

Validatie van compound strain imaging voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische carotis plaques bij asymptomatische patiënten

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Eveline van der Kolk

Studentnummer: 2208063

Begeleiders: Rik Hansen & Lars de Bekker

Opdrachtgever: Chris de Korte - Radboudumc Nijmegen

Datum: Juni 2016

Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. In opdracht van prof. dr. ir. Chris de Korte, hoofd van het Medical Ultrasound Imaging Centre (MUSIC) van het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc) te Nijmegen, is onderzoek verricht naar de validatie van de compound strain imaging techniek voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische carotis plaques bij asymptomatische patiënten. Dit is gedaan door compound strain imaging parameters te correleren met de plaque samenstelling volgens Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Bij deze wil ik graag drs. Inge van den Munckhof bedanken voor het verzamelen van de onderzoeksdata en het beantwoorden van de vele vragen, dr. Anton Meijer voor het beoordelen van de MRI-data en prof. dr. ir. Chris de Korte voor het regelen van een aantal zaken omtrent mijn afstudeeronderzoek. In het bijzonder wil ik dr. ir. Rik Hansen bedanken voor de fijne begeleiding, kennis en feedback, maar vooral voor de vele uren die hij samen met mij in de compound strain imaging analyse heeft gestoken. Ook wil ik mijn begeleider vanuit Fontys, Lars de Bekker Msc., bedanken voor de prettige begeleiding, steun en feedback gedurende de afstudeerperiode.

Tot slot wil ik mijn familie, vrienden en medestudenten bedanken die een bijdrage hebben geleverd aan het tot stand komen van dit onderzoeksverslag.

Eveline van der Kolk

Nijmegen, juni 2016

Samenvatting

Achtergrond

Niet-invasieve diagnostische beeldvormende technieken zijn van belang bij het opsporen van kwetsbare plaques voor de preventie van een herseninfarct. Het doel van dit onderzoek is het valideren van compound strain imaging voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische carotis plaques bij asymptomatische patiënten, door compound strain imaging parameters te correleren met plaque samenstelling volgens Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Methode

Compound strain imaging is uitgevoerd bij 51 carotis plaques van 31 deelnemers. De mediaan van de radiale strain (vervorming in radiale richting) waarden in het gebied tot 1 mm vanaf de lumen rand en het percentage van de radiale strain waarden in 1 mm vanaf de lumen rand groter dan 0,5% zijn gemeten in elke plaque. Bij deze deelnemers is ook een MRI van de carotiden gemaakt voor het bepalen van de plaque componenten (vetrijke kern, intra-plaque bloedingen, calcificaties en aspecifiek/fibreus weefsel) en het classificeren van de plaques als stabiel of kwetsbaar.

Resultaten

De mediaan strain en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain bleken niet significant hoger in kwetsbare plaques dan in stabiele plaques ($p = 0,874$; $p = 0,784$). Voor geen van de vier plaque componenten was de mediaan strain of het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain significant afwijkend ten opzichte van de andere plaque componenten ($p = 0,432$; $p = 0,257$).

Conclusie

Het huidige onderzoek heeft compound strain imaging niet kunnen valideren voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische plaques bij asymptomatische patiënten. Er is geen correlatie gevonden tussen de resultaten van compound strain imaging en MRI. Verdere optimalisatie van de compound strain imaging techniek is noodzakelijk voordat de techniek van klinisch toegevoegde waarde kan zijn in gebruik bij asymptomatische patiënten.

Abstract

Background

Non-invasive diagnostic imaging techniques are important for the detection of vulnerable plaques to be able to prevent stroke. The aim of this study was to validate compound strain imaging for measuring vulnerability of atherosclerotic carotid plaques in asymptomatic patients, by correlating compound strain imaging parameters with the plaque composition determined by Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Method

Compound strain imaging was performed in 51 carotid plaques from 31 participants. The median of the radial strain (deformation in radial direction) values in the area up to 1 mm from the luminal border and the percentage of the radial strain value in 1 mm from the luminal border above 0.5% were measured in each plaque. MRI of the carotid arteries was performed on the same participants to determine the plaque components (lipid-rich core, intra-plaque haemorrhage, calcifications and nonspecific/fibrous tissue) and to classify the plaques as stable or vulnerable.

Results

The median strain and the percentage area with more than 0.5% strain were not significantly higher in vulnerable plaques than in stable plaques ($p = 0.874$; $p = 0.784$). For neither of the four plaque components the median strain or the percentage area with more than 0.5% strain was significantly different from the other plaque components ($p = 0.432$; $p = 0.257$).

Conclusion

The present study was not able to validate compound strain imaging for measuring vulnerability of atherosclerotic carotid plaques in asymptomatic patients. No correlation was found between compound strain imaging results and MRI. Further optimization of the compound strain imaging technique is necessary in order to make the technique of clinical use in asymptomatic patients.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	5
1. Inleiding	6
2. Methode	9
2.1 Onderzoeksdesign.....	9
2.2 Onderzoekspopulatie.....	9
2.3 Meetinstrumenten	9
2.4 Dataverzameling.....	9
2.5 Data-analyse	10
2.6 Ethische paragraaf	12
3. Resultaten	13
4. Discussie	16
5. Conclusie.....	19
Literatuurlijst	20
Bijlagen	I
Bijlage 1. Compound strain imaging protocol.....	II
Bijlage 2. MRI protocol	IV
Bijlage 3. Parameters MRI sequenties	VI
Bijlage 4. Overeenkomst overdracht rechten	VII
Bijlage 5. Klinische kenmerken deelnemers.....	VIII

1. Inleiding

Een beroerte of cerebro vasculair accident (CVA) is een van de hoofdoorzaken van sterfte wereldwijd (1–3) en is verantwoordelijk voor 12% van de sterfgevallen als gevolg van hart- en vaatziekten in Europa (4). De kans op het krijgen van een CVA neemt toe met de leeftijd (5,6), waarbij mannen boven de 45 jaar een hoger risico hebben op het krijgen van een CVA dan vrouwen (6). Een CVA is in 87% van de gevallen ischemisch (herseninfarct) (7), hiervan wordt 20-25% veroorzaakt door het openscheuren van atherosclerotische plaques in de carotiden (7,8).

Het ontstaan van atherosclerose begint met de vorming van fatty streaks, een ophoping van lipoproteïnen, macrofagen en witte bloedcellen in de binnenste laag van de vaatwand (de intima) (9,10). Deze fatty streaks kunnen verdwijnen of zich ontwikkelen tot stabiele of tot kwetsbare plaques (9,10). Stabiele plaques hebben geen of een kleine vetrijke kern (9) met daarin een klein aantal macrofagen en worden gescheiden van het bloed door een dikke fibreuze kap (1,9,10). Kwetsbare plaques daarentegen worden gekenmerkt door een grote vetrijke kern die van het bloed gescheiden wordt door een dunne fibreuze kap (1,3,5,9–12). Daarnaast kenmerken kwetsbare plaques zich door infiltratie van een groot aantal macrofagen (5,9–12), inflammatie, intra-plaque bloedingen en neovascularisatie (1,3,5). De dunne kap van kwetsbare plaques kan openscheuren wanneer deze de kracht als gevolg van de pulserende bloedstroom niet kan weerstaan (3,10,12). De inhoud van de vetrijke kern komt hierdoor in contact met de bloedstroom en kan een trombus vormen (3,5,10). Wanneer dit proces plaatsvindt in de arteria carotis interna (ACI) kan de trombus vastlopen in een arterie in de hersenen, waardoor een ischemisch CVA ontstaat (10).

De beoordeling van atherosclerotische plaques wordt veelal gedaan door het bepalen van de ernst van de stenose door middel van Doppler-echografie (1,5,13). De laatste jaren blijkt echter dat de samenstelling en eigenschappen van atherosclerotische plaques belangrijker zijn voor het bepalen van het risico op een ischemisch CVA dan de grootte van de stenose (3,5). Het is daarom van belang dat de samenstelling van plaques goed beoordeeld kan worden om kwetsbare plaques op te sporen voordat deze openscheuren, zodat tijdig gestart kan worden met preventieve behandelingen (medicatie, lichaamsbeweging en dieet (14)) om het risico op een ischemisch CVA te verkleinen (1,3,10,11).

Verschillende invasieve en niet-invasieve beeldvormende technieken, zoals Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET) en echografie, zijn onderzocht voor het karakteriseren van atherosclerotische plaques in de carotiden (15). Tot nu toe blijkt MRI de meest betrouwbare niet-invasieve beeldvormende techniek voor het identificeren en kwantificeren van plaque componenten (1,15). MRI kan bijna alle kenmerken van plaques nauwkeurig karakteriseren, zoals de omvang, samenstelling, oppervlaktegesteldheid, ontstekingen en neovascularisatie. Daarnaast blijkt MRI een goed reproduceerbare techniek voor het karakteriseren van plaque in de carotiden (1). Ondanks de goede prestaties heeft MRI een aantal nadelen. De kosten

voor MRI zijn hoog en de onderzoeken vereisen een lange onderzoekstijd, waardoor MRI minder geschikt is voor screening en follow-up van patiënten (1,3,15). Echografie daarentegen is snel, relatief goedkoop, op grote schaal beschikbaar en daardoor geschikter voor screening, monitoren en de follow-up van grote patiëntenpopulaties (1,15). Door middel van standaard Brightness-mode (B-mode) en Doppler echografie kunnen de geometrie, de grootte van plaques en de mate van stenose bepaald worden. Het is echter niet mogelijk om hiermee de samenstelling van plaques te bepalen (5).

Een speciale techniek binnen de echografie is echo elastografie of strain imaging (1,10,16). Deze techniek is oorspronkelijk ontwikkeld voor het detecteren van pathologische veranderingen in de elasticiteit van weefsel als gevolg van tumoren (1,16). Het principe van strain imaging is gebaseerd op het feit dat zachte weefsels onder dezelfde kracht een grotere vervorming laten zien dan harde/stijve weefsels (1,5,11,16). Bij deze techniek worden externe weefselcompressies op de te onderzoeken structuur toegepast, wat strain (vervorming) in het weefsel veroorzaakt. Door tijdens deze weefselcompressies een serie echobeelden op te nemen, kan een beeld van de vervorming worden gemaakt (3,11,16). Op deze manier wordt indirect informatie verkregen over de stijfheid van het weefsel en kunnen zachte van harde weefsels worden onderscheiden (5).

Recent zijn verschillende varianten op de strain imaging techniek geïntroduceerd voor het detecteren van de eigenschappen en samenstelling van plaques in bloedvaten (9,11). Bij deze technieken wordt, in plaats van externe weefselcompressie, gebruik gemaakt van strain die ontstaat als gevolg van de pulserende bloedstroom en de daarbij behorende variaties in de bloeddruk (9,10). Diverse studies beschrijven nieuwe technieken voor strain imaging in het longitudinale scanvlak, waarbij het bloedvat en de plaque in lengtedoorsnede worden afgebeeld. De strain wordt hierbij alleen in axiale richting (langs de as van de geluidsbundel en loodrecht op de vaatwand) bepaald (9,11). Plaque bevindt zich echter niet altijd in de delen van het vat die af te beelden zijn in deze lengtedoorsnede, maar kan zich op elke willekeurige plek van de omtrek in de intima bevinden (9). In een artikel van Hansen et al. (9) wordt een nieuwe niet-invasieve techniek beschreven, compound strain imaging, die het mogelijk maakt strain nauwkeurig in axiale en laterale richting (loodrecht op de geluidsbundel) te meten (9). Hierdoor kan in een transversale dwarsdoorsnede strain binnen de vaatwand over de gehele omtrek bepaald worden (radiale strain). Dit is mogelijk door onder drie verschillende hoeken radio frequente echodata te verzamelen (9,11,12).

De compound strain imaging techniek is tot nu toe alleen onderzocht bij een kleine groep patiënten met een zeer ernstige stenose ($> 70\%$ (17)), waarbij in de meeste gevallen al een ischemisch CVA had plaatsgevonden (symptomatische patiënten) (9). De techniek bleek bij deze patiëntenpopulatie veelbelovend (9). Om de compound strain imaging techniek te kunnen generaliseren is onderzoek bij patiënten in een vroeger stadium van atherosclerose (asymptomatische patiënten) van belang. Daarnaast is onderzoek bij een grotere patiëntenpopulatie gewenst om de techniek te valideren voor gebruik als preventieve diagnostische beeldvormende techniek (9,11).

Het doel van dit onderzoek is het valideren van compound strain imaging voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische carotis plaques bij asymptomatische patiënten, door compound strain imaging parameters te correleren met plaque samenstelling volgens Magnetic Resonance Imaging.

2. Methode

2.1 Onderzoeksdesign

Dit kwantitatieve diagnostische onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Medical Ultrasound Imaging Centre (MUSIC), onderdeel van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc) te Nijmegen. Dit onderzoek maakt deel uit van een grotere studie naar de rol van de darmflora en chronische ontstekingen op het risico van hart- en vaatziekten bij mensen met obesitas (NBS-NIMA 3). De NBS-NIMA 3 studie is gesubsidieerd door Cardiovasculair Onderzoek Nederland (CVON) en valt onder het protocol ID NI34462.091.10.

2.2 Onderzoekspopulatie

De deelnemers voor dit onderzoek zijn geselecteerd uit de NBS-NIMA 3 studie. Zowel mannelijke als vrouwelijke deelnemers, waarbij zowel een compound strain imaging onderzoek als een MRI onderzoek van de carotiden is uitgevoerd, zijn geïnccludeerd. Exclusiecriteria zijn: artefacten op de MRI of echografie in het carotis gebied, een maximale plaquedikte kleiner dan 2,0 mm en het niet kunnen bepalen van een diametercurve voor minimaal één volledige hartcyclus bij de strain imaging analyse.

2.3 Meetinstrumenten

Voor dit onderzoek zijn twee meetinstrumenten gebruikt. Het eerste meetinstrument betreft echografie, waarbij gebruik is gemaakt van de compound strain imaging techniek. Met behulp van deze techniek is de vervorming van atherosclerotische plaques in de carotiden bepaald. Het echografie onderzoek is uitgevoerd door middel van een Samsung Medison Accuvix V10 echo-systeem (Seoul, Zuid-Korea) met een Samsung L5-13IS lineaire array transducer.

Het tweede meetinstrument is MRI. Door middel van MRI is de samenstelling van atherosclerotische plaques in de carotiden bepaald. Voor het MRI onderzoek is gebruik gemaakt van een Siemens Healthcare 3.0 T MAGNETOM Skyra MRI scanner (Erlangen, Duitsland). Om tijdens het scannen signaal te ontvangen is een Machnet Phased Array Carotid Coil (Eelde, Nederland) met 4 kanalen gebruikt.

2.4 Dataverzameling

2.4.1 Compound Strain Imaging

Het compound strain imaging onderzoek is volgens protocol uitgevoerd met de deelnemer in rugligging. Het onderzoeksprotocol is weergegeven in bijlage 1. Volgens protocol is de bloeddruk voor en na het onderzoek twee maal gemeten aan de rechter arm. Tijdens dit onderzoek is de bloeddruk gemeten nadat de deelnemer 10 minuten heeft stil gelegen, aan de rechter arm, met een manuele Welch Allyn bloeddrukmeter (Hechingen, Duitsland). Het compound strain imaging protocol is gebaseerd op het artikel van Hansen et al. (9).

2.4.2 Magnetic Resonance Imaging

Voor het MRI onderzoek is de deelnemer in rugligging met het hoofd richting de gantry gepositioneerd, waarna de speciale carotiden coil is aangesloten. Volgens protocol zijn lokalisatoren en een vijftal sequenties gescand. Het scanprotocol en de bijbehorende parameters zijn weergegeven in bijlage 2 en 3. De gebruikte sequenties zijn gebaseerd op het artikel van Saam et al. (8).

2.5 Data-analyse

De compound strain imaging en MRI data zijn onafhankelijk van elkaar door verschillende personen geanalyseerd, zonder kennis over de resultaten van de andere data-analyse.

2.5.1 Compound Strain Imaging

De compound strain imaging data zijn geanalyseerd door de onderzoeker, die getraind is in het uitvoeren van de data-analyse. De onderzoeker is gecontroleerd door een expert met 9 jaar ervaring in het analyseren van strain imaging data. De compound strain imaging analyse is uitgevoerd aan de hand van de methodiek zoals beschreven in het artikel van Hansen et al. (9).

Voor het analyseren van de compound strain imaging data is gebruik gemaakt van MATLAB versie R2015b, een technische softwareomgeving ontwikkeld door The MathWorks (Natick, Massachusetts, USA). MUSIC heeft een speciale strain imaging software ontwikkeld die ingeladen is in MATLAB. Deze strain imaging software is opgebouwd uit drie onderdelen. In deel één zijn de waarden voor systole en diastole ingevoerd en is geselecteerd welk gebied en welk tijdsdeel van de drie seconden aan data bruikbaar is voor analyse. Vervolgens is de verplaatsing tussen de frames voor dit deel van de data bepaald. In deel twee zijn systole, diastole en het aantal cycli bepaald aan de hand van een diameter grafiek. Ook is in dit deel het bloedvat met plaque, de region of interest (ROI), handmatig ingetekend. Tijdens deel drie is de vervorming van systole naar diastole bepaald. Na het doorlopen van de drie onderdelen zijn de volgende resultaten berekend: de procentuele diameterverandering van de diameter gemeten tussen de adventitia's van de boven en onderwand en van de diameter gemeten tussen de intima's over een hartcyclus, de mediaan van de radiale strain waarden in het gebied tot 1 mm vanaf de lumen rand, het percentage van de radiale strain waarden in 1 mm vanaf de lumen rand die groter zijn dan 0,5%. Het is aangetoond dat met de mediaan en de 0,5% waarde goed onderscheid gemaakt kan worden tussen vet en fibreus weefsel in plaques (9). Aangenomen is dat hoe groter de mediaan strain en het percentage oppervlakte met meer dan > 0,5% strain zijn, hoe kwetsbaarder de plaque is.

2.5.2 Magnetic Resonance Imaging

De data-analyse van de MRI bestaat uit twee delen en is uitgevoerd aan de hand van een artikel van Cappendijk et al. (17), Kwee et al. (18) en een artikel van Yuan et al. (13). Tijdens deel één is de MRI data geanalyseerd door middel van Vessel Mass Spectrometry Software (MASS) versie 2009-EPX, een analytisch software systeem ontwikkeld door Medis Specials (Leiden, Nederland). Met behulp van dit programma zijn op de T2-gewogen sequentie per plak twee contouren ingetekend. De eerste contour is de buitenrand van de vaatwand (contour 1), de tweede contour betreft het lumen (contour

2). Het programma heeft vervolgens per plak de oppervlakte (mm²), de intensiteit (au), het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) over alle plakken voor contour 1 en 2 berekend. Ook is het volume (ml) bepaald. Hetzelfde heeft het programma berekend voor de vaatwand. De oppervlakte van de vaatwand is bepaald door het verschil te nemen tussen contour 2 en contour 1. Deel één is geanalyseerd door een AIOS, die getraind is in het uitvoeren van de data-analyse. Tijdens deel twee zijn de MRI data beoordeeld op de aanwezigheid van een vetrijke kern, intra-plaque bloedingen, calcificaties en fibreus weefsel. Een radioloog met 11 jaar ervaring in het analyseren van MRI data heeft deze plaque componenten per MRI sequentie beoordeeld aan de hand van de signaalintensiteit. De MRI data zijn beoordeeld in IMPAX, een digitaal opslagsysteem voor diagnostische beelden ontwikkeld door AGFA Healthcare (Mortsel, België). In tabel 1 zijn per sequentie de signaalkarakteristieken voor de verschillende plaque componenten weergegeven.

Tabel 1. Signaalkarakteristieken van plaque componenten op MRI sequenties (13)*

Plaque componenten	T1-gewogen	T2-gewogen
Vetrijke kern	Hyperintens	Hyperintens
Intra-plaque bloedingen	Hyperintens	Hypo- of isointens
Calcificaties	Hypointens	Hypointens
Aspecifiek / Fibreus weefsel	Hypo- of isointens (inhomogeen)	Hyperintens

MRI = Magnetic Resonance Imaging, * De signaalintensiteit van de verschillende plaque componenten ten opzichte van de signaalintensiteit van de musculus sternocleidomastoideus.

2.5.3 Statistiek

De compound strain imaging en MRI data zijn geanalyseerd door middel van beschrijvende en toetsende statistiek. Hierbij is gebruik gemaakt van het computerprogramma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versie 20 van IBM Business Analytics (Armonk, New York, USA).

De afhankelijke variabelen zijn de mediaan van de radiale strain waarden in het gebied tot 1 mm vanaf de lumen rand en het percentage van de radiale strain waarden in 1 mm vanaf de lumen rand die groter zijn dan 0,5%. De onafhankelijke variabelen zijn de plaque componenten: een vetrijke kern, intra-plaque bloedingen, calcificaties en aspecifiek/fibreus weefsel.

2.5.3.1 Beschrijvende statistiek

Door middel van een histogram en de Shapiro-Wilk toets zijn de geanalyseerde compound strain imaging en MRI data getoetst op normale verdeling. Bij een normale verdeling van de data is het gemiddelde en de SD bepaald. Bij niet normaal verdeelde data zijn de mediaan en interkwartielafstand weergegeven in een boxplot.

2.5.3.2 Toetsende statistiek

De geanalyseerde compound strain imaging en MRI data zijn aan elkaar getoetst om te bepalen of er een verband bestaat tussen de strain waarden en de MRI gebaseerde plaque samenstelling. De compound strain imaging parameters, de mediaan strain en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain, zijn apart van elkaar getoetst aan de kwetsbaarheid van de plaque en de plaque componenten volgens MRI. De plaques zijn gedefinieerd als stabiel bij calcificaties en aspecifiek/fibreus weefsel en kwetsbaar bij intra-plaque bloedingen en een vetrijke kern (1).

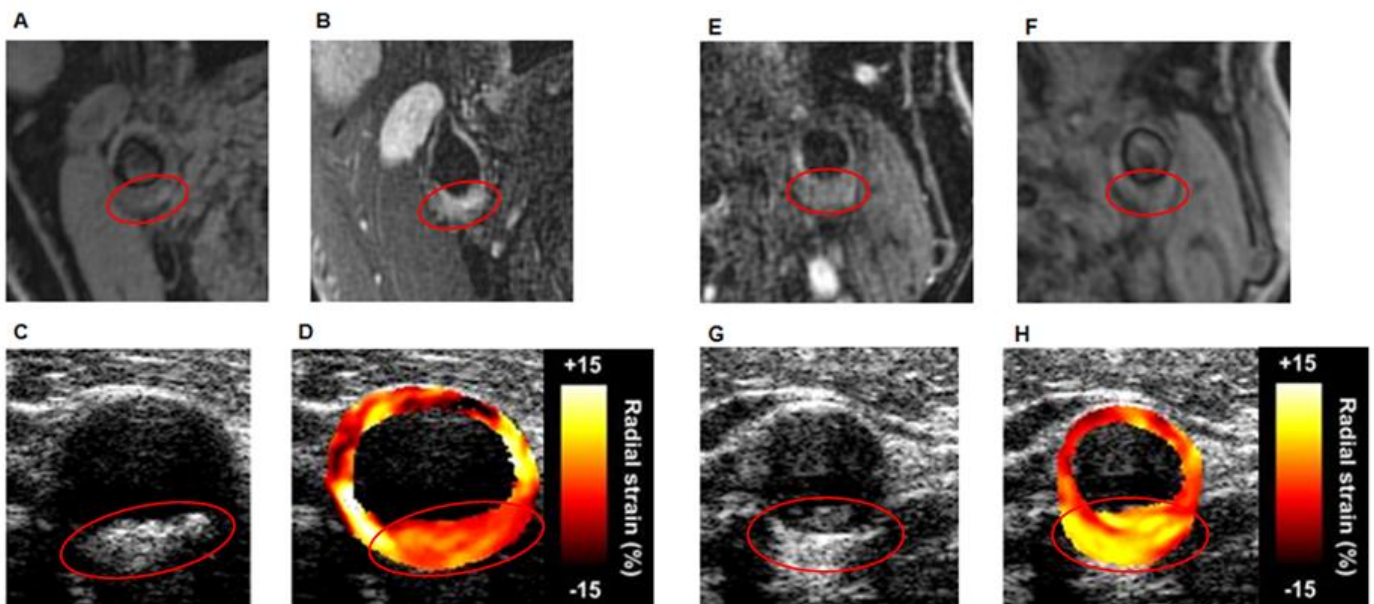
Voor het toetsen van beide compound strain imaging parameters aan de kwetsbaarheid van de plaque is bij een normale verdeling van de data de ongepaarde t-test gebruikt. Bij niet normaal verdeelde data is de Mann-Whitney U-test gebruikt. Voor het toetsen van beide compound strain imaging parameters aan de plaque componenten is bij een normale verdeling van de data de One-way ANOVA test gebruikt. Bij niet normaal verdeelde data is de Kruskal-Wallis test gebruikt. Een p-waarde gelijk aan of kleiner dan 0,05 is beschouwd als statistisch significant.

2.6 Ethische paragraaf

Dit onderzoek valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en is daarom vooraf ter goedkeuring voorgelegd aan de Commissie Mensgebonden Onderzoek (CMO) regio Arnhem-Nijmegen. Door middel van een informed consent, die getekend is bij aanvang van het eerste onderzoek, stemt de kandidaat toe op vrijwillige basis deel te nemen aan dit onderzoek. Deelnemers konden zich op elk gewenst moment terugtrekken van deelname, zonder enige consequenties. In dat geval zijn alle onderzoeksdata vernietigd. De persoonsgegevens en onderzoeksdata zijn anoniem verwerkt en opgeslagen in een database waarin de deelnemers anoniem zijn gecodeerd. Alleen de hoofdonderzoeker heeft toegang tot de persoonsgegevens van de deelnemers. In bijlage 4 is de overeenkomst overdracht rechten met betrekking tot dit onderzoek bijgevoegd.

3. Resultaten

Een voorbeeld van een stabiele plaque in de rechter bifurcatie is weergegeven in figuur 1 (A-D). Op de MRI is de plaque op de T1-gewogen sequentie (Fig. 1A) beoordeeld als isointens en op de T2-gewogen sequentie (Fig. 1B) beoordeeld als hyperintens. In figuur 1 (C-D) zijn de corresponderende strain imaging beelden weergegeven. Gebieden met een rode kleur tonen weinig strain, wat kan duiden op stabiele plaque componenten (zoals calcificaties en aspecifiek/fibreus weefsel). Een gele kleur toont daarentegen gebieden aan met veel strain, welke geassocieerd kunnen worden met kwetsbare plaque componenten (zoals intra-plaque bloedingen en een vetrijke kern). De strain imaging beelden tonen in de plaque (aangeduid met de rode cirkel in Fig. 1A-D) weinig strain. De mediaan strain voor deze doorsnede was -0,78% en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain was 25,74%.



Figuur 1. Voorbeeld van een stabiele plaque (A-D) en een kwetsbare plaque (E-H). De plaques zijn aangeduid met een rode cirkel. (A en G) T1-gewogen MRI sequentie. (B en H) T2-gewogen MRI sequentie. (C en G) B-mode echografie beeld van de plaque. (D en H) Strain imaging beeld van de plaque. MRI = Magnetic Resonance Imaging.

In figuur 1 (E-H) is een voorbeeld van een kwetsbare plaque in de bifurcatie van de linker carotis weergegeven. De plaque is op de MRI op de T1-gewogen sequentie (Fig. 1E) beoordeeld als hyperintens en op de T2-gewogen sequentie (Fig. 1F) eveneens beoordeeld als hyperintens. De corresponderende strain imaging beelden zijn weergegeven in figuur 1 (G-H). De plaque (aangeduid met de rode cirkel in Fig. 1E-H) toont op de strain imaging beelden veel strain. De mediaan strain voor deze doorsnede is 0,43% met een percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain van 48,61%.

Zesenzeventig plaques voldeden aan de inclusiecriteria (compound strain imaging onderzoek en MRI onderzoek van de carotiden) voor dit onderzoek. Zestien plaques hiervan zijn geëxcludeerd vanwege een maximale plaquedikte kleiner dan 2,0 mm. Bij twee plaques kon geen diametercurve worden bepaald bij de strain imaging analyse en drie plaques zijn niet afgebeeld op de MRI. Verder zijn vier plaques geëxcludeerd door de slechte beeldkwaliteit op de echografie of MRI als gevolg van artefacten. In totaal zijn 51 plaques van 31 deelnemers geanalyseerd voor dit onderzoek. De klinische kenmerken van de deelnemers zijn weergegeven in bijlage 5.

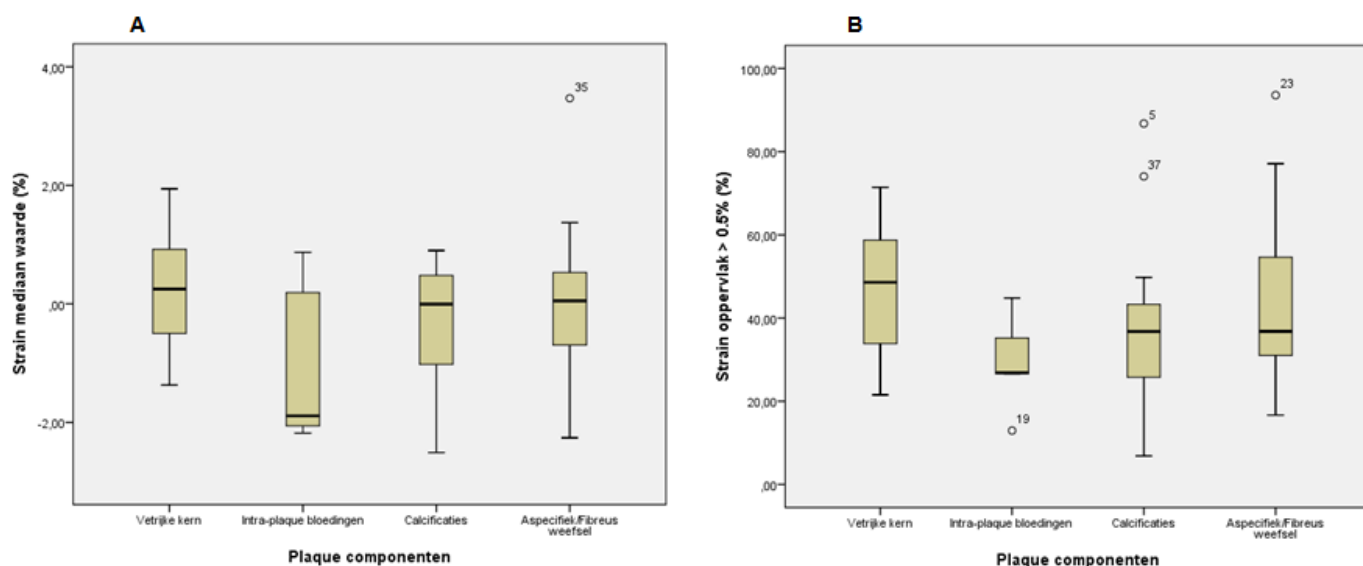
Bij de deelnemers zijn rechts 25 plaques en links 26 plaques gemeten. Veertig plaques zijn gemeten in de bifurcatie, twee plaques in de arteria carotis communis (ACC) en negen plaques in de arteria carotis interna (ACI). Van de 51 plaques zijn op de MRI 37 plaques beoordeeld als stabiele plaques en 14 plaques beoordeeld als kwetsbare plaques. De mediaan strain en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain zijn niet significant hoger in kwetsbare plaques dan in stabiele plaques (Mann-Whitney, $p = 0,874$; $p = 0,784$), zie tabel 2.

Tabel 2. Kenmerken kwetsbaarheid volgens compound strain imaging en MRI

Compound strain imaging parameters:	Stabiele plaques (n = 37)	Kwetsbare plaques (n = 14)	p-waarde
Mediaan strain (%)**	-0,11±1,13*	-0,23±1,29*	0,874
Percentage strain (%)***	40,97±19,96*	41,30±17,50*	0,784

MRI = Magnetic Resonance Imaging, n = aantal, * Gemiddelde en standaarddeviatie, ** Mediaan van de radiale strain waarden in het gebied tot 1 mm vanaf de lumen rand, *** Percentage van de radiale strain waarden in 1 mm vanaf de lumen rand groter dan 0,5%.

In figuur 2 zijn in boxplots de plaque componenten afgezet tegen beide compound strain imaging parameters.



Figuur 2. Boxplots: de strain mediaan waarde (A) en het percentage strain oppervlak > 0,5% (B) weergegeven als functie van de plaque componenten.

Voor geen van de vier plaque componenten zijn de mediaan strain en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain significant afwijkend ten opzichte van de andere plaque componenten (Kruskal Wallis, $p = 0,432$; $p = 0,257$), zie tabel 3.

Tabel 3. Kenmerken plaque componenten volgens compound strain imaging en MRI

Compound strain imaging parameters:	Vetrjke kern (n = 9)	Intra-plaque bloedingen (n = 5)	Calcificaties (n = 14)	Aspecifiek / Fibreus weefsel (n = 23)	p-waarde
Mediaan strain (%)**	0,25 (-0,50 / 0,92)*	-1,89 (-2,06 / 0,19)*	0,001 (-0,89 / 0,45)*	0,05 (-0,70 / 0,53)*	0,432
Percentage strain (%)***	48,61 (33,86 / 58,74)*	26,84 (26,57 / 35,20)*	36,75 (26,76 / 42,86)*	36,78 (31,01 / 54,62)*	0,257

MRI = Magnetic Resonance Imaging, n = aantal, * Mediaan en interkwartiel waarden, ** Mediaan van de radiale strain waarden in het gebied tot 1 mm vanaf de lumen rand, *** Percentage van de radiale strain waarden in 1 mm vanaf de lumen rand groter dan 0,5%.

4. Discussie

Het doel van dit onderzoek is het valideren van compound strain imaging voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische carotis plaques bij asymptomatische patiënten, door compound strain imaging parameters te correleren met plaque samenstelling volgens MRI.

Uit dit onderzoek blijkt dat de mediaan strain en het percentage oppervlak met meer dan 0,5% strain in kwetsbare plaques niet significant hoger zijn dan in stabiele plaques ($p = 0,874$, $p = 0,784$). Ook zijn de verschillen tussen de plaque componenten niet significant voor de mediaan strain ($p = 0,432$) en het percentage oppervlakte met meer dan 0,5% strain ($p = 0,257$). In de boxplots is een trend in stijging van de mediaan te zien, de mediaan is bij aspecifiek/fibreus weefsel en calcificaties ongeveer gelijk en ligt hoger bij een vetrijke kern. Opvallend is dat de mediaan van intra-plaque bloedingen voor beide compound strain imaging parameters een stuk lager ligt dan voor de rest van de plaque componenten en zelfs negatieve strain laat zien.

Uit de literatuur blijkt dat in kwetsbare plaques een hogere strain gemeten wordt dan in stabiele plaques (1,9,15). In het onderzoek van Huang et al. (1) wordt carotis elastography eveneens vergeleken met MRI. Anders dan in dit onderzoek gebruikt Huang et al. (1) de maximum waarde van de absolute strain rate (MASR) als parameter binnen de vaatwand voor het karakteriseren en classificeren van atherosclerotische plaques (1). Ook wordt in het onderzoek van Huang et al. (1) de strain gemeten in de lengterichting van het vat in plaats van in de transversale dwarsdoorsnede van het vat, zoals in dit onderzoek. Uit de statistische analyse van Huang et al. (1) komt naar voren dat de MASR significant hoger is in kwetsbare plaques dan in stabiele plaques ($p < 0,0001$) (1). Deze bevindingen komen echter niet overeen met de bevindingen van dit onderzoek. Dit zou deels verklaard kunnen worden door het verschil in parameterdefinitie. In het onderzoek van Huang et al. (1) wordt namelijk gekeken naar de absolute strain waarden. Als in dit onderzoek ook gekeken zou worden naar de absolute strain waarden wordt het min teken achterwege gelaten en zouden de plaques met intra-plaque bloedingen een hogere strain vertonen dan plaques met een vetrijke kern, calcificaties of aspecifiek/fibreus weefsel. Dit zou wel overeen komen met de bevindingen uit het onderzoek van Huang et al. (1). Dat in dit onderzoek negatieve strain gemeten wordt zou mogelijk verklaard kunnen worden doordat de strain in radiale richting gemeten wordt. Rondom de bifurcatie is de anatomie complex en niet altijd circulair, omdat de ACC splitst in de ACI en de arteria carotis externa (ACE), waardoor het niet duidelijk is ten opzichte van welk punt de radiale richting gedefinieerd moet worden (19). Daarnaast is het mogelijk dat de strain waarden ook daadwerkelijk negatief zijn doordat bij de bifurcatie de ACI en ACE tegen elkaar in bewegen en dit tot negatieve waarden kan leiden (19). De strain waarden kunnen ook negatief zijn als gevolg van meetfouten die veroorzaakt worden door out-of-plane motion (beweging van het vat in de lengterichting) (20) of een te lage signaalintensiteit. Dit laatste is te zien in het voorbeeld van een stabiele plaque (Fig. 1D). Rechts en links onder (op 4 en 8 uur) is het signaal te laag om strain waarden voor te bepalen, wat resulteert in te hoge of te lage strains. Een andere mogelijke verklaring voor dit verschil in bevindingen zou

kunnen zijn dat 40 van de 51 gemeten plaques met compound strain imaging zijn gemeten in de bifurcatie regio. Aangezien de compound strain imaging techniek de vervorming in radiale richting meet en de vervorming in de bifurcatie regio niet zuiver radiaal is (20), zou de strain verkeerd gemeten kunnen zijn. Ondanks dat er geen significant verschil is gevonden in strain waarden tussen kwetsbare en stabiele plaques, laten de voorbeelden uit figuur 1 duidelijk de verwachte relatie zien tussen de strain in het plaque gebied en de plaque samenstelling volgens MRI. Een hoge strain in de kwetsbare plaque en een lage strain in de stabiele plaque. Doordat in dit onderzoek de strain binnen de vaatwand over de gehele omtrek gemeten wordt en niet alleen in het plaque gebied, komt deze relatie niet sterk naar voren. Dat de huidige compound strain imaging techniek wel bruikbaar was bij symptomatische patiënten met een ernstige stenose, komt waarschijnlijk doordat bij deze deelnemers over de gehele omtrek plaque aanwezig was. Voor asymptomatische patiënten wordt aanbevolen om de strain waarden alleen te bepalen voor het gebied met de plaque.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat de compound strain imaging en MRI data blind van elkaar zijn geanalyseerd, waardoor de resultaten niet onbewust zijn beïnvloed. Ook zijn de MRI data beoordeeld door een radioloog met 11 jaar ervaring en is de strain imaging analyse gecontroleerd door een expert met 9 jaar ervaring in het analyseren van strain imaging data, wat de betrouwbaarheid van dit onderzoek ten goede komt. Een ander sterk punt is dat de onderzoeken zijn uitgevoerd bij asymptomatische patiënten waardoor de resultaten generaliseerbaar zijn voor de praktijk. De compound strain imaging techniek is namelijk tot nu toe alleen onderzocht bij symptomatische patiënten met een zeer ernstige stenose (> 70%) (9).

Een beperking van dit onderzoek is dat bij het compound strain imaging onderzoek geen gebruik is gemaakt van color Doppler. Door middel van color Doppler kan onderscheid worden gemaakt tussen het lumen, waar het bloed stroomt, en waar de vaatwand begint (9). Hierdoor kan de ROI bij de strain imaging analyse nauwkeuriger ingetekend worden (9). Een andere beperking is dat bij het MRI onderzoek geen gebruik is gemaakt van contrastmiddel. Uit de literatuur blijkt dat door gebruik van contrastmiddel bij T1-sequenties de grootte van de vetrijke kern en inflammatie in de plaque bepaald kan worden (8). Doordat bij dit onderzoek geen contrastmiddel is gebruikt, kon aan de hand van de signaalintensiteit alleen bepaald worden of er een vetrijke kern aanwezig was, waarbij het niet mogelijk was om de grootte van de vetrijke kern te bepalen. De plaques met signaalkarakteristieken passend bij een vetrijke kern zijn in dit onderzoek beschouwd als kwetsbare plaques. Stabiele plaques kunnen echter ook een kleine vetrijke kern bevatten (9,10), waardoor plaques in dit onderzoek mogelijk ten onrechte als kwetsbaar zijn beschouwd. Het is daarom van belang dat de grootte van de vetrijke kern bepaald kan worden. Tevens is hierdoor de definitie van kwetsbare en stabiele plaques, zoals aangenomen in dit onderzoek, niet optimaal.

Uit dit onderzoek blijkt dat de huidige compound strain imaging techniek nog niet toepasbaar is in de praktijk. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om de techniek te optimaliseren en te kunnen valideren voor gebruik bij asymptomatische patiënten.

Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is het gebruik van color Doppler, waardoor bij de strain imaging analyse het ROI nauwkeuriger ingetekend kan worden. Daarnaast zou contrastmiddel gebruikt kunnen worden bij het MRI onderzoek. Uit de literatuur blijkt dat contrastmiddel een meerwaarde heeft bij het onderscheiden van plaque componenten (8). Hierdoor kan tevens de definitie van kwetsbare en stabiele plaques specifiekier gedefinieerd worden. Een andere aanbeveling is om bij het compound strain imaging onderzoek de metingen enkel uit te voeren in een gedeelte van het vat dat zich niet in de bifurcatie regio bevindt. De compound strain imaging techniek meet strain in radiale richting, maar omdat de vervorming in de bifurcatie regio alle kanten op gaat kan de strain verkeerd worden gemeten (19). Bekend is echter dat plaques zich vooral in de bifurcatie regio ontwikkelen (13). Om toch in de bifurcatie regio te kunnen meten zou de compound strain imaging techniek naar 3D ontwikkeld kunnen worden. Door middel van 3D kan de strain in elke willekeurige richting worden gemeten, waarbij afgestapt wordt van de strain bepaling in radiale richting (20). Recent onderzoek naar de ontwikkeling van de 3D techniek toont aan dat de techniek veel minder foutieve strain waarden meet dan de 2D techniek waarbij veel out-of-plane motion optreedt (20).

5. Conclusie

Het huidige onderzoek heeft compound strain imaging niet kunnen valideren voor het meten van de kwetsbaarheid van atherosclerotische plaques bij asymptomatische patiënten. Er is geen significant verschil gevonden in de strain waarden tussen stabiele en kwetsbare plaques en ook niet in de strain waarden tussen de verschillende plaque componenten zoals bepaald met MRI. Er is dus geen overtuigende correlatie gevonden tussen de resultaten van compound strain imaging en MRI. Verdere optimalisatie van de compound strain imaging techniek is noodzakelijk voordat de techniek ook van klinisch toegevoegde waarde kan zijn in gebruik bij asymptomatische patiënten zonder ernstige stenose.

Literatuurlijst

1. Huang C, Pan X, He Q, Huang M, Huang L, Zhao X, et al. Ultrasound-Based Carotid Elastography for Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Validated by Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2015;42(2):365–77.
2. Nieuwstadt HA, Fekkes S, Hansen HHG, de Korte CL, van der Lugt A, Wentzel JJ, et al. Carotid plaque elasticity estimation using ultrasound elastography, MRI, and inverse FEA - A numerical feasibility study. *Med Eng Phys*. Elsevier Ltd.; 2015;37(8):801–7.
3. Wang ZZ, Liu NN, Zhang LF, Li XY, Han XS, Peng YQ, et al. Real-Time Elastography Visualization and Histopathological Characterization of Rabbit Atherosclerotic Carotid Arteries. *Ultrasound Med Biol*. 2015;42(1):176–84.
4. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696–705.
5. de Korte CL, Hansen HHG, van der Steen AFW. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface Focus*. 2011;1(4):565–75.
6. Vaartjes I, van Dis I, Bots ML. Feiten en Cijfers - Beroerte. *Ned Harts*. 2011;1–14.
7. Naim C, Douziech M, Therasse E, Robillard P, Giroux M, Arsenault F, et al. Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound , Computed Tomography Angiography , and Magnetic Resonance Imaging : An Overview. *Can Assoc Radiol*. 2014;275–86.
8. Saam T, Reiser MF, Nikolaou K. Imaging of the Carotid Atherosclerotic Plaque with 3T MRI Using dedicated 4-Channel Surface Coils. *Arterioscler Thromb*. 2009;107–12.
9. Hansen HHG, de Borst GJ, Bots M, Moll F, Pasterkamp G, de Korte CL. Noninvasive multi-angle ultrasound strain imaging of carotid arteries: an in vivo validation study. Under review. 2012.
10. Nicolaides A, Beach KW, Kyriacou E, Pattichis CS. Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis. *Ultrasound Carotid Bifurc Atheroscler*. 2013;9781848826(Ch 20):1–649.
11. Hansen HHG, Idzenga T, de Korte CL. Noninvasive Vascular Strain Imaging: from Methods to Application. *Curr Med Imaging Rev*. 2012;8(1):37–45.
12. Hansen HHG, Lopata RGP, de Korte CL. Noninvasive carotid strain imaging using angular compounding at large beam steered angles: Validation in vessel phantoms. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(6):872–80.
13. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Characterization and Identification of Vulnerable Lesions. *Radiology*. 2001;(6):285–99.
14. Libby P. Coronary Syndromes. *Am Hear Assoc*. 2001;365–72.
15. Naim C, Cloutier G, Mercure E, Destrempes F, Qin Z, El-Abyad W, et al. Characterisation of carotid plaques with ultrasound elastography: Feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2013;23(7):2030–41.

16. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrasound Imaging*. 1991;13:111–34.
17. Cappendijk VC, Heeneman S, Kessels AGH, Cleutjens KBJM, Schurink GWH, Welten RJTJ, et al. Comparison of single-sequence T1w TFE MRI with multisequence MRI for the quantification of lipid-rich necrotic core in atherosclerotic plaque. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1347–55.
18. Kwee RM, Teule GJJ, Van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Prins MH, Van Der Geest RJ, et al. Multimodality imaging of carotid artery plaques: 18f-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2009;40(12):3718–24.
19. Swillens A, Santis G De, Degroote J, Lovstakken L, Vierendeels J, Segers P. Accuracy of Carotid Strain Estimates From Ultrasonic Wall Tracking: A Study Based on Multiphysics Simulations and In Vivo Data. 2012;31(1):131–9.
20. Fekkes S, Swillens AES, Hansen HHG, Saris AECM, Nillesen MM, Iannaccone F, et al. 2D versus 3D cross-correlation-based radial and circumferential strain estimation using multiplane 2D ultrafast ultrasound in a 3D atherosclerotic carotid artery model. Under review. 2014.

Bijlagen

Bijlage 1. Compound strain imaging protocol

Echografie protocol – CVON In Control studie

Elastografie plaque carotiden

Uitvoerder:

Onderzoeker

Benodigdheden:

- Onderzoeksbank
- Medison Accuvix V10 echo-apparaat
- Gel
- Tissues
- USB stick, geen externe harde schijf!
- Eventuele stift om markering aan te brengen op de huid
- Pen
- Onderzoeksvel/notitiepapier

Procedure:

1. Zorg dat alle omstandigheden goed zijn (bed verschoond, kamertemperatuur 22°C).
2. Patiënt duidelijk uitleggen wat er gaat gebeuren.
3. Het te meten vat moet zich op harthoogte bevinden.
4. Het licht wordt gedempt, zodat dit een rustige omgeving is voor de proefpersoon alsmede een beter zicht op het scherm voor de echografist.
5. Zet het echo-apparaat aan middels de On/Off knop en plaats de USB in het apparaat (moet voor de meting gebeuren!) .
6. Controleer of het apparaat op radial zone staat (via probe (aan li zijde) – radial zone).
7. Voer de patiëntengegevens in: druk op 'patient', het toetsenbord zit onder het blad. Voer de gegevens in en druk op 'set'. De naam wordt nu zichtbaar boven in het beeld.
8. Indien niet recent plaats heeft gevonden of bewogen na deze meting: meet de bloeddruk 2x aan de rechter arm en noteer deze gegevens.
9. De rechter CCA (bifurcatie regio) wordt bekeken, de presets worden niet gewijzigd, eventueel kan de gain gewijzigd worden via '2D/Ref slice', echter liever niet.
10. Maak een opname in de longitudinale as: zorg dat de IMT mooi in beeld komt in de far en near wall, druk vervolgens op 'freeze' en scroll (via de muis) naar het frame dat behouden dient te worden. Druk vervolgens op 'caliber' en geef dan de bifurcatio carotis aan (in het midden van het vat), druk op 'set' en geef daarna aan waar de plaque begint (in het midden van het vat): nogmaals 'set' indrukken. Hierna wordt de afstand gemeten, noteer deze afstand. Druk

vervolgens op 'save', druk dan op 'exit' en dan op 'freeze'. Het normale beeld verschijnt weer. Houdt probe echter continu op het vat.

11. Vervolgens dient de probe vanuit deze positie 90° (transversale as) gedraaid te worden, zodat de doorsnede van de plaque zichtbaar wordt.
12. Indien de plaque goed in beeld is aan de boven een onderzijde en het vat in het midden van het beeld zit dient een DICOM opname gemaakt te worden, druk hiervoor op 'store clip'.
13. Vervolgens moet een Raw Frequency (RF) opname gemaakt worden (Multi-angle). De gain moet hiervoor op G86 staan (mogelijk middel 2D ref slice bij te draaien). Druk vervolgens op 'utility', gebruik dan de draaiknop (links) om 'radial scan' te selecteren. Druk de draaiknop in en klik op 'radial zone mode' om deze aan te zetten. Met 'radial zone focus' kan de diepte worden ingesteld (zo dat het lumen van het vat in het midden van het beeld zit) en met 'depth' kan worden ingezoomd. Het vat moet zo groot mogelijk en zo goed mogelijk in beeld worden gebracht. Met 'radial zone angle' kan de hoek ingesteld worden (maximaal instellen, maar niet meer dan 30°). Gebruik steeds dezelfde hoek.
14. Selecteer vervolgens 'RF data acquisition start' voor de opname van de film. De proefpersoon moet zijn adem inhouden en de onderzoeker houdt zijn hand zo stil mogelijk gedurende 3 seconden. Druk dan 'utility' in, gebruik de draaiknop (links) om 'radial scan' te selecteren. Druk de draaiknop in en klik op 'radial zone mode' om deze uit te zetten.
15. De gegevens worden automatisch weggeschreven naar de USB.
16. Protocol wordt herhaald voor de linker CCA.
17. Vervolgens dient de bloeddruk nog 2x aan de rechterarm gemeten te worden.

Opruimen:

- Lakens van het bed afhalen en samen met de handdoek in de was doen
- Bed opnieuw opmaken

Bijlage 2. MRI protocol

MRI protocol – CVON In Control studie

13016 – MRI Carotis

Doel: Overgewicht geeft een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Met het stijgen van het lichaamsgewicht neemt zowel de bloeddruk, de suikerspiegel als het cholesterol toe. Echter niet alle mensen met overgewicht ontwikkelen deze afwijkingen. We begrijpen nog niet goed waarom het risico op hart- en vaatziekten verschilt tussen mensen met overgewicht. Één van de mogelijke verklaringen is gelegen in de darmflora.

Bij mensen met overgewicht wordt in vergelijking met slanke mensen andere groepen bacteriën teruggevonden in de darm. Een deel van de mensen met overgewicht heeft een verhoogd risico op hart – en vaatziekten, middels dit onderzoek willen we nagaan in hoeverre de darmbacteriën daarbij een rol spelen. Daarnaast willen we onderzoeken of bepaalde soorten darmbacteriën gerelateerd zijn aan ontsteking van vetweefsel, bloed en lever, aderverkalking en hart- en vaatziekten. Om hart- en vaatziekten beter in beeld te brengen, maken we ook een MRI van de carotiden. Hierbij gaan we ons richten op plaque volume en compositie.

Aanmelden in Epic:

- Inchecken: over algemeen nog niet gedaan: naar Epic knop links boven – afspraken - radboudnummer invoeren: afspraak selecteren en onderin op inchecken klikken.
- Vervolgens de laborantenwerklIJst van de MR pakken: proefpersoon selecteren: naar groene knop: start onderzoek – rechts onder volgende stap – aangeven dat geboortedatum is gecheckt en op accepteren drukken.

MRI protocol

Patiënt inladen: browser – links op database – patient – register -> projecten – HH - de vetgedrukte punten invoeren/aanklikken: pp ligt normaliter met het hoofd eerst op de rug (head first supine). Vervolgens in het volgende vakje ook achter de vetgedrukte woorden alle gegevens invoeren. Dan exam:

1. AAHScout: start direct, wordt meteen ingeladen.
2. Localizer_hals: In transversale vlak dient het  vlak gelijk komen te staan met de neus en het  vlak juist loodrecht te komen te staan. Dan apply
3. Vessel_scout_sag: de localizer_hals inladen. In sagitale vlak het  vlak met de hals meedraaien. Dan apply.

4. Vessel_scout_cor: de vessel_scout_sag inladen en hierin het  vlak op de bifurcatie zetten.
In het transversale scherm dient het  vlak recht gezet te worden (bij het kleinere vierkantje  (terwijl SHIFT ingedrukt houdend) vastpakken en draaien). Dan apply.
5. TOF_3D_multi_slag_halsvaten_INCONTROL: vessel_scout_sag naar 1^e scherm slepen; in tweede vlak staat de vessel_scout_cor; hier het  vlak loodrecht op de vaten zetten. In het sagitale scherm het  met de vaten meedraaien. Dan apply.
6. T1_se_tra_blood_suppr_fs_INCONTROL: TOF inladen in 3^e scherm. Checken of je rond de instelling van de plaats goed is (afhankelijk waar plaque zich bevindt, over het algemeen rond de bifurcatie). Dan apply.
7. T1_tse_tra_fs_halsvaten)_INCONTROL: wordt automatisch gestart met dezelfde instelling als nummer 6.
8. T1_mpr_tra_INCONTROL: wordt automatisch gestart met dezelfde instelling als nummer 6.
9. T1_tse3d_spc_cor_halsvaten_INCONTROL: als de vessel scouts niet meer geladen zijn in scherm 1 en 2, deze hierin laden: op het  dubbelklikken, dan nummer 7 en 9 inladen. In het transversale vlak dient het  vlak op de carotiden te worden gezet. Dan apply.

Na afronden:

- Op MRS_data5: naar browser: alle beelden selecteren -> bij tabblad: transfer – export to offline – kiezen voor rdscience\\mrs_data5\ingvmun\NIMA3...
- Op IMPAX: bij transfer – archive – impax.

Afmelden in Epic:

Proefpersoon bij Epic afmelden: op proefpersoon staan: einde onderzoek – rechteronders naar volgende stap. Dan proefpersoon nog toewijzen aan Heleen Dekker, vervolgens op accepteren drukken. Laborant weghalen.

Bijlage 3. Parameters MRI sequenties

TOF_3D_multi_slag_halsvaten

Parameter	Waarde
Repetitietijd (TR)	20 ms
Echotijd (TE)	3 ms
Flip-hoek	25°
Number of excitations (NEX)	1
Plakdikte	1.0 mm
Voxel grootte	0,5x0,5x1,0 mm
Field of view (FOV)	
- read	200 mm
- phase	80.2%
Aantal plakken	4 slabs
	40 plakken/slab

T1_mpr_tra

Parameter	Waarde
TR	1020 ms
TE	4,21 ms
Inversietijd (TI)	600 ms
Flip-hoek	15°
NEX	2
Plakdikte	2,0 mm
Voxel grootte	0,3x0,3x2,0 mm
FOV	
- read	160 mm
- phase	75,0%
Aantal plakken	80

T1_se_tra_blood_suppr_fs

Parameter	Waarde
TR	800 ms
TE	13 ms
Flip-hoek	70° en 180°
NEX	1
Plakdikte	2.0 mm
Voxel grootte	0,3x0,3x2,0 mm
FOV	
- read	160 mm
- phase	75,0%
Aantal plakken	18

T1_tse3D_spc_cor_halsvaten

Parameter	Waarde
TR	750 ms
TE	22 ms
TF	47
NEX	1.8
Plakdikte	0.90 mm
Voxel grootte	0,4x0,4x0,9 mm
FOV	
- read	230 mm
- phase	100,0%
Aantal plakken	1 slab
	60 plakken/slab

T2_tse_tra_fs_halsvaten

Parameter	Waarde
TR	3000 ms
TE	62 ms
Flip-hoek	180°
Turbo Factor (TF)	13
NEX	2
Plakdikte	2.0 mm
Voxel grootte	0,3x0,3x2,0 mm
FOV	
- read	160 mm
- phase	75,0%
Aantal plakken	18

Bijlage 4. Overeenkomst overdracht rechten

OVEREENKOMST

Houdende overdracht van rechten en de plicht tot overdracht/retournering van data, software en andere middelen

Ondergetekenden:

1. De mevrouw Eveline van der Kolk woonachtig te 5623 PD Eindhoven aan de Echkarweg Zuid 400, hierna aan te duiden als "**Student**"

en

2. Radboudumc, Medical Ultrasound Imaging Centre onderdeel van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Geert Grooteplein-Zuid 10, 6525 GA Nijmegen, hierna "**MUSIC**".

Met deze verklaring wordt bevestigd dat de student alle door hem / haar verzamelde data aan de opdrachtgever heeft overgedragen.

Student

Naam: Eveline van der Kolk

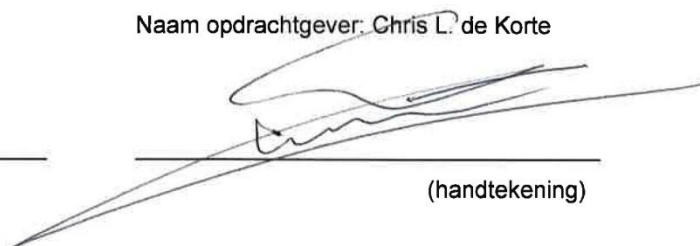

(handtekening)

Datum: 02/06/2016

Plaats: Nijmegen

Medical Ultrasound Imaging Centre

Naam opdrachtgever: Chris L. de Korte


(handtekening)

Datum: 02/06/2016

Plaats: Nijmegen



Bijlage 5. Klinische kenmerken deelnemers

Tabel 4. Klinische kenmerken deelnemers

Deelnemers nr.	Leeftijd (j)	Geslacht	Systolische bloeddruk (mmHg)	Diastolische bloeddruk (mmHg)	Aantal plaques	Maximale plaquedikte (mm)
1	72	M(an)	140	82	1	2,2
2	70	M	150	80	1	2,5
3	66	M	120	78	1	2,4
4	64	M	130	84	2	3,1
5	64	M	140	82	1	3,7
6	65	V(rouw)	138	90	2	3,2
7	61	M	124	80	2	2,5
8	74	M	120	80	3	4,2
9	80	M	142	88	2	4,4
10	75	V	136	78	1	3,9
11	73	M	148	96	2	2,8
12	64	M	130	80	2	4,0
13	77	V	134	80	1	3,3
14	74	V	180	86	2	2,7
15	72	M	120	68	2	4,2
16	72	M	122	74	1	3,3
17	72	M	158	86	1	2,2
18	79	V	172	92	1	2,4
19	70	M	118	78	2	6,0
20	76	M	132	78	2	2,4
21	63	M	124	80	2	2,3
22	81	M	132	62	1	2,6
23	65	V	128	76	2	2,9
24	65	M	138	80	1	3,3

25	75	V	120	74	2	5,3
26	67	M	172	94	1	2,5
27	74	M	182	84	2	5,0
28	69	V	128	70	2	2,9
29	74	V	136	76	2	4,0
30	76	M	110	70	3	4,9
31	60	M	130	78	1	2,2
Totaal	71 ± 6*	22 Man / 9 Vrouw	137 ± 19*	80 ± 7*	51 Plaques	3,3 ± 1,0*

* Gemiddelde en standaarddeviatie