

Nukleární metody u HFPEF

Lang O.

KNM 3. LF UK a FNKV Praha 10 – Vinohrady

ONM, Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

ONM, PMCD, Praha

Echodny 2018, Olomouc

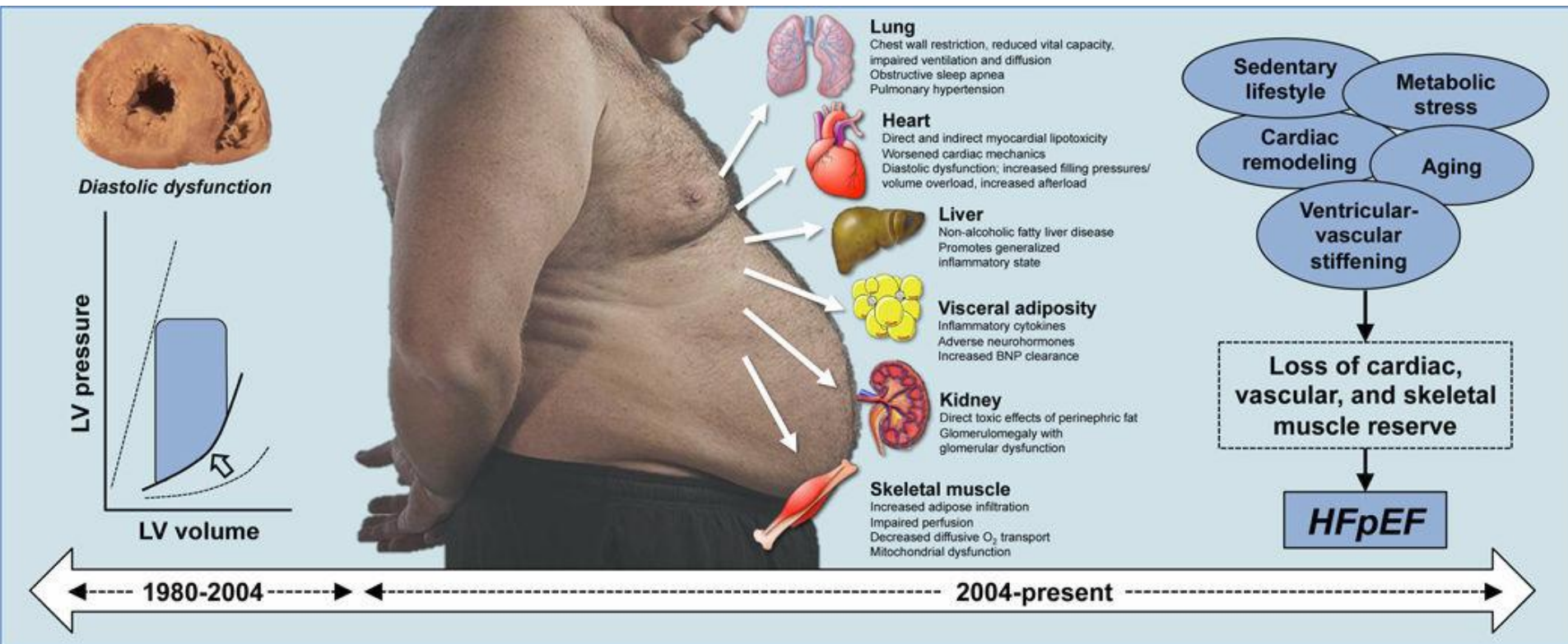
Osnova přednášky

- **Vymezení pojmu**
- Patofyziologické a strukturální změny
- Principy scintigrafických vyšetření a jejich použití

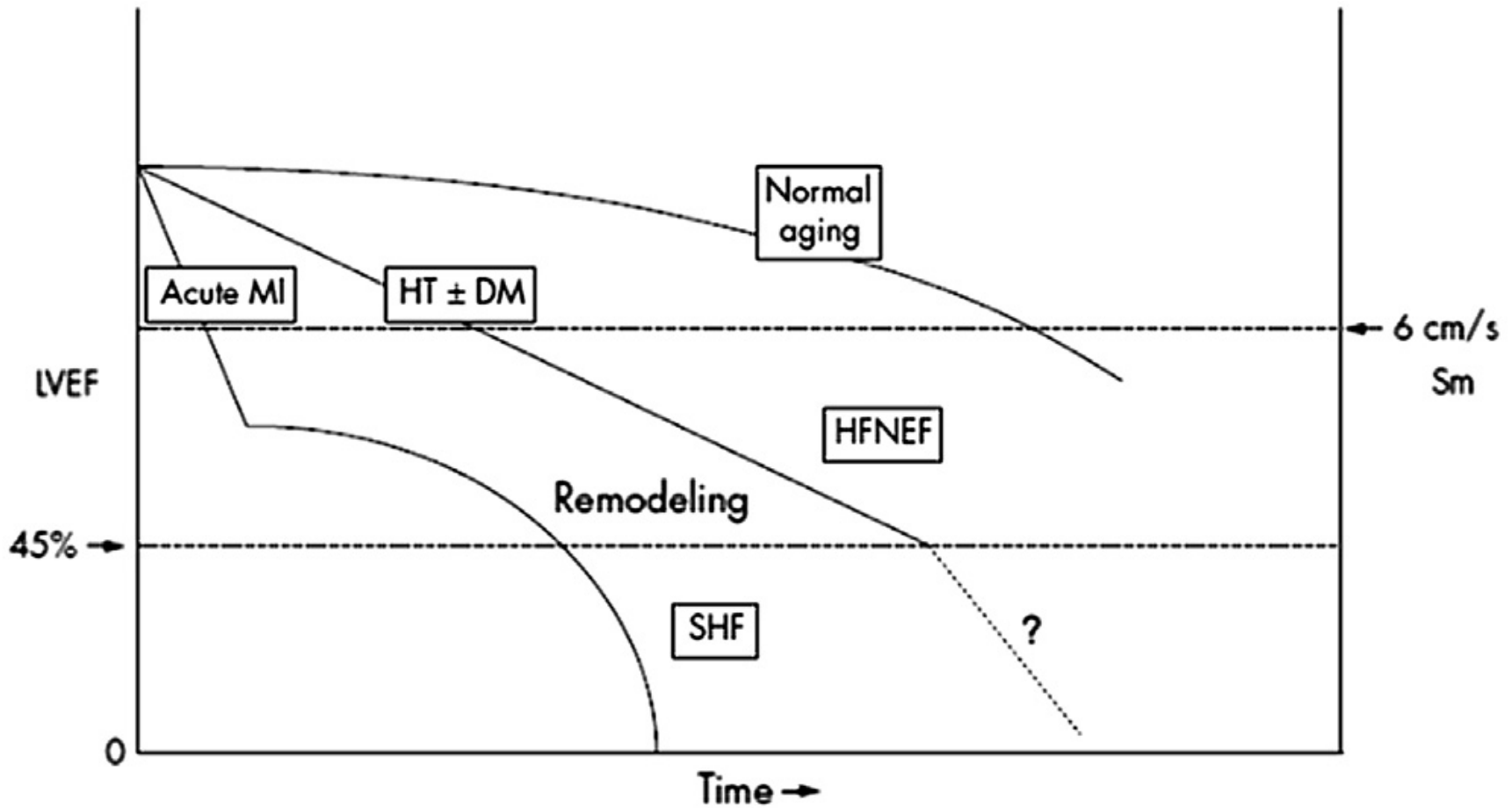
HFPEF

- Pacienti se symptomy srdečního selhání, ale „normální“ EF LK (diastolická dysfunkce)
 - Obvykle $> 50\%$ (některé práce $> 40\%$)
 - Mají řadu přidružených chorob
- Přítomné i některé poruchy systolické funkce
 - Redukce svalového napětí, torzní dysfunkce a další
 - S časem se prohlubují
 - Pokles EF o $5,8\%$ za 5 let
 - 39% pacientů s HFPEF má za 5 let EF $< 50\%$

Změna paradigmatu HFPEF



Časový průběh srdečního selhání



Diagnostika HFPEF

- Tvoří asi 50 % pacientů se srdečním selháním
 - Většinou ženy, starší lidé, mívají hypertenzi, chronickou renální insuficienci, koronární aterosklerózu, cukrovku, anémii, hyperlipidémii, obezitu, fibrilaci síní
- Nejčastějšími příznaky jsou dušnost a nízká tolerance zátěže
- Echokardiografie je nejlepší dg metoda
 - EF > 50 % + zvýšený plnicí tlak LK

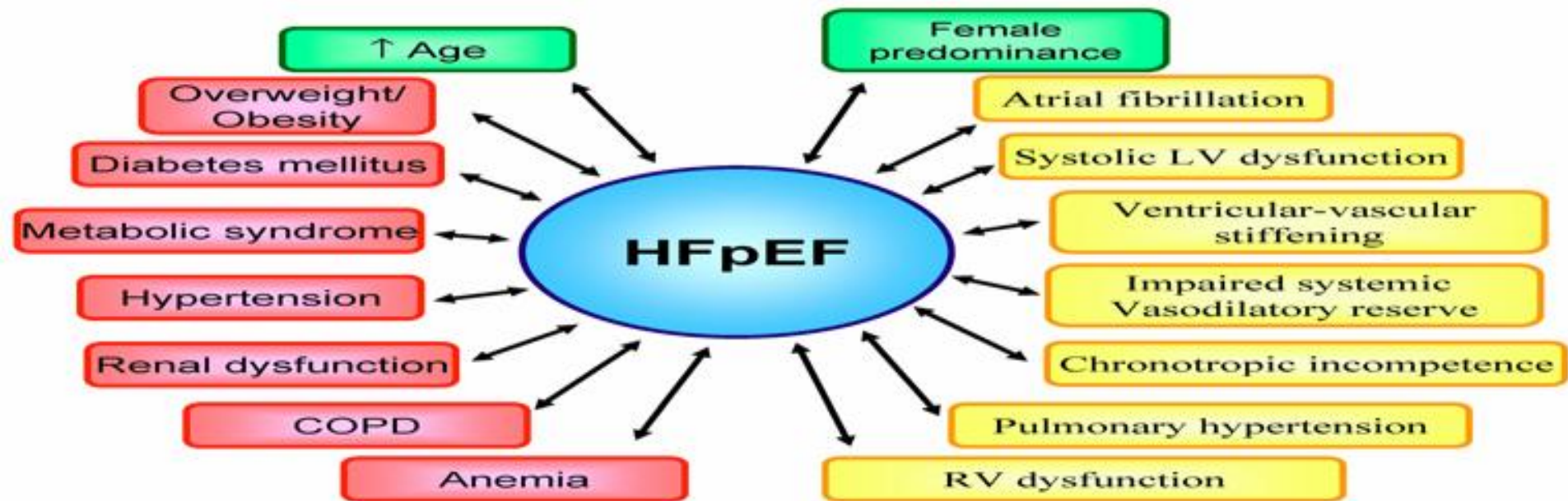
Osnova přednášky

- Vymezení pojmu
- **Patofyziologické a strukturální změny**
- Principy scintigrafických vyšetření a jejich použití

Patofyziologie HFPEF

- Není přesně známá
 - Není jasné, co je příčina a co následek
- Heterogenní syndrom s mnoha možnými příčinami kardiálními i extrakardiálními
 - Porucha myokardu
 - Aktivace sympatiku
 - Zánět
 - Endoteliální dysfunkce

Možné příčiny HFPEF



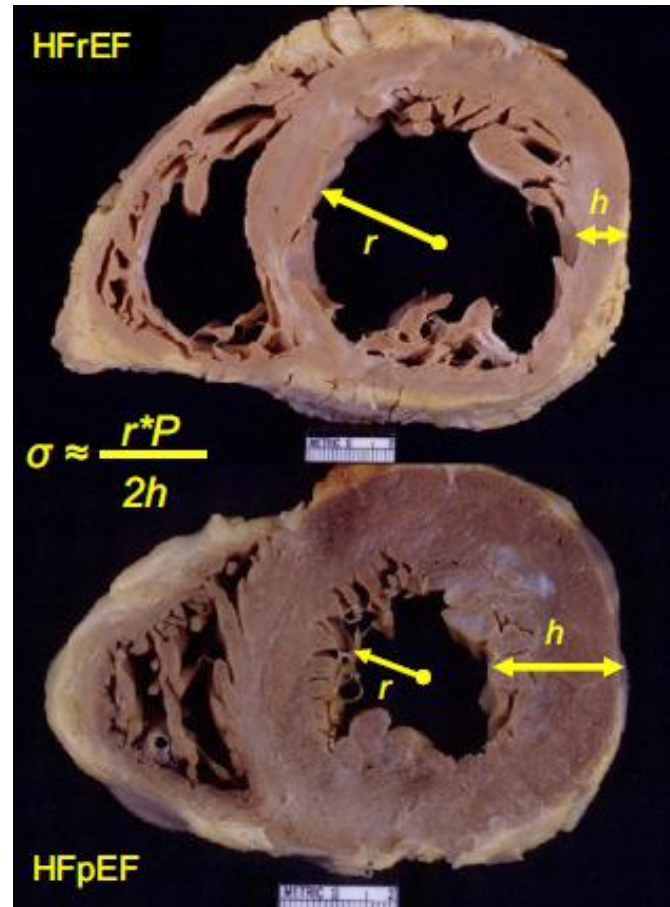
Srdeční selhání při poruše myokardu

- 1. ICHS – kvantitativně nejvýznamnější
 - 68 % pacientů s HFPEF má koronární aterosklerózu
 - Remodelace levé komory
 - HFREF dilatace, ztenčení stěny, zvýšený plnicí tlak
 - HFPEF normální velikost, hypertrofie
- 2. Porucha metabolismu myokardu
 - Metabolická remodelace (diabetes)
 - Ztráta schopnosti využívat různé substráty
- 3. Ostatní příčiny
 - Myokarditida, amyloidóza, sarkoidóza

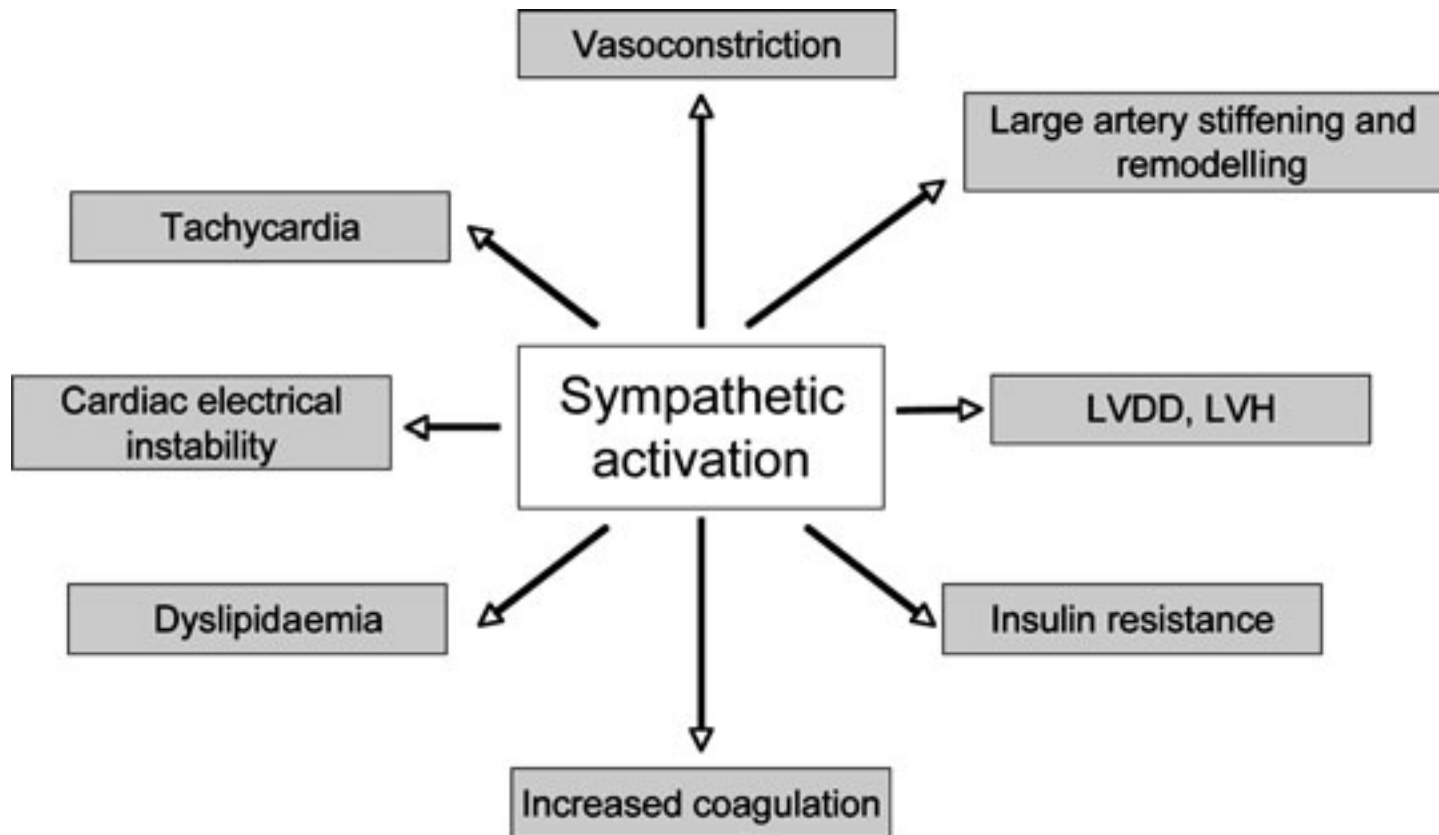
Remodelace myokardu

HFREF

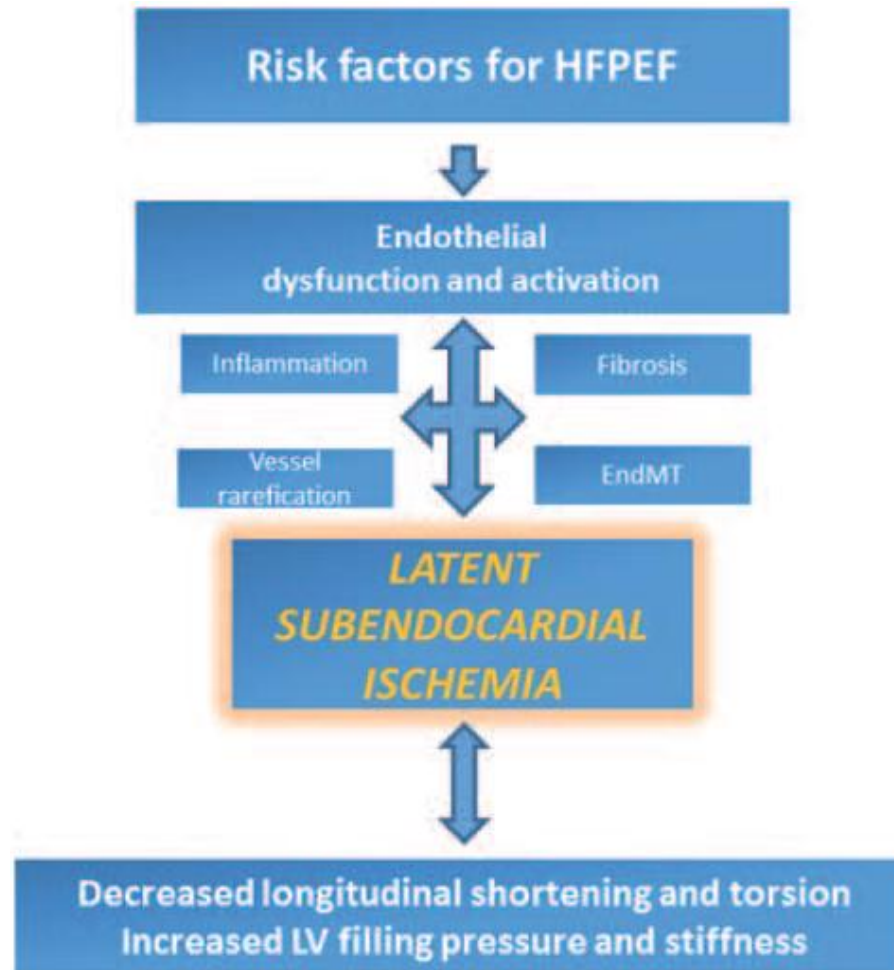
HFPEF



Patofysiologie HFPEF



Patofysiologie HFPEF



Porucha metabolismu myokardu

- 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)

Osnova přednášky

- Vymezení pojmu
- Patofyziologické a strukturální změny
- **Principy nukleárních metod a jejich použití**

Nukleární metody (scintigrafie)

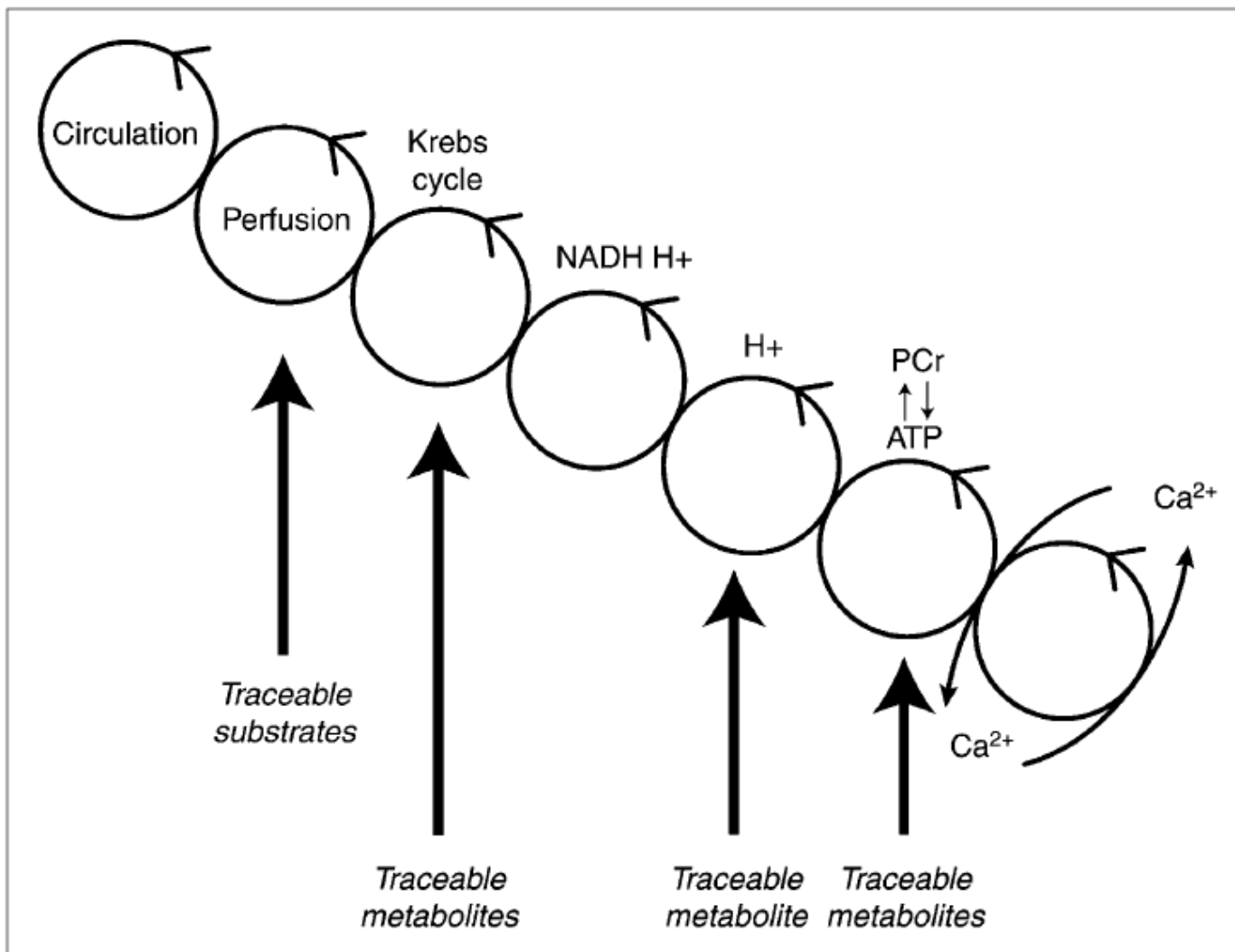
- Ideální metody pro molekulární zobrazování
- Sledují distribuci cílových molekul označených vhodným radionuklidem
- Využívají stopová množství indikátorů
 - Vysoká senzitivita
- Neovlivňují přirozené metabolické procesy
- Srdeční selhání
 - Studium patofyziologických změn

Zobrazování poruch metabolismu

- Zejména scintigrafie (SPECT a PET)
 - Spektroskopie magnetickou rezonancí (MRS)
 - Pouze přední stěna myokardu
 - O několik řádů nižší citlivost
 - Vysoké množství indikátoru – ovlivnění přirozených procesů
- Lze použít u laboratorních zvířat i u lidí
- Význam při hledání nových léčebných možností
 - Metabolické změny jsou na počátku

Přenos energie

z cirkulace až po kontrakci prostřednictvím metabolických cyklů



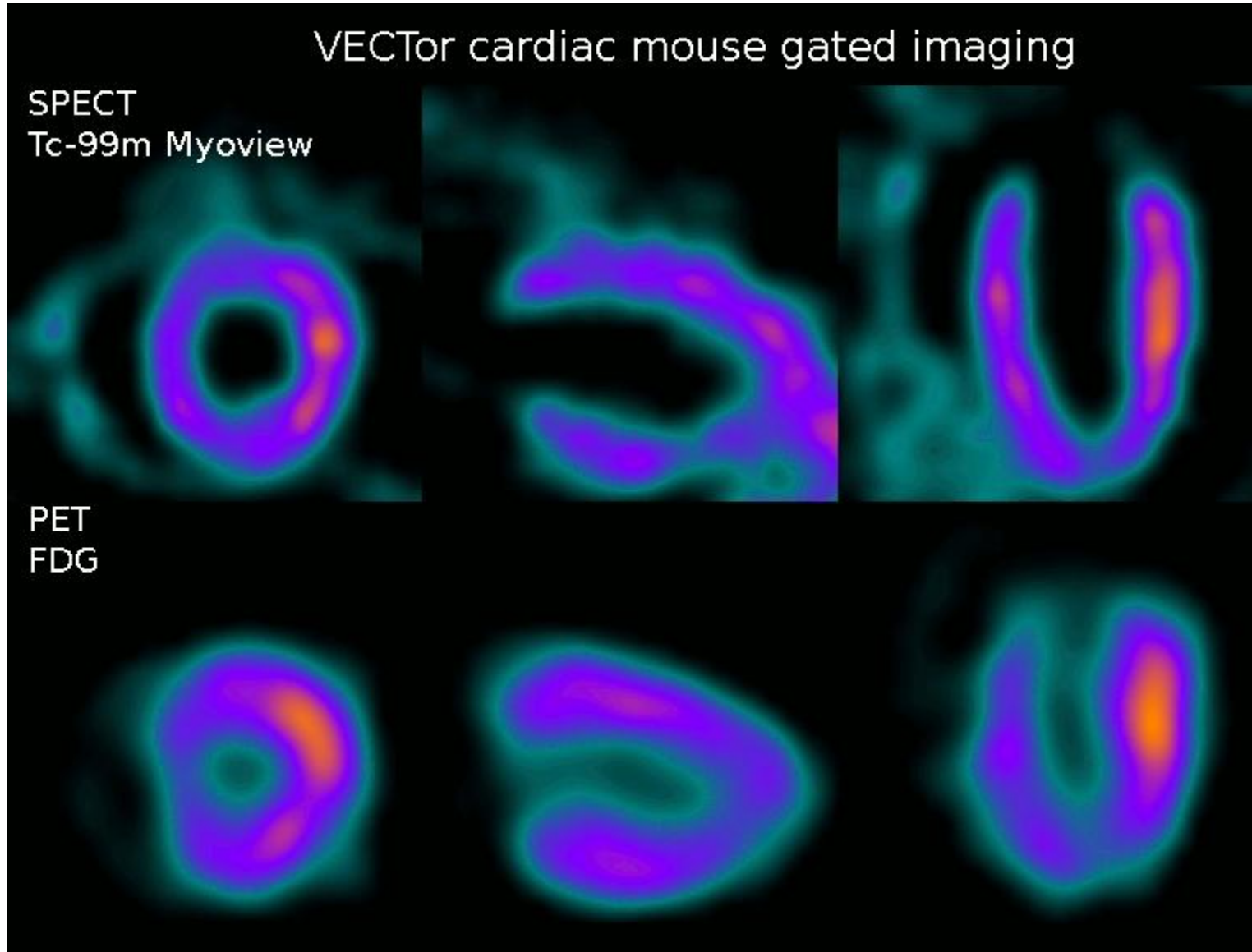
Sledování metabolických přeměn

- Pozitronová tomografie (PET)
- Dvě nezbytné vlastnosti pro kvantifikaci
 - Přesné měření radioaktivity v zorném poli
 - Měření časových změn distribuce
 - Dynamický záznam (časové rozlišení)
- Polohové rozlišení
 - 3 mm pro pacienty
 - 1,3 mm pro malá zvířata (mikroPET)

Kamera pro malá zvířata



Zobrazení myšního srdce



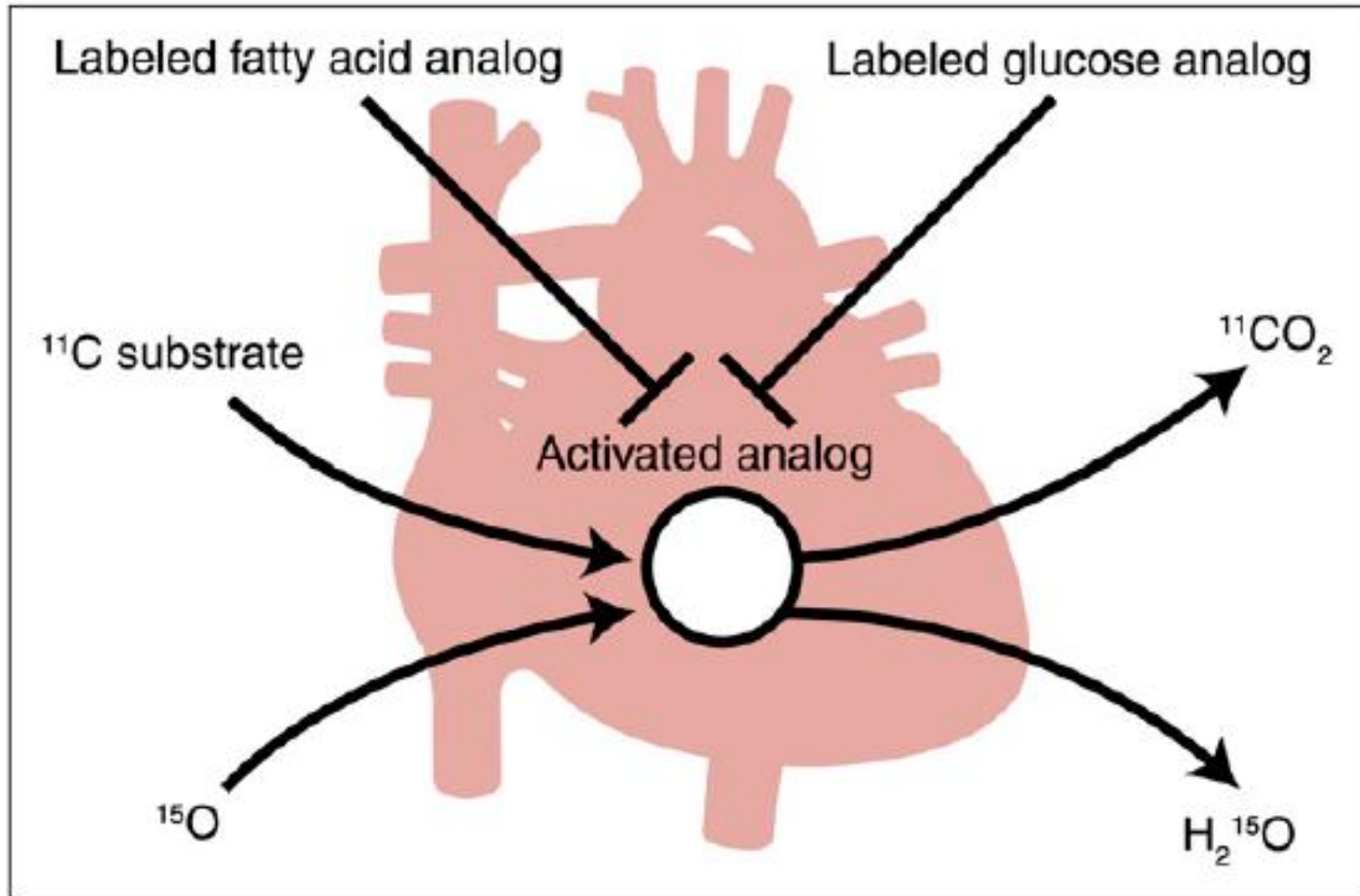
PET radiofarmaka

- Značená biogenními prvky
 - ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F (nahrazuje vodík)
- Používají se ve stopovém množství
 - Pikomolární nebo femtomolární koncentrace
- Přímo mohou monitorovat metabolické procesy, aniž je ovlivňují
 - Množství indikátoru musí být o několik řádů nižší, než sledované molekuly

PET radiofarmaka

- Substráty
 - Není třeba žádná korekce vzhledem k různé afinitě transportérů nebo enzymů
- Analoga
 - Mohou být použita pro měření jen určitého kroku metabolického řetězce
 - FDG pro měření usnadněného transportu přes buněčnou membránu

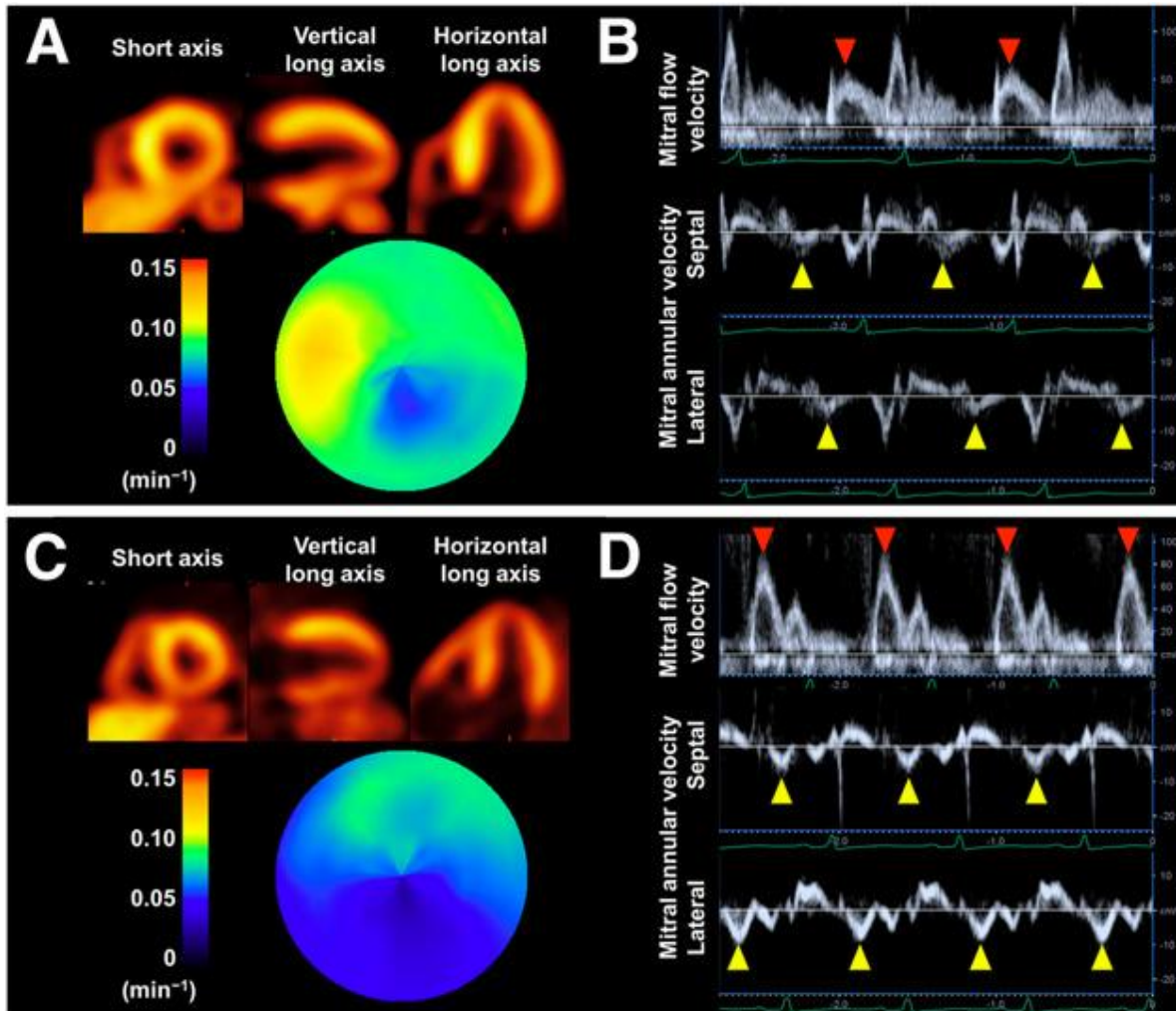
Rozdíl mezi substrátem a analogem



Zobrazování autonomní neuropatie

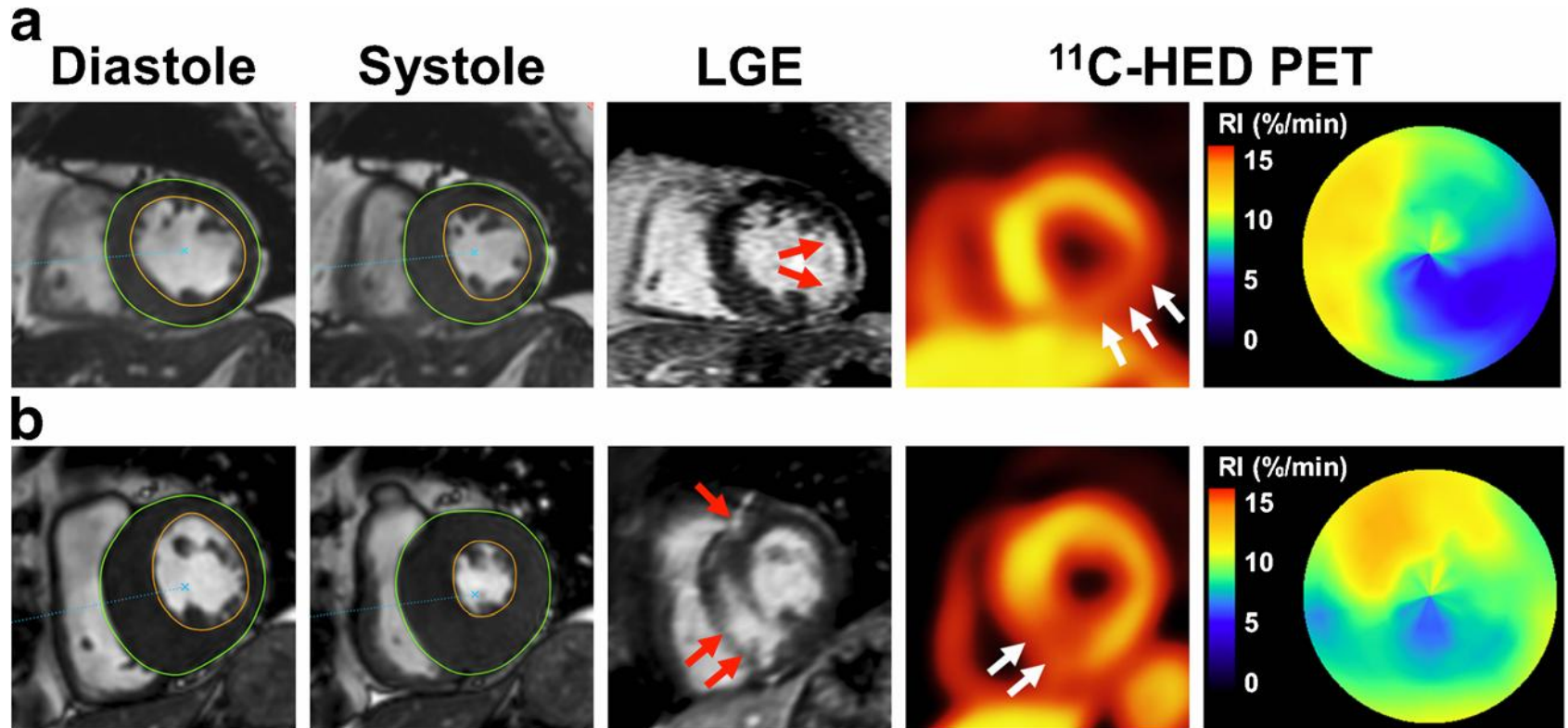
- Centrální úloha ve vývoji srdečního selhání
- Zobrazení pomocí ^{123}I -MIBG
 - Detekuje aktivitu sympatiku v myokardu
 - H/M poměr, wash-out rate
 - Užítí pro hodnocení efektu různých léků
 - Kiuchi S, et al. Effect of Switching from Cilnidipine to Azelnidipine on Cardiac Sympathetic Nerve Function in Patients with Heart Failure Preserved Ejection Fraction. *Int Heart J* 2018; 59: 120-125
- Zobrazení pomocí ^{11}C -HED
 - Retenční index (RI), rozptyl RI (regionální inervace)
 - Sympatická inervace u HFPEF je celkově snižena a více heterogenní než u kontrolních jedinců

Autonomní neuropatie



Representative images of ¹¹C-HED PET (A and C) and Doppler echocardiography (B and D) in 2 HFpEF patients (patient 1 with **hypertensive heart disease and grade 1 diastolic dysfunction** [A and B]). In patient 2 with **cardiac amyloidosis and grade 2 diastolic dysfunction** (C and D), the polar map of ¹¹C-HED RI (C) shows more extensive impairment of myocardial sympathetic innervation than that of patient 1 (A). Red arrowheads indicate E wave, and yellow arrowheads indicate e'.

Autonomní neuropatie



a) Pacient po IM – porucha inervace přesahuje velikost LGE. b) Pacient s HKMP.

Existuje kvantitativní vztah mezi regionální sympatickou denervací, kontraktilní dysfunkcí a jizvením u poruch myokardu různé etiologie.

Mechanická funkce srdce

- RNV (MUGA) – nejstarší
- Sleduje změny objemu náplně komor v průběhu srdečního cyklu
 - Značené ery nebo albumin
- Vysoká přesnost a reprodukovatelnost
- Porucha kontraktální rezervy u DM byla prokázána již v roce 1984 Veredem
 - Vyšetření EF pomocí RNV při zátěži (30 diabetiků)
 - DM – 17 % pokles EF, 27 % beze změny, 56 % vzestup o 6 %
 - Bez DM – vzestup EF u všech o 10 %

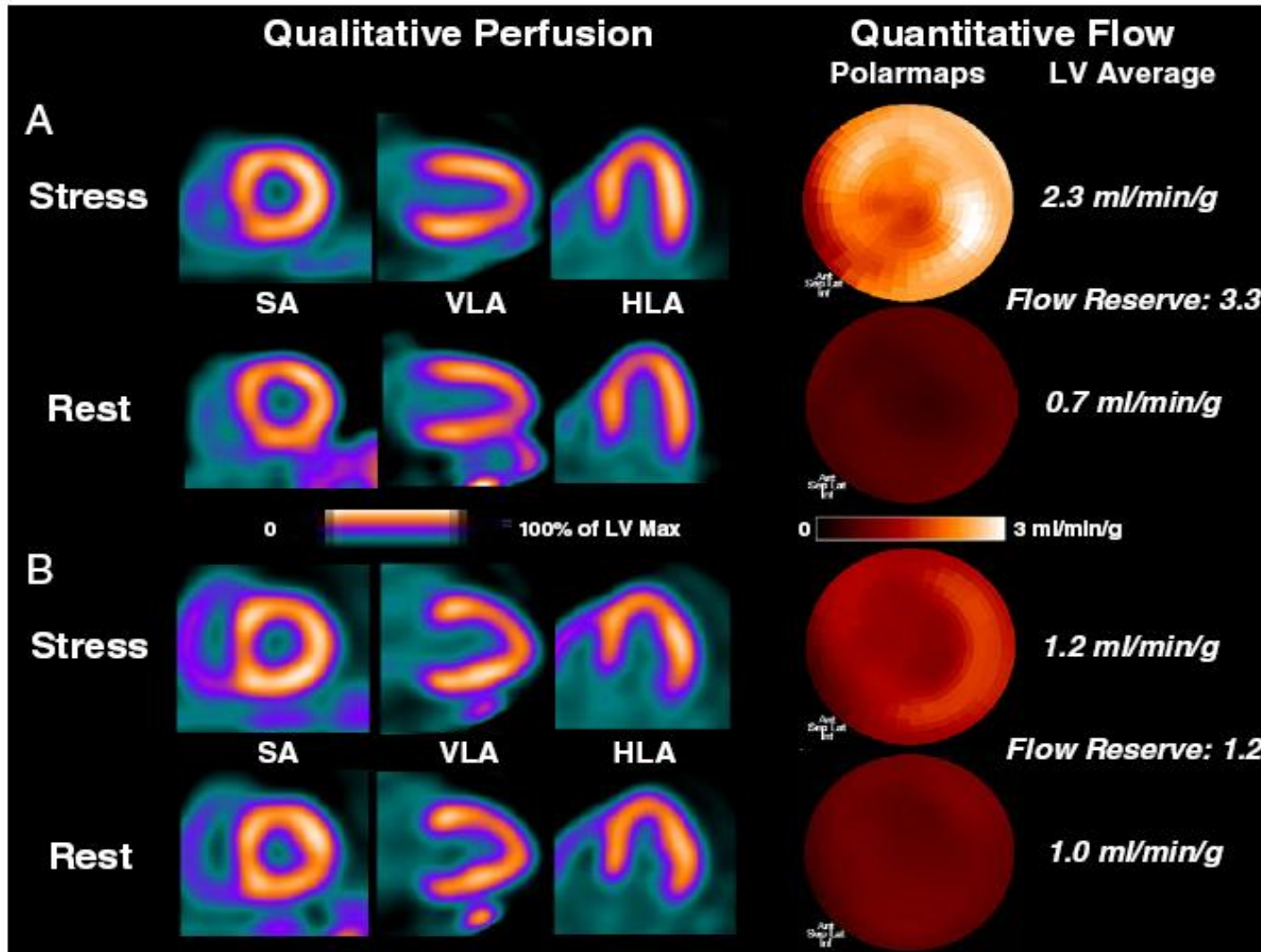
Hodnocení perfuze myokardu

- gSPECT – rutinní metoda
- Simultánní hodnocení perfuze myokardu i mechanické funkce levé komory
- Relativní zobrazení
 - Jen semikvantitativní hodnocení
 - Porovnání s normálovou databází
- ^{201}Tl -chlorid – analog draslíku
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI – vazba na mitochondrie

Hodnocení perfuze myokardu

- Kvantitativní měření
 - Dynamická tomografie
 - Standardně při zobrazení technikou PET
 - V poslední době i SPECT (CZT detektory)
 - Měření koronární rezervy (CFR)
 - Včasná detekce endoteliální dysfunkce
- Radiofarmaka
 - PET
 - ^{82}Rb -chlorid, ^{13}N -amoniak, ^{18}F -Flurpiridaz
 - SPECT
 - ^{201}Tl -chlorid, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

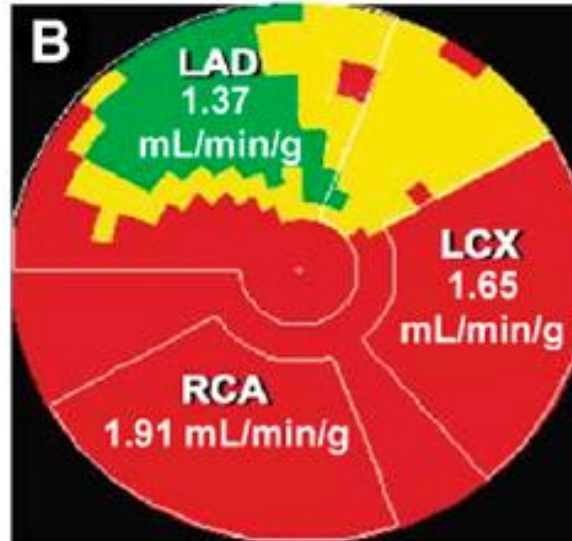
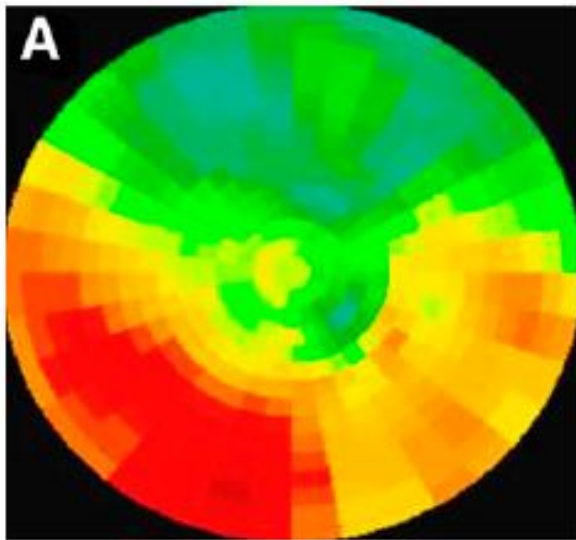
Měření koronární rezervy



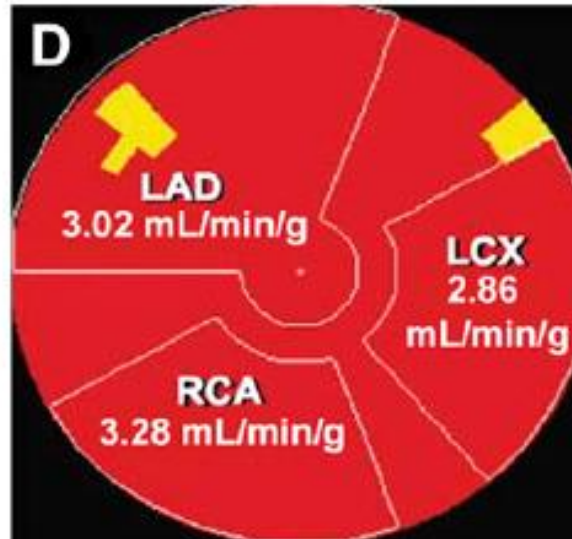
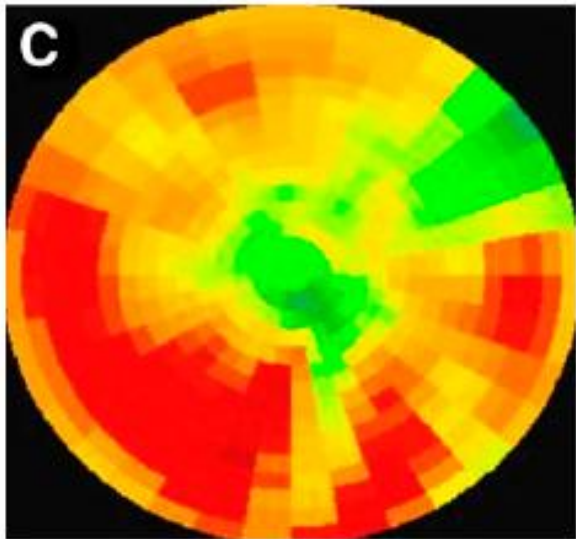
Pacient
s nízkým
rizikem

Prokázaná
3VD

Koronární rezerva u 3VD



Defekt v povodí RIA při relativním zobrazení, kvantitativně 3VD (normální CFR ≈ 3)



Významné zlepšení po roční léčbě statinem

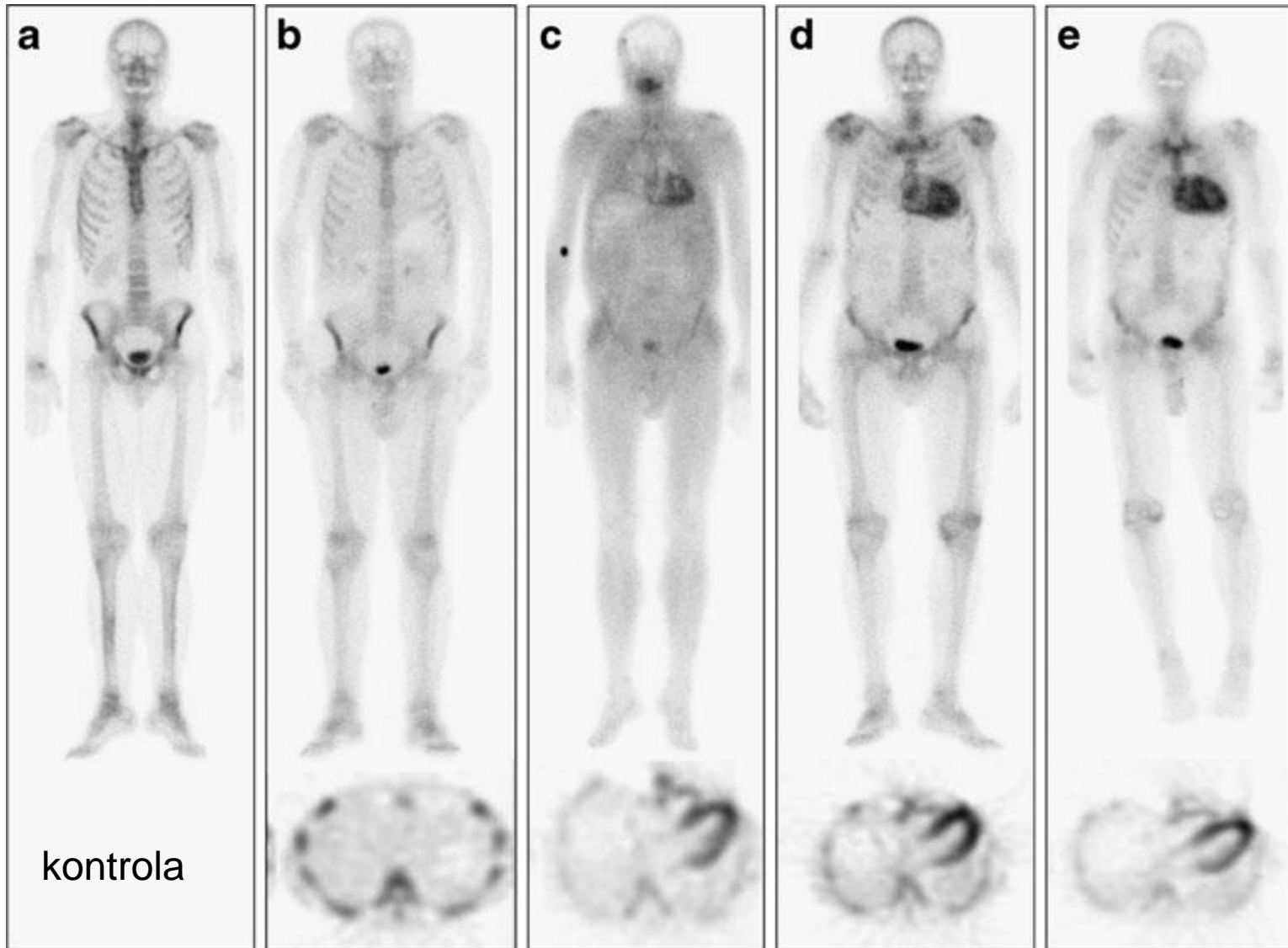
3. Ostatní příčiny srdečního selhání

- ARVD
 - Možnost detekce *zánětlivé složky* ^{67}Ga -citrátem, *apoptózy* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexinem
- Myokarditida
 - Zvýšená akumulace ^{18}F -FDG i na lačno (např. u EB virózy)
- Amyloidóza
- Sarkoidóza

Amyloidóza srdce

- Různé typy
- Srdce postiženo v různé míře
- Scintigraficky možno zobrazit zejména hromadění *transthyretinu* (transportní bílkovina)
- Pro zobrazení se používá ^{99m}Tc -DPD
 - Difosfono-propano-dikarboxylová kyselina

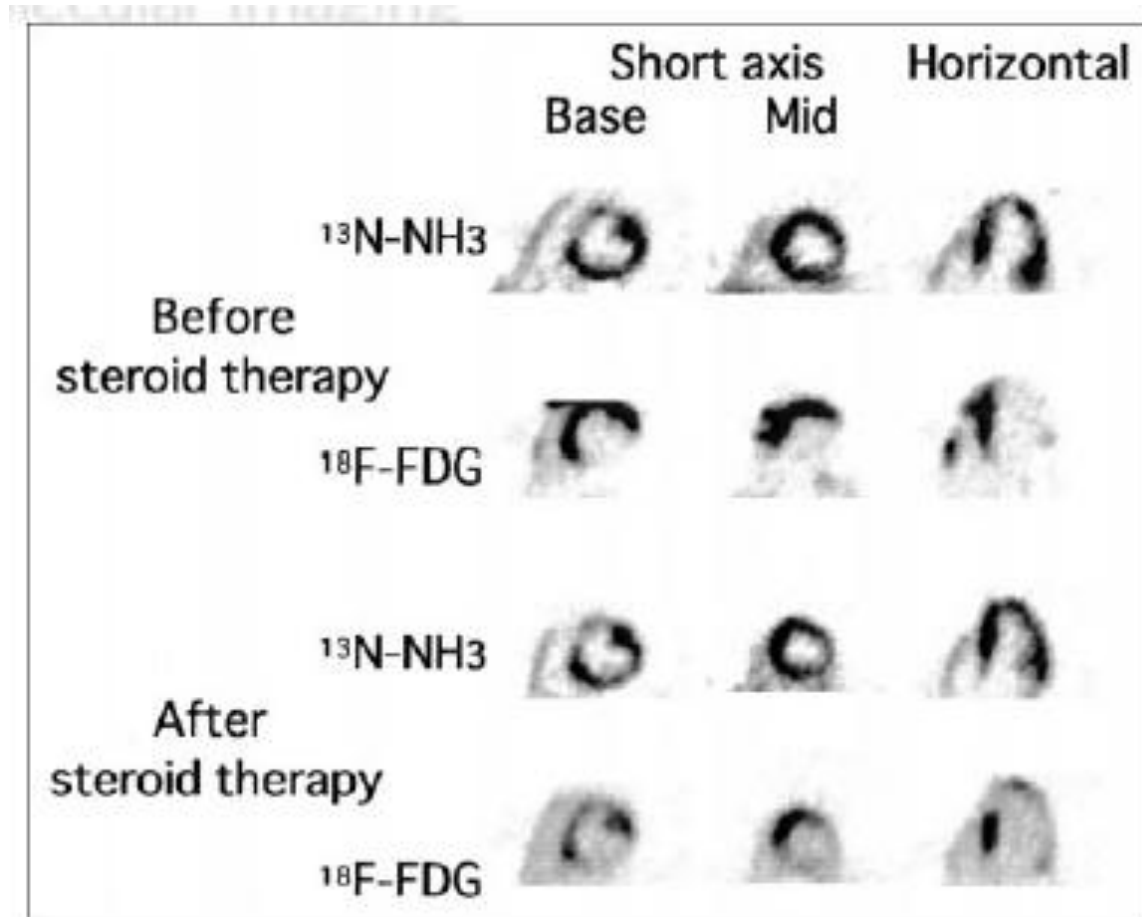
^{99m}Tc -DPD u amyloidózy



Sarkoidóza srdce

- Systémové onemocnění (nejvíce plíce)
- Srdce postiženo asi u 25 % pacientů
- Může se projevit komorovou tachyarytmií, poruchami vedení nebo srdečním selháním (arytmie příčinou smrti u 30–85 % pacientů)
- Scintigraficky detekujeme defekty perfuze ($^{13}\text{N-NH}_3$) a/nebo známky zánětu ($^{18}\text{F-FDG}$)

Sarkoidóza srdce



Po léčbě Prednisonem zánět ustupuje (akumulace $^{18}\text{F-FDG}$ klesá), perfuzní defekty přetrvávají (fibrogranulomatózní náhrada myokardu).

Závěr

- Nukleární metody (scintigrafie) u pacientů s HFPEF se nepoužívají v diagnostice, spíše slouží k detekci patofyziologických změn
 - Metabolické změny, inervace, perfuze a další
- Mohou významně přispět k pochopení patofyziologických mechanismů v experimentu
 - Přímá přenositelnost z experimentů do kliniky
- Širšímu využití v klinice brání zejména nedostatek peněz a byrokracie (SÚKL)



Děkuji vám za pozornost