

Myocardperfusiescintigrafie, een evaluatie met 'Quantitative Gated SPECT'

Inleiding

In het recente verleden werden scintigrafische gegevens van de doorbloeding (perfusie) en de functie van de hartspier gewoonlijk verkregen tijdens twee aparte opnameprocedures. Een belangrijke vooruitgang in het scintigrafisch onderzoek van de hartspier is de mogelijkheid om aan het electrocardiogram gekoppeld (gated) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek uit te voeren, waarbij informatie over doorbloeding van de hartspier en functie van het linkerventrikel (LV) tijdens dezelfde opnameprocedure kan worden verkregen. Dit is potentieel een belangrijke aanwinst, daar normale doorbloeding van de hartspier niet altijd gepaard gaat met een normale LV-functie en een verminderde doorbloeding niet altijd samengaat met een abnormale LV-functie. Additionele informatie over de regionale en globale LV-functie is zeer belangrijk om de optimale behandelingsstrategie voor de individuele patiënt te bepalen. Tevens heeft functionele informatie over de LV een belangrijke prognostische waarde.

In dit proefschrift is de klinische waarde van gated SPECT onderzocht. Na een inleidend hoofdstuk over gated SPECT is het tweede hoofdstuk een overzichtartikel betreffende de waarde van gated SPECT in de klinische cardiologie (in dit artikel niet samengevat). Er worden drie verschillende onderzoeken beschreven waarin de betrouwbaarheid van gated SPECT met een kwantitatief softwareprogramma (Quantitative Gated SPECT [QGS]) (fig. 1-3) wordt onderzocht door de functionele parameters die verkregen worden met gated SPECT te vergelijken met standaardmethoden ter bepaling van de LV-functie (MRI, contrastangiografie en echocardiografie). Tevens werd nagegaan of de verkregen functionele data 30-45 min na inspanning verschillend zijn van de functionele data die tijdens rust worden verkregen. Daarna worden twee hoofdstukken gewijd aan de additionele waarde van de LV-functionele gegevens, toegevoegd aan gegevens over myocardperfusie, in de dagelijkse praktijk.

QGS vs MRI

Bij 21 patiënten werden de LV-ejectiefractie (LVEF) en de LV-volumes, verkregen met gated SPECT en MRI, vergeleken. Er was een zeer goede correlatiecoëfficiënt voor zowel het LV-einddiastolisch als -eindsystolisch volume ($r=0,94$, $p<0,0001$ en $r=0,95$, $p<0,0001$). De gemiddelde waarden voor het einddiastolisch en eindsystolisch volume waren hoger bij het MRI-onderzoek vergeleken met gated SPECT, maar de verschillen waren statistisch niet significant. Het verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inclusie van een grotere

hoeveelheid LV-uitstroomtraject naar de aorta bij het bepalen van de volumina op de MRI-beelden. De correlatiecoëfficiënt voor de LVEF, gemeten met gated SPECT en MRI, was goed: $r=0,85$, $p<0,001$. De Bland-Altman-plot toonde geen systematische over- of onderwaardering van de LVEF gemeten met gated SPECT in vergelijking met MRI, in hoge noch in lage LVEF-waarden. Opgemerkt moet worden dat er een duidelijke spreiding waarneembaar is rond de regressielijn die vergelijkbaar is met eerdere resultaten van deze en andere softwareprogramma's om de LVEF te bepalen. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de endocardiale grenzen op de MRI-beelden handmatig worden getrokken, waarbij verwacht kan worden dat er een inter- en intra-observervariatie kan optreden binnen aanvaardbare grenzen, hetgeen kan leiden tot spreiding rond de regressielijn. Echter, deze spreiding heeft geen praktische consequenties: geen enkele patiënt in dit onderzoek had een duidelijk afwijkende LVEF ($<40\%$) met de ene methode en een normale LVEF ($>50\%$) met de andere methode. Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat gated SPECT betrouwbaar is voor het berekenen van LVEF en LV-volumes. Het grote voordeel van gated SPECT boven MRI is de mogelijkheid om informatie over perfusie en functie te verkrijgen tijdens één opnameprocedure.

QGS vs contrastangiografie

Er wordt een vergelijkende studie beschreven waarin LVEF en regionale wandbewegingen, verkregen met ^{99m}Tc -tetrofosmin gated SPECT en conventionele contrastventriculografie, worden vergeleken bij 74 patiënten. Van deze patiënten hadden 27 in het verleden een myocardinfarct doorgemaakt. Het linkerventrikel werd onderverdeeld in zeven segmenten. De wandbeweging werd beoordeeld op een vierpuntsschaal (normaal, hypokinetisch, akinetisch en dyskinetisch) voor alle zeven segmenten op de gated SPECT-beelden en op de beelden die verkregen werden met contrastventriculografie. Er was een goede overeenkomst voor de wandbewegingsscore (exacte overeenkomst 89%, kappawaarde 0,76, $p<0,0001$) tussen de twee modaliteiten. De mogelijkheid om de LV-wandbeweging betrouwbaar te kunnen beoordelen naast de myocardperfusie, kan een belangrijke klinische toepassing zijn voor het vaststellen van myocardvitaliteit. De gemiddelde LVEF gemeten met gated SPECT was $53,4\pm 17\%$ (spreiding 15-87%) en $54,1\pm 15,9\%$ (spreiding 20-90%) gemeten met contrastventriculografie. Het gemiddelde verschil tussen de twee methoden is niet significant. Lineaire-regressieanalyse toonde een goede correlatie voor LVEF-waarden gemeten met gated SPECT en contrastventriculografie ($r=0,94$, $p<0,0001$). Na het verdelen van patiënten in een groep met en een groep zonder doorgemaakt myocardinfarct bleef de correlatie tussen LVEF-waarden gemeten met gated SPECT en contrastventriculografie goed, en de hellingen van de correlatielijnen waren bijna identiek ($y=1,03x$ en $y=0,92x$, $p=0,3$). Bland-Altman-analyse toonde geen systematisch verschil tussen LVEF-waarden gemeten met gated SPECT en contrastventriculografie, in lage noch in hoge LVEF-waarden. Concluderend kan gezegd worden dat gated SPECT een waardevolle methode is om de globale en regionale LV-functie te bepalen.

QGS vs echocardiografie

Om na te gaan of de recent ontwikkelde gated SPECT-methode een alternatief zou kunnen bieden voor echocardiografie, vergeleken we de wandbewegingen beoordeeld met ^{99m}Tc -tetrofosmin gated SPECT met echocardiografie bij 25 patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct. Voor dit doel werd het linkerventrikel onderverdeeld in zeven segmenten waarvan de wandbeweging geanalyseerd werd met gated SPECT en echocardiografie op een vierpuntsschaal (normaal, hypokinetisch, akinetisch en dyskinetisch). Normale en hypokinetische wandbewegingen werden vitaal genoemd en akinetische en dyskinetische wandbewegingen niet-vitaal. Op de gated SPECT myocardperfusiebeelden werd de doorstroming in de bovengenoemde zeven segmenten in rust geanalyseerd op een vierpuntsschaal (normale perfusie, licht verminderde perfusie, sterk verminderde perfusie en geen perfusie). Een segment werd vitaal genoemd indien de perfusie meer dan 55% bedroeg, hetgeen overeenkomt met licht verminderde of normale perfusie. Daar echocardiografie geen gouden standaard is voor de beoordeling van wandbewegingen, werd de exacte overeenkomst voor de wandbewegingsscore tussen echocardiografie en gated SPECT geanalyseerd. De overeenkomst was hoog (82%) in segmenten met een normale of licht verminderde perfusie, terwijl de overeenkomst lager was (70%) in segmenten met ernstig verminderde of geen perfusie. De resultaten tonen een hoge overeenkomst voor de score per segment tussen perfusie en wandbeweging: voor gated SPECT 82% (143/175) en voor echocardiografie 76% (130/171). Van de 56 segmenten met sterk verminderde of afwezige perfusie toonden 19/56 (34%) normale of hypokinetische wandbewegingen zowel met gated SPECT als met echocardiografie. Dit fenomeen suggereert myocardvitaliteit. Deze bevinding bewijst nogmaals dat functionele informatie verkregen met gated SPECT naast het standaardperfusiescintigram toegevoegde waarde heeft. Uit dit onderzoek concluderen wij dat gated SPECT een betrouwbaar onderzoek is voor de beoordeling van regionale wandbewegingen bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct. Deze methode kan resterende wandbewegingen opsporen in segmenten met ernstig verminderde perfusie, hetgeen belangrijke additionele informatie is voor het bepalen van een optimale behandelingsstrategie.

Vershil tussen functionele LV-data 30-45 min na stress t.o.v rust

Myocardperfusiebeelden verkregen met gated SPECT-opnamen 30 min na inspanning laten de myocardperfusie bij maximale inspanning zien, terwijl de LV-functie 30-45 min na inspanning wordt afgebeeld. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met inspanningsgebonden ischemie LV-disfunctie kunnen ontwikkelen, hetgeen tot 60 min na inspanning en zelfs langer kan aanhouden. Dit fenomeen wordt stunning genoemd. Voor er begonnen wordt met het gated SPECT-onderzoek is het vanzelfsprekend niet bekend welke patiënten inspanningsgebonden ischemie zullen gaan ontwikkelen. Het is derhalve onmogelijk om voor het begin van het onderzoek patiënten te stratificeren die ofwel de getriggerde opnamen moeten ondergaan tijdens rust ofwel 30-45 min na inspanning. Het doel van dit onderzoek was om te bepalen of bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis de LV-functie na inspanning minder zou zijn dan de basale LV-functie in rust, en of er een verschil in LVEF-verandering was na inspanning t.o.v. rust tussen farmacologische inspanning met adenosine en fietsergometrie. Deze informatie vergemakkelijkt de stratificatie van patiënten voordat zij een gated SPECT-onderzoek ondergaan. Er werden 58 patiënten onderzocht met een bewezen myocardinfarct in de

voorgeschiedenis. Bij alle patiënten werd zowel de perfusie als de functie beoordeeld van de opnamen in rust en na inspanning. De reproduceerbaarheid van de LVEF werd berekend binnen een marge van 2%. Bij 33 (57%) patiënten was de LVEF na inspanning $\geq 2\%$ lager vergeleken met de rust-LVEF. In een controlegroep van 23 patiënten met een lage waarschijnlijkheid op het bestaan van coronair lijden en een normaal myocardperfusiescintigram was er geen significante verandering in LVEF na inspanning t.o.v. rust ($0,04\% \pm 3,2\%$, $p=ns$), terwijl patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis gemiddeld een significant lagere LVEF toonden na inspanning t.o.v. rust ($-1,9\% \pm 4,2\%$, $p=0,002$). De aanwezigheid van reversibele ischemie bij 16(28%) van de patiënten had geen additionele invloed op de verandering in LVEF na inspanning vergeleken met rust ($p=ns$). Deze bevinding betekent dat de aanwezigheid van reversibele ischemie niet een voorwaarde is om stunning te induceren bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. De gebruikte inspanningsmodaliteit (adenosine of fietsergometrie) noch het aantal aangedane coronaire vaten had invloed op de resultaten. Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat bij een meerderheid van de patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct in de voorgeschiedenis de LV-functie na inspanning niet de werkelijke rustfunctie is en dat derhalve de 'gating' bij voorkeur gedaan moet worden tijdens de opname van de rust-perfusiestudie.

Linkerventrikelperfusie en -functie bij patiënten met een linkerbundeltakblok (LBTB)

Bij patiënten met een linkerbundeltakblok (LBTB) op het electrocardiogram blijft het een probleem om met myocardperfusiescintigrafie onderliggende ischemische hartziekten te diagnosticeren, doordat perfusievermindering in het septale gebied van de LV kan optreden zonder veroorzaakt te worden door coronaire stenose. Deze perfusieartefacten worden waarschijnlijk veroorzaakt door wandbewegingsstoornissen in het septum. Met het QGS-softwarepakket is het mogelijk om de LV-doorbloeding en de LV-functie te beoordelen. Met gated SPECT (QGS) analyseerden we de relatie tussen perfusie en functie en de relatie tussen beide parameters in het septale gebied en in gebieden buiten het septum bij 37 patiënten met een LBTB zonder een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Echocardiografie ($n=18$) of coronaire angiografie ($n=5$) of beide ($n=14$) werden gebruikt om te bewijzen dat de patiënten geen myocardinfarct hadden doorgemaakt. Tevens analyseerden we perfusie en functie bij een controlegroep van 12 patiënten zonder LBTB met een lage waarschijnlijkheid op het bestaan van coronair lijden. Patiënten met een LBTB hadden een significant lagere LVEF en grotere LV-volumina vergeleken met de controlegroep. De LV werd verdeeld in 18 segmenten die gescoord werden voor perfusie en functie (wandbeweging, wandverdikking) in rust op een vierpuntsschaal (0: geen perfusie/wandbeweging/wandverdikking tot 3: normale perfusie/wandbeweging/wandverdikking). Perfusie en wandbeweging/wandverdikkingscores waren significant verminderd bij patiënten vergeleken met de controlepersonen, niet alleen in het septum maar ook in segmenten buiten het septum. Deze bevindingen worden niet veroorzaakt door een eerder doorgemaakt myocardinfarct, hetgeen betekent dat het bestaan van LBTB invloed heeft op de perfusie en functie in het gehele linkerventrikel. Tevens betekent dit dat perfusieartefacten bij patiënten met een LBTB niet alleen in het septum voorkomen maar ook daarbuiten. Er was een slechte correlatie tussen perfusie in het septum en regionale ($r=0,2$) en globale ($r=0,1$) LV-functie, hetgeen suggereert dat perfusie in het

septum niet gerelateerd is aan de LV-functie – en dit geldt zowel regionaal als globaal. Daarentegen was er een goede correlatie ($r=0,79$) tussen regionale perfusie en zowel regionale als globale functie in de segmenten buiten het septum. Hieruit concluderen we dat bij patiënten met een LBTB die geen myocardinfarct hebben doorgemaakt, perfusieartefacten en wandbewegingsstoornissen kunnen voorkomen in het gehele linkerventrikel. Tevens concluderen we dat een verminderde perfusie in het septum niet gepaard hoeft te gaan met een verminderde regionale of globale LV-functie.

De additionele waarde van informatie over de LV-functie bij patiënten met een persisterend perfusiedefect op het myocardperfusiescintigram

Gated SPECT is een waardevolle toevoeging aan SPECT- myocardperfusiebeelden om persisterende defecten te karakteriseren bij patiënten met en zonder een doorgemaakt myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Persisterende defecten met nog aanwezige wandverdikking bij patiënten zonder doorgemaakt myocardinfarct in het verleden worden veroorzaakt door attenuatie, terwijl persisterende perfusiedefecten met nog aanwezige wandverdikking bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct duiden op nog aanwezige vitaliteit in dat gebied. Zonder deze additionele functionele informatie zouden de persisterende defecten gediagnosticeerd zijn als necrotisch myocard. In dit hoofdstuk bespreken we de analyse die wij hebben uitgevoerd om na te gaan bij welk percentage van de patiënten met een persisterend perfusiedefect met ernstig verminderde of afwezige perfusie er een discrepantie bestaat tussen regionale perfusie en functie. Om dit te bereiken werd het linkerventrikel onderverdeeld in twintig segmenten die wat perfusie en wandverdikking betreft op een vierpuntsschaal werden geanalyseerd (0: geen perfusie/geen wandverdikking tot 3: normale perfusie/wandverdikking) bij 55 patiënten met en 20 patiënten zonder een doorgemaakt myocardinfarct in het verleden. Alle patiënten hadden een persisterend perfusiedefect dat minstens drie segmenten betrof. Van de 55 patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct toonden 19 (35%) patiënten resterende wandverdikking in de regio van het infarct met een persisterend perfusiedefect, hetgeen nog aanwezige vitaliteit suggereert. Zonder deze functionele informatie zouden deze segmenten gediagnosticeerd zijn als necrotisch, hetgeen belangrijke consequenties heeft voor prognose en behandelingsstrategie. Van de 20 patiënten zonder een doorgemaakt myocardinfarct werd wandverdikking gezien bij 10 (50%) patiënten met een ernstig persisterend perfusiedefect, wat een attenuatieartefact suggereert. Bij 16 (29%) van de patiënten in de infarctgroep en 2 (10%) van de patiënten in de niet-infarctgroep werd in minstens drie aaneenliggende segmenten normale perfusie gezien met ernstig verminderde of afwezige wandverdikking, mogelijk veroorzaakt door stunning. Deze ernstig verminderde of afwezige wandverdikking zou de oorzaak kunnen zijn van de thoracale klachten, hetgeen gemist zou zijn als alleen perfusiebeelden ter beschikking waren geweest. De resultaten tonen een slechte correlatie tussen perfusie en LVEF bij beide patiëntengroepen (voor de myocardinfarctgroep: $r=0,41$ en voor de niet-myocardinfarctgroep $r=0,37$), hetgeen betekent dat een normale perfusie niet noodzakelijkerwijs gepaard gaat met een normale LV-functie en dat verminderde perfusie niet noodzakelijkerwijs samengaat met een slechte LV-functie. Daar de LVEF een belangrijke prognostische parameter is, is het belangrijk om naast informatie over perfusie te beschikken over informatie over de LVEF. De bevindingen in dit onderzoek tonen aan dat gated SPECT de diagnostische betrouwbaarheid van het SPECT-myocardperfusieonderzoek versterkt, hetgeen klinische implicaties heeft voor

een optimale behandelingsstrategie bij patiënten die bekend zijn met coronair lijden, en bij patiënten die verdacht worden van coronair lijden.

Algemene discussie

Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven heeft aangetoond dat quantitative gated SPECT (QGS) een betrouwbaar en waardevol nieuw instrument is om informatie over LV-perfusie en LV-functie te verkrijgen met maar één opnameprocedure. Er werden goede correlaties gevonden tussen QGS en 1) MRI voor LVEF en volumina; 2) LV-contrastangiografie voor LVEF en wandbewegingen, en 3) echocardiografie voor wandbewegingsanalyse. Echter, absolute waarden van LV-functieparameters kunnen verschillen bij verschillende methoden; derhalve wordt geadviseerd om bij vervolgonderzoek dezelfde methode te gebruiken om LV-functieparameters te analyseren. Het is waarschijnlijk dat verschillen in kwantitatieve algoritmen, vergrotingsfactoren en filterparameters de gemeten LVEF-waarden kunnen beïnvloeden. Daar er verschillen bestaan tussen camera's, beeldreconstructiemethoden, analyse en kwantitatieve algoritmen, wordt elk instituut geadviseerd zijn eigen gated SPECT-programma te valideren. Daar gated SPECT de mogelijkheid biedt om LV-functiedata (LV-volumes, LVEF, wandbeweging en wandverdikking) en myocardperfusiegegevens tijdens dezelfde opnameprocedure te verkrijgen, bovendien voor de opname van de LV-functionele informatie nauwelijks extra kosten nodig zijn, en omdat ten slotte gated SPECT-functiemetingen geheel automatisch zijn met QGS, is gated SPECT erg waardevol en kosteneffectief. Tevens kan het de noodzaak om andere functionele afbeeldingsmethoden uit te voeren zoals MRI, contrastventriculografie en echocardiografie, reduceren. In de toekomst zijn klinische studies met gated SPECT noodzakelijk om deze gedachten te confirmeren.

Toekomstperspectieven

In dit proefschrift hebben we de betrouwbaarheid van het recent ontwikkelde quantitative gated SPECT-programma (QGS) onderzocht. De resultaten tonen aan dat het QGS-programma betrouwbaar is voor het vastleggen van de LV-functie naast de perfusiedata die verkregen zijn tijdens dezelfde opname. Daar de analyse van wandbeweging en wandverdikking visueel is gedaan en niet kwantitatief, kan de beoordeling leiden tot (minimale) inter- en intra-observervariabiliteit voor beoordelaars met ervaring. Recent is het "QGS advanced"-programma uitgekomen. Dit programma kan wandbeweging en wandverdikking kwantitatief beoordelen. In de toekomst wordt derhalve de beoordeling van wandbeweging en wandverdikking betrouwbaarder.

De informatie over wandverdikking en LVEF verkregen met gated SPECT bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct kan een belangrijke rol gaan spelen bij het identificeren van patiënten met een lage LVEF bij wie een revascularisatieprocedure van nut kan zijn. Wandverdikking in een geïnfarceerd gebied met een persisterend perfusiedefect suggereert vitaal weefsel. Recent zijn enkele onderzoeken gepubliceerd die de mogelijkheid beschrijven om functionele informatie van het LV tijdens stress te verkrijgen door dobutamine intraveneus toe te dienen tijdens de opname van het rustonderzoek. In de toekomst kan deze procedure van waarde zijn bij het vastleggen van vitaliteit bij hibernerend myocard (persisterend perfusiedefect zonder wandverdikking dat na revascularisatie herstelt

en derhalve niet necrotisch is maar in ‘winterslaap’ verkeert). Dobutamine-echografie, ^{201}Tl -scintigrafie en ^{18}F FDG-SPECT/PET zijn geaccepteerde methoden om nog aanwezige myocardvitaliteit aan te tonen. De mogelijkheid van gated SPECT om resterende myocardvitaliteit aan te tonen om patiënten te stratificeren die kandidaat kunnen zijn voor revascularisatieprocedures, zou in de toekomst de noodzaak om voormelde afbeeldingstechnieken te gebruiken kunnen reduceren. Toekomstige studies die QGS-software vergelijken met bovengenoemde afbeeldingstechnieken om resterende vitaliteit van het myocard aan te tonen in combinatie met de uitkomst van revascularisatieprocedures, zullen de plaats van QGS-software in het traject van het aantonen van resterende vitaliteit verduidelijken.

Tenslotte is in het verleden aangetoond dat de LV-functie een belangrijke prognostische parameter is. In de toekomst zullen patiënten die een gated SPECT-onderzoek hebben ondergaan op onze afdeling vervolgd worden om de bijdrage van de LV-functie, verkregen met het QGS-softwareprogramma, voor het vaststellen van de prognose te bepalen.

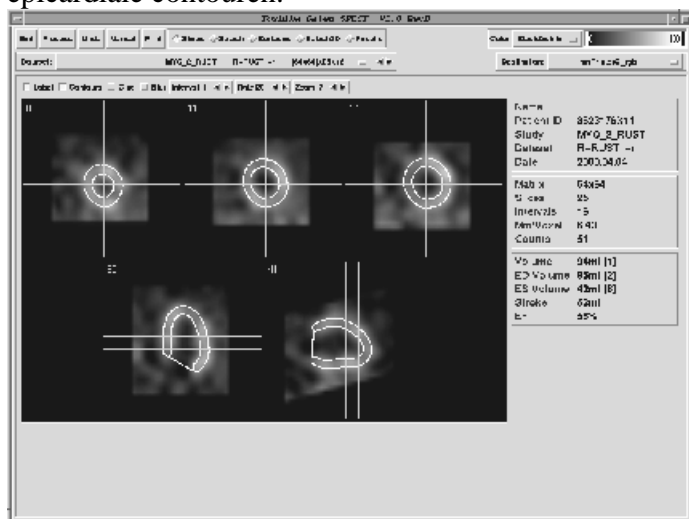
Promotoren: prof.dr. E.K.J. Pauwels en prof.dr. E.E. van der Wall

Copromotor: dr. D.E. Atsma

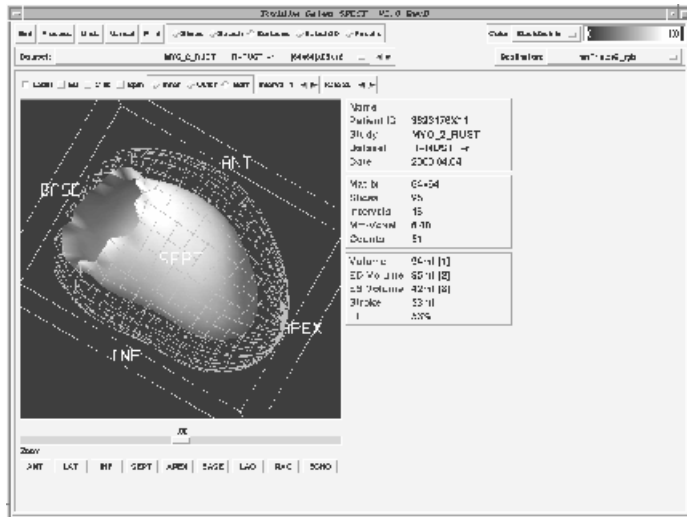
(Rijksuniversiteit Leiden)

Mw. dr. C.D.L. Bavelaar-Croon
Medisch Spectrum Twente, Enschede

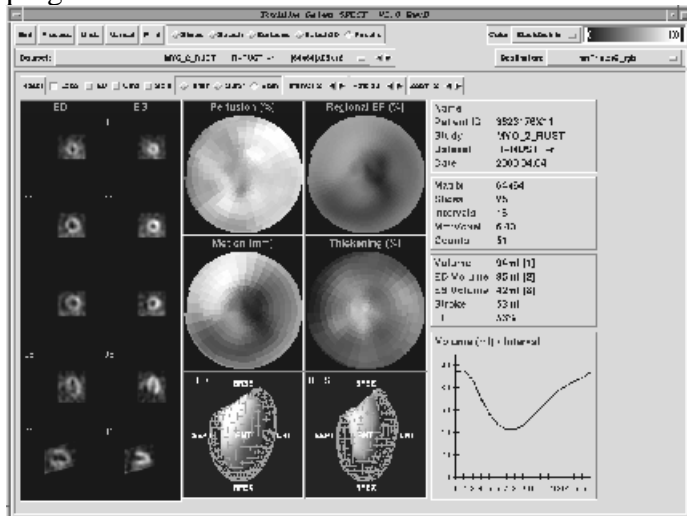
Figuur 1. ‘Screen display’ met korte- en lange-asafbeeldingen met endocardiale en epicardiale contouren.



Figuur 2. Vierdimensionaal (driedimensionaal plus tijd) ‘display screen’ gebruikt voor de beoordeling van de globale en regionale linkerventrielfunctie.



Figuur 3. ‘Screen display’ met alle functionele informatie verkregen met het QGS-programma.



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.