

FREDERIK PHILIPSPRIJS 2023

Doeltreffende oplossing om littekenweefsel in het hart in beeld te brengen

Ruim tien jaar lang worstelden onderzoekers overal ter wereld met hetzelfde probleem: hoe breng je het littekenweefsel dat na een hartinfarct ontstaat beter in beeld? Dr. ir. Rob Holtackers, medisch ingenieur in het Maastricht UMC+, ontdekte tijdens zijn promotieonderzoek een oplossing die even simpel als doeltreffend is. Tijdens de Radiologendagen ontving hij de Frederik Philipsprijs voor het beste proefschrift van 2023.

Bij een hartaanval krijgt het hart tijdelijk geen zuurstof meer. Hierdoor zullen de hartspiercellen afsterven en vervangen worden door littekenweefsel. Het is van cruciaal belang om vast te stellen of, en in welke mate, een patiënt littekenweefsel heeft om zo de juiste diagnose te stellen en bijbehorende behandeling te bepalen. Dit littekenweefsel kan worden opgespoord met behulp van een MRI-scan. Bij het gebruik van de traditionele instellingen van deze scan, worden het bloed en het naastgelegen littekenweefsel echter in nagenoeg dezelfde kleur afgebeeld. Door het gebrek aan contrast is het daarom lastig om de overgang tussen het bloed en het littekenweefsel te bepalen, waardoor subtiel littekenweefsel aan de binnenzijde van het hart vaak moeilijk te detecteren is en mogelijk zelfs onopgemerkt blijft.

Ingewikkeld en tijdrovend

Rob Holtackers kwam met dit probleem in aanraking tijdens de buitenlandse stage voor zijn studie Biomedical Engineering aan de Technische Universiteit in Eindhoven. 'Ik liep stage bij King's College in Londen. Mijn stagebegeleiders kwamen net terug van een congres waar diverse innovatieve oplossingen waren gepresenteerd om littekenweefsel in het hart beter in kaart te brengen. Aan mij als stagiair de schone taak om de diverse methodes te implementeren en te vergelijken, om zo te bepalen welke methode het beste voor de kliniek zou werken.'

Eén voor één programmeerde hij al deze methodes om ze vervolgens te testen op de MRI-scanner. Gemakkelijk was dat niet. 'De nieuwe technieken hadden allen één ding gemeen: ze waren ontzettend ingewikkeld en tijdrovend. Er moesten diverse

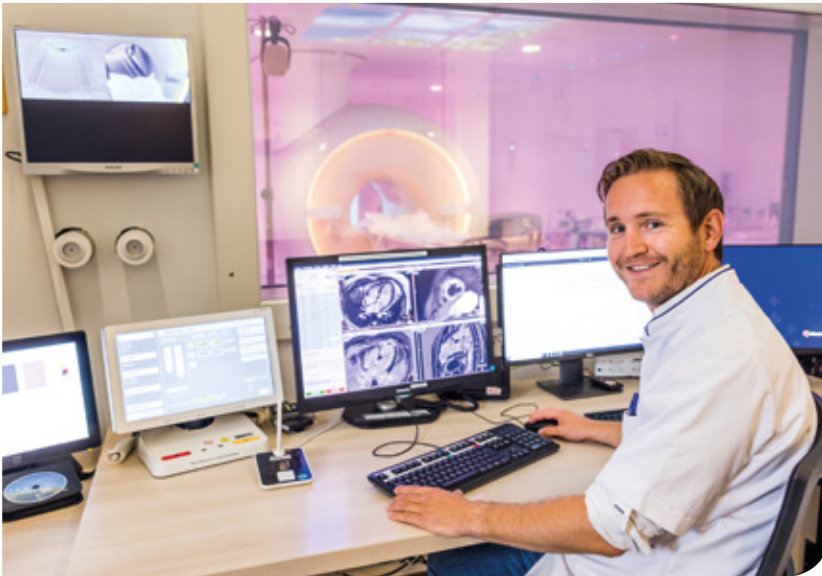
nieuwe parameters bepaald worden, die vaak ook nog patiënt-specifiek waren. Idealiter moest je zelfs simulaties voor elke patiënt draaien om tot een optimaal resultaat te komen. De resultaten waren daarna op zich niet verkeerd, maar omdat er zoveel nieuwe parameters bepaald en ingesteld moesten worden, kwam ik al vrij snel tot de conclusie dat deze nieuwe methodes geen van alle geschikt waren voor de dagelijkse klinische zorg.'

Te mooi om waar te zijn?

Na afloop van de stage keerde Rob terug naar Nederland om af te studeren en vervolgens aan zijn promotieonderzoek te beginnen. Hierin zou hybride PET-MRI van de kransslagaders een centrale rol spelen. Maar de resultaten van zijn stage lieten hem maar niet los. Hij was ervan overtuigd dat het beter moest kunnen, maar hoe? Een jaar later keerde hij terug naar Londen en boog zich opnieuw over het probleem. 'Ik dacht: waarom maken we het zo moeilijk? Laten we eerst eens beginnen met het bloed donkerder te maken om zo meer contrast met het littekenweefsel te creëren.'

Door een bepaalde tijdsinstelling, de zogenaamde inversietijd, te verkorten, kon Rob vrij eenvoudig het contrast veranderen: het bloed werd inderdaad zwart, maar zowel het gezonde hartspierweefsel als het littekenweefsel werden daardoor beide helder. 'Dat creëerde dus een nieuwe uitdaging, het probleem werd hiermee namelijk min of meer naar een ander type weefsel verplaatst. Er was nu echter wel een cruciaal verschil: het signaal van het littekenweefsel was nog steeds positief, maar het signaal van het gezonde hartspierweefsel was nu negatief geworden.'





Dit belangrijke verschil in signaalpolariteit kon ik handig gebruiken om deze twee weefsels, die in eerste instantie allebei als helder worden afgebeeld, toch van elkaar te onderscheiden. Met behulp van de zogenaamde PSIR-reconstruictiemethode, die standaard beschikbaar is op alle MRI-scanners, was dit probleem dan ook snel opgelost. Door de combinatie van deze reconstruictiemethode en een kortere inversietijd lukte het om een scan te maken waarop gezond hartspierweefsel zwart is, bloed grijs en littekenweefsel wit.'

Twee simpele instellingen aanpassen om een probleem op te lossen dat onderzoekers al jaren bezighield: het klonk te mooi om waar te zijn. Maar een studie onder 300 patiënten toonde aan dat de nieuwe methode toch echt werkte, en zelfs littekenweefsel onthulde dat anders onopgemerkt zou blijven 'Toen ik deze resultaten zag, wist ik dat dit toch wel iets heel bijzonders was. Ik besloot daarom de focus van mijn promotieonderzoek volledig hierop te richten.' Rob deed tal van vervolgonderzoeken in zowel Maastricht als Londen, waarbij diverse klinische toepassingen van zijn nieuwe methode onder de loep werden genomen. Ook valideerde hij zijn nieuwe methode in een proefdierenstudie met histologie. Ieder onderzoek wees opnieuw uit dat zijn methode werkte. Tenslotte ontwikkelde hij een dynamisch inversietijdmechanisme zodat zijn methode ook geschikt werd voor 3D-beeldvorming met submillimeter isotrope resolutie.

Grote meerwaarde

Zijn promotieonderzoek *Visualising the Invisible: dark-blood late gadolinium en-*

hancement MRI for improved detection of subendocardial scar is inmiddels afgerond en werd cum laude beoordeeld. Steeds meer ziekenhuizen over de hele wereld passen zijn methode nu toe. 'Het is echt een fluitje van een cent, iedereen kan het meteen zelf proberen. Je neemt simpelweg een PSIR-sequentie en verkort de inversietijd tot aan het punt dat het bloed zwart is. Deze inversietijd moest je toch al per patiënt instellen, maar nu kijk je naar het bloed in plaats van naar het gezonde hartspierweefsel. Het kost geen extra tijd en iedere laborant kan het direct uitvoeren. Dat vind ik zelf het mooiste van alles: het is een oplossing die wereldwijd direct toepasbaar is en meteen een klinische meerwaarde heeft.'

Het opsporen en beoordelen van littekenweefsel is namelijk cruciaal voor het bepalen van de juiste behandeling. 'De hoeveelheid littekenweefsel is vaak bepalend om wel of juist niet tot een revascularisatie behandeling (bypass) over te gaan. Daarnaast hebben diverse studies aangetoond dat de aanwezigheid van littekenweefsel in het hart geassocieerd is met een slechtere prognose. Littekenweefsel is op termijn namelijk vaak een trigger voor het ontstaan van hartritme-stoornissen. Ook zorgt littekenweefsel voor een verzwakking van de hartwand, wat aneurysmavorming in de hand kan werken. Kortom, reden te over om littekenweefsel nauwkeurig op te sporen en accuraat in kaart te brengen.'

Erkenning

Prof. dr. Mathias Prokop, juryvoorzitter van de Frederik Philipsprijs, noemde het onderzoek 'een baanbrekende innovatie

voor de cardiale MRI die ons leven als radioloog makkelijker maakt. Cardiale late enhancement opnamen worden veel gevoeliger en het wordt makkelijker om ze te interpreteren.' De nieuwe methode blinkt uit door zijn eenvoud en snelle toepasbaarheid in de praktijk.

Voor Rob is de prijs een erkenning voor zijn werk en een mooie kers op de taart voor iedereen die betrokken was bij zijn studies. 'Ik ben echter vooral blij dat ik de patiënten die hebben meegewerkt aan alle onderzoeken, ook meteen iets terug heb kunnen geven. Voor hen doe je het tenslotte.'

Maatwerk

Het onderzoek naar littekenweefsel gaat gestaag verder op twee gebieden. 'Nu steeds meer centra de nieuwe methode gebruiken, wil ik ook onderzoek doen naar littekenweefsel dat zich midden in de hartwand bevindt en dus niet aan het bloed grenst. Hoewel de nieuwe methode hiervoor nooit ontwikkeld of bedoeld was, hoop ik dat deze net zo goed presteert als de traditionele methode. De nieuwe methode kan dan namelijk definitief de oude methode vervangen in alle patiënten. Ook ben ik bezig om de 3D-methode met hoge isotrope resolutie te verbeteren, zodat littekenweefsel in nog meer detail en vooral sneller in kaart kan worden gebracht. Zo kunnen we patiënten met hartritme-stoornissen hopelijk nog beter helpen door hun behandeling met behulp van deze beeldvorming te sturen.'

In september wacht echter alweer de volgende uitdaging. Dan vertrekt Rob naar het universitair ziekenhuis van Lausanne in Zwitserland om daar een jaar lang onderzoek te doen naar cardiovasculaire MRI op laagveld (0,5 Tesla). Een innovatie die MRI makkelijker, goedkoper, en daarmee ook toegankelijker moet maken voor lage inkomenslanden. Opnieuw een voorbeeld van de patiënt-specifieke en zinvolle innovatie waar Rob voor staat. ■

Karen Jochems

Met speciale dank aan de (co-)promotoren: prof. dr. Joachim Wildberger en prof. dr. Eline Kooi (Maastricht UMC+), prof. dr. Amedeo Chiribiri (King's College London) en prof. dr. Caroline Van De Heyning (Universitair Ziekenhuis Antwerpen).