

# 15 Nukleærmedisinsk kardiologi

## Magne Følling

### 15.1 Historikk

De første studier av hjerte/kretsløp med radioaktive isotoper ble gjort før bilde-dannende teknikker var oppfunnet. Med enkelt måleutstyr målte man før 1940 *sirkulasjonstider* i det lille og store kretsløp.

På 1950-tallet utviklet Hal Anger *gamma-kameraet* som tillot todimensjonal billedfremstilling av fordeling av radionuklider i kroppen.

På 1960-tallet viste William Strauss at når han merket blodbanen med radioaktivitet, og deretter lot et ekg-signal styre akkvireringen til en bit av hjertesyklus, fikk han et bilde av hjertet ”frosset” i en fase. Ved å registrere akkvireringen på R-takken, fikk han et bilde av endediastolen. La han deretter inn en forsinkelse av akkvireringen med en ejsjonstid (målt med fono eller QT-intervall i ekg), fikk han et bilde av endesyksten. Ut fra disse to bildene beregnet han venstre ventrikkels volum med planimetri på samme måte som ved kontrastventrikulografi, og fant god korrelasjon til denne invasive metode. Teknikken fikk navnet ”*gated blood-pool scintigraphy*”.

Tidlig på 1970-tallet ble hjertemuskelen fremstilt med Thallium-201, og *Thalliumscintigrafi* ble snart anvendt ved diagnostikk av koronar hjertesykdom.

Den neste store milepæl i nukleærmedisin kom på 1970-tallet med integrering av *computer* i gammakameraet. Computeren muliggjorde dynamiske registreringer med høy tidsoppløselighet, forutsetningen for alle nukleærmedisinske funksjonsundersøkelser. Alle faser av hjertesyklus kunne derfor akkvireres kontinuerlig, ”*multigated acquisition*”. Dette tillot måling både av ventrikkelen ejsjonsfraksjon, tømings- og fylningshastighet.

Med computeren kunne det også konstrueres tredimensjonale bilder, ”*single photon computed tomography*”, *SPECT*, hvilket i kardiologien ble særlig nyttig ved hjertemuskelundersøkelser.

I radiofarmasien har det også skjedd viktige fremskritt. Technetium-99m-forbindelser som erstatning for Thallium ved myokardscintigrafi har bedret kvaliteten p.g.a bedre tellestatistikk i bildene. Innervasjonen av hjertet kan påvises med merkede guanidin-forbindelser.

Positron emisjons tomografi, *PET*, er en nyere teknikk, påbegynt på 1980-tallet, med den største utviklingen mot slutten av 1990-tallet. PET gir en bildefremstilling av metabolske prosesser med større skarphet enn de vanlige nukleærmedisinske teknikker. Metoden er mest verdifull i onkologien, men også i kardiologien har PET vist seg nyttig ved enkelte problemstillinger. Ved bedømmelse av viabilitet av hjertemuskulatur er PET av utvilsom verdi. PET-utstyr er ennå (2003) ikke anskaffet i Norge, men internasjonalt er PET i dag den raskest voksende medisinske bildeteknikk.

Internasjonalt utgjør kardiologi i dag ca 30 % av all nukleærmedisinsk diagnostikk. I Norge er andelen neppe større enn 15 %. Både internasjonalt og i Norge er den overveiende del av nukleær kardiologi i dag myokardundersøkelser.

### 15.2 Instrumenter

#### 15.2.1 Gammakamera

Gammakameraet er det viktigste instrument ved all nukleærmedisinsk diagnostikk. Meget forenklet består det av fire komponenter.

1. **Kollimatoren**, som tilsvarer linsen i et optisk kamera, er en blyplate med mange parallelle (eller konvergerende) sylindriske hull som kun tillater gammastråler i en retning å slippe igjennom til
2. **Krystallen**, som inneholder natriumjodid tilsatt thallium, omgjør gammafotoner til lysglimt, *scintillasjoner* (herav avledet scintigram og scintigrafi).
3. **Forsterkerenheten** er et stort antall fotomultiplikatorer bak krystallen som forsterker disse lyssignalene, som
4. **Computeren** omdanner til digitale bilder.

De kamaraer som i dag er mest egnet for hjerteundersøkelser er to- eller trehodete.

Scintigrammet har en begrenset lineær oppløslighet, optimalt 3-4 mm. Dette begrenser de deler av hjertet som kan bedømmes. Hjertets hulrom og venstre ventrikkels vegg er tilgjengelige. Høyre ventrikkels vegg, som hos voksne er ca 4 mm tykk, er på grensen for hva som kan registreres, mens atriveggen ikke er kan påvises scintigrafisk. Hjertet hos nyfødte er heller ikke tilgjengelige med de vanlige metoder med mindre det foreligger en betydelig hjerteforstørrelse.

## 15.3 Radiofarmaka

Den radioaktive isotop som er mest brukt i all nuklearmedisinsk diagnostikk er **Technetium-99m**, en metastabil forbindelse som dannes i en Molybden-99 generator. Technetium-99m har en fysisk halveringstid på 6 timer og er en ren *gamma-emittor*. Gammafotonet har en energi på 140 keV som er ideelt for scintigrافي. Gammastrålingen svekkes i vev, halveringslengden i vann er ca 4 cm, mens svekkelsen i luft er ubetydelig. **Thallium-201** brukes fortsatt i stor utstrekning ved myokardundersøkelser, men har en lengre halveringstid, ca 73 timer, og en gamma (eller røntgen-) energi på ca 70-80 keV. P.g.a den lange halveringstiden er Thallium-201 mer strålebelastende og derfor må dosene reduseres. Dette kan kun kompenseres ved å øke akkvireringstiden. Ved myokardundersøkelser benyttes i dag helst Sestamibi eller Tetrofosmin merket med Technetium-99m. Ved blodbanemerking merkes erytrocyttene med Technetium-99m.

## 15.4 Metoder der blodbanen merkes med radioaktivitet.

Etter intravenøs tilførsel kan registreringen på den ene side foretas de første 20-30 sekunder der bolus passerer høyre hjertehalvdel og det lille kretsløp. Da kan man fremstille høyre hjertehalvdel uten bakgrunnsforstyrrelse av venstre. Videre kan man registrere sirkulasjonstider og venstre til høyre shunter. Dette kalles *"firstpass"* undersøkelse. Et par minutter etter intravenøs tilførsel er radioaktiviteten jevnt

fordelt i blodbanen. Registrering i dette tidsrom kalles *"ekvilibriumundersøkelser"*, og kjennetegnes med at det er direkte proporsjonalitet mellom radioaktivitet og blodvolum.

### 15.4.1 Første passasje teknikk

Rask intravenøs tilførsel i en sentral vene er ønskelig. For shuntundersøkelser er en rask bolus helt nødvendig. En høyfrekvent registrering, med eller uten ekg-triggering, kan benyttes til beregning av høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon (RVEF).

Tids-aktivitetskurven over et avgrenset lungfelt vil påvise for tidlig resirkulasjon til lungekretsløpet, hvilket er diagnostisk for venstre til høyre shunt. Den normale resirkulasjon fra det store kretsløp begynner allerede etter 12-15 sekunder. Derfor kan bare de første 10-12 sekunder av kurven brukes til kalkulasjoner. Ved en god bolus kan shuntet ikke bare påvises, men også kvantiteres.

Første passasje teknikk ble tidligere mest benyttet til påvisning og måling av venstre-høyre shunt ved medfødte hjertefeil. Etter innføring av kombinerte ekko og fargedoppler har behovet for denne metoden blitt mindre, men når det er tvil om en påvist shunt har hemodynamisk betydning, er undersøkelsen et godt alternativ til høyre hjertekateterisering.

### 15.4.2 Ekvilibrumteknikk – MUGA scintigrافي

**Prinsippet** for denne type undersøkelser er at computeren under ekg-styrt akkvirering, inndeler en hjertesykklus, ett RR-intervall, i 16-64 like store deler; "frames" eller rammer. Hver ramme representerer da 1/64 - 1/16 av hjertesykklus. Ved 32 rammer per sykklus, som er det vanligste, representerer dermed en ramme 20-30 millisekunder. Under akkvireringen lagres data fra hvert hjerteslag oppå hverandre til et adekvat antall tellinger er samlet. Vanligvis kreves 300-500 hjerteslag. Computeren genererer derpå enkelt hjertesykklus som representerer både en sum og et gjennomsnitt av alle hjerteslagene som er samlet. Alle gammakamera-systemer eliminerer ekstrasystoler og postekstrasystoliske slag, annen arrytmie er heller ikke noe stort problem, da programmet tillater

EKG-signalet å ”trigge” både forlengs og baklengs fra R-takken..

Denne metoden var lenge den mest utbredte nukleærmedisinske hjerteundersøkelse. Opprinnelig het teknikken *Gated blood-pool* scintigrafi. *MUGA* scintigrafi, etter multigated acquisition, er mest brukt i Norge. *RNA*, radionuclide angiography, er mest brukt internasjonalt.

#### 15.4.2.1 Metode.

Erytrocyttene **merkes** med Technetium-99m in vitro eller in vivo. Vanligst er in-vivo metoden der pasienten først tilføres 2-verdig tinn i en fosfatforbindelse. Etter 10-15 minutter er tinnet festet på erytrocyttenes overflate. Da dette er en reduserende substans, vil Technetium-99m bindes til erytrocyttene. In vivo-metoden gir en merkningsgrad på 70-80 %, hvilket er adekvat for de fleste formål. In vitro merking er noe mer tidkrevende, men gir en merkningsgrad på over 90 %. Normal dose Technetium 99m ved en MUGA-undersøkelse er 0.8-1GBq

#### 15.4.2.2 Akkvirering.

Riktig posisjonering er essensielt for en god undersøkelse. Under veiledning av ”P-skopet” innstiller man gammakameraet i den posisjon som best separerer høyre og venstre ventrikel. Oftest er den beste vinkelen mellom 30 og 40grader venstre skrå forfra, men foreligger en ensidig utvidelse av venstre ventrikel, ligger septum nærmere sagittalplanet, og foreligger en ensidig utvidelse av høyre ventrikel, må kamera ofte innstilles i 45-70 graders vinkel. En kranial vinkling av kamera reduserer overlappig mellom atrier og ventrikler, men dette øker avstanden til pasienten og reduserer dermed bilde kvaliteten. For en optimal undersøkelse kreves en akkvireringstid på 300-500 hjerteslag.

#### 15.4.2.3 Prosessering.

Computeren har nå generert en hjertesyklus på for eksempel 32 rammer. Disse kan først avpilles ”cinematografisk” på samme måte som en kontrast angiografi, og gir da et visuelt inntrykk våde av total og regional funksjon av begge ventrikler. Deretter genereres *tids-aktivitetskurver* for hver av ventrikelne med et lyspennprogram. Siden det foreligger en ekvilibriumtilstand av aktivitet i blodet, gjenspeiler

aktivitetskurven *volumkurven*. Dette gir ejectivesjonsfraksjon, og dertil kan måles regionale ejectivesjonsfraksjoner samt systoliske og diastoliske hastigheter.

Computeren genererer også *amplitude-* og *fasebilder* som henholdsvis visualiserer graden av og tidspunkt for kontraksjon. Paradoks bevegelse kan avgrenses med fasebildet og evt kvantiteres med amplitudebildet.

#### 15.4.2.4 Hva gir metoden?

MUGA-scintigrafi er den best reproduerbare metode av alle for måling av venstre ventrikel ejectivesjonsfraksjon. Inter- og intraobservatør variasjonen er på 2-3 %, og metoden er derfor meget godt for longitudinelle studier.

Høyre ventrikel er vanskeligere å avgrense, særlig mot høyre atrium og lungearterie i systole, og reproduserbarheten for RVEF - målinger er mindre god, men dette gjelder også andre noninvasive metoder.

I klinisk hverdag er utredning av postinfarktaneurismer, og måling av EF når ekko svikter, de vanligste indikasjoner for undersøkelsen. Den gode reproduserbarheten gjør dertil metoden særlig egnet ved oppfølging av pasienter, spesielt av dem som får kardiotoxiske cytotatica. Høyre ventrikel funksjon etter nedreveggsinfarkt og ved kronisk lungesykdom er også indikasjon for metoden. Likeledes ved mistanke om høyre ventrikel dysplasi ved ventrikel-arrytmier. Diastolisk dysfunksjon kan påvises. Endelig kan forholdet mellom venstre og høyre ventrikel slagvolum på scintigrammet bidra til en brukbar kvantitering av ensidige klaffeinsuffisienser.

## 15.5 Metoder der hjertemuskulatur merkes med radioaktivitet.

Nekrotisk vev konsentrerer fosfat, og Technetium- 99m Pyrofosfat har derfor blitt forsøkt i infarkt-diagnostikk. Både sensitiviteten og spesifisiteten har imidlertid vært for lav for klinisk bruk. Immuncintigrafi med Antimyosin antistoffer har de samme svakheter i infarktdiagnostikk som Pyrofosfat, men har trolig verdi ved spørsmål om reaksjon etter hjertetransplantasjon. En rekke forskjellige radioaktive forbindelser tas opp i hjertemuskelceller. Thal-

lium er en kalium-analog, og tas opp gjennom kalium-natrium pumpen. Merkede fettsyrer og glukose-forbindelser tas opp fordi de inngår i metabolismen. Tetrofosmin og Sestamibi tas opp i cellene bl. a på grunn av sine lipofile egenskaper. Det finnes imidlertid intet preparat som er spesifikt for normal hjertemuskulatur.

## 15.5.1 Myokardscintigrafi

### 15.5.1.1 Prinsipp

Et radiofarmakon som raskt ekstraheres fra blod til vev vil tas opp proporsjonalt med perfusjon og celletetthet. En scintigrafisk registrering etter dose vil derfor gjenspeile perfusjonsforholdene og celletetthet under injeksjonstidspunktet. Siden ventrikkelmuskulatur er et vev med stor celletetthet og høy perfusjon som er omgitt av et organ med meget lavere celletetthet, lungene, vil det derfor kunne påvises scintigrafisk. Ventrikkelvegg med nedsatt celletetthet, som ved fibrose etter infarkt, vil fremstilles som defekter på scintigrammet.

Hos pasienter med koronarsykdom uten infarkt, vil perfusjonen i hvile være normal selv ved betydelige grader av coronarstenoser. Dette skyldes hjertemuskelens autoregulering. Forutsetningen for å påvise perfusjonsforstyrrelser ved coronarstenoser uten infarkt er derfor en maksimal eller nær maksimal vasodilatasjon i koronarkretsløpet på det tidspunkt radiofarmakon blir tilført. Maksimal vasodilatasjon kan oppnås med fysisk belastning eller medikament.

### 15.5.1.2 Radiofarmaka.

Tetrofosmin eller Sestamibi merket med Technetium-99m er lipofile substanser som med høy ekstraksjon i myokard. De tas også opp i lever og utskilles i gallen. Konsentrasjon i galleblære er intet problem p.g.a. avstanden til hjertet, men aktivitet i tynntarm kan forstyrre bildet.

### 15.5.1.3 Fremgangsmåte.

Det finnes to protokoller som hver har sine fordeler og ulemper: Stress-rest og rest-stress. Den første er den enkleste og den mest økonomiske.

**Fysisk stress.** Pasienten belastes på ergometersykel eller tredemølle under ekg-kontroll til brystmerter, utmattelse eller

ekg-forandringer. Oppnås mindre enn 80 % av prediktert maksimal pulsfrekvens blir resultatet mindre pålitelig. (Betablokker bør unngås dagen før og undersøkelsesdagen før dose). 200 MBq Technetium-99m i Tetrofosmin eller Sestamibi gis intravenøst og pasienten belastes ytterligere i 1/2 - 1 min, evt med redusert motstand. Etter minst 1/2 time gjøres tomografisk akkvivering, Bildet viser perfusjonsfordelingen ved injeksjonstidspunktet.

**Farmakologisk stress:** Dipyridamol eller Adenosin, potente vasodilatorer, tilføres intravenøst i løpet av 4 minutter og radiofarmakon gis. Etter 1/2 time startes akkvivringen.

Når stress-scintigrafien er fullført, og når pulsen er tilbake på hvilenivå, gis en dose på 800 MBq. Etter 1/2 til flere timer gjentas akkvivringen som nå altså gjenspeiler perfusjonsfordelingen i hvile.

### 15.5.1.4 Prosessering.

Av det tredimensjonale bilde av venstre ventrikkel genereres 10-20 kortaksessnitt med ca 6 mm's tykkelse og 6-10 langaksessnitt. Disse bedømmes visuelt, og omdannes videre med et program til "polar map" eller "bull's eye"-bilder som datamaskinen bearbejder i forhold til en database av normale. Regioner med nedsatt perfusjon ved visuell vurdering, eller som avviker med mer enn to standardavvik fra normalmateriale med kvantiteringsprogrammet, registreres.

Defekter som bare er til stede på stressbildet er diagnostiske for ischemi. Defekter som er til stede både på hvile og stress-bildet er enten infarkt eller hvile-ischemi.

### 15.5.1.5 Hva gir metoden?

Ved diagnostikk av koronarsykdom er metodens sensitivitet er ca 85 % og spesifisiteten ca 95 %. Dette betyr at en av 20 friske har patologisk scintigrafi. Falskt positive forekommer når hele ventrikkelen er jevnt ischemisk. Ved venstre grenblokk og normale coronarar er det ofte anteroseptale defekter scintigrafisk.

Nytteverdien av myokardscintigrafi avhenger fullstendig av den populasjon som undersøkes. Størst utbytte gir metoden når det på forhånd er en rimelig sannsynlighet for koronarsykdom. I en pasientpopulasjon med en

pre-test sannsynlighet på 10-50 % for coronarsykdom, er metoden et verdifullt hjelpemiddel. Er pre-test sannsynligheten under 5 % metoden ofte villedende, og ved en pre-test sannsynlighet på over 70 %, er myokardscintigrafi bare en omvei til endelig diagnose (koronar angio).

### 15.5.1.6 Indikasjoner.

De gamle og etablerte indikasjoner for myokardscintigrafi er greie.

1. Klinisk mistanke om angina. negativt arbeids-ekg (AKG)
2. Patologisk AKG, men ingen angina
3. Mistanke om angina, inkonklusivt AKG (hypertrofi, grenblokk, gammelt infarkt, digitalis)
4. Tvil om en angiografisk påvist koronarstenose har hemodynamisk betydning
5. Tvil om postinfarktsvikt eller kardiomyopati.
6. Tvil om effekt av coronarkirurgi eller angioplastikk
7. Hibernerende myokard? Omtales senere.

I dag finnes det enkle programmer som beregner sannsynligheten for coronarsykdom ut fra risikofaktorer, symptomer og elektrokardiografiske funn, og som dermed kan identifisere de pasienter som har størst diagnostisk nytte av myokardscintigrafi.

En rekke studier har dessuten vist at myokardscintigrafi ikke bare har diagnostisk, men også prognostisk verdi. Pasienter med coronarsykdom og normal scintigrafi har en bedre prognose enn de med patologisk scintigrafi. Den scintigrafiske utbredelse og lokalisasjon av ischemi har også prognostisk betydning, og kan være til nytte når valget står mellom invasiv og medikamentell behandling.

### 15.5.2 Gated SPECT

Det siste fremskritt i tradisjonell nukleær kardiologi er en kombinasjon av SPECT og ekg-triggeret akkvirering ; gated SPECT. Ved en vanlig SPECT undersøkelse er den tredimensjonale fremstilling av venstre ventrikkels myokard generert av 64 planare bilder tatt i en halvsirkel rundt hjertet. Ved gated SPECT er hvert av disse 64 planare bildene delt inn i 8-16 tidsrammer ved hjelp av ekg-triggering på lignende måte som ved MUGA-scintigrafi. Resultatet av en enkelt undersøkelse er dermed 8 -16

tredimensjonale bilder som hvert representerer 1/8 - 1/16 av hjertesyklus. Disse kan avspilles cinematografisk og vise bevegelsen av de forskjellige avsnitt. Ved planimetri eller et eget computerprogram vil man, i tillegg til perfusjonen, både få bevegelse, indre volumer og venstre ventrikkels ekeksjonsfraksjon. Disse resultatene har vist seg å korrelere bra med angio, MR og ekko, og gir dermed verdifulle tilleggsopplysninger til tradisjonell myokardscintigrafi.

Gated SPECT blood-pool synes også å være et nyttig supplement til MUGA-scintigrafi.

### 15.5.3 Hibernerende myokard.

En viktig problemstilling i kardiologien er om en sviktende venstre ventrikkel kan bedres ved revaskularisering. Skyldes manglende kontraksjon fibrose, har revaskularisering ingen hensikt. Foreligger derimot stuning eller hibernering, kan meget vinnes ved revaskularisering. Lavdose Dobutamin stress ekko har en utvilsom, men begrenset ved denne problemstilling. MR og vanlig ekko er også nyttig med evt påvisning av fibrose. Vanlig myokardscintigrafi kan også bidra noe, for hvis det ubevegelige avsnitt av venstre ventrikkel har mindre enn 40 % av normal perfusjon i hvile, er det svært lite sannsynlig at revaskularisering vil hjelpe. Scintigrafi med Thallium-201 i hvile 24 timer etter dose kan påvise viabilitet i segmenter som bedømmes fibrotiske med Technetium-preparater. Gated SPECT kan vise at segmenter av venstre ventrikkel som er akinetiske ved annen metodikk fortykker seg i systole, og dermed likevel har en viss viabilitet.

Det finnes i dag ingen annen "gullstandard" enn å se resultatet av revaskularisering.

Den preoperative metode som i dag ligger nærmest en "gullstandard" er PET. Hvis akinetiske segmenter av venstre ventrikkel har metabolisme og tar opp glukose, foreligger en form for viabilitet og dermed muligheter for bedret funksjon etter revaskularisering.