

Kristine Holst

# Kardiovaskulær MR og effekt av trening hos pasienter med hjertesvikt

Hovedoppgave i Medisin Profesjonsstudium

Veileder: Knut Haakon Stensæth, Knut Asbjørn Langlo

Januar 2021



Kristine Holst

# **Kardiovaskulær MR og effekt av trening hos pasienter med hjertesvikt**

Hovedoppgave i Medisin Profesjonsstudium  
Veileder: Knut Haakon Stensæth, Knut Asbjørn Langlo  
Januar 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden



## Innholdsfortegnelse

<b>Abstract:</b>	<b>2</b>
<b>Sammendrag:</b>	<b>3</b>
<b>Bakgrunn:</b>	<b>4</b>
<i>Hjertesvikt</i>	4
<i>Trening</i>	6
<i>Fibrose</i>	6
<i>MR diagnostikk</i>	7
<i>T1-mapping</i>	7
<i>T1 mapping sekvenser</i>	8
<b>Materiale og metode:</b>	<b>9</b>
<i>Setting:</i>	9
<i>Studiedesign:</i>	9
<i>Deltagere:</i>	10
<i>Datagrunnlag:</i>	10
<i>Variabler:</i>	11
<i>Statistikk og analysemetode:</i>	11
<b>Resultater</b>	<b>12</b>
<i>Figur 1: Deltagere</i>	12
<i>Tabell 1: Pasient karakteristika ved baseline- demografiske data</i>	13
<i>Tabell 2: Funn ved baseline MR- undersøkelse<sup>1</sup></i>	16
<i>Tabell 3: Funn ved MR etter ett års oppfølging</i>	18
<b>Diskusjon</b>	<b>19</b>
<i>Begrensninger ved studien</i>	21
<i>Styrker ved studien</i>	22
<b>Konklusjon</b>	<b>23</b>
<b>Referanser:</b>	<b>23</b>

## **Abstract:**

**Background and objective:** Recent years have seen great advances within the field of tissue characterization using MRI. Studies have revealed interstitial fibrosis to be an important contributor to the development of heart failure. T1-mapping of the myocardium is a newly developed technique of MR-imaging that facilitates the detection of interstitial fibrosis. Using this technique, we have attempted to determine change in the degree of interstitial fibrosis in a group of patients with heart failure, that have completed a program of home-based exercise training. As a secondary endpoint, we have also investigated heart function.

**Method:** The project is a randomized, controlled rehabilitation project, that originally included 69 participants diagnosed with stable heart failure at St. Olavs Hospital. The participants were randomized 1:1 to either an exercise training intervention group or a control group. The exercise training comprised 12 weeks of a structured exercise program. Both groups underwent one MR-scan at inclusion, and one after a year of follow-up. Of the 69 participants originally included in the study, only 25 underwent both MR-scans. All MRI was done using a 3-tesla machine. The protocol included heart function-series in 4 planes, as well as contrast-series and T1-mapping using a MOLLI (Modified Look Locker Inversion Recovery)-sequence. The data was in addition compared to that of a healthy reference group at baseline.

**Results:** No statistically significant difference was detected between the intervention group and the control group at baseline. Analyzing endpoints, it was still impossible to detect a statistically significant difference between the two groups after a year of follow-up. We found differences close to statistical significance for right ventricle ESV (end-systolic volume,  $p=0,06$ ) and EF (ejection fraction,  $p=0,09$ ). By comparing (means of) changes in the measurements during the year of follow-up, we detected statistically significant differences between the groups for native T1 ( $p=0,03$ ) and right ventricle EF ( $p=0,01$ ). We also detected changes close to statistical significance for right ventricle SV (stroke volume,  $p=0,09$ ).

**Conclusion:** No statistically significant difference in measured endpoints was detected between the intervention group and the control group after a year of follow-up. Analyzing changes in the measurements between the first and the second MRI-scan detected statistically significant differences between the groups for right ventricle EF and T1-values in left ventricle myocardium. The clinical significance of these findings is unreliable, however, as the number of participants is small and the homogeneity of the measurements is considerable. Further studies are needed to ascertain whether the degree of interstitial fibrosis in patients with heart failure can be changed by structured exercise training.

## **Sammendrag:**

**Bakgrunn:** De siste årene har MR gjort store fremskritt når det gjelder vevskarakteristikk av myokard. Forskning har vist at interstitiell (diffus) fibrose er en sentral bidragsyter i utviklingen av hjertesvikt. T1-mapping av myokard er en ny teknikk innen MR, som lettere detekterer interstitiell fibrose. Vi har forsøkt å bruke denne teknikken til å avdekke endring i graden av interstitiell fibrose hos pasienter med hjertesvikt som har gjennomført et program med videobasert hjemmetrening. Sekundært har vi også undersøkt om dette betyr noe for hjertets funksjon.

**Metode:** Prosjektet er et randomisert, kontrollert rehabiliteringsprosjekt som opprinnelig inkluderte 69 pasienter med stabil hjertesvikt ved St. Olavs Hospital. Pasientene er randomisert 1:1 til trening eller kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen gjennomførte et tre måneders treningsprogram. Begge gruppene gjennomgikk en MR-undersøkelse ved baseline og etter ett års oppfølging. Kun 25 av de 69 deltagerne gjennomførte to MR-undersøkelser. Alle MR-undersøkelsene er gjennomført med en 3-Tesla maskin. Protokollen inkluderte hjertefunksjonsopptak i 4 plan og kontrastserier, samt T1-mapping med bruk av en MOLLI (Modified Look Locker Inversion Recovery)-sekvens. Deltagerne er i tillegg sammenlignet med en frisk referansegruppe ved baseline.

**Resultater:** Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved baseline. Ved ett års kontrollene forelå det heller ingen signifikant forskjell mellom endepunktene for gruppene. Vi fant grensesignifikante verdier for høyre ventrikkels ESV (endesystolisk volum,  $p=0,06$ ) og EF (ejeksjonsfraksjon,  $p=0,09$ ). Ved sammenligning av (gjennomsnittlig) endring i intervensjons- og kontrollgruppa etter ett år, fant vi signifikante forskjeller for nativ T1 ( $p=0,03$ ) og høyre ventrikkels EF ( $p=0,01$ ), i tillegg til grensesignifikant reduksjon av høyre ventrikkels SV (slagvolum,  $p=0,09$ ).

**Konklusjon:** I studien fant vi ingen statistisk signifikant forskjell i endepunkter mellom intervensjons- og kontrollgruppen etter ett års oppfølging. Ved analyse av endringer mellom første og andre MR, fremkom signifikante forskjeller for høyre ventrikkels EF og native T1-verdier for venstre ventrikkels myokard. Signifikansen av funnene er likevel svært usikre, da antallet deltagere er lavt og homogeniteten i målingene er stor. Ytterligere forskning er derfor nødvendig for å detektere endring i graden av fibrose og hjertefunksjon hos pasienter med hjertesvikt etter strukturert hjemmetrening.

## Bakgrunn:

I dette forskningsprosjektet skal vi forsøke å avdekke om det observeres noen endring i graden av interstitiell fibrose hos pasienter med hjertesvikt som har gjennomført et program med videobasert hjemmetrening, og sekundært om dette betyr noe for hjertets funksjon. For å undersøke endringer i grad av fibrose vil vi bruke kardiovaskulær MR og T1-mapping av venstre ventrikkels myokard. Hypotesen som skal utprøves lyder:” Hjemmebasert trening ved hjertesvikt reduserer interstitiell myokard fibrose, og sekundært bedrer hjertefunksjon.

## Hjertesvikt

Hjertesvikt (HF) er et klinisk symptomkompleks som følger av at hjertets minuttvolum er for lavt til å dekke kroppens behov. Flere predisponerende faktorer er identifisert i befolkningen, blant de



viktigste er kransarterie sykdom, hypertensjon, hyperkolesterolemi, diabetes, røyking, og overvekt [1, 2]. Det har også fremkommet økende evidens for at nyresykdom kan påvirke hjertesvikt i et såkalt kardiorenalt syndrom. Et komplekst samspill mellom nevrohormonelle, hemodynamiske og inflammatoriske prosesser, bidrar til en dårligere prognose enn noen av tilstandene isolert sett gir [3].

Tradisjonelt har hjertesvikt vært regnet som en pumpesvikt som medfører at utilstrekkelige mengder blod når sirkulasjonen under systole. Ejeksjonsfraksjon (EF) på < 40 % indikerer pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon [2]. I senere år har det vært økende fokus på en gruppe sviktpasienter med diastolisk dysfunksjon. Disse pasientene vil ha symptomer på hjertesvikt, men kan ha normal EF (> 50%). Høyere fylningstrykk er nødvendig for å opprettholde EF hos denne gruppen [2]. Da mange pasienter fremviser tegn på både systolisk og diastolisk dysfunksjon er det i klinisk sammenheng ofte nyttig å skille mellom preservert eller redusert venstre ventrikkelfunksjon (hhv HFpEF og HFrEF). Blant pasienter innlagt på sykehus ser man likevel ikke signifikant forskjell i prognose mellom HFrEF og HFpEF etter ett år [2, 4]. I vår studie er det inkludert pasienter med både HFrEF og HFpEF.

Hjertesvikt er en diagnose med utstrakt og økende prevalens i befolkningen, som i dag medfører høy forekomst av mortalitet, morbiditet og høye offentlige kostnader. Den økende forekomsten kan forklares ved en stadig aldrende befolkning, samt bedre medisinsk behandling etter akutte kardiovaskulære hendelser. I 2016 ble det anslått en prevalens av hjertesvikt på 1-3 % i den vestlige befolkningen. I andelen av befolkningen > 70 år er prevalensen derimot 10 %, og hos mennesker > 85 år ser man en prevalens på inntil 30 %. I den vestlige verden estimerer man overlevelsesprosenten etter diagnosen er stilt på 72-75 % etter ett år og 35-52 % etter fem år. Det er estimert at europeiske land bruker nær 2 % av totalt helsebudsjett til behandling av hjertesviktpasienter [5]. Dette skyldes også delvis den høye reinnleggelsesfrekvensen for sykdommen, hvor 25 % reinnlegges før det har gått 30 dager etter utskrivelse. Innen ett år vil halvparten være reinnlagt minst en gang [1].

## **Trening**

Inkorporering av trening som et ledd i behandlingen tilbudt hjertesviktpasienter, har vært gjenstand for omfattende forskning i senere år. Trening bedrer blodtilførselen til arbeidende muskulatur ved å redusere endotel dysfunksjon og dilatasjon transportarterier [6, 7]. Den intermitterende iskemien som trening påfører myokard vil også bidra til nydannelse av kollateraler [6, 8]. Trening reverserer prosesser som fører til økt sympatisk aktivering og skjelettmuskelatrofi [6, 9, 10]. Belardinelli og kollegaer demonstrerte i 1998 at aerob trening bedrer kontraktilitet i kardiomyocytter, samt øker hjertets slagvolum i respons på adrenergt stimuli [11].

En Cochrane oversikt fra 2017 fant dårligere oppslutning rundt treningsbaserte rehabiliteringsprogrammer enn ønskelig for pasienter med hjertesvikt [12]. Prosentandelen som benytter seg av gjeldende tilbud er lav spesielt blant kvinner og eldre. To hovedgrunner som ofte oppgis er problemer med å delta i regelmessige timer ved lokalsykehus, og motvilje mot å ta del i gruppetimer [12]. Det ble ikke påvist signifikante forskjeller mellom rehabilitering hjemme eller på organiserte timer på kort sikt (< 12 måneder), men man så likevel en tendens til bedre gjennomføringsgrad hos deltagere som trente i eget hjem [12]. Oversikten konkluderte med at mer utfyllende forskning på hjemmebaserte treningstilbud er nødvendig i fremtidig forskning, og at forskning må inkludere oppfølgingstid utover noen måneder [12].

## **Fibrose**

Ved myokard skade vil myoblaster aktiveres til fibromyoblaster som produserer større mengder kollagen. Netto kollagenproduksjon vil føre til myokard fibrose [13]. Det finnes to typer myokard fibrose. Erstatningsfibrose (arrfibrose) er lokal og oppstår etter kardiomyocyttdød, for eksempel etter hjerteinfarkt. Erstatningsfibrose anses som irreversibel. Interstitiell (diffus) fibrose kjennetegnes av diffus kollagenutbredelse ekstracellulært, og liten grad av kardiomyocyttdød [13]. Omfattende forskning i senere år har definert interstitiell (diffus) fibrose som en sentral bidragsyter i utviklingen av hjertesvikt [14], og interstitiet har fått økende fokus i forskning.

Måling av interstitiell fibrose, og hvorvidt den er reversibel ved målrettet behandling, er av sentral betydning for oppgaven [13].

## **MR diagnostikk**

De siste årene har teknologiske fremskritt innen bildediagnostikk gjort MR i stand til å fremstille myokard på et nivå som tidligere kun var mulig ved invasive teknikker [15]. Flere studier har vurdert MR overlegen ekkokardiografi for å fremstille anatomi, funksjon og vevskarakteristikk i myokard [16]. Myokardbiopsi har lenge vært gullstandarden for påvisning av myokard fibrose [13], men representerer et invasivt inngrep med risiko for komplikasjoner. CMR krever kun venoflontilgang, bilder kan tas i alle plan og man kan benytte flere sekvenser for å fremskaffe variert informasjon om anatomi, funksjon og vevskarakter. CMR kan også gjennomføres flere ganger i løpet av et behandlingsløp, som muliggjør monitorering av sykdom og behandlingsrespons [16]. Nedsiden er en ikke ubetydelig liste med kontraindikasjoner for undersøkelsen, inkludert pacemakere og inn-operert metall, samt at undersøkelsen er tid- og ressurskrevende. Det skal nevnes at det i de senere år har kommet MR-kompatible pacemakere som gjør at undersøkelsen kan gjennomføres på langt flere pasienter.

Det finnes to hovedteknikker for vevskarakterisering innen MR-avbildning: T1 og T2.

Teknikkene måler forskjellig relaksasjonstid. T1- relaksasjon registrerer tiden det tar for protoner å returnere til ekvilibrium i lengdeaksen i magnetplanet (z-aksen), etter å ha blitt forstyrret av en radiofrekvenspuls [15]. T2-relaksasjon er et mål på hvor raskt vektor taper seg i x-y-planet etter påvirkningen fra nevnte radiofrekvenspuls opphører. I denne oppgaven vil vi fokusere på anatomiske og funksjonelle egenskaper ved vevet, best fremstilt ved T1.

## **T1-mapping**

Tradisjonelt har man fremstilt relaksasjonsegenskapene i myokard ved å måle signal intensiteten.

Fokale endringer i signalintensitet vil derfor representere endringer i relaksasjonstid som tegn på mulige patologiske prosesser. Teknikken har vist seg sensitivt for å påvise bl.a. gjennomgått infarkt med fibroseutvikling og kardiomyocyttdød. Late Gadolinium Enhancement (LGE) virker gjennom å forkorte T1-relaksasjon i områder med stort ekstracellulært volum. Kontrasten forsterker T1 signalet, og kan dermed bidra til å tydeliggjøre fokal patologi. Problemer har likevel meldt seg når man har forsøkt å avbilde interstitiell fibrose [15].

T1-mapping er en teknikk for vevskarakterisering som kan kartlegge diffuse patologiske prosesser i vev. Metoden benytter kvantitative mål på vevsspesifikk T1 for å fremstille fargekodede kart. Forskjeller i signalintensitet kan tolkes som forskjeller i fibrosegrad, (og fjerner derfor behovet for friskt myokard til sammenligning, som brukes i andre metoder). Slik kan både fokal og diffus fibrose kvantiseres [17]. T1-mapping kan gjennomføres også uten kontrast, såkalt ”nativ” T1. Ved å sammenligne bilder tatt før og etter kontrastinfusjon, korrigert for hematokrit, kan man måle den relative utvidelsen av ekstracellulært volum (ECV) [15]. Økt ECV hos pasienter med kardiomyopati uten iskemi (en stor andel av deltagerne i studien), har vist seg å korrelere med redusert venstre ventrikkel EF og redusert blodtilførsel til myokard [18].

## **T1 mapping sekvenser**

Det finnes flere ulike sekvenser for T1-mapping med forskjellige styrker. Eksempler er Look-Locker Inversion Recovery og Saturation Recovery (SR) baserte teknikker. Modified Look-locker Inversion recovery (MOLLI) er i dag den mest brukte og dokumenterte sekvensen. MOLLI har vist seg svært reproducerbar og gir en god signal-til-støy-ratio [19, 20]. MOLLI tillater at man fremstiller T1-verdier med høy kvalitet på svært kort tid. Enkle bilder blir tatt i diastole over 3 til 5 hjerteslag etter en radiofrekvent inversjonspuls. Ved å gjenta bildeopptak ved flere inversjonspulser med ulik tid etter inversjon, får man et mer nøyaktig utvalg av data over T1-relaksjonskurven. Mellom inversjonspulsene er det viktig å gi tilstrekkelig tid til relaksasjon,

normalt kreves et tidsintervall på 3 hjerteslag for å sikre full relaksasjon [15]. MOLLI har vist seg svært reproduserbar og gir en god signal-til-støy-ratio [19, 20].

## **Materiale og metode:**

### **Setting:**

Studentoppgaven er en del av studien *It is HOPE 4 HF, implementation of telerehabilitation in support of homebased physical exercise for heart failure*, et samarbeid mellom ISB, NTNU, Klinikk for hjertemedisin og Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs Hospital. Prosjektet søker å evaluere hjertefunksjon hos pasienter med kronisk stabil hjertesvikt, for å fremskaffe ny viten om det kardiorenale samspillet hos denne pasientgruppen med tanke på hvilken type hjertesvikt som utvikles, og hvordan trening kan påvirke hjertets struktur og fysiologi. Deltagerne er inkludert mellom juni 2017 og april 2019. Studentoppgaven omfatter MR-målingene utført ved baseline og etter ett års oppfølging.

### **Studiedesign:**

Prosjektet er et randomisert, kontrollert rehabiliteringsprosjekt av pasienter med stabil hjertesvikt, randomisert 1:1 til trening eller kontrollgruppe. Deltagerne har i utgangspunktet takket nei til konvensjonelt rehabiliteringsprogram tilbudt under innleggelsen på sykehus. Alle pasientene har gjennomgått et 2-dagers sviktkurs ved baseline. Deretter har treningsgruppen gjennomgått en 12 ukers intervensjon, med 2-3 økter per uke med videoinstruert hjemmetrening. Programmet er utarbeidet av fysioterapeut og aktiviteten er lagt opp i 4x4 minutters høyintensitet intervalltrening med aerobics

Pasientgruppen som helhet vil også sammenlignes med normalverdier for den anvendte 3-tesla (3T) maskinen ved baseline. Referanseverdiene er hentet fra en gruppe bestående av 10 asymptotiske og friske ansatte ved Klinikk for Bildediagnostikk ved St. Olavs Hospital. MR-undersøkelsene av denne kontrollgruppen er tatt i juni 2020, med samme sekvenser og 3T MR-maskin som deltagerne i studien.

### **Deltagere:**

Deltagerne i studien er pasienter med stabil hjertesvikt med moderat til alvorlige symptomer (NYHA II-III). Kriteriene for hjertesvikt som brukes i studien er utarbeidet av European Society of Cardiology (ESC). For å bli inkludert i studien må pasientene ha diagnostisert hjertesvikt med preservert eller nedsatt EF, og de må ha hatt alvorlige symptomer innen 6 måneder før inklusjon. Pasientene må ha gjennomført 4 ukers stabiliserende medisinsk behandling. Pro- BNP (Brain Natriuretic Peptide; et hormon som skilles ut av kardiomyocytene som svar på strekk forårsaket av økt blodvolum i ventrikkelen) må være  $> 300$  pmol/L. Ved å sette inklusjonsgrensen for Pro-BNP høyt håper man å utelukke en gruppe symptomatiske pasienter med patologi som i stor grad ligger utenfor hjertet. Pasientene må være mellom 40 og 80 år, og være i stand til å gi skriftlig samtykke til å delta i studien.

Eksklusjonskriterier for å delta i studien er deltagelse i rehabiliteringsprogram innen 6 måneder før inklusjon. Årsaken til hjertesvikt er mangfoldig, men pasientene er revaskularisert ved eventuell koronar-iskemi som årsak til svikt. Svikten skal ikke skyldes reversible årsaker som arytmi, ukontrollert hypertensjon, eller alvorlig klaffepatologi. Pasientene skal ikke være alvorlig lungesyke eller inneha noen kontraindikasjoner mot å gjennomføre en MR-undersøkelse.

### **Datagrunnlag:**

MR-undersøkelsene er gjennomført med en 3T maskin (del av PET-MR systemet). Protokollen

inkluderte hjertefunksjonsopptak i 4 plan og kontrastserier, samt T1-mapping (alle med MOLLI sekvens) før og etter i.v. kontrast. Dette tar ca. 30 minutter per deltaker. I.v. kontrast er gitt som Gadovist (Gadobutrol, Bayer AB), et Gadolinium-basert kontrastmiddel, dose 0,15 mmol/kg. Alle målinger er utført av erfaren radiolog. Både radiograf og radiolog er blindet for gruppetilknytning. Student benytter anonymiserte opplysninger om alder, vekt, kjønn, høyde, BMI, estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR), røykehistorikk, enkelte medikamentgrupper, diabetes, og hypertensjon hos pasienter i analysen av resultater.

### **Variabler:**

Som mål på funksjon brukes endediastolisk (EDV) og endesystolisk (ESV) volum for begge ventrikler. Slagvolum (SV) og ejeksjonsfraksjon (EF) estimeres ut fra disse målene. Anatomiske mål er venstre ventrikkel myokardmasse og T1-verdier. I oppgaven vil T1-map være av størst interesse. Ved begge undersøkelsene gis kontrast for å vurdere grad av arrfibrose i venstre ventrikkels myokard. Alle volumer og funksjonsmål er korrigert for kroppsoverflate.

### **Statistikk og analysemetode:**

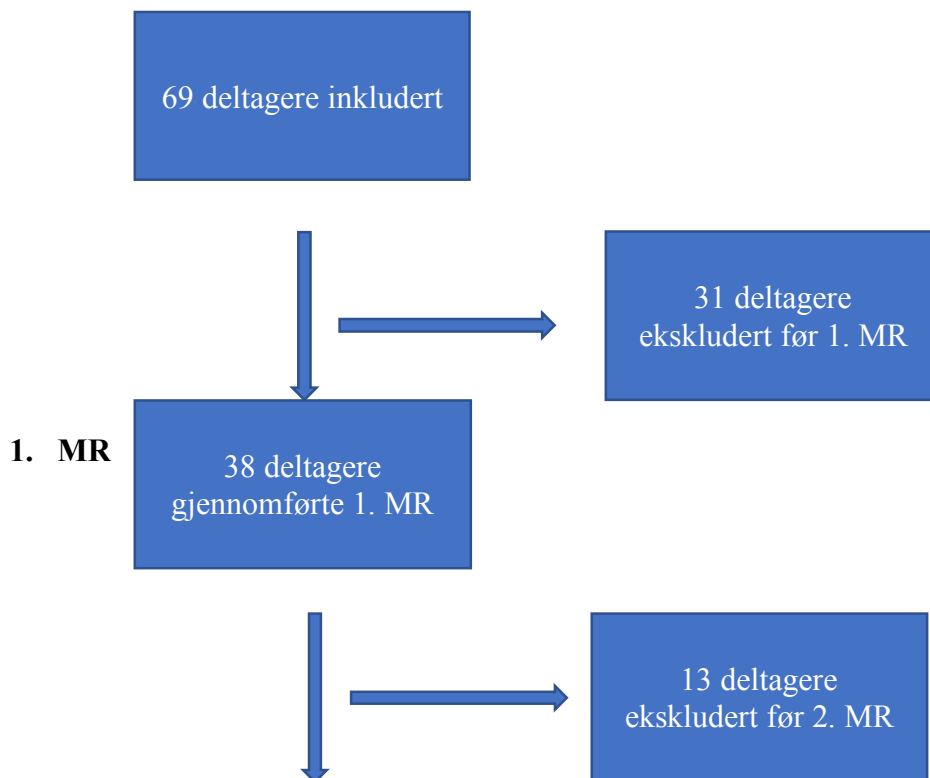
SPSS brukes som program for å utarbeide statistikk i forsøket. I prosjektbeskrivelsen forventet man å bruke Student T-test for å sammenligne intervensjon- og kontrollgrupper. Man antok at en større andel av deltagerne inkludert ville kunne gjennomføre to MR-undersøkelser, og at man dermed ville oppnå nær normalfordelte grupper. Da det ble klart at kun 25 av de inkluderte pasientene kunne gjennomføre to MR-undersøkelser ble antall observasjoner for lite til å oppnå normalfordeling mellom gruppene. Vi har derfor brukt Wilcoxon Rank Sum Test (Mann Whitney U Test), som et non-parametrisk alternativ til Student T-test, for å sammenligne kontroll- og intervensjonsgrupper. I dette prosjektet lyder nullhypotesen: ”det er ingen signifikant forskjell på myokard fibrose og hjertefunksjon mellom gruppen som har gjennomført trening og den som ikke har gjennomført trening”. Vi har satt statistisk signifikansnivå til 0,05. Alle gjennomsnittlige mål er variert med to standard deviasjoner (2SD).

## Poweranalyse:

Poweranalysen som fastsatte inklusjonsgrensen ble gjort for hovedendepunkt (endring i fysisk aktivitet etter 2 år) ved oppstart av prosjektet som denne studien er en del av. Det er ikke gjennomført ytterligere power-analyser for aktuelle variabler i dette underprosjektet. Deltagerne var allerede inkludert i studien ved oppstart av prosjektet, og nye power-analyser ville ikke bidra til å endre inklusjonsgrensen. Mangel på andre studier gjennomført på en liknende pasientgruppe, og dermed lite informasjon om forventet effektstørrelse, bidro videre til å gjøre en poweranalyse overflødig.

## Resultater

Figur 1: Deltagere





## 2. MR

25 deltagere  
gjennomførte 2. MR

Totalt er 69 pasienter inkludert i hovedstudien basert på inklusjonskravene. Av disse deltagerne er 31 ekskludert fra MR-undersøkelse grunnet kontraindikasjoner for MR eller for alvorlig hjertesvikt. 38 baseline MR-undersøkelser ble gjennomført. Av disse er 37 inkludert i studien, da det senere ble oppdaget at en av pasientene ikke fylte kravene til hjertesvikt. 25 av pasientene som gjennomførte MR ved baseline, gjennomførte også oppfølgings MR etter ett år. 12 deltagere gjennomførte ikke oppfølgings MR, hvorav 3 ble ekskludert grunnet redusert nyrefunksjon, 1 fikk pacemaker i løpet av året, 7 deltagere trakk seg fra MR-undersøkelsen og 1 deltager falt fra grunnet redusert fysisk yteevne.

**Tabell 1: Pasient karakteristika ved baseline- demografiske data**

	<b>Totalt</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Intervensjon</b>	<b>p-verdi</b>
Kvinner	5	0	5	<b>0,05</b>
Alder, år <sup>1</sup>	70 ± 24	71 ± 22	69 ± 26	0,70
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29 ± 10	28 ± 10	29 ± 11	0,81
Vo2 maks, ml/min/kg	18 ± 9	19 ± 10	17 ± 8	0,46
Systolisk BT <sup>2</sup> , mmHg	122 ± 31	125 ± 32	120 ± 30	0,68

Diastolisk BT <sup>1</sup> , mmHg	73 ± 21	74 ± 21	71 ± 22	0,37
eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	66 ± 38	63 ± 45	68 ± 33	0,34
Puls <sup>3</sup> , slag/min	75 ± 28	74 ± 24	77 ± 31	0,70
Diabetes	9	4	5	1,00
Hypertensjon <sup>4</sup>	14	7	7	0,69
Kardiovaskulære hendelser <sup>5</sup>	17	8	9	0,70
KOLS	4	2	2	1,00
Røyking <sup>6</sup>	16	10	6	<b>0,03</b>
<b>Medisiner</b>				
Betablokker	23	10	13	0,71
Diuretika	21	8	13	0,29
RAASI <sup>7</sup>	22	10	12	1,00
<b>NYHA klasse</b>				0,60
II	21	10	11	
III	4	1	3	
<b>Årsak til svikt</b>				<b>0,02</b>
Iskemisk	12	7	5	
Dilatert	4	3	1	

Hypertensiv	1	1	0	
Annet	8	0	8	
<b>CKD-stadium</b>				0,27
1	3	2	1	
2	13	3	10	
3	9	6	3	
≥4	0	0	0	
<b>LGE<sup>8</sup></b>				0,72
≤10%	5	4	1	
10-20%	7	1	6	
≥20%	4	3	1	

Tabell er utarbeidet med data fra de 25 deltagerne i prosjektet som har gjennomført MR både ved baseline og etter ett års oppfølging. <sup>1</sup>Alle gjennomsnittlige mål er variert med to standard deviasjoner (2SD). <sup>2</sup>Gjennomsnitt av måling nr. 2 og 3. <sup>3</sup>Gjennomsnitt av tre målinger. <sup>4</sup>Før adekvat medisinerings. <sup>5</sup>Tidligere hjerteinfarkt, slag eller PCI/CABG. <sup>6</sup>Både tidligere røykehistorie og aktive røykere. <sup>7</sup>Omfatter alle renin-angiotensin-aldosteron-system-inhibitorer. <sup>8</sup>LGE-opptak i prosent av venstre ventrikel myokardmasse.

BMI=body mass index, Vo2 maks=maksmalt oksygenopptak, BT=blod trykk, eGFR= estimert glomerulær filtrasjonsrate, HT=hypertensjon, KOLS= kronisk obstruktiv lungesykdom, RAASI= renin-angiotensin-aldosteron-system-inhibitorer, NYHA= New York Heart Association, CDK= kronisk nyresykdom, LGE= late gadolinium enhancement

Tabell 1 gir en oversikt over fordelingen av pasienter mellom intervensjon og kontroll-gruppen ved baseline. P-verdiene er gjengitt i skjema, med signifikante forskjeller ( $p < 0,05$ ) fremhevet. Gruppene er kun signifikant forskjellige hva gjelder kjønnsfordeling, da alle de 5 kvinnelige

pasientene som har gjennomgått MR-undersøkelser er randomisert til intervensjons-gruppen.

I tillegg til hjertesvikt NYHA grad II eller III har 25 pasienter gjennomgått en kardiovaskulær hendelse før inklusjon, og 22 av deltagerne hadde hypertensjon i sykehistorien. 5 av deltagerne var diagnostisert med KOLS og 11 hadde diabetes før inklusjon. Av interesse for det kardiorenale samspill var 22 pasienter i stadium 2 og 3 av kronisk nyresykdom ved baseline, og gjennomsnittlig eGFR for deltagere så lav som  $66 \pm 38$  ml/min/1,73M<sup>2</sup>. Vi ser også at totalt 11 av pasientene hadde LGE i over 10% av venstre ventrikkels myokardmasse. Hos de fleste av disse pasientene skyldes LGE myokardskade etter større infarkter.

Som fremkommer i tabell 1 er det svært mange av pasientene som er forskrevet ett eller flere medikamenter. 23 pasientene får betablokken metoprolol i doser fra 25 mg til 300 mg, eller bisoprolol i doser fra 2,5 mg til 10 mg. 21 pasienter får diuretika. 20 pasienter får loopdiuretika i form av burinex eller furosemid (som tilsvarer burinexdoser på mellom 0,25 mg og 10 mg). 8 pasienter får også aldosteronantagonist i form av spironolactone eller eplerenone i doser som tilsvarer mellom 12,5 mg og 100 mg spironolactone. 1 pasient får spironolactone uten loopdiuretika. 22 pasienter får RAASI.

**Tabell 2: Funn ved baseline MR- undersøkelse<sup>1</sup>**

	<b>Totalt</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Intervensjo n</b>	<b>Referanse gruppe</b>	<b>p-verdi<sup>3</sup></b>	<b>p-verdi<sup>4</sup></b>
Alder <sup>2</sup> , år	70 ± 24	71 ± 22	69 ± 26	53 ± 9	0,40	<b>&lt; 0,001</b>
<b>LV</b>						
EDV,	97 ± 81	101 ± 67	94 ± 92	83 ± 35	0,73	0,54

ml/m <sup>2</sup>						
ESV, ml/m <sup>2</sup>	62 ± 75	66 ± 64	58 ± 84	32 ± 17	0,34	<b>0,03</b>
SV, ml/m <sup>2</sup>	35 ± 20	35 ± 13	36 ± 25	55 ± 22	0,53	<b>&lt;0,001</b>
Masse, g/m <sup>2</sup>	82 ± 43	87 ± 37	76 ± 46	60 ± 21	0,20	<b>0,01</b>
EF, %	41 ± 30	38 ± 24	44 ± 34	62 ± 9	0,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>HV</b>						
EDV, ml/m <sup>2</sup>	49 ± 32	46 ± 26	51 ± 36	82 ± 35	0,30	<b>&lt;0,001</b>
ESV, ml/m <sup>2</sup>	24 ± 20	23 ± 21	25 ± 19	30 ± 11	0,48	0,14
SV, ml/m <sup>2</sup>	24 ± 23	22 ± 20	26 ± 25	52 ± 31	0,50	<b>&lt;0,001</b>
EF, %	50 ± 29	50 ± 33	50 ± 26	62 ± 17	0,90	<b>0,02</b>
<b>Nativ T1,</b> ms	1287 ± 142	1268 ± 111	1302 ± 161	1196 ± 52	0,53	<b>&lt;0,001</b>

Tabell er utarbeidet med data fra de 25 deltagerne i prosjektet som har gjennomført MR både ved baseline og etter ett års oppfølging. <sup>1</sup> Verdier er korrigert for kroppsoverflate. <sup>2</sup> Sammenligning av intervensjonsgruppe og kontroll ved baseline <sup>3</sup> Sammenligning av pasientgruppe (bestående av intervensjons- og kontrollgruppe) og referansegruppe ved baseline. <sup>4</sup> Alle gjennomsnittlige mål er variert med to standard deviasjoner (2SD).

LV= venstre ventrikkel, EDV=endediastolisk volum, ESV=endesystolisk volum, SV=slagvolum,  
EF=ejeksjonsfraksjon, HV= høyre ventrikkel.

Tabell 2 viser en sammenligning av MR-målinger utført ved inklusjon for hhv. kontrollgruppen,

intervensjonsgruppen og referansegruppen. Mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ser man ingen signifikant forskjell. Mellom pasientgruppen som helhet og den friske kontrollgruppen ser man derimot signifikant forskjell over alle variabler av interesse, med unntak av venstre ventrikkels EDV (p=0,54) og høyre ventrikkels ESV (p=0,14). Dette understreker at pasientgruppen består av svært hjertesyke pasienter.

**Tabell 3: Funns ved MR etter ett års oppfølging**

	Kontroll	Endring (%) <sup>1</sup>	Intervensjon	Endring (%) <sup>2</sup>	p-verdi <sup>3</sup>	p-verdi <sup>4</sup>
<b>LV</b>						
EDV <sup>5</sup> , ml/m <sup>2</sup>	98 ± 64	-3,4	93 ± 77	-0,6	0,86	0,24
ESV, ml/m <sup>2</sup>	61 ± 66	-7,9	56 ± 71	-3,1	0,67	0,70
SV, ml/m <sup>2</sup>	37 ± 21	5,7	39 ± 29	9,7	0,88	0,25
Masse, g/m <sup>2</sup>	79 ± 38	-11,7	74 ± 50	-3,3	0,58	0,34
EF, %	42 ± 33	10,8	46 ± 36	3,9	0,46	0,89
<b>HV</b>						
EDV, ml/m <sup>2</sup>	48 ± 25	4,6	50 ± 34	-2,1	0,88	0,39
ESV,	23 ± 18	-3,5	29 ± 23	16,8	0,06	0,13

ml/m <sup>2</sup>						
SV, ml/m <sup>2</sup>	25 ± 20	13,2	21 ± 22	-20,8	0,27	0,09
EF, %	52 ± 26	5,8	43 ± 30	-15,4	0,09	<b>0,01</b>
<b>Nativ T1,</b> ms	1306 ± 141	3,0	1295 ± 180	-0,6	0,46	<b>0,03</b>

Tabell er utarbeidet med data fra de 25 deltagerne i prosjektet som har gjennomført MR både ved baseline og etter ett års oppfølging. <sup>1</sup> Endring for kontrollgruppe etter ett års oppfølging. <sup>2</sup> Endring i intervensjonsgruppe etter ett års oppfølging. <sup>3</sup> P-verdi sammenligning av intervensjonsgruppa og kontrollgruppa etter ett års oppfølging. <sup>4</sup> P-verdi sammenligning av endring i intervensjon- og kontrollgruppa etter ett års oppfølging. <sup>5</sup> Alle gjennomsnittlige mål er variert med to standard deviasjoner (2SD).

LV= venstre ventrikkel, EDV=endediastolisk volum, ESV=endesystolisk volum, SV=slagvolum, EF=ejeksjonsfraksjon, HV= høyre ventrikkel.

Tabell 3 gir en oversikt over funn ved MR etter ett års oppfølging. Vi ser at det ikke foreligger signifikant forskjell mellom endepunktene for gruppen som har gjennomgått intervensjon og kontrollgruppen. Man ser grensesignifikante verdier for høyre ESV (p=0,06) og EF (p=0,09).

Tabell 3 viser også sammenligning av gjennomsnittlig endring i intervensjon- og kontrollgruppa etter ett års oppfølging. Her ser man signifikante endringer for native T1 (p=0,03) og høyre ventrikkel EF (p=0,01). Vi ser også grensesignifikante verdier for høyre ventrikkels SV (p=0,09).

## Diskusjon

Ved å sammenligne gjennomsnittlig endring observert i intervensjons- og kontrollgruppa finner vi statistisk signifikante resultater for nativ T1 (p=0,03) og høyre ventrikkel EF (p=0,01).

I intervensjonsgruppen målte man i gjennomsnitt liten reduksjon i nativ T1 etter ett års oppfølging (0,6%). Den syke kontrollgruppa hadde en gjennomsnittlig liten økning i T1-verdier (3,0%). Tross statistisk signifikant endring, er det usikkert om denne beskjedne økningen kan tolkes som forverring i grad av diffus fibrose, eller som et resultat av andre patologiske prosesser i myokard [15]. Abnormale T1-verdier er vist å ha sammenheng med økt fylningstrykk i ventrikkel, ved flere bakenforliggende årsaker til svikt [15]. Det er derfor også mulig at de økte verdiene skyldes forverring av svikt i kontrollgruppa. Basert på at denne endringen kun observeres i kontrollgruppa, er det mulig at intervensjon kan ha vært gunstig for å unngå progresjon i skaden på myokard over ett års oppfølging. Da endringene som nevnt er svært beskjedne vil vi være forsiktige med å trekke konklusjoner fra få observasjoner.

Vi fant også statistisk signifikant endring i høyre ventrikkels EF, som steg med 5,8 % for kontrollgruppa og sank med 15,4 % for intervensjonsgruppa i løpet av ett års oppfølging. Også høyre ventrikkels SV har økt i kontrollgruppa (13,2 %) og sunket i intervensjonsgruppa (-20,8 %), men ikke med signifikante verdier ( $p=0,09$ ). En mulig forklaring er at kontrollgruppa opplever større volumbelastning, og intervensjonsgruppa mindre, som medfører større strekk på myocytter. Dette vil i følge Frank Starling-mekanismen føre til økt kontraksjon i myocytter [21]. Med få observasjoner og stor homogenitet i målingene, er store er det likevel vanskelig å fastslå om disse endringene kan være et resultat av intervensjon.

En meta-analyse fra 2007 fant trening gunstig for venstre ventrikkel remodelering, gjennom økning av venstre ventrikkel EF, samt reduksjon i EDV og ESV [22]. Denne tendensen kunne vi ikke gjenfinne i studien. Vi fant ingen statistisk signifikant forskjell i endepunkter for venstre ventrikkel, mellom intervensjons- og kontrollgruppa etter ett års oppfølging (som vist i tabell 3). Vi observerte nærsignifikante forskjeller i høyre ventrikkel ESV ( $p=0,06$ ) og EF ( $p=0,09$ ). Forklaringsmekanismen her kan også være Frank Starling. Forskjellene i endepunkter målt mellom de to gruppene er likevel ikke tilstrekkelig til å kunne dokumentere effekt av trening på



hjertets funksjon.

Pasientene hadde betydelig forhøyede T1-verdier i forhold til referansegruppa allerede ved baseline undersøkelsen. Disse verdiene reflekterer med stor sannsynlighet langtkommen patologi i myokard. Det er derfor ikke usannsynlig at et års oppfølging blir for kort tid til å detektere signifikante endringer i native T1-verdi.

### **Begrensninger ved studien**

Den største begrensningen med studien er det lave antall deltagere. Kun 25 av de 69 deltagerne som originalt ble inkludert i studien gjennomførte to MR-målinger. Kombinert med betydningsfull heterogenitet i målingene (reflektert i gjennomgående store standardavvik) svekker dette den statistiske styrken man oppnådde i studien. Store standardavvik skyldes i denne studien artefakter under opptak, samt at deltagergruppen består av svært syke pasienter hvis verdier naturlig vil variere utover referanseområdet.

Som fremkommer i tabell 1 har deltagere i studien stor grad av komorbiditet. Vi ser en høy forekomst av både kardiovaskulære hendelser (68 % av deltagerne), HT (56 % av deltagerne) og diabetes (36 % av deltagerne), som alle er assosiert med svikt. Utover dette har 36 % av deltagerne målt eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, som forverrer prognosen ytterligere i forhold til hjertesvikt alene [3]. De fleste deltagerne mediseres med flere preparater som vil kunne påvirke ytelsesevne, og gjennomsnittlig BMI er over grensen til overvekt (29 ± 10 kg/m<sup>2</sup>). Kvinnene i studien er i gjennomsnitt 68 ± 39 år, og har en Vo<sub>2</sub>maks på 16 ± 8 ml/kg/min. Mennene i studien er i gjennomsnitt 70 ± 19 år, og har en Vo<sub>2</sub>maks på 18 ± 9 ml/kg/min. Dette er betraktelig lavere verdier enn forventet for aldersgruppene. I følge en studie utført av Loe og kollegaer i 2013, er gjennomsnittlig Vo<sub>2</sub>maks for friske personer i alderen 60-69 år 39 ± 7 ml/kg/min for menn og 31 ± 5 ml/kg/min for kvinner. I alderen 70+ er tilsvarende verdier 35 ± 7 ml/kg/min for menn og 28 ± 5 ml/kg/min for kvinner [23]. Totalt sett er den fysiske kapasiteten for trening er svært lavt i

deltagergruppen. Det kan derfor virke usannsynlig at deltagerne har trent på et nivå som gir signifikante endringer i anatomiske og funksjonelle MR-mål.

Grunnet omfattende deteksjon av infarktforandringer og arrfibrose, samt betydelige bevegelsesartefakter og redusert kvalitet, ble det vurdert lite hensiktsmessig å bruke post-kontrast T1-map sekvensen. Denne sekvensen består av snitt hvor pasienten for hvert enkelt snitt må holde pusten, noe som mange hadde store problemer med. Dermed var det heller ikke mulig å gjennomføre måling av ECV hos mange. Flere studier har de siste årene konkludert med en nær korrelasjon mellom ECV målt med MR og mengden kollagen påvist histologisk ved biopsi [17, 24-27]. Nativ T1 er mer omdiskutert [17, 26], men enkelte studier har også vist godt samsvar mellom funn ved nativ T1-mapping og grad av interstitiell fibrose [28].

### **Styrker ved studien**

For å begrense systematiske skjevheter i ulike deler av forsøket er pasienter randomisert til intervensjons- eller kontrollgruppe i forholdet 1:1. Som nevnt tidligere er radiograf og radiolog blindet for gruppetilhørighet. Alle deltagerne i studien ble undersøkt med samme 3T MR-maskin ved begge MR-undersøkelsene. Da det ikke er uvanlig at forskjellige maskiner måler litt ulike verdier, er det svært gunstig at pasientene kan sammenlignes på bakgrunn av resultater fra samme maskin.

Det finnes standardisert normalmateriale for de ulike MR-verdiene av interesse i studien, som man kan benytte seg av i forskning. Det finnes flere omfattende oversikter over normalverdier for kardiovaskulær MR [29]. Deltagerne i studien er likevel sammenlignet med normalmateriale fra en frisk referansegruppe. Undersøkelsene er gjort med samme MR-maskin som for deltagerne, som er en stor styrke for studien. Vi ser at verdier for nativ T1-map registrert for referansegruppa i studien samsvarer bra med tidligere forskning.

## Konklusjon

I studien fant vi ingen statistisk signifikant forskjell i endepunkter mellom hjertesviktpasienter med og uten trening etter ett års oppfølging. Ved å undersøke endringer i gruppene mellom første og andre MR-undersøkelse, fant vi statistisk signifikante forskjeller for høyre ventrikkels EF og native T1-verdier i venstre ventrikkels myokard. Signifikansen av funnene er likevel svært usikre, da antallet deltagere er lavt og homogeniteten i målingene er stor. For å si noe sikkert om hvorvidt det kan observeres noen endring i graden av fibrose og hjertefunksjon hos pasienter med hjertesvikt, som har gjennomført et program med hjemmetrening, kreves ytterligere forskning.

## Referanser:

1. Dunlay, S.M. and V.L. Roger, *Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future*. Curr Heart Fail Rep, 2014. **11**(4): p. 404-15.
2. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
3. Ronco, C., A. Bellasi, and L. Di Lullo, *Cardiorenal Syndrome: An Overview*. Adv Chronic Kidney Dis, 2018. **25**(5): p. 382-390.
4. Senni, M., et al., *In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry*. Int J Cardiol, 2014. **173**(2): p. 163-9.
5. Orso, F., et al., *Epidemiology of heart failure*. 2017. **243**: p. 15-33.
6. Downing, J. and G.J. Balady, *The role of exercise training in heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(6): p. 561-9.
7. Gielen, S., G. Schuler, and V. Adams, *Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms*. Circulation, 2010. **122**(12): p. 1221-38.

8. Piepoli, M.F., et al., *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. *BMJ*, 2004. **328**(7433): p. 189.
9. Middlekauff, H.R., *Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2010. **3**(4): p. 537-46.
10. Lavie, C.J., et al., *Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes*. *Circ Res*, 2015. **117**(2): p. 207-19.
11. Belardinelli, R., et al., *Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy*. *Circulation*, 1998. **97**(6): p. 553-61.
12. Anderson, L., et al., *Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017. **6**(6): p. CD007130-CD007130.
13. Espeland, T., et al., *Myocardial fibrosis*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018. **138**(16).
14. Gonzalez, A., et al., *Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(15): p. 1696-1706.
15. Taylor, A.J., et al., *T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016. **9**(1): p. 67-81.
16. Wong, C., S. Chen, and P. Iyngkaran, *Cardiac Imaging in Heart Failure with Comorbidities*. *Curr Cardiol Rev*, 2017. **13**(1): p. 63-75.
17. Diao, K.Y., et al., *Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016. **18**(1): p. 92.
18. Jerosch-Herold, M., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **295**(3): p. H1234-H1242.
19. Messroghli, D.R., et al., *Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart*. *Magn Reson Med*, 2004. **52**(1): p. 141-6.
20. Doltra, A., et al., *Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI*. *Curr Cardiol Rev*, 2013. **9**(3): p. 185-90.
21. Hall, J.E. and A.C. Guyton, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed. 2011, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xix, 1091 p.

22. Haykowsky, M.J., et al., *A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(24): p. 2329-36.
23. Loe, H., et al., *Aerobic capacity reference data in 3816 healthy men and women 20-90 years*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64319.
24. Kammerlander, A.A., et al., *T1 Mapping by CMR Imaging: From Histological Validation to Clinical Implication*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(1): p. 14-23.
25. Miller, C.A., et al., *Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(3): p. 373-83.
26. de Meester de Ravenstein, C., et al., *Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 48.
27. Maestrini, V., et al., *T1 Mapping for Characterization of Intracellular and Extracellular Myocardial Diseases in Heart Failure*. Curr Cardiovasc Imaging Rep, 2014. **7**: p. 9287.
28. Goto, Y., et al., *Native T1 mapping in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy for the assessment of diffuse myocardial fibrosis: Validation against histologic endomyocardial biopsy*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2015. **17**(SUPPL. 1): p. no pagination.
29. Kawel-Boehm, N., et al., *Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2015. **17**(1): p. 29.

