Scintigrafické zobrazovací metody u plicní hypertenze

Lang O, Kuníková I.

KNM 3. LF UK a FNKV Praha 10

ONM ON Příbram, a.s.

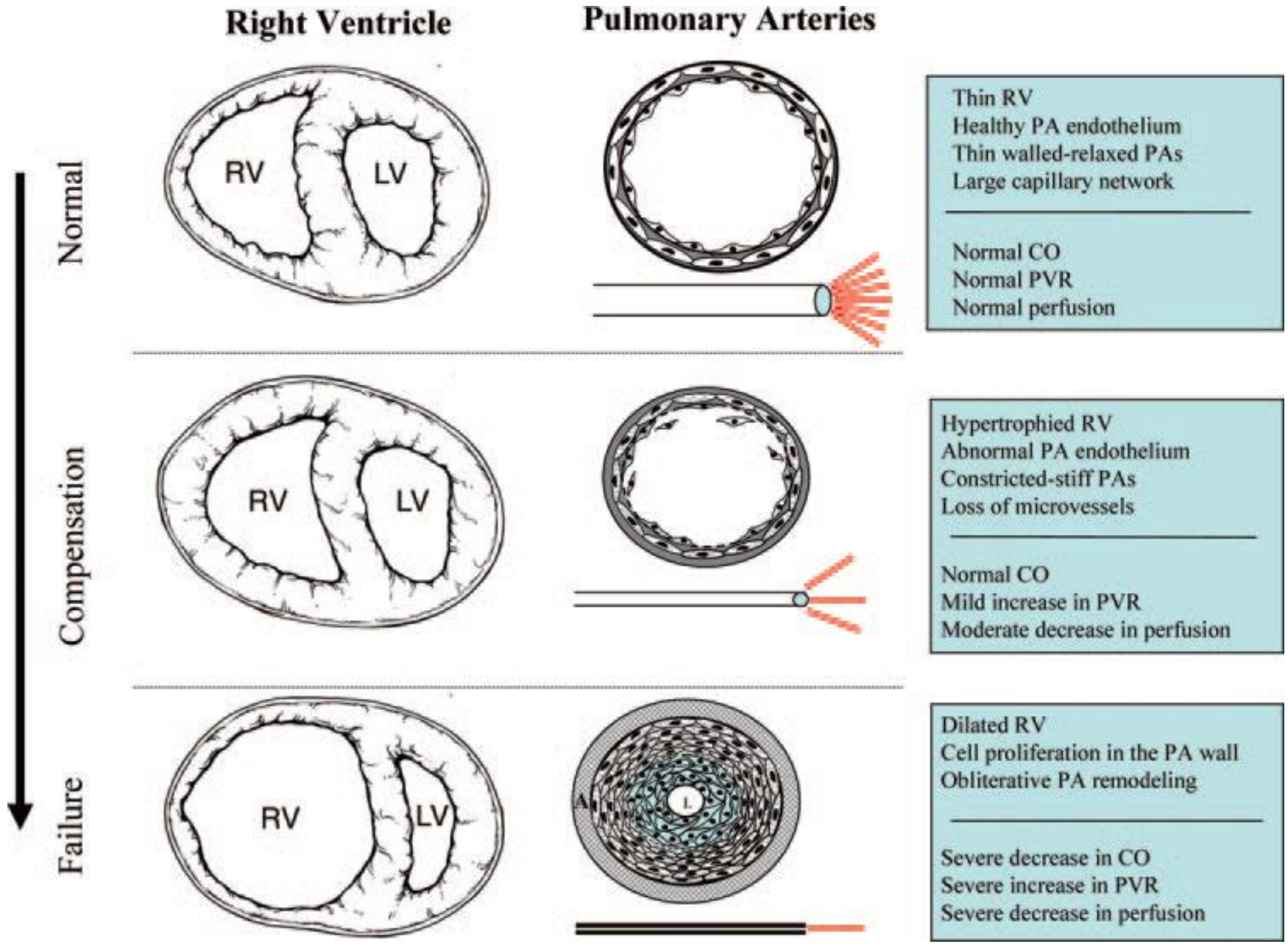
XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, 15.-18. 5. 2016, Brno

Plicní hypertenze

- Střední tlak v plicnici (PAPm) změřený při katetrizaci ≥ 25 mmHg
  - Postkapilární
  - Prekapilární
  - Kombinovaná
- Týká se levého srdce, plicní cirkulace i pravého srdce
- Má řadu příčin
  - Multimodalitní diagnostika
- Scintigrafické metody
  - Diagnostika funkčního systému srdce-plíce
    - Příčina, průběh

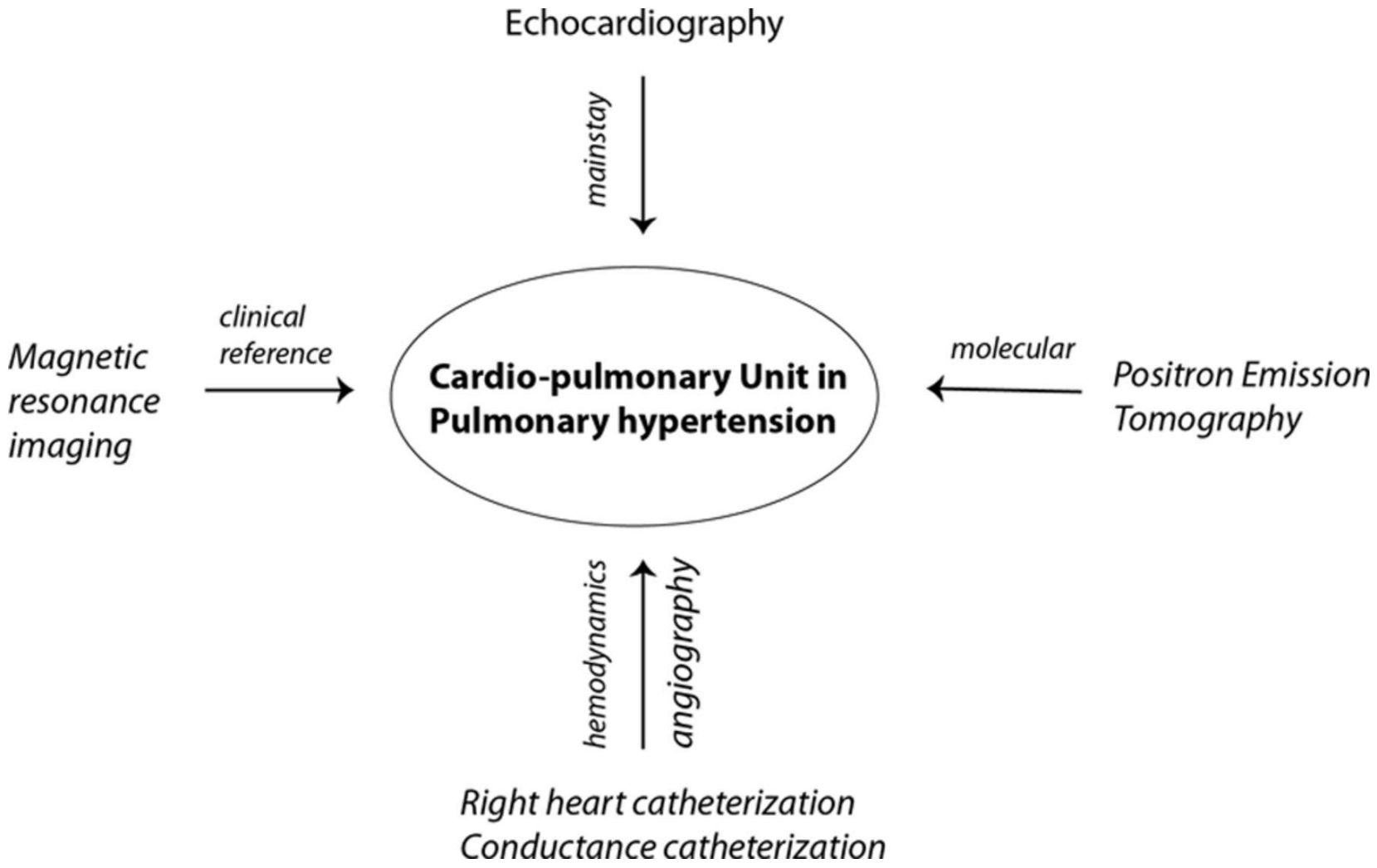
Plicní hypertenze

- Vzájemná interakce mezi pravou komorou srdeční a plicním cévním systémem
- Výše tlaku v plicnici příliš nekoreluje s klinickou symptomatologií ani s prognózou
- Morfologické a funkční parametry pravého srdce výrazně určují prognózu
  - Velikost a objem pravé komory, srdeční výdej a tlak v pravé předsíni
- Je nezbytné vyšetřovat pravou komoru srdeční a plicní cévní systém jako jednotku
  - Řada vyšetřovacích metod



Champion et al. Approach to the RV-Pulmonary Circulation Unit. *Circulation*. 2009;120:992-1007

Overview of multimodality assessment of the cardiopulmonary unit.



Anton Vonk Noordegraaf et al. Circulation. 2015;131:899-913

American Heart Association.

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Scintigrafie

- Ideální metoda pro molekulární i nemolekulární zobrazování
  - Vhodná pro výzkum i rutinní klinické využití
- Sleduje distribuci cílových iontů, molekul, peptidů, bílkovin, částic nebo buněk označených vhodným radionuklidem
  - Nepoužívá žádné kontrastní látky
- Využívá stopová množství indikátorů
  - Vysoká senzitivita
  - Žádný vliv na přirozené fyziologické procesy
- Umožňuje kvantifikaci procesů na živém organismu
- Radiační zátěž je přiměřená

Scintigrafické metody

- Levá i pravá komora srdeční
  - Prokrvení myokardu v klidu i při zátěži
  - Mechanická funkce
  - Metabolismus myokardu
  - Spotřeba kyslíku v myokardu
  - Novotvorba kapilár (angiogenese)
  - Neurohumorální systém
  - Apoptóza
- Plicní parenchym
  - Distribuce plicní perfuze i ventilace
    - Na úrovni kapilár a alveolů (terminálních bronchiolů)
  - Intersticiální procesy (fibróza)

Scintigrafické metody
Prokrvení myokardu

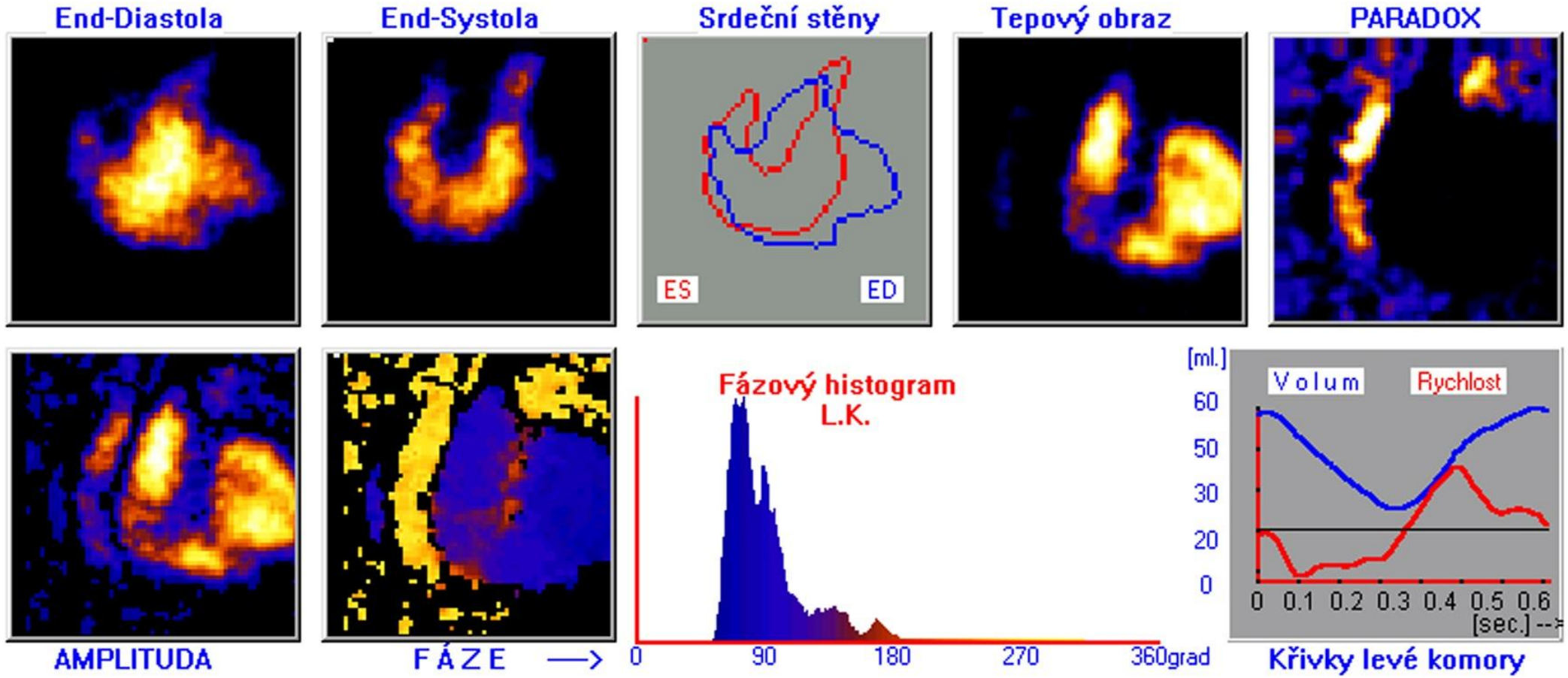
Perfuze svalových buněk

- Indikátory buněčného prokrvení
  - Akumulace úměrná velikosti krevního průtoku
- Rutinně pouze levá komora
  - Hlavně SPECT
    - ^{201}Tl, ^{99m}Tc MIBI, Myoview
- Dif dg levostranného srdečního selhání
- Experimentálně i pravá komora
  - Amoniak ^{13}N-NH_3, ^{11}C acetát, ^{15}O-CO
  - Měření spotřeby kyslíku

Scintigrafické metody
Mechanická funkce srdce

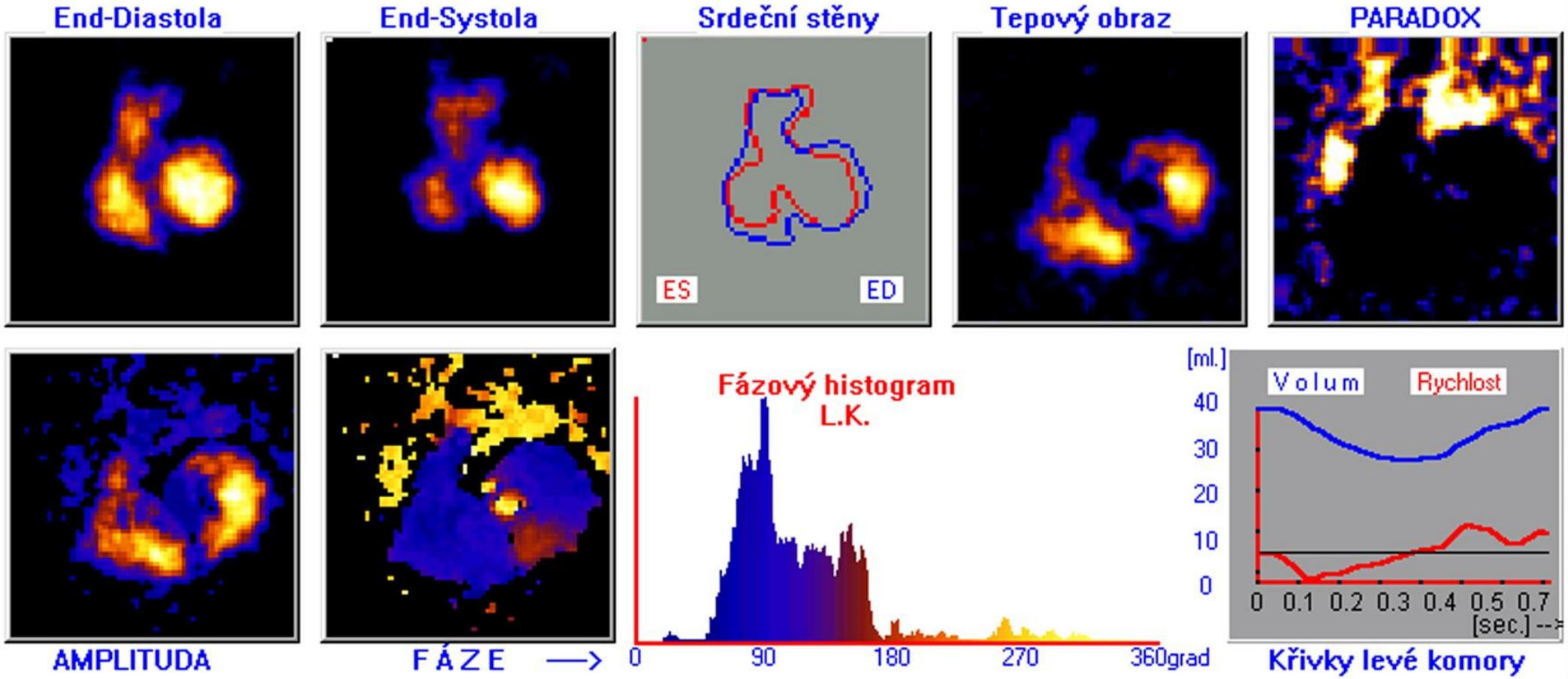
Měření EF, EDV, ESV, SV

- Součást perfuzní scintigrafie
  - Méně přesná
  - Horší časové rozlišení
    - Neumožňuje měření rychlostí plnění a vyprazdňování
- Radionuklidová ventrikulografie
  - Měří změnu objemu komor v průběhu srdečního cyklu
    - Značené erytrocyty nebo albumin (blood pool)
  - Rovnovážná (MUGA)
    - Planární, SPECT
  - Prvoprůtoková
    - Hlavně na hodnocení pravé komory
    - U pacientů jinak nevyšetřitelných (obsolentní)



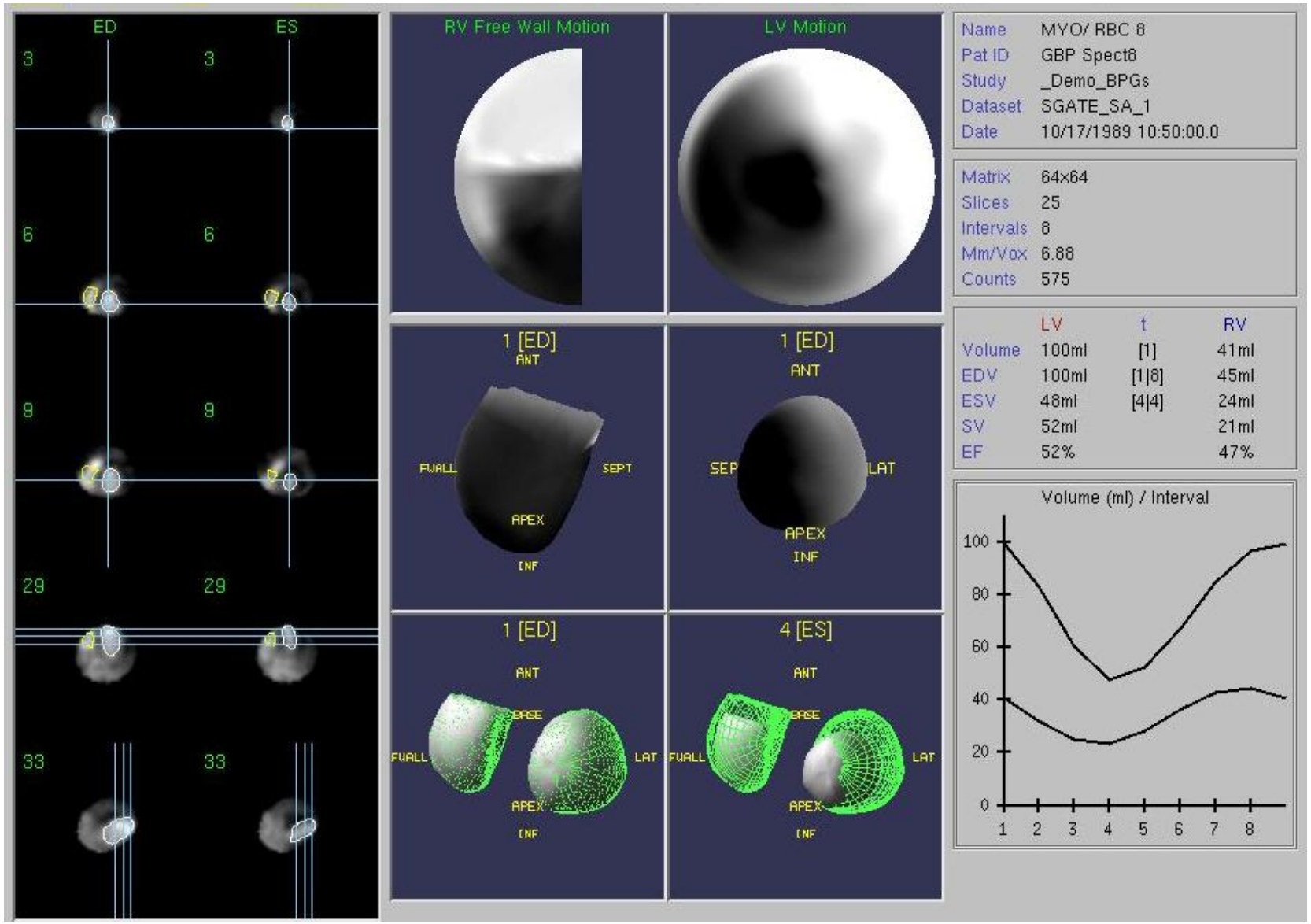
Křivky levé komory

	Levá komora	Pravá komora
Ejekční Frakce	57.0 %	63.7 %
Max. ejekční rychlost	2.8 EDV/s.	3.8 EDV/s.
Max. plnicí rychlost	3.7 EDV/s.	1.9 EDV/s.
E.D. volum	63 ml. (34 ml./m^2)	47.8 ml.
Reziduální objem	27 ml. (14 ml./m^2)	17.4 ml.
Tepový objem	36 ml. (19 ml./m^2)	30.5 ml.
Minutový volum srdeční	3.4 l./min. (1.8 l./min/m^2)	--(bez korekce na event. regurgitaci)
Tepová frekvence	94 pulsu/min.	

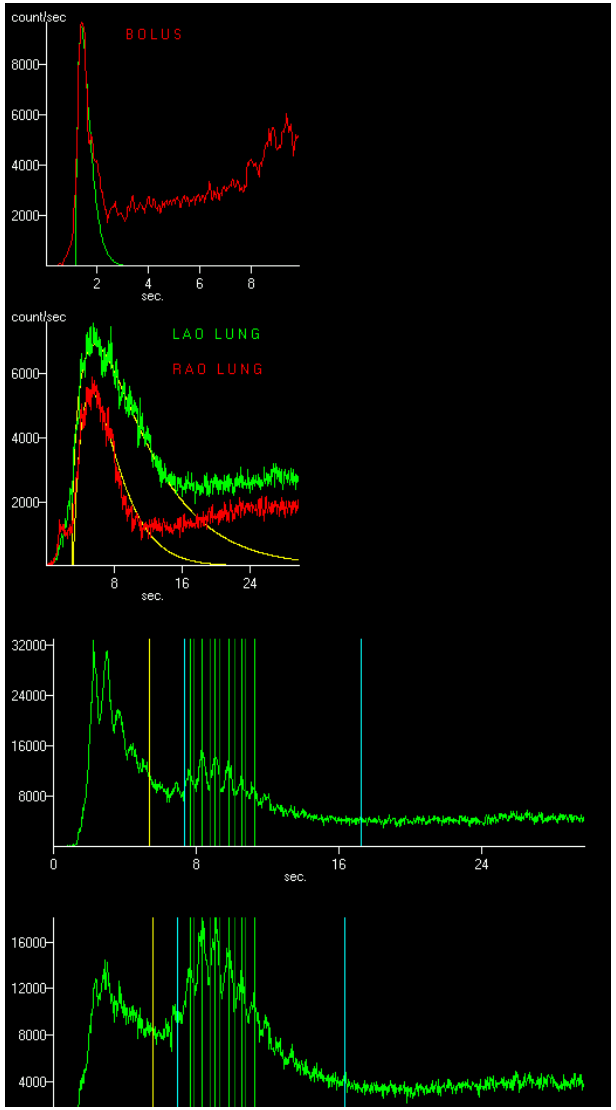


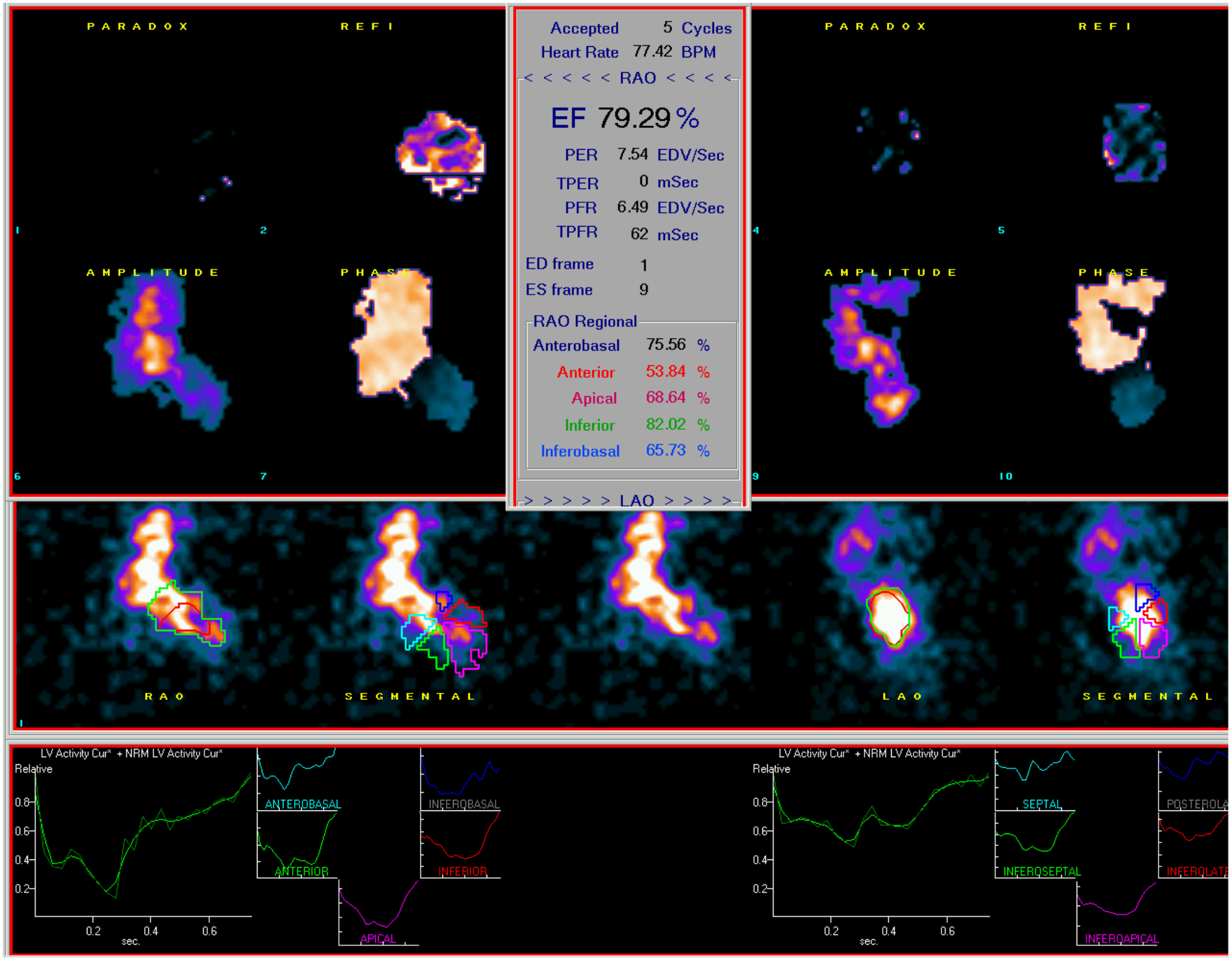
	Levá komora		Pravá komora
Ejekční Frakce	**30.0 %**		**44.1 %**
Max. ejekční rychlost	1.6 EDV/s.		2.3 EDV/s.
Max. plnicí rychlost	1.5 EDV/s.		1.8 EDV/s.
E.D. volum	37 ml.	(20 ml./m^2)	19.0 ml.
Reziduální objem	26 ml.	(14 ml./m^2)	10.6 ml.
Tepový objem	11 ml.	(6 ml./m^2)	8.4 ml.
Minutový volum srdeční	1.0 l./min.	(0.5 l./min/m^2)	--(bez korekce na event. regurgitaci)
Tepová frekvence	86 pulsu/min.		

Kvantitativní GBP SPECT



Prvoprůtoková RNV

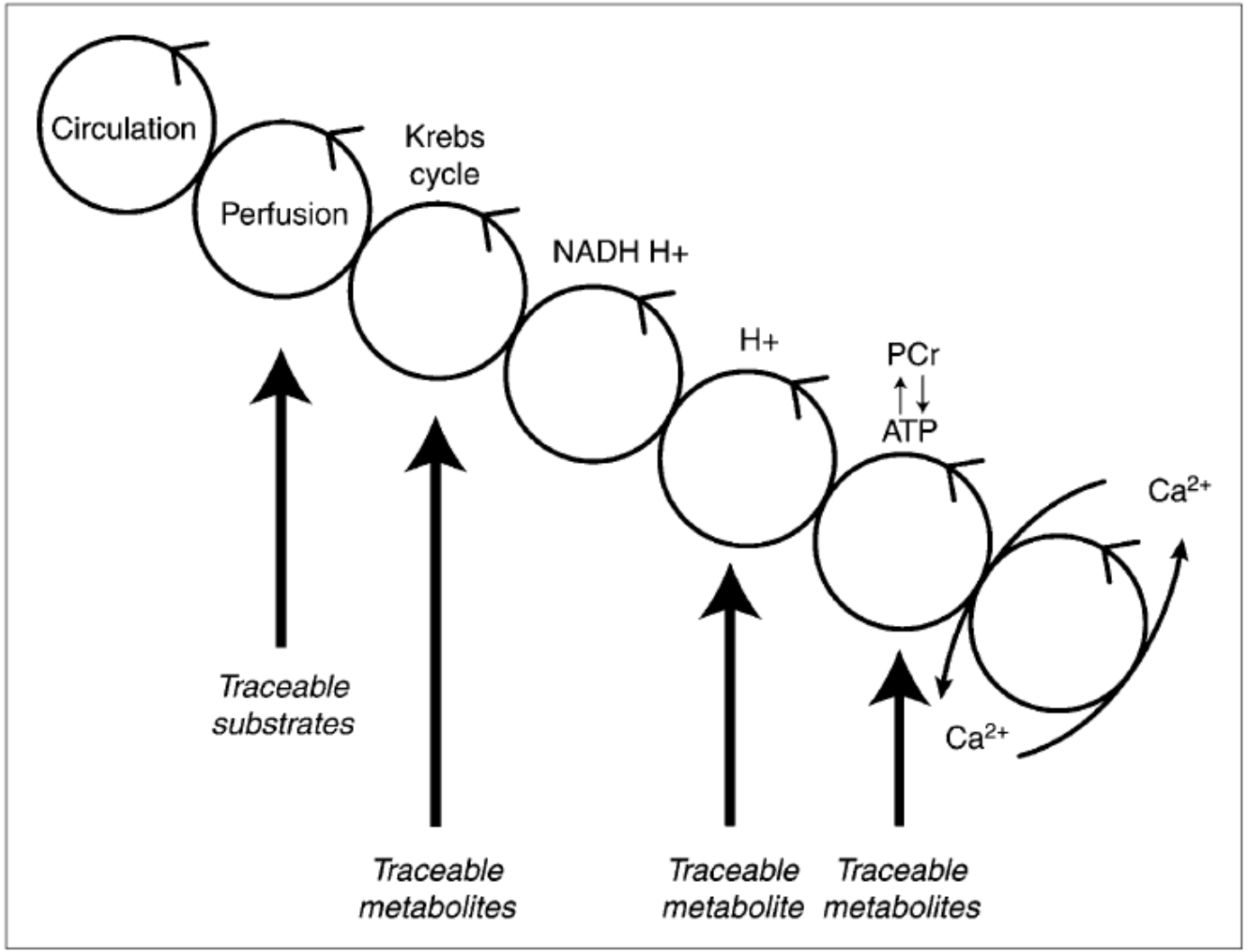


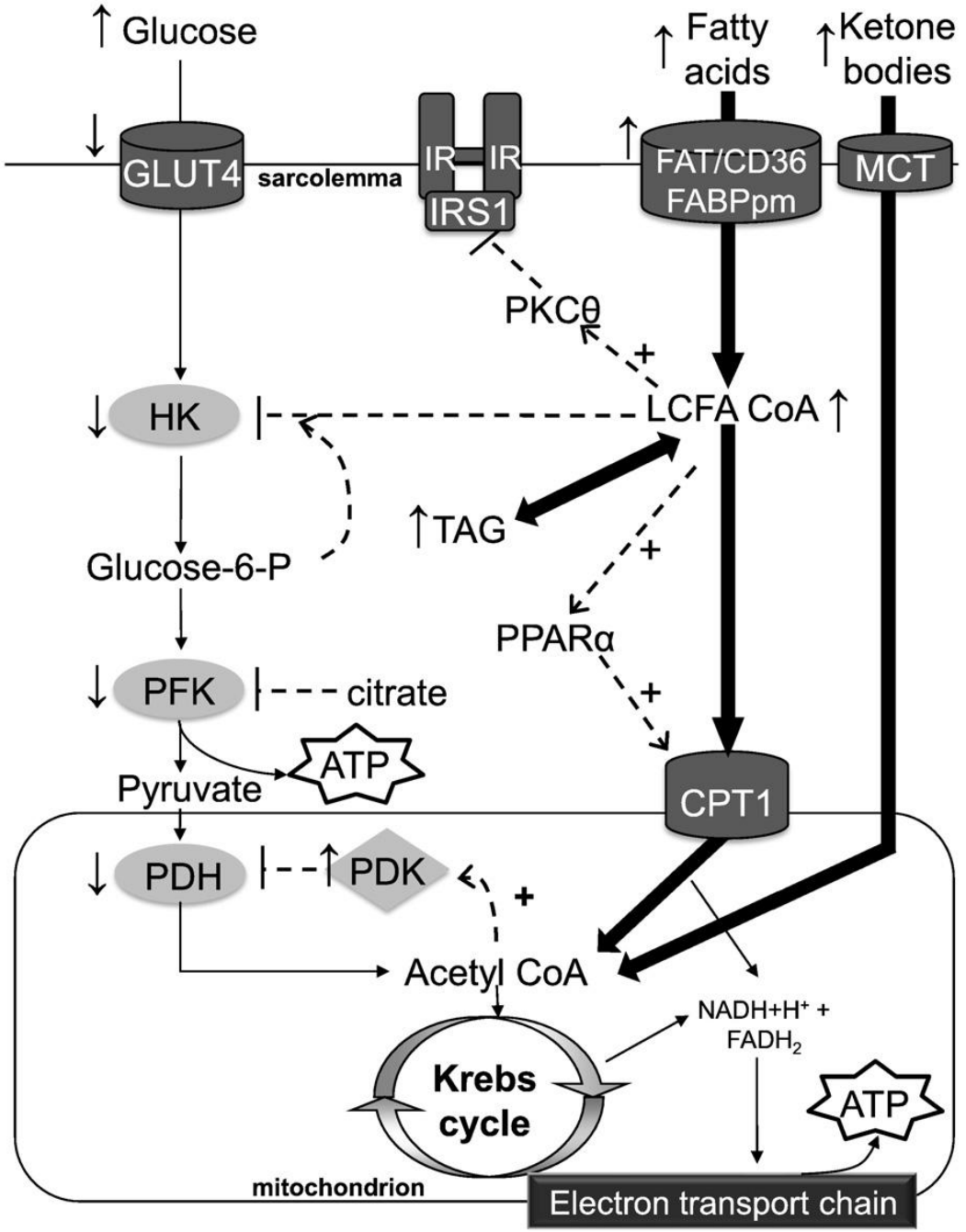

PARADOX
REFI
AMPLITUDE
PHASE
Accepted 5 Cycles
Heart Rate 77.42 BPM
RAO
EF 79.29 %
PER 7.54 EDV/Sec
TPER 0 mSec
PFR 6.49 EDV/Sec
TPFR 62 mSec
ED frame 1
ES frame 9
RAO Regional
Anterobasal 75.56 %
Anterior 53.84 %
Apical 68.64 %
Inferior 82.02 %
Inferobasal 65.73 %
LAO
RAO SEGMENTAL
LAO SEGMENTAL
LV Activity Cur* + NRM LV Activity Cur*
Relative
ANTEROBASAL
INFEROBASAL
ANTERIOR
INFERIOR
APICAL
SEPTAL
INFEROSEPTAL
INFEROAPICAL
sec.

Scintigrafické metody
Metabolické změny myokardu

Přenos energie

z cirkulace až po kontrakci
prostřednictvím metabolických cyklů

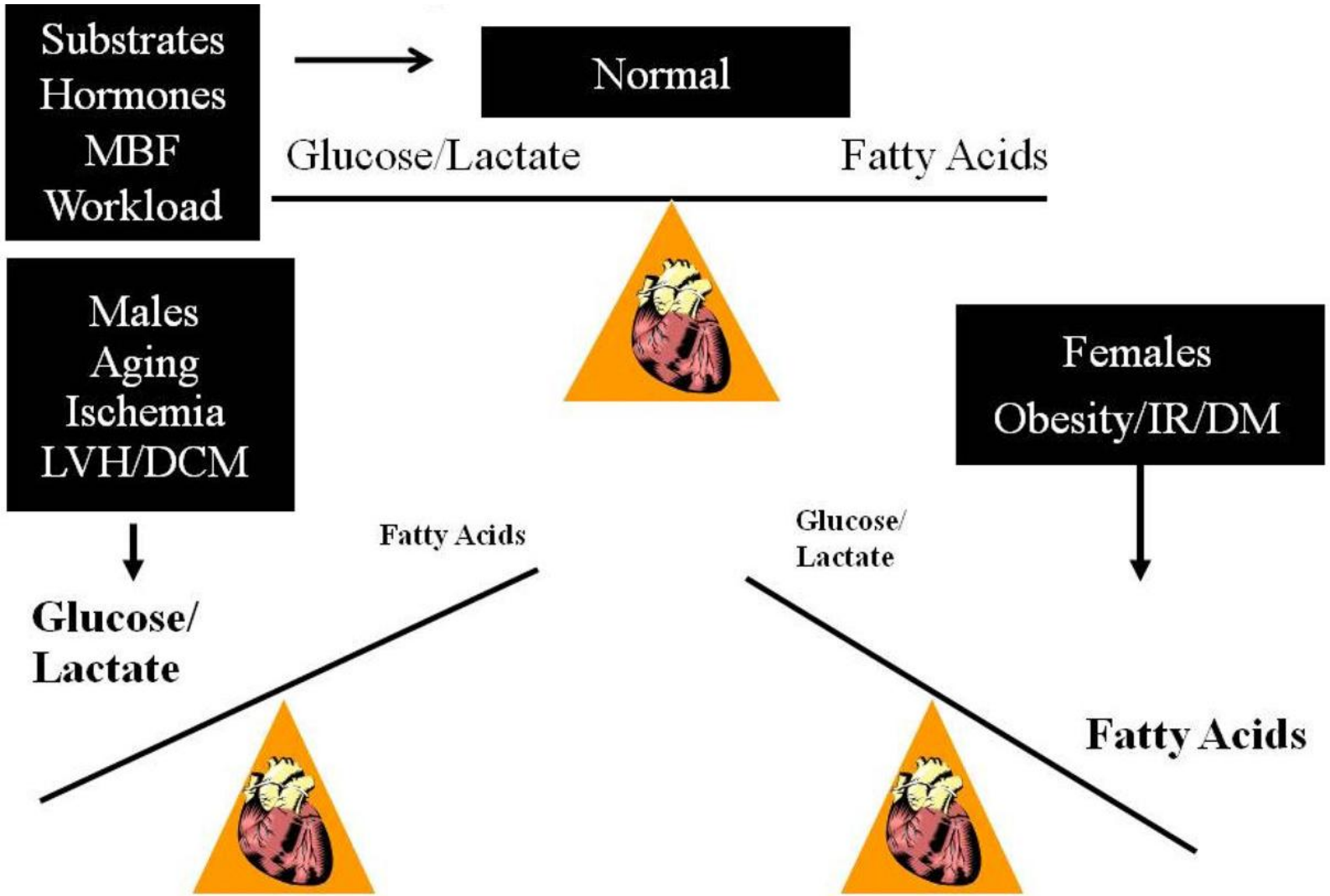




Metabolická plasticita

- Schopnost myocytů využívat různé substráty
  - Základem je glukóza a mastné kyseliny
- Nezbytná pro rovnováhu mezi produkcí energie a požadavky na myokard při různých fyziologických a patologických stavech
- Akutní změny
  - Změna využití stávajících cyklů
- Chronické změny – metabolická remodelace
  - Modifikace cyklů (změna genové exprese - enzymatické změny)

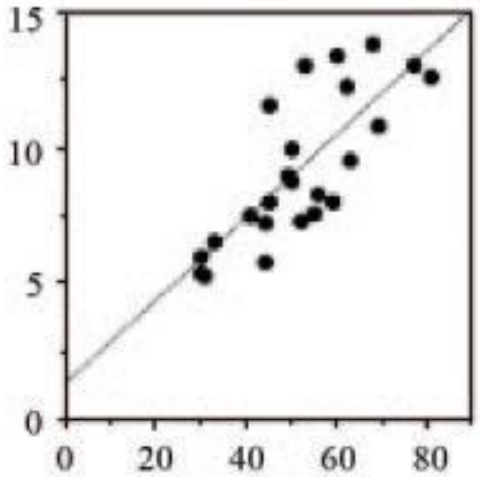
Schéma metabolické substrátové plasticity



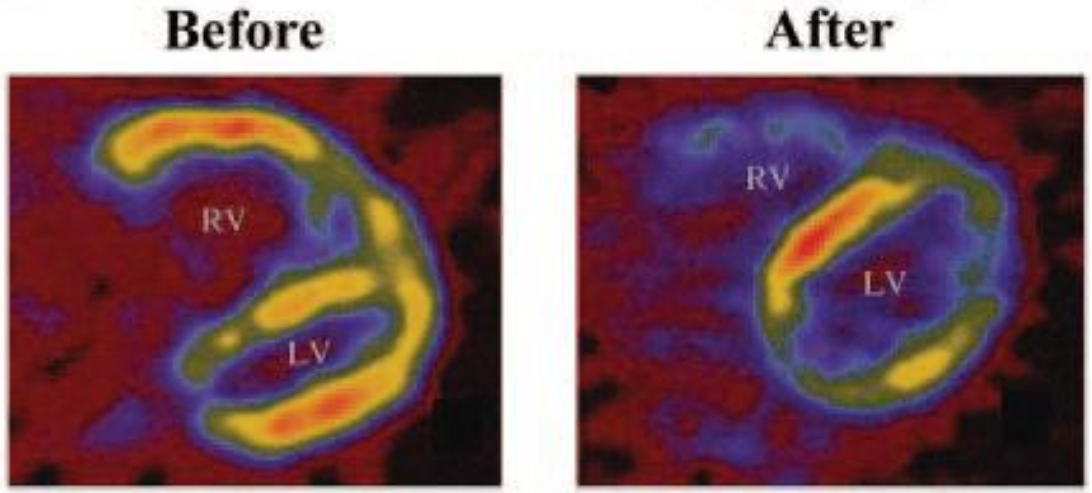
Pravá komora a plicní tepny

- Pokles transportu mastných kyselin při tlakovém přetížení
  - Spojeno s poklesem mechanické funkce a špatnou prognózou
- Zvýšená spotřeba glukózy
  - Produkce ATP glykolýzou v cytoplazmě, nikoli oxidací glukózy v mitochondriích
  - Typické pro zvýšenou proliferaci a potlačenou apoptózu – hypertrofie svalových i endoteliálních buněk – remodelace
- PAH
  - Zvýšený poměr akumulace glukózy měřené pomocí ^{18}F-FDG mezi pravou a levou komorou ve prospěch pravé komory
  - Zvýšená akumulace ^{18}F-FDG v plicích
  - Není jasné
    - Zda jde o trvalý nebo přechodný stav
    - Zda je to projev adaptace nebo patologické remodelace

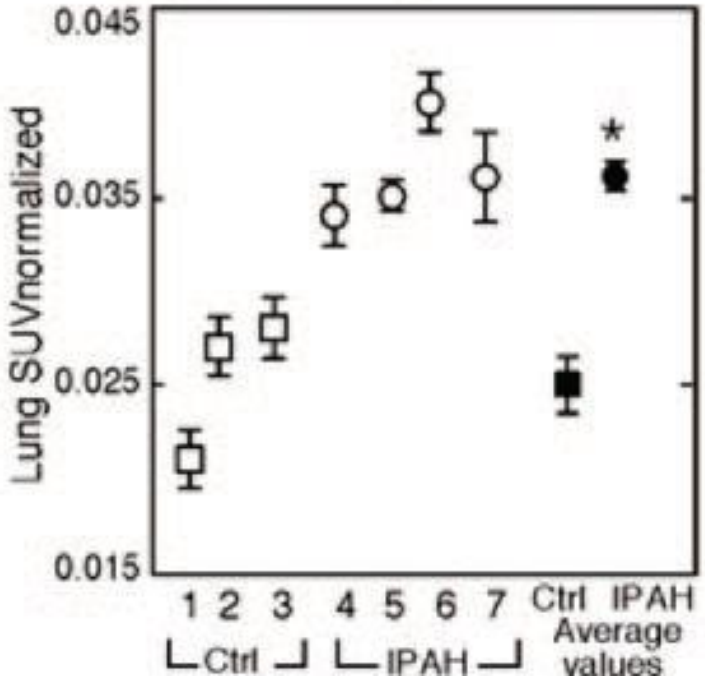
Increased RV glucose uptake in iPAH



Therapy with Flolan decreases RV glucose uptake



Increased lung glucose uptake in iPAH patients

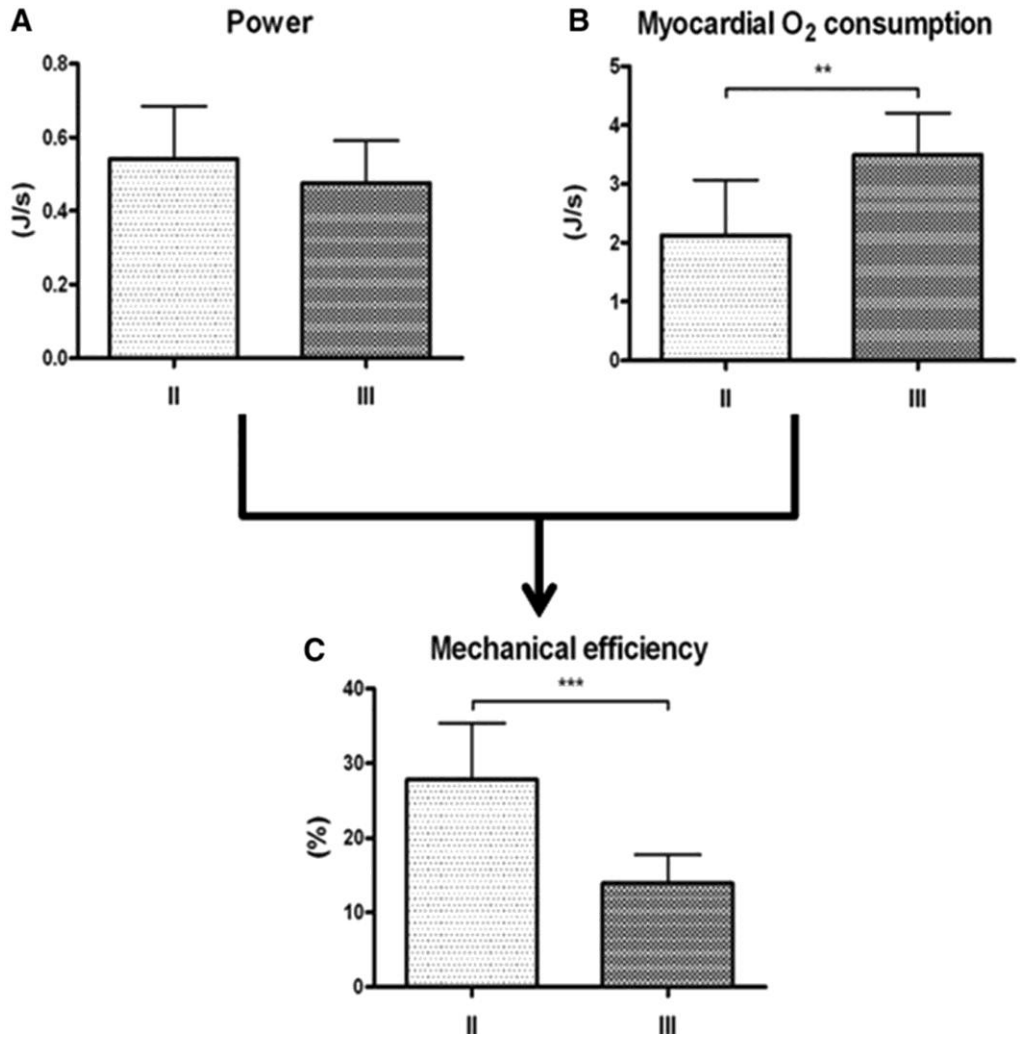


Scintigrafické metody
Změny spotřeby kyslíku v myokardu

Spotřeba kyslíku a krevní průtok

- Možnost měření pomocí vhodných indikátorů
  - Experimentálně nejčastěji (^{15}O-H_2O, ^{15}O-CO, ^{15}O-O_2)
  - V praxi nejčastěji amoniak ^{13}N-NH_3 nebo ^{11}C acetát
- Současné měření umožňuje zjistit spotřebu kyslíku myokardem
- U PAH je spotřeba kyslíku pravé komory srdeční významně zvýšená proti kontrolám
  - Více u NYHA II než u NYHA III
  - Přitom síla kontrakce je podobná
  - Tedy efektivita práce je snížená

Impaired right ventricular (RV) mechanical efficiency in patients with pulmonary arterial hypertension is determined primarily by increased myocardial oxygen consumption (MVo2).



Anton Vonk Noordegraaf et al. Circulation. 2015;131:899-913

American Heart Association.

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Scintigrafické metody
Novotvorba kapilár (angiogenese)

Poměr angiogenese vůči hypertrofii

- Fyziologicky je angiogenese úměrná hypertrofii svaloviny
  - Je řízená VEGF a integriny
- U zvířecích modelů plicní hypertenze je však angiogenese relativně snížená
- Scintigrafie umožňuje přímé měření těchto regulátorů
  - VEGF značený ^{64}Cu
  - Peptid s afinitou k $\alpha_v\beta_3$ integrinu značený ^{18}F (arginin-glycin-aspartát)
- Použití u pacientů s PH je na samém začátku
  - Používá se u pacientů po infarktu myokardu

Scintigrafické metody Neurohumorální systém

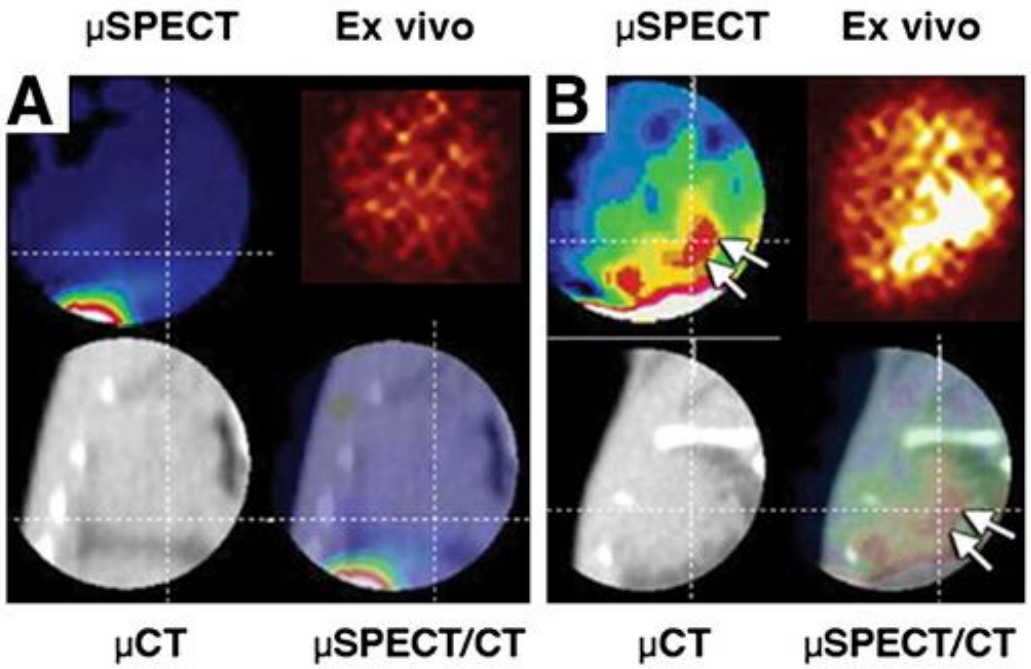
Sympatikus

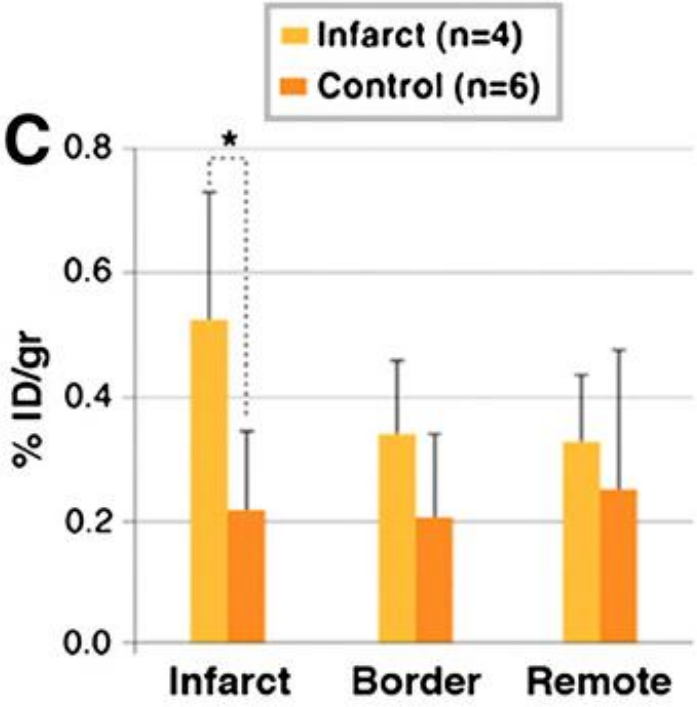
- Podíl na rozvoji selhání pravé komory u PAH
  - Vysoká hladina katecholaminů při poruše jejich zpětného vychytávání
- Aktivitu možno měřit několika indikátory
  - Pro SPECT ^{123}IMIBG (meta jod benzyl guanidin)
  - Pro PET ^{11}C HED (meta hydroxy efedrin)
- Zobrazení pomocí ^{123}I-MIBG
  - Prokázaný prognostický význam
  - Včasná detekce před klinickou manifestací
  - Perfuzně-inervační mismatch
    - Arytmogenní, podíl na remodelaci u ICHS

Systém renin-angiotenzin-aldosteton (RAAS)

- Tkáňová hladina ACE a angiotensinových receptorů moduluje negativní účinek neurohumorální aktivace na myokard
- Podílí se na hypertrofii a fibróze
  - Stimuluje fibroblasty a hromadění kolagenu
- AT1 receptor
  - Zvýšená tvorba ROS (oxidační stres)
- Zvýšená retence sodíku a periferní vasokonstrikce
  - Další mechanická zátěž myokardu

Zobrazení a ex vivo kvantifikace AT1 receptorů

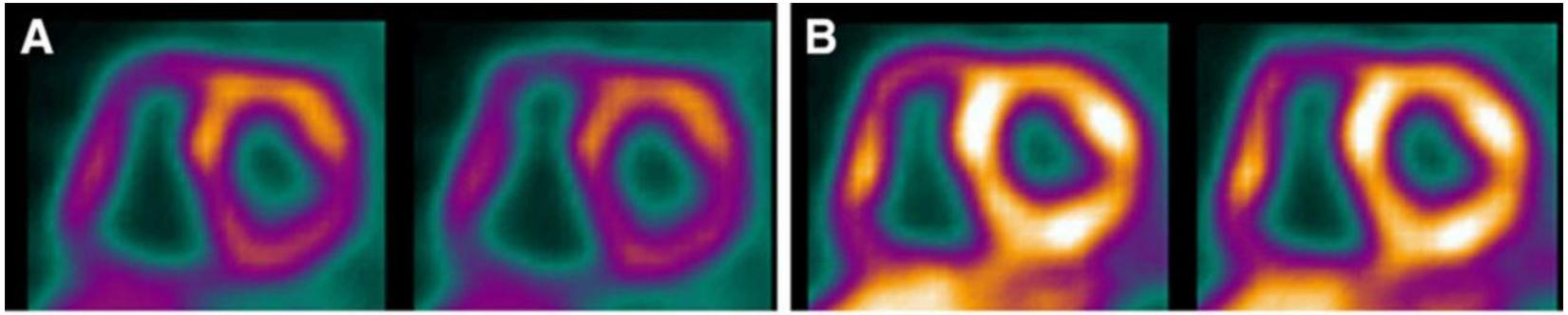




kontrola **3 týdny po IM**

Short-axis images obtained by positron emission tomography–computed tomography in a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) before and after β-adrenergic blockade.

Normalizace retence ^{11}C HED u pacienta s PAH po 6měsíční léčbě bisoprololem (v obou komorách)



Anton Vonk Noordegraaf et al. Circulation. 2015;131:899-913

American Heart Association.

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Scintigrafické metody
Apoptóza

Programovaná smrt buněk

- Podíl na rozvoji srdečního selhání
- Exprese fosfatidylserinu na vnější straně buněčné membrány
  - Signál pro makrofágy k odstranění buňky
- Vhodným indikátorem této exprese je ^{99}mTc značený annexin
- Zvýšená exprese prokázaná u selhávající levé komory a u rejekce transplantátu
- Zvýšená exprese prokázaná u PH na zvířecích modelech
  - U pacientů dosud nebyla potvrzena

Scintigrafické metody
Plicní parenchym

Scintigrafie plicní perfuze a ventilace

- Význam při podezření na chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH)
- Perfuzní defekt velikost minimálně poloviny plicního segmentu, který přetrvává po nejméně 3měsíční efektivní antikoagulační léčbě
- Udávaná senzitivita 90 - 100 %, specificita 94 - 100 %
  - JACC Cardvasc Imaging 2010;3:1287-95
- Potenciální falešné nálezy
  - Pozitivní
    - Nesegmentární defekty u PAH
    - Plicní venookluzivní choroba (PVOD)
  - Negativní
    - Vymizení perfuzních defektů v terminální fázi CTEPH

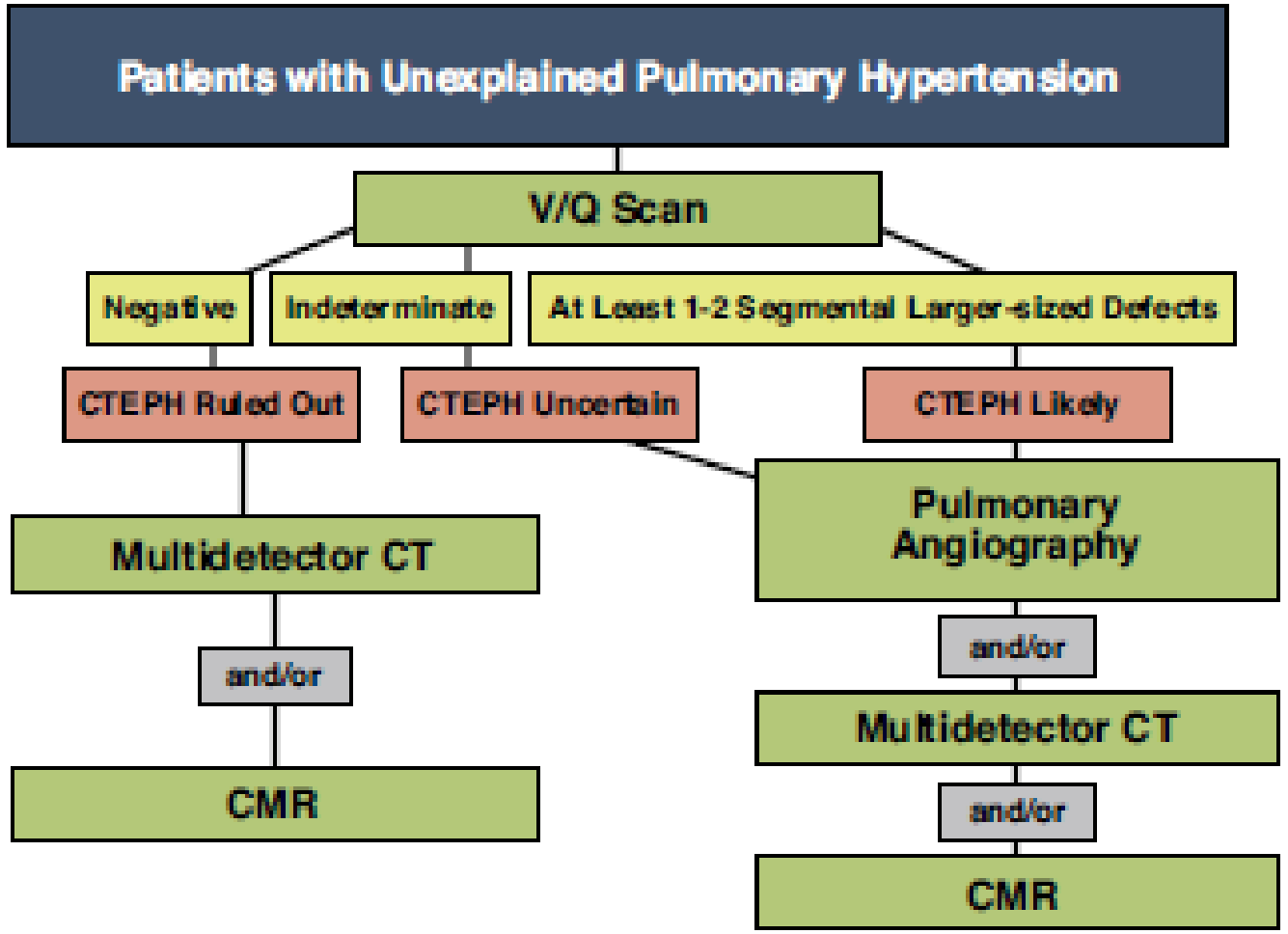
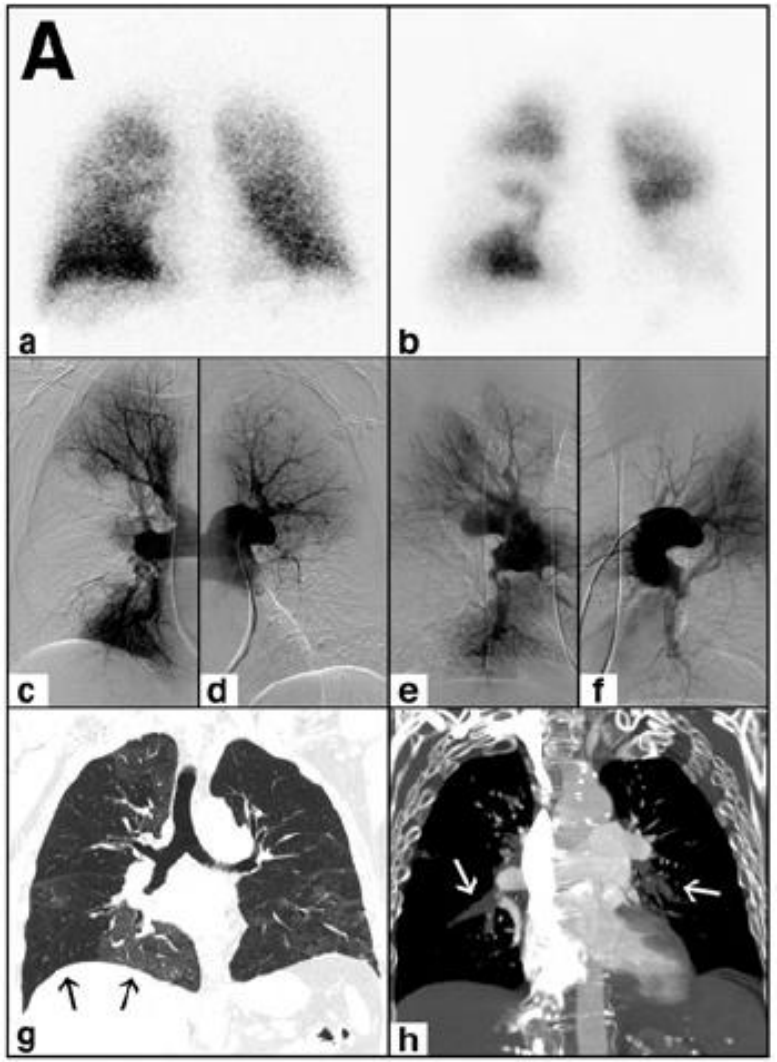
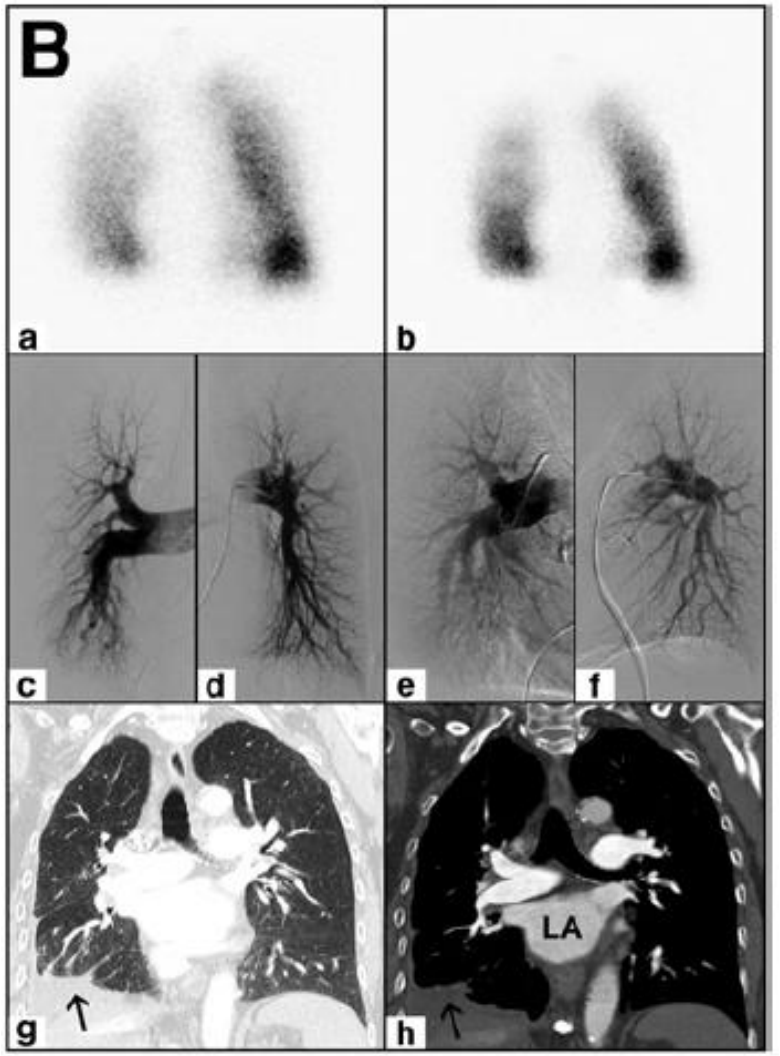


Figure 2. Contemporary Diagnostic Imaging Algorithm

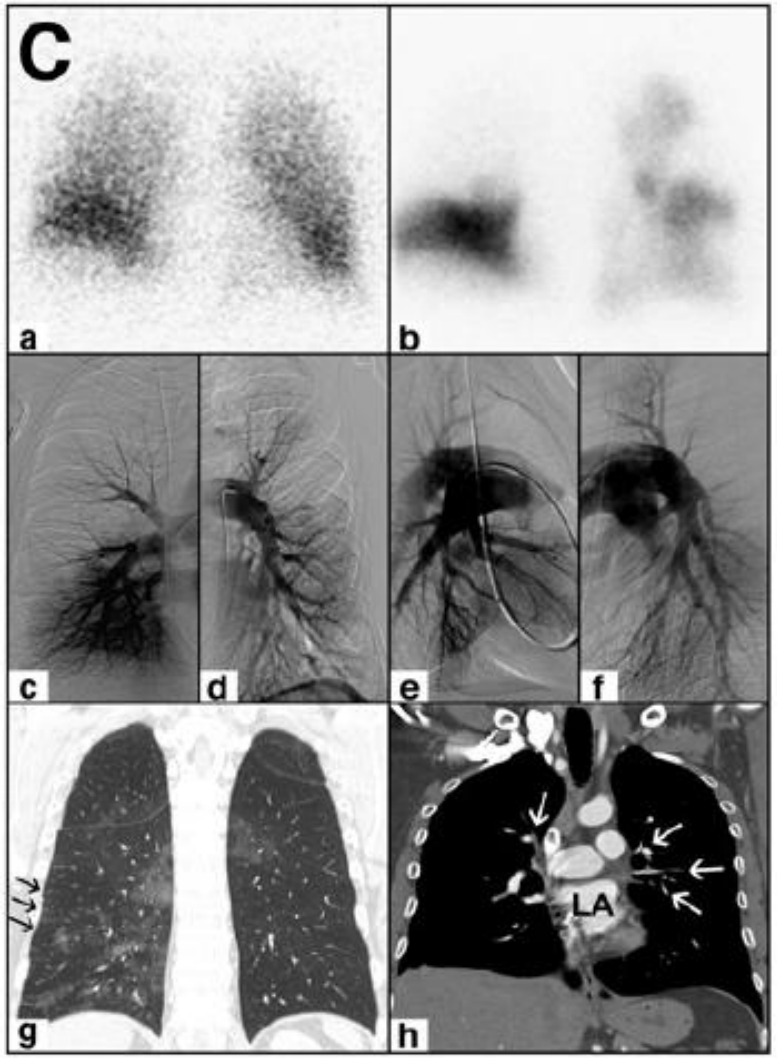
Radionuclide ventilation-perfusion scanning (V/Q) plays a key role in ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension (44). Due to wider availability and more evidence, computed tomography (CT) has been ranked before cardiac magnetic resonance (CMR) (3). Center-specific use of imaging modalities may vary. CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension.



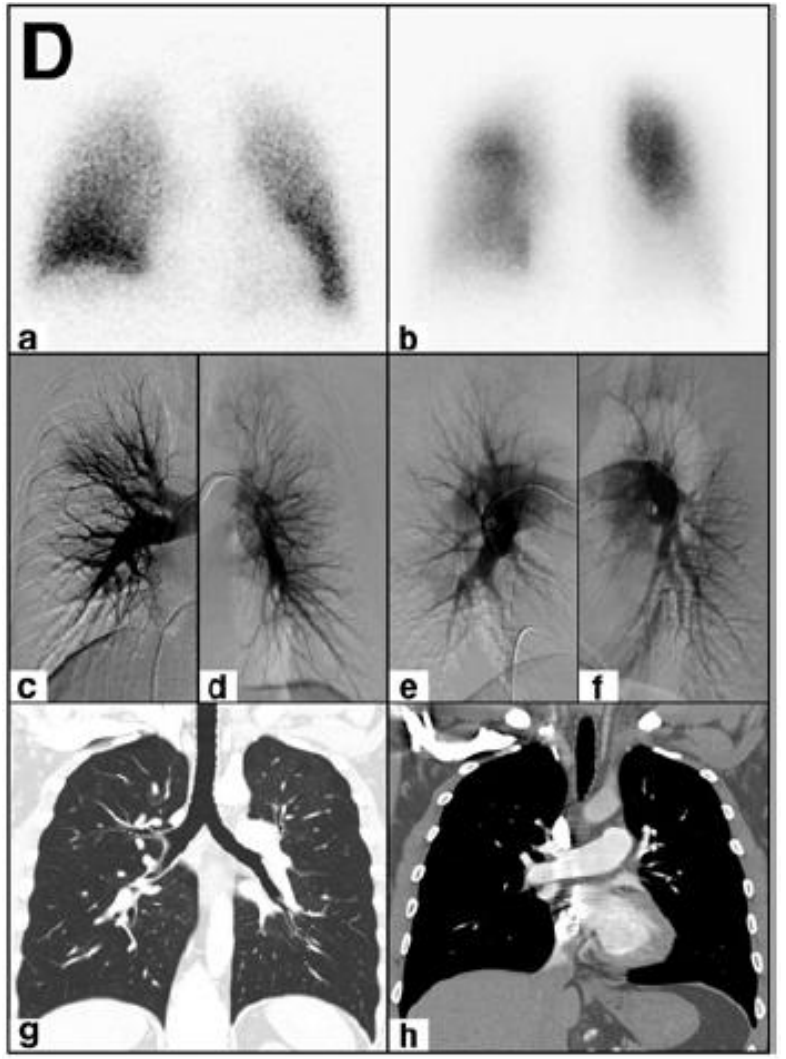
65letý pacient s CTEPH



78letá pacientka s COPD



52letý pacient s PVOD

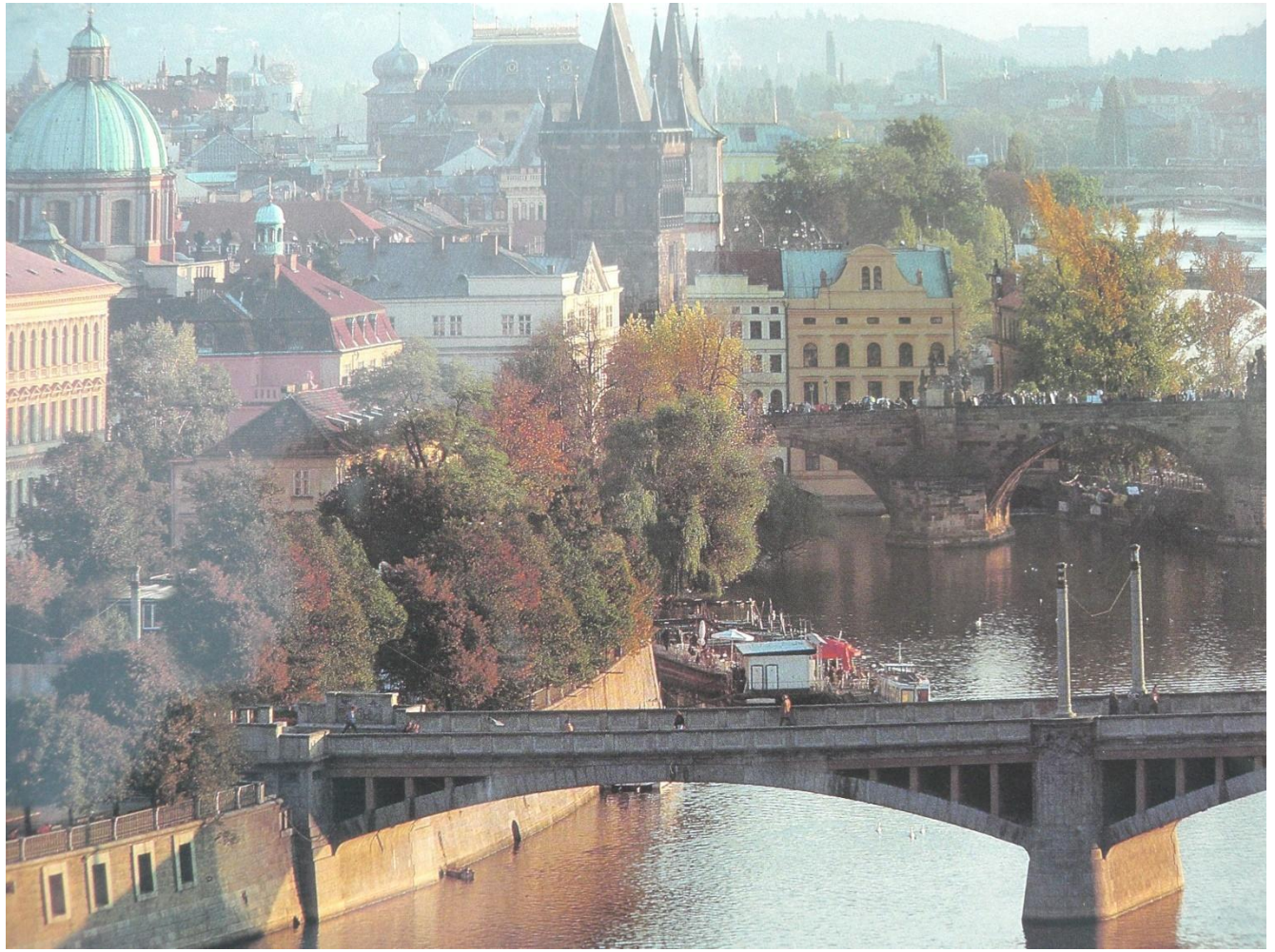


47letý pacient s idiopatickou PAH

Intersticiální plicní procesy

- Především zánětlivé změny ev. s fibrózou
- Řada vhodných indikátorů
  - ^{18}F FDG, ^{99m}Tc MIBI, ^{99m}Tc IgG, ^{111}In oktreotid, ^{68}Ga DOTATOC
- Řada infekčních i neinfekčních zánětů
  - Bakteriální, mykobakteriální, plísňové, kolagenózy
- Granulomatozní procesy
  - Sarkoidóza
- Proliferativní procesy
  - Radiační pneumonitida, potransplantační lymfoproliferace, profesionální pneumokoniózy

Závěr

- Scintigrafie nabízí u pacientů se suspektní nebo prokázanou plicní hypertenzí řadu vyšetřovacích metod
- Jsou většinou snadno dostupné a neinvazivní, použitelné experimentálně i klinicky
- Pochopení patologických procesů vedoucích k rozvoji plicní hypertenze i principu distribuce různých indikátorů (radiofarmak) je pro jejich efektivní využití nezbytné
- Spolupráce všech profesí zainteresovaných na péči o tyto pacienty je žádoucí

Děkuji za pozornost