

University of Groningen

Quantitative CT myocardial perfusion

Pelgrim, Gert

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Pelgrim, G. (2017). *Quantitative CT myocardial perfusion: Development of a new imaging biomarker*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

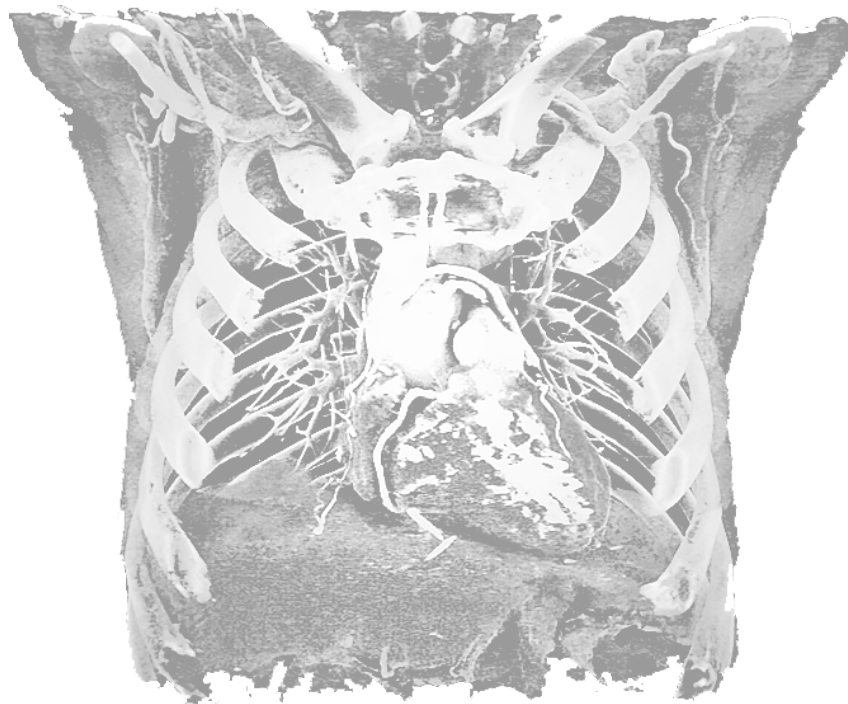
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

12

Nederlandse samenvatting



Nederlandse samenvatting,

Conclusies en Toekomstig onderzoek

In dit proefschrift worden verschillende computer tomografie (CT) scanmethoden onderzocht die gebruikt kunnen worden om de doorbloeding (perfusie) van het hart te meten. De resultaten vormen een solide fundering om verder onderzoek naar de toepassing van CT perfusieonderzoek van het hart te rechtvaardigen.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie over het onderwerp gegeven. Hier worden onder andere het huidige klinisch beleid voor de diagnose van ziekte van de kransslagaderen (coronairlijden), de indicaties voor CT en een introductie van CT perfusie geïntroduceerd. CT scans worden in de klinische praktijk gebruikt bij het uitsluiten van coronaire hartziekte. Hiervoor wordt een anatomisch onderzoek, een zogenaamde CT angiografie (CTA), gemaakt die een zeer hoge negatief voorspellende waarde heeft. Dit betekent dat wanneer een CTA scan geen coronairlijden laat zien, er met grote waarschijnlijkheid gezegd kan worden dat de patiënt ook echt geen coronairlijden heeft. Echter, wanneer er een vernauwing (stenose) in één of meerdere kransslagaderen blijkt te zijn is het vaak lastig te bepalen of deze stenose ook functionele problemen oplevert, dus of de doorbloeding van de hartspier (myocard) verminderd is. Daarom wordt regelmatig gebruik gemaakt van doorbloedingsscans of perfusiescans om te onderzoeken of de vernauwing in de kransslagader de myocardiale perfusie beïnvloedt. Er zijn meerdere typen scanners die gebruikt worden om de perfusie van de hartspier te bepalen. Veel gebruikte technieken zijn Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET) en Magnetic Resonance Imaging (MRI). De eerste twee zijn nucleaire technieken die gebruik maken van ingespoten radioactieve stoffen voor het verkrijgen van de informatie over de doorbloeding. MRI is een magnetische techniek, die geen gebruik maakt van straling, in tegenstelling tot de andere technieken.

Door recente ontwikkelingen in de CT techniek is het nu mogelijk om met CT niet alleen de kransslagaders te beoordelen, maar ook de myocardiale perfusie. Deze ontwikkelingen hebben een kettingreactie van nieuwe CT studies in gang gezet. Zo zijn er meerdere manieren ontwikkeld om de perfusie van het hart met CT te analyseren. In **hoofdstuk 2** is de diagnostische waarde van de verschillende CT perfusietechnieken onderzocht in een meta-analyse. In totaal voldeden 22 van de 6041 gevonden artikelen aan de inclusie criteria. In de meta-analyse werden 1507 patiënten geïnccludeerd. In **hoofdstuk 2** zijn 5 verschillende CT technieken geanalyseerd, nl. statische rust scans, statische stress scans, dynamische stress scans, zogenaamde dual energy CT (DECT) stress scans en een combinatie van CTA en statische stress scans. Over het algemeen bevatten de geïnccludeerde studies kleine aantallen patiënten. De CT perfusie technieken hadden een goede diagnostische waarde. De specificiteit was hoog, met een matige tot goede sensitiviteit, waar CTA juist een hoge sensitiviteit heeft en een lagere specificiteit. Een combinatie

12

van CT perfusie en CT angiografie lijkt dus van grote waarde te kunnen zijn, maar om dit nog beter te kunnen bewijzen moeten er studies met grotere patiënten aantallen worden gedaan. Daarnaast was er een grote heterogeniteit in de studies, door het gebruik van verschillende referentietechnieken, waardoor het nagenoeg onmogelijk was de data samen te voegen en algemene conclusies te trekken. Dit is ook de reden waarom maar een klein aantal studies per CT techniek geanalyseerd kon worden.

In de eerste twee hoofdstukken zijn de verschillende technieken voor CT perfusie beschreven. CT perfusie beelden kunnen grosso modo op 2 manieren verkregen worden, nl. door gebruik te maken van een statische of een dynamische CT perfusietechniek (acquisitie). Statische CT perfusiescans worden gemaakt op één moment in de tijd, waarbij gebruik wordt gemaakt van een jodiumhoudend contrastmiddel om contrast in de vaten en het myocard te krijgen. De specifieke eigenschappen van jodium zorgen ervoor dat meer Röntgenstralen worden tegengehouden, waardoor gebieden met meer contrast oplichten en plaatsen met minder contrast donker blijven op de CT scan. Zo kan op deze statische CT perfusiescans het verschil in verdeling van jodiumcontrast over de hartspier bepaald worden, op het oog (visueel) en semi-kwantitatief. Bij semi-kwantitatieve CT perfusie-analyse worden de jodiumconcentratie of de CT Hounsfield units (grijswaarden in een scan) gemeten, en niet de echte doorbloeding. De enige echt kwantitatieve CT perfusietechniek is dynamische CT perfusie. Deze techniek maakt gebruik van meerdere opnamen gedurende de instroom van contrast in de hartspier. Door de opbouw van contrast te monitoren kan met ingewikkelde schattingsmodellen de myocardiale bloedstroom (flow, MBF) bepaald worden. In dit proefschrift zijn beide CT perfusietechnieken nader onderzocht (vanaf **Hoofdstuk 3** dynamische CT perfusie; en vanaf **Hoofdstuk 8** statische CT-perfusie).

Gezien veelbelovende eerste rapportages met betrekking tot de dynamische CT-perfusie (**hoofdstuk 2**), is deze techniek in dit promotie-onderzoek verder onderzocht. In een deel van de validatie onderzoeken voor CT perfusie, is gebruik gemaakt van een *ex vivo* model. In 1895 publiceerde Oskar Langendorff een studie waarin hij een nieuw perfusiemodel beschreef, dat nu bekend staat als het Langendorff-model. Dit model werd in eerste instantie niet gebruikt voor beeldvormende (imaging) studies, maar om de perfusie van het hart te bestuderen in een varkenshart. In het Langendorff model wordt retrograde flow op de aorta gezet zodat de bloedstroom in de richting van het hart gaat. De aortaklep wordt dicht gedrukt en al het circulerende bloed gaat door de kransslagaders naar het hart. In **hoofdstuk 3** is dit *ex vivo* model gebruikt om dynamische CT perfusiescans te analyseren met een 2de generatie dual-source CT scanner. Deze CT scanner heeft een scanbereik van 7.3 cm voor CT perfusie van het hart, en maakt meerdere scans over tijd, waardoor de instroom van contrast in het myocard kan worden bepaald. In dit experiment is het bewijs geleverd dat het Langendorff-model toegepast kan worden in een CT omgeving (proof of principle). Om verschillen

aan te tonen tussen hartweefsel met een normale en een verlaagde doorbloeding, werd een stenose aangelegd in de Circumflex (Cx) kransslagader, één van de drie grote kransslagaderen van het hart. Tegelijkertijd werd in dezelfde kransslagader een drukdraad geplaatst, waarmee de druk vóór en na de stenose gemeten kon worden en het drukverschil kon worden bepaald, de zogenaamde fractional flow reserve (FFR). Op deze wijze kon er vrij exact worden bepaald welke mate van stenose aangebracht was. In dit experiment werden scans gemaakt op verschillende stenose graden: geen stenose, FFR 0.70, FFR 0.50, FFR 0.30 en totale afsluiting (occlusie). Daarnaast werd de druk en de arteriële flow gedurende het experiment gemonitord. De arteriële flow was redelijk constant, ongeveer 1.0 l/min, terwijl de druk gedurende het experiment licht opliep van 83 naar 94 mmHg. Er was een significant verschil in CT-gemeten MBF tussen hartweefsel met normale en hartweefsel met verlaagde doorbloeding. Conclusie van dit experiment was dat met het Langendorff model gecontroleerd fysiologische parameters, zoals stenosegraad en arteriële flow getest kunnen worden, en het model erg geschikt lijkt om verschillende perfusietechnieken mee te valideren.

In **hoofdstuk 4** werden nog vier varkensharten onderzocht, waarbij in drie (van de in totaal dus vijf) harten microspheres ingespoten zijn. Microsphere metingen zijn de gouden standaard voor het bepalen van bloedstroom naar het hart. Bij deze metingen worden fluorescente bolletjes ingespoten, die 'vastlopen' in de kleine bloedvaten naar het hart. Door de harten na de experimenten in stukken te snijden en de fluorescentie per hartsegment te bepalen, kan de flow per segment worden berekend. Er was een matige correlatie tussen de CT-gemeten MBF en de bloedstroom die met de microsphere techniek gemeten was. De CT waarden lagen significant lager dan door microsphere bepaalde bloedstroom. Ook in dit experiment werden de verschillen tussen hartsegmenten met een normale en een verlaagde flow bepaald. In de vijf harten kon worden aangetoond dat met CT perfusie-onderzoek een verschil in de met CT bepaalde flow gemeten kon worden vanaf een FFR-waarde van 0.70. Hieruit werd geconcludeerd dat verschillen in bloedstroom met CT bepaald kunnen worden, maar dat er nog verder onderzoek nodig is om tot bepaling van absolute MBF waarden te komen.

In een klinische situatie, bij invasieve coronaire angiografie, wordt een FFR van 0.80 gebruikt voor het bepalen of een stenose significant is of niet; een FFR < 0.80 duidt op een klinisch relevante stenose. Om dynamische CT perfusie in meer detail te beoordelen werd in het vervolgonderzoek dat in **hoofdstuk 5** beschreven is gekozen voor kleinere stapjes in FFR stenosegraad dan in **hoofdstuk 3** en **4**. In deze studie werd de FFR graad die in de Cx werd aangelegd gevarieerd: geen stenose, FFR 0.80, FFR 0.70, FFR 0.60 en FFR 0.50. Deze experimenten zijn uitgevoerd op een derde generatie dual-source CT. Ook hier zijn dynamische CT perfusiescans gemaakt, waarbij werd gekeken naar de verschillen in doorbloeding tussen normale hartsegmenten en segmenten met verminderde doorbloeding. Er werd een significant verschil in met CT-gemeten MBF gemeten tussen segmenten met normale flow en segmenten met verminderde flow vanaf een FFR waarde van

0.70, consistent met de resultaten uit het eerste experiment. Daarnaast werd in dit experiment ook gekeken naar met CT berekende myocardiale bloedvolume. Ook hier werd een significant verschil tussen segmenten met normale flow en segmenten met verminderde flow aangetoond. Dit verschil was reeds significant bij een FFR van 0.80. Uit **hoofdstuk 4** en **5** kan overtuigend geconcludeerd worden dat verschillen in flow gedetecteerd kunnen worden met dynamische CT perfusie, bij klinisch relevante drempelwaarden. Echter, de CT-gemeten MBF waarden wijken af van de werkelijke bloedstroom. De met CT gemeten MBF waarden zijn doorgaans lager dan de werkelijke waarden.

Eén van de hypothesen met betrekking tot de kwantificatie van CT perfusie is dat het lage aantal afbeeldingen over de tijd (lage temporele sampling rate) verantwoordelijk is voor de onderschatting van de bloedstroomwaarden. Daarom is in **hoofdstuk 6** de invloed van temporele sampling van de CT scans op de kwantificatie van perfusie van het hart bestudeerd. Bij drie van de vijf harten uit de voorgaande experimenten zijn extra perfusiescans gemaakt met een verhoogde temporele sampling (meer scans in dezelfde tijdsduur). In deze drie harten is op drie verschillende manieren gescand. Naast de normale dynamische scan modus, nl één scanmodus met één scan per twee á drie hartslagen, een scanmodus met één scan per hartslag, en een continue scan (ongeveer 5 scans per hartslag). Voor iedere dataset werd de MBF berekend. Daarnaast werd uitgerekend wat de werkelijk flow door de hartspier was. De uitkomsten van deze studie bevestigen de hypothese: als de temporele sampling wordt verhoogd, gaat de met CT berekende flow omhoog. De waarden voor MBF, die met hogere temporele sampling bepaald zijn, liggen dicht bij de 'echte' bloedstroom waarde. Hieruit werd geconcludeerd dat de beperkte temporele sampling van huidige dynamische CT perfusie-onderzoeken in hoge mate bijdraagt aan de onderschatting van de absolute bloedstroom.

In **hoofdstuk 4, 5** en **6** is gebruik gemaakt van het 'upslope' model om de doorbloeding van het hart te berekenen. Dit model relateert de snelheid van stijging van CT waarden in het hartweefsel aan de hoogte van de contrastpiek in de aorta. Dit is één van de wiskundige modellen die te gebruiken is om de flow te bepalen. In **hoofdstuk 7** wordt een overzicht gegeven van alle modellen die gebruikt zijn, of kunnen worden, voor het bepalen van MBF met behulp van CT- of MRI-scans. In deze review worden de voor- en nadelen van de verschillende modellen besproken met daarnaast de voorwaarden voor implementatie en de implicaties, die gebruik van een bepaald model met zich mee brengen. Uit de resultaten werd geconcludeerd dat het aan te raden is de modellen zo simpel mogelijk te houden. Wanneer zeer ingewikkelde modellen gebruikt worden kunnen er mogelijk wel betere schattingen gemaakt worden van de doorbloeding, maar deze modellen moeten aan zeer veel voorwaarden voldoen voordat deze gebruikt kunnen worden. De eindgebruiker moet altijd het doel voor ogen houden en zorgen dat het rekenmodel het middel is om te komen tot een berekening van MBF en niet het doel van het onderzoek zelf.

Uit de eerdere hoofdstukken blijkt dat dynamische CT-perfusie een veelbelovende techniek is om verschillen in bloedstroom tussen gebieden met normale en verminderde doorbloeding aan te tonen. Echter, er zijn nog veel stappen te maken voordat er over absolute kwantificatie van MBF gesproken kan worden. Verder heeft dynamische CT het nadeel dat er over de tijd meerdere scans gemaakt moeten worden, wat resulteert in een hogere stralingsdosis voor de patiënt dan bij gebruik van statische CT-perfusiescans. Daarom moeten ook statische CT perfusiescans onderzocht worden op de mogelijkheden tot implementatie in de kliniek. Eén van de technieken die grote potentie heeft als semi-kwantitatieve beoordelingstechniek is Dual-Energy CT (DECT) van het hart. In **hoofdstuk 8** wordt DECT en de toepassing voor evaluatie van perfusie van het hart uitgelegd in een review. Dual Energy CT gebruikt twee verschillende scan energieën. Door op twee verschillende energieën te scannen kan men gebruik maken van de verschillen in absorptie van verschillende weefsels. Jodium (dat in CT contrastmiddel gebruikt wordt) verschilt in eigenschappen op deze verschillende scanenergieën. Door deze eigenschappen te gebruiken kan de hoeveelheid jodium in het hart berekend worden op één moment in de tijd. Deze methode geeft dus geen uitkomsten over de flow, maar een kwantificatie van de jodiumconcentratie. De verdeling van contrast is afgenomen in hartsegmenten waar minder aanbod van bloed is, dus kan de jodiumconcentratie mogelijk gebruikt worden als een biomarker voor perfusie. Deze review laat zien welke onderzoeken reeds zijn uitgevoerd en beschrijft de toekomstperspectieven. Geconcludeerd wordt dat een combinatie van CT angiografie en Dual Energy CT veelbelovend is voor de toekomst, maar ook dat er nog veel onderzoek nodig is om aan te tonen dat dit klinisch relevant coronairlijden accuraat kan beoordelen.

In **hoofdstuk 9** wordt jodiumkwantificatie met DECT getest op twee recent geïntroduceerde high-end CT scanners, namelijk derde generatie dual source CT en eerste generatie dual layer CT. In deze experimenten werd de nauwkeurigheid van beide scanners onderzocht voor het kwantificeren van verschillende jodiumconcentraties: 0,5, 10, 15, 20 mg/ml. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een antropomorf thoraxfantoom waar buisjes met de verschillende jodiumconcentratie in werden geplaatst. Combinaties van verschillende scanenergieën werden getest op beide scanners, voor dual source CT: 150 kVp met tin(Sn) filter als hoge energie en 70, 80, 90 en 100 kVp als lage energie (4 verschillende combinaties); en voor dual layer CT: 140 en 120 kVp. Daarnaast werden verschillende patiëntgrootten gesimuleerd. Over het algemeen waren de resultaten op beide systemen goed, met een hoge correlatie tussen de met CT gemeten concentratie en de bekende jodiumconcentratie. De beste resultaten werden gevonden voor de scans met het grootste verschil tussen hoge en lage energie, dus de 150Sn/70 kVp combinatie voor dual source CT en 140 kVp voor Dual layer CT, waarbij de resultaten voor Dual source CT significant beter waren dan voor Dual layer CT. Echter, wanneer er op verschillende energieën of scanners werd gescand varieerden de resultaten. Het is dus niet aan te raden de resultaten van verschillende scanners met elkaar te vergelijken: patiënten dienen bij herhaalmetingen op precies dezelfde manier gescand te worden als eerder, om systematische fouten te voorkomen.

Uit **hoofdstuk 9** blijkt dat jodiumconcentratie met een Dual energy CT scan in een stilstaand fantoom accuraat gekwantificeerd kan worden. Echter, deze techniek zou in de klinische praktijk in een patiënt met een kloppend hart gebruikt worden, waarin verschillen in doorbloeding maar korte tijd zichtbaar zijn. Daarom werd in **hoofdstuk 10** de optimale timing van statische CT perfusie scans onderzocht. In deze retrospectieve studie werden op basis van dynamische CT scans bekeken hoe lang een perfusie defect zichtbaar is en wanneer het optimale moment is om de statische scan te maken. Bij de 25 patiënten, die in deze studie geïncludeerd werden, werd een dynamische CT scan en een MRI perfusiescan gemaakt. De MRI scans toonden 10 patiënten met een perfusiedefect. Om te bepalen op welk moment de scan gemaakt moet worden en op welke referentie locatie getimed moet worden, werden tijd-delays bepaald ten opzichte van referentie locaties in de aorta ascendens en aorta descendens. De contrastpiek in de aorta ascendens lag ongeveer 2 seconden voor de piek in het hartweefsel, terwijl de contrastpiek in de aorta descendens vaak gelijk lag met de top in het hartweefsel. Wanneer de delays werden bekeken met gebruik van drempelwaarden van 150 en 250 Hounsfield units in de referentie locaties, werd bepaald dat de delays voor de aorta ascendens respectievelijk vier en twee seconden zijn voor de 150 en 250 Hounsfield unit threshold, en respectievelijk twee en nul seconden voor de aorta descendens. Deze delays kunnen gebruikt worden als richtlijn voor scantriggering. Daarnaast is het van belang dat de perfusiedefecten ongeveer 8 seconden zichtbaar blijven. Men kan dus gebruik maken van de gegeven delays en heeft dan ongeveer 8 seconden om de scan te maken. Natuurlijk zijn dit resultaten in een relatief kleine studie en moeten deze in grotere groepen bevestigd worden.

Implicaties

In 2011 heeft de Radiological Society of North America (RSNA) een task force ingesteld om de kennis over kwantitatieve imaging biomarkers te vergroten en om richting te geven aan het toekomstig beleid van de RSNA aangaande imaging biomarkers, de Quantitative Imaging Biomarkers Alliance task force (QIBA). Daarnaast heeft ook de Europese Radiologie het belang van een dergelijk initiatief onderkend en is in 2015 de European Imaging Biomarker Alliance (EIBALL) opgericht. Deze initiatieven hebben geresulteerd in richtlijnen met criteria waaraan een imaging biomarker moet voldoen. De “Food and Drug Administration” (FDA) gebruikt de volgende definitie voor een biomarker: *“een karakteristiek dat objectief gemeten kan worden en gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen normale biologische processen, pathologische processen, of biologische processen in respons op een therapeutische interventie.”* QIBA heeft daarop een definitie gemaakt voor het begrip imaging biomarker, aangezien deze niet precies in de algemene definitie van een biomarker past: *“een kwantitatieve imaging biomarker is een objectief karakteristiek die afgeleid kan worden van in vivo beelden op een ratio of interval schaal, die gebruikt kunnen worden om normale biologische processen, pathologische processen of een respons op een therapeutische interventie van elkaar te onderscheiden.”*

In dit proefschrift zijn de verschillende mogelijkheden van CT perfusie metingen als imaging biomarker geanalyseerd. De opties van CT op het gebied van perfusie-analyse van het hart zijn geëxploreerd. Allereerst is in een meta-analyse aangetoond dat CT-perfusie een veelbelovende techniek is voor het beoordelen van verminderde doorbloeding van het hart oftewel myocard ischemie. Ook komt hieruit naar voren dat het onderzoeksveld van CT perfusie zeer divers en heterogeen is. Dit geeft problemen voor de standaardisatie en implementatie van nieuwe, veelbelovende technieken in de klinische praktijk, één van de belangrijkste voorwaarden voor een imaging biomarker. Voordat CT perfusie in de klinische praktijk kan worden geïmplementeerd, dient te worden bewezen dat de vermindering van perfusie met CT accuraat gedetecteerd kan worden. In de **hoofdstukken 3, 4 en 5** wordt het vermogen van dynamische CT perfusie getest in het onderscheiden van normale versus verminderde perfusie. Uit deze experimenten blijkt dat verschillen tussen normale hartspier en hartspier met verminderde perfusie kunnen worden gedetecteerd vanaf klinisch relevante stenose graden. Het model dat gebruikt is in deze experimenten heeft een aantal voor- en nadelen. In dit *ex vivo* model kunnen veel parameters gecontroleerd worden, kan de flow verhoogd of verlaagd worden en kan een stenose in één van de kransslagaders worden aangelegd. Een groot nadeel van dit model is de retrograde flow. Dit betekent dat de flow in het model tegengesteld is aan de *in vivo* situatie en de resultaten dus niet één op één overgezet kunnen worden naar de klinische praktijk. Echter, in het model kan er precies worden bepaald hoeveel flow er in de normale situatie door de hartspier gaat, en dit kan gerelateerd worden aan de gemeten CT bloedstroom, ter validatie. Wanneer de CT gemeten flow wordt vergeleken met de 'echte' flow (in het model gemeten), blijkt dat CT perfusie-analyse een onderschatting van flow oplevert. In **hoofdstuk 6** wordt bewezen dat toename van het aantal CT beelden tijdens de contrastopbouw een betere schatting van de perfusie van het hart oplevert. Een belangrijke beperking van de dynamische CT techniek is dus op dit moment dat de CT de absolute flow onderschat. Echter, deze onderschatting is wel constant, waardoor er mogelijk voor te corrigeren is. Een andere vraag is welke mathematische modellen het meest geschikt zijn voor het berekenen van de absolute flow door de hartspier. In **hoofdstuk 7** wordt verder ingegaan op deze verschillende mathematische modellen, die gebruikt worden bij kwantificatie van flow met MRI en CT. Veel van deze modellen zijn in de praktijk nog niet gebruikt. Een probleem bij patiënten scans is dat de werkelijke flow door de hartspier niet bekend is. Dit in tegenstelling tot het eerder beschreven model waarbij we de bloeddorstrooming exact kunnen bepalen en reguleren. Daarom blijft het van belang de focus niet alleen op patiënten studies te leggen voor implementatie van de technieken in de patiëntenzorg, maar ook fundamentele studies te blijven doen.

In **hoofdstuk 8, 9 en 10** wordt verder ingegaan op de mogelijkheden van statische CT perfusie technieken voor detectie van klinisch relevant coronairlijden. Hierbij moet gelijk opgemerkt worden dat men met statische 'single shot' CT perfusietechnieken geen absolute kwantificatie van de flow door de hartspier

kan berekenen. Voor een dergelijke berekening zijn meer tijdschpunten nodig. Echter, met behulp van dual energy CT (DECT) is er wel de mogelijkheid om de jodiumconcentratie in het hart te kwantificeren als afgeleide maat voor perfusie. In **hoofdstuk 9** is aangetoond dat high-end CT systemen goed presteren: De DECT scans op beide scanners geven een goede correlatie tussen de gemeten jodiumkwantificatie en de 'echte' jodium kwantificatie. Op verschillende scan energieën heeft het contrast andere eigenschappen, die gebruikt kunnen worden om de concentratie te meten, waarbij de scans met de grootste separatie in scanenergie het beste resultaat opleveren. De resultaten duiden er verder op dat er verschillen in de jodiumkwantificatie ontstaan op het moment dat er met verschillende scan energieën of op scanners van verschillende vendors wordt gewerkt. Dit impliceert dat men zeer voorzichtig moet zijn met het vergelijken van gemeten waarden die op verschillende scanners verkregen zijn. In **hoofdstuk 10** is in gegaan op het optimale moment voor het maken van een CT perfusiescan. In een subgroep van patiënten met ischemie binnen deze studie is ook de trigger delay bepaald tot de start van een verschil in Hounsfield units tussen hartsegmenten met normale en verminderde doorbloeding. Deze delays kunnen als indicatie dienen voor toekomstige patiënten studies.

Toekomstig onderzoek

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het leggen van een solide basis voor CT perfusie onderzoek van het hart, van waaruit verschillende vervolgonderzoeken in patiënten kunnen worden opgestart. De resultaten van de dynamische CT perfusie onderzoeken laten duidelijk zien dat men door gebruik te maken van CT flow metingen onderscheid kan maken tussen hartweefsel met normale en verlaagde perfusie. Vervolgstudies in patiënten moeten de diagnostische waarde van CT perfusie onderzoek aantonen ten opzichte van andere perfusie technieken, zijnde nucleaire technieken en MRI. Wanneer er wordt gekeken naar de 'single-shot' CT perfusie technieken kan uit de meta-analyse in **hoofdstuk 2** geconcludeerd worden dat een toevoeging van een CT perfusie scan aan een standaard CTA protocol de diagnostische waarde van CT verhoogt. In toekomstige 'single-shot' dual energy perfusie studies moet geanalyseerd worden of de kwantificatie van de jodiumconcentratie kan bijdragen aan het diagnosticeren van klinisch relevant coronairlijden. In deze studies kunnen de tijd delays die zijn bepaald in hoofdstuk 10 worden gebruikt bij het timen van de dual energy scans. Deze informatie is van grote waarde, aangezien correcte triggering essentieel is voor het detecteren van een perfusiedefect bij een 'single-shot' scan. Integratie van CT perfusie en CT angiografie kan worden vergeleken met een combinatie van een perfusietechniek als SPECT/PET of MRI en invasieve coronaire angiografie. Dit moet uiteindelijk resulteren in betere risico stratificatie van patiënten voordat behandeling wordt bepaald. Het resultaat van betere stratificatie met CT ten opzichte van invasieve angiografie zal leiden tot het toepassen van coronair angiografieën alleen voor therapeutische interventies.

Een mogelijke toekomstige toepassing voor dynamische CT perfusie onderzoeken is het monitoren van behandeling van patiënten. Doordat de MBF gekwantificeerd kan worden, zou men dan patiënten kunnen volgen tijdens het behandeltraject. Wanneer men echter deze techniek routinematig wil gaan toepassen is het van belang de stralendosis binnen bepaalde grenzen te houden. Veel ontwikkelingen in CT technologie zijn erop gericht deze stralingsdosis per patiëntonderzoek te verminderen. Naast de stralingsdosis is de validatie en standaardisatie van de perfusie metingen noodzakelijk. Eerste resultaten in patiënten studies laten veelbelovende resultaten zien en geven suggesties voor mogelijke afkapwaarden voor MBF om onderscheid te maken tussen normaal en ischemisch hartweefsel. De resultaten uit **hoofdstuk 6** laten zien dat CT de flow in de hartspier onderschat wordt. De mate van onderschatting is afhankelijk van de acquisitie methode. Ook het model om de MBF te berekenen heeft invloed op de uitkomsten. De modellen om bloedstroom te berekenen zijn beschreven in hoofdstuk 7. Vervolgonderzoek moet zich richten op de invloed van deze modellen op de perfusie uitkomsten. Dit moet uiteindelijk zorgen voor een gestandaardiseerde, robuuste methode voor myocardiale perfusiemeting met CT. Op dit moment zijn er nog te veel onzekere parameters om te spreken van een nieuwe imaging biomarker voor coronairlijden, vandaar ook de subtitel van dit proefschrift: *“development of a new imaging biomarker.”* Voor dynamische CT perfusie zijn de eerste stappen in de validatie gezet, maar er zijn nog veel stappen te maken voordat het bewijs is geleverd dat CT perfusie onderzoek standaard aan CTA kan worden toegevoegd als deel van de diagnostiek bij een patiënt die verdacht wordt van coronairlijden.

De uitkomsten van toekomstige studies moeten uitwijzen of CT perfusie een nieuwe, accurate en reproduceerbare imaging biomarker voor coronaire hartziekte kan opleveren. Op basis van dit proefschrift kan geconcludeerd worden dat CT perfusie een veelbelovende techniek is om verminderde doorbloeding van de hartspier aan te tonen en te kwantificeren.

V

Appendices



