

University of Groningen

## Heartbeat-to-heartbeat cardiac tissue characterization

van den Boomen, Maaïke

DOI:  
[10.33612/diss.128413796](https://doi.org/10.33612/diss.128413796)

**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:*  
2020

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

*Citation for published version (APA):*  
van den Boomen, M. (2020). *Heartbeat-to-heartbeat cardiac tissue characterization*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.128413796>

### 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.

---

## Summary / Samenvatting

### English Summary

The first part of this thesis confirms the applicability of  $T_1$ -mapping for the diagnosis of several non-ischemic cardiomyopathies (NICM) (Chapter 2). Especially for patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and dilated cardiomyopathy (DCM) the  $T_1$  showed to be significantly increased compared to healthy controls, which confirmed its sensitivity to fibrosis. An additional smaller number of studies also showed a significant increase in  $T_1$  for patients with myocarditis (MC), iron overload, amyloidosis and Fabry disease, which showed its sensitivity to infiltration and deposition of other components aside from collagen. More interestingly  $T_1$ -mapping showed to be able to distinguish between hypertension (HT) patients with and without left-ventricle hypertrophy (LVH), which confirms the clinical applicability of using  $T_1$ -mapping to determine the presence of irreversible remodeling with fibrosis. However, while using such  $T_1$ -mapping technique for diagnosis, it should be kept in mind that the variation is not solely based on the tissue physiology and can be strongly influenced by the patient demographics, the magnetic resonance imaging (MRI) machine itself and the sequence settings. Therefore, it is recommended to use center specific healthy volunteer  $T_1$ -values, preferable age and gender matched, to allow quantitative diagnosis of NICM using  $T_1$ -mapping.

Furthermore, the use of  $T_2$  was evaluated (Chapter 3) and showed to be significantly increased in patients with myocardial infarction (MI), heart transplantation, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and MC compared to healthy controls, which confirms its sensitivity to edema formation. Also the  $T_2$ -values in patients with amyloidosis, HCM, and DCM were increased, indicating a possible inflammatory response or at least a change in water concentration in the tissue. In addition to  $T_2$ -mapping, some studies also evaluated  $T_2^*$ -mapping, which showed to be significantly decreased in patients with iron overload and MI patients. While these  $T_2^*$ -values did not change for either HCM or DCM patients, one study did show that the  $T_2^*$  changed in HT with and without LVH. However, since for this study an oxygen sensitive  $T_2^*$  sequence was used, it could be hypothesized that the  $T_2^*$  changes was caused by a difference in tissue oxygenation in the HT population and not by an inflammation based tissue alteration. However, for  $T_2$ - and  $T_2^*$ -mapping it also remains recommended to use center and scanner specific reference values from healthy volunteers due to the identified variation in these quantitative values attributed to patient demographics, the MRI machine itself and the sequence settings.

While  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_2^*$  show to be sensitive to myocardial tissue changes in several ischemic and non-ischemic cardiomyopathies, patient specific information is still needed in addition to these mapping readouts to differentiate between diseases. Also, for most of these cardiac diseases no gradual change in  $T_1$ ,  $T_2$  or  $T_2^*$  has been established yet, which otherwise could help with the follow-up of disease progression. Especially in the evaluation of cardiac regenerative therapies, subtle tissue changes could be key to demonstrate the effectiveness of a therapy. Therefore, Chapter 4 introduces additional readouts including fractional blood volume (fBV), permeability  $\times$  surface area product (PS) and stain to evaluate the therapeutic effects of a pH-switchable ureido-pyrimidinone (UPy)-based hydrogel as a treatment of ischemia reperfusion (I/R) injury in a mouse model. The three MRI based approaches included in this evaluation are dynamic contrast enhanced (DCE) MRI,  $T_1$  mapping and tagging MRI. The longitudinal assessment of angiogenesis, fibrosis and (re)muscularization after UPy-hydrogel treatment confirmation an increased fBV and PS, decreased fibrosis and eventually unchanged strain that resulted in reduced left ventricular (LV) remodeling compared to untreated animals. These results were all confirmed with histological validations, which confirms the translational potential of these MRI techniques. Furthermore, such longitudinal and multiparametric assessment provides detailed insights in disease progression and recovery, which is eventually tremendously valuable for treatment improvement and accurate diagnosis in humans.

In the search to an earlier marker of tissue remodeling, oxygenation impairments seem to be an important precursor of fibrosis. A number of  $T_2$  and  $T_2^*$  based sequences have been introduced to measure blood oxygenation level dependent (BOLD) changes in the heart due to a physiological challenge but it has been challenging to obtain quantitative and dynamic BOLD measurements from the same acquisition. Chapter 5 presents the development and evaluation of a radically new approach to detect BOLD changes due to a breath-hold perturbation. The 5-echo gradient-echo spin-echo echo-planar-imaging (GESE-EPI) sequence described was shown to provide  $T_2$  and  $T_2^*$  maps of the myocardium per heartbeat, which enables a quantitative and heart rate independent assessment of BOLD changes over the time of a single breath-hold. Such single breath-hold approach would only have limited effect on the clinical workflow while potentially providing valuable insights on tissue oxygenation alterations.

A broader clinical evaluation of the cardiac GESE-EPI BOLD sequence is needed to determine its eventually applicability, but a first validation in HT patients has already been performed (Chapter 6). While it has been shown that in healthy volunteers a breath-hold perturbation increases the blood  $CO_2$  levels, which cause vasodilation, resulting in an increase in  $T_2$  and  $T_2^*$  relaxation times, for HT patients it has been hypothesized that this process might be compromised. This hypothesis was confirmed by evaluation of the GESE-EPI BOLD sequence in HT patients, which showed a decrease in  $T_2$  and  $T_2^*$  instead of the increase seen in healthy volunteers. Such difference in BOLD reactivity could indicate a compromised vascular response to the breath-hold perturbation in the patient population, which might also be present in multiple other cardiovascular risk populations. Therefore, further evaluation of the cardiac GESE-EPI sequence in different cardiovascular disease would be appropriate to get a better understating of the mechanism behind this detectable BOLD change and also to determine its potential clinical significance.

Since the cardiac GESE-EPI BOLD assessment approach could potentially be used to determine viability of myocardial tissue after a MI, the ability to perform a multi slice acquisition would be valuable. Particularly in cases when the exact location of such focal cardiac disease is not known prior to the MRI examination, the acquisition of multiple slices could improve the applicability of GESE-EPI BOLD in clinical settings. The introduction of simultaneous multi-slice (SMS) to the GESE-EPI sequence in Chapter 7 shows the initial feasibility of such improved cardiac coverage, but also introduces the presence of a BOLD gradient over the myocardium. This

could partly be explained by the distribution of macro and microvasculature in the heart, but needs further investigation to determine its influence on clinical assessments of BOLD.

In the last section of this thesis another opportunity of the GESE-EPI sequence was explored by evaluating the its use for contrast enhanced cardiac vessel architectural imaging (VAI) (Chapter 8). This technique could, similar to GESE-EPI BOLD, be used for the assessment of microvascular dysfunction, but instead of showing the vascular responsiveness it could provide insights in the actual vascular architecture itself. In addition to using VAI to identify different vascular architectures in human, immunofluorescence (IF) histological validation in a healthy swine helped to confirm the VAI based tissue characteristics. The histological assessment confirmed the presence of either predominantly arterial, venous, capillary or a relatively even mixture of these vessel types detected with VAI. Furthermore, vasculature volume, density and caliber indices that could be determined from the VAI closely correlated with the same measures from histology. However, this new technique needs further validation clinical and histological in cardiac diseases to determine the exact use of the VAI based indices.

Since all the above magnetic resonance (MR) based myocardial tissue characterization techniques require further evaluation to determined their specificity, sensitivity, applicability, and relevance, an extensive future perspective chapter is added to this thesis (Chapter 9). Different suggestions including the use of animal models, histology and other imaging modalities are described here, which might help further evaluation of these new myocardial tissue characterization techniques. However, it should be kept in mind that even  $T_1$ -mapping, the most common cardiac imaging technique in this thesis, was already introduced in 2004 and is still not a regularly applied clinical diagnostic technique. Therefore, even now the results on cardiac BOLD and VAI seem very promising, extra care should be taken to make potential clinical implementation as smooth as possible.

## Nederlandse Samenvatting

Deze scriptie beschrijft de toepasbaarheid van een aantal kwantitatieve MRI-technieken die klinisch gebruikt kunnen worden om ischemische en niet-ischemische hartaandoeningen te kunnen diagnosticeren. Daarnaast worden twee nieuwe technieken beschreven die het in de toekomst mogelijk kunnen maken om de zuurstofwisseling in hartweefsel te meten en de architectuur van het bloedvatstelsel vast te stellen.

Een eerste voorbeeld van zo'n bestaande kwantitatieve MRI-techniek is  $T_1$ -mapping (Hoofdstuk 2), die gebruikt kan worden voor het aantonen van fibrose bij hypertrofische en dilaterende harten, maar ook kan helpen bij het vaststellen van ontstekingen (myocarditis), ijzer accumulatie door bijvoorbeeld bloedtransfusies, amyloïde opstapeling (amyloïdose) en andere lysosomale stapelingsziektes in het hartweefsel. Verder kan er ook gebruik worden gemaakt van  $T_2$ -mapping (Hoofdstuk 3), dat kan helpen met het aantonen van ontstekingen in het hartweefsel die zijn veroorzaakt door bijvoorbeeld een hartinfarct, harttransplantatie, sarcoïdose, systemische lupus of myocarditis. Daarnaast bleken ook amyloïdosis en het veranderen van de hartspier naar een hypertrofische of dilaterende morfologie te resulteren in een verandering in de  $T_2$  waarden. Voor een derde mapping methode, genaamd  $T_2^*$ -mapping (Hoofdstuk 3), werd ook vastgesteld dat de waarden veranderden na een hartinfarct en door ijzer ophoping in het hartweefsel. Helaas kan deze laatste techniek alleen niet helpen bij het vaststellen van hypertrofische of dilaterende harten. Het grootste nadeel aan elk van deze mapping technieken is dat ze naast dat ze gevoelig zijn voor de weefsel composities, ook erg gevoelig zijn voor verschillen in andere patiënt-specifieke eigenschappen, MRI-scanner type en

sequentie instellingen. Dit laatste benadrukt het belang om per centrum, en zelfs per scanner,  $T_1$ -,  $T_2$ - en  $T_2^*$  waarden vast te stellen van gezonde vrijwilligers om daarmee een kwantitatieve diagnose te kunnen stellen bij patiënten.

Naast deze mapping technieken bestaan er nog vele andere MRI methodes om de veranderingen van het hartweefsel vast te leggen. Bij het testen van regeneratieve therapieën voor het behandelen van een hartinfarct is het bijvoorbeeld nuttig om te kunnen bepalen wat het bloedvolume in het weefsel is, of hoe lek de bloedvaten zijn, of hoe de spanning is verdeeld tijdens de samentrekking van het hart. MRI-technieken die meetwaardes geven voor het bloedvatvolume, de spanningsveranderingen en hoe lek de bloedvaten zijn, zijn gebruikt in Hoofdstuk 4 om de regeneratieve effecten van een pH-gevoelige gel op een infarct te bepalen. Op verschillende tijdstippen na het hartinfarct kon worden vastgesteld dat de behandeling met de gel resulteerde in de toename van angiogenese, afname van fibrose en de heropbouw van spierweefsel. Daarnaast gaf histologie van hetzelfde weefsel dezelfde conclusies, waardoor de eventuele toepasbaarheid van deze technieken in een klinische omgeving niet onrealistisch is. Vertalingen van de gebruikte MRI-technieken naar klinische toepassingen zou uiteindelijk ook kunnen helpen met betere en nauwkeurigere diagnoses doordat er meer details over de status van het zieke en gezonde hartweefsel bekend zijn.

In de zoektocht naar MRI-technieken die gebruikt worden om de eigenschappen van het weefsel vast te stellen werd al snel duidelijk dat het nog steeds erg lastig is om in een vroeg stadium veranderingen te bepalen, vooral nog voordat ze onomkeerbaar zijn. Een van de fysiologische processen voorafgaand aan het vormen van fibrosis (wat in het hart onomkeerbaar is) is de vermindering van de zuurstofvoorziening aan het hartweefsel. Meerdere  $T_2$  en  $T_2^*$  gebaseerde technieken zijn al gebruikt om de zuurstofvoorziening in het hart te meten omdat deze waarden beiden bekend zijn voor hun gevoeligheid voor hemoglobine zonder of met zuurstof. Momenteel is een van de grootste limiterende factoren voor deze zuurstofgevoelige MRI-technieken dat er gekozen moet worden tussen óf kwantitatieve waarden óf dynamische acquisities. In deze scriptie wordt een nieuwe techniek beschreven die gebaseerd is op de acquisitie van vijf afbeeldingen per hartslag die gebruik worden om een  $T_2$ - en  $T_2^*$ -map te maken (Hoofdstuk 5). Het gebruik van deze mapping techniek per hartslag zorgt ervoor dat de veranderingen van  $T_2$  en  $T_2^*$  kunnen worden gemeten over de tijd van een adempauze. Tijdens zo'n adempauze veranderen de  $T_2$  en  $T_2^*$  door de toename van  $\text{CO}_2$  in het bloed dat dan weer leidt tot vaatverwijding.

ing en een overschot van zuurstof in het hartweefsel. In gezonde mensen blijkt een adempauze van 15 seconden al te leiden tot een verhoging van  $T_2$  en  $T_2^*$ , terwijl in patiënten met hypertensie deze waarden niet veranderen of zelfs verlagen (Hoofdstuk 6). Dit laatste vindt plaats doordat het zieke weefsel in mindere mate reageert op de vermindering van zuurstof en toename van  $\text{CO}_2$ . Als op deze manier gekeken kan worden of iemand een verhoogd risico heeft op ischemie, heeft dat maar minimaal effect op de klinisch workflow maar geeft het belangrijke extra informatie dat zelfs kan leiden tot het aanpassen van de behandeling. Omdat deze techniek in eerste instantie maar één plakje van het hart in beeld kon brengen is er ook nog gekeken of deze techniek uitgebreid kon worden naar twee plakjes tegelijk (Hoofdstuk 7). Dit bleek mogelijk, maar gaf ook het inzicht dat een adempauze een sterkere verandering geeft aan de bovenkant van het hart vergeleken met het midden. Deze extra informatie kan goed gebruik worden bij het onderzoeken van patiënten, maar daarnaast moet er goed opgepast worden dat de positie van het beeld niet de interpretatie beïnvloedt.

Na het inzicht dat de architectuur van de bloedvaten in het hart invloed hebben op de zuurstofverdeling is de bovenstaande techniek uitgebreid door het te combineren met een injectie van een contrastmiddel (Hoofdstuk 8). Dit contrast zorgt ervoor dat  $T_2$ - en  $T_2^*$ -waarden veranderen, maar dit gebeurt in beide net op een ander tijdstip. Aangezien de hierboven beschreven techniek een  $T_2$ - en  $T_2^*$ -map geeft per hartslag kan dit verschil in tijdstip in één grafiek gemakkelijk vastgelegd worden. In de hersenen is dit tijdsverschil al vaker gebruikt om het dominante bloedvat type (arterieel, veneus of capillair) en het bloedvolume, dichtheid en gemiddelde doorsneden te bepalen. Deze informatie over de architectuur van de bloedvaten is in het laatste hoofdstuk vergeleken met histologische beelden en die bleken sterk met elkaar te correleren. Uiteraard moet er naar deze techniek nog onderzoek gedaan worden in verschillende patiëntengroepen om te bepalen of er ook een klinische toepassing voor is. Het zou bijvoorbeeld in de toekomst gebruikt kunnen worden in de evaluatie van hervascularisatie ingrepen, maar het kan ook nuttig zijn voor het bepalen van afwijkingen bij microvasculaire angina. Deze evaluatie voor een duidelijke klinische toepassing zal ook gedaan moeten worden voor de op zuurstofgebaseerde MRI-techniek beschreven in de voorgaande hoofdstukken. Uiteindelijk, wanneer er genoeg klinische studies zijn gedaan naar deze twee nieuwe technieken, kan een meta-analyse uitgevoerd worden zoals in Hoofdstuk 2 en 3. Daarmee kan dan uiteindelijk pas echt de klinische toepasbaarheid worden vastgesteld.



