

# Stressekkokardiografi med kontrast i iskemiagnostikken

Våre erfaringer med en relativt ny metode.

**Jelena Radisavljevic og Magnus Topper,  
Hjerteseksjonen, Sykehuset Telemark.**

**N**oninvasiv diagnostikk av iskemisk hjertesykdom er en hverdagsproblemstilling. Eksisterende metoder preges av lav sensitivitet og spesifisitet (1). Stressekkokardiografi med myokardkontrastekko (MCE – myocardial contrast perfusion echocardiography) er en metode som kombinerer farmakologisk stresstest og kontrastmidler for å visualisere myokardperfusjonen.

Vi har brukt andregenerasjons kontrastmidler, en høymolekylær, tungt oppløselig svovelheksafluoridgass omgitt av et fosfolipidskall. Gassen lager mikrobobler som har en gjennomsnittlig størrelse på 2,5 µm og som uforstyrret når myokards mikrosirkulasjon etter intravenøs applikasjon. Eneste registrerte preparat i Norge er SonoVue®.

Ultral lyd med lav mekanisk indeks gjør at mikroboblene oscillerer. Oscilleringen har annerledes ultralydegenskaper enn vevssignal. Moderne ultralydapparater filtrerer bort vevssignalene slik at man ser uforstyrret signal fra mikroboblene. Med ultralydapparatet kan man gi et kort, høyenergetisk ”flash” med høy mekanisk indeks som fører til destruksjon av mikroboblene. Automatisk returnering til lav mekanisk indeks gjenoppretter mikroboblene i mikrosirkulasjonen som kan visualiseres (4).

Ved koronarstenose visualiseres dermed manglende ekkokontrast i en del av myokard tilsvarende forsyningsområdet. Ved stressekkokardiografi og samtidig myokardkontrastekko (stresstest med MCE) vurderes både veggbevegelse og perfusjon (3,4). Dette er et viktig moment da perfusjonforstyrrelse kommer tidligere i iskemiskaskaden enn kontraktilitetsforstyrrelse.

## Metode

Dobutamin stressekkokardiografi er en rutinemetode som brukes ved diagnostikk av iskemisk hjertesykdom. Vi ønsket å etablere stresstest

med MCE som metode, en kombinasjon av stressekkokardiografi og kontrastekko. Dette er en relativt ny, lovende diagnostisk metode hos pasienter der man mistenker arbeidsindusert myokardiskemi.

Metoden krever erfaring med stressekko fra tidligere for å kunne vurdere veggbevegelse godt. Det kreves et godt ekkopparat med mulighet for avbildning av perfusjon. Vi brukte en del tid på å innstille ekkomaskinen slik at det ble gode bilder, men utover dette er metoden relativt enkel å etablere. Det kreves assistanse fra sykepleier til administrasjon av kontrast og dobutamin. Kontrasten må gis i selvrotierende pumpe. Denne pumpen representerer en investering på omtrent 80.000 kr, og vi har i våre undersøkelser brukt kontrast for omtrent 700 kr per pasient.

## Pasienter

I starten så vi på pasienter med symptomer på angina pectoris som enten ikke kunne sykle eller hadde inkonklusivt arbeids-EKG. 13 pasienter ble tatt med på dette grunnlaget. Etter gode erfaringer i starten vurderte vi seinere også pasienter som hadde brystmerter med en noe mer sammensatt iskemi-problematikk. Dette dreide seg om 16 pasienter. Det kunne være for eksempel vurdering av en kjent koronarsykdoms signifikans eller nye symptomer etter nylig PCI-behandling (4).

## Ultralyd-apparatur og kontrastapplikasjon

Alle pasienter ble undersøkt med dobutamin-stresstest i kombinasjon med SonoVue® kontrast. Dobutamin ble gitt etter standard protokoll, maksimal dose 40 µg/kg, og atropin i bolus dersom behov. Kontrasten ble gitt som intravenøs bolus og videre kontinuerlig infusjon fra selvrotierende sprøytepumpe.

Ekkokardiografisk undersøkelse ble utført med ekkoapparat Vivid7 (GE Vingmed) med M3S-probe.

Vi har brukt en metode som kalles "low power, real-time mode".

Metoden baseres på ultralyd med lav mekanisk indeks. Den forårsaker stabil, ikke-lineær oscillasjon av mikroboblene som vil generere signaler ultralydapparatet fanger opp. Myokardvevet generer ikke disse signalene slik at myokardsignalet kan filtreres bort. Kontinuerlig avbildning med lav mekanisk indeks tillater simultan vurdering av veggbevegelse og perfusjon i sanntid. Vi bruker også intermitterende høy mekanisk indeks i form av pulser ("flashes") som forårsaker bobledestruksjon. Man kan da observere i sanntid (med lav mekanisk indeks) hvordan kontrastmikroboblene fyller myokard gradvis og etterlater seg eventuelle perfusjonsdefekter.

Venstre ventrikkle ble vurdert i tre prosjeksjoner: apikal 4-kammer-, apikal 2-kammer- og apikal langakse-prosjeksjon. Det er brukt 17-delt segmentinndeling, og veggbevegelse er scoret som normal, hypokinetisk, akinetisk eller dyskinetisk. Undersøkelses kvaliteten var tilfredsstillende hos alle pasientene, og det var ingen inkonklusive funn. Testen ble oppfattet som positiv på iskemi dersom man påviste perfusjonsdefekt og/eller regional kontraktilitetsforstyrrelse (WMA – wall motion abnormality) ved maksimalt stress. Hos noen av pasientene så vi perfusjonsdefekt uten at vi kunne se nedsatt veggbevegelse. Dette er nok et uttrykk for at nedsatt perfusjon er tidlig i iskemikaskaden og at nedsatt perfusjon ikke nødvendigvis gir redusert veggbevegelse.

## Resultater

Vi så på i alt 29 pasienter, 13 kvinner og 16 menn. Gjennomsnittlig alder var 63,5 år, den yngste var 44 år og eldste 80 år gammel. Av disse var 30 % røykere, 60 % hadde hypertensjon, 13 % var diabetikere og 33 % hadde kjent koronarsykdom fra før. De fleste var tidligere hjertefriske og gjennomsnittlig ekkokardiografisk ejsjonsfraksjon i venstre ventrikkle var høy, 62 %. Kun 5

pasienter hadde ejsjonsfraksjon lavere enn 50 %.

8 pasienter fikk positiv stresstest med MCE (perfusjonsdefekt og/eller WMA). De ble henviset til koronar angiografi. 6 av disse fikk bekreftet tilstedeværelse av stenose. 2 av dem fikk påvist trekarsykdom og ble bypassoperert. 4 ble blokket og stentet. Det er påvist bra samsvar mellom beskrevet lokalisasjon av perfusjonsdefekten og distribusjonsområdet til rammet koronar ved koronar angiografi (tabell 1).

2 pasienter med positiv stresstest med MCE fikk ikke påvist stenose ved koronar angiografi (falsk positive). Den ene var pasient nr.8 i tabellen. Pasienten var diabetiker og tidligere hjertefrisk. Ved stresstest med MCE ble det påvist nedsatt gjennomblødning og bevegelighet i nedreveggen. Koronar angiografi viste veggforandringer/arteriosklerose, men ikke stenose. Det ble reist spørsmål om mikrovaskulær sykdom.

Den andre var pasient nr. 3 i tabellen. Pasienten var nylig bypassoperert med LIMA-graft til LAD og vene-by-pass til cirkumfleksarterien og henviset til undersøkelse på grunn av residiv av brystmerter. Stresstest med MCE viste hypoperfusjon distalt i septum og apikalt. Koronar angiografi viste okkludert LIMA, men stenose i native LAD ble oppfattet som grensesignifikant, og det ble ikke funnet indikasjon for intervensjon, men anbefalt medikamentell behandling.

21 pasienter fikk negativt funn ved stresstest med MCE. Det ble ikke påvist hverken perfusjonsdefekt eller regional kontraktilitetsforstyrrelse ved maksimal belastning.

En 50 år gammel mann som ble stentbehandlet for 1 år siden for en høygradig stenose i høyre koronararterie, fikk brystmerter ved

Tabell 1:

Pasient	Utfall ved stress med MCE	Angiografisk funn	Intervensjon
1	Inferolateralt	Høyre koronararterie-stenose	PCI
2	Apeks og inferolateralt	Trekarsykdom	ACB
3	Distale septum og apeks	Okkludert LIMA, men ikke signifikant LAD-stenose	Ingen
4	Inferolateralt og septum	LAD-stenose	PCI
5	Distale fremvegg og apeks	LAD-stenose	PCI
6	Nedrevegg	Høyre koronararterie-stenose	PCI
7	Apeks og fremvegg	LAD-stenose	PCI
8	Nedrevegg	Aterosklerose	Ingen

maksimal belastning, men det ble ikke sett perfusjonsdefekt eller WMA. Pasienten ble likevel henvist til angiografi på grunn av suspekt klinikk. Angiografi viste signifikant stenose i LAD. Stresstest med MCE ble oppfattet som falsk negativ.

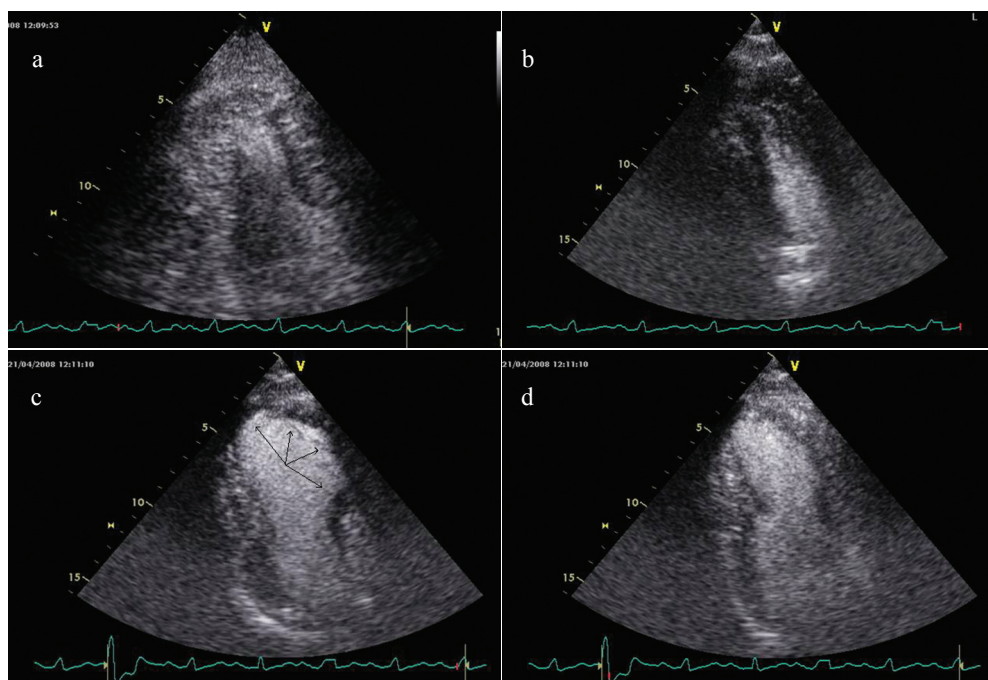
To pasienter ble henvist til stresstest med MCE på grunn av anginasmerter og tidligere mislykket PCI i forbindelse med akutt transmuralt infarkt (begge to hadde nedreveggsinfarkt og okklusjon av høyre koronararterie som ikke lot seg åpne). Undersøkelse viste perfusjonsdefekt og hypo-/akinesi både i hvile og under stress, men ikke nytilkommet perfusjonsdefekt under stress.

Tre pasienter ble henvist til stresstest med MCE på grunn av brystmerter og kjent gjenstående, ikke signifikant forandring ved forrige

koronare angiografi. Alle tre hadde negativ stresstest.

En pasient fikk primær PCI med stent i LAD i forbindelse med transmuralt fremreveggsinfarkt. Han var smertefri, men ble henvist til stresstest med MCE en uke senere med spørsmål om viabilitet. Hvile-kontrastekkokardiografi viste hypokinesi og perfusjonsdefekt i midtre og distale del av septum og fremrevegg. Under stresstest ble det ikke påvist bedring, hverken perfusjonsmessig eller kontraktilitetsmessig.

Siste pasient fikk påvist anomal avgang av cirkumfleksarterien fra høyre koronararterie ved CT-angiografi. Stresstest med MCE var negativ. Denne anomalien gir også ytterst sjelden opphav til iskemi.



Figur 1: Bildeopptak av pasient nr. 5 under stress. Bildene tilsvare omtrent apikal langakse-projeksjon, men er ikke ideelle da under stress. Pasienten var en 61 år gammel kvinne med hypertensjon og hyperkolesterolemi. Hun var henvist for utredning av brystmerter. AKG og hvile-ekkokardiografi var uten sikre funn. Ved maksimalt stress med dobutamin 40 $\mu$ g/kg og puls 130 ble det visualisert hypoperfusjon og antydte ned-satt bevegelse distalt i fremrevegg og apeks. Koronar angiografi viste 75 % stenose i LAD på overgangen mellom proksimale og midtre del.

a: "Steady state". Kontrastboblene er jevnt fordelt i alle segmenter av myokard.

b: Bilde rett etter høyenergetisk "flash" som destruerer boblene. Myokard inneholder derfor ikke kontrast og visualiseres som nærmest helt sort.

c: Bilde som er tatt 3. herteslag etter "flash". Boblene fyller igjen opp myokard gradvis, og man kan se perfusjonsdefekter, her distalt i fremrevegg og i apeks (mørke områder).

d: Kontrastboblene har igjen fylt nærmest hele myokard, og kontrastfordelingen er på vei tilbake mot "steady state".

## Diskusjon

Noninvasiv diagnostikk av koronarsykdom har utviklet seg mye de siste årene (1,5). Noen av dem baseres på direkte visualisering av anatomiske forandringer som CT-koronarangiografi, mens andre baseres på funksjonsforstyrrelse eller perfusjonsdefekt ved belastning.

Flere metaanalyser viser at myokardkontrastekko har minst like høy sensitivitet som SPECT (1,3). Isotopundersøkelsene registrerer regional forskjell i myokardperfusjon og er avhengig av cellulær metabolisme for radionuklidopptak. Stresstest med MCE er direkte avhengig av mikrovaskulær integritet og avbilder dermed direkte mikrosirkulasjonen. Metoden er relativt lite tidskrevende, er lett tilgjengelig og innebærer ikke bruk av stråling(2).

Stressekkokardiografi uten kontrast har vist seg å være kostnadseffektiv i iskemiagnostikk (12). Dette kan også gjelde metoden med kontrast siden den ikke krever mye mer ressurser og har bedre diagnostisk potensial (1).

Endotelial funksjon og mikrovaskulær sykdom hos pasienter med diabetes mellitus og hypertensjon er fortsatt en diagnostisk utfordring (9). Stresstest med MCE kan finne sin plass hos pasienter med dette problemet.

Stresstest med MCE er en god metode for vurdering av gjenstående koronarforandringer som vurderes som sannsynlig ikke-signifikante, hos pasienter som følges opp etter en koronar hendelse (10). Grad av viabilitet etter infarkt med eller uten sikker reperfusjon er et problem som man møter relativt ofte i dag. Tap av viabilitet gir hjertesviktutvikling (7,8). Stresstest med MCE er en viktig metode for diagnostisere og følge opp disse pasientene.

## Konklusjon

Vi har opplevd stresstest med MCE som en metode som er relativt lett tilgjengelig, rimelig og ikke særlig ressurskrevende. Den gir ikke pasienten stråling og har en så god romopploslighet at den kan registrere subendokardiell iskemi. Den er sannsynligvis kostnadseffektiv og har stort diagnostisk potensial.

Stressekkokardiografi er en etablert metode for å utrede koronarsyke pasienter. Den metoden har fått sin plass i de fleste retningslinjer (2). Vi mener at bruken av kontrast og visualisering av perfusjon samtidig gir en ytterligere nytte i diagnostikken.

## Referanser

1. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2009;2:412-424.
2. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002. Guideline update for exercise testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-40.
3. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography, 15 years of research and development. *Circulation* 1997;96:3745-3760.
4. Moir S, Marwick TH. Combination of contrast with stress echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*.2004;2:1476-1481.
5. Monaghan MJ. Contrast echocardiography: from left ventricular opacification to myocardial perfusion. Are the promises to be realised? *Heart*. 2003;12:1389-1390.
6. Hayat SA, Roxy S. Myocard contrast echocardiography in ST elevation infarction: ready for prime time? *Eur Heart J* 2008;3:299-314.
7. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M. Clinical Implications of the 'No Reflow' Phenomenon. *Circulation* 1996;93:223-228.
8. Bolognese L, Antoniucci D, Rovai, D. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J.Am Coll Cardiol* 1996;28:1677-83.
9. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:2.
10. Greaves K, Dixon SR, Fejka M, O'Neill WW, Redwood SR, Marber MS, Senior R. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart* 2003;2:139-144.
11. Guiducci V, Fioroni S, Giacometti P, Manari A, Gaddi O. Early evaluation of coronary microcirculation by echocardiography with contrast medium in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Minerva Cardioangiol*. 2005;3:157-164.
12. Garber, AM, Soomon, NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;130:719.