

Perfuzja mięśnia sercowego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego serca

Myocardial perfusion in cardiovascular magnetic resonance

Jolanta Miśko¹, Joanna Petryka^{1,2}, Łukasz Mazurkiewicz^{1,2}

¹Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2011; 7, 1 (23): 79-86

DOI: 10.5114/pwki.2011.21194

Słowa kluczowe: rezonans magnetyczny serca, perfuzja mięśnia sercowego, metoda pierwszego przejścia środka kontrastowego, BOLD, ASL

Key words: cardiac magnetic resonance, myocardial perfusion, first pass perfusion, BOLD, ASL

Wstęp

Przepływ krwi w prawidłowych tętnicach wieńcowych wzrasta wraz z wykonywanym wysiłkiem lub w wyniku innego obciążenia organizmu (np. stres, wyziębienie). Wzrost przepływu w tętnicach wieńcowych w sytuacji obciążenia jest określany jako rezerwa wieńcowa (ang. *coronary flow reserve* – CFR) i mierzony jako stosunek maksymalnego przepływu krwi w obciążeniu do przepływu krwi w spoczynku:

przepływ wieńcowy w obciążeniu / przepływ wieńcowy w spoczynku = CFR.

W prawidłowych warunkach CFR osiąga wartość powyżej 2, co oznacza, że wzrost przepływu krwi w naczyniu wieńcowym w obciążeniu jest co najmniej dwukrotny w porównaniu z przepływem w spoczynku.

Jeśli zmiana miażdżycowa w tętnicy wieńcowej powoduje istotne hemodynamiczne zwężenie, to rezerwa wieńcowa obniża się poniżej 2 i w obszarze mięśnia serca zaopatrywanym przez tę tętnicę ujawnia się ubytek perfuzji. Nieprawidłowa perfuzja mięśnia sercowego ma wartość prognostyczną w ocenie choroby naczyń wieńcowych i duże znaczenie w rozważaniu wskazań do rewaskularyzacji [1, 2].

Rezonans magnetyczny serca (ang. *cardiovascular magnetic resonance* – CMR) jest jedną z metod nieinwazyjnej oceny perfuzji mięśnia serca – metodą młodszą w porównaniu ze scyntyografią perfuzyjną, pozytonową tomografią emisyjną (PET) czy oceniającą funkcjonalne skutki zaburzeń

perfuzji echokardiografią z dobutaminą. Jednak to właśnie badanie CMR pozwala na obrazowanie perfuzji mięśnia serca z wyższą niż inne metody rozdzielczością przestrzenną i bez towarzyszącego promieniowania jonizującego. Udowodniono również, że ocena perfuzji w MR charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w porównaniu z metodą referencyjną – PET [3].

Metody oceny perfuzji mięśnia sercowego w rezonansie magnetycznym serca

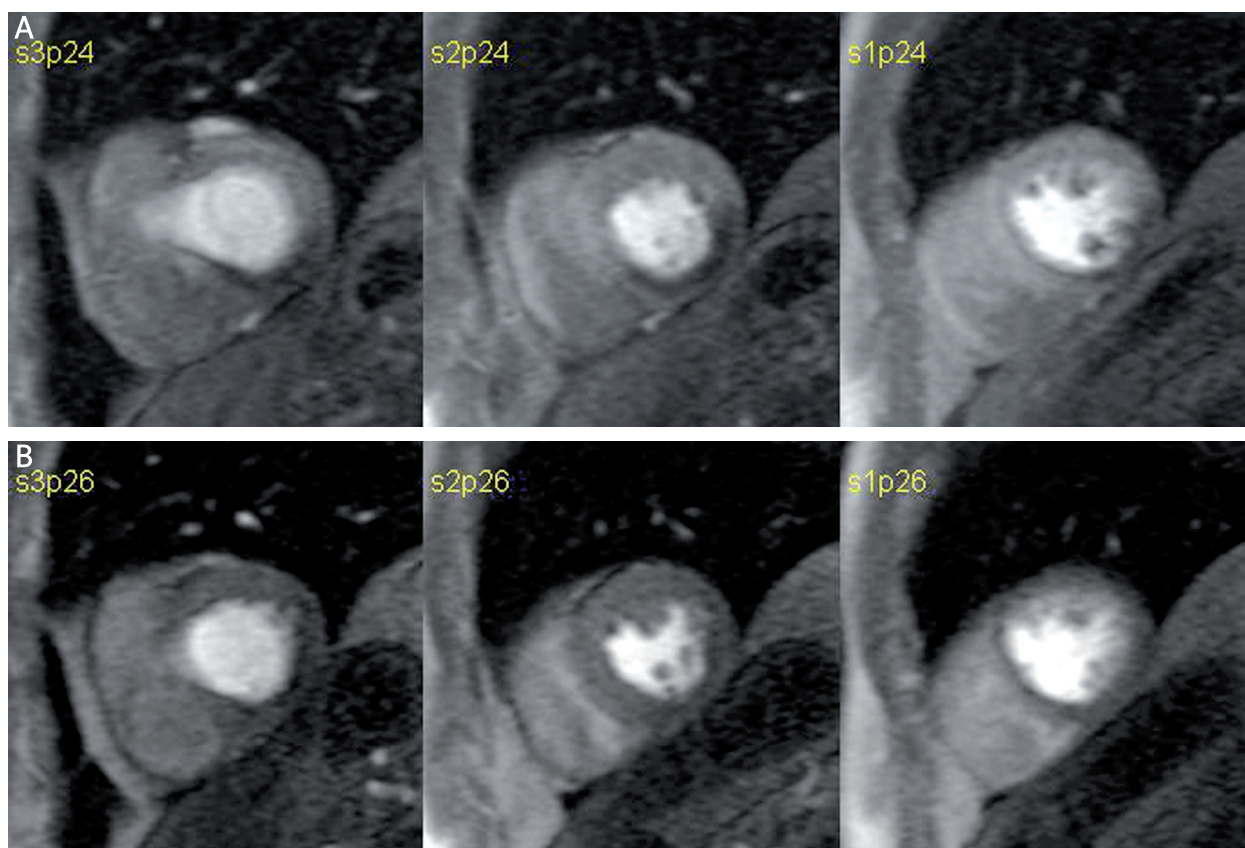
Pierwsze przejście paramagnetycznego środka kontrastowego przez mięsień serca, czyli tzw. *first pass CMR*

Jest to najbardziej rozpowszechniona technika obrazowania perfuzji serca w CMR [4]. Badanie polega na ocenie wzmocnienia intensywności sygnału w czasie pierwszego przejścia środka kontrastowego przez mięsień serca, czyli przepływu krwi ze środkiem kontrastowym z tętnic wieńcowych do mikrokążenia. Paramagnetyczny środek kontrastowy skraca czas relaksacji T1, czyli im więcej środka kontrastowego wpływa do mikrokążenia wieńcowego z krwią tętniczą, tym większa jest intensywność sygnału w danym segmencie mięśnia lewej komory serca. Sekwencja CMR używana do rejestracji perfuzji *first pass to gradient echo* (GRE) – ten bardzo szybki tryb rejestracji umożliwia utworzenie trzech obrazów przekrojów w osi krótkiej (podstawnego, środkowego i koniuszkowego) w czasie jednego cyklu pracy serca (ryc. 1. A, B). Zapis obrazów jest

Adres do korespondencji/Corresponding author:

dr n. med. Jolanta Miśko, Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 46 57, e-mail: jmisko@wp.pl

Praca wpłynęła 21.02.2011, przyjęta do druku 24.02.2011.



Ryc. 1. A – perfuzja obciążeniowa po obciążeniu farmakologicznym. Trzy przekroje serca w osi krótkiej z rejestracją dynamiczną pierwszego przejścia paramagnetycznego środka kontrastowego w czasie 50–60 s. Przedstawiane obrazy są zarejestrowane w 24. s badania, czyli w momencie maksymalnej perfuzji mięśnia serca. Widoczny jest ubytek perfuzji w segmentach koniuszkowym, środkowym i podstawnym ściany dolnej. **B** – perfuzja spoczynkowa bez obciążenia. Przekroje serca w osi krótkiej w 26. s badania pierwszego przejścia środka kontrastowego przez mięsień serca

Fig. 1. A – stress perfusion after drug administration. Three cross sections of the heart in short axis projection with dynamic imaging of first pass perfusion in 50–60 s of the study. Presented images were acquired in 24th s of the study and that was during maximal perfusion of myocardium. Perfusion defect can be seen in apical, mid and basal segments of the inferior wall. **B** – rest perfusion without drug administration. Cross sections of the heart in short axis view in 26th s of first pass myocardial perfusion study

powtarzany w kolejnych odstępach R-R, co umożliwia dynamiczną rejestrację przemieszczania się paramagnetycznego środka kontrastowego kolejno z jamy prawej komory do naczyń płucnych, następnie do jamy lewej komory, tętnic wieńcowych i mikrokrążenia, ze wzrostem intensywności sygnału w prawidłowo perfundowanych obszarach mięśnia serca. Sygnał prawidłowego mięśnia sercowego narasta szybko w jednostce czasu w przeciwieństwie do sygnału mięśnia zaopatrywanego przez zwężoną tętnicę wieńcową, którego narastanie jest opóźnione (ryc. 2).

Pierwsze badanie CMR tego typu zostało wykonane w 1991 r. i od tego czasu metoda ta jest doskonalona – powstają nowe modyfikacje sekwencji GRE uzależnione od rozwoju technologicznego samych skanerów MR, stosowane są nowe paramagnetyczne środki kontrastowe i nowe techniki badania [5].

Protokoły podawania środka kontrastowego różnią się w zależności od ośrodka. Dawki środka kontrastowego wahają się w granicach 0,025–0,15 mmol/kg masy ciała, a podawane są z prędkością 3–8 ml/s. Do zwiększenia przepływu wieńcowego stosuje się dożylnie obciążenie farmakologiczne: adenozyne w dawce 140 µg/kg/min lub dipirydamol w dawce 0,56–0,73 mg/kg podawane w czasie 4 min.

Protokół badania perfuzji w CMR zależy od stosowanego obciążenia farmakologicznego, gdyż efekt działania dipirydamolu w organizmie utrzymuje się znacznie dłużej niż efekt działania adenozyne. W przypadku stosowania adenozyne preferowana jest następująca kolejność badania CMR: ocena funkcji serca (ryc. 3. A, B) – perfuzja obciążeniowa (ryc. 1. A) – ocena późnego wzmocnienia pokontrastowego (*late gadolinium enhancement, LGE*) (ryc. 4.) – perfuzja spoczynkowa (ryc. 1. B) (co najmniej 10 min po

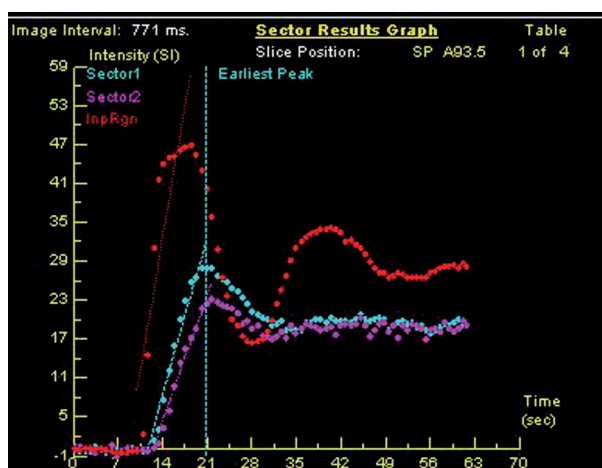
perfuzji obciążeniowej). W przypadku stosowania dipirydamolu konieczne jest odwrócenie kolejności: najpierw wykonywana jest perfuzja spoczynkowa, a na końcu badania CMR – perfuzja obciążeniowa. Bardzo ważne dla prawidłowej oceny perfuzji CMR jest wyeliminowanie przyjmowania przez pacjenta preparatów zawierających pochodne ksantyny na co najmniej 12 godz. przed badaniem oraz wnikliwa analiza reakcji pacjenta na zastosowane obciążenie (duszność, ból w klatce piersiowej, wzrost częstości rytmu serca itp.). Efekt działania adenozyyny ustępuje najczęściej samoistnie po przerwaniu wlewu, natomiast w przypadku dipirydamolu stosuje się powolny dożylny wlew aminofiliny.

Metody oceny perfuzji CMR bez podawania paramagnetycznego środka kontrastowego – BOLD i ASL

Dwie kolejne metody oceny perfuzji mięśnia serca są niezwykle obiecujące, gdyż nie wymagają podania paramagnetycznego środka kontrastowego, ale w chwili obecnej ich zastosowanie ogranicza się do badań naukowych.

Metoda BOLD (*blood oxygen level dependent*) to typ obrazowania w MR, który jest często stosowany w neuro-radiologii, jednak dużą trudność sprawia dostosowanie parametrów akwizycji do obrazowania ruchomego narządu, jakim jest serce. Sygnał w technice BOLD oparty jest na różnicach stężenia deoksyhemoglobiny wywołanych przez zmiany objętości krwi w mikrokrażeniu wieńcowym. Utlenowana hemoglobina jest diamagnetykiem i jej sygnał w sekwencjach T2*-zależnych w rezonansie magnetycznym jest wyższy, natomiast pozbawiona tlenu hemoglobina jest paramagnetykiem i jej obecność we krwi powoduje osłabienie sygnału. Jest to więc metoda obrazowania oparta na naturalnym środku kontrastowym, a zmiany, jakie zachodzą we właściwościach krwi przy przepływie przez kapilary, powodują zmiany intensywności sygnału. W obszarze zaopatrywanym przez zwężoną tętnicę mechanizmy autoregulacji są wyczerpane lub obniżone i obciążenie farmakologiczne nie powoduje dalszego poszerzenia łożyska naczyniowego, nie ma również wzrostu saturacji tlenem krwi, co wywołuje regionalne różnice sygnału w obszarach z zachowaną rezerwą wieńcową i bez rezerwy wieńcowej. Dotychczasowe doświadczenia wykorzystania sekwencji BOLD w kardiologii to prace doświadczalne oraz badania przeprowadzone w małych grupach pacjentów [6].

Metoda ASL (*arterial spin labeling*) to typ obrazowania, w którym sygnał wody zawartej w krwi płynącej w naczyniach tętniczych jest endogennym środkiem kontrastowym do pomiaru perfuzji mięśnia serca. Technika ta opiera się na różnicy intensywności sygnału mięśnia serca w sekwencji T1-zależnej ze znakowaniem magnetycznym krwi napływającej do tętnic wieńcowych i bez niego. Technika ASL pozwala w założeniach teoretycznych na ilościową ocenę rezerwy wieńcowej. Na obecnym etapie konieczne jest jednak wyeliminowanie licznych czynników powodujących



Ryc. 2. Krzywe intensywności sygnału w regionach – czerwona oznacza narastanie intensywności sygnału w jamie lewej komory, niebieska i fioletowa to regiony w mięśniu serca

Fig. 2. Curves of signal intensity in certain regions: red reflects the increase of signal intensity in left ventricle, blue and purple ones reflect signal intensity in the regions of myocardium

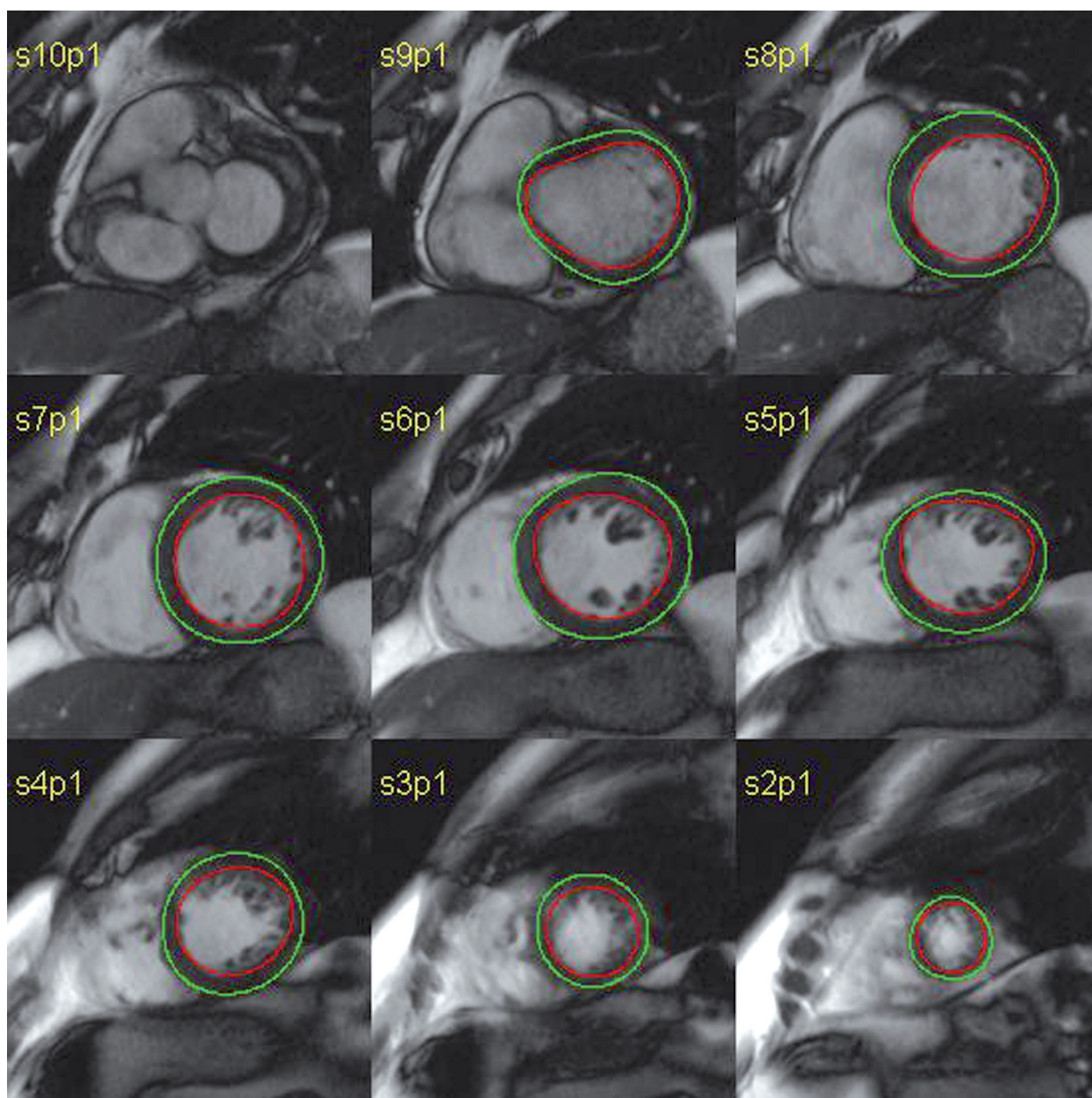
artefakty w obrazach ASL wywołane dużą czułością stosowanej sekwencji na ruch oraz długim czasem akwizycji na zatrzymanym oddechu. Możliwe jest, że ten typ obrazowania perfuzji mięśnia serca znajdzie zastosowanie kliniczne dopiero przy wykorzystaniu wysokopolowych skanerów MR [7].

Metody analizy perfuzji w rezonansie magnetycznym serca

Ponieważ ocena perfuzji *first pass* jest jedyną metodą CMR mającą obecnie zastosowanie kliniczne, lekarz zlecający to badanie musi zakładać, że wynik badania będzie oparty na jakościowej lub ewentualnie półilościowej analizie zaburzeń perfuzji mięśnia serca po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego.

Wizualna ocena perfuzji CMR

W codziennej praktyce klinicznej główną rolę odgrywa wizualna interpretacja obrazów perfuzji (ryc. 1. A, B) z oceną tzw. wskaźnika wzrostu intensywności sygnału w trakcie pierwszego przejścia środka kontrastowego przez mięsień serca. W wizualnej ocenie zakładamy, że przynajmniej jeden z trzech obszarów ukrwienia tętnic wieńcowych ma prawidłową perfuzję w spoczynku i prawidłową rezerwę wieńcową po obciążeniu. Obszar ten jest traktowany jako referencyjny i ze wzrostem intensywności sygnału w tym obszarze porównujemy wzrost intensywności sygnału w pozostałych segmentach mięśnia serca. Wynik wizualnej oceny perfuzji CMR może być fałszywie ujemny w trójnaczyniowej chorobie wieńcowej, podobnie jak w badaniach perfuzji mięśnia serca metodą izotopową.



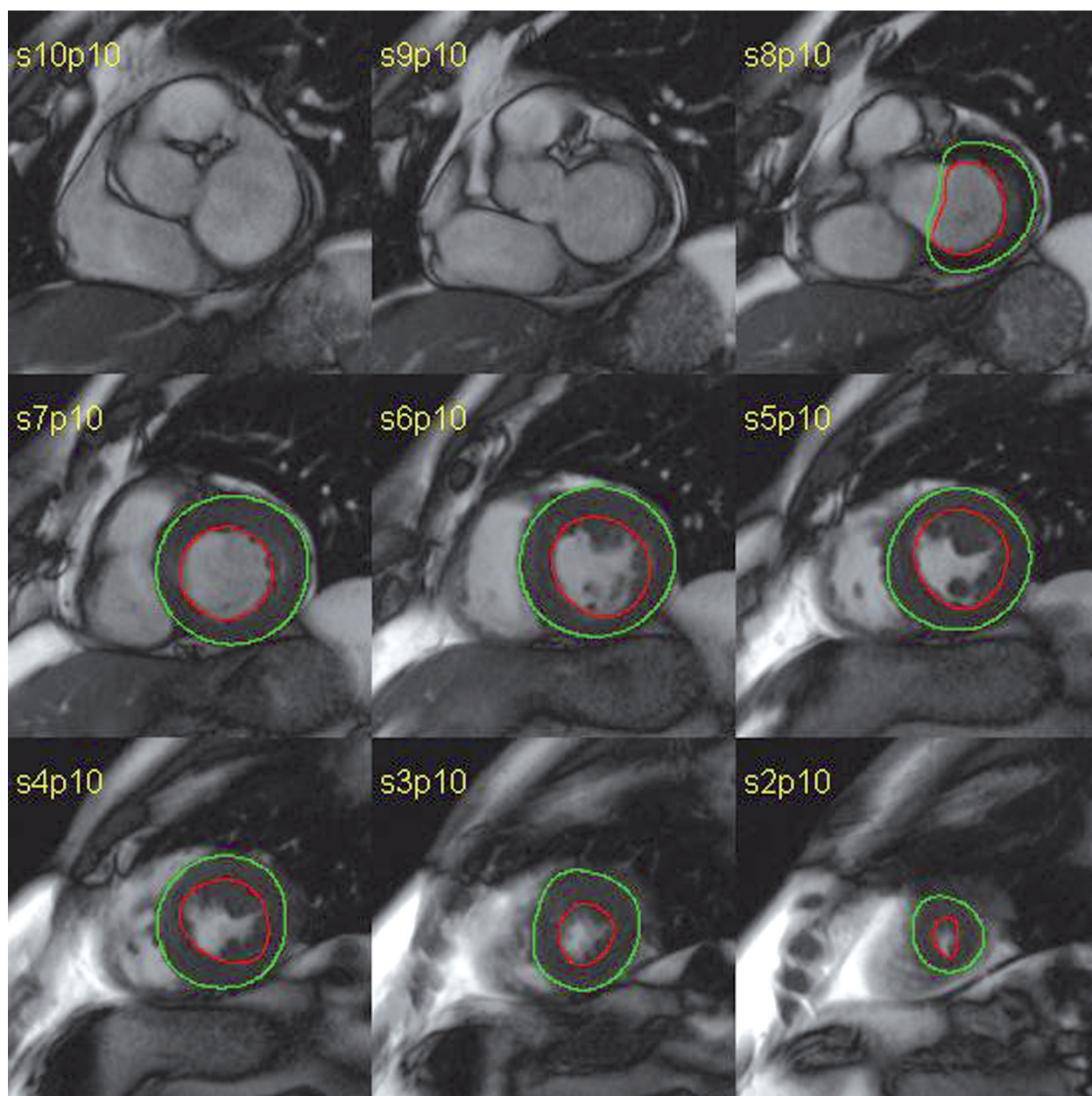
Ryc. 3 A. Analiza MR funkcji lewej komory – obrazy kinematograficzne określane jako cine MR w osi krótkiej od podstawy do koniuszka. Granice wsierdzia i nasierdzia są obrysowane konturami, co pozwala na wyliczenie parametrów: EDV, ESV, SV, EF, masy mięśnia lewej komory. Obrazy serca w fazie końcoworozkurczowej
Fig. 3 A. CMR study of left ventricular function – cine images in short axis views from the base of the heart to the apex. Contours are drawn over the endocardium and epicardium. They serve for the calculation of the following parameters: EDV, ESV, SV, EF and LV mass. End-diastolic views of the heart

Cechami potwierdzającymi prawdziwość obserwowanego ubytku perfuzji są:

- podwsierdziowe położenie obszaru o obniżonej intensywności sygnału lub też pełnocienne ubytki perfuzji,
- dynamika napływu o początkowo zwolnionym nasileniu sygnału trwającym 2–10 cykli pracy serca z następczym wzrostem sygnału rozpoczynającym się od strony epikardium (*epicardial “filling up” of the defect*),

- obecność ubytku perfuzji w segmentach zlokalizowanych zgodnie z obszarami ukrwienia tętnic wieńcowych,
- pojawianie się ubytku w obciążeniu w segmentach o prawidłowym sygnale w badaniu spoczynkowym, świadczące o odwracalnym charakterze ubytku perfuzji.

Artefakty w badaniach perfuzji serca są jednym z czynników ograniczających zastosowanie rezonansu magnetycznego w codziennej praktyce klinicznej. Naj-

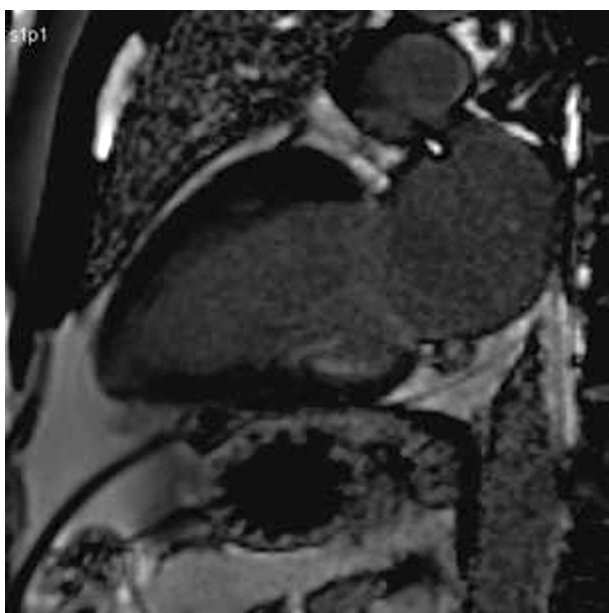


Ryc. 3 B. Analiza MR funkcji lewej komory – obrazy kinematograficzne określane jako cine MR w osi krótkiej od podstawy do koniuszka. Granice wsierdzia i nasierdzia są obrysowane konturami, co pozwala na wyliczenie parametrów: EDV, ESV, SV, EF, masy mięśnia lewej komory. Obrazy serca w fazie końcowoskurczowej

Fig. 3 B. CMR study of left ventricular function – cine images in short axis views from the base of the heart to the apex. Contours are drawn over the endocardium and epicardium. They serve for the calculation of the following parameters: EDV, ESV, SV, EF and LV mass. End-systolic views of the heart

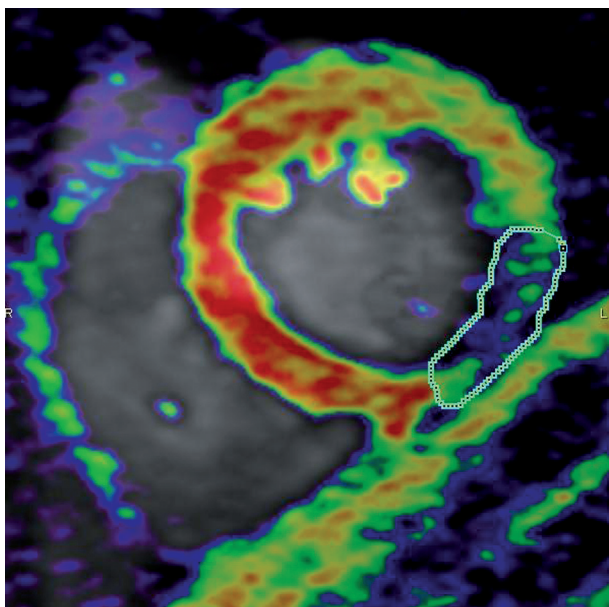
trudniejszy do różnicowania z podwsierdziowym ubytkiem perfuzji jest artefakt pojawiający się na granicy miokardium w fazie maksymalnego stężenia środka kontrastowego w jamie lewej komory (*dark rim artifact*). Do różnicowania artefaktu z prawdziwym ubytkiem perfuzji konieczna jest analiza nie tylko spoczynkowych i obciążeniowych obrazów *first pass* CMR, ale również ocena, czy w danym obszarze w obrazowaniu późnego

wzmocnienia pokontrastowego nie ma cech martwicy mięśnia serca (ryc. 4.). Obecność wzmożonego sygnału w obrazach LGE w obszarach o obniżonej perfuzji w spoczynku i obciążeniu wskazuje na bliznę pozawałową. Brak LGE przy obniżonej intensywności sygnału w spoczynkowym i obciążeniowym badaniu perfuzji CMR świadczy o obecności artefaktu.



Ryc. 4. Opóźnione wzmocnienie po kontrakcie – podwielonoczną martwicę nieprzekraczającą 25% grubości ściany w segmencie podstawnym ściany dolnej. Zachowana jest żywotność wszystkich segmentów mięśnia lewej komory

Fig. 4. Late gadolinium enhancement – subendocardial scar below 25% of the wall thickness in basal segment of inferior wall. Viability of all left ventricular segments is preserved

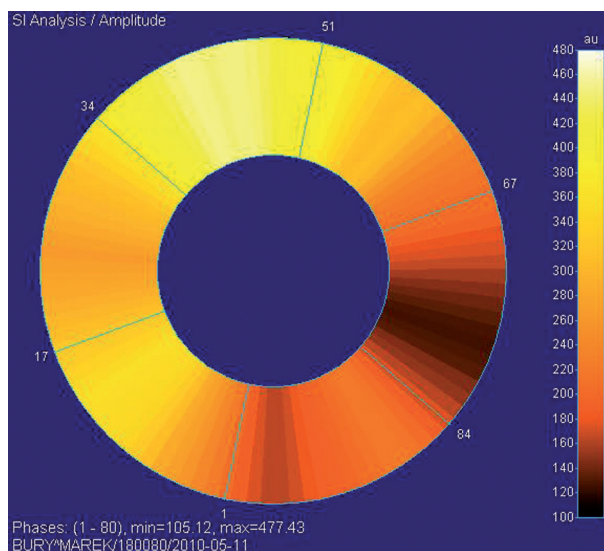


Ryc. 5. Jedną z metod półilościowej oceny perfuzji mięśnia lewej komory – intensywność sygnału w momencie maksymalnej perfuzji mięśnia serca jest kodowana kolorem

Fig. 5. One of the semi-quantitative methods of left ventricular myocardium perfusion assessment – colour-encoded signal intensity at the point of maximal myocardial perfusion

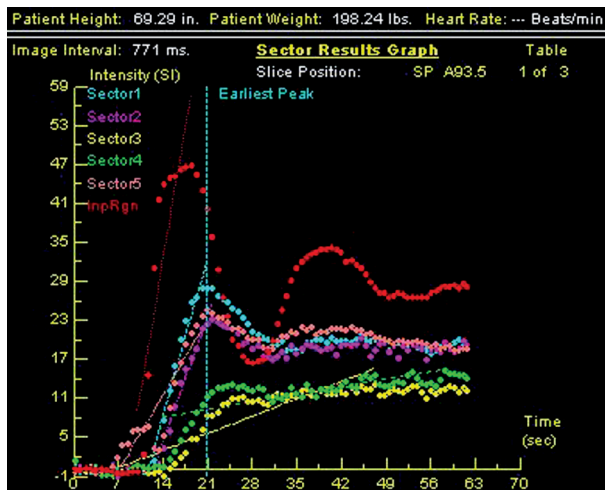
Półilościowa ocena perfuzji CMR

W chwili obecnej istnieje wiele programów komputerowych do półilościowej oceny perfuzji CMR, brak jednak konsensusu, który z nich mógłby zastąpić ocenę wizualną. W półilościowej ocenie perfuzji CMR nadal konieczny jest referencyjny obszar prawidłowo perfundowanego mięśnia serca, ale stopień nasilenia zaburzeń perfuzji jest oceniany liczbowo, a nie subiektywnie. Na podstawie wieloletnich doświadczeń w dynamicznej ocenie perfuzji w badaniach metodami tomografii komputerowej (CT), tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) i MR narządów o mniejszej ruchomości niż serce (mózg, nerki, wątroba) stosowane są różne parametry półilościowej oceny perfuzji: nachylenie krzywej narastania intensywności sygnału w czasie napływu środka kontrastowego, pole pod krzywą narastania intensywności sygnału, maksymalna intensywność sygnału w określonym przedziale czasowym badania (ryc. 5.), czas osiągnięcia maksymalnej intensywności sygnału w danym segmencie mięśnia serca (ryc. 6., 7.). Pomimo że teoretyczne założenia półilościowej oceny perfuzji CMR mają mocne podstawy, to jednak kliniczne ich zastosowanie jest trudne. Opracowanie badania jest czasochłonne wymaga manualnej korekty regionów oznaczonych w mięśniu i propagowania ich na kilkadziesiąt obrazów uzyskanych w czasie dynamicznej rejestracji poruszającego się zgodnie z czynnością oddechową serca. Wprowadzenie programu komputerowego, który umożliwiłoby w pełni automatyczną analizę perfuzji CMR ze śledzeniem ruchu serca, odnajdywaniem konturów serca i porównaniem z bazą wyników normatywnych, umożli-



Ryc. 6. Prezentacja w formie diagramu kołowego typu „tarczy strzelniczej” maksymalnej amplitudy sygnału w mięśniu serca w czasie pierwszego przejścia środka kontrastowego

Fig. 6. Bull's eye diagram of the maximal signal amplitude of the myocardium during first pass perfusion study



Ryc. 7. Krzywe zmiany intensywności sygnału w czasie pierwszego przejścia środka kontrastowego: prawidłowa perfuzja mięśnia serca w segmentach oznaczonych kolorami niebieskim, różowym i fioletowym. Obniżona perfuzja w segmentach oznaczonych kolorami zielonym i żółtym
Fig. 7. Curves of signal intensity during first pass perfusion study: normal perfusion can be seen in the segments marked with blue, pink and purple. Hypoperfusion can be seen in the segments marked with green and yellow

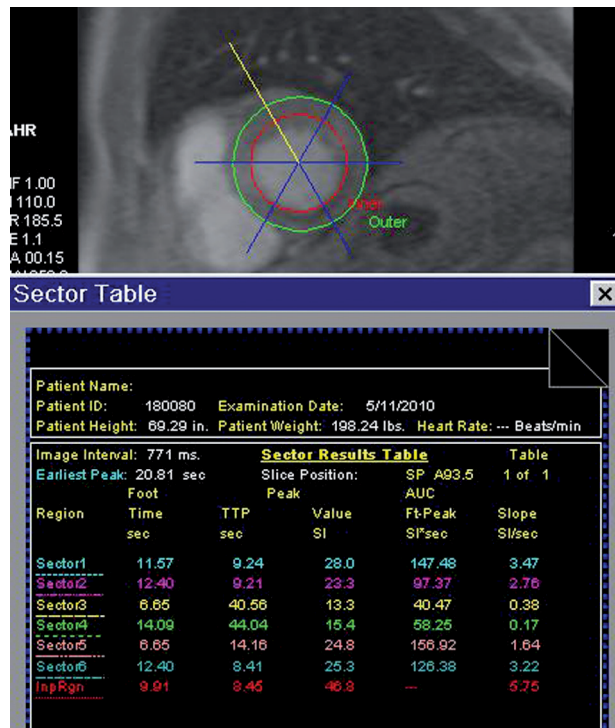
wiłoby szersze zastosowanie półilościowej oceny perfuzji CMR w diagnostyce choroby wieńcowej jako metody alternatywnej do badania SPECT (ryc. 8.).

Ilościowa ocena perfuzji CMR

W pełni ilościowa ocena perfuzji to metoda obiektywnej oceny przepływu krwi w mililitrach w 1 g tkanki miokardium w czasie 1 min. Obecnie jedynym badaniem mającym zastosowanie kliniczne w ilościowej ocenie perfuzji serca jest PET ze znacznikiem $H_2^{15}O$ lub $^{13}NH_3$. Badanie to jest uznane za złoty standard oceny perfuzji mięśnia serca [8].

Pomimo że istnieją podstawy teoretyczne dotyczące możliwości oceny ilościowej perfuzji w badaniu CMR, to jednak ciągle powstają nowe publikacje i trwają dyskusje nad optymalnym protokołem akwizycyjnym, dawką i prędkością podania środka kontrastowego, które umożliwią precyzyjną i powtarzalną ocenę CFR [9].

Jeśli zostanie opracowana metoda wykorzystania badania perfuzji CMR do ilościowej oceny perfuzji, to ten typ badania zdobędzie znaczną przewagę nad PET ze względu na szerszą dostępność, niższą cenę i brak obciążenia promieniowaniem jonizującym.



Ryc. 8. Przykład wyników uzyskiwanych z zastosowaniem oprogramowania do ilościowej oceny perfuzji mięśnia sercowego. Dla każdego segmentu mięśnia sercowego w danym przekroju obliczono intensywność sygnału oraz kąt nachylenia krzywej narastania sygnału

Fig. 8. An example of data set from software for the quantitative assessment of myocardial perfusion. For each myocardial segment in this short axis view signal intensity and slope of signal intensity in time were calculated

Piśmiennictwo

1. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
2. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP i wsp. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2614-2662.
3. Schwitler J, Nanz D, Kneifel S i wsp. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-2234.
4. Schwitler J. Myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 953-963.
5. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W i wsp. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 959-965.
6. Fieno DS, Shea SM, Li Y i wsp. Myocardial perfusion imaging based on the blood oxygen level-dependent effect using T2-prepared

steady-state free-precession magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004; 110: 1284-1290.

7. Northrup BE, McCommis KS, Zhang H i wsp. Resting myocardial perfusion quantification with CMR arterial spin labeling at 1.5 T and 3.0 T. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 53.
8. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O i wsp. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 151-161.
9. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998; 25: 73-84.