

Bruk av nukleærkardiologiske metoder

Sammendrag

Nukleærmedisinske undersøkelsesmetoder er basert på radioaktiv merking av molekyler med særlig evne til opptak i målorganer. I denne oversiktsartikkelen beskrives myokardscintigrafi og isotopventrikulografi, og det gis en kort omtale av positronemisjons-tomografi (PET).

Ved myokardscintigrafi undersøkes blodgjennomstrømningen i venstre ventrikkelvegg på mikrovaskulært/mikrocellulært nivå. Metoden viser hvor godt koronarkarene fungerer, men lite om hvor eventuelle karstenoser er lokalisert. Myokardscintigrafi er spesielt egnet til å vurdere funksjonell konsekvens av påviste anatomiske koronarforandringer. Isotopventrikulografi fremstiller ventrikkelenes volumendring gjennom hjertesykklus og således ventrikkelenes pumpefunksjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Eivind S.P. Myhre

eivind.myhre@sshf.no
Kardiologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Sørlandet Sykehus Kristiansand
4604 Kristiansand

Nukleærmedisinske undersøkelsesmetoder er basert på radioaktiv merking av molekyler med særlig evne til opptak i målorganer. I kardiologisk sammenheng er thalliumisotopen ^{201}Tl eller forbindelser merket med technetiumisotopen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vært benyttet. Etter intravenøs administrasjon fordeles disse spormolekylene i hele kroppen. Strålingen fra selve hjertet kan derfor bli relativt beskjeden, oftest under 5 % av den inngitte radioaktiviteten. Ved å registrere over tid kan det likevel innhentes tilstrekkelig informasjon til bildedanning.

To nukleærkardiologiske undersøkelsesmetoder er i dag i alminnelig bruk: myokardscintigrafi og isotopventrikulografi (radionukleotidventrikulografi).

Myokardscintigrafi

^{201}Tl i form av thalliumklorid ble rutinemessig anvendt allerede tidlig i 1970-årene. Thallium oppfører seg som kalium og får derfor høy intracellulær konsentrasjon ved opptak gjennom natrium-kalium-pumpen og ved elektrokjemisk fordeling. Dessverre er fotonenergien til thallium lav. Derfor er det relativt høy absorpsjon i overliggende vev, dvs. thoraxveggen og mammae. Dermed kan telletallene fra målorganet bli lavere enn ønskelig og telletallene fra omkringliggende vev (den såkalte bakgrunn) høyere enn ønskelig. Thallium brukes derfor ikke så mye som før.

På grunn av perfusjonsforskjellene og fordi thallium akkumuleres intracellulært, blir det kun et minimalt opptak i fibrøst bindevev sammenliknet med arbeidende hjertemuskelvev. Et område med hjerteinfarkt vil derfor fremstå som et energifattig «tomt» område. Ved bruk av ^{201}Tl vil det i områder med redusert blodforsyning skje en langsom oppbygging av telletallet. Tilsvarende vil også utvaskingsfasen gå langsomt. Friske områder vil derfor raskere få et kraftigere opptak sammenliknet med infarktomerter (intet opptak) eller iskemiske områder (beskjedent opptak).

Hvis en ny registrering gjøres etter noen timer, vil intensitetskurven, som nå beskriver den fallende stråleintensiteten (utvasking) fra friske områder, kunne krysse den langsommere opptaks- og utvaskingskurven fra iskemiske områder. Da fremstår områdene med relativ lik stråleintensitet. Dette kalles redistribusjon og er en utbalansering av forskjeller som var til stede ved den første undersøkelsen. Infarktomerter vil stadig fremstå som opptaksfattige. Slik redistribusjon skjer kun ved bruk av ^{201}Tl og ikke ved bruk av for eksempel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -forbindelser. At ^{201}Tl over tid fordeles svarende til intracellulært væskevolum, mens $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -forbindelsene i hovedsak er gjennomstrømningsmarkører, gjør ^{201}Tl mer egnet til påvisning av hypoperfundert, hibernerende myokard.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ er bygd inn i lipofile komplekser. Proporsjonalt med blodstrømmen fordeles isotopen til de ulike vevene der kompleksene har særlig affinitet til normalt oksygenerte mitokondrier. Dette opptaket har ikke den fordelingsdynamikken som man ser med

thallium. Derfor må det gjøres to separate injeksjoner, én ved anstrengelse og én i hvile. Med seks timers halveringstid burde ideelt sett disse to undersøkelsene gjøres over to påfølgende dager. Fordi stråledosen ved undersøkelse nr. 2 er 3–5 ganger så stor som ved første opptak, kan alt gjennomføres på én dag. Dermed utviskes stråleintensiteten fra den første undersøkelsen i bakgrunnsstrålingen under opptak nr. 2. Fotonenergien ved $^{99\text{m}}\text{Tc}$ er høyere enn ved ^{201}Tl og svekkes mindre av overliggende vev. Da oppnås bedre bildekvalitet enn ved ^{201}Tl .

Forståelsen av relative forskjeller mellom ulike perfusjonsgebetter i veggen av venstre ventrikkel er grunnleggende ved tolkingen av myokardscintigrafier. Ved hovedstammestnose i venstre koronararterie og proksimal stenose i høyre koronararterie vil det være vanskelig å skape relative forskjeller i den regionale blodgjennomstrømningen av myokard. Mangelen på relative forskjeller gjør at i en slik situasjonen kan undersøkelsen være falskt negativ selv ved meget utbredt koronarsykdom. På den annen side kan en stenose i et lite anterolateralt kar i en ellers frisk karseng gi meget uttalte forandringer pga. store relative perfusjonsforskjeller.

En myokardscintigrafi er en mikrovaskulær/mikrocellulær perfusjonsundersøkelse. Den har lav utsagnskraft om hvilken tilstand de epikardiale koronarkarene er i og hvilke områder de forsyner. Neogenese av kar og kollateraler kan gi et normalt perfusjonsbilde trass i okklusjon av tilhørende native kar. Det betyr at det ikke bør gis for bastante uttalelser om hvilken karskade som skaper en bestemt perfusjonsdefekt.

Tomografiske snitt

Selve undersøkelsen gjøres i dag som en tomografi. Tomografisnittene legges i tre hovedplan: kortaksnitt og lengdeaksessnitt ortogonalt på kortaksen, såkalte vertikale og horisontale lengdeaksessnitt. Som regel blir det ca. åtte snitt i hvert plan. Dette kalles en-



Hovedbudskap

- Myokardscintigrafi gir kvalitativ og kvantitativ informasjon ved koronarsykdom
- Isotopventrikulografi gir undersøkeruavhengig informasjon om global pumpefunksjon

fotonstomografi (single-photon emission-computed tomography, SPECT).

Det vil som regel være et større opptak i fremre vegg enn i nedre vegg på grunn av vevsdybde og mellomgulv. Apeks er tynnere enn ventrikkelveggen for øvrig. Derfor blir det ofte et relativt mindre opptak i denne regionen. Venstre mamma kan også gi et dempningsartefakt. Mange laboratorier har derfor som rutine å tape brystet slik at det «skygger» minst mulig. Snitt på tvers av hjertet vil sjelden bli liggende parallelt med atrioventrikulærplanet. Dette gir lett antero-septale utsparinger og tilsier forsiktighet med diagnostikken i denne regionen.

Senere års teknikk for bildebehandling gjør det mulig med dynamiske opptak, slik at man kan følge variasjonen i stråleintensitet i hvert snitt gjennom hele hjertesykklusen. Et slikt dynamisk opptak er basert på en sammenfatning av opptak over flere hjertesykluser til en representativ sykklus. Derved kan både veggbevegelsen i snittet og perfusjonsvariasjonen fremstilles. Hvis man finner et område med permanent svekket opptak, men normal bevegelse, vil man oppfatte det reduserte opptaket som et dempningsartefakt og ikke en reell perfusjonsdefekt. Det foreligger matematiske modeller som tillater beregning av ejsjonsfraksjonen ut ifra tredimensjonale bilder av venstre ventrikkels veggbevegelse fra endediastole til endesytole.

Fysisk og farmakologisk belastning

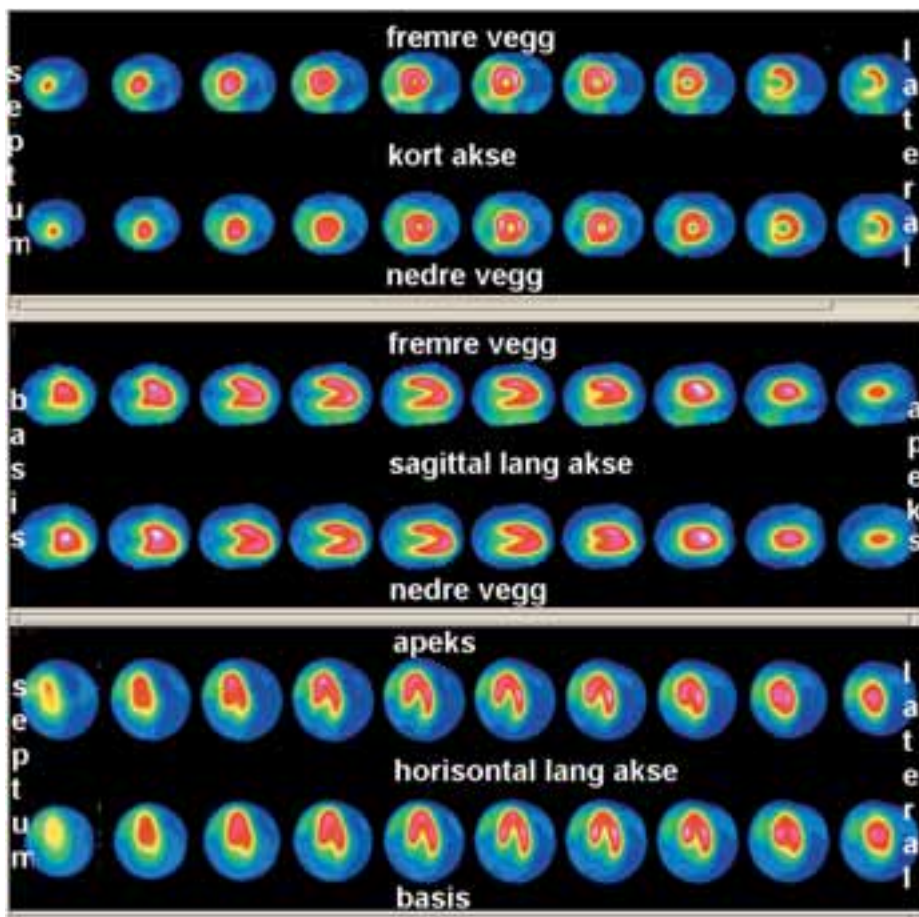
Karforandringene må være uttalte (mer enn 80–90 % arealstenose) for å kunne skape regionale perfusjonsforskjeller ved hvile. Derfor er det vanlig å belaste fysisk eller farmakologisk for å prøve å provosere frem registrerbare regionale perfusjonsforskjeller.

Fysisk belastning kan skje ved gradert ergometersykling eller tredemølle tilsvarende en vanlig arbeidsbelastning med overvåking av hjerterytme og blodtrykk. Det tilstrebes en rimelig hjerterefrekvensøkning til minst 85 % av forventet aldersrelatert maksimum. Arbeids-EKG er i utgangspunktet en meget trygg undersøkelse, men det er beskrevet en mortalitet på ca. 1 per 20 000 syklinger (1).

Farmakologisk belastning med adenosin, enten direkte intravenøst eller indirekte gjennom persantinbetinget hemming av endogent adenosinbrytning, kan påvise perfusjonsforstyrrelser basert på regionale forskjeller i evnen til vasodilatasjon. Koronarreserven vil være beskjedent i områder med en kritisk koronarstenose, mens det vil skje en markert vasodilatering i friske karområder. En slik farmakologisk belastning egner seg når pasienten ikke kan ergometersykle. Hvis adenosin er kontraindisert, er dobutaminstress et alternativ.

Bivirkninger og forholdregler

Bivirkninger ved bruk av adenosin og persantin kan hemmes ved å gi aminofyllin. Mens adenosin har en meget rask halvering; man får knapt trukket opp aminofyllin før



Figur 1 Normal myokardscintigrafi. Undersøkelsen presenteres i tre snittretninger. I hvert snitt er belastningsregistreringen øverst og hvilerregistreringen nederst. Bildene viser en jevn fargefordeling i alle snitt. Typisk er septum litt kortere enn lateralveggen

det hele er passert; kan det enkelte ganger være nødvendig med påfyll av aminofyllin ved persantinutløste bivirkninger. Begge medikamentene kan gi bronkokonstriksjon (astma), ukarakteristiske brystmerter, hodepine og kvalme. Astma i anamnesen er derfor kontraindikasjon mot bruk av denne type medikamenter (2).

Adenosin kan utløse AV-blokk, men 1. grads AV-blokk er ikke en kontraindikasjon (3). Sinusbradykardi og hjerrestans er beskrevet (4). Persantin kan utløse atriale og ventrikulære takyarytmier (5, 6)

Fleire laboratorier har funnet det hensiktsmessig å ha en protokoll der farmakologisk og lett fysisk belastning kombineres. Herved fås både en forsterket belastning og redusert bivirkningsfrekvens. Det muliggjør også en mer standardisert gjennomføring av prosedyren.

Behandling med betablokker er utbredt blant pasienter med koronarsykdom. Dette medikamentet vanskeliggjør ønsket pulsstigning. Mange laboratorier ber derfor henvisne pasienter om helst ikke å ta slike medikamenter siste to dager før undersøkelsen. Erfaringsmessig er dette uproblematisk når pasientene blir orientert i et informasjonskriv om faren for økt angina og oppfordret til liberal bruk av nitroglyserin. Slik midler-

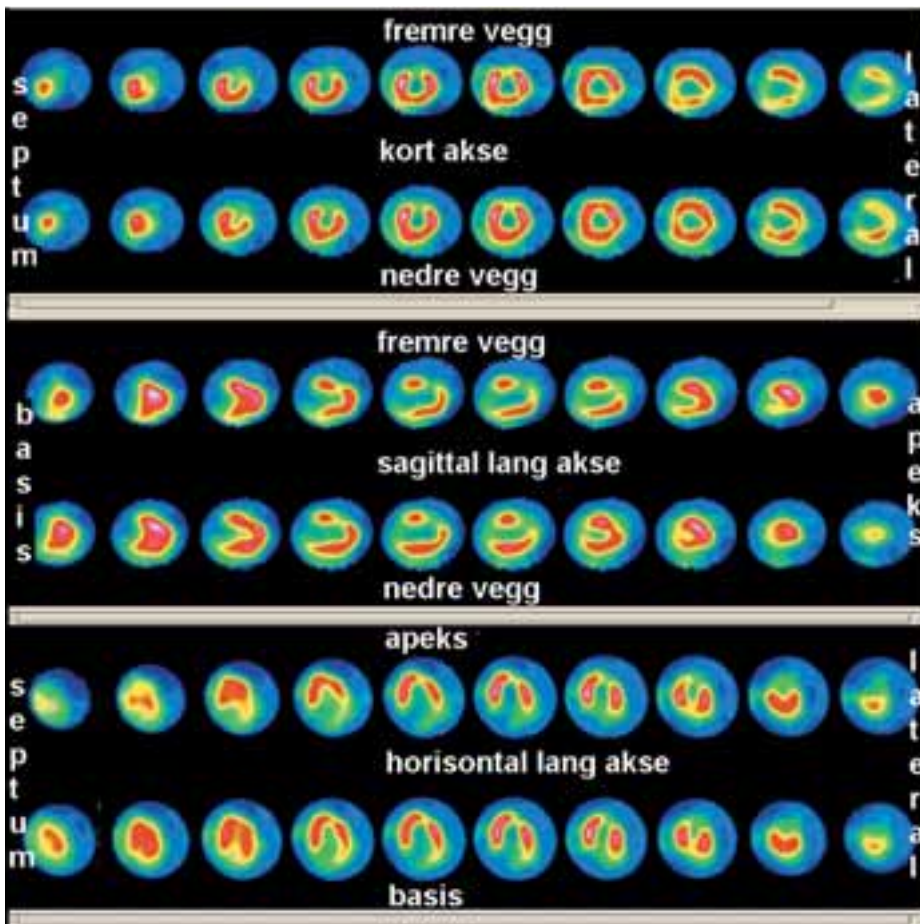
tidig seponering må derfor regnes som forsvarlig når det er ledsagende informasjon.

Stressekkokardiografi er en funksjonell undersøkelse som gir mulighet til å påvise iskembetinget svekket veggbevegelse. Denne undersøkelsen er i betydelig grad avhengig av undersøkerens kunnskap og erfaring. Selve gjennomføringen av en myokardscintigrafi er langt mer undersøkeruavhengig, og økende grad av automatisert bildebehandling tilsier at også den delen av undersøkelsen kan standardiseres. Disse to undersøkelsene bør derfor ikke oppfattes som konkurrerende, men komplementære.

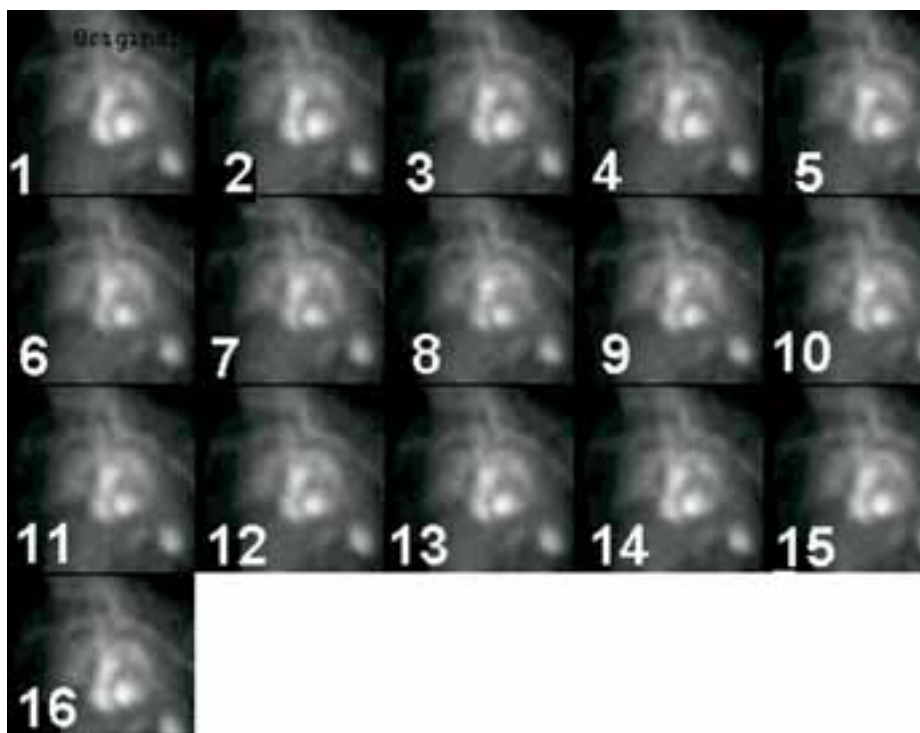
Nukleær kardiologisk undersøkelse er ikke tilrådelig under graviditet. Ved amming gjelder særlige prosedyrer. Det anbefales heller ikke å holde små barn på fanget over lengre tid de første 36 timene etter undersøkelsen (7).

Indikasjoner

Indikasjoner for myokardscintigrafi er først og fremst ved utredningen av brystmerter der enklere diagnostikk som anamnese og arbeids-EKG, som alltid bør være gjort på forhånd, ikke har gitt et sikkert grunnlag for diagnose. Dette er situasjoner der sensitivitet og spesifisitet sterkt påvirkes av hvilken populasjon som undersøkes (Bayes theo-



Figur 2 Myokardscintigrافي som viser permanent opptaksdefekt i fremre vegg, dvs. gjennomgått fremrevveggsinfarkt. Videre ses svekket opptak under belastning i nedre laterale vegg, dvs. hypoperfusjon og iskemi



Figur 3 Isotopventrikulografi som viser variasjon gjennom 16 bilder av stråleintensiteten fra venstre ventrikel fra endediastole til neste endediastole. Bilde 1: endediastole, bilde 8: endesystole, bilde 16: siste bilde før neste endediastole

rem). For 50 år gamle kvinner med ukarakteristiske brystmerter og usikkert belastnings-EKG, kan myokardscintigrافي fremstå som et enklere alternativ enn å gå direkte til koronarangiografi. En god sykehistorie kombinert med avdekking av risikofaktorer (sykdom i familien, røyking, hypertensjon, diabetes, metabolsk syndrom) kan avklare om ikke myokardscintigrافي blir et unødvendig sidesprang hos en pasient som egentlig bør gå direkte til koronarangiografi. På den annen side vil en negativ myokardscintigrافي ha en mer enn 95 % prediktiv verdi for å utelukke signifikant myokardsykdom de neste 36 månedene trass i et positivt arbeids-EKG (8, 9).

Myokardscintigrافي er også indisert ved behov for funksjonell vurdering av koronarperfusjonen når koronarsengens anatomi er kjent gjennom angiografi eventuelt etter perkutan koronar intervensjon (PCI) eller koronaroperasjon. Dette er en langt mer presis situasjon, der muligheten til å kunne styre videre behandlingssopplegg er stor. Påvisning av iskemi i et område med et stenotisk koronararter underbygger indikasjonen for intervensjon. Tilsvarende blir vurderingen når det foreligger klinisk residiv eller manglende gevinst hos en koronaroperert eller PCI-behandlet pasient.

Isotopventrikulografi

Isotopventrikulografi krever technetiummerking av erytrocyttene. Dette skjer ved hjelp av ^{99m}Tc -pertechnetat etter reduksjon med toverdige tinnklorid som bindes til hemoglobin. Tinnklorid injiseres 15–20 minutter før ^{99m}Tc -pertechnat. Blodet blir der ved radioaktivt merket. Ved å telle over høyre og venstre hjertekammer vil det gjennom hjertesyklusen kunne registreres en varierende stråleintensitet. Ved å telle ca. 300 hjertesykler og organisere lagringen av tellertallene på en spesiell måte (MUGA), kan det skapes en dynamisk fremstilling av en gjennomsnittlig hjertesyklus basert på 16–32 bilder. Et pacemakerdrevet hjerte med helt like hjertesykler er her en ideell situasjon. Sinusarytmi skaper sjelden store problemer, men et varierende RR-intervall ved atrieflimmer kan vanskeliggjøre en registrering, fordi sykklusvariasjonene blir for store. Der ved må for lange eller for korte hjertesykler utgå. Slik forkasting av hjertesykler kan føre til at det tar uforholdsmessig lang registreringstid før man oppnår ca. 300 slag med akseptabel sykklusvariasjon.

Det sentrale ved isotopventrikulografi er at man får en volumbeskrivelse som er uavhengig av hjertekammerets geometriske form. Ved ekkokardiografi eller røntgenologisk kardioangiografi benyttes planimetri som utgangspunkt for volumbestemmelsen. Det må da gjøres antakelser om hjertets geometriske form. En infarktsskadet remodelert venstre ventrikel kan geometrisk avvike mye fra antatte matematiske modeller (kule, halvsylinder etc).

På den annen side er isotopventrikulografi avhengig av at bildeopptaket skjer slik at venstre og høyre ventrikel er godt atskilt. Dette blir som regel tilfredsstillt i en venstre skrå posisjon rundt 40–45 grader. Venstre atrium ligger egentlig mer bak enn over venstre ventrikel. Man prøver også å tilpasse bildeopptaket til dette forhold, men atskillelsen mot venstre atrium blir sjelden optimal.

Ejeksjonsfraksjonen

Stråleintensiteten reflekterer ventrikkelvolum, og intensitetsendringen fra endediastole til endesystole blir uttrykk for slagvolumet. Det relative forhold mellom slagvolum og endediastolisk volum blir ejeksjonsfraksjonen. Absolutte volumenslag kan gjøres, men her er det feilkilder. Flere laboratorier har nå gått over til å gjøre ventrikulografi tomografisk («blood pool gated SPECT»), noe som gir bedre reproducerbarhet og mer nøyaktig volumenslag.

Ejeksjonsfraksjonen er et empirisk mål for hjertets pumpefunksjon. Ejeksjonsfraksjonen kan bestemmes på mange måter, men det er i dag enighet om at i praktisk arbeid skal det ikke skilles mellom venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon bestemt ved røntgenkardioangiografi, ekkokardiografi eller isotopteknikk (10). En ejeksjonsfraksjon over 50 % tilsier en normal systolisk funksjon. En ejeksjonsfraksjon mellom 50 % og 40 % reflekterer mulig systolisk dysfunksjon, mens en ejeksjonsfraksjon under 40 % er uttrykk for systolisk venstre ventrikkelsvikt.

Fall i ejeksjonsfraksjon under arbeid er et følsomt mål for latent svekket venstre ventrikel-funksjon. Isotopventrikulografi under gradvis økende belastning er teknisk noe besværlig å gjennomføre, men er hensiktsmessig dersom en latent systolisk venstre ventrikel-dysfunksjon ønskes påvist. Normalt vil ejeksjonsfraksjonen være konstant eller stige svakt (5 %) under belastning. Fall utover 5 % regnes som patologisk. Cytostatikainduisert kardiomyopati kan avdekkes ved en slik belastning (7).

Ejeksjonsfraksjonen gir en total beskrivelse for volumendring. Det tas ikke hensyn til klaffeinsuffisiens. Således kan en ejeksjonsfraksjon på 50 % bli villende hvis det samtidig foreligger en moderat til stor mitral insuffisiens. I en slik situasjon bør ejeksjonsfraksjonen være høyere hvis situasjonen skal betegnes som normal, gjerne over 60 %. Ved å beregne separat slagvolum (som endring i stråleintensitet) fra høyre og venstre ventrikel, kan det gjøres et kvantitativt anslag av en klaffeinsuffisiens. Dette er i dag lite aktuelt, da ekkokardiografi helt har overtatt denne diagnostikken. Høyre ventrikels ejeksjonsfraksjon kan også beregnes med isotop ventrikulografi, men dette er forbundet med usikkerhet.

Fyllingen av venstre ventrikel kan også beskrives ved økningen av stråleintensitet gjennom diastolen. Diastolisk dysfunksjon

har karakteristiske intensitetskurver. Imidlertid er feilkildene mange. Ved å benytte særlige teknikker kan man følge radioaktiviteten gjennom sirkulasjonen. Dette kalles en førstepasseringsventrikulografi og ble tidligere mye benyttet i shuntdiagnostikk. I dag gjøres dette meget sjelden.

Indikasjonen for isotopventrikulografi er situasjoner der det ønskes et undersøkeruavhengig mål for ejeksjonsfraksjon. Ejeksjonsfraksjonsbestemmelse er et viktig funksjonelt og prognostisk mål ved hjertesvikt, et parameter ved risikostratifisering før ikke-kardial kirurgi, etter hjerteinfarkt og ved bruk av kardioprotektive cytotatika etc.

Positronemisjonstomografi

Positronemisjonstomografi har mange fordeler sammenliknet med andre nukleære metoder. For det første kan isotoper av alminnelige biologiske molekyler som karbon, oksygen og nitrogen anvendes. Med kort halveringstid blir stråleeksponeringen liten, samtidig som funksjonelle undersøkelser kan gjøres etter hverandre. Høyenergetisk gammastråling gir mulighet for bedre oppløselighet og større sensitivitet, samtidig som tap i overliggende vev blir redusert. Den korte halveringstiden gjør at transporttiden fra produksjonssted skaper naturlige begrensninger for metodens anvendelse. Det har vært flere fremstøt for å få etablert et PET-senter i Norge.

I kardiologisk sammenheng kan ¹³N-ammoniakk benyttes til perfusjonsstudier og ¹⁸F-deoksyglukose (FDG) til å studere metabolisme. Dette muliggjør beskrivelse av hibernerende vev i vegg av venstre ventrikel. Påvisning av slike regioner med metabolsk aktivt ikke-kontraherende muskelvev er av stor interesse for preoperativt å kunne påstå om revaskularisering kan forventes å gi økt kontraktile funksjon eller ikke. Dette er i dag regnet som gullstandarden for slike studier.

To norske universitetssykehus har i dag bygd ut sine gammakameraer med en PET-tilsats for PET-kamera. Bildekvaliteten blir dårligere og studiene tar lengre tid enn i en egen PET-skanner. I statsbudsjettet for 2004 er det lagt inn en bevilgning til et nasjonalt PET-senter i Oslo. Spesialiteten nukleærmedisin er nylig etablert. Kardiologisk nukleærmedisin kan dermed bli et satsingsfelt etter noen år i skyggen av ekkokardiografi og røntgenologisk kardiologi.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt reisestipend og prosjektstøtte fra Nycomed Pharma og fra de fleste andre farmasøytiske firmaene som er representert i Norge.

Bioingeniør 1 Tone Rismy, Nukleær medisinsk laboratorium, Sørlandet Sykehus, Kristiansand takkes for hjelp i forbindelse med figurene.

Litteratur

- Gibbons LW, Mitchell TL, Gonzalez V. The safety of exercise testing. *Prim Care* 1994; 21: 611–29.
- Pennell DJ, Prvulovich E. *Nuclear cardiology*. London: British Nuclear Medicine Society, 1995.
- Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 730–5.
- Pennell DJ, Mahmood S, Ell PJ, Underwood SR. Bradycardia progressing to cardiac arrest during adenosine thallium myocardial perfusion imaging in occult sino-atrial disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 170–2.
- Zhu YY, Chung WS, Botvinick EH, Dae MW, Lim AD, Ports TA et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in one hundred seventy patients with known or suspected unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121: 33–43.
- Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing. *Cardiol Clin* 1994; 12: 223–45.
- Rootwelt K. *Nukleær medisin*. Oslo: Universitetsforlaget, 1995.
- Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, Chaitman BR, Miller DD. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. *Circulation* 1994; 89: 615–22.
- Fagan LF Jr., Shaw L, Kong BA, Caralis DG, Wiens RD, Chaitman BR. Prognostic value of exercise thallium scintigraphy in patients with good exercise tolerance and a normal or abnormal exercise electrocardiogram and suspected or confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 607–11.
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.