fractie van deze terugstroom toegerekend kan worden aan de coronaire vulling. Tegenwoordig wordt in het ZGT voor V<sub>cor</sub> een waarde tussen de 10 en 15 mL gekozen. [6] Wanneer deze waarde van de totale terugstroom af wordt getrokken, komt het probleem naar voren dat de waarde van V<sub>reg</sub> niet in overeenstemming is met wat aan de hand van de intekenmethode als V<sub>reg</sub> bepaald is. Wanneer sprake is van een verschil tussen de berekende V<sub>reg</sub> van de flowmeting en de berekende V<sub>reg</sub> van de intekenmethode, wordt de standaardwaarde van V<sub>cor</sub> zodanig aangepast, dat de twee berekende V<sub>reg</sub>'s beter met elkaar overeenkomen. De radiologen willen daarom een patiëntgebonden waarde voor V<sub>cor</sub> hebben. Daarom wordt gekeken of V<sub>cor</sub> bepaald kan worden bij gezonde proefpersonen aan de hand van flowmetingen. Indien dit mogelijk is wordt gekeken hoe dit de mismatch tussen de twee methoden voor de bepaling van de RF beïnvloedt. Als referentie voor  $V_{cor}$  wordt gebruikt gemaakt van waarden uit de literatuur. De bepaling van V<sub>cor</sub> kan op een aantal manieren gedaan worden.

Bij de eerste methode wordt de flow in de LCA en RCA direct bepaald. Het onderzoek van Clarke et al. en het onderzoek van Hundley et al. laten zien dat met een MRI-scanner van 1,5 T een flow in de LCA en RCA nauwkeurig bepaald kan worden. [32][33] Deze onderzoeken worden echter in twijfel getrokken aangezien verwacht wordt dat de spatiële resolutie van een 1,5 T MRI-scanner niet hoog genoeg is om de kleine doorsnede van de LCA en RCA accuraat te meten [6]. De tweede manier is om de flow in de CS te meten. In de literatuur zijn verscheidene onderzoeken te vinden waarin gekeken wordt naar de flow in de CS. [34][35] In dit onderzoek wil men echter het totale volume dat naar de coronaire arteriën gaat gedurende een cardiale cyclus bepalen. Hiervoor blijkt de CS geen volledige maat. Naast dat de CS voor een deel van de veneuze drainage naar het hart zorgt, zorgen de vv. cardiacae anteriores en de vv. cordis minimae ook voor de drainage van veneus bloed [7]. Door alleen naar de CS te kijken zal dit niet het volledig coronair bloedvolume representeren. Onduidelijk is in de literatuur hoeveel van de veneuze terugstroom van de coronaire arteriën via de CS gaat en hoe persoonsafhankelijk dit percentage is. Verwacht wordt dat deze flow, in tegenstelling tot metingen in de LCA en RCA, vanwege de grotere diameter van dit bloedvat wel gemeten kan worden. Vanwege anatomische variatie tussen personen wordt één percentage dat het volume van de CS naar een totaal V<sub>cor</sub> extrapoleert, niet verwacht.

De derde manier is om te kijken naar het verschil tussen het volume dat de TP instroomt (V<sub>TPN</sub>) en V<sub>AN2</sub> [6]. Aangezien de LCA en RCA hun aftakkingen 2 cm boven de aortaklep hebben, zal de gemeten V<sub>AN2</sub> lager zijn dan de gemeten V<sub>TPN</sub> [7]. Verwacht wordt dat de flow in deze vaten goed te meten is, omdat het grote vaten zijn en flowmetingen in deze vaten vaker uitgevoerd worden. Hieruit volgt dat het verschil tussen de V<sub>TPN</sub> en de V<sub>AN2</sub> het volume dat de coronaire arteriën instroomt representeert.

#### 4.2. Methode

#### 4.2.1. Studiepopulatie

Voor dit gedeelte van het onderzoek is gebruik gemaakt van dezelfde studiepopulatie als gebruikt in deel 1.

#### 4.2.2. MRI-techniek

De metingen worden uitgevoerd met een MRIscanner van Siemens (Avanto; 1,5T; Siemens) met een 18-kanaals body matrix spoel in combinatie met 2 of 3 elementen uit de *spine* spoel. Hierbij wordt voor de *cine* beelden gebruik gemaakt van een SSFP-pulssequentie en voor de FC-MRI beelden wordt gebruik gemaakt van een GE-pulssequentie ( $T_E$  1,14 ms;  $T_R$  288,36 ms; FoV 400 mm; plakdikte 8,0 mm; flip angle 80 graden). Voordat alle beelden zijn geanalyseerd, zijn bij de FC-MRI beelden achtergrondcorrectie toegepast. Deze correctie wordt uitgevoerd in de thoraxwand.

#### 4.2.3. Analyse van de beelden

Bij de eerste meting worden metingen uitgevoerd op de LCA en de RCA. Zodra de LCA en de RCA in beeld zijn gebracht, worden FC-MRI opnames met FB gemaakt, zowel loodrecht op de origo van de LCA, als loodrecht op de origo van de RCA. De meting van de LCA en de RCA wordt over 22 hartslagen verspreid waarbij het RR-interval van het ECG wordt gemeten, waaruit een gemiddeld beeld wordt gevormd. Hierbij wordt de VENC ingesteld op 50 cm/s, vanwege de lage stroomsnelheden in de coronaire arteriën. Nadat de contour van het vat gedurende een cardiale cyclus ingetekend is, worden de flows in de coronaire arteriën bepaald en weergegeven in een flow-tijd diagram door CVI42®. Om vervolgens een uitspraak te doen over de betrouwbaarheid van deze meting, wordt de verkregen data vergeleken met de literatuur omtrent flows in de coronaire arteriën.

In de tweede meting wordt de flow in de CS gemeten. Aan de hand van een 3D MRI van het hart worden *cine* opnames gemaakt, evenwijdig aan en loodrecht op de CS, *figuur 10* en *11*. Vervolgens wordt loodrecht op de CS een FC-MRI meting met FB uitgevoerd, om de flow in de CS te meten. De meting wordt over 198 hartslagen verspreid waarbij het RR-interval van het ECG wordt gemeten, waaruit een gemiddeld beeld wordt gevormd. Door de contour van het vat in te tekenen, wordt een flow bepaald en tegen de tijd uitgezet door CVI<sup>42®</sup>. De verkregen data wordt vervolgens met literatuur vergeleken.

Bij de derde meting wordt de V<sub>cor</sub> bepaald door naar het verschil tussen de V<sub>TPN</sub> en de V<sub>AN2</sub> te kijken (*formule 9*). Aan de hand van een RVOT-cine en *stack HASTE dark blood* wordt de flowmeting loodrecht op de TP ingepland, *figuur 12*. Voor de flowmeting wordt gebruik gemaakt van FC-MRI en wordt uitgevoerd bij FB. De meting wordt over 156 hartslagen verspreid waarbij het RRinterval van het ECG wordt gemeten, waaruit een gemiddeld beeld wordt gevormd. Voor de flow 2 cm boven de aortaklep wordt gebruik gemaakt van de data die in deel 1 is verkregen. De V<sub>TPN</sub> en V<sub>AN2</sub> worden verkregen door in CVI<sup>42®</sup> de contouren van deze vaten in te tekenen over een cardiale cyclus.



Figuur 8: MRI opnames van het hart, waarbij een inplanning wordt gemaakt voor de CS. A: een 3D hartopname. De lijn staat evenwijdig aan de CS, om de CS vervolgens te kunnen lokaliseren. B: een cine opname evenwijdig aan de CS. Met rood is de CS omcirkeld.



Figuur 9: MRI opnames van het hart, waarbij een inplanning wordt gemaakt voor de CS. A: een 3D hartopname. De lijn staat loodrecht op de CS, om de CS vervolgens te kunnen lokaliseren. B: een cine opname loodrecht op de CS. Met rood is de CS omcirkeld.



Figuur 10: MRI opnames van het hart, waarbij een inplanning wordt gemaakt voor de flowmeting van de TP. A: stack HASTE dark blood opname loodrecht op de TP. De lijn laat het vlak zien waar de flowmeting wordt ingepland. B: cine opname van de RVOT. Ook hierbij laat de lijn zien in welke vlak de flowmeting wordt ingepland. C: Flowmeting van de TP. Het vlak waar TP bij staat is de TP.

#### 4.2.4. Statistische analyse

De flows van de TP en aorta, gemeten 2 cm boven de aortaklep, worden met elkaar vergeleken om op basis hiervan de V<sub>cor</sub> te bepalen. Van de resulterende coronaire volumes wordt een gemiddelde met standaardfout (sf) berekend bij alle proefpersonen. Daarnaast wordt ook een gemiddelde en sf bepaald voor alle metingen tezamen. Deze resultaten worden met behulp van Microsoft Office Excel (Office 2016, Microsoft Corporation, Redmont, WA, Verenigde Staten) uitgezet in een grafiek (zie *appendix 2A*)

#### 4.3. Resultaten

Allereerst zijn flows gemeten van de RCA en de LCA. De meting van de RCA gaf drie negatieve

waarden en drie keer 0 mL bij dezelfde proefpersoon. De meting van de LCA gaf één waarde van 2 mL. De andere meting van de LCA levert geen resultaat. Eén van deze metingen is als flow-tijd diagram te zien in *figuur 13A*. Daarnaast is de CS gemeten bij twee proefpersonen. Dit gaf twee keer een netto volume van 1 mL en eenmaal een netto volume van -1 mL. Eén van de flow-tijd diagrammen is hieronder weergegeven in *figuur 13B*.

Het verschil tussen  $V_{TPN}$  en  $V_{AN2}$  is met vier proefpersonen in totaal 16 keer berekend, met  $V_{cor}$ 's die variëren van 10 mL tot 43 mL. In *figuur* 14 is een box-and-whisker plot weergegeven, met de resultaten van de vier proefpersonen afzonderlijk en van de 16 metingen samen.



Figuur 11: Flow-tijd diagram over één cardiale cyclus. A: Flowmeting van de RCA B: Flowmeting van de CS. Op de x-as staat de tijd in ms en op de y-as de flow in mL/s.



Figuur 12: Box-and-whisker plot van de verschillen tussen  $V_{TPN}$  en  $V_{AN2}$  bij gezonde proefpersonen. A-D zijn de individuele proefpersonen. In de rechterkolom zijn de proefpersonen tezamen weergegeven als zijnde een populatie. De verschillen zijn in de eenheid mL weergegeven.

#### 4.4. Discussie

De metingen die zijn uitgevoerd om de flow in de LCA en RCA te meten, laten resultaten zien die niet in overeenstemming zijn met het verloop van de flow over een cardiale cyclus, zoals beschreven in de literatuur. *Figuur 13A*, weergegeven bij de resultaten, laten echter niet een dergelijke trend zien. [11] De flows die in de LCA en RCA gemeten zijn fluctueren en zijn daarmee niet representatief voor de fysiologische vulling van de coronaire arteriën. Ook komen de berekende coronaire volumes niet overeen met de volumes die volgens de literatuur de coronaire arteriën in moet stromen, 5% van de CO [11][27], gedurende een cardiale cyclus. Een verklaring voor het feit dat de flows in de coronaire arteriën niet goed te meten zijn, is dat de inplanning van de flowmeting lastig is om uit te voeren. Door anatomische variatie vertakken de RCA en de LCA niet hetzelfde bij verschillende proefpersonen dan wel verschillende patiënten. Daarnaast zijn de structuren klein en kronkelig, waardoor ze niet altijd goed in beeld te brengen zijn.

Daarnaast is ook de flow in de CS gemeten. Het eerste wat aan deze metingen opvalt, is een volumemeting van -1 mL. Dit suggereert dat bloed netto terugstroomt richting de aorta, wat fysiologisch gezien niet mogelijk is. Tevens is bij één meting de voorwaartse stroom in de CS weliswaar 4 mL, maar stroomde vervolgens 3 mL hiervan terug. Dit is niet volgens de verwachting, omdat het cardiovasculair systeem dusdanig is opgebouwd, dat bloed netto één kant op stroomt. Bovendien is volgens de literatuur veel verschil in flows door de CS tussen personen [36]. Dit maakt het moeilijk om een oordeel te geven over de flow in de CS.

Tijdens het uitvoeren van de metingen bleek het moeilijk om de CS goed aan te snijden. Hierdoor is de flowmeting van de CS slechts bij twee proefpersonen uitgevoerd. Eén van de redenen hiervoor is dat het verloop van de CS dusdanig gekronkeld is, dat het erg lastig is om een plak loodrecht op de CS aan te snijden. Dit volgt de verwachting niet, want in de literatuur is een dergelijke meting met een 1,5 T MRI-scanner succesvol uitgevoerd [37].

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van een 1,5 T MRI-scanner, terwijl in veel onderzoeken naar flowmetingen in de coronaire vaten gebruik wordt gemaakt van een 3,0 T MRIscanner, zoals in het artikel van Johnsen et al. [38]. Een 3,0 T MRI-scanner geeft een hogere signal-to-noise ratio (SNR) dan een 1,5 T MRIscanner, waardoor de temporele en spatiële resolutie van de beelden hoger zijn. Dit leidt tot scherpere beelden, waardoor flowmetingen in de coronaire vaten accurater worden. [39] Een nadeel van een 3,0 T MRI-scanner is echter dat andere zaken dan de coronaire vaten moeilijker wordt. Zo wordt het maken van een SSFP-beeld bemoeilijkt door meer veldinhomogeniteiten in het B<sub>0</sub> en B<sub>1</sub> veld. Deze veldinhomogeniteiten gaan gepaard met hogere veldsterkten. [40]

De resultaten van het verschil tussen de  $V_{TPN}$  en de  $V_{AN2}$  laten uiteenlopende waarden zien voor  $V_{cor.}$  Deze resultaten zijn grotendeels niet in overeenstemming met zowel de waarden die het ZGT aanhoudt voor de  $V_{cor}$  als de literatuur, 5% van de CO [11][27]. De resultaten tezamen hebben een gemiddelde van 20 mL, dat hoger is dan de waarden die het ZGT gebruikt als ook de waarden die uit de literatuur volgen. Ondanks dat de TP en de aorta grote vaten zijn, kan hiermee niet het  $V_{cor}$  gerepresenteerd worden, wat echter wel verondersteld is. Een gemiddelde waarde voor  $V_{cor}$  van 20 mL en een maximale waarde van 43 mL lijken een limitatie van de flowmeting aan te tonen.

#### 4.4.1. Sterke punten

Op meerdere manieren is gekeken of de V<sub>cor</sub> bepaald kan worden. Door in eerste instantie meer aspecten te benaderen, zijn hierin sneller de beperkingen duidelijk geworden. Door verschillende manieren als instap te nemen, kunnen vervolgens ook concrete adviezen gegeven worden voor vervolgonderzoeken. De verschillende resultaten laten namelijk verschillende potenties zien.

#### 4.4.2 Limitaties

Een aantal onderzoeken heeft de mogelijkheid laten zien om de flow in de CS te meten. In dit onderzoek is echter gebruik gemaakt van een Siemens MRI-scanner. Siemens heeft als kenmerk dat de instellingen vastliggen en hier weinig aan veranderd kan worden. Dit is in tegenstelling tot de Picker Vista HPQ die in gerefereerde onderzoeksomgevingen gebruikt wordt. De instellingen die voor dit onderzoek gebruikt zijn, hebben daarom niet dezelfde waarden als die in de gerefereerde onderzoeken worden gebruikt.

#### 4.4.3. Vervolgonderzoek

Een mogelijkheid voor vervolgonderzoek is om een kosteneffectiviteitsanalyse te maken voor de aanschaf van een 3,0 T MRI met als doel het bepalen van de V<sub>cor</sub>. Uit literatuur is immers gebleken dat met een 3,0 T de RCA en LCA wel te meten zijn. Daarnaast zou dit kunnen helpen bij het diagnosticeren van alle vormen van coronairlijden.

Twee zaken die niet aangeraden worden om verder te onderzoeken, zijn de flow in de CS en de flow onder de aortaklep. De CS heeft immers sterk fluctuerende meetwaarden en er is sprake van inconsistentie in de literatuur over de mate van veneuze afvoer via de CS.

#### 4.5. Conclusie

In dit deel van het onderzoek is gekeken naar de coronaire vulling bepaald door drie analyses. Bij de eerste analyse, die gebruik maakt van de LCA- en RCA-meting, werden resultaten verwacht van de V<sub>cor</sub> die rond de 5% van de CO liggen. De meetresultaten komen niet overeen met de hypothese. De resultaten zijn zowel positief als negatief en de gemeten volumes zijn fysiologisch gezien te laag. De LCA en RCA zijn te klein qua doorsnede om nauwkeurige resultaten uit de flowmeting te halen. Datzelfde geldt voor de analyse van de CS. Hier werden ook te kleine hoeveelheden gemeten die niet overeenkomen met de te verwachten  $V_{cor}$ . De derde analyse, die gebruik maakt van het verschil tussen V<sub>TPN</sub> en V<sub>AN2</sub>, geeft uitkomsten die meer overeenkomen met de verwachte V<sub>cor</sub>. Deze resultaten variëren echter veel qua grootte.

# 5. Deel III

Invloed van een fysiologisch representatievere fase van intekenen op de mismatch tussen de flowmeting en de intekenmethode

#### 5.1. Inleiding

Tot slot zou de mismatch deels toegeschreven kunnen worden aan de fase van de cardiale cyclus waar het intekenen plaatsvindt. De intekenmethode maakt gebruikt van het intekenen van de lumina van het LV en het RV. Door het intekenen einddiastolisch en eindsystolisch uit te voeren en de verkregen volumina van elkaar af te trekken (zie formule 2), kunnen het SV<sub>L</sub> en het SV<sub>R</sub> worden bepaald. [1] In afwezigheid van aandoeningen van het hart en het verwaarlozen van de beschreven shunts, zullen deze slagvolumina aan elkaar gelijk zijn. [1] Het SV<sub>L</sub> is bij patiënten met AI groter dan het SV<sub>R</sub>. V<sub>reg</sub> kan aan de hand hiervan bepaald worden door het verschil tussen  $SV_L$  en  $SV_R$  te nemen (zie formule 6). [6]

Op dit moment worden de einddiastolische lumina ingetekend op het moment dat het ventrikel het grootst is. Dit zegt echter niet dat de mitralisklep dan ook gesloten is, wat kenmerkend is voor het einde van de diastole. [1] Daarom wordt in twijfel getrokken of op het juiste moment van de cardiale cyclus wordt ingetekend. Op de huidige manier kan het EDV, en daarmee het SV, worden overschat. Dit kan leiden tot een vertekend beeld van de RF.

De focus van dit deel van het onderzoek is daarom om te kijken of de mismatch tussen de flowmeting en de intekenmethode bij de bepaling van de RF verkleind wordt, wanneer de lumina worden ingetekend waarbij de mitralisklep sluit. Hierbij wordt verwacht dat het intekenen wanneer de mitralisklep gesloten is en de aortaklep opengaat een kleiner SV<sub>L</sub> geeft. Verwacht wordt dat het intekenen van de lumina bij de sluiting van de mitralisklep het eind van de diastole beter representeert. Door de verwachte verkleining van het SV<sub>L</sub>, neemt de RF toe (formule 1). Hierdoor wordt de RF naar verwachting beter benaderd en daarmee wordt de mismatch tussen de flowmeting en intekenmethode beïnvloed.

## 5.2. Methode 5.2.1. Studiepopulatie

Voor dit gedeelte van het onderzoek is gebruik gemaakt van dezelfde studiepopulatie als gebruikt in deel 1. Daarnaast worden retrospectief acht patiënten geïncludeerd. Voor deze pagelden tiënten een aantal inen exclusiecriteria, zoals beschreven in appendix 1B. Een van de opgestelde exclusiecriteria is de aanwezigheid van andere klepaandoeningen dan AI. Wegens het lage aantal patiënten dat in aanmerking kwam voor dit onderzoek, is er echter voor gekozen om patiënten met een bicuspide aortaklep toch te includeren.

#### 5.2.2. MRI-techniek

Voor dit onderzoek wordt een MRI-scanner van Siemens gebruikt (Avanto; 1,5 T; Siemens) met een 18-kanaals body matrix spoel in combinatie met 2 of 3 elementen uit de spine spoel. Hierbij wordt voor de intekenmethode gebruik gemaakt van een SSFP-pulssequentie (TE 1,14 ms; T<sub>R</sub> 288,36 ms; FoV 400 mm; plakdikte 8,0 mm; flip angle 80 graden) om *cine* beelden te kunnen vormen. Aan de hand van een 2- en 4kameropname worden de cine korte as opnames (SA-stack) gemaakt, die gebruikt worden bij de intekenmethode om de RF te bepalen. De cine korte as opnames worden verkregen door loodrecht op het interventriculaire septum te meten. Deze meting wordt ingepland door middel van een lijn weergegeven in figuur 15. Deze beelden worden gevormd tijdens BH. De meting wordt over zes hartslagen verspreid waarbij het RR-interval van het ECG wordt gemeten, waaruit een gemiddeld beeld wordt gevormd.



Figuur 13: Cine MRI-afbeeldingen die gebruikt worden voor het inplannen van de korte as opname. A: 4-kameropname van het hart. B: 2-kameropname van het hart. De lijnen laten in A en B zien waar de korte as wordt ingepland, de beelden worden gecombineerd gebruikt om tot een cine SA te komen. C: Cine SA opname.

#### 5.2.3. Analyse van de beelden

Aan de hand van de verkregen cine SA-stack worden vervolgens de linker en rechter ventriculaire lumina ingetekend, waarmee de EDV en ESV bepaald worden met behulp van CVI<sup>42®</sup>. Bij deze intekening worden de papillairspieren meegenomen als ventriculair lumen. In CVI<sup>42®</sup> worden op drie momenten de lumina van de ventrikels ingetekend, waarvan twee momenten manieren zijn voor het bepalen van het eind van de diastole en het derde moment het eind van de systole representeert. Het EDV wordt bepaald wanneer in het middelste frame de contour van het ventrikel het grootst is, zoals in het ZGT gedaan wordt, en op het moment dat de mitralisklep gesloten is en de aortaklep opengaat, de alternatieve intekenmethode. Het ESV wordt gedefinieerd als het intraventriculaire volume op het middelste frame wanneer de contour van het hart het kleinst is. Met de ingetekende contouren wordt door CVI<sup>42®</sup> intraventriculaire volumes berekend voor het eind van zowel de diastole als de systole.

#### 5.2.4. Statistische analyse

Aan de hand van Microsoft Office Excel worden bij zowel de proefpersonen als de patiënten het  $SV_L$  en  $SV_R$  op twee manieren bepaald (*formule* 2), doordat het EDV op twee momenten bepaald is. Van alle meetresultaten die verkregen zijn en de meetresultaten die zijn verkregen uit andere resultaten zijn Q-Q plots gemaakt. De R<sup>2</sup>en van de bijbehorende trendlijnen worden gebruikt om te beoordelen of resultaten als normaal verdeeld beschouwd mogen worden. Een hogere R<sup>2</sup> in de Q-Q plots geeft een sterkere associatie met een normale verdeling. Door het geringe aantal meetresultaten wordt geen strikte drempelwaarde aangehouden. Welk grafiektype voor de Q-Q plots gebruikt is en hoe de bijbehorende R<sup>2</sup> verkregen zijn staat beschreven in *appendix 2A*.

Op basis van de gegevens wordt een procentuele verandering berekend (*zie formule 10*). Van de procentuele veranderingen wordt vervolgens binnen de populaties, proefpersonen en patiënten, een gemiddelde procentuele verandering berekend met bijbehorende sf'en (*zie appendix 2B*). Van de verkregen resultaten wordt van het gemiddelde van de proefpersonen en de patiënten een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) gegeven.

Daarnaast worden voor de patiëntenpopulatie de RF's berekend aan de hand van de twee manieren waarop de SV<sub>L</sub> en SV<sub>R</sub> bepaald zijn. Hiermee wordt een RF verkregen op basis van de intekenmethode van het ZGT (RF<sub>ZGT</sub>) en op basis van de alternatieve intekenmethode (RF<sub>alt</sub>). Per patiënt is vervolgens het verschil tussen beide RF's (RF<sub>verschil</sub>) berekend (*formule 11*). Als op basis van de Q-Q plots geen vermoeden bestaat dat er geen normale verdeling is van RF<sub>verschil</sub>, wordt een eenzijdige gepaarde T-toets uitgevoerd met een significantieniveau van 5% om te toetsen een statistisch significant verschil bestaat tussen de RF<sub>ZGT</sub> en de RF<sub>alt</sub>. Tot slot vindt een vergelijking plaats tussen de RF's die verkregen zijn op basis van de twee intekenmethoden en op basis van de flowmeting, uitgevoerd 2 cm boven de aortaklep (RF<sub>flow</sub>). Voor de flow 2 cm boven de aortaklep wordt gebruik gemaakt van de data die in deel 1 is verkregen. Als op basis van de Q-Q plots geen vermoeden bestaat dat er geen normale verdeling is van RF<sub>ZGT</sub>, RF<sub>alt</sub> en RF<sub>flow</sub>, worden statistische analyses uitgevoerd. De eerste statistische analyse is een tweezijdige gepaarde T-toets met een significantieniveau van 5%, om te toetsen of een statistisch significant verschil bestaat tussen de intekenmethode van het ZGT en de flowmeting. Daarnaast wordt een statistische analyse waarbij een tweezijdige gepaarde Ttoets met een significantieniveau van 5% uitgevoerd, om te toetsen of een statistisch significant verschil bestaat tussen de alternatieve intekenmethode en de flowmeting.

De formules die voor de foutmarges van het 95%-BI's en voor de sf'en in Microsoft Office Excel gebruikt zijn, worden weergegeven in *appendix 2B*. Het 95%-BI wordt vervolgens berekend met *formule 12*.

#### 5.3. Resultaten

In *appendix 3* zijn de Q-Q plots van deze resultaten weergegeven om normale verdelingen aan te kunnen tonen.

Allereerst is gekeken naar de proefpersonen populatie. De gemiddelde procentuele verandering van het  $SV_L$  tussen de intekenmethode van het ZGT en de alternatieve intekenmethode is -5,8%. Voor de verandering van het  $SV_R$  geldt een gemiddelde procentuele verandering tussen de intekenmethode van het ZGT en de alternatieve intekenmethode van -5,3%.

Daarnaast zijn vergelijkbare resultaten van patiënten verkregen. De gemiddelde procentuele verandering van het  $SV_L$  tussen de intekenmethode van het ZGT en de alternatieve intekenmethode is -7,7%. Voor het  $SV_R$  geldt een gemiddelde procentuele verandering van -13,0%.

Een overzicht van de gemiddelde van de  $SV_L$ 's en  $SV_R$ 's zijn met de bijbehorende sf zijn weergegeven in *tabel 2*. Ook zijn in deze tabel de gemiddelde procentuele veranderingen met sf'en en 95%-BI weergegeven.

Voor de patiëntenpopulatie zijn op basis van de alternatieve intekenmethode en de intekenmethode van het ZGT de RF's bepaald. De eenzijdige gepaarde T-toets van het verschil in de RF's laat een uitkomst zien van 2,29 (schema van acht stappen staat beschreven in *appendix 4A*).

De tweezijdig gepaarde T-toets van het verschil tussen  $RF_{ZGT}$  en  $RF_{flow}$  laat een uitkomst zien van -0,71. De tweezijdig gepaarde T-toets van het verschil tussen de alternatieve intekenmethode en de flowmeting laat een uitkomst zien van -0,41 (schema van acht stappen staat beschreven in respectievelijk *appendix 4B* en 4*C*).

	Alternatieve intekenmethode (sf) (mL)		ZGT intekenm (sf) (mL)	Procent methode verande .) (sf)		ntuele lering	95%-BI	
	SV∟	SV <sub>R</sub>	SV∟	SV <sub>R</sub>	SV∟	SV <sub>R</sub>	SVL	SV <sub>R</sub>
Gezond	107,5	105,3	114,3	111,0	-5,8	-5,3	[-9,3; -2,2]	[-9,3; -2,2]
	(26,3)	(32,3)	(28,8)	(33,6)	(3,6)	(3,2)		
Patiënten	130,0	80,9	141,1	93,4	-7,7	-13,0	[-11,9; -3,6]	[-17,8; -8,3]
	(44,7)	(25,4)	(46,8)	(29,5)	(6,0)	(6,8)		

Tabel 2: Resultaten van statistische analyse van de procentuele verandering van  $SV_L$  en  $SV_R$  tussen de alternatieve en de ZGT intekenmethode. Gezonde proefpersonen en patiënten zijn onder elkaar weergegeven.

#### 5.4. Discussie

Bij twee Q-Q plots is de R<sup>2</sup> relatief laag. Dit kan verklaard worden doordat een uitschieter in een reeks die voor de rest normaal verdeeld is, de R<sup>2</sup> enorm beïnvloedt. De eerste lage R<sup>2</sup>, 0, 72, is de procentuele verandering van SV<sub>L</sub> bij patiënten. Omdat deze bij proefpersonen wel normaal verdeeld is en de SV<sub>R</sub> bij patiënten ook, is ervoor gekozen de procentuele verandering van SV<sub>L</sub> bij patiënten alsnog als normaal te beschouwen. Daarnaast heeft de reeks verschillen tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>ZGT</sub> een Q-Q plot met een R<sup>2</sup> van 0,79. Omdat de RF<sub>alt</sub> en RF<sub>ZGT</sub> beide wel normaal verdeeld zijn, is ook hier gekozen om deze reeks als normaal te beschouwen. De overige Q-Q plots hebben allemaal een R<sup>2</sup> boven de 0,80, wat betekent dat ze in dit onderzoek als normaal beschouwd worden.

Met 95%-BI's is weergegeven tussen welke waarden de verkregen verschillen tussen de alternatieve intekenmethode en de intekenmethode van het ZGT zich in 95% van de gevallen zouden bevinden, indien de metingen vaak herhaald zouden worden. Allereerst komen de proefpersonen aan bod. Bij de proefpersonen zijn de 95%-Bl's voor  $SV_L$  en  $SV_R$  respectievelijk [-9,3; -2,2] en [-8,5; -2,2]. Hierdoor kan met 95% zekerheid gesteld worden dat de SV<sub>L</sub> en SV<sub>R</sub> van de alternatieve intekenmethode lagere waarden hebben dan de waarden verkregen met de intekenmethode van het ZGT. Bij patiënten is het 95%-Bl's voor SV<sub>L</sub> gelijk aan [-11,9; -3,6] en voor SV<sub>R</sub> aan [-17,8; -8,3]. Ook hierbij geldt dus met 95% zekerheid dat SV<sub>L</sub> en SV<sub>R</sub> kleiner zijn wanneer ze bepaald worden met de alternatieve intekenmethode, zoals ook verondersteld is. Voor proefpersonen en patiënten komt dit overeen met onze hypothese. Hiermee kan geconcludeerd worden dat de alternatieve intekenmethode in alle gevallen een lager SV geeft dan de intekenmethode van het ZGT.

Met een eenzijdige gepaarde T-toets is de aanwezigheid van een verschil getoetst tussen de RF bepaald met de alternatieve intekenmethode en met de intekenmethode van het ZGT bij patiënten. Hieruit kwam een T-waarde van 2,29. De c die was opgesteld voor de kritieke waarde was 1,90. Hieruit volgt dat 2,29 in het kritieke gebied ligt. Hiermee achten we bewezen dat de alternatieve intekenmethode een lagere RF geeft dan die van het ZGT. Dit is in overeenstemming met de opgestelde hypothese.

Vervolgens is een tweezijdig gepaarde T-toets uitgevoerd, om een verschil aan te tonen tussen de RF bepaald met de intekenmethode van het ZGT en met de flowmeting, wederom bij patiënten. Hieruit is een T-waarde gekomen van -0,71, terwijl de opgestelde c-waarden 2,37 en -2,37 zijn. Aan de hand van deze T-waarde is geen statistisch significant verschil aangetoond.

De laatste T-toets is gepaard en tweezijdig. Deze toets is gebruikt om het verschil tussen de RF bepaald met de alternatieve intekenmethode en de RF van de flowmeting bij patiënten statistisch significant aan te tonen. Hieruit is, bij cwaarden van 2,37 en -2,37, een T-waarde berekend van -0,41. Wederom is dit geen statistisch significant verschil.

Bij de twee T-toetsen tussen de intekenmethode en de flowmeting is zoals hierboven beschreven geen significante uitkomst gekomen. Wel is te zien dat de T-waarde bij het verschil tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>flow</sub> kleiner is dan tussen RF<sub>ZGT</sub> en RF<sub>flow</sub>. Dit duidt erop dat de RF<sub>alt</sub> dichterbij de RF<sub>flow</sub> ligt dan de RF<sub>ZGT</sub>. Hierover kunnen echter geen expliciete uitspraken gedaan worden. Vervolgonderzoeken zijn nodig om uitspraken te kunnen doen over de aanwezigheid van statistische significantie.

#### 5.4.1. Limitaties

Tijdens dit onderzoek is onder andere de invloed onderzocht van een verandering van het frame waarop het EDV bepaald is. Voor het EDV is statistisch bewezen dat een verschil in volumes aanwezig is, wanneer het EDV niet op het grootst wordt ingetekend, maar wanneer het in overeenstemming is met de fysiologie. Het EDV is kleiner wanneer de fysiologie aan wordt gehouden als maat. Voor het ESV is echter de aanname gebleven dat het volume wordt ingetekend wanneer het ventrikel het kleinst is. Het is echter mogelijk dat het kleinste volume ook niet de fysiologie representeert, zoals nu in dit onderzoek is uitgevoerd en in de kliniek wordt uitgevoerd. Om die reden is het belangrijk om een vergelijkbaar onderzoek uit te voeren, waarbij ook het ESV bepaald wordt op basis van de fysiologie en niet wanneer het ventrikel het kleinste volume heeft.

#### 5.4.2. Vervolgonderzoek

Het EDV is kleiner wanneer de fysiologie aan wordt gehouden als maat. Voor het ESV is echter de aanname gebleven dat het volume wordt ingetekend wanneer het ventrikel het kleinst is. Om die reden is het belangrijk om een vergelijkbaar onderzoek uit te voeren, waarbij ook het ESV bepaald wordt op basis van de fysiologie en niet wanneer het ventrikel het kleinste volume heeft. Mogelijk laat de bepaling van het ESV op basis van de fysiologie een verschil in volume zien ten opzichte van het intekenen van de kleinste contour.

#### 5.5. Conclusie

In het laatste deel van het onderzoek is gekeken naar de invloed van het moment van intekenen tijdens de cardiale cyclus van de volumina op de mismatch tussen de flowmeting en intekenmethode. Uit de eerste analyse kan geconcludeerd worden dat met de alternatieve intekenmethode met 95% betrouwbaarheid lagere SVL en SV<sub>R</sub> bepaald worden dan met de intekenmethode van het ZGT. De tweede analyse heeft aangetoond dat de RF bepaald met de alternatieve intekenmethode significant lager is dan de RF bepaald met de intekenmethode van het ZGT. Als laatste is niet aangetoond dat er statistisch significante verschillen bestaan wanneer de RF bepaald met de flowmeting wordt vergeleken met de RF's bepaald met de beide intekenmethoden.

## 6. Limitaties

Voor dit onderzoek is slechts een gelimiteerd aantal proefpersonen en patiënten geïncludeerd. Dit zorgt ervoor dat de resultaten gebruikt kunnen worden voor een Proof of Concept studie, maar dat weinig gezegd kan worden over statistische significantie. Wanneer een van de proefpersonen of patiënten een uitschietende waarde laat zien, beïnvloedt dit de resultaten. Daarmee is het moeilijker om een concrete conclusie te trekken. Dergelijke onderzoeken kunnen wel gebruikt worden om aan te tonen dat aspecten beter benaderd worden als een meting op een andere manier wordt uitgevoerd, zoals het geval is bij de intekenmethode. Dit onderzoek is daarom geschikt om te kijken of een concept de werkelijkheid, in dit geval de fysiologie, beter representeert.

Het CMR-onderzoek, zoals deze in de ziekenhuizen wordt uitgevoerd, is gevoelig voor interwaarnemersvariatie. De lumina die ingetekend worden bij zowel de intekenmethode als de flowmeting worden handmatig uitgevoerd. Dit zorgt ervoor dat de manier waarop ingetekend wordt afhankelijk is van de persoon die het intekent. Door deze interwaarnemersvariatie bestaat variatie tussen de verkregen resultaten als deze door meerdere personen geanalyseerd worden. Het is daarom belangrijk dat alle metingen door één persoon geanalyseerd worden, om zeker te zijn dat de metingen op dezelfde manier ingetekend worden. In dit onderzoek zijn de resultaten door meerdere personen geanalyseerd, wat voor verschillen kan zorgen tussen de resultaten.

Daarnaast is in dit onderzoek gekozen voor strenge in- en exclusiecriteria voor de patiënten. Deze criteria zijn gekozen, omdat de methoden niet geschikt zijn voor patiënten met meer dan één hartklepafwijking of een hartklepafwijking in combinatie met één of meerdere shunts. Dit gaat ten koste van de generaliseerbaarheid, ook wel externe validiteit, van dit onderzoek. Wel stijgt de interne validiteit door deze criteria, omdat middels deze restrictie enkele confounders, welke de onderzoeksresultaten beïnvloeden, worden uitgesloten.

Na de eerste resultaten bekeken te hebben bleek bij een van de proefpersonen een grote mismatch aanwezig te zijn tussen de intekenmethode en de flowmeting. Deze mismatch was niet te verklaren. Daarom is gekozen om achtergrondcorrectie toe te passen. Achtergrondcorrectie wordt gebruikt om toegenomen achtergrondruis te compenseren. Hiermee worden de fase-offset fouten of systematische bewegingen gecompenseerd. Dit zorgde bij een van de proefpersonen voor een betere overeenkomst tussen de intekenmethode en de flowmeting. Om de uitkomsten van de proefpersonen met elkaar te kunnen vergelijken is de achtergrondcorrectie ook bij de andere proefpersonen toegepast. Ondanks dat de achtergrondcorrectie een handig correctiemechanisme blijkt te zijn, moet deze correctie niet steevast worden toegepast. Het is immers mogelijk dat dit mechanisme voor meer fouten in de fase zorgt dan dat het mechanisme zorgt voor compensatie. Om deze reden wordt achtergrondcorrectie meestal vermeden. De correctie wordt over het algemeen uitsluitend toegepast in gevallen waarbij sprake is van grote fase-offset fouten. In dit onderzoek had achteraf niet bij alle proefpersonen de achtergrondcorrectie plaats moeten vinden, maar uitsluitend bij de proefpersonen waarbij de mismatch aanzienlijk was. [41]

# 7. Algemene conclusie

In het onderzoek is getracht om een antwoord te geven op de volgende onderzoeksvraag:

Welke factoren zijn van invloed op de mismatch tussen de flowmeting en de intekenmethode bij de bepaling van de regurgitatiefractie?

Uit dit onderzoek is gebleken dat een aantal factoren van invloed is op de mismatch tussen de flowmeting en de intekenmethode. Ten eerste is de locatie waarop de flowmeting wordt uitgevoerd van belang. Uit de gevonden literatuur en resultaten volgt dat een flowmeting op de aortaklep een betere representatie geeft van de fysiologie. Ten tweede draagt de coronaire vulling bij aan de mismatch. De  $V_{cor}$  wordt in te grote mate meegenomen in de berekening van de RF bij de flowmeting. Als laatste draagt de fase van de cardiale cyclus waarop wordt ingetekend bij aan de mismatch. Bij de alternatieve intekenmethode worden significant lagere RF's berekend.

#### 7.1. Aanbeveling

Aan de hand van het gedane onderzoek volgen enkele aanbevelingen voor de CMR bij patiënten met AI, deze zijn hieronder weergegeven op volgorde van klinische relevantie.

Ten eerste wordt geadviseerd om de fase per cardiale cyclus waarin de aortaklep opengaat in te tekenen als einddiastolische volume. Significante verschillen zijn gevonden tussen de regurgitatiefracties bepaald met de intekenmethode van het ZGT en de alternatieve intekenmethode. De alternatieve intekenmethode komt beter overeen met de fysiologie. Significante verschillen tussen de intekenmethoden en de flowmeting zijn niet gevonden. Hiervoor wordt vervolgonderzoek aangeraden om mogelijke verschillen alsnog aan te tonen. Op dit moment is het advies echter wel om de alternatieve intekenmethode te gebruiken, aangezien deze methode de fysiologie beter volgt.

Daarnaast wordt, op basis van de literatuur, geadviseerd om voor het coronair volume 5% van het hartminuutvolume te nemen. Voor het coronair volume moet dit percentage van het hartminuutvolume aangehouden worden, in plaats van de 10 tot 15 mL die nu in het ZGT wordt aangehouden, voor de correctie van de terugstroom gemeten 2 cm boven de aortaklep.

Als laatste wordt aangeraden om op de aortaklep te meten in plaats van 2 cm boven de aortaklep. Uit literatuur is gebleken dat er boven de aortaklep 15% minder volume gemeten wordt. De meetresultaten geven verschillen tussen de meting op de aortaklep en de meting 2 cm boven de aortaklep. Daarnaast verhelpt een meting op de aortaklep het probleem omtrent het meenemen van het coronair volume bij het bepalen van de regurgitatiefractie. Hopelijk leiden deze aanbevelingen, direct dan wel indirect, tot verbeteringen bij de kwantificatie van de regurgitatiefractie.

# Referenties

- [1] Boulpaep EL. Chapter 22: The heart as a pump. Med. Physiol. 2nd ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p. 529–53.
- [2] Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1999;83:897–902. doi:10.1016/S0002-9149(98)01064-9.
- [3] Kumar P, Clark M. Chapter 14: Cardiovascular disease. Kumar Clark's Clin. Med. 8th ed., Toronto: Elsevier Saunders; 2012, p. 669–791.
- [4] Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. Curr Probl Cardiol 2017. doi:10.1016/J.CPCARDIOL.2017.10.004.
- [5] Gulsin GS, Singh A, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart valve disease. BMC Med Imaging 2017;17:1–14. doi:10.1186/s12880-017-0238-0.
- [6] Bosboom L. Radioloog ZGT 2018.
- [7] Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. 7th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013, p. 1168.
- [8] Agur AMR, Dalley AF. Chapter 1: Thorax. Grant's Atlas Anat. 13th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; n.d., p. 1–96.
- [9] Boron WF. Chapter 31: Ventilation and perfusion of the lungs. Med. Physiol. 2nd ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p. 700–24.
- [10] Amita R. Pathology Outlines Coronary vessels 2018.
  http://www.pathologyoutlines.com/topic/heartcoronary.html (accessed June 21, 2018).
- [11] Segal SS. Chapter 24: Special circulations. Med. Physiol. 2nd ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p. 577–92.
- [12] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Manage. vol. 114. 2006. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.
- [13] Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I n.d. doi:10.1186/1532-429X-12-71.
- [14] Hammer M. MRI Physics: Pulse Sequences 2014. http://xrayphysics.com/sequences.html (accessed June 5, 2018).
- [15] Chavhan GB, Babyn PS, Jankharia BG, Cheng H-LM, Shroff MM. Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical Applications. RadioGraphics 2008;28:1147–60. doi:10.1148/rg.284075031.
- [16] True FISP 2018. http://mriquestions.com/true-fispfiesta.html (accessed May 8, 2018).
- [17] Patel MR, Klufas RA, Alberico RA, Edelman RR. Half-fourier acquisition single-shot turbo spinecho (HASTE) MR: Comparison with fast spin-echo MR in diseases of the brain. Am J Neuroradiol 1997;18:1635–40.
- [18] Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with

segmented true fast imaging with steady-state precession. Radiology 2001;219:828–34. doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn44828.

- [19] Alexandre Ferreira H, Ramalho JN. Basic Principles of Phase Contrast Magnetic Resonance Angiography (PC MRA) and MRV. Vasc. Imaging Cent. Nerv. Syst., Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013, p. 137–45. doi:10.1002/9781118434550.ch8.
- [20] Mohiaddin RH, Chai P. How we perform cardiovascular magnetic resonance flow assessment using phase-contrast velocity mapping 2005:705–16. doi:10.1081/JCMR-200065639.
- [21] Pelc NJ, Shimakawa A, Bernstein MA. Encoding for MR Imaging of Flow '. J Magn Reson Imaging 1991;1:405–13. doi:http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1880010404.
- [22] Ley S, Ley-Zaporozhan J, Kreitner KF, Iliyushenko S, Puderbach M, Hosch W, et al. MR flow measurements for assessment of the pulmonary, systemic and bronchosystemic circulation: Impact of different ECG gating methods and breathing schema. Eur J Radiol 2007;61:124–9. doi:10.1016/j.ejrad.2006.08.026.
- [23] Bertelsen L, Svendsen JH, Køber L, Haugan K, Højberg S, Thomsen C, et al. Flow measurement at the aortic root impact of location of through-plane phase contrast velocity mapping n.d. doi:10.1186/s12968-016-0277-7.
- [24] Lee JC, Branch KR, Hamilton-Craig C, Krieger E V. Evaluation of aortic regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review. Heart 2017:heartjnl-2016-310819. doi:10.1136/heartjnl-2016-310819.
- [25] Ginat DT, Fong MW, Tuttle DJ, Hobbs SK, Vyas RC. Cardiac Imaging: Part 1, MR Pulse Sequences, Imaging Planes, and Basic Anatomy. Am J Roentgenol 2011;197:808–15. doi:10.2214/AJR.10.7231.
- [26] Klabunder RE. CV Physiology | Valvular Insufficiency (Regurgitation) n.d. http://www.cvphysiology.com/Heart Disease/HD005 (accessed May 9, 2018).
- [27] Ramanathan T, Skinner H. Coronary blood flow. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2005;5:61–4. doi:10.1093/bjaceaccp/mki012.
- [28] Rehman S, Rehman A. Physiology, Coronary Circulation. StatPearls Publishing; 2018.
- [29] Kondo C, Caputo GR, Semelka R, Foster E, Shimakawa A, Higgins CB. Right and left ventricular stroke volume measurements with velocity-encoded cine MR imaging: in vitro and in vivo validation. Am J Roentgenol 1991;157:9–16. doi:10.2214/ajr.157.1.2048544.
- [30] Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, Mohiaddin RH, Underwood SR, Rees RS, et al. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. Am Heart J 1989;117:1214–22. doi:10.1016/0002-8703(89)90399-2.
- [31] Connelly KA, Ho EC, Leong-Poi H. Controversies in quantification of mitral valve regurgitation. Curr Opin Cardiol 2016;32:1. doi:10.1097/HCO.00000000000363.
- [32] Hundley WG, Lange RA, Clarke GD, Meshack BM, Payne J, Landau C, et al. Assessment of coronary arterial flow and flow reserve in humans with magnetic resonance imaging. Circulation 1996;93:1502–8. doi:10.1161/01.CIR.93.8.1502.
- [33] Clarke GD, Eckels R, Chaney C, Smith D, Dittrich J, Hundley WG, et al. Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phasecontrast magnetic resonance imaging. Circulation 1995;91:2627–34. doi:10.1161/01.CIR.91.10.2627.

- [34] Nakamori S, Sakuma H, Dohi K, Ishida M, Tanigawa T, Yamada A, et al. Combined Assessment of Stress Myocardial Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance and Flow Measurement in the Coronary Sinus Improves Prediction of Functionally Significant Coronary Stenosis Determined by Fractional Flow Reserve in Multivessel Disease. J Am Heart Assoc 2018;7:e007736. doi:10.1161/JAHA.117.007736.
- [35] Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Taguri M, et al. Stress Perfusion Coronary Flow Reserve Versus Cardiac Magnetic Resonance for Known or Suspected CAD. J Am Coll Cardiol 2017;70:869–79. doi:10.1016/J.JACC.2017.06.028.
- [36] Bloch KM, Carlsson M, Arheden H, Ståhlberg F. Quantifying coronary sinus flow and global LV perfusion at 3T. BMC Med Imaging 2009;9:9. doi:10.1186/1471-2342-9-9.
- [37] Booker O, Bandettini P, Kellman P, Wilson J, Leung S, Vasu S, et al. Time resolved measure of coronary sinus flow following regadenoson administration. J Cardiovasc Magn Reson 2011;13:074. doi:10.1186/1532-429X-13-S1-074.
- [38] Johnson K, Sharma P, Oshinski J. Coronary artery flow measurement using navigator echo gated phase contrast magnetic resonance velocity mapping at 3.0 T. J Biomech 2008;41:595– 602. doi:10.1016/J.JBIOMECH.2007.10.010.
- [39] Lotz J, Döker R, Noeske R, Schüttert M, Felix R, Galanski M, et al. In vitro validation of phasecontrast flow measurements at 3 T in comparison to 1.5 T: Precision, accuracy, and signal-tonoise ratios. J Magn Reson Imaging 2005;21:604–10. doi:10.1002/jmri.20275.
- [40] Rajiah P, Bolen MA. Cardiovascular MR Imaging at 3 T: Opportunities, Challenges, and Solutions. RadioGraphics 2014;34:1612–35. doi:10.1148/rg.346140048.
- [41] Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. RadioGraphics 2002;22:651–71. doi:10.1148/radiographics.22.3.g02ma11651.

# Appendix 1: Inclusie- en exclusiecriteria

### A. Gezonde proefpersonen:

Inclusiecriteria:

- De proefpersoon is tussen de 18 en 25 jaar oud;
- De proefpersoon doet mee op vrijwillige basis.

Exclusiecriteria:

- Het hebben van een insufficiënte hartklep;
- Het hebben van een of meerdere shunt(s);
- Het hebben van aritmieën: indien een proefpersoon dit heeft is het maken van bepaalde MRIafbeeldingen moeilijk;
- Het hebben van een BMI>35: het hebben van veel vetweefsel verstoort het MRI-beeld;
- Het hebben van een of meerdere implantaten die gevoelig zijn voor magnetisatie: dit kan levensgevaarlijk zijn, waardoor we omwille van veiligheid van de proefpersoon. Dit niet kunnen toestaan;
- Claustrofobie: Indien een proefpersoon claustrofobisch is, mag een proefpersoon niet meedoen aan dit onderzoek, omdat de belasting dan te hoog is;
- Een vermoeden van metaalsplinters in het oog of de oogkas: wanneer een proefpersoon in de buurt van een MRI komt, kan dit ernstig letsel veroorzaken bij de proefpersoon. Om deze reden sluiten wij deze proefpersoon uit;
- Kortademigheid bij plat liggen: indien een proefpersoon deze klachten ervaart, vinden wij de belasting voor de proefpersoon te hoog en sluiten wij deze daarom uit;
- Onvermogen om lang stil te liggen: dit vergroot de kans op bewegingsartefacten, waardoor de beeldkwaliteit vermindert;
- Wilsonbekwaam zijn: de reden hiervoor is dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen ongewenst is.

## B. Patiënten

Inclusiecriteria:

- De proefpersoon is bekend met een aortaklepinsufficiëntie en eventueel een aortaklepstenose;
- De proefpersoon doet mee op vrijwillige basis.

Exclusiecriteria:

- Het hebben van kleplijden van een andere hartklep dan de aortaklep;
- Andere pathologieën van de aortaklep dan een insufficiëntie of stenose;
- Het hebben van een of meerdere shunt(s);
- Het hebben van aritmieën: indien een proefpersoon dit heeft is het maken van bepaalde MRI afbeeldingen moeilijk, vanwege het onregelmatige RR-interval;
- Het hebben van een BMI>35: het hebben van veel vetweefsel verstoort het MRI-beeld;
- Wilsonbekwaam zijn: de reden hiervoor is dat patiënten op vrijwillige basis moeten kunnen besluiten of ze deelnemen of niet.

# Appendix 2: Gebruikte opties in Microsoft Office Excel

### A. Gebruikte grafiektypes in Microsoft Office Excel

De box-and-whisker plot is verkregen met het grafiektype genaamd 'Box-and-whisker'.

De Q-Q plots zijn spreidingsgrafieken met een trendlijn en bijbehorende R<sup>2</sup> verkregen via 'Opties voor trendlijn'.

#### B. Gebruikte functies in Microsoft Office Excel

Naast uitwerkingen van formules, zijn ook enkele functies in Microsoft Office Excel gebruikt. Deze staan in de tabel hieronder genoemd.

Gebruikte functie	Resultaat
GEMIDDELDE	Gemiddelde berekenen
STDEV.S	Standaardfout berekenen
AANTAL	Aantal delen in reeksen geven
BETROUWBAARHEID	Foutmarges van betrouwbaarheidsinterval
	berekenen, met alfa=0,05
STAND.NORM.INV	Z-waarde berekenen door middel van de
	inverse van de normale standaardverdeling
WORTEL	Wortel berekenen

Tabel A1: Tabel met de gebruikte functies in Microsoft Office Excel in de linker kolom en rechts daarvan het behaalde resultaat

# Appendix 3: Q-Q plots



Figuur A1: Q-Q plot van SV<sub>L</sub> bepaald met de alternatieve intekenmethode minus SV<sub>L</sub> bepaald met de intekenmethode van het ZGT, uitgevoerd bij gezonde proefpersonen.



Figuur A2: Q-Q plot van SV<sub>R</sub> bepaald met de alternatieve intekenmethode minus SV<sub>R</sub> bepaald met de intekenmethode van het ZGT, uitgevoerd bij gezonde proefpersonen.



*Figuur A3: Q-Q plot van SV*<sup>*L*</sup> bepaald met de alternatieve intekenmethode minus SV<sup>*L*</sup> bepaald met de intekenmethode van het ZGT, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A4: Q-Q plot van  $SV_R$  bepaald met de alternatieve intekenmethode minus  $SV_R$  bepaald met de intekenmethode van het ZGT, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A5: Q-Q plot van RF<sub>alt</sub>, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A6: Q-Q plot van RF<sub>ZGT</sub>, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A7: Q-Q plot van RF<sub>alt</sub>-RF<sub>ZGT</sub>, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A8: Q-Q plot van RF<sub>flow</sub>, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A9: Q-Q plot van RF<sub>ZGT</sub>-RF<sub>flow</sub>, uitgevoerd bij patiënten.



Figuur A10: Q-Q plot van RF<sub>alt</sub>-RF<sub>flow</sub>, uitgevoerd bij patiënten.

# Appendix 4: T-toetsen

# A. T-toets van het verschil tussen $RF_{alt}$ en $RF_{ZGT}$

Patiënt	1	2	3	4	5	6	7	8
α	13,41	2,11	6,09	0,58	1,39	0,57	4,98	0,09

Tabel A2: Verschillen tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>ZGT</sub> per patiënt.

	Actie
Stap 1	De waarden $lpha_1$ tot en met $lpha_8$ zijn onafhankelijk en elk normaal verdeeld met
	verwachting $\mu$ en standaardafwijking $T$ .
Stap 2	We toetsen $H_0: \mu = 0$ tegen $H_1: \mu > 0$ (verandering in RF).
Stap 3	Toetsingsgrootheid: $T = \frac{\overline{X}}{sf(\overline{X})}$ met $sf(\overline{X})$ berekend met <i>formule 13</i> .
Stap 4	Onder $H_0$ heeft T de t-verdeling met $df = 8 - 1 = 7$ vrijheidsgraden.
Stap 5	Uitkomst van $T: \frac{3,65}{1,59} = 2,29.$
Stap 6	We verwerpen de nulhypothese als $T \ge c$ .
	$\alpha = 5\%, df = 7: c = 1,90$
	We verwerpen dus als $T \ge 1,90$ .
Stap 7	Uitkomst 2,29 ligt wel in kritiek gebied, we verwerpen de nulhypothese dus.
Stap 8	We achten dus bewezen dat de alternatieve intekenmethode een hogere RF geeft dan
	de intekenmethode van het ZGT.

Tabel A3: Schema van acht stappen van een eenzijdige, gepaarde T-toets van het verschil tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>ZGT</sub>.

## B. T-toets van het verschil tussen RF<sub>ZGT</sub> en RF<sub>flow</sub>

Patiënt	1	2	3	4	5	6	7	8
β	18,41	-1,35	28,24	10,53	-86,68	-21,62	-29,68	8,37

Tabel A4: Verschillen tussen RF<sub>ZGT</sub> en RF<sub>flow</sub> per patiënt.

	Actie
Stap 1	De waarden $m{\gamma}_1$ tot en met $m{\gamma}_8$ zijn onafhankelijk en elk normaal verdeeld met
	verwachting $\mu$ en standaardafwijking $T$ .
Stap 2	We toetsen $H_0: \mu = 0$ tegen $H_1: \mu \neq 0$ (verandering in RF).
Stap 3	Toetsingsgrootheid: $T = \frac{\bar{X}}{sf(\bar{X})}$ met $sf(\bar{X})$ berekend met <i>formule 13</i> .
Stap 4	Onder $H_0$ heeft T de t-verdeling met $df = 8 - 1 = 7$ vrijheidsgraden.
Stap 5	Uitkomst van $T: \frac{-5,57}{13,67} = -0,41.$
Stap 6	We verwerpen de nulhypothese als $T \ge c$ of $T \le -c$ .
	$\alpha = 5\%, df = 7: c = 2,37$
	We verwerpen dus als $T \ge 2,37$ of $T \le -2,37$ .
Stap 7	Uitkomst $-0,41$ ligt niet in kritiek gebied, we verwerpen de nulhypothese dus niet.
Stap 8	We achten dus niet bewezen dat er een verschil bestaat tussen de alternatieve
	intekenmethode en de flowmeting.

Tabel A5: Schema van acht stappen van een tweezijdige, gepaarde T-toets van het verschil tussen RF<sub>ZGT</sub> en RF<sub>flow</sub>.

## C. T-toets van het verschil tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>flow</sub>

Patiënt	1	2	3	4	5	6	7	8
γ	31,82	0,76	34,32	11,11	-85,29	-21,05	-24,71	8,46
abel A6: Verschillen tussen RF <sub>alt</sub> en RF <sub>flow</sub> per patiënt.								

Actie De waarden  $oldsymbol{eta_1}$  tot en met  $oldsymbol{eta_8}$  zijn onafhankelijk en elk normaal verdeeld met Stap 1 verwachting  $\mu$  en standaardafwijking T. We toetsen  $H_0: \mu = 0$  tegen  $H_1: \mu \neq 0$  (verandering in RF). Stap 2 Toetsingsgrootheid:  $T = \frac{\bar{x}}{sf(\bar{x})}$  met  $sf(\bar{X})$  berekend met formule 13. Stap 3 Onder  $H_0$  heeft T de t-verdeling met df = 8 - 1 = 7 vrijheidsgraden. Uitkomst van  $T: \frac{-9,22}{13,03} = -0,71.$ Stap 4 Stap 5 We verwerpen de nulhypothese als  $T \ge c$  of  $T \le -c$ . Stap 6  $\alpha = 5\%$ , df = 7: c = 2,37We verwerpen dus als  $T \ge 2,37$  of  $T \le -2,37$ . Uitkomst -0.71 ligt niet in kritiek gebied, we verwerpen de nulhypothese dus niet. Stap 7 Stap 8 We achten dus niet bewezen dat er een verschil bestaat tussen de intekenmethode van het ZGT en de flowmeting. Tabel A7: Schema van acht stappen van een tweezijdige, gepaarde T-toets van het verschil tussen RF<sub>alt</sub> en RF<sub>flow</sub>.