

# Hjertescintigrafi med noradrenalinanalog har prognostisk værdi ved hjertesvigt

Philip Hasbak & Andreas Kjær

Hjertesvigt (HS) er en alvorlig sygdom med en mortalitetsrate på mere end 20%, i det første år efter at diagnosen er stillet, og en femårsmortalitet på omkring 50% [1, 2]. Det sympatiske nervesystem udgør en af hjørnestenene i kompensationen af det svigtende hjerte [3]. Hjertets sympatiske innervation består af et komplekst netværk af afferente og efferente sympatiske neuroner, der er lokaliseret i subepikardiet med koronarkarrene [4]. Stimulation af de efferente sympatiske nerver påvirker hjertets rytme, kontraktilitet, relaksation og den atrioventrikulære impulsoverledning. Disse adaptive mekanismer er gavnlige i den initiale fase af HS, men bliver skadelige ved kronisk HS, hvor den kardiosensoriske aktivitet hæmmes, og den hyperadrenerge tilstand persisterer.

Den altdominerende neurotransmitter i det sympatiske nervesystem er noradrenalin (NA), der produceres i sympatiske neuroner og lagres i vesikler i den præsynaptiske terminal (**Figur 1**). Progredierer HS, vil der med tiden ske en reduktion i myokardiets koncentration af noradrenalin [4-6].

Aktivering af sympatiske neuroner fører til frigivelse af NA-holdige vesikler, der tømmes i den synaptiske kløft og bindes til specifikke postsynaptiske adrenerge receptorer i kardiomyocytterne (alfa- og betareceptorer).

For at kunne kontrollere responset er der en proteinmedieret transport, kaldet *uptake-1*, hvorved frit NA pumpes tilbage i de præsynaptiske terminaler til lagring eller katabolisk nedbrydning. Patienter med HS har reduceret præsynaptisk optagelse af NA (*uptake-1*). Koncentrationen af NA i den synaptiske kløft stiger derfor markant, hvilket medfører reduceret sensitivitet og efterhånden også nedregulering af de postsynaptiske receptorer. Bestemmelse af NA-optagelse og NA-binding kan derfor teoretisk indeholde vigtig information om patienter med HS [7-9].

## BILLEDDANNELSE AF DET SYMPATISKE NERVESYSTEM

Hovedparten af den publicerede litteratur om mulig brug af kardial autonom radionuklidbilleddannelse i klinikken omhandler det sympatiske nervesystem, mens studier af det parasympatiske nervesystem (medieret af acetylkolin) primært er foretaget med dyr.

Billeddannelse med SPECT- og PET-kameraer samt isotopmærkede tracere kan benyttes til sporing af radioaktivt mærkede molekyler in vivo. Der findes flere tilgængelige tracere til brug ved visualisering af hjertets sympatiske neurotransmission. Men billedannelse af hjertets sympatiske nervesystem er historisk set helt overvejende udført med iod-123-metajodobenzylguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), som er en gammakamerabaseret tracer.  $^{123}\text{I}$ -MIBG er en fysiologisk noradrenalinanalog, der oprindeligt blev udviklet i 1970'erne til visualisering af binyrens medulla og fortsat benyttes blandt andet til neuroblastom- og fæokromocytomdiagnostik, men  $^{123}\text{I}$ -MIBG optages tillige i hjertets sympatiske nerver. Ved kemisk modifikation af guanetidin, som er en falsk neurotransmitter og NA-analog, produceres der MIBG, der også optages via den præsynaptiske *uptake-1*-mekanisme. Denne kemiske forbindelse kan mærkes med radioaktiv  $^{123}\text{I}$ , men i modsætning til NA kataboliseres MIBG ikke af monaminoxidase, og MIBG opkoncentreres i de præsynaptiske nerveender, hvilket muliggør billedannelse med et almindeligt gammakamera [10]. Der findes forskellige  $^{11}\text{C}$ - og  $^{18}\text{F}$ -mærkede PET-tracer-NA-analoger [11]. En fordel ved PET-tracere er muligheden for absolut kvantificering og bedre billedkvalitet.

## PRAKTISK UDFØRELSE

Siden 1990'erne er der publiceret talrige  $^{123}\text{I}$ -MIBG-studier med fokus på den sympatiske nerveaktivitet i hjertet og hovedsagelig på patienter med hjerteinsufficiens. Der har ikke været fuld konsensus om den praktiske udførelse, men med publiceringen af det første større multicenterstudie ADMIRE-HF [12] og europæiske guidelines [13], vil den formentlig ensrettes med tiden. Med udgangspunkt i ovennævnte publikationer er følgende det p.t. bedste bud på praktisk udførelse.

$^{123}\text{I}$ -MIBG (100-400 MBq) gives langsomt intravenøst over fem minutter, og der skylles efter med 10-20 ml isoton NaCl. Hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG-billeder opnås ved optagelse af planarbilleder 15 minutter (tidlig) og fire timer (sen) efter injektion af  $^{123}\text{I}$ -MIBG-traceren. Selve billedoptagelsen foregår ved, at gammakameraet placeres over patientens brystkasse,

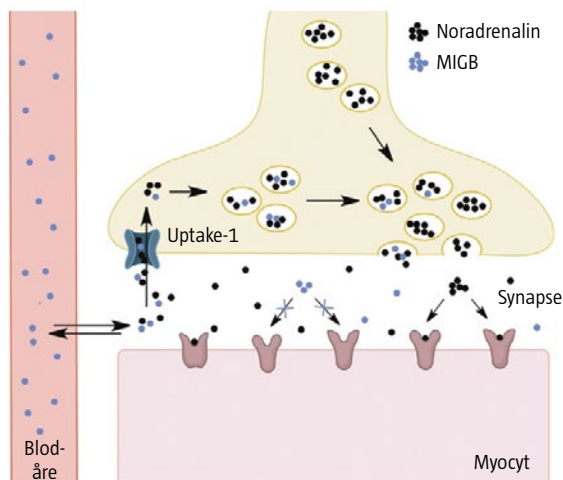
## STATUSARTIKEL

Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130128

FIGUR 1

Noradrenalinanalogen iod-123-metaiodobenzylguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) gennemgår i det væsentlige samme trin som noradrenalin i den sympatiske nerveterminal, dog forekommer der ingen interaktion med de postsynaptiske adrenerge receptorer.  $^{123}\text{I}$ -MIBG forlader den synaptiske kløft enten via blodbanen eller via *uptake-1*-mekanismen til ekstrasplasmaet, hvor det herefter lagres i vesikler.



og optagelsen varer ti minutter. Der kan suppleres med SPECT-optagelser, som typisk tager 20-30 minutter, hvis der ønskes en tredimensional fremstilling af hjertets  $^{123}\text{I}$ -MIBG-fordeling. Ved at benytte de planare billeder kan man kvantificere den globale sympatiske innervation i hjertet ved at beregne hjerte/mediastinum (H/M)-ratioen (Figur 2).

Endvidere kan hjertets »sympatikusaktivitet« bestemmes ved udregning af  $^{123}\text{I}$ -MIBG-udvaskningen fra myokardiet som forholdet mellem tidlige og sene billeder. SPECT-optagelserne kan give information om regionale defekter i sympatikusinnervationen.

For at nedsætte stråledosis til gld. thyroidea som følge af enten frit eller fraspaltet  $^{123}\text{I}$  bør kirtlens jodoptagelse blokeres før undersøgelsen, f.eks. med kaliumjodid.

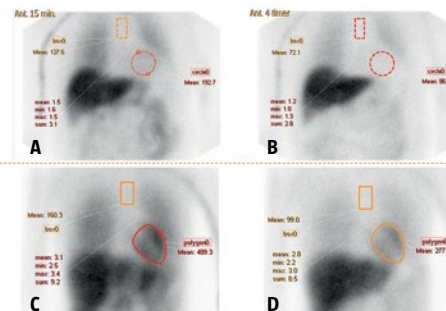
En  $^{123}\text{I}$ -MIBG-scintigrafi har en effektiv strålingsdosis på 0,013 mSv/MBq [14], hvilket ved de anvendte doser på 100-400 MBq medfører en strålebelastning på samlet 1,3-5,2 mSv.

På anteriore planaroptagelser – såvel tidlige som sene – udregnes H/M-ratioen. Hjerteregion of interest (ROI) tegnes manuelt over al synlig hjerteventrikelaktivitet (H). Et rektangel tegnes i den øvre del af mediastinum (M), idet man benytter lungeapices og kroppens midtlinje som anatomiske pejlemærker. Counts/pixel for hvert ROI registreres og H/M-ratioen (specifik/nonspecifik aktivitet) udregnes.

Der er bred enighed om, at de sene billeder er

FIGUR 2

Planaroptagelser af thorax og øvre del af abdomen 15 minutter (A og C) og fire timer (B og D) efter indgift af iod-123-metaiodobenzylguanidintracer. I A og B vises et eksempel på en patient med lav hjerte/mediastinum (H/M)-ratio. I C og D vises et eksempel på en patient med normal H/M-ratio.



Cirklér: gennemsnittet af tælleantal/pixel i hjerteregionen.  
Rektangler: gennemsnittet af tælleantal/pixel i mediastinum.

mest repræsentative for sympatikusfunktionen. Fortolkningen af hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG-billeder inkluderer i øjeblikket en vurdering af den globale traceroptagelse i hjertet på planarbilleder, vurdering af tracerudvaskningen, der finder sted mellem tidlige og sene billeder, og vurdering af den regionale traceroptagelse på de tomografiske billeder.

Historisk nævnes flere lægemidler at kunne interferere med MIBG-optagelsen i væv. Opioider, kokain, tramadol og tricykliske antidepressiva menes at reducere traceroptagelsen i hjertet, mens calciumantagonister (nifedipin og amlodipin) menes at øge optagelsen i hjertet. Der er således foreslået pausering af disse lægemidler i 7-28 dage, før der foretages MIBG-scintigrafi, uden at der dog er opnået international konsensus herom. Måske mere relevant har man i flere studier påvist, at MIBG-undersøgelsesresultatet ikke påvirkes af, om patienterne er fuldt optitreret i medicinsk HS-behandling eller ej, hvad enten det drejer sig om betablokkere, angiotensin-konverterende enzym-hæmmere eller angiotensin II-antagonister. Der er således intet behov for at pause disse farmaka, før en hjerte-MIBG-undersøgelse [13].

#### TOLKNING OG KLINISK ANVENDELSE

Den tidlige H/M-ratio, der bestemmes ved optagelsen 15 minutter efter tracerinjektion, menes at afspejle den anatomiske fordeling af de sympatiske nerver i hjertet. Den sene H/M-ratio afspejler derimod de sympatiske neuroners funktionelle integritet, og det er denne ratio, der har størst klinisk bevågenhed.

Normalværdier for den sene H/M-ratio (fire timer efter tracerinjektion) er  $2,2 \pm 0,3$ , hvor værdier  $< 1,6$  anses for patologiske (Figur 2). Det er dog påvist, at normalværdier varierer med køn, alder og BMI. Også specielle optagetekniske variable, som forskelle i kollimatorer, tracers mærkningsgrad m.m. påvirker H/M-ratioen [10, 15].

$^{123}\text{I}$ -MIBG-udvaskningsraten mellem den tidlige og den sene optagelse afspejler den kardiale omsætning af katekolaminer og dermed graden af sympatikusaktivitet. Normalværdier angives at være på 8,5-10%, mens progredierende HS er associeret med øget  $^{123}\text{I}$ -MIBG-udvaskning [16, 17].

Tomografisk  $^{123}\text{I}$ -MIBG-billeddannelse er langt mindre benyttet end planarbilledoptagelse, hvilket selvfølgelig skal ses i et historisk perspektiv, idet de første studier med hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG blev udført i en tid, hvor SPECT ikke var teknisk mulig. Men SPECT vanskeliggøres også af den begrænsede tællestatistik hos patienter med svær HS. Vil man evaluere den regionale fordeling af radiotracer i hjertet er det dog en nødvendighed.

Tomografiske billeders potentielle kliniske værdi er baseret på antagelsen om, at et dysfunktionelt autonomt nervesystem tænkes at spille en væsentlig rolle i udviklingen af ventrikulære takyarytmier. I observationelle studier har man nemlig fundet, at regional og global denervation i hjertet (reduceret  $^{123}\text{I}$ -MIBG-optagelse) er associeret med ventrikulære takyarytmier [18, 19].

Selvom venstre ventrikel-uddrivningsfraktion (LVEF) er et guidelinebaseret mål til risikostratificering af HS-progression og til forudsigelse af udvikling af livstruende arytmier, er det velkendt, at patienter med svært reduceret LVEF har forskellige kliniske forløb, og at hovedparten af de patienter, der dør en pludselig hjertedød, ikke har væsentligt reduceret LVEF ( $< 35\%$ ). ADMIRE-HF-studiet, understøtter, at

$^{123}\text{I}$ -MIBG er en vigtig selvstændig prædikator for HS-progression og pludselig hjertedød. I studiet fik 961 patienter med NYHA-klasse II-III-HS og LVEF  $< 35\%$  bl.a. foretaget hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG-skanning og blev herefter fulgt i op til to år. Data fra studiet indikerer, at patienter, der har HS og en H/M-ratio  $< 1,6$  har højest risiko for HS-progression, mens patienter med en H/M-ratio på 1,2-1,6 har højest risiko for livstruende arytmier, og patienter med H/M-ratio  $> 1,6$  har lavest risiko for pludselig hjertedød og progression i HS [12].

Med afsæt i den seneste litteratur er følgende kliniske indikationer således foreslået i relation til hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG-undersøgelsen: 1) prognose for patienter med HS, 2) risikostratificering af patienter med HS ved forudsigelse af pludselig hjertedød og 3) selektion af patienter med HS til implanterbar kardioverter-defibrillator-behandling

## KONKLUSION

Dysfunktion af hjertets nervesystem forekommer ved en række forskellige hjertesygdomme og er bl.a. forbundet med progression af hjerteinsufficiens og pludselig arytmisk hjertedød. Muligheden for at visualisere hjertets nervesystem med radiotracer, hvilket i øjeblikket helt overvejende foregår med  $^{123}\text{I}$ -MIBG, er et særdeles interessant og stærkt værktøj til patienter med HS, både som prognostisk markør, til risikostratificering for pludselig død og på længere sigt til at guide den farmakologiske behandling, implantation af mekanisk cirkulationsunderstøttelse og selektion af patienter til hjertetransplantation. Da billeddannelse med radiotracer muliggør visualisering og kvantitativ bestemmelse af underliggende molekylære aspekter af hjertesygdom, har undersøgelsen et andet perspektiv end andre hjerteundersøgelser. Hvorvidt undersøgelsen bliver udbredt som standard klinisk undersøgelse er mere usikkert; det afhænger formentlig bl.a. af flere større prognosestudier og måske endnu vigtigere interventionsstudier.

**KORRESPONDANCE:** Philip Hasbak, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.  
E-mail: philip.hasbak@rh.regionh.dk

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force For The Diagnosis And Treatment Of Acute And Chronic Heart Failure 2012 Of The European Society Of Cardiology. Developed in collaboration with The Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-69.
2. Stewart S, Ekman I, Ekman T et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:573-80.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.
4. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. N Engl J Med 1991;325:656-7.

## FAKTABOKS

Iod-123-metaiodobenzylguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) er en fysiologisk noradrenalinanalog, der benyttes til neuroblastom- og fæokromocytomdiagnostik, men tillige optages i hjertets sympatiske nerver.

Siden 1990'erne er der publiceret talrige  $^{123}\text{I}$ -MIBG-studier med fokus på den sympatiske nerveaktivitet i hjertet og hovedsageligt med hjerteinsufficienspatienter.

Hjerte- $^{123}\text{I}$ -MIBG-billeder opnås ved optagelse af planarbilleder af thorax 15 minutter (tidlig) og fire timer (sen) efter tracerinjektion. Hjerte/mediastinum (H/M)-ratioen vurderes.

Hjertesvigtspatienter med H/M-ratio  $< 1,6$  har den højeste risiko for hjertesvigtspatients progression.

$^{123}\text{I}$ -MIBG-scintigrafi medfører en strålebelastning på 1,3-5,2 mSv.

5. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990;82:1095-105.
6. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med* 2008;75(suppl 2):S94-S96.
7. Bengel FM, Schwaiger M. Assessment of cardiac sympathetic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2004;11:603-16.
8. Sisson JC, Wieland DM. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. *Am J Physiol Imaging* 1986;1:96-103.
9. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:2-11.
10. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med* 2000;27:1-6.
11. Yu M, Bozek J, Lamoy M et al. LMI1195 PET imaging in evaluation of regional cardiac sympathetic denervation and its potential role in antiarrhythmic drug treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1910-9.
12. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD 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.
13. Flotats A, Carrio I, Agostini D et al. Proposal for standardization of 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by The EANM Cardiovascular Committee and The European Council Of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1802-12.
14. ICRP publication 62. Radiological protection in biomedical research. *Annals Of The ICRP*. Oxford: Oxford Pergamon Press, 1992.
15. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G et al. 123I-MIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol* 2009;16:113-21.
16. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med* 1997;38:49-52.
17. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M et al. Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart* 2001;86:656-60.
18. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1344-53.
19. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE et al. 123 I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131-40.

## Demens hos personer med Downs syndrom

Lise Cronberg Salem & Kasper Jørgensen

### STATUSARTIKEL

Nationalt Videnscenter  
for Demens, Neurologisk  
Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V04120217

I den industrialiserede del af verden er levealderen blandt personer med udviklingshæmning generelt stigende [1]. Gennem de seneste årtier er der sket en forbedring af levevilkårene for personer med udviklingshæmning. Den stigende levealder medfører også blandt disse personer en højere incidens og prævalens af aldersbetingede sygdomme, herunder demenssygdomme.

Downs syndrom (DS) er den mest almindelige kromosomsygdom og viser sig ved mental retardering, særlige fysiske kendetegn og øget hyppighed af sygdomme i en række organsystemer. Sygdommen skyldes en hel eller delvis triplikation af kromosom nr. 21 (trisomi 21) [2]. På kromosom 21 ligger genet for amyloid precursor-protein (APP), hvor mutationer kan give autosomal dominant nedarvet Alzheimers sygdom (AD). Således udgør personer med DS en særlig gruppe blandt personer med udviklingshæmning og genetisk betinget høj risiko for at få AD.

### FOREKOMST, EPIDEMIOLOGI OG PATOGENESE

Det eksakte antal udviklingshæmmede personer i Danmark kendes ikke, men det estimeres til at være 80.000-110.000 [3]. Andelen af ældre i denne gruppe skønnes at være mindst halvdelen, og denne andel forventes at ekspandere i de kommende år som følge af stigende levealder [4] (**Figur 1**). Prævalens af demens blandt personer med udviklingshæmning uden DS er påvist at være sammenlignelig med prævalensen af demens i baggrundsbefolkningen (personer uden udviklingshæmning) [6].

I Danmark er der mere end 2.000 personer med DS, og for nylig er det blevet opgjort, at ca. 1.270 af dem er over 30 år [7]. Incidensen af levendefødte personer med DS har været faldende i de seneste syv år, pga. forbedret prænatal diagnostik, der blev indført i 2004. Dette medfører tidlig diagnosticering af DS i 13. graviditetsuge og mulighed for at vælge abort.

Som følge af triplikation af kromosom 21 sker der en overproduktion af proteinet  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) ud fra APP allerede fra andet årti af levetiden.  $\beta$ -amyloid er i fibrillær form den primære komponent af amyloide plaques og udgør en del af de neuropatologiske forandringer ved AD [8]. Andre gener på kromosom 21, såsom *superoxid dismutase* og *S100a*, antages at kunne have betydning for udvikling af AD [9]. Der kan hos de fleste – og måske alle – personer,



### FAKTABOKS

Antallet af ældre udviklingshæmmede med demens er stigende som følge af højere middellevetid.

Personer med Downs syndrom har qua deres trisomi 21 stor risiko for at få Alzheimers sygdom fra omkring 40-årsalderen.

Der er brug for standardiseret observation til udredning og behandling af demens hos udviklingshæmmede.