

Iskeemisen kardiomyopatian kuvantaminen

HEIKKI UKKONEN

JUHA KOSKENVUO

Johdanto

Kardiomyopatiat jaetaan usein etiologian mukaan iskeemisiin ja non-iskeemisiin myopatioihin, vaikka kliinisessä työssä on ajoittain tilanteita, joissa potilaan taudissa on sekä iskeeminen että non-iskeeminen komponentti. Iskeemiselle kardiomyopatialle ei ole yhtenäistä määritelmää mutta usein kriteereinä pidetään sydämen vajaatoimintaa, jossa ejektiofraktio on alle 40 % ja potilaalla on esiintynyt aiempi sydäninfarkti, tehty perkutaaninen koronaari-interventio/ohitusleikkaus tai potilaalla on todettu sepelvaltimokuvauksessa merkittävä sepelvaltimotauti. Taudin voi laukaista yhtä hyvin hitaasti etenevä krooninen sepelvaltimotauti kuin akuutti sydäninfarkti. Iskeemisen kardiomyopatian ennuste on huonompi kuin non-iskeemisessä myopatiassa (Bart BA, 1997). Kuvantamista voidaan käyttää taudin diagnostiikassa, ennusteen arvioinnissa ja oikean hoitomuodon valinnassa

Krooninen tai tiheään toistuva sydänlihasiskeimia johtaa sydänlihaksen alentuneeseen supistuvuuteen. Mikäli iskeeminen alue on riittävän suuri, kehittyy myös kliininen sydämen vajaatoiminta iskeemisen kardiomyopatian pohjalta. Supistuvuus normalisoituu ja vajaatoiminta korjaantuu, mikäli iskeeminen alue revaskularisoidaan ajoissa. EKG:n ja tavanomaisen sydämen ultraäänitutkimuksen perusteella ei usein pysty arviomaan supistumattoman tai

hyvin huonosti supistelevan sydänlihaksen toipumista revaskularisaation jälkeen. Tämän vuoksi tarvitaan edistyneempiä kuvantamismenetelmiä kuten isotooppitutkimuksia ja magneettikuvausta. Sydänlihaksen viabiliteetin osoittamisen lisäksi isotooppimenetelmiä ja magneettikuvausta on sovellettu rytmihäiriöherkkyyden arvioimiseen iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla. Tämä sovellus ei ole vielä laajamittaisessa käytössä.

Sydämen magneettikuvaus

Sydämen magneettikuvaus (CMR) on osoittautunut viimeisen kymmenen vuoden aikana kliinisesti käytökelpoiseksi tutkimusmenetelmäksi iskeemisessä kardiomyopatiassa, jossa erityisesti sydänlihaksen elinkykisyyden eli viabiliteetin arvioiminen on keskeistä. Ideaalisen viabiliteetin kuvantamismenetelmän tulisi ennustaa luotettavasti kuka hyötyy revaskularisaatiosta ja olla laajasti saatavilla, helppo suorittaa, nopea, edullinen ilman siitä aiheutuvia sivu- tai haittavaikutuksia. Iskeemisen ja non-iskeemisen myopatian erotusdiagnoosiikka magneettikuvauksessa perustuu supistumis- ja perfuusiohäiriöiden sekä jälkikirkastuman erilaiseen alueelliseen jakaumaan. Tyypillisessä iskeemisessä taudissa havaitut poikkeavuudet noudattelevat sepelvaltimoiden suonitusalueita ('CAD pattern') ja non-iskeemisissä nämä ovat jakautuneet sattumanvaraisesti vasemman kammion alueelle. Vastaavasti ensimmäiset patologiset muutokset painottuvat endokardiaaliseen sydänlihasvyöhykkeeseen ja leviävät siitä epikardiaalisuuntaan iskeemisen vaurion vaikeutuessa kun vastaavasti non-iskeemisissä myopatioissa vaurioituu tyypillisesti ensin sydänlihaksen keskikerros tai epikardium.



Funktio

Vasemman kammion toimintaa kuvataan yleensä EKG-tahdistettuna hengityksenpidätyksen aikana niin sanotuilla cine-sekvensseillä, joista nykyään käytetään eniten SSFP-sekvenssejä. Nämä mahdollistavat sydämen toiminnan esittämisen ultraäänikuvaa muistuttavassa liikekuvassa hyvällä paikkaresoluutiolla ilman katvealueita. Tyypillisesti koko sydän tai vähintään kammiot kuvataan lyhyen akselin suunnassa, josta voidaan mitata luotettavasti vasemman ja oikean kammion tilavuudet ja ejektiofraktiot. Kliinisessä työssä alueellinen supistuminen arvioidaan silmämääräisesti ja kuvataan viisiportaisella asteikolla (normaali, hypokineettinen, akineettinen, dyskineettinen tai aneurysma) ja mahdolliset häiriöt raportoidaan AHA:n suositaman 17-segmentin mallin mukaan suhteutettuna normaaliin sepelvaltimoiden anatomiaan. Supistumisen arviointia helpottavia tagging-sekvenssejä käytetään myös jonkin verran kliinisessä työssä, mutta niiden pääasiallinen käyttö on kvantitatiivinen analyysi tieteellisessä työssä. Dobutamiinirastitusta (5-40 mikrog/kg/min i.v.) voidaan soveltaa samaan tapaan kuin ultraäänikuvauksessakin sekä sepelvaltimotaudin diagnostiikkaan että riskin- ja viabiliteetin arviointiin.

Anatomia

Spin echo eli black blood -sekvenssejä käytettäessä sydän visualisoituu pysäytyskuvana, jossa eri kudostyyppien signaalivaihtelun perusteella voidaan arvioida myokardiumin anatomia ja siinä ilmeneviä patologisia muutoksia. Näistä erityisesti iskeemisissä taudeissa on hyödyllinen T2-painotteinen tekniikka, joka mahdollistaa iskeemiseen sydänlihakseen kehittyvän turvotuksen havaitsemisen. Tämä kuvaus suoritetaan yleensä vain lyhyen akselin suunnassa. Turvotuksen syntyminen edellyttää yli 20–30 minuutin kestoista syvää iskemiaa ja turvotus on visuaalisesti havaittavissa näissä kuvissa jopa 2–3 kuukauden ajan iskeemisen episodin tai sydäninfarktin jälkeen. Kirjoittajien omien kokemusten mukaan turvotuksen todentaminen luotettavasti CMR:llä on käytännössä usein vaikeaa johtuen tässä sekvenssissä esiintyvistä kuvanlaadun vaihtelusta esimerkiksi rytmihäiriöiden tai muiden kuvausteknisten asioiden takia.

Gadolinium-varjoainetehosteista (esim. Dotarem) magneettikuvausta käytetään sydänlihaksen fibroosin tai akuutin/subakuutin soluvaurion osoittamiseen. Tästä kuvausmenetelmästä käytetään usein termiä jäl-

kikirkastuman (LE) kuvaus ja se suoritetaan yleensä kolmessa suunnassa (lyhyt akseli, nelilokero ja kaksilokero). Tämä helpottaa todellisen jälkikirkastuman erottamista artefaktoista, koska poikkeava muutos näkyy yleensä useammassa kuvaussuunnassa. Kuvaus tehdään 10–15 minuuttia varjoaineen antamisen jälkeen, jolloin varjoaine on huuhtoutunut pois terveestä kudoksesta, mutta sitä on todettavissa vielä alueilla, joissa on 1) solukalvovaurio, kuten akuutissa infarktissa, 2) suurentunut soluvälitila, kuten kroonisen sydäninfarktin liittyvässä korvausfibroosissa tai 3) aktiivisissa tulehduksessa. LE havaitaan kirkkaana alueena terveeseen tummana näkyvään sydänlihakseen verrattuna.

Viabiliteetti

Sydämen magneettitutkimusta voidaan käyttää apuna viabiliteetin arvioinnissa. Tässä käytetään Cine- ja jälkikirkastumakuvauskuvaus. Supistumistoiminta on usein ainakin osin palautuvaa jos supistumishäiriöalueella todettava jälkikirkastuma on alle 50 % sydänlihaksen paksuudesta (Beek AM, 2003). Yli 5.5 mm loppudiasistolinen seinämäpaksuus (EDWT), yli 2 mm systolinen paksuneminen tai yhden kategorian (akineettisesta hypokineettiseksi tai hypokineettisestä normokineettiseksi) paraneva supistuminen dobutamiinirastituksessa ja alle 25 % jälkikirkastumia käytetään elikykyisen sydänlihaksen kriteerinä CMR:ssä (Baer FM, 1998). Yli 5.5 mm EDWT:llä on 92 % sensitiivisyys revaskularisaation jälkeisen funktion paranemisen arvioinnissa mutta spesifisyys on vain 56 % (Baer FM, 1998). Supistumisen parantuminen dobutamiini-CMR:ssä yhden kategorian verran ennustaa positiivista vastetta revaskularisaatiolle 85 % sensitiivisyydellä ja yli 2 mm systolisen supistumisen paranemalla on vastaavaasti 89 % sensitiivisyys ja 94 spesifisyys (Baer FM, 1998). Jälkikirkastuman puuttuminen akineettisista tai hypokineettisistä segmenteistä ennusti 100 % funktion paranemaa revaskularisaation jälkeen. Vastaavasti paranema segmenteissä joissa oli 1–25 % paksuinen LE oli 82 %, 26–50 % LE 45 %, 51–75 % LE 7 % ja 76–100 % LE ei 0 % eli lähes koko myokardiumin kattavan jälkikirkastuman revaskularisaatio ei palauta supistumistoimintaa, joskin sillä saattaa olla positiivista vaikutusta rytmihäiriöherkkyyden vähentämisessä ja kammion laajenemisena ilmenevän remodellingin estämisessä (Kim RJ, 2000). Wellnhoferin tutkimuksessa dobutamiini-CMR diagnostinen tarkkuus oli hiukan jälkikirkastumakuvausta parempi potilasryh-

mässä, jolla oli todettavissa 1–74 % LE mutta menetelmien tarkkuus oli samaa luokkaa potilasryhmässä, jossa jälkikirkastuma kattoi yli 75 % myokardiumin paksuudesta (Wellnhofer E, 2004).

No reflow -ilmiössä sydänlihaksen kapillaariverenkierto ei ole palautunut vaikka epikardiaalinen sepelvaltimoahtaus on väistynyt spontaanin tai toimenpitein saavutetun reperfuusion jälkeen. Tällöin jälkikirkastuman kuvauksessa nähdään tumma ydin alue, johon varjoainetta ei ole kertynyt, vaalean tehostuvan alueen sisällä. No-reflow -ilmiö liittyy huonompaan funktionaaliseen ennusteeseen, laajempaan infarktin ekspansioon ja lisääntyneisiin haitallisiin päätetapahtumiin (Nijveldt R, 2008 ja Pineda V, 2008). Sekä akuutissa että kroonisessa sydäninfarktissa esiintyy jälkikirkastumia mutta usein akuutissa infarktissa esiintyvä no reflow -ilmiö ja lisääntynyt myokardiumin signaali-intensiteetti T2-painotteisessa black blood -kuvissa helpottavat vaurion syntyajankohdan arvioinnissa.

Isotooppitutkimukset sydänlihaksen viabiliteetin tutkimuksessa

SPET (Single Photon Emission Tomography)

Tallium Tl-201

Talliumisotooppikuvaus (Tl-201 SPECT) sopii hyvin sydänlihaksen elinkyvyn osoittamiseen. Talliumin otto sydänlihassoluihin tapahtuu sekä perfuusion avulla että erityisesti aktiivisesti solukalvon ionipumppujen avulla. Tallium hakeutuu yhtäläisesti sekä normaaliin että vaikeasti iskeemiseen sydänlihakseen. Jälkimmäisessä tapauksessa latautuminen sydänlihakseen kestää kauemmin.

Yleensä talliumperfuusiotutkimukseen liittyvä ensimmäinen kuvaus suoritetaan heti rasitusprovokaation jälkeen sekä 3–4 tuntia rasituksen jälkeen (uudelleenjakautumisvaihe eli redistribuutiovaihe) (sensitiivisyys 86 %, spesifisyys 59 %). Vaikeasti iskeemiseen sydänlihakseen tallium latautuu hitaasti. Tämän vuoksi käytetään usein myös myöhäistä kuvausta myöhäisemmässä uudelleenjakautumisvaiheessa (18–24 tunnin kohdalla). Lisäksi voidaan käyttää Talliumin uusintaruiskutusta lepoaiheessa parantamaan elinkyvyn sydänlihaksen havaitsemisherkkyttä (sensitiivisyys 88 %, spesifisyys 50 %). Tallium-tutkimuksen negatiivinen ennustearvo on hyvä, mutta positiivinen ennustearvo huonompi, mikäli mittarina käytetään vasemman kammion toiminnan korjaantumista revaskularisaation jäl-

keen. Mikäli revaskularisoidun kudoksen määrä on pieni niin se ei aina riitä parantamaan vasemman kammion funktiota.

Teknetium-99m leimatut merkkiaineet

Teknetium-99m-leimattuja merkkiaineita (99mTc-sestamibi, 99mTc-tetrofosmini) käytetään yleisesti sydänlihaksen verenvirtauksen arviointiin. Nämä merkkiaineet hakeutuvat sydänlihakseen perfuusion mukana. Soluunotto edellyttää toimivaa solukalvoa ja toimivia mitokondrioita.

Näillä merkkiaineilla voidaan arvioida viabiliteettiä kuten talliumillakin. Vasemman kammion alueellinen supistuvuus on arvioitavissa EKG-tahdistetuista tutkimuksista. Tämä parantaa tutkimuksen osuvuutta elinkyvyn arvioinnissa. Tutkimuksen tarkkuutta voidaan parantaa lisäämällä merkkiaineen ottoa sydänlihaksen nitraattien aikaansaamalla vasodilataatiolla, jolloin viabiliteetin arvioiminen tarkentuu (sensitiivisyys 86 %, spesifisyys 83 %). Teknetium-leimatuilla merkkiaineilla pystytään arvioimaan sydänlihaksen elinkyvyä parhaimmillaan lähes yhtä hyvin kuin esimerkiksi talliumilla, joskin sensitiivisyys on hieman alhaisempi (Esim. 99mTc-sestamibin sensitiivisyys 81 % ja spesifisyys 66 %).

PET (Positron Emission Tomography)

Supistumaton sydänlihas voi olla elossa kriittisen aikavälin ahtautuneen sepelvaltimon takana. Sydänlihaksen verenvirtaus voi olla niin hidasta, että perfuusiotutkimuksissa todetaan perfuusiopuutos, joka parhaiten sopisi infarktiin. Tällaisessa kudoksessa sokeriaineenvaihdunta voi kuitenkin olla säilynyt, jolloin puhutaan kudoksen hibernaatiosta. Fluori-18:lla leimattu fluorodeoksiglukoosi (18F-FDG) positroniemissiotomografiaa (PET) pidetään sydänlihaksen elinkyvyn eli viabiliteetin osoittamisen kultaisena standardina. FDG on glukoosianalogi ja se hakeutuu myosyytteihin glukoosin tavoin. Mikäli FDG:tä otetaan soluun normaalisti, on solu elossa. Normaalialue ja hibernoivaa sydänlihasta ei voi erottaa ilman perfuusion mittaamista. Normaalissa sydänlihaksessa sekä perfuusio että sokeriaineenvaihdunta toimivat normaalisti. Hibernoivan kudoksen sokerinkäyttö on myös normaali tai lisääntynyt perfuusion ollessa alentunut. Hibernoivan kudoksen osoittaminen edellyttää lisäksi kudoksen perfuusion mittaamista joko PET:llä tai SPET:llä. 18F-FDG-kuvantamista on toteutettu menestyksekkäästi myös tähän tarkoitukseen sopivilla SPECT-kameroil-



la. 18-FDG PET:n sensitiivisyys on 93 % ja spesifisyys 58 % viabiliteetin osoittamisessa.

Isotooppitutkimukset rytmihäiriöherkyiden arvioinnissa

Sydämen sympaattisen hermotuksen poikkeavuudet on liitetty sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla huonoon ennusteeseen jo yli 20 vuoden ajan. Jodi-123 metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) on katekoliamiinianalogi, joka otetaan soluun ja varastoidaan noradrenaliinin tavoin. Sydämen alentunut MIBG kertymä kuvaa presynaptisten sympaattisten hermopäätteiden määrän vähentymistä tai niiden toiminnan heikkene- mistä ja sen tiedetään liittyvän huonoon ennusteeseen. Tuoreimmista kliinisissä tutkimuksissa on kiinnitetty erityistä huomiota 123I-MIBG SPET:n kykyyn ennus- taa sydänkuolemaa ja henkeä uhkaavia rytmihäiriöi- tä. Merkkiaineen alentunut kerääntyminen sydämeen (vertailukohtana mediastinum, heart to mediastinum ratio, H/M -suhde) ennusti ADMIRE-HF-tutkimukses- sa sydämen vajaatoiminnan progressiota, rytmihäiriötä ja sydänkuolemaa. Boogersin ja kumppaneiden tutki- muksessa H/M suhde ja erityisesti korkea puutospis- teytys (defect score) ennusti hyvin sydänkuoleman ja asianmukaiset rytmihäiriötahdistimen iskut. 123I-MI- BG SPET ei ole vielä kliinisessä käytössä. Yksilötasolla tehtävään päätöksentekoon (esim. asennetaanko rytmihäiriötahdistin vai ei) metodia ei pidetä vielä riittävän tarkkana.

Kirjallisuutta

Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E (1998) Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31:1040–1048.

Beek AM, Köhl HP, Bondarenko O, Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:895-901

Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-77

Buckley O, Di Carli M. Predicting benefit from revascularization in patients with ischemic heart failure: imaging of myocardial ischemia and viability. *Circulation* 2011;123:444-50.

Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212-21.

Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343:1445–1453.

Knuuti J, Ukkonen H, Virtanen KS. Sydämen isotooppitutkimukset. Kirjassa: Juhani Heikkilä ja Markku Kupari, päätoim.. *Kardiologia* (2. painos) Duodecim, 2008, ss

Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, van Rossum AC. 'No-reflow' after acute myocardial infarction: direct visualisation of microvascular obstruction by gadolinium-enhanced CMR. *Neth Heart J* 2008; 16:179-181.

Pineda V, Merino X, Gispert S, Mahía P, Garcia B, Domínguez-Oronoz R. No-reflow phenomenon in cardiac MRI: diagnosis and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:73-79.

Rogers WJ, Kramer CM, Geskin G, et al. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:744 –750.

Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:815-36.

Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Grafe M, Wahl A, Fleck E, Nagel E (2004) Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to scar quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation* 109:2172–2174.

Ylitalo K, Ukkonen H, Peuhkurinen K. Kroonisen sydänlihasiskemian aiheuttamat metaboliset ja toiminnalliset muutokset. Kirjassa: Juhani Heikkilä ja Markku Kupari, päätoim.. *Kardiologia* (2. painos) Duodecim, 2008 ■

Heikki Ukkonen
Sisätautien klinikka, TYKS

Juha Koskenvuo
Turun Yliopiston Sydäntutkimuskeskus