

Referat fra foredraget til mottakeren av Ole Storsteins pris for 2007

Funksjonell bildediagnostikk

Thor Edvardsen, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet og Universitetet i Oslo

Bakgrunnen for tildeling av Ole Storsteins pris 2007 er den omfattende kliniske og eksperimentelle forskningen ved Hjertemedisinsk avdeling og Institutt for kirurgisk forskning ved Rikshospitalet. Miljøet har gjennom mange år jobbet målrettet for å kartlegge myokards funksjon ved eksperimentelle studier. Hjertets hemodynamikk og funksjon har vært kartlagt med trykkatetre, ultralydkrystaller og ekkokardiografi. Deretter har man testet og brukt de eksperimentelle funnene i kliniske studier for økt diagnostisk treffsikkerhet med ekkokardiografi. I tillegg har miljøet ved Rikshospitalet samarbeidet internasjonalt med bl.a. Johns Hopkins Hospital i USA og tilegnet seg kunnskaper om magnetisk resonanstomografi (MR) og computer-tomografi (CT) av hjertet.

Bilediagnostikk i kardiologien har etter hvert fått en avgjøring betydning for diagnose og behandling av pasientene. Non-invasiv bildediagnostikk har de siste tiårene hatt en meget rask utvikling innen faget vårt. Fremskritt innen ultralyd har betydning enormt mye for kardiologisk diagnostikk de siste 20-30 år. Bilediagnostikk med MR har etter hvert også blitt et meget viktig supplement for kardiologisk diagnostikk.

Nyere ekkokardiografiske teknikker

Venstre ventrikkels funksjon er meget viktig for pasientens funksjonsnivå. Kartlegging og nøyaktig diagnostikk av ventrikkels funksjon er derfor helt sentral i kardiologien. Årsaken til utviklingen av nye metoder for kartlegging av venstre ventrikkels funksjon er at tidligere metoder ikke var nøyaktige nok. Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF) og wall motion score index (WMSI) er bra, men noe dårligere egnet til eksakte vurderinger av venstre ventrikkels funksjon¹.

Ved hjelp av ekkokardiografisk vevsdoppler-metode kan vi måle vevshastigheter i myokard. Denne metoden ble først beskrevet for

nesten 20 år siden². Vevshastigheter fra både langaksen og kortaksen kan måles, og man får derved et objektivt mål for regional systolisk og diastolisk funksjon i eksempelvis venstre ventrikkel^{3, 4}. I amerikansk litteratur omtales metoden som tissue Doppler imaging (TDI). Denne metoden brukes etter hvert på de fleste ekkolaboratorier – spesielt som et mål for diastolisk funksjon og til å beregne fylningstrykket i venstre ventrikkel.

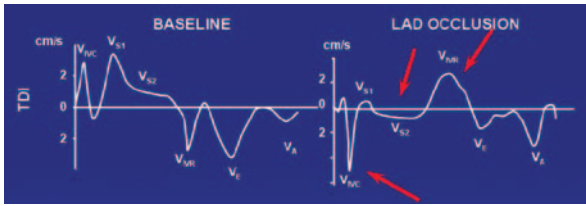
Vevsdoppler har imidlertid noen svakheter som et strikt regionalt mål av myokards deformasjon. Vevshastigheter blir nemlig påvirket av funksjonen i naboregioner og vil også fange opp translasjonsbevegelsen av hjertet. Et mer korrekt mål for myokards deformasjon og funksjon er derfor strain(tøyning)-målinger⁵⁻⁷. Forkortningen av venstre ventrikkels lengdeakse i systolen kan måles med god nøyaktighet⁸ og har vist seg å være et bedre mål for regional venstre ventrikkel-funksjon enn vevsdoppler og wall motion-bestemmelser⁵. En viktig svakhet med strainmetoden er støy i målekurvene, og metoden krever derfor mye opplæring og trening⁹. Vår forskningsgruppe var de første som validerte denne nye ekkokardiografiske metoden i en eksperimentell og en klinisk studie^{6, 8}

Iskemisk hjertesykdom

Regional iskemisk sykdom i myokard kan påvises ved bruk av vevsdoppler-hastigheter. Følgende funn er vanlige^{3, 10} (figur 1):

- Vevshastighet er nedsatt eller reversert i ejeksjonsfasen.
- Overveiende negative hastigheter i isovolumentisk kontraksjonsfase (IVC).
- Overveiende positive hastigheter i isovolumentisk relaksasjonsfase (IVR).

Det er enklere å tolke strainmålinger for diagnostikk av myokard iskemi. En strainkrave vil både ved kronisk og akutt iskemi typisk vise⁵ (figur 2):

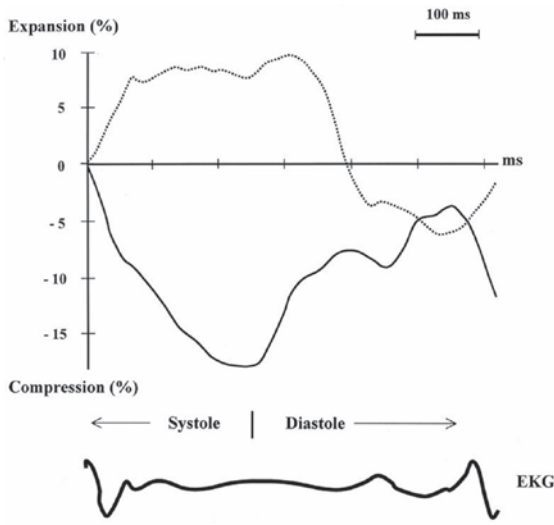


Figur 1. Til venstre ses en normal vevsdoppler-hastighetskrive i et normalt perfundert myokardavsnitt. Høyre del av figuren viser hvordan akutt iskemi påvirker vevshastighetene i samme del av myokard.

Vevshastighet er nedsatt eller reversert i ejeksjonsfasen. Overveiende negative hastigheter i isovolumisk kontraksjonsfase (IVC). Overveiende positive hastigheter i isovolumisk relaksasjonsfase (IVR). (Figuren er modifisert fra Edvardsen et al. *Circulation* 2002;105:2071-7.)

- Initial systolisk strekning og/eller redusert systolisk forkortning.

Reduserte hastigheter og strain i ejeksjonsfasen er forholdsvis uspesifikke funn og finnes også ved andre myokardsykdommer som hypertrofisk kardiomyopati (HCM) med og uten obstruksjon (HOCM)¹¹, hypertrofi av venstre ventrikkel^{11, 12}, kardial amyloidose¹³, Fabrys sykdom¹⁴ med mer.



Figur 2. Strain-profiler fra forskjellige deler av myokard ved PCI-behandling av LAD. Heltrukket linje er fra basale del av septum og viser normal forkortning. Den prikkete linjen er fra iskemisk område i venstre ventrikkels apeks og viser systolisk strekning.

(Figuren er modifisert fra Edvardsen et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726-30.)

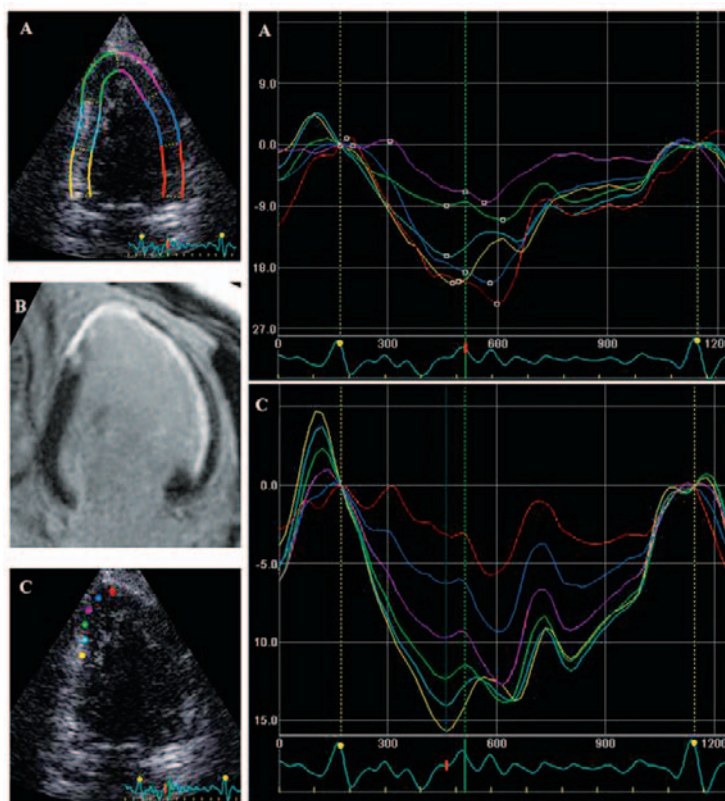
Speckle tracking strain og 2D strain

Venstre ventrikkels pumpefunksjon er meget komplisert. I systolen fortykker den seg radielt inn mot midten av kavitetten, den forkorter seg i lengdeaksen mot apeks som et stempel og den vrir seg som en skureklut (rotasjon/twist)¹⁵. Frem til nylig har det kun vært mulig å få et komplett mål på disse kompliserte forkortningsmønstrene med forskjellige MR-teknikker. Flere forskningsgrupper og alle produsentene av ekkoscannere har de siste to-tre årene utviklet kommersielt tilgjengelig programvare som gjør at vi kan beregne myokardial strain fra vanlige todimensjonale ekkobilder (figur

3). Dette gjør at vi kan kartlegge venstre ventrikkels funksjon enda bedre^{1, 15-17}. Generelt sett er disse programvareløsningene bedre og enklere å bruke enn programvare som var forbeholdt for forskning. Det er imidlertid viktig å understreke at tolkningen av metoden krever mye trening og høy grad av ekspertise.

MR

Bilddiagnostikk av hjertets anatomi og funksjon ved hjelp av MR har blitt mer vanlig de aller siste årene. Teknikken er vanskelig og tildels noe tidkrevende. I tillegg har kun noen få norske sentra hatt utstyret som kreves. MR er den mest nøyaktige og best reproducerbare non-invasive metoden for beregning av ejeksjons fraksjon (EF) og venstre ventrikkelvolumer¹⁸. Regional funksjon i venstre eller høyre ventrikkel måles med en teknikk som kalles MR-tagging¹⁹. Metoden har først og fremst betydning for vitenskaplige arbeid. Ved hjelp av metoden kan man nøyaktig beregne 3D-funksjon i f.eks. venstre ventrikkel^{8, 20}, blant annet deformasjon, rotasjon og forflytning (displacement). Over 1200 amerikanske 45 – 85 åringer uten erkjent hjertesykdom har siden 2002 blitt fulgt opp i en stor multisenter-studie ved kjente amerikanske sykehus – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). I denne studien viste vi at økende grader av konsentrisk hypertrofisk remodelering av venstre ventrikkel forårsaket subklinisk re-



Figur 3. Strain-kurver laget fra todimensjonale ekkobilder i apikal 2-kammer-prosjeksjon (A og C). Grønn og lilla kurve er fra områder i apeks med trans-mural skade (A). Rød og blå er fra subendokardial skade og de to andre fra normalt myokard. Det tilsvarende MR-bildet fra samme pasient med forsinket kontrastopptak er vist for sammenlikning (B). Hvitt område svarer til det skadete området i myokard etter et stort hjerteinfarkt. Mørkt område er normalt myokard. C viser hvor nøyaktig strainmålinger kan brukes ved gode opptak i overgang mellom iskemisk og normalt vev. Det blir økende forkortning i mer normalt vev. Modifisert fra Gjesdal et al: *Clin Sci (Lond)*;113:287-96.

duert regional systolisk og diastolisk funksjon hos antatt friske personer^{21, 22}.

Nytten av kalsium-score-undersøkelser med CT er noe omstridt. Ved å undersøke kalsium-score og MR-tagging hos personer i MESA avdekket vi at de med høyest verdier av kalsium-score hadde også økende grad av redusert venstre ventrikkel-funksjon²³.

Kontrast-forsterket MR-undersøkelser viser om myokard er viabelt. Etter en forsinkelse på ca. 10 – 20 minutter etter kontrastinjeksjonen vil infarserte områder vise kontrastoppladning som lyser opp (late enhancement) (figur 3). Dette området viser myokardnekrosen ved akutt infarkt, mens det etter eldre infarkt viser arrvevet som ikke er viabelt²⁴⁻²⁶. Dette kan brukes klinisk

til å vise hvilke segment som egner seg for revaskularisering. Ved skade av mindre enn 50 % av veggtykkelsen vil funksjonen som oftest ta seg opp etter reperfusjon²⁷. Vår forskningsgruppe har nylig vist at ekkokardiografiske undersøkelser med strain også kan påvise graden av transmural skade ved akutt og kronisk ischemi^{1, 27}.

Ved MR-undersøkelser kan vi også vurdere perfusjonen i normalt myokard. Dette gjøres ved å avbilde hjertet umiddelbart etter kontrastinjeksjonen. Vi testet asymptotiske personer i MESA med hensyn på perfusjonsreserve. Da de fikk kontrastmiddel samtidig som de fikk hyperemi fremkalt av adenosininjeksjon, kunne vi vise at de med redusert reserve hadde redusert myokard-funksjon²⁸.

Fremtidig bildediagnostikk

I dag benytter vår avdeling både ekkokardiografi, CT- og MR-undersøkelser på mange av våre pasienter. I løpet av de to nærmeste tiår vil mange firmaer utvikle såkalte hybridscannere. Disse nye scannertypene vil ha kombinasjoner av bildediagnostiske metoder innebygget i en scanner. Man kan tenke seg kombinasjonen av MR, nukleærmedisinske teknikker og høyoppløselig EKG i én scanner. Noen kombinerte scannertyper er allerede bygget som prototyper og utprøves på mindre dyr. Fordelen er at all adekvat informasjon kan fås i kun en undersøkelse. Et annet tenkelig hjelpemiddel for kardiologer er medisinsk radar. Enkle versjoner av medisinsk radarer er allerede bygget. Disse

testes for tiden ut på overvåkningsavdelinger for å vurdere om de er gode nok til overvåke puls- og respirasjonsfrekvens. Fordelen ved dette er at radaren ikke trenger kroppskontakt, men kan overvåke pasientene på avstand. I fremtiden vil også bedret oppløselighet fra radarer gjøre dette til en potensiell konkurrent til MR, ekkokardiografi og andre bildediagnostiske verktøy.

Oppsummering

Bilediagnostikk i kardiologisk sammenheng er etter hvert blitt helt uunnværlig. Ved å kombinere forskjellige metoder kan vi allerede i dag stille korrekte diagnoser hos de fleste av våre pasienter. Som en praktisk konsekvens av enda bedre og mer nøyaktige metoder som f.eks. bruk av strainmålinger, kan man tenkte seg at vi kan påvise redusert ventrikkelfunksjon på et tidligere stadium enn hittil mulig. Dette kan hjelpe oss til å starte adekvat behandling på et tidligere tidspunkt hos pasienter med eksempelvis klaffefeil. Forbedrete bildediagnostiske verktøy gjør også at vi får stadig øket og bedret kunnskap om hjertemekanikk og hjertets funksjon.

Referanseliste

- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, Smith HJ, Ihlen H, Edvardsen T. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287-96.
- Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Bremilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
- Edvardsen T, Aakhus S, Endresen K, Bjornerheim R, Smiseth OA, Ihlen H. Acute regional myocardial ischemia identified by 2-dimensional multi-region tissue Doppler imaging technique. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:986-94.
- Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58.
- Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726-30.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158-64.
- Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.
- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50-6.
- Smiseth OA, Ihlen H. Strain rate imaging: why do we need it? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1584-6.
- Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, Steine K, Ihlen H, Smiseth OA. Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: added value of measuring pre- and postejction velocities in ischemic myocardium. *Circulation* 2002;105:2071-7.
- Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53-8.
- Palka P, Lange A, Fleming AD, Donnelly JE, Dutka DP, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, Fox KA. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:760-8.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002;89:1067-71.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;112:3149-56.

- 16 Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
- 17 Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, Nagueh SF, Zoghbi WA. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:651-9.
- 18 The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists. *Eur Heart J* 1998;19:19-39.
- 19 Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging—a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1988;169:59-63.
- 20 Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Osman NF, Rochitte CE, Edvardsen T, Lima JA. Persistent diastolic dysfunction despite complete systolic functional recovery after reperfused acute myocardial infarction demonstrated by tagged magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2004;25:1419-27.
- 21 Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, Sinha S, Kronmal R, Arnett D, Crouse JR, III, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JA. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2005;112:984-91.
- 22 Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, Jerosch-Herold M, Lai S, Hundley WG, Sinha S, Kronmal RA, Bluemke DA, Lima JA. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging—the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2006;151:109-14.
- 23 Edvardsen T, Detrano R, Rosen BD, Carr JJ, Liu K, Lai S, Shea S, Pan L, Bluemke DA, Lima JA. Coronary artery atherosclerosis is related to reduced regional left ventricular function in individuals without history of clinical cardiovascular disease: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:206-11.
- 24 Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
- 25 Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995;92:1117-25.
- 26 Ørn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, Dickstein K. Effect of left ventricular scar size, location, and transmural extent on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:1109-14.
- 27 Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, Smith HJ, Lyseggen E, Helle-Valle T, Skulstad H, Ihlen H, Edvardsen T. Early Prediction of Infarct Size by Strain Doppler Echocardiography after Coronary Reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1715-21.
- 28 Rosen BD, Lima JA, Nasir K, Edvardsen T, Folsom AR, Lai S, Bluemke DA, Jerosch-Herold M. Lower myocardial perfusion reserve is associated with decreased regional left ventricular function in asymptomatic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2006;114:289-97.