

# VU Research Portal

## Combined flow and pressure measurements in coronary artery disease

Marques, K.M.J.

2008

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Marques, K. M. J. (2008). *Combined flow and pressure measurements in coronary artery disease*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING

Wanneer een patiënt een hartkatheterisatie ondergaat wegens hartklachten, doet zich vaak het probleem voor dat er op het coronair angiogram een aantal vernauwingen in de kransslagaders (de coronairen) te zien zijn, en dat het onduidelijk is welke vernauwing(en) de hartklachten veroorzaakt. Het is van groot belang om dit met zekerheid te weten, opdat de juiste vernauwing(en) behandeld kan worden. Om een idee te hebben welk gebied van het hart ischemisch wordt tijdens inspanning, wordt vaak voorafgaand aan een hartkatheterisatie een stress onderzoek gedaan middels echocardiografie of middels toediening van radioactieve stoffen. Deze onderzoeken evenwel laten niet altijd toe om met zekerheid het verband te leggen tussen een bepaalde vernauwing op het coronair angiogram en de lokalisatie van het ischemisch gebied. Het is in meerdere studies aangetoond dat het uiterst lastig en onbetrouwbaar is om enkel op basis van de morfologie van een vernauwing te voorspellen of een vernauwing leidt tot myocard ischemie. Om dit probleem op te lossen kan men tijdens een hartkatheterisatie de functionele betekenis van een vernauwing onderzoeken. Hierbij wordt gemeten in welke mate de doorstroming van een coronair vat gehinderd wordt. Heden ten dage wordt hiervoor meestal gebruik gemaakt van de fractionele flow reserve (FFR) bepaling. Hiertoe wordt een uiterst dun draadje met een druksensor in de coronair opgeschoven voorbij de vernauwing. De bloeddorstrooming wordt tot een maximum opgevoerd door toediening van medicijnen en op dat ogenblik wordt de druk distaal in het bloedvat vergeleken met de aorta druk. De verhouding van de distale en aorta druk is de FFR. Er zijn evenwel een aantal omstandigheden die een FFR meting kunnen beïnvloeden, zoals een gestoorde functie van de microcirculatie of het feit dat medicijnen de bloed doorstroming niet tot een maximum opvoeren. Dit wordt meer in detail in de **inleiding (hoofdstuk 1)** beschreven.

De eerste pogingen om de mate van verminderde bloedtoevoer ten gevolge van een vernauwing te kwantificeren werden in een diersmodel gedaan door middel van gecombineerde druk- en stroom metingen. Destijds was het niet mogelijk om dit bij patiënten in de praktijk brengen omdat er toen nog geen zeer dunne draden waren met een druksensor of een Doppler kristal. Een Doppler draad heeft een piezo-elektrisch kristal aan de tip. Hiermee worden zeer hoog frequente golven uitgezonden, welke gereflecteerd worden door de rode bloedcellen. Het verschil in golflengte tussen de uitgezonden en weerkaatste golven, laat toe om de snelheid van de rode bloedcellen in een coronair te bepalen.

De onderzoeken in dit proefschrift richten zich op de toepassing van gecombineerde druk en stroom (of stroomsnelheid) metingen in patiënten met kransslagader lijden.

In het **tweede hoofdstuk** wordt onderzocht of het mogelijk is om bij patiënten met een vernauwing in een coronair vat, gelijktijdig drukgradiënt en stroomsnelheid te meten en de diastolische stroom snelheid - druk gradiënt (v-dp) relatie te bepalen. De v-dp relatie is een kwadratische vergelijking die de relatie tussen de instantane bloed snelheid en het instantane drukverschil tussen de aorta en het distale bloedvat beschrijft. Hiertoe werden metingen gedaan in 11 bloedvaten zonder vernauwing, 20 bloedvaten met een matige vernauwing en in 7 bloedvaten met een ernstige vernauwing, waarin een dotterbehandeling werd uitgevoerd. In deze laatste groep werden na de Dotterbehandeling de metingen herhaald. Er werden duidelijke verschillen in de v-dp relatie waargenomen in de 3 groepen; na de Dotter behandeling was de v-dp relatie nagenoeg vergelijkbaar met de groep zonder vernauwing.

In een volgende studie, die beschreven wordt in **hoofdstuk 3**, wordt onderzocht wat de waarde is van de v-dp relatie om ernstige vernauwingen te detecteren. Dit werd vergeleken met 2 andere indices, namelijk de FFR en coronaire flow snelheids reserve (CFVR). De CFVR is de verhouding tussen de gemiddelde stroomsnelheid in rust en bij maximale bloed stroom; deze meting wordt gedaan middels een Doppler draad. Metingen werden uitgevoerd bij 77 patiënten in 124 bloedvaten. Bij al deze patiënten werd voorafgaand aan de hartkatheterisatie middels een stress onderzoek onderzocht of er zuurstoftekort kon opgewekt worden en zo ja in welk stroomgebied. Om een vergelijking tussen deze 3 verschillende indices uit te kunnen voeren, was het eerst nodig om een nieuwe index te beschrijven die afgeleid was van de v-dp relatie. Hiertoe werd gezocht welk vast punt in de v-dp relatie de beste voorspeller was van een afwijkende stress test voor alle metingen die gedaan waren. Het bleek dat de drukgradiënt bij een stroomsnelheid van 50 cm/sec het optimale punt was; deze index werd dan ook de  $dp_{v50}$  genoemd. In vergelijking met FFR en CFVR bleek dat de  $dp_{v50}$  de beste index was om een afwijkende stress test te voorspellen. De waarde van FFR en  $dp_{v50}$  om een negatieve stress test te voorspellen was dezelfde. Op beide gebieden presteerde de CFVR beduidend minder goed. Ook werd in deze studie nagegaan of het nodig is om bij een maximale stroom snelheid de  $dp_{v50}$  te bepalen. Hierbij bleek dat als de bloedstroom slechts 75% van het echte maximum is, de  $dp_{v50}$  ook goed bepaald kan worden.

Verdere eigenschappen van de v-dp relatie werden in een proefopstelling met buizen van verschillende diameter en een aantal verschillende vernauwingen onderzocht, zoals te lezen is in **hoofdstuk 4**. Een eerste vraagstelling die werd onderzocht is of de aanwezigheid van een tweede vernauwing invloed uitoefent op de v-dp relatie van de eerste vernauwing. Daartoe werd eerst de v-dp relatie van een alleenstaande vernauwing gemeten. Vervolgens werd er na de 1e vernauwing een 2e vernauwing geplaatst en werd opnieuw de v-dp relatie van de 1e vernauwing gemeten. Verschillende combinaties van vernauwingen werden uitgetest. Hierbij bleek dat de v-dp relatie van een vernauwing niet beïnvloed wordt door een 2e vernauwing. Dit kan in de klinische praktijk een voordeel zijn. De tweede vraagstelling was om uit te zoeken wat de invloed is op de v-dp relatie van een afwijkende buisdiameter op de plek waar de stroomsnelheid gemeten wordt, bij voor het overige eenzelfde vernauwing. Hierbij wordt gevonden dat de diameter waar de stroomsnelheid een zeer grote invloed heeft op de v-dp relatie. Echter, wanneer men in plaats van stroom snelheid de volume flow meet (gemiddelde stroomsnelheid vermenigvuldigd met de diameter van de buis), dan maakt de diameter van de buis niet meer uit. Tot slot werd bepaald wat de invloed is van 1 of 2 sensor draden in een vernauwing op de v-dp relatie. Hierbij bleek dat in toenemende mate de v-dp relatie verstoord wordt door 1 draad; de mate van verstoring is groter naarmate de vernauwing ernstiger is. Dit geldt nog in veel grotere mate voor de aanwezigheid van 2 draden in een vernauwing.

In hoofdstukken 4 tot 6 worden een aantal aspecten van de microcirculatie onderzocht. In **hoofdstuk 5** wordt gemeten of de microcirculatoire weerstand (MR) verhoogd is in bloedvaten met een vernauwing. Hiertoe wordt een vergelijking gemaakt tussen 2 verschillende manieren om de MR te meten. De eerste methode berekent de MR over een gehele hartcyclus en is gedefinieerd als de verhouding tussen gemiddelde distale coronaire druk en stroomsnelheid. Met deze methode werd in eerder onderzoek gevonden dat in bloedvaten met een zeer ernstige vernauwing de MR toegenomen; na een Dotterbehandeling daalt de MR onmiddellijk tot een normaal

niveau. Een tweede methode maakt gebruik van de instantane diastolische stroomsnelheid en de instantane distale coronaire druk metingen. Tijdens diastole is er een lineair verband tussen deze twee; de helling van deze relatie is een maat voor de microcirculatoire geleiding. De omgekeerde van deze helling is een maat voor MR. In dit onderzoek werden metingen uitgevoerd in 133 bloedvaten met een wisselende mate in de ernst van de vernauwing. Met de eerste methode werd in analogie met eerder studies een verhoogde MR gevonden in bloedvaten met een ernstige vernauwing. Met de tweede methode evenwel werd geen verschil gevonden in bloedvaten met of zonder ernstige vernauwing. Er zijn een aantal fysiologische redenen om aan te nemen dat de 2e methode de beste benadering is om MR te evalueren. Tevens zijn er een aantal nadelen aan de 1e methode verbonden. De conclusie is dan ook dat de MR in bloedvaten met een ernstige vernauwing niet verhoogd is.

In **hoofdstuk 6** wordt een onderzoek naar de MR in een infarctgebied beschreven. De bepaling van MR in een infarct gebied wordt extra gehinderd door het feit dat een infarct gebied deels bestaat uit levensvatbaar hartspierweefsel enerzijds en littekenweefsel anderzijds. Er zijn geen gegevens bekend wat de MR waarde is maanden of jaren na een doorgemaakt hartinfarct. Om de bloedsdoorstroming in het infarctgebied te meten werd gebruik gemaakt van positron emissie tomografie (PET) en radioactief water ( $H_2^{15}O$ ). Het voordeel van deze benadering is 1/ dat de bloedstroom gemeten kan worden in kleine gestandaardiseerde volumes myocard en 2/ dat alleen de doorstroming in het leefbaar hartspierweefsel gemeten wordt (niet in het littekenweefsel). De MR van het infarct gebied werd vergeleken met de MR van een ander deel van de hartspier dat door een niet afwijkend bloedvat werd geperfundeed. Het onderzoek werd bij 27 patiënten uitgevoerd die gemiddeld 3.3 jaar voor het onderzoek een hartinfarct hadden doorgemaakt. De uitkomst van het onderzoek was dat de MR in het infarct gebied bij maximale bloed doorstroming niet hoger is in vergelijking met een referentie gebied. Deze bevinding is belangrijk (en geruststellend) voor de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 7** wordt de klinische implicatie van de bevindingen uit hoofdstuk 6 getest. Indien de MR in een infarct niet verhoogd is dan dient de FFR gelijk te zijn aan de relatieve flow reserve (RFR). De RFR is de verhouding van maximale bloedsdoorstroming in een gebied met een vernauwing (en in dit onderzoek met een doorgemaakt infarct) en een referentie gebied zonder vernauwing. RFR kan bepaald worden door middel van PET; FFR wordt bepaald door middel van intracoronaire drukmeting. Het gaat dus om de validatie van FFR metingen. Dit onderzoek werd al eerder gedaan met dezelfde methodologie, evenwel bij patiënten zonder doorgemaakt hartinfarct. In dit onderzoek werd dezelfde patiënten groep als beschreven in hoofdstuk 6 onderzocht. Er werd een lineaire relatie tussen FFR en RFR gevonden, waarvan de regressie lijn dicht bij de gelijkheidslijn verloopt. Dit is een onrechtstreeks bewijs dat FFR metingen in een infarct gebied niet verstoord worden door een abnormale MR. Als tweede onderdeel in dit onderzoek werd ook nog nagegaan wat de beste FFR waarde is om in een infarctgebied een ernstige (veroorzaker van ischemie) en een niet ernstige stenoses te onderscheiden, De beste cut-off waarde voor FFR bleek  $<0.79$  te zijn, hetgeen in overeenstemming is met eerdere onderzoeken en nogmaals onderstreept dat er geen sprake is van een verhoogde MR in een infarct gebied.

Samenvattend kunnen we stellen dat gecombineerde stroom en drukmetingen toelaten en meer in het bijzonder, de v-dp relatie en de  $dp_{v50}$ , om met grote precisie de ernst van een vernauwing in een bloedvat vast te stellen. Alvorens dat dit routinematig kan worden toegepast moeten evenwel nog een aantal stappen genomen worden: tegenwoordig is het mogelijk om zowel stroomsnelheid en druk te meten met 1 enkele draad. Gezien het feit dat een enkele draad de doorstroming in een vernauwing minder belemmert dan 2 draden, dient de beste  $dp_{v50}$  cutoff waarde opnieuw bepaald te worden en deze waarde dient getest en vergeleken te worden in een prospectief onderzoek. Software dient ontwikkeld te worden om online de  $dp_{v50}$  te kunnen bepalen. Diezelfde (enkele) draad zou het tegelijkertijd ook mogelijk maken om de MR van het betreffende bloedvat te meten.

Kortom, gecombineerde flow en druk metingen kunnen een enorme schat aan informatie over de coronaire circulatie geven.