Nukleærmedisinsk utredning av pasienter med hjertesvikt

Sammendrag

Bakgrunn. Resynkroniseringsterapi med biventrikulær pacemaker er nylig blitt implementert som en del av behandlingen ved alvorlig hjertesvikt. Ved bruk av de klassiske inklusjonskriteriene for resynkroniseringsterapi er det 30 % som ikke viser bedring etter behandling. Ved hjelp av en nukleærmedisinsk metode, faseanalyse av isotopventrikulografi, kan man beregne veggbevegelsen i små segmenter av ventriklene og slik detektere dyssynkrone bevegelser. Metoden vil derfor kunne være anvendbar for å selektene pasienter med dyssynkronitet til resynkroniseringsterapi. I denne artikkelen har vi sett på sammenhengen mellom venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og dyssynkronitet vurdert ut fra faseanalyse av isotopventrikulografi.

Materiale og metode. Studien er basert på en retrospektiv gjennomgang av 1 266 isotopventrikulografier utført ved Nukleærmedisinsk seksjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 1998–2006. Vi har sett på sammenhengen mellom venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og grad av ventrikulær dyssynkronitet. Referanseverdier for synkronitet ble beregnet fra en populasjon på 90 pasienter uten kjent hjertesykdom.

Resultater. For pasienter med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon under 35 % avdekket faseanalysen at det hos 35 % av kvinnene og 34 % av mennene var både inter- og intraventrikulær dyssynkronitet.

Fortolkning. Dagens inklusjonskriterier for resynkroniseringsterapi er ikke gode nok. Bruk av faseanalyse av isotopventrikulografier viser at en tredel av dem med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon under 35 % har både inter- og intraventrikulær dyssynkronitet. Disse pasientene vil muligens ha nytte av resynkroniseringsterapi.

Ingebjørg Larsen
Hanne Marie Weydahl
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø
og
Seksjon for nukleærmedisin
Universitetssykehuset Nord-Norge

Erik R. Traasdahl
Rune Sundset
rune.sundset@unn.no
Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Seksjon for nukleærmedisin
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Hjertesviktpasienter med dyssynkronitet kan ha nytte av resynkroniseringsterapi i form av stimulering fra biventrikulær pacemaker. Resynkroniseringsterapi gjennomføres ved å plassere én elektrode i høyre atrium og én i høyre ventrikel, der begge stimulerer endokard. Den tredje elektroden føres inn i koronar sinus over venstre ventrikel og stimulerer venstre ventrikkels epikard til tidlig aktivisering og dermed resynkronisering av septum samt venstre ventrikkels frie vegg. Resultatene av CARE-HF-studien (1, 2), med en oppfølgingstid på gjennomsnittlig 37,4 måneder, viser redusert risiko for morbiditet (45 %) og mortalitet (40 %) for dem som får resynkroniseringsterapi sammenliknet med dem som får optimal medikamentell behandling.

Ved bruk av alle de tre klassiske inklusjonskriteriene for resynkroniseringsterapi (tab 1) er det 30 % av pasientene som ikke viser bedring i NYHA-funksjonsklasse (3). Årsaken til det lave antall med respons kan skyldes at dagens inklusjonskriterier ikke er gode nok eller at implanteringen av elektrodene er suboptimal. Ved hjelp av en nukleærmedisinsk metode (faseanalyse av isotopventrikulografi) kan man beregne små veggsegmenters bevegelsesfase. Dette kan være en måte å øke presisjonen i seleksjon av pasienter som trenger resynkroniseringsterapi og slik få en større andel respondere. Vi kjenner ikke til at metoden er blitt brukt i Norge, og det er begrenset internasjonal litteratur om bruk av faseanalyse for å velge ut pasienter til behandling med biventrikulær pacemaker (4–6). I denne studien har vi beregnet referanseverdier for synkronitet med bakgrunn i en normalfordeling. Vi har undersøkt sammenhengen mellom grad av dyssynkrone veggbevegelser og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) samt andelen kvinner og menn med dyssynkronitet som funksjon av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon.

Tabell 1 Klassiske inklusjonskriterier for resynkroniseringsterapi

QRS-bredde	≥ 120 ms
Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon	≤ 35 %
NYHA-klasse	III eller IV

Materiale og metode

Ved Seksjon for nukleærmedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge, har man i perioden 1998–2006 utført om lag 1 500 isotopventrikulografier for bestemmelse av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon. Ved denne undersøkelsen merkes erytrocyttene med technetium. Isotopen fordeler seg jevnt i blodbanen og avbildes ved hjelp av gammakamera (blood pool scintigrafi). Normalt vil ejeksjonsfraksjonen være 55–80 % ved denne undersøkelsen. Ved hjertesvikt faller den. Ved undersøkelsen kan man i tillegg til ejeksjonsfraksjonsbestemmelser få frem bilder som viser ventrikkelveggenes bevegelighet som følge av endring i ventriklens blodvolum. Et såkalt fasebilde fremstilles ved hjelp av et kommersielt tilgjengelig dataprogram (XT ERNA, GE Medical Systems Europe, Frankrike) og er vist i figur 1.

Endringen i fargeintensitet for hver piksel i bildet som funksjon av tiden gjenspeiler volumendringen i gitte piksel. Hver piksel i bildet gjennomgår en matematisk manipulerings (Fourier-transformasjon), der intensitetsendringen i tid tilpasses en cosinuskurve (fig 1b) med R-takken i pasientens EKG

Hovedbudskap

- Mange pasienter med alvorlig hjertesvikt har dyssynkrone ventrikkelveggbevegelser og kan ha nytte av resynkroniseringsterapi
- Ved bruk av klassiske inklusjonskriterier for resynkroniseringsterapi er det 30 % som ikke responderer
- Vår studie viser at 35 % av kvinnene og 34 % av mennene med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon < 35 % har intra- og interventrikulær dyssynkronitet
- Isotopventrikulografi med faseanalyse kan være egnet for å identifisere dem som vil ha nytte av resynkroniserings-terapi

Figur 1 Illustrasjon av Fourier-transformasjon. a) Rådata fra ^{99m}Tc -merkede erythrocytter hvor bildet viser hjertets aktivitetsoppladning i endediastolen. Det er godt skille mellom høyre og venstre ventrikel (septum merket med *). For illustrasjonens skyld er to piksler i bildet avmerket som 1 og 2. b) Aktivitet-tid-kurve viser hhv. piksel 1 og piksel 2 fra a) som et periodisk signal med frekvens tilsvarende hjertefrekvensen. Samtlige piksler i bildet gjennomgår tilsvarende Fourier-transformasjon, der de periodiske signalene uttrykkes som en sum av sinus- og cosinusoscillasjoner. En hjertesykklus (R-R-intervallet) inndeles fra 0° til 360° , og små gradsintervaller representeres med hver sin farge. Hver enkelt kurve gis en fargekode avhengig av kurvens bevegelsesmønster i tid. Eksemplet viser at piksel 1 og piksel 2 har samme periodisitet, men piksel 2 er forsinket sammenliknet med piksel 1 og representeres derfor med en annen fargekode enn piksel 1. c) Det genereres et fasebilde basert på hvilken fargekode hver enkelt piksel representerer. Bildet viser et område inferoapikalt som har et forsinket bevegelsesmønster i forhold til resten av venstre ventrikel. Deretter beregnes et fasehistogram som viser andelen piksler som beveger seg i samme fase

Tabell 2 Generelle karakteristika og resultat fra faseanalysen av pasienter inndelt etter kjønn og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon

	Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon									
	55		45–54		35–44		25–34		< 25	
	Menn n=309	Kvinner n=261	Menn n=180	Kvinner n=60	Menn n=158	Kvinner n=43	Menn n=134	Kvinner n=38	Menn n=75	Kvinner n=8
Alder	59	62	61	65	64	63	65	69	61	64
LVEF [%] ¹	64	67	50	49	40	39	30	30	19	21
RVEF [%] ²	27	25	25	24	23	24	21	20	19	18
RR-int (ms) ³	915	848	915	817	880	809	797	750	773	740
Frekvens (/min)	67	73	67	75	70	76	78	83	81	83
F-mean LV (ms) (antall grader) ⁴	404 (160)	386 (166)	418 (166)	394 (175)	416 (172)	390 (174)	396 (181)	371 (179)	394 (185)	374 (181)
F-SD LV (ms) (antall grader) ⁵	56 (21)	51 (21)	75 (29)	73 (31)	88 (35)	85 (37)	94 (42)	89 (42)	120 (55)	95 (46)
F-mean RV (ms) (antall grader) ⁴	408 (161)	385 (165)	415 (164)	333 (169)	408 (168)	367 (165)	379 (174)	348 (169)	371 (176)	347 (166)
F-SD RV (ms) (antall grader) ⁵	89 (34)	85 (35)	95 (37)	90 (39)	95 (38)	97 (43)	94 (42)	87 (41)	98 (46)	86 (47)
Diff RV-LV F-mean (ms) (antall grader) ⁶	22 (8)	20 (8)	24 (9)	27 (12)	25 (10)	37 (16)	32 (14)	45 (21)	43 (17)	36 (17)

¹ LVEF = venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon

² RVEF = høyre ventrikkels ejeksjonsfraksjon

³ RR-int = R-til-R-intervall

⁴ F-Mean = fasevinkel midlet for venstre ventrikel (LV) og høyre ventrikel (RV)

⁵ F-SD = standardavvik for midlet fasevinkel for venstre ventrikel (LV) og høyre ventrikel (RV)

⁶ Diff RV-LV F-mean = differanse i midlet fasevinkel mellom venstre ventrikel (LV) og høyre ventrikel (RV)

som tidsreferansepunkt. Hver cosinusurve karakteriseres med en faseverdi som representerer cosinusbølgens plassering i tid i forhold til R-takken på pasientens EKG. Grad av tidsforskyvning i et veggsegment innenfor et hjerteslag kan uttrykkes som fasevinkel eller i antall millisekunder. Et farget fasebilde med tilhørende histogram (fig 1c) fremstilles på bakgrunn av fasen til hver piksels cosinusurve. Fargene i fasebildet representerer ventrikkelvegg som beveger seg synkront (i samme fase). Histogrammet viser andelen ventrikkelsegmenter som beveger seg i gitt fase, bredden på histogrammet gjenspeiler ventrikkelenes evne til å slå synkront. Et breddeøkt histogram (stort standardavvik) vil derfor gi mistanke om dyssynkron bevegelse. Midlet fasevinkel fra 0° til 360° ble beregnet som den gjennomsnittlige fasevinkel for alle pikslene for henholdsvis venstre og høyre ventrikkelvegg (fig 2). Interventrikulær synkronitet ble vurdert ut fra differansen mellom midlet fasevinkel for høyre og venstre ventrikkelvegg. Intraventrikulær synkronitet for venstre ventrikel ble vurdert i forhold til standardavviket av midlet fasevinkel for ventrikkelen.

Av de om lag 1 500 ventrikulografier som er gjennomført i perioden 1998–2006 er det flere tilfeller av to eller flere undersøkelser av samme pasient. Pasientene er henvist fra kardiolog med anmodning om bestemmelse av venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon for videre oppfølging og behandling. Der det foreligger flere undersøkelser per pasient, er kun den første inkludert. Vi har utført en retrospektiv studie av totalt 1 266 ventrikulografier, gjort hos 410 kvinner og 856 menn, og sett på sammenhengen mellom venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon og grad av intra- og interventrikulær dyssynkronitet. Samtlige pasienter med ejeksjonsfraksjon > 55 % som har vært under oppfølging i perioden 1998–2006 i forbindelse med kardiologisk kreftbehandling, ble brukt for å etablere referanseverdier for intra- og interventrikulær fasevinkel for henholdsvis kvinner og menn. Referanseverdiene ble beregnet ut fra gjennomsnittet i normalfordelingene pluss to standardavvik. På grunnlag av referanseverdiene registrerte vi andelen av de 1 266 ventrikulografiene som befant seg i det patologiske området og grupperte dem i intervaller basert på venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon. Resultatene ble bearbeidet i Excel regneark. Det ble brukt t-test for å se etter signifikante forskjeller i alder kjønnene imellom, forskjeller i alder mellom de ulike LVEF-intervallene samt kjønnsforskjeller i standardavvik for midlet faseverdi i de ulike intervallene av venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon. Signifikansnivået ble satt til $p < 0,05$. Studien er godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge.

Resultater

Tabell 2 viser generelle karakteristika og resultater av faseanalysen der pasientene er

Figur 2 Fasebilde med tilhørende verdier og histogram for hhv. høyre ventrikel (RV) og venstre ventrikel (LV). Fasebildet viser et område inferoapikalt i venstre ventrikel som har forsinket sammentrekning og hvor tilhørende histogram er tydelig breddeøkt. Standardavviket (44° eller 97 ms) indikerer intraventrikulær dyssynkronitet, da verdiene ligger over øvre grenseverdi (33° eller 71 ms). Det foreligger ikke interventrikulær dyssynkronitet, da differansen mellom midlet fasevinkel for høyre og venstre ventrikel (9° eller 20 ms) ikke er utenfor øvre grenseverdi (15° eller 34 ms)

inndelt etter kjønn og venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon. Det foreligger ingen signifikant aldersforskjell mellom menn og kvinner eller mellom de ulike LVEF-intervallene for henholdsvis menn og kvinner. Midlet alder i de ulike intervallene varierer fra 62 år til 69 år for kvinner og fra 59 år til 65 år for menn. Det er en tendens til økende hjertefrekvens med synkende venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon hos begge kjønn,

og det ser ut til at kvinnene ligger noe høyere i frekvens enn mennene i tilsvarende intervall. Vi observerte ingen kjønnsforskjeller i standardavviket for midlet faseverdi, som representerer grad av intraventrikulær synkronitet, i de ulike intervallene.

Referanseverdiene for intra- og interventrikulær synkronitet, beregnet ut fra normalfordelingen for kvinner og menn, er presentert i tabell 3. Standardavviket for midlet

Tabell 3 Normalfordelingsmateriale med referanseverdier for intra- og interventrikulær synkronitet

Kjønn	Antall	Alder (år)	Venstre ventrikels ejeksjonsfraksjon (%)	Intraventrikulær grenseverdi	Interventrikulær grenseverdi
Kvinner	61	53 ± 14	69 ± 8	< 67 ms < 31 grader	< 36 ms < 17 grader
Menn	29	47 ± 19	65 ± 6	< 71 ms < 33 grader	< 34 ms < 15 grader

Tabell 4 Antall pasienter med dyssynkronitet

		Intra- og inter- ventrikulær dyssynkronitet	Interventri- kulær dys- synkronitet	Intraventri- kulær dys- synkronitet
Ejeksjonsfraksjon ≥ 55	Menn n = 309	20	57	65
	Kvinner n = 261	6	34	39
Ejeksjonsfraksjon 45–54	Menn n = 180	23	45	85
	Kvinner n = 60	10	15	32
Ejeksjonsfraksjon 35–44	Menn n = 158	34	41	116
	Kvinner n = 43	17	20	28
Ejeksjonsfraksjon 25–34	Menn n = 134	43	53	103
	Kvinner n = 38	12	19	25
Ejeksjonsfraksjon < 25	Menn n = 75	29	31	70
	Kvinner n = 8	4	4	8

faseverdi for venstre ventrikkel under 67 ms og 71 ms for henholdsvis kvinner og menn tilhører normalområdet for intraventrikulær synkronitet i vår studie. Tilsvarende beregnet vi normalområdet til differansen mellom midlet faseverdi for høyre og venstre ventrikkel, interventrikulær synkronitet, til mindre enn 36 ms og 34 ms for henholdsvis kvinner og menn. Det er en klar tendens til økende dyssynkronitet ved fallende venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon for både kvinner og menn (fig 3, fig 4). Med synkende venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon øker andelen som befinner seg utenfor normalområdet for både inter- og intra- ventrikulær synkronitet (fig 5). For kvinner og menn med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon under 35 % er det henholdsvis 35 % og 34 % som har både inter- og intraventrikulær dys-synkronitet (tab 4).

Diskusjon

Resynkroniseringsterapi er en nylig etablert behandlingsform for pasienter med alvorlig grad av hjertesvikt. Elektromekanisk forsinkelse resulterer i dyssynkron kontraksjon av venstre ventrikkel (intraventrikulær dyssynkronitet) og mellom venstre og høyre ventrikkel (interventrikulær dyssynkronitet). Kliniske studier viser at hos en av tre som har gjennomgått resynkroniseringsterapi uteblir bedringen. Seleksjon av egnede kandidater blant hjertesviktpasientene til resynkroniseringsterapi er derfor en utfordring.

Det kan være flere årsaker til at 30 % av dem som gjennomgår resynkroniseringsterapi ikke responderer. Feil plassering av pacemakerledningen i laterale vegg av venstre ventrikkel der ledningen sitter i koronarvenen og der veneanatomen ikke alltid er optimal, vil medføre suboptimale stimuleringsforhold. En annen mulig årsak til at en høy andel av pasientene ikke responderer kan skyldes seleksjonskriteriet med breddeøkt QRS-kompleks som indikator på elektromekanisk forsinkelse. QRS-varigheten har vist seg å være en dårlig markør for dys-synkronitet for pasienter med hjertesvikt. Hos 30 % av dem med breddeøkt QRS-kompleks er det ikke noen intraventrikulær dys-synkronitet av betydning. I tillegg viser det seg at 30 % av dem med smale QRS-komplekser har intraventrikulær dyssynkronitet (7, 8). En tredje årsak kan være ikke-viabilt myokard i området rundt pacemakerledningen (9, 10). Transmuralt arrvev rundt venstre ventrikkels pacemakerledning kan hindre ønsket respons. Evaluering av viabilitet og arrvev bør tas i betraktning i seleksjonsprosessen før implantering av biventrikulær pacemaker (6).

Det er en klar tendens til økende intra- og interventrikulær dyssynkronitet ved fallende venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon for både kvinner og menn (fig 3, fig 4). I vår studie finner vi at 35 % av kvinnene og 34 % av mennene med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon < 35 % har både intra- og interven-

Kvinner

Andel pasienter med dyssynkronitet (%)

Menn

Andel pasienter med dyssynkronitet (%)

Figur 5 Stolpediagram som viser andelen pasienter i de ulike intervaller av venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon som har intraventrikulær (blå), interventrikulær (rød) og både intra- og interventrikulær (gul) dyssynkronitet for kvinner (øvre diagram) og menn (nedre diagram). Totalt antall undersøkte pasienter i de ulike intervallene er angitt i parentes

trikulær dyssynkronitet (tab 4). I samme pasientgruppe var det for kvinner og menn henholdsvis 13% og 11% med synkron kontraksjon. Det var ingen signifikant aldersforskjell mellom de ulike LVEF-gruppene (tab 2). Ved å benytte ventrikulografi med faseanalyse oppnås et kvantitativt mål på

både intra- og interventrikulær dyssynkronitet. De pasientene som befinner seg innenfor referanseområdet vil mest sannsynlig ikke være egnet for resynkroniseringsterapi. Det er nødvendig med videre studier for å sammenlikne ventrikulografier til pasienter før og etter resynkroniseringsterapi for å se om

det er sammenheng mellom respondere (bedring i NYHA-klasse) og bedring i dyssynkronitet. I så fall kan dyssynkronitet bli et aktuelt tilleggskriterium for å selekttere pasienter til resynkroniseringsterapi.

Ingebjørg Larsen og Hanne Marie Weydahl har bidratt like mye til denne artikkelen.

Vi takker bioingeniør Torbjørn Jakobsen Fredenfeldt for teknisk assistanse og Eivind S.P. Myhre og Kirsti Ytrehus for gjennomlesing av manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [The Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 16: 1928–32.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 15: 1539–49.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
4. Muramatsu T, Matsumoto K, Nishimura S. Efficacy of the phase images in Fourier analysis using gated cardiac POOL-SPECT for determining the indication for cardiac resynchronization therapy. *Circ J* 2005; 69: 1521–6.
5. O'Connell JW, Schreck C, Moles M et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 441–50.
6. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. A prognosis study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2022–30.
7. Yu CM, Lin H, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54–60.
8. Ghio S, Constantin C, Klersy C et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25: 571–8.
9. Conti CR. Cardiac resynchronization therapy for chronic heart failure: why does it not always work? *Clin Cardiol* 2006; 29: 335–6.
10. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 33–41.

Manuskriptet ble mottatt 30.3. 2007 og godkjent 16.5. 2008. Medisinsk redaktør Siri Lunde.