

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Donatas Vajauskas

ŠIRDIES ADRENERGINĖS INERVACIJOS VAIZDINIMAS ŠIRDIES
NEPAKANKAMUMUI PROGNOZUOTI

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, Medicina (07 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas: prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

Prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius

Gynimo tarybos nariai:

Prof. dr. Nomedą Rima Valevičienė

Prof. dr. Algirdas Basevičius

Prof. dr. Saulius Lukoševičius

Asoc. Prof. dr. Helle Westergren Hendel

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslų krypties posėdyje 2015 sausio 16d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santarikių klinikų auditorijoje.

Adresas: Santarikių g. 2, Vilnius, LT-08661, Lietuva.

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

Adresas: Universiteto g. 3, Vilnius, LT-01122, Lietuva.

TURINYS

1. ĮVADAS	7
1.1. Tiriamosios problemos aktualumas	7
1.2. Tyrimo aktualumas, naujumas ir reikšmė	9
1.3. Tyrimo tikslas	11
1.4. Tyrimo uždaviniai	11
1.5. Ginamieji teiginiai	12
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Širdies nepakankamumas ir jo tyrimo metodai	13
2.2. NYHA širdies nepakankamumo klasifikacija	16
2.3. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas	16
2.4. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognoziniai rodikliai	21
2.4.1. Širdies bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai ir jų prognozinis vaidmuo	21
2.4.2. Širdies regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai ir jų prognozinis vaidmuo	25
2.5. Prognozių širdies adrenerginės inervacijos rodiklių klinikinis pritaikomumas	29
2.5.1. Optimalus medikamentinis gydymas	29
2.5.2. Kardioverterio defibriliatoriaus implantavimas	33
2.5.3. Širdies resinchronizacinė terapija	35
2.6. Technologiniai ypatumai	38
2.6.1. Fizikinių parametrų įtaka vaizdų registravimui	39
2.6.2. Susilpninimo korekcija	41
2.6.3. Normališkumo duomenų bazės	42
2.7. Klinikinės indikacijos	43
2.8. Klinikinis apibendrinimas	44
3. METODIKA	47
3.1. Tiriamųjų grupė	47
3.2. Tyrimo protokolo bendroji schema	50
3.2.1. Širdies ¹²³ I-MIBG tyrimas	55
3.2.2. Širdies ¹²³ I-MIBG vaizdų analizė	60
3.2.3. Klinikiniai širdies nepakankamumo tyrimai	65
3.3. Statistinė analizė	66
3.3.1. Statistinės imties apskaičiavimas	66
3.3.2. Statistinis rezultatų apdorojimas	68
4. REZULTATAI	70
4.1. Širdies nepakankamumu sergančių ir kontrolinės grupės pacientų palyginimas	70

4.2.	Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognozinių vertės skaičiavimas nepalankiems kardiovaskuliniams įvykiams ir kardialinei mirčiai	72
4.3.	Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognozinių vertės skaičiavimas terapiniam atsakui	80
4.4.	Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšys su klinikiniais kardiologiniais širdies nepakankamumo rodikliais	84
5.	REZULTATŲ APTARIMAS.....	89
5.1.	Techniniai 123I-MIBG vaizdų apdorojimo apribojimai.....	89
5.2.	Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo vertė prognozuojant kardialinius įvykius ir kardialinę mirtį	90
5.2.1.	Prognozinių bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių vertė	90
5.2.2.	Prognozinių regioninės adrenerginės inervacijos rodiklių vertė.....	92
5.3.	Prognozinių širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo terapinio poveikio vertė.....	92
5.4.	Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšys su kardiologinių tyrimų rodikliais	94
5.5.	Tyrimo perspektyvos	95
5.6.	Pasiūlymai klinikinei praktikai	96
	IŠVADOS	99
	DISERTACIJOS AUTORIAUS PUBLIKACIJOS.....	100
	PRIEDAS.....	102
	LITERATŪRA	103

SANTRUMPOS

AKF – angiotenziną konvertuojantys fermentai

BNP – (angl. *brain natriuretic peptide*) smegenų natriurezinis peptidas, arba b tipo natriurezinis peptidas

COMT – (angl. *catechol-O-methyltransferase*) katechol-O-metiltransferazė

ŠRT – (angl. *cardiac resynchronization therapy*) širdies resinchronizacinė terapija biventrikuliniais stimulatoriais –

DS – dešinysis skilvelis

EKG – elektrokardiograma

H/M – (angl. *heart to mediastinum*) širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis

IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius

IF – išstūmimo frakcija

KMP – kardiomiopatija

KS – kairysis skilvelis

KT – kompiuterinė tomografija

KSGDD – kairiojo skilvelio galutinis diastolinis diametras

KSGSD – kairiojo skilvelio galutinis sistolinis diametras

MAO – monoamino oksidazė

MIBG – metajodobenzilguanidinas

NA – noradrenalinas

OMT – optimalus medikamentinis gydymas

ROC – (angl. *receiver operating characteristic*) grafikas, rodantis klasifikatoriaus jautrumo ir specifiškumo (tiksliau, specifiškumo ir vieneto skirtumo) sąryšį

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*)

ŠN – širdies nepakankamumas

VMAT – pūslelės monoamino pernaša

VO₂ max – maksimalus deguonies įsisotinimas atliekant kardiopulmoninį krūvio mėginį

WR – (angl. *washout ratio*) išsiplovimo rodiklis

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamosios problemos aktualumas

Širdies nepakankamumas (ŠN) išlieka didelė klinikinės kardiologijos problema, nes pasaulyje, kartu ir Lietuvoje, kasmet didėja sergančiųjų ŠN skaičiaus. ŠN diagnozuojamas 10 iš 1000 vyresnių nei 65 metų žmonių. Širdies nepakankamumo bendras paplitimas Europoje siekia 2–3 proc., o tai atitinka visos pasaulio populiacijos tendencijas. Negana to, ŠN paplitimo dažnis didėja senstant populiacijai. 70–80 metų žmonių amžiaus grupėje ŠN siekia 10–20 proc. ŠN yra pasiekęs epidemijos lygį ir nepaisant plataus terapinių priemonių pasirinkimo – optimalaus medikamentinio gydymo (pvz., beta adrenoblokatoriais, renino, angiotenzino ir aldosterono inhibitoriais), gydymo implantuojamais prietaisais (pvz., biventrikuliniais kardiostimuliatoriais), labai sumažinančiais kardialinės mirties atvejų skaičių [1], – mirštamumas nuo ŠN išlieka didelis ir kasmet siekia 19 proc. [2]. Dėl šios priežasties ŠN rodikliai, kuriais galima prognozuoti nepalankius kardiovaskulinius įvykius pacientams, sergantiems ŠN, ar staigios mirties tikimybę bei atsaką į pasirinktą terapinę priemonę, klinikinėje kardiologijoje įgauna panašią vertę kaip ir širdies nepakankamumo diagnostikos metodai.

Staigi kardialinė mirtis yra dominuojanti mirštamumo priežastis išsivysčiusiose šalyse, JAV tai sudaro 300 000–350 000 mirčių per metus [3]. Labai svarbu išskirti (nustatyti) širdies nepakankamumu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjusi staigios mirties tikimybė [4]. Skilvelinėms aritmijoms išsivystyti didelę įtaką daro autonominės nervų sistemos disfunkcija, kuri gali būti ištirta atliekant 123I-MIBG scintigrafiją [5, 6]. Apžvalginėse studijose teigiama, jog skilvelinės tachiaritmijos turi glaudų ryšį su širdies adrenerginės inervacijos sutrikimais [7, 8]. Tačiau yra mažai duomenų apie 123I-MIBG scintigrafijos įtaką nustatant skilvelinių aritmijų riziką [9]. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (IF) sumažėjimas < 35 proc. yra dažniausiai naudojamas

galimos skilvelinės aritmijos rizikos įvertinimo rodiklis, tačiau jis nepadedą atskirti pacientų grupių, kurioms gali išsivystyti staigi aritminė mirtis [10]. Be to, staigi aritminė mirtis dažnai ištinca ir tuos asmenis, kurių širdies kairiojo skilvelio funkcija yra pakankamai gera [11].

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (IF), kaip ir maksimalus deguonies išotinimas (VO_2 max) atliekant kardiopulmoninį krūvio mėginį, yra funkciniai rodikliai, kurie ilgiau gali išlikti normos ribose jau sergant ŠN [12]. Ne veltui, registrų duomenimis, daugiau kaip 50 proc. pacientų, paguldomų į ligoninę dėl ūminio ŠN, turi normalią arba santykinai normalią kairiojo skilvelio IF – 40–50 proc. [13]. Naujausių registrų duomenimis, ŠN sindromas gali išsivystyti esant bet kokiai kairiojo skilvelio IF. Smegenų natriurezinis peptidas (BNP) yra biocheminis rodiklis, kurio koncentracija matuojama užląsteliniam skystyje (kraujyje), dėl šios priežasties BNP koncentracija tiesiogiai nenusako viduląstelinio ar širdies regioninio adrenerginės inervacijos sutrikimo.

¹²³Jodu žymėtas metajodobenzilguanidinas (123I-MIBG) yra noradrenalino analogas, kuris telkiasi miokardo simpatinių nervų presinapsiniuose galuose [14, 15] ir kartu su noradrenalinu 123I-MIBG dalinasi tais pačiais biocheminiais keliais – telkimosi, saugojimo ir išskyrimo iš simpatinio nervo terminalinio galo [16]. Miokardo simpatinio aktyvumo padidėjimas yra širdies nepakankamumo požymis, susijęs su širdies remodeliacija, išstūmimo frakcijos mažėjimu ir klinikinės simptomatikos blogėjimu [17–19]. Didelę įtaką skilvelinių aritmijų ir staigos mirties išsivystymui turi miokardo simpatinio nervo aktyvumo sutrikimai [5, 20].

Naudojant norepinefrino analogą MIBG, galima neinvazyviai iširti širdies simpatinės inervacijos aktyvumą [21]. Širdies 123I-MIBG tyrimas leidžia tiesiogiai įvertinti bendrą širdies simpatinę inervaciją, taip pat norepinefrino susitelkimo ir išskyrimo iš presinapsinio nervo galo procesus [22].

1.2. Tyrimo aktualumas, naujumas ir reikšmė

Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su ¹²³I-MIBG metodas tebėra labai plačiai taikomas tiriant pacientus, sergančius širdies nepakankamumu. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas su ¹²³I-MIBG leidžia ne tik tiesiogiai išmatuoti adrenerginės inervacijos integralumą, bet ir nusakyti adrenerginės inervacijos perdirginimo lygį, o atlikus širdies adrenerginės inervacijos SPECT – įvertinti ir regioninius adrenerginės inervacijos sutrikimus. ¹²³I-MIBG scintigrafija tiksliai atspindi širdies nepakankamumo išreikštumą [23]. Tai yra svarbus tyrimo metodas vertinant nepalankios eigos kardialinių įvykių ir staigios mirties tikimybę pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu. Žinant didelę šių pacientų riziką patirti nepalankios eigos kardialinius įvykius ar staigią mirtį, remiantis širdies adrenergine inervacija galima spręsti dėl agresyvesnės gydymo taktikos pasirinkimo (resinchronizacinė terapija) ankstyvesniu laikotarpiu [24]. Dėl šios priežasties ne mažiau svarbu ŠN sergančių pacientų atsako į pasirinktą gydymo taktiką prognozavimas.

Daugelyje studijų, kuriose buvo vertinamas širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas naudojant ¹²³I-MIBG, buvo gautos statistiškai patikimos, nepriklausomos kiekybinių rodiklių vertės, leidžiančios prognozuoti ŠN eigą [25], atsaką į pasirinktas terapines priemones [26–28]. Tačiau dauguma šių studijų tyrė mažas imtis ir tik viena buvo didelės imties (961 pacientas) daugiacentrė prospektinė – ADMIRE-HF [24], kurioje širdies ¹²³I-MIBG vaizdinimo metodu buvo nustatytas nepriklausomas ŠN prognozinis rodmuo – širdies ir tarpuplaučio impulsų vėlyvo skenavimo santykis (angl. *late H/M*), kuriuo remiantis statistiškai patikimai pacientus, sergančius ŠN, galima suskirstyti į didelės nepalankių kardialinių įvykių ar net kardialinės mirties tikimybės grupę ir mažos nepalankių kardialinių įvykių ar net kardialinės mirties tikimybės grupę.

Tačiau kaip ir daugumoje mažesnės imties studijų, taip ir šioje nebuvo pasirinkti optimalūs ^{123}I jodui savaiminio skilimo metu išspinduliuojamų gama fotonų registravimo gama kameroje kolimatoriai – vidutinės energijos kolimatoriai. Taip pat yra mažai duomenų apie šiuolaikinės, modernios skenavimo gama kameroje metodikos, atliekant vieno fotono emisijos kompiuterinę tomografiją (SPECT), kiekybinių duomenų prognozinę reikšmę.

Tyrimo naujumas ir reikšmė:

1. Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimas vertinant bendrąją ir regioninę širdies adrenerginę inervaciją Vilnius universiteto ligoninių Santariškių klinikose vykdyto bei aprašomo tyrimo pagrindu buvo pirmą kartą pritaikytas Lietuvoje. Kaimyninėse šalyse širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimas taip pat neatliekamas.

2. Pasaulinėje medicinos literatūroje yra publikuojamos atskirų centrų, nedidelių pacientų imčių studijos, kurios atliktos naudojant įprastus branduolinės medicinos centruose populiariausius aukštos skiriamosios gebos (rezoliucijos), mažos energijos kolimatorius, kurie nėra optimalūs tyrimui naudojant ^{123}I jodą. Mums nepavyko rasti paskelbtų klinikinių tyrimų, kuriuose prognoziniai širdies adrenerginės inervacijos rodikliai būtų gauti naudojant vidutinės energijos kolimatorius.

3. Pasaulinėje medicinos literatūroje publikuojamose studijose dažniausiai pasitaikantys kiekybiniai širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo rodikliai atspindi bendrąją širdies adrenerginę inervaciją, tačiau yra labai mažai duomenų apie regioninės adrenerginės inervacijos kiekybinių rodiklių registruojant vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (angl. *single photon emission computed tomography* – SPECT) vaizdus prognozinę vertę, o tuo labiau registruojant SPECT vaizdus ^{123}I jodui optimaliu vidutinės energijos kolimatoriumi.

4. Sudėtinė širdies adrenerginės inervacijos su ^{123}I -MIBG, atliekant dvimatį ir SPECT skenavimus, metodikos vertė prognozuojant nepalankios eigos kardiologinius įvykius ir staigią mirtį bei atsaką į numatomą taikyti

terapinę priemonę, mūsų žiniomis, pasaulinėje mokslinėje literatūroje nebuvo aprašyta.

5. Šio tyrimo rezultatai padeda įvertinti tiek bendrosios, tiek regioninės širdies adrenerginės inervacijos vertę prognozuojant:

- nepalankios eigos kardiologinius įvykius bei staigios mirties tikimybę;
- atsaką į pasirinktą gydymo metodą.

6. Minėti rezultatai yra svarbūs kasdienėje klinikinėje praktikoje vertinant ŠN sergančio paciento ligos išreikštumą tyrimo metu ir pakitimus ląstelių lygmeniu. Šios žinios leistų numatyti agresyvesnę gydymo taktiką ankstyvesniu ŠN laikotarpiu, tikintis lengvesnės klinikinės eigos bei geresnės ligos kontrolės.

1.3. Tyrimo tikslas

Ištirti širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo naudojant ¹²³I-MIBG metodo vertę prognozuojant širdies nepakankamumą – kardialinės mirties ir nepalankios eigos kardialinių įvykių riziką bei atsaką į pasirinktą gydymo metodą.

1.4. Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti ¹²³I-MIBG telkimosi ir išskyrimo iš širdies raumens simpatinių nervų galūnių bendrųjų ir regioninių rodiklių įtaką nepalankios eigos kardiologinių įvykių ir staigios mirties prognozavimui pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu.
2. Nustatyti ¹²³I-MIBG telkimosi ir išskyrimo iš širdies raumens simpatinių nervų galūnių bendrųjų ir regioninių rodiklių įtaką širdies nepakankamumo gydymo atsako prognozavimui.
3. Nustatyti sąsajas tarp įprastinių klinikinių kardiologinių širdies nepakankamumo rodiklių – kardioechoskopinių parametrų (kairiojo

skilvelio išstūmimo frakcijos, funkcinio pajėgumo įvertinimo kardiopulmoniniu krūvio mėginiu matuojant VO_2 max, biocheminių kraujo žymenų – BNP) ir širdies adrenerginės sistemos pokyčių, vertintų šiuo tyrimu.

1.5. Ginamieji teiginiai

1. Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai prognozuoja nepalankios eigos kardialinius įvykius ir kardialinę mirtį pacientams, segantiems širdies nepakankamumu.
2. Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai prognozuoja gydymo atsaką į pasirinktą gydymo taktiką pacientams, sergantiesiems širdies nepakankamumu.
3. Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai koreliuoja su įprastiniais klinikiniais kardiologiniais širdies nepakankamumo rodikliais.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Širdies nepakankamumas ir jo tyrimo metodai

Širdies nepakankamumas (ŠN) – tai klinikinis sindromas, kuris atsiranda sutrikus širdies kaip siurblio funkcijai. Iš esmės egzistuoja daug ŠN apibrėžimų, tačiau paprastai juose akcentuojami tik atrankiniai šio sindromo požymiai [29]. Dažniausiai širdies nepakankamumas yra apibūdinamas kaip sindromas, kuriam esant atsiranda širdies nepakankamumo simptomai – tipiškas dusulys ar nuovargis ramybės ar fizinio krūvio metu arba kulkšnių tinimas, ir objektyvūs širdies sistolinės ir (ar) diastolinės disfunkcijos ramybės metu požymiai, kurie gali būti įrodomi atlikus kardioechoskopinį tyrimą.

Sutrikusi širdies veikla ir progresuojanti neuroendokrininės sistemos aktyvacija sukelia kraujotakos nepakankamumą ir stazę. Patogenezės mechanizmai sudėtingi ir nėra iki galo aiškūs. Tipiniai ŠN simptomai (dusulys, greitas nuovargis) ir požymiai (edema) yra palyginti nespecifiniai, todėl kliniškai patvirtinti šio sindromo buvimą nėra lengva. ŠN sindromą gali sukelti beveik visi širdies struktūros, mechaninės funkcijos ar elektrinio aktyvumo sutrikimai, kuriuos reikia gydyti skirtingai, todėl ypač svarbu kruopščiai ištirti ligonį, kuriam įtariamas ŠN.

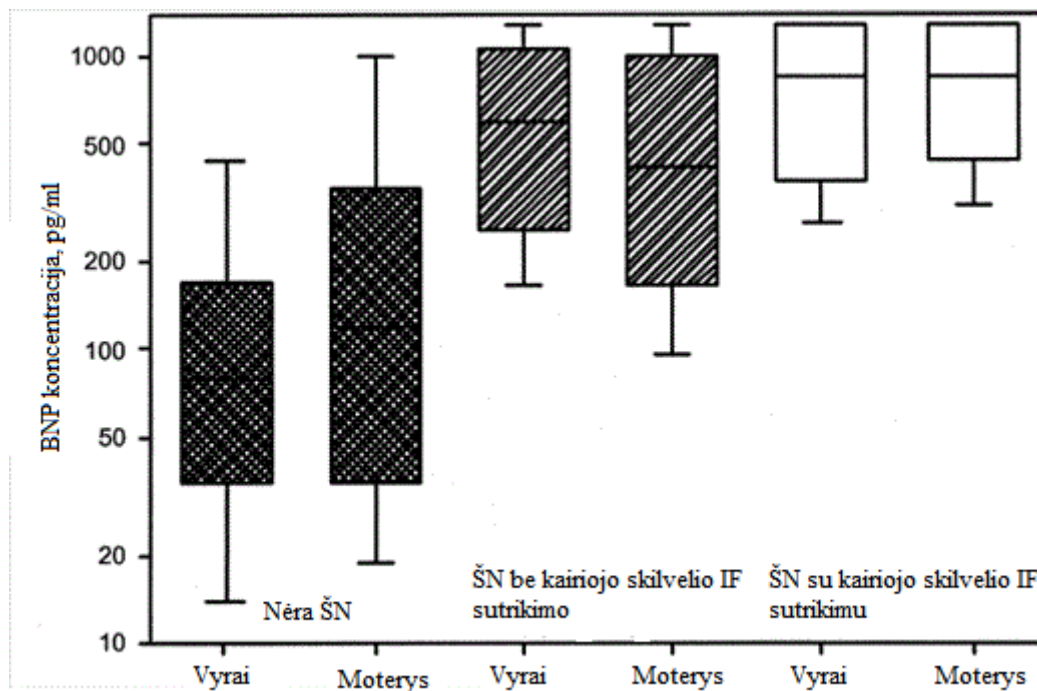
ŠN ištyrimui svarbūs klinikiniai ligos požymiai, tokie kaip dusulys, silpnumas, paprastai atsirandantis fizinio krūvio metu, įvairiems pacientams gali gerokai skirtis ir nėra specifiniai šiam sindromui.

Esant neabejotinai nustatytam širdies nepakankamumui, kuris yra gerai kompensuotas, fizinės paciento apžiūros metu galima neaptikti jokių patologinių požymių. ŠN sindromo fiziniai požymiai labiausiai priklauso nuo dekomensacijos laipsnio, ligos eigos (ūminės ar lėtinės) ir širdies kameros, kurios pažeidimas dominuoja (dešinėsios ar kairėsios širdies nepakankamumas) [30].

Išliekant palyginti mažam klinikinių ir fizinės apžiūros rezultatų informatyvumui, labai svarbų vaidmenį atlieka biocheminiai ir instrumentiniai

tyrimo metodai, atspindintys dėl ŠN atsiradusius disfunkcinius širdies pakitimus.

Smegenų natriurezinis peptidas (BNP) dažnai naudojamas daugelyje šalių kaip pagalba diagnozuojant ŠN, ypač pirminėje grandyje ir ūminėse situacijose (1 pav.). Jo koncentracija išauga, kai padidėja miokardo sienelės įtampa [31].



1 pav. BNP koncentracija vyresniems nei 80 metų amžiaus pacientams (vyrams ir moterims), kurie skundžiasi dusuliu, bet neserga ŠN bei kurie serga ŠN ir turi kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą ir jo neturi

(BNP – smegenų natriurezinio peptido koncentracija, ŠN – širdies nepakankamumas, IF – išstūmimo frakcija). Parengta remiantis Maisel AS, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 2010–7.

Sveikiems asmenims BNP kiekis kraujyje priklauso nuo lyties ir amžiaus [32]. Kita vertus, platus šių rodiklių svyravimai priklauso nuo paciento amžiaus, lyties, taikomo medikamentinio gydymo, kūno masės

indekso, inkstų funkcijos, perioperacinės būklės, miokardo išemijos, plaučių embolijos, hipertenzijos, gretutinių ligų. Visuotinai pripažįstama, jog BNP koncentracija yra stipriai susijusi su sergamumo ir mirštamumo rodikliais daugelyje klinikinių situacijų ir galbūt turi didesnę prognozinę galią nei daugelis kitų standartinių prognozinių instrumentų. Aukštesnė BNP koncentracija, ypač jei gydymas optimalus, dažnai reiškia, kad pacientas priskirtinas didelės rizikos grupei.

Ramybės 12-os derivacijų **elektrokardiograma** (EKG) – tai vienas naudingiausių tyrimų įtariant ŠN ir gali suteikti diagnostinės, prognozinės informacijos apie širdies nepakankamumo priežastį bei padėti pasirinkti gydymą. Normali EKG praktiškai paneigia KS sistolinę disfunkciją.

Echokardiografija naudinga vertinant širdies struktūrą ir funkciją bei nustatant galimą širdies nepakankamumo struktūrinę priežastį. Echokardiografinis ištyrimas būtinas ŠN diagnozei patvirtinti. Tai plačiai prieinamas, greitas, neinvazinis ir saugus metodas [33]. Deja, Europos šalių apklausos rodo, kad širdies funkcija ištiriama ultragarsu tik maždaug 50 proc. pacientų, gydomų nuo ŠN [34]. Nepaisant santykinai mažo tiriamų pacientų skaičiaus, kairiojo skilvelio IF yra plačiai pripažinta kaip siurblio disfunkcijos rodiklis. Kardioechoskopijos tyrimu randami struktūriniai pakitimai yra labiau susiję su ŠN patofiziologija ir prognoze.

Kardiopulmoninis krūvio mėginys naudingas siekiant objektyviai įvertinti krūvio toleranciją ir dusulį bei nuovargį krūvio metu. Normalus maksimalus deguonies įsisotinimas (VO_2 max) atliekant kardiopulmoninį krūvio mėginį ir nesant gydymo paneigia simptominio ŠN diagnozę. Rekomenduojama kraujo dujų analizė krūvio metu, nes ji leidžia patikimai nustatyti krūvio tolerancijos lygį, padeda diferencijuoti širdies ir plaučių ligas, vertinti ventiliacijos efektyvumą ir turi prognozinę vertę.

Kiti radiologiniai tyrimo metodai, pavyzdžiui, širdies magnetinio rezonanso tyrimas, gali būti atliekami tuomet, kai reikia patikslinti KS ir DS tūrius, bendrą kontraktinę funkciją, lokalias asinergijas, miokardo sienelių storį, storėjimą, miokardo masę, navikus, vožtuvų būklę, įgimtas ydas ir perikardo būklę bei įvertinti kitas kliniškes priežastis, kurios galėjo lemti ŠN išsivystymą (uždegiminiai, infiltraciniai, fibroziniai pakitimai). Kompiuterinė vainikinių arterijų tomografija neinvaziniam vainikinių arterijų anatomijos įvertinimui dažniausiai naudojama tuomet, kai įtariama, jog ŠN priežastis yra vainikinių arterijų liga. Ji rekomenduojama tais atvejais, kai koronarinės širdies ligos tikimybė prieš tyrimą yra maža ar vidutinė, kai krūvio EKG ar krūvio echokardiografijos rezultatai abejotini. Rasti ateroskleroziniai pakitimai patvirtina koronarinės širdies ligos diagnozę, bet nebūtinai reiškia miokardo išemiją.

2.2. NYHA širdies nepakankamumo klasifikacija

Nustačius ŠN diagnozę, labai svarbus žingsnis, turintis didelės įtakos tolesnei paciento gydymo ir stebėjimo taktikai, yra ŠN simptomų išreikštumo nustatymas. Tam plačiai naudojama Niujorko širdies asociacijos klasifikacija (NYHA) (1 lentelė).

1 lentelė. NYHA funkcinės klasės

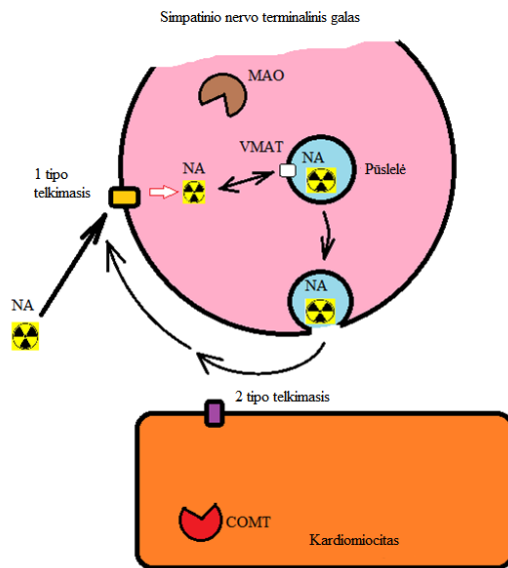
I	Įprastinis fizinis aktyvumas praktiškai neribojamas, simptomų nesukelia.
II	Fizinis aktyvumas šiek tiek ribotas: įprastinio krūvio metu atsiranda greitas nuovargis, širdies plakimas, dusulys.
III	Ryškus krūvio tolerancijos sumažėjimas: nedidelis krūvis sukelia nuovargį, širdies plakimą, dusulį.
IV	Menkiausias fizinis krūvis sukelia simptomus arba jie esti ramybės metu.

2.3. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas

¹²³Jodu žymėtas metajodobenzilguanidinas (123I-MIBG) yra noradrenalino (NA) analogas, susintetintas 1970 metais Mičigano (Michigan) universitete, JAV. Šis radiofarmacinis preparatas pirma buvo naudojamas antinksčių šerdinės dalies vaizdinimui. Vėliau buvo pastebėta, kad 123I-MIBG intensyviai telkiasi katecholaminus išskiriančiuose navikuose (feochromocitomose, neuroblastomose, neuroendokriniuose navikuose), širdyje ir organuose, kuriuose dominuoja simpatinė inervacija. Vėlesnėse studijose buvo pastebėta, kad 123I-MIBG susitelkimas širdyje labai priklauso nuo simpatinės inervacijos vientisumo (simpatinių nervų gyvybingumo) ir nervų tonuso (aktyvumo). Įvairios širdies ligos yra susijusios su sutrikusia širdies adrenergine inervacija.

123I-MIBG kaip ir noradrenalinas [16], esant simpatinės nervų sistemos stimuliacijai, yra išskiriamas iš simpatinių nervų galūnėlių į sinapsinį plyšį. Simpatinės nervų sistemos tonusas padidėja sergant išemine širdies liga, širdies nepakankamumu. Padidėjęs simpatinės nervų sistemos tonusas taip pat yra susijęs su arterine hipertenzija ir širdies hipertrofija. Sutrikęs 123I-MIBG telkimasis ir pasiskirstymas širdyje yra aritmijų ir staigios kardialinės mirties priežastis.

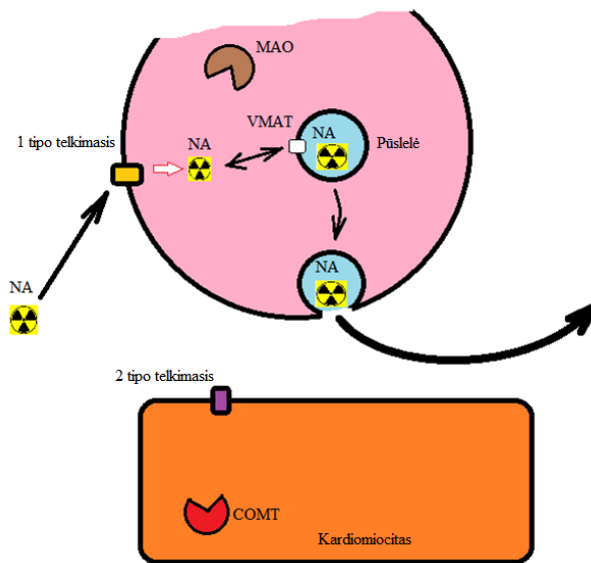
Kadangi 123I-MIBG yra NA analogas, jo telkimasis ir reabsorbicija simpatiniame nerviniame gale yra tokie patys kaip ir NA. Tačiau skirtingai nei NA, 123I-MIBG nėra veikiamas monoamino oksidazės (MAO) ir katechol-O-metiltransferazės (COMT), dėl to, nesant simpatinės sistemos pažeidimo ir simpatinio nervinio tonuso padidėjimo, šio radiofarmacinio preparato telkimasis širdies raumenyje kelias valandas yra stabilus (2 pav.)[35].



2 pav. Simpatinio nervo terminalinio galo, sinapsinio plyšio ir kardiomiocito schema. Fiziologinė būseną, kai ^{123}I -MIBG per 1 tipo telkimąsi yra reabsorbuojamas iš sinapsinio plyšio

(NA – noradrenalino analogas, žymėtas radioaktyviuoju izotopu ($^{123}\text{Jodu}$), MAO – monoamino oksidazės, COMT – ir katechol-O-metiltransferazės, VMAT – pūslelės monoamino pernaša)

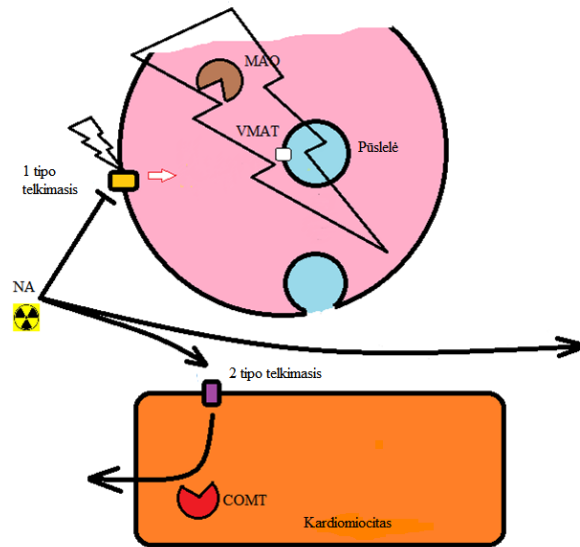
Kai širdies simpatinė sistema yra sutrikusi, dėl simpatinio nervinio tonuso padidėjimo 1 tipo telkimosi nebeužtenka efektyviai reabsorbuoti visą į sinapsinį tarpą išskirtą NA analogą (^{123}I -MIBG). Dėl šios priežasties nespėjant reabsorbuoti NA analogo per 1 tipo telkimąsi, dalis NA analogo yra išplaunama iš sinapsinio plyšio (3 pav.).



3 pav. Simpatinio nervo terminalinio galo, sinapsinio plyšio ir kardiomiocito schema. Patologinė būseną, kai ^{123}I -MIBG per 1 tipo telkimąsi nespėjama reabsorbuoti iš sinapsinio plyšio ir dalis noradrenalino analogo yra išplaunama iš sinapsinio plyšio

(NA – noradrenalino analogas, žymėtas radioaktyviuoju izotopu ($^{123}\text{Jodu}$), MAO – monoamino oksidazės, COMT – ir katechol-O-metiltransferazės, VMAT – pūslelės monoamino pernaša)

Kita patologinė būseną, kai yra sutrikdoma normali širdies simpatinė sistema, atsiranda pažeidus patį simpatinio nervo terminalinį galą. Dažniausios tokio širdies simpatinės nervų sistemos pažeidimo priežastys yra išeminė širdies liga ir miokardo infarktas (4 pav.).



4 pav. Simpatinio nervo terminalinio galo, sinapsinio plyšio ir kardiomiocito schema. Patologinė būseną, kai ^{123}I -MIBG negali būti absorbuojamas į simpatinio nervo terminalinį galą dėl 1 tipo telkimosi grandies ar paties nervo terminalinio galo pažeidimo. Tuomet visas noradrenalino analogas, neturėdamas galimybės susilaikyti presinapsiniame nerviniame gale, yra išplaunamas

(NA – noradrenalino analogas žymėtas radioaktyviu izotopu (^{123}I jodu), MAO – monoamino oksidazės, COMT – ir katechol-O-metiltransferazės, VMAT – pūslelės monoamino pernaša)

Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo metu, vertinant bendrąją širdies adrenerginę inervaciją, kiekybiškai apskaičiuojami ankstyvojo ir vėlyvojo širdies ir tarpuplaučio (H/M) vidutinio telkimosi santykis bei radiofarmacinio preparato išsiplovimo rodiklis (WR). Šie kiekybiniai duomenys atspindi bendrąją širdies adrenerginės inervacijos vientisumą (integralumą) ir aktyvumą (perdirginimą). Regioniniai širdies adrenerginės inervacijos kiekybiniai rodikliai yra nustatomi atliekant ^{123}I -MIBG vieno fotono emisijos kompiuterinę tomografiją (SPECT). Šie kiekybiniai rodikliai atspindi regioninę širdies adrenerginės inervacijos vientisumą ir aktyvumą.

2.4. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognoziniai rodikliai

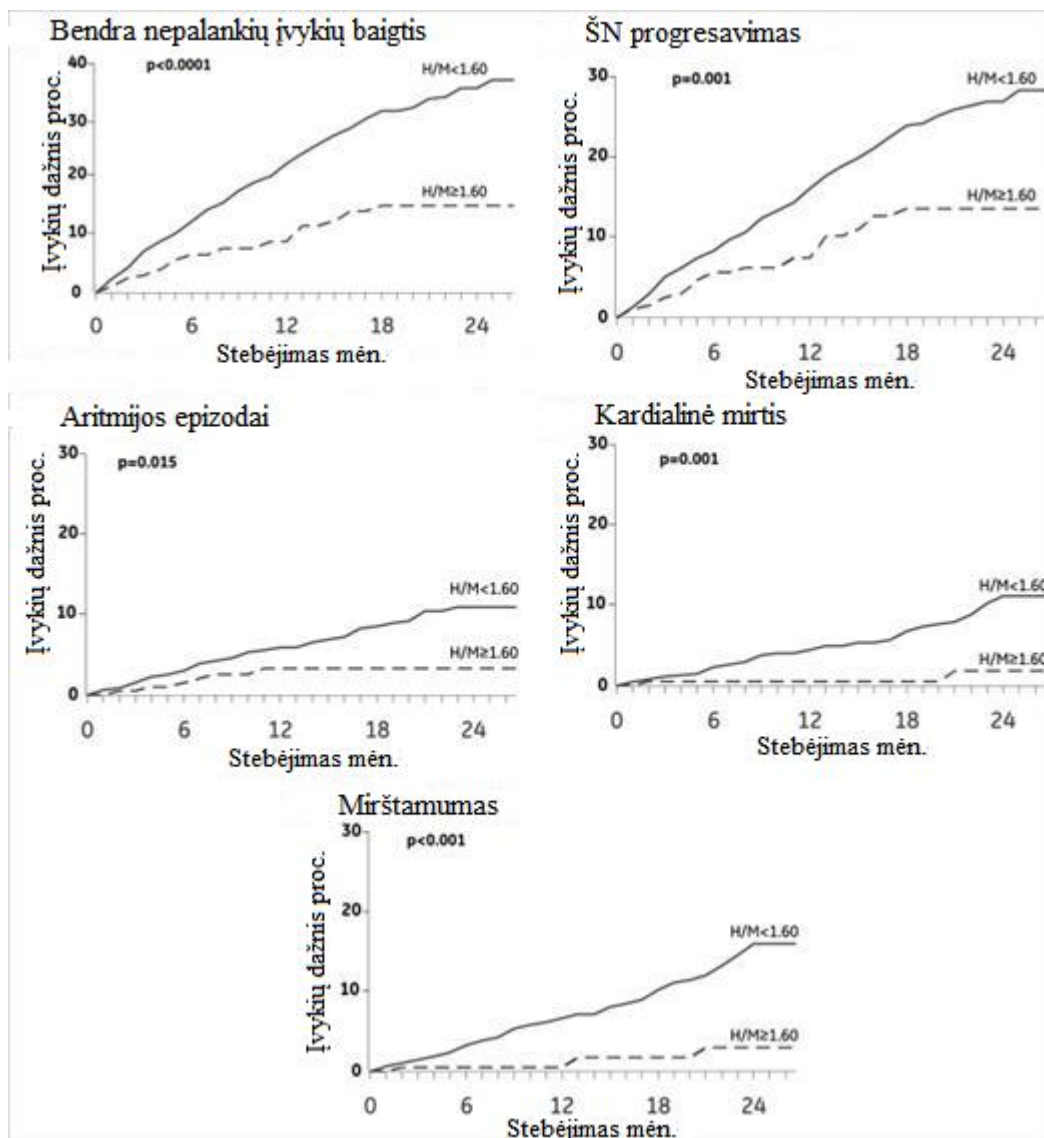
Pastarųjų metų mokslinės literatūros duomenimis, širdies adrenerginės inervacijos ¹²³I-MIBG vaizdinimo rodikliai, prognozuojantys aritmijų pasireiškimo tikimybę, kardialinės mirties tikimybę, medikamentinės terapijos β adrenoblokatoriais ir (ar) AKF inhibitoriais atsaką, leidžiantys atrinkti pacientus kardioverterio defibriliatoriaus implantavimui ar numatyti biventrikulinio resinchronizacinės terapijos įrenginio implantavimo teigiamą poveikį širdies raumeniui ir paciento išgyvenamumui, galėtų būti skirstomi į bendrąją adrenerginę inervaciją atspindinčius ir jos aktyvaciją leidžiančius įvertinti rodiklius bei regioninę adrenerginę inervaciją atspindinčius rodiklius.

2.4.1. Širdies bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai ir jų prognozinis vaidmuo

Bendrųjų širdies adrenerginės inervacijos rodiklių grupei priskiriami ankstyvas širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis (angl. *early H/M ratio*) bei vėlyvas širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis (angl. *late H/M ratio*), noradrenalino analogo išsiplovimas iš širdies (adrenerginio nervo terminalinio galo sinapsinio plyšio) – WR. Kaip jau buvo minėta, ankstyvas H/M atspindi širdies adrenerginės inervacijos integralumą [22], kuris dažniausiai nukenčia dėl išeminio miokardo pažeidimo ir miokardo infarkto. Nustatyta, jog miocitų nervinės galūnėlės yra daug jautresnės išeminiams procesams nei patys miocitai ir dėl šios priežasties nervinės galūnėlės yra pažeidžiamos anksčiau nei pats miocitas [36, 37]. Vėlyvas H/M rodiklis atspindi noradrenalino sutelkimo, saugojimo ir išlaisvinimo į sinapsinį plyšį pajėgumą. WR rodo širdies simpatinį tonusą/perdirginimą – noradrenalino reabsorbcijos mechanizmą presinapsiniame nerviniame gale. Ženklus vėlyvo H/M sumažėjimas ir (ar) WR padidėjimas rodo, kad dėl suintensyvėjusios adrenerginės stimuliacijos yra padidėjęs noradrenalino analogo išskyrimas į adrenerginio nervo terminalinio galo sinapsinį plyšį ir noradrenalino analogo

reabsorbicija iš sinapsinio plyšio per 1 tipo telkimąsi yra nepakankama. Dėl to dalis noradrenalino analogo pasišalina iš sinapsinio plyšio, o kartu ir iš miokardo.

Didžiausia prospektinė tarptautinė studija ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) [24] leido nustatyti nepriklausomą prognozinį bendrosios adrenerginės intervencijos rodiklį – vėlyvą H/M, kurio slenkstinė riba 1,60 patikimai suskirstė pacientus, kuriems nepalankių kardiologinių įvykių išsivystymo tikimybė, ligos progresavimas, aritmijų išsivystymo tikimybė, kardialinės mirties tikimybė bei bendras mirštamumas buvo didesni (5 pav.).

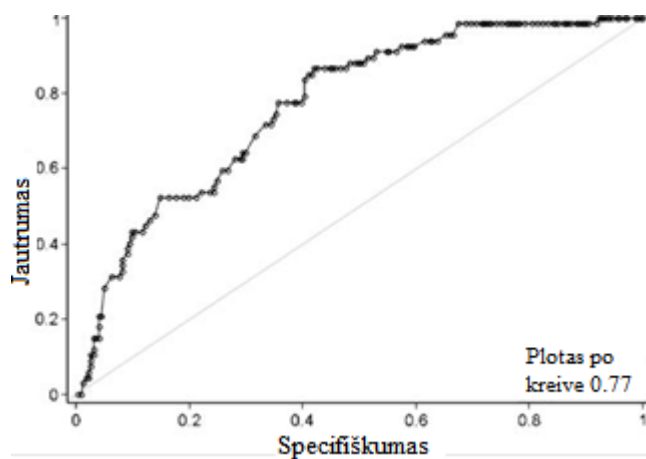


5 pav. Širdies bendrosios adrenerginės inervacijos kumuliacinės įvykių pasireiškimo kreivės, leidžiančios palyginti pacientus, kurių vėlyvas $H/M < 1,60$, su pacientais, kurių vėlyvas $H/M \geq 1,60$

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis). Parengta remiantis Jacobson AF, 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 May 18; 55: 2212–21.

Minėtos studijos rezultatai leido nustatyti vėlyvo H/M rodiklio vertę 1,60, padedančią atskirti didelės rizikos pacientus.

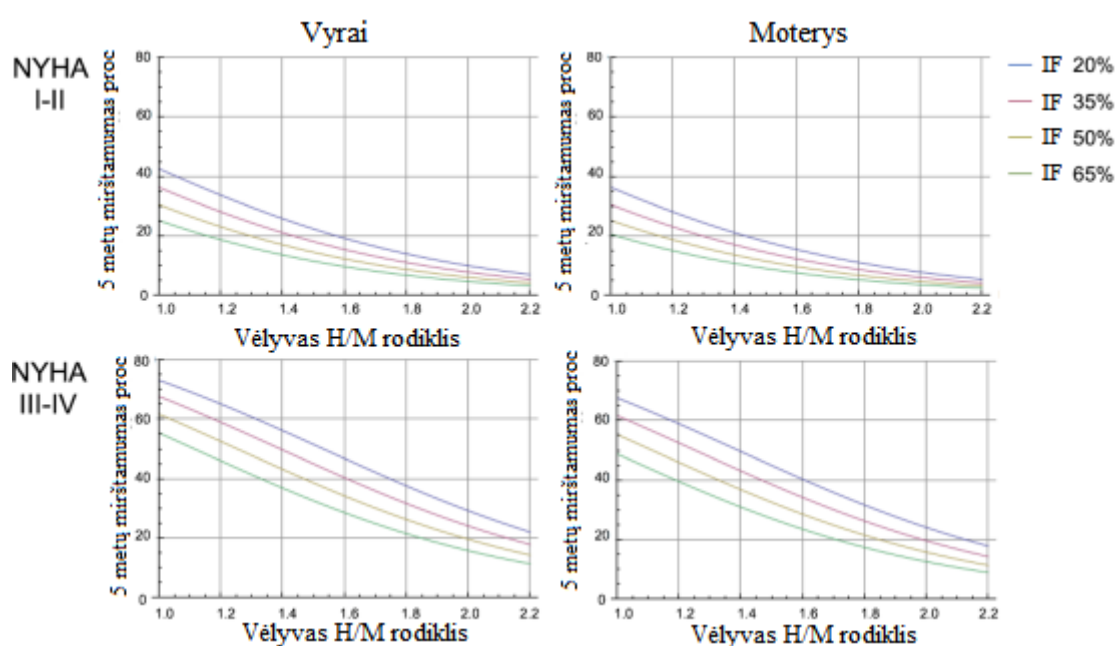
Kiek anksčiau atliktoje retrospektyviojoje daugiacentrėje Europos studijoje, kurioje buvo analizuojami 290 pacientų duomenys [38], yra pateikiama kiek didesnė vėlyvo H/M rodiklio vertė – 1,75, atskirianti pacientus, kuriems didelių kardialinių įvykių pasireiškimo tikimybė 84 proc. jautrumu ir 60 proc. specifiškumu buvo statistiškai reikšmingai didesnė (6 pav.).



6 pav. ROC (angl. receiver operating characteristic) kreivė, kurioje pasirinktas prognozinis didelių kardialinių įvykių pasireiškimo rodiklis – vėlyvas H/M

Parengta remiantis Jacobson AF, 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 May 18; 55: 2212–21.

Dviejose metanalizėse, buvo vertinamas ilgalaikis pacientų išgyvenamumas ir širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimo kiekybinių rodiklių – vėlyvo H/M ir WR prognozines vertės [27, 39]. 2011 metų metaanalizėje prognoziniai rodikliai buvo vertinami tik pagal vieną baigtį – kardialinę mirtį, o apskaičiuotos vėlyvo H/M rodiklio ribos įvairavo nuo 1,50 iki 1,89. Pacientų, kurių vėlyvas H/M rodiklis buvo didesnis nei apskaičiuota slenkstinė vertė, 24 mėnesių mirštamumas svyravo nuo 0,02 iki 0,11, o pacientų, kurių vėlyvas H/M santykis buvo mažesnis nei apskaičiuota slenkstinė reikšmė (1,50), 24 mėnesių mirštamumas kito nuo 0,12 iki 0,56. WR rodiklio vertės svyravimo ribos buvo platesnės – nuo 38 proc. iki 53 proc., ir kai WR buvo didesnis nei slenkstinė vertė (53 proc.), 24 mėnesių mirštamumas buvo nuo 0,11 iki 0,64, o kai WR buvo mažesnis nei slenkstinė vertė, mirštamumas kito nuo 0,01 iki 0,15. 2014 metų šešių Japonijos centrų duomenų analizės pagrindu buvo siekiama sukurti penkerių metų kardialinio mirštamumo prognozavimo modelį, vertinant širdies adrenerginę inervaciją su 123I-MIBG. Studijos rezultatai patvirtino gerą vėlyvo H/M rodiklio prognostinę vertę, kai buvo vertinamas pacientų išgyvenamumas penkerius metus, o pasirinkta pirminė baigtis bendras mirštamumas (7 pav.).



7 pav. Reprezentatyvios 60 metų amžiaus pacientų kreivės. Penkerių metų kardialinio mirštamumo penkių parametrų logistinis modelis

(IF – išstūmimo frakcija, NYHA – Niujorko širdies asociacijos klasifikacija, H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis). Parengta pagal Nakajima K, et al. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using 123I-metaiodobenzylguanidine imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 03 25. [Epub ahead of print].

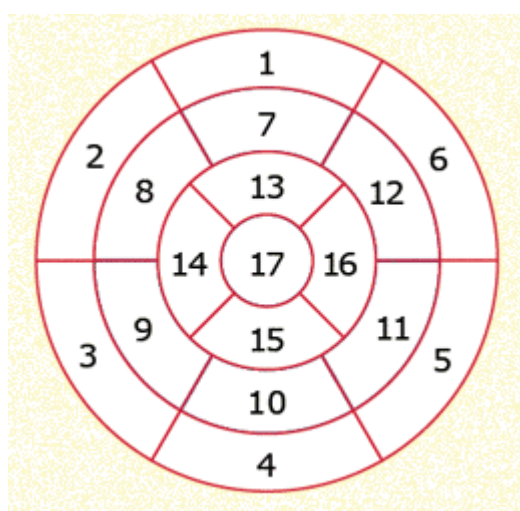
Šioje analizėje pagrindinis širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su 123I-MIBG indėlis buvo pacientų perskirstymas į mažesnę rizikos grupę. Būtent mažos rizikos grupės pacientų identifikavimas turi gerą praktinį pritaikomumą. Kaip pavyzdį galima pateikti miokardo infarktu persirgusį pacientą, kuriam gali pasireikšti tachiaritmijos. Profilaktiškai implantuotas kardioverteris defibriliatorius (IKD) turėtų pagerinti paciento išgyvenamumą [40]. Tačiau pasitelkus ilgalaikio išgyvenamumo rizikos modelį nebūtų priimtas toks klinikinis sprendimas. Šioje studijoje I–II NYHA funkcinės klasės pacientas, kurio vėlyvas H/M rodiklis yra didesnis nei 2,0, turi būti priskirtas mažos kardialinės mirties rizikos grupei (< 5 proc. per 5 metus). Tuomet klinikinis sprendimas tokiam pacientui profilaktiškai implantuoti IKD yra abejotinas, tačiau optimalus medikamentinis gydymas gali būti tinkamesnė gydymo taktika.

2.4.2. Širdies regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai ir jų prognozinis vaidmuo

Vertindami regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių prognozinę vertę, mokslinės literatūros šaltiniai pateikia labiau nevienareikšmius rezultatus. Vertinant regioninę širdies adrenerginę inervaciją atliekant 123I-MIBG SPECT, reikia žinoti, jog darbo stoties ekrane yra atvaizduojamas tik reliatyvus KS adrenerginės inervacijos heterogeniškumas. Kitaip tariant, geriausią adrenerginę inervaciją turinti zona yra pasirenkama kaip maksimumas ir spalvinėje skalėje yra pateikiama kaip ryškiausia spalva

[41]. Tam, kad nebūtų suklysta vertinant 123I-MIBG SPECT vaizdus, reikia turėti duomenų apie bendrąją širdies adrenerginę inervaciją. Širdies adrenerginės inervacijos sutrikimo (pažeidimo) pobūdis gali skirtis. Bene aiškiausia adrenerginės inervacijos sutrikimo priežastis yra miokardo infarktas ar išeminė širdies liga, dėl kurios atitinkamoje sutrikusios perfuzijos vietoje yra pažeidžiama adrenerginė inervacija. Šiuo atveju, priklausomai nuo pažeistos vietos dydžio, matysime ir regioninius, ir galbūt bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklių nukrypimus nuo normos. Kitas atvejis, kai dėl kitų ŠN išsivystymo priežasčių širdies adrenerginė inervacija nukenčia gana tolygiai visame KS ir aiškių lokalių adrenerginės inervacijos defektų nematoma. Šiais atvejais regioninę širdies adrenerginę inervaciją reikėtų vertinti integraliai su bendrąja širdies adrenergine inervacija ir galbūt nepriskirti normaliai adreerginei inervacijai geriausios adrenerginės inervacijos zonos, SPECT vaizduose pateikiamos kaip ryškiausia spalva.

Regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodikliai, vertinami 123I-MIBG SPECT tyrimo metu, yra suminiai ankstyvos ir vėlyvos adrenerginės inervacijos sutrikimų (kitai sakant – denervacijos) rodikliai. Denervacija yra vertinama KS sudalijant į 17 segmentų (8 pav.) [42], o adrenerginės inervacijos sutrikimus kiekviename segmente vertinat penkių balų skale.

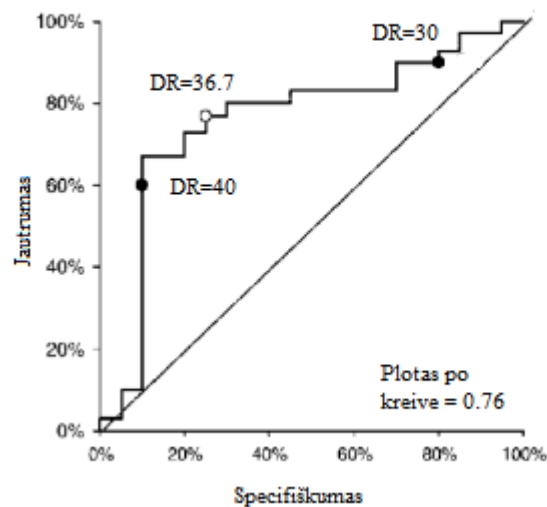


Segmentas	Pavadinimas	Segmentas	Pavadinimas	Segmentas	Pavadinimas
17	Viršūninė	11	Vidurinis apatinis šoninis	5	Bazinis apatinis šoninis

16	Viršūninis šoninis	10	Vidurinis apatinis	4	Bazinis apatinis
15	Viršūninis apatinis	9	Vidurinis apatinis pertvarinis	3	Bazinis apatinis pertvarinis
14	Viršūninis pertvarinis	8	Vidurinis priekinis pertvarinis	2	Bazinis priekinis pertvarinis
13	Viršūninis priekinis	7	Vidurinis priekinis	1	Bazinis priekinis
12	Vidurinis priekinis šoninis	6	Bazinis priekinis šoninis		

8 pav. Širdies kairiojo skilvelio 17 segmentų schema

Suminiai širdies adrenerginės inervacijos rodikliai, literatūros duomenimis, taip pat turi prognozinę vertę. Bax ir bendraautorių atliktoje studijoje [43] buvo vertinama širdies regioninė adrenerginė inervacija 123I-MIBG SPECT metodu ir jos vertė prognozuoti aritmijų išsivystymą atliekant elektrofiziologinį tyrimą pacientams, turintiems KS disfunkciją po persirgto miokardo infarkto. Nors šioje studijoje buvo vertinama bendroji širdies adrenerginė inervacija bei regioninės adrenerginės inervacijos išplitimo nesutapimas su miokardo perfuzijos sutrikimais, tik vėlyvas regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklis – vėlyvas suminis denervacijos rodiklis, statistiškai patikimai prognozavo aritmijų išsivystymą atliekant elektrofiziologinį tyrimą (9 pav.).



9 pav. Vėlyvo denervacijos rodiklio ROC kreivė. Slenkstinės suminio denervacijos rodiklio ribos 37 ir 39 atitinkamai 77 proc. ir 67 proc. jautrumu, ir 75 proc. ir 90 proc. specifiškumu prognozavo aritmijų atsiradimą. Plotas po kreive 0,76

(DR – denervacijos rodiklis). Parengta pagal Bax JJ, et al. 123I-mIBG Scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 131–40.

Tačiau reikia atkreipti dėmesį, jog šioje studijoje buvo analizuojami 50 pacientų duomenys, o ir patys tyrėjai sutinka, kad reikalingos didesnės apimties studijos, patvirtinančios gautus rezultatus.

Anksčiau minėtos didžiausios tarptautinės prospektinės studijos ADMIRE-HF tyrėjai taip pat mėgino įvertinti ir regioninės širdies adrenerginės inervacijos vertę prognozuojant nepalankios eigos kardialinius įvykius ir staigią kardialinę mirtį. Tačiau šios studijos autoriai negavo statistiškai patikimų duomenų, papildančių daugiavariacinės analizės modelį.

Europos branduolinės medicinos asociacijos publikuotose širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo gairėse [41] yra pateikiamas siūlymas regioninius širdies adrenerginės inervacijos sutrikimus vertinti kaip mažus, vidutinius ir didelius, pažeistų segmentų kiekį ir inervacijos sutrikimų gilumą segmentuose išreiškiant procentais (pvz.: < 11 proc., 11–19 proc. ir >20 proc.). Tačiau tokiam skirstymui šiuo metu duomenų trūksta bei nežinoma jo vertė prognozuojant kardialinius įvykius ar mirtį.

Vertinti širdies regioninę adrenerginę inervaciją yra sudėtinga neturint duomenų apie bendrąją adrenerginę širdies inervaciją. Adrenerginės inervacijos tolygumas priklauso nuo paciento lyties, amžiaus ir pan. [44]. O 123I-MIBG SPECT vaizdų rekonstrukcija priklauso nuo fiziologinio (kepenyse) ar patologinio (plaučiuose) 123I-MIBG susitelkimo ne širdyje bei susilpninimo artefaktų. Dėl šių priežasčių kyla klausimas, ar apskritai yra įmanoma vaizdiniais tyrimo metodais nustatyti nepriklausomą prognozinę regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklio vertę, leidžiančią prognozuoti kardialinius įvykius.

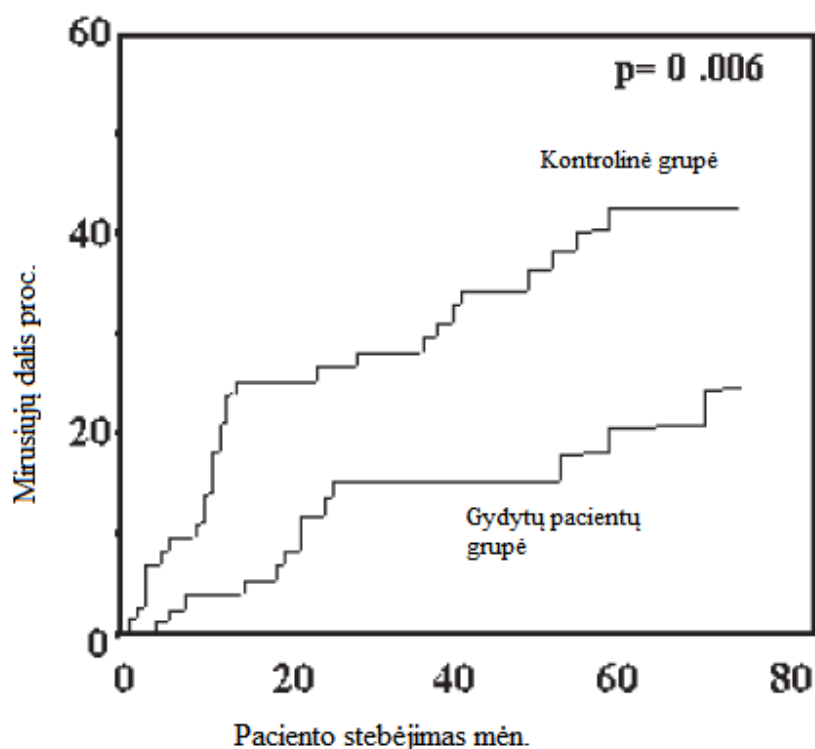
2.5. Prognoziųjų širdies adrenerginės inervacijos rodiklių kliniškinis pritaikomumas

Širdies adrenerginės inervacijos rodikliai, prognozuojant kardialinius įvykius ar kardialinę mirtį, praktinę vertę įgauna tik tuomet, kai šiais rodikliais yra pasinaudojama keičiant požiūrį į ŠN sergančių pacientų gydymą. Viena vertus, toks nepriklausomų rodiklių prognozinis vaidmuo gali supaprastinti pacientų, kurie remiantis širdies adrenerginės inervacijos ¹²³I-MIBG tyrimo rodikliais gali būti priskiriami mažesnės rizikos grupei, gydymo taktiką – atsisakyti brangaus gydymo naudojant įvairius implantuojamus kardiologinius prietaisus bei kreipti pacientą optimalaus medikamentinio gydymo (OMT) linkme. Kita vertus, gydant pacientus, priskiriamus didelės rizikos grupei, gaunamas gana svarus argumentas žengti kitą žingsnį – pasirinkti sudėtingesnius, brangesnius gydymo metodus, pavyzdžiui, IKD implantavimą, o jei yra galimybė įvertinti galimusai negrįžtamus funkcinis ar morfologinius širdies pasikeitimus, negaišti laiko implantuojant brangius, tačiau gal neduosiančius pakankamo terapinio poveikio kardiologinius prietaisus (IKD, kardioresinchronizacinė terapija biventrikuliniais stimulatoriais – ŠRT) ir tiesiogiai pereiti prie vienintelės paciento gyvybę gelbstinčios alternatyvos – širdies transplantacijos.

2.5.1. Optimalus medikamentinis gydymas

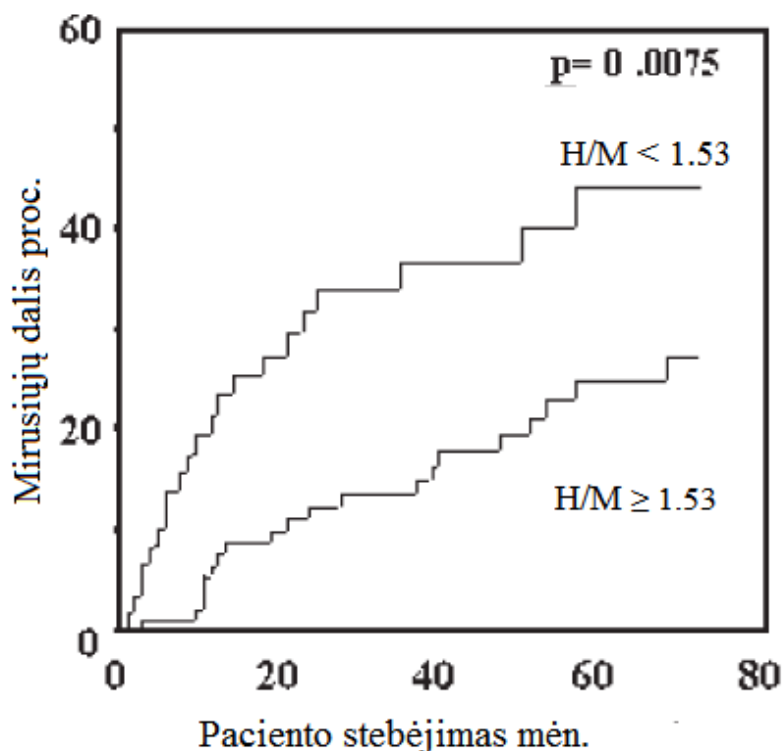
Žvelgiant į ŠN gydymą pasirinkus optimalų medikamentinį gydymą (OMT), reikėtų pasakyti, jog klinikinėje kardiologinėje praktikoje yra gausu neabejotinų įrodymų dėl angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorių ir beta adrenoreceptorių blokatorių (β blokatorių) teigiamo ilgalaikio poveikio gydant pacientus, sergančius ŠN [45–48]. Ir tai yra pripažinta kaip pirminė naujai diagnozuoto ŠN gydymo taktika. Tačiau, nepaisant nusistovėjusių gydymo standartų, klausimas, ar pasirinkta gydymo

taktika bus veiksminga, išlieka atviras. Šiuo atveju planuojant OMT ir siekiant įvertinti, ar numatomas skirti gydymas AKF inhibitoriais ar β blokatoriais bus efektyvus, galima pasitelkti širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG tyrimą, kuris padėtų prognozuoti ŠN klinikinę eigą, kai OMT jau yra paskirtas, taip pat numatyti ŠN sergančių pacientų atsaką į gydymą AKF inhibitoriais ar β blokatoriais, kai šie vaistai dar nebuvo skiriami [49]. T.Nakata ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, nors gydymas AKF inhibitoriais ar β blokatoriais nepriklausomai nuo širdies adrenerginės inervacijos tyrimo rezultatų gerokai sumažino mirštamumą (10 pav.), OMT pacientų, kuriems vėlyvas H/M rodiklis buvo didesnis nei 1,53, išgyvenamumas buvo bene dvigubai geresnis (11 pav.).



10 pav. Kaplano ir Mejerio kreivės, atspindinčios ŠN sergančių pacientų mirštamumą pagal grupes

Parengta pagal Nakata T, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-adrenoceptor blockers in patients with heart failure. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 186–94.



11 pav. Kaplano ir Mejerio kreivės, atspindinčios pagal vėlyvą H/M grupuojamų pacientų išgyvenamumą

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis). Parengta pagal Nakata T, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-adrenoceptor blockers in patients with heart failure. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 186–94.

Šių rezultatų pritaikymo puikus klinikinis pavyzdys, iliustruojantis ne tik paciento klinikinės būklės gerėjimą, bet ir teigiamus širdies adrenerginės inervacijos kitimus, pateikiamas Shinro Matsuo ir bendraautorių [50] publikuotame atvejo aprašyme. Tyrėjai stebėjo širdies bendrąją adrenerginę inervaciją atspindinčių rodiklių kitimą pradėjus gydymą β blokatoriais. Bazinio tyrimo (22-ą hospitalizavimo dieną) metu vėlyvas H/M rodiklis = 1,98, WR rodiklis = 33,4 proc. Pakartojus tyrimą po 52 dienų (50 dienų nuo gydymo β blokatoriais pradžios), vėlyvas H/M rodiklis pagerėjo iki 2,15, o WR rodiklis sumažėjo iki 28,1 proc. Panašiai kito ir BNP, kai aštuntą hospitalizavimo dieną BNP buvo vis dar aukštas – 550 pg/dl, o 23-ią hospitalizavimo dieną nukrito iki 330 pg/dl. Nepaisant BNP naudos vertinant ŠN išreikštumą bei galimybės BNP rezultatus panaudoti atrenkant kardiologinius pacientus [51], nereikėtų

pamiršti, jog BNP koncentracija plazmoje gali padidėti ir esant prieširdžių virpėjimui, įvairioms aritmijoms, hipertrofijai, hipertenzijai ar esant obstrukcinei širdies hipertrofijai [52–54], kas gali klaidinti vertinant klinikinę ligos eigą. O štai širdies adrenerginės inervacijos rodikliai padeda ne tik prognozuoti, kuris pacientas geriau reaguos į skiriamą gydymą, bet ir labai greitai įvertinti teigiamą gydymo poveikį [55].

Tobulėjant ŠN gydymo technologijoms, atsirandant naujesnių junginių ŠN gydyti, reikia persvarstyti ir optimalaus medikamentinio gydymo (OMT) terminą. Šių dienų širdies nepakankamumo OMT, be abejonės, negali būti prilyginama toms gydymo normoms, kurios buvo nusistovėjusios prieš dešimtį ir daugiau metų. Dėl šios priežasties atsiranda poreikis įvairiais tyrimo metodais įvertinti šių naujų junginių, pavyzdžiui, nikorandilas (*Nicorandil*) – adenozino trifosfatui jautrus kalio kanalų aktyvatoriaus, terapinį poveikį. Šiuo Kasama ir bendraautorių studijoje [56] buvo analizuojama 170 pacientų, sergančių ŠN, iš jų 85 pacientams buvo skiriamas nikorandilas.

Nikorandilas pasižymi nitratų ir adenozino trifosfatui jautrių kalio kanalų aktyvatorių savybėmis, mažina kardialinių įvykių pasireiškimą esant stabiliai krūtinės anginai [57] ar ūminiam miokardo infarktui [58]. Tuo tarpu širdies adrenerginė inervacija yra reguliuojama per adenozino trifosfatui jautrius kalio kanalus [59]. Šio tyrimo metu širdies adrenerginė inervacija buvo vertinama ne tik pagal bendrąją adrenerginę inervaciją, bet ir regioninę, apskaičiuojant denervuoto KS plotą (sutrikusios adrenerginės inervacijos plotą). Tyrimo rezultatai parodė, jog tiek nikorandilu gydytų, tiek juo negydytų pacientų bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai statistiškai reikšmingai pagerėjo lyginant bazinio tyrimo ir tyrimo po 6 mėn. rezultatus: denervacijos plotas sumažėjo – gydytų nikorandilu $-11,1 \pm 11,4$, negydytų nikorandilu $-7,4 \pm 12,1$ ($p < 0,005$), vėlyvas H/M rodiklis padidėjo – atitinkamai $0,16 \pm 0,16$ ir $0,09 \pm 0,16$ ($p < 0,005$), WR sumažėjo – atitinkamai $-7,3 \pm 10,0$ ir $-2,9 \pm 12,3$ ($p < 0,005$). Tolesnė duomenų analizė parodė, jog, nepaisant abiejų grupių pacientų gero atsako į taikytą gydymą, nikorandilu

gydytų pacientų adrenerginės inervacijos rodiklių deltos smarkiai skyrėsi nuo nikorandilu negydytųjų ir buvo didesnės.

2.5.2. Kardioverterio defibriliatoriaus implantavimas

Kaip atskirą širdies nepakankamumo terapinių priemonių grupę būtų galima išskirti kardioverterio defibriliatoriaus (IKD) implantavimą. Šiandien IKD implantavimas yra nusistovėjusi gydymo praktika didelės aritminės mirties rizikos grupės pacientams [1]. Nors pradžioje IKD implantavimas labiausiai būdavo indikuojamas pacientams po ilgalaikių skilvelinių aritmijų ar skilvelių virpėjimo, tačiau šiuo metu jis dažniau taikomas didelės aritminės rizikos pacientams, nepriklausomai nuo anksčiau buvusių skilvelinių aritmijų [40, 60]. Atlikus didelių atsitiktinių imčių tyrimus, dabartinės gairės rekomenduoja IKD implantuoti remiantis vien kairiojo skilvelio IF, nekreipiant dėmesio į tai, ar pacientas jau turėjo neilgalaikių skilvelinės tachikardijos epizodų, ir tai yra I klasės indikacija [61].

MADIT II studijos (angl. *Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial*) tyrėjai, išanalizavę išemine kardiomiopatija ir sutrikusia kairiojo skilvelio IF (<30 proc.) sergančių 720 pacientų, kuriems profilaktiškai implantuotas IKD, konstatavo reliatyviai sumažėjusį mirštamumą (31 proc.), tačiau negalima nepastebėti, jog tik 35 proc. atvejų IKD implantavimas buvo tinkamas gydymas, nes tik tokiai daliai pacientų pasireiškė rimtos skilvelinės aritmijos stebint pacientus trejus metus po implantavimo [62]. SCD-HeFT studija (angl. *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) [63] įrodė, jog implantavus IKD pacientų mirštamumas sumažėjo 23 procentais. Taigi turint MADIT II bei SCD-HeFT studijų rezultatus, kyla klausimas ar yra įmanomas efektyvesnis IKD implantavimo atrankos kriterijus. Čia nereikėtų pamiršti, jog tiek pati implantacijos procedūra, tiek laikotarpis po implantacijos taip pat turi savo riziką ir galimas komplikacijas. Be to, tai yra palyginti brangus gydymo metodas. Todėl, pagerinus pacientų, kuriems būtina implantuoti IKD, atranką,

ne tik sumažėtų komplikacijų rizika pacientui, bet ir galbūt pavyktų sutaupyti sveikatos priežiūros lėšų.

Daigo Nagahara ir bendraautoriai [28] analizavo, ar širdies adrenerginė inervacija yra susijusi su implantuoto IKD iškrovomis ir mirtinomis baigtimis. Pacientams, kuriems buvo implantuoti IKD, vėlyvo H/M rodikliai buvo mažesni nei pacientų, kuriems IKD nebuvo implantuoti (atitinkamai $1,75 \pm 0,44$ ir $2,02 \pm 0,40$, $p = 0,021$). Vėlyvas H/M buvo nepriklausomas mirtinos baigties rodiklis. Buvo pasiūlyta slenkstinė vėlyvo H/M rodiklio vertė 1,95, atrenkant pacientus, kuriems būtina implantuoti IKD. Mark J. Boogers ir bendraautoriai [9] pabandė įvertinti bendrosios ir regioninės širdies adrenerginės inervacijos vertę prognozuojant skilvelines aritmijas, kad būtų galima tinkamai parinkti pacientus, kuriems reikia implantuoti IKD. Išanalizavus išemine kardiomiopatija sergančių 116 pacientų duomenis, nustatyta, jog ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai bei denervacijos rodiklių skirtumas buvo nepriklausomi rodikliai, kuriais remiantis buvo galima tiksliai atrinkti pacientus IKD implantavimui. Pacientai prospektyviai, remiantis mediana, buvo suskirstyti į didelio KS denervacijos rodiklio (>26) ir mažo denervacijos rodiklio (≤ 26) grupes. Trejų metų kumuliacinis kardialinių įvykių dažnis pacientams, kuriems IKD implantavimas buvo tinkamas: 52proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas: 36 proc. iki 68 proc.) didelio vėlyvo denervacijos rodiklio grupės pacientams ir 5 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas: 0 proc. iki 11 proc.) mažo vėlyvo denervacijos rodiklio grupės pacientams. Šios studijos autoriai taip pat pasiūlė ir slenkstinę regioninės širdies adrenerginės inervacijos vertę – vėlyvą denervacijos rodiklį = 31. ROC kreivėse pateikiama gera prognozinė vėlyvo denervacijos rodiklio vertė (plotas po kreive: 0,87), 75 proc. jautrumu ir 82 proc. specifiškumu atrenkant pacientus, kuriems reikia implantuoti IKD. Stebint pacientus trejus metus po IKD implantavimo paaiškėjo, kad IKD implantavimas buvo veiksmingesnis didelio vėlyvo denervacijos rodiklio (> 31) pacientams nei mažo (≤ 31) – atitinkamai 9 proc. ir 66 proc., $p = 0,01$.

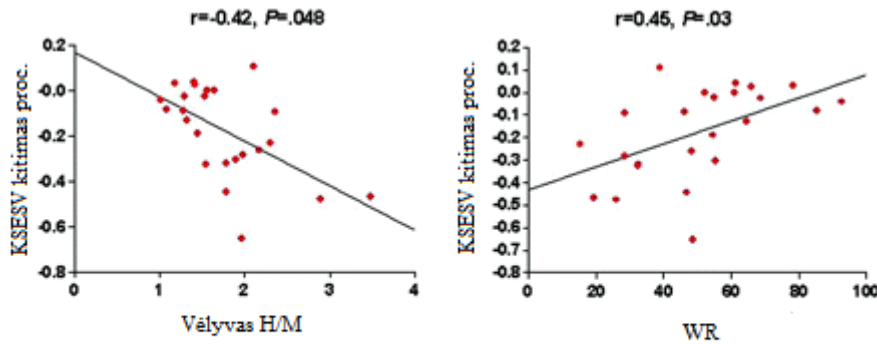
Kiti tyrėjai, kurie vertino IKD implantavimo tinkamumą [64], atlikdami 123I-MIBG scintigrafiją ir SPECT taip pat nustatė ryšį su širdies adrenerginės inervacijos bendraisiais ir regioniniais rodikliais: ankstyvu H/M rodikliu, ankstyvu ir vėlyvu denervacijos rodikliu. Pacientai, tinkamesni implantuoti IKD, turėjo žemesnius bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklius bei labiau išplitusią KS denervaciją.

2.5.3. Širdies resinchronizacinė terapija

Nepaisant naujų gydymo strategijų, dėl ribotų medicinos išteklių ir palyginti nedidelio skaičiaus širdies transplantacijos donorų, išlieka poreikis veiksmingesnių terapinių priemonių gydant ŠN sergančius pacientus. Širdies resinchronizacinė terapija (ŠRT) gali būti taikoma kaip OMT papildinys, tuo būdu optimizuojant gydymą tų pacientų, kurie serga dilatacine kardiomiopatija (KMP) ir kuriems QRS komplekso trukmė >120 ms, ypač tada, kai yra kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada ir ryškus ŠN [65, 66]. Daugumai pacientų ŠRT palengvina klinikinius simptomus [67–69], tačiau poveikis KS funkcijos pagerėjimui nėra toks akivaizdus [70, 71]. Turint žinių apie anksčiau aprašytų gydymo metodų santykį su širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo rodikliais, šiuo atveju taip pat kyla klausimas, ar yra koks ryšys tarp ŠRT atsako ir tinkameisingos paciento atrankos atlikti ŠRT bei širdies adrenerginės inervacijos bendrųjų ir regioninių rodiklių, atspindinčių širdies adrenerginės inervacijos būklę?

Y.M. Cha ir bendraautoriai tyrė ŠRT poveikį širdies adrenginei inervacijai [72] ir nustatė, jog pacientai, kurių klinikinis atsakas į ŠRT buvo geras, vėlyvas H/M rodiklis buvo didesnis – 2,11, nei tų pacientų, kurių klinikinis atsakas blogas – 1,48, $p = 0,003$, o WR buvo mažesnis atitinkamai 37 proc. ir 62 proc., $p = 0,003$. Dar daugiau širdies adrenerginė inervacija koreliavo su kairiojo skilvelio IF kitimais po ŠRT (12 pav.). Pacientai, kuriems kairiojo skilvelio IF 6 mėn. po ŠRT implantavimo padidėjo ≥ 15 proc., turėjo aukštesnius vėlyvo H/M rodiklius ir mažesnę WR. Kitaip tariant, pacientams,

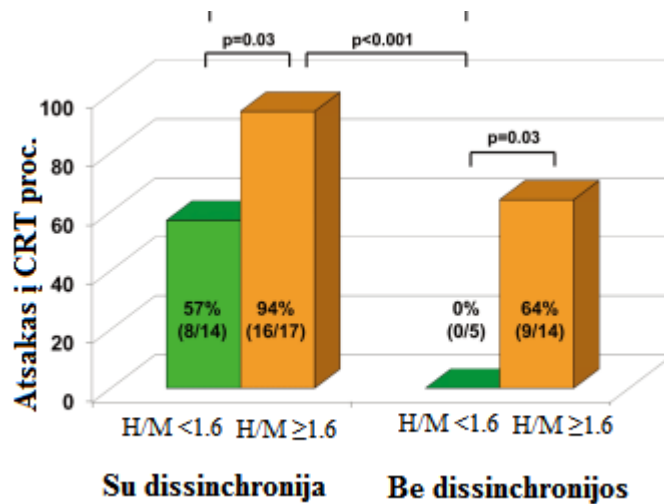
turintiems mažesnius adrenerginės inervacijos sutrikimus, kairiojo skilvelio IF gerėjo labiau.



12 pav. Širdies adrenerginės inervacijos ir kairiojo skilvelio IF kitimų koreliacija bazinio tyrimo metu ir praėjus 6 mėn. po ŠRT

(r – koreliacijos koeficientas, LVESV – kairiojo skilvelio galutinis sistolinis tūris, H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, WR – išsiplovimo rodiklis). Parengta pagal Cha YM, et al. Cardiac sympathetic reserve and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 339–44.

H.Tanaka ir bendraautoriai tyrė širdies adrenerginės inervacijos vertę prognozuojant atsaką į ŠRT bei vertino KS dissinchronijos poveikį širdies adrenginei inervacijai [73]. Prognozuojant atsaką į ŠRT, kaip slenkstinis širdies adrenerginės inervacijos rodiklis, atskiriantis pacientus, kurių adrenerginė inervacija smarkiai sutrikusi, buvo vėlyvas H/M rodiklis, kurio vertė remiantis ADMIRE HF studija buvo 1,60. Pacientams, kurių vėlyvas H/M buvo $\geq 1,60$, klinikinis atsakas į ŠRT buvo geresnis, šis rezultatas nepasikeitė ir suskirsčius pacientus į turinčiųjų dissinchroniją ir jos neturinčiųjų grupes (13 pav.).



13 pav. Atsako į ŠRT pasireiškimas, pacientus suskirstant į dissinchroniją turinčiųjų ir jos neturinčiųjų grupes. Dissinchroniją turinčių pacientų, kurių vėlyvas H/M rodiklis $\geq 1,60$, kairiojo skilvelio IF gerėjo (≥ 15 proc.) labiau.

Atsako dažnumas 94 proc.

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, ŠRT – resinchronizacinė terapija). Parengta pagal Tanaka H, et al. Ventricular Dyssynchrony on Cardiac Sympathetic Activity in Heart Failure Patients With Wide QRS Duration. *Circ J.* 2012; 76: 382–9.

Vertinant KS dissinchronijos poveikį širdies adrenergeinei inervacijai gauta, kad pacientų, sergančių ŠN ir turinčių KS dissinchroniją, vėlyvas H/M rodiklis buvo mažesnis nei pacientų be dissinchronijos – atitinkamai $1,62 \pm 0,31$ ir $1,82 \pm 0,36$ ($p = 0,04$), bei WR buvo didesnis – atitinkamai 50 ± 14 ir 42 ± 12 ($p = 0,04$).

Taigi apibendrinant jau minėtas bei kitas analogiškus rezultatus pateikiančias studijas, tiriančias atsako į ŠRT vertinimą [74] ir atsako į planuojamą taikyti ŠRT prognozinę vertę [75], galima teigti, jog širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas naudojant ^{123}I -MIBG yra jautrus atsako į ŠRT vertinimo metodas. Pacientams, kuriems atsakas į ŠRT teigimas, įvyksta širdies autonominės funkcijos susibalansavimas, kaip struktūrinė atgalinė remodeliacija, nuslopinanti simpatinį perdirginimą sergant ŠN [76]. Kita vertus, duomenys apie širdies adrenerginę inervaciją gali būti naudojami atrenkant pacientus, kuriems ŠRT duos numatomą klinikinį pagerėjimą ir kuriems tokio pagerėjimo gali nebūti. Tai leistų efektyviau planuoti ŠN

sergančių pacientų gydymą, atsisakant nereikalingų ir galbūt neefektyvių gydymo priemonių ir anksčiau įtraukiant pacientus į širdies transplantacijos recipientų sąrašus.

2.6. Technologiniai ypatumai

Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas atliekant širdies 123I-MIBG scintigrafiją turi labai daug technologinių principų, kurių panaudojimas ar nepanaudojimas labai paveikia tolesnį kiekybinių ir pusiau kiekybinių rodiklių skaičiavimą/vertinimą. Tyrimams, kurie apsiriboja vienu tyrimų centru, tokie technologiniai principai, be abejonės, yra svarbūs. Juos būtina aprašyti tyrimo metodologijoje, tačiau didelės įtakos galutinio rezultato pateikimui tie principai neturės. Problema iškyla, kai planuojamos daugiacentrės studijos. Jei tyrimų centrai nesuvienodintų savo technologinių parametru, kiekybinių rezultatų skirtumas, gautas skirtinguose centruose, labai paveiktų tyrimo rezultatus bei jais remiantis pateikiamas išvadas. Dar viena problema, susijusi su skirtingų technologinių parametru nustatymais, yra atliekamos studijų metaanalizės, kai bandoma apdoroti kelių centrų tyrimų rezultatus bei pateikti bendresnes išvadas. Kaip pažymi apibendrinančias publikacijas bei studijų apžvalgą atliekantys autoriai [77], technologiniai/metodologiniai klausimai atliekant scintigrafiją su 123I-MIBG dar nėra iki galo išspręsti. Analogiškas pastabas pateikia ir didelę patirtį šioje srityje turintys tyrėjai [78]: jie atkreipia dėmesį, jog tyrėjams, dirbantiems su 123I-MIBG, yra būtinos gairės, standartizuojančios visas tyrimo sekas, rekomenduoja naudoti tinkamus kolimatorius be išsibarstymo korekcijos, parenkant tinkamą vaizdų registravimo laiką, bei siūlo naudoti paprastą, bet patikimą pusiau kiekybinį vertinimą regioniniam širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimui pritaikant KS 17 segmentų modelį. Viena pirmųjų publikacijų, gana detaliai apžvelgiančių širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimo technologinius niuansus, buvo D.Agostini ir bendraautorių [79]. Čia yra pateikiami ne tik labai konkretūs siūlymai, kaip tinkamai atlikti

tyrimą, bet ir yra diskutuojama apie vienokių ar kitokių technologinių parametru įtaką vaizdo kokybei ir pateikiami siūlymai, kuris pasirinkimas galėtų būti tinkamesnis. 2010 metais A.Flots ir tyrėjų grupės publikacijoje [41] pateikiamas tyrimo standartizavimo siūlymas, apibendrinantis Europos branduolinės medicinos kardiovaskulinio komiteto (angl. *Cardiovascular Committee of the EANM*) ir Europos branduolinės kardiologijos tarybos (angl. *European Council of Nuclear Cardiology*) požiūrį į širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimą bei atspindintis rekomendacijas, kurios turi būti suderintos su gera klinicine praktika branduolinės medicinos ir nepažeisti nacionalinės ar tarptautinės teisės ar reguliavimo nuostatų. Mokslinėse publikacijose daugiausia duomenų yra sukaupta apie širdies adrenerginės inervacijos naudojant ^{123}I -MIBG dvimatės scintigrafijos vaizdų registravimą, įrašo parametru parinkimą, gautų vaizdų apdorojimą ir interpretaciją. Tai yra populiariausias širdies adrenerginės inervacijos tyrimo metodas, turintis jau patvirtintas atlikimo metodikas bei vertinimo kriterijus. Kiek mažiau duomenų yra sukaupta apie SPECT vaizdus, nes čia įsijungiant sudėtingesniems vaizdų registravimo protokolams atsiranda daugiau technologinių niuansų. Gautų SPECT vaizdų apdorojimas ir pusiau kiekybinis vertinimas yra bene daugiausia diskusijų keliantis klausimas.

2.6.1. Fizikinių parametru įtaka vaizdų registravimui

Širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimui yra naudojamas ^{123}I jodas. Šis radionuklidas savaiminio skilimo metu išspinduliuoja kelių energinių spektru gama fotonus. Pagrindinė gama fotonų emisija yra 159 keV, taip pat yra išspinduliuojami didelės energijos (>400 keV) gama fotonai, kurie sudaro 2,87 proc. visos emisijos. Žinant išspinduliuojamų gama fotonų energinį spektrą, atrodytų nesunku apsispręsti, kokio tipo kolimatoriai turėtų būti naudojami. Siekiant optimalios vaizdo kokybės bei mažesnės aukštos energijos gama fotonų įtakos vaizdo kiekybiniam vertinimui, pasirinkimas

naudoti vidutinės energijos kolimatorius atrodytų teisingiausias. Tačiau čia susiduriame su gana netikėta problema, kad branduolinė kardiologija dažnu atveju įvairiuose pasaulio centruose egzistuoja kaip savarankiškas vienetas, o branduolinėje kardiologijoje tyrimai dažniausiai yra atliekami naudojantis mažos energijos ar mažos energijos didelės skiriamosios gebos kolimatoriais. Tokie branduolinės kardiologijos centrai neturi vidutinės energijos kolimatorių. Tenkinantis turimais mažos energijos kolimatoriais ir buvo atlikta dauguma daugiacentrių studijų. Tačiau ir čia pasitaikė atvejų [27], kai iš atskirų centrų, nepaisant populiariausio mažos energijos didelės skiriamosios gebos kolimatoriaus, atkeliavo vaizdai, kurių registravimui buvo naudojami ir mažos energijos, ir vidutinės energijos kolimatoriai. Šie technologiniai skirtumai galėjo smarkiai paveikti galutinius rezultatus. Hein J.Verberne ir bendraautorių atliktoje studijoje [80], naudojant širdies fantomą, buvo tiriama ne tik kolimatorių pagal energijas įtaką galutiniam kiekybiniam H/M rodikliui, bet ir matuojami skirtumai pagal skirtingų gamintojų įrangą bei pritaikant trijų energinių langų gama fotonų sklaidos koregavimą. Gauti tyrimo rezultatai rodė, jog nepriklausomai nuo įrangos gamintojo kolimatoriaus pasirinkimas turėjo didelės įtakos tiek vaizdo kokybei, tiek kiekybiniam H/M rodiklio apskaičiavimui. Pritaikius trijų energinių langų gama fotonų sklaidos koregavimą mažos energijos kolimatoriui, kiekybiniai tyrimo rezultatai priartėjo prie vidutinės energijos kolimatoriaus rezultatų, tačiau pablogėjo vaizdo kokybė dėl registruotų impulsų skaičiaus sumažėjimo ir vaizde atsirado daugiau „triukšmo“. Toks vaizdo kokybės pasikeitimas klinikinėje praktikoje gali sunkinti tyrimo vertinimą. Išvadose tyrėjai kaip paprasčiausią ir labiausiai priimtina sprendimą nurodo vidutinės energijos kolimatoriaus pasirinkimą ir nesiūlo naudoti jokių gama fotonų sklaidos koregavimų. Yusuke Inoue ir bendraautorių atliktoje studijoje [81], analizuojant kolimatorių pasirinkimo įtaką ^{123}I -MIBG kiekybinių parametrų kvantinifikacijai, kaip tinkamiausias vėlgi buvo pasirinktas vidutinės energijos kolimatorius. O mažos ar vidutinės energijos kolimatoriaus naudojimas išvadose yra pateikiamas kaip priimtinas. Tačiau naudoti mažos energijos didelės skiriamosios gebos kolimatorių ar du

energinis langus nerekomenduojama. Širdies adrenerginės inervacijos daugiacentrių studijų rezultatų suvienodinimo sprendimo būdą pasiūlė Kenichi Nakajima, kartu su bendraautoriais [82] ištyręs sukurto kalibracinio fantomo vertę standartizuojant H/M rodiklio vertę. Šis H/M rodiklio standartizacijos metodas buvo pritaikytas dviem atvejais: Japonų branduolinės medicinos asociacijos (angl. *Japanese Society of Nuclear Medicine*) normalinei japonų ¹²³I-MIBG duomenų bazei ir daugiacentrei studijai, diferencijuojančiai Lewy kūnelių demenciją nuo Alzheimerio demencijos atliekant ¹²³I-MIBG tyrimą. Šios studijos metu buvo siekiama mažos energijos kolimatoriaus kiekybinius rezultatus suvienodinti su vidutinės energijos kolimatoriaus kiekybiniais rezultatais. Gauti rezultatai patvirtino H/M rodiklį standartizuojančio kalibracinio fantomo tinkamumą standartizuojant skirtingų kolimatorių duomenis.

2.6.2. Susilpninimo korekcija

Duomenų apie širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų susilpninimo koregavimui naudojamą kompiuterinį tomografą (KT) rasti nepavyko, nors miokardo perfuzijos scintigrafiniuose vaizduose susilpninimo korekcija su KT tampa jau įprastu tyrimo algoritmo papildymu [83] ir jau buvo įrodyta, jog kardiologinių tyrimų SPECT kokybė pagerėja pritaikius susilpninimo korekciją [84], todėl gerėja ir paties tyrimo vertinimas, tyrėjui paliekant mažesnę klaidos tikimybę. Turint sukauptą nemažą KT naudojimo miokardo perfuzijos scintigrafijos vaizdų susilpninimo korekcijai patirtį, vis daugiau tyrėjų pasisako už šios technologinės pažangos instrumento naudojimą regioninei širdies adrenerginei inervacijai tirti atliekant SPECT.

2.6.3. Normališkumo duomenų bazės

Standartizavus bendrosios adrenerginės inervacijos, atliekant dvimatę scintigrafiją su ¹²³I-MIBG, tyrimą ir labai plačiai išanalizavus galimus šių rodiklių pritaikymus klinikinėje praktikoje, kitas žingsnis buvo pereiti prie moderniausių scintigrafinių tyrimo metodų tiriant regioninę širdies adrenerginę inervaciją ¹²³I-MIBG SPECT metodu. Nesigilinant į paties tyrimo technologines grandis ir metodologiją (apie tai buvo kalbėta ankstesniame skyriuje), didelis iššūkis klinikinėje praktikoje buvo vertinti pačius trimačius KS adrenerginės inervacijos vaizdus. Reikėtų priminti, jog dėl greta esančių kitų organų (kepenys, plaučiai), kuriuose telkiasi ¹²³I-MIBG, yra galimi artefaktai, darantys įtaką vertinant regioninius širdies adrenerginės inervacijos sutrikimus: apatinės sienelės (artefaktai nuo kepenų), priekinės šoninės sienelės (artefaktai nuo plaučių). Taip pat priklausomai nuo paciento amžiaus ir lyties yra gana ženklių fiziologinių regioninių ¹²³I-MIBG telkimosi netolygumų, kuriuos nepatyręs tyrėjas galėtų įvertinti kaip „tikrus“ denervacijos plotus. Dėl šios priežasties, pusiau kiekybiškai vertinant regioninę širdies adrenerginę inervaciją akimis – vizualiai, bene svarbiausias teisingos pakitimų interpretacijos garantas yra tyrėjo patirtis. Siekiant kuo labiau supaprastinti SPECT vaizdų vertinimą klinikinėje praktikoje, miokardo perfuzijos scintigrafijos tyrimui buvo pasiūlytos SPECT normališkumo duomenų bazės su automatine kvantifikacine programine įranga [85]. Šis sprendimas labai supaprastino miokardo perfuzijos scintigrafijos vaizdų vertinimą bei suteikė tyrėjui galimybę patikrinti savo pusiau kiekybinio vertinimo rezultatus su automatiškai generuojamais kiekybiniais rezultatais. Prisiminus su ¹²³I-MIBG SPECT vertinimu susijusius klausimus, būtų racionalu manyti, jog regioninės širdies adrenerginės inervacijos SPECT normališkumo duomenų bazė bei tokių programinių paketų kaip *Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT* naudojimas klinikinėje praktikoje galėtų gerokai supaprastinti širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų vertinimą

ir padėtų labiau standartizuoti patį vertinimo procesą, kas galėtų būti svarbu atliekant daugiacentrę studiją. Shinro Matsuo ir bendraautorai [86], surinkę devynių Japonijos medicinos centrų kardiologiškai sveikų pacientų duomenis, sukūrė normališkumo duomenų bazę, tinkamą naudoti kompiuterinėse kvantifikacinėse programose. Gauti širdies adrenerginės inervacijos normališkumo žemėlapiai skyrėsi nuo japonų miokardo perfuzijos normališkumo žemėlapių. Taip buvo patvirtinta tyrėjo patirties svarba pusiau kiekybiškai vertinant ¹²³I-MIBG SPECT vaizdus, nes jie skiriasi nuo miokardo perfuzijos SPECT vaizdų. Tačiau ¹²³I-MIBG SPECT normališkumo žemėlapiai vyrų ir moterų skyrėsi. Kenichi Nakajima, atlikęs japonų normališkumo žemėlapių peržiūrą [87], pateikė išvadą, kad tokių normališkumo žemėlapių sukūrimas yra svarbus, ypač atkreipdamas dėmesį į tai, kad turėtų būti sukurta populiacijai specifinė duomenų bazė. Šiam jo teiginiui pritaria K.Nakajima ir bendraautorių atlikta studija [88], kurioje ištyrus JAV ir Japonijos miokardo perfuzijos SPECT normališkumo duomenų bazes nustatyta, kad jos tarpusavyje skiriasi. Dėl šios priežasties labai svarbu naudoti populiacijai specifines normališkumo duomenų bazes.

2.7. Klinikinės indikacijos

Klinikinėje praktikoje išlieka labai aktualus klausimas, dėl kokių ligų išsivysčius ŠN širdies adrenerginės inervacijos ¹²³I-MIBG vaizdinimas yra tinkamas ar reikalingas? Hitoshi Nagamatsu ir bendraautorių atliktoje studijoje [25] mėginta įvertinti širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognozinę vertę įvairioms širdies ligoms, sukeliančioms ŠN. Išanalizavus 565 pacientų sergančių IŠL, hipertrofine kardiomiopatija (KMP), dilatacine KMP, hipertenzine širdies liga, tūrio perkrovimo/vožtuvine širdies liga, mitralinio vožtuvo nesandarumu, aortinio vožtuvo nesandarumu, slėgio perkrovimo vožtuvine širdies liga, mitralinio ir aortos vožtuvų stenoze, duomenis paaiškėjo, kad, vertinant kardialinių įvykių pasireiškimo ir kardialinės mirties tikimybę, širdies bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai – vėlyvas H/M

ir WR – gerai prognozavo ŠN eigą esant dilatacinei KMP ir IŠL. Tuo tarpu esant hipertenzinei širdies ligai, tūrio perkrovimo/vožtuvinei širdies ligai, slėgio perkrovimo vožtuvinei širdies ligai, širdies 123I-MIBG rodiklių prognozinė vertė neįrodyta. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas taip pat turėjo ryšį su širdies pažeidimu esant Čargo ir Štraus (Churg-Strauss) sindromui bei gerai prognozavo pacientų rehospitalizaciją dėl kardiologinių problemų [89]. Esama ir klinikinių duomenų apie širdies adrenerginės inervacijos tyrimo naudojant 123I-MIBG pritaikymą pediatrijoms pacientams [90], sergantiems dilatacine KMP, gydymo karvedilolu atsakui vertinti bei pateikiama užuominų apie tai, jog esant pažengusiai dilatacinei KMP atsako į gydymą karvedilolu gali ir nebūti. Šiuo metu vienintelėse Europos branduolinės medicinos asociacijos (EANM) parengtose pasiūlymo standartizuoti širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su 123I-MIBG gairėse nėra įtrauktos klinikinės indikacijos, širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo nauda ir trūkumai, taip pat nenagrinėjama ekonominė nauda ir efektyvumas.

2.8. Klinikinis apibendrinimas

Apibendrinant jau pristatytą literatūrą galima teigti, jog širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimas yra informatyvus neinvazinis tyrimo metodas, tinkamas tirti pacientus, sergančius ŠN. Šio tyrimo vertę gerai iliustruoja galėjimas prognozuoti ŠN eigą, tyrimą atliekant stabilium ŠN sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo to, ar pacientas jau yra gydomas, ar jam gydymo taktika dar tik planuojama. Įrodytas adrenerginės inervacijos ryšys su aritmijų pasireiškimu sergant ŠN pastūmėja šį tyrimą prie labiau praktinės paskirties. Taip yra sukuriamas dar vienas nepriklausomas rodiklis, kuris kartu su kitais klinikiniais kardiologiniais ŠN rodikliais labai patikimai padeda atrinkti pacientus IKD implantavimui. Širdies adrenerginės inervacijos bendrųjų ir regioninių denervacijos rodiklių silpna koreliacija ar jokios koreliacijos nebuvimas su klinikiniais, biocheminiais ar kitais kardiologinio

vaizdinimo tyrimais sustiprina ¹²³I-MIBG vaizdinimo vertę dėl to, kad jis atspindi biocheminius procesus, vykstančius širdies adrenerginės inervacijos nervų galinėse sinapsėse. Šiuo lygmeniu ¹²³I-MIBG tyrimas leidžia nesunkiai pastebėti širdies adrenerginės inervacijos sutrikimus, o štai klinikiniai, biocheminiai, funkciniai ŠN tyrimai yra nepalyginti inertiškesni ir progresuojant ŠN kinta ne taip reaktyviai. Dėl šios priežasties jie ne taip informatyviai atspindi „dabarties“ situaciją.

Be abejonės, metodologiškai didžiausias įdirbis yra pasiektas nagrinėjant bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklius – ankstyvą ir vėlyvą H/M bei WR, nes tiek pats tyrimo atlikimas (nepaisant technologinių niuansų), gautų vaizdų apdorojimas kiekybiniais rodikliams gauti bei gautos informacijos interpretacija yra bene aiškiausia ir turi didžiausią atkuriamumą [9]. Kiek keblesnė situacija yra su regionine širdies adrenergine inervacija. Nors metodologine prasme klinikinė praktika nusistovėjo, tačiau išlieka galutinai neišspręstas gautų vaizdų apdorojimas (susilpninimo korekcijos panaudojimas, gama fotonų sklaidos koregavimas ir pan.), kiekybinis ¹²³I-MIBG SPECT vaizdų vertinimas.

Kita labai svarbi įžvalga yra ta, jog palyginti nedaug klinikinių studijų vertino ir bendrosios, ir regioninės adrenerginės inervacijos rodiklius. Kaip parodė patirtis, vertinat tik bendrosios inervacijos rodiklius, neturima informacijos apie regioninę inervaciją, o vertinant izoliuotai regioninę inervaciją prarandami bendrosios denervacijos duomenys ir galima suklysti. Tampa nebeaišku, kai pakitimuose dominuoja ne regioninė denervacija, bet bendroji (tolygi) denervacija, kurios įvertinti negalime. Todėl, mūsų nuomone, atliekant tolesnius širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimus, svarbu surinkti informaciją tiek apie bendrąją, tiek apie regioninę širdies adrenerginę inervaciją.

Artimiausiu metu tyrimų naudojant ¹²³I-MIBG turėtų padaugėti, nes nuo 2013 metų JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino ¹²³I-MIBG širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimui pacientams, sergantiems

ŠN, ir JAV mokslinėje erdvėje susidaręs „vakuumas“ atliekant tyrimus ir kliniškes studijas su ^{123}I -MIBG greitu laiku bus užpildytas.

3. METODIKA

Aprašomas tyrimas – širdies adrenerginės inervacijos atliekant širdies 123I-MIBG dvimatę ir SPECT scintigrafiją prospektyvus tyrimas, siekiant prognozuoti širdies nepakankamumo eigą ir atsaką į pasirinktą terapinę priemonę. Vertinant širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimo prognozinę vertę, buvo analizuojami bendrosios ir regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodikliai: ankstyvas ir vėlyvas H/M rodikliai, WR rodiklis, ankstyvas ir vėlyvas širdies denervacijos rodiklis, šių rodiklių skirtumas, ankstyvas bei vėlyvas širdies denervacijos išplitimas KS procentais bei šių rodiklių skirtumas. Klinikinė ŠN eiga vertinta remiantis biocheminiais kardiologiniais rodikliais – BNP, funkciniais kardiologiniais rodikliais – kairiojo skilvelio IF, kairiojo skilvelio galutiniu diastoliniu diametru (KSGDD) ir VO₂ max, bei šių rodiklių kitimais ir NYHA funkcinės klasės kitimais tyrimo atlikimo ir klinikinio stebėjimo metu.

Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus (www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf). Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-06-342-83 (žr. priedą).

3.1. Tiriamųjų grupė

Pacientai

Tyrimo dalyvavo Vilniaus universiteto ligoninių Santariškių klinikose gydomi bei ambulatoriškai prižiūrimi pacientai, kurie atitinka pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijus. 123I-MIBG scintigrafija buvo atliekama ir klinikiniai duomenys renkami radiologijos ir branduolinės medicinos centre nuo 2010 m. spalio iki 2014 m. gegužės mėn. Širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimas buvo atliktas 116 pacientų: 92 pacientams, sergantiems ŠN, bei 24 kontrolinės grupės pacientams.

Pacientų įtraukimo kriterijai

1. Sergantys II–IV NYHA funkcinės klasės širdies nepakankamumu.
2. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimo metu ligos būklė stabili.
3. Sutrikusi sistolinė (kairiojo skilvelio IF < 45 proc.) ir (ar) diastolinė funkcija ir yra numatoma taikyti įprastinį ŠN gydymo algoritmą.
4. Pacientas sąmoningas ir galės tinkamai pasirengti tyrimui bei tyrimo metu išgulėti gama kameroje apie 40 minučių.
5. Raštiškai sutiko dalyvauti šiame biomediciniame tyrime.

Pacientų neįtraukimo kriterijai

1. Atlikta širdies transplantacijos operacija.
2. Tyrimo atlikimo metu liga kardiologiškai vertinama kaip dekompensuota arba yra nestabilus širdies nepakankamumas.
3. Žinoma Lewy kūnelių demencija.
4. Nesutinka dalyvauti tyrime ir nepasirašė informuoto asmens sutikimo formos.
5. Alergija radiofarmaciniam preparatui.

Iš 92 ŠN grupės pacientų penki iš tyrimo pašalinti, nes nutraukė apsilankymus pas klinikinį kardiologą, todėl nebuvo galimybės adekvačiai stebėti ligos eigos. Vertinant širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG vaizdinimo vertę prognozuojant nepalankios eigos kardialinius įvykius ir kardialinę mirtį, iš viso buvo analizuojami 87 pacientų (65 vyrų (74,7 proc.) ir 23 moterų (25,3 proc.)) širdies adrenerginės inervacijos rodiklių duomenys ir klinikinių kardiologinių ŠN rodiklių duomenys. Kardialiniai įvykiai buvo vertinami kaip nepalankios eigos, kai paciento klinikinė būklė pablogėjo ir būklei stabilizuoti jis buvo hospitalizuotas arba kai padidėjo NYHA funkcinė klasė. Kardialinė mirtis buvo nustatoma pagal įrašus elektroninėje paciento ligos istorijoje.

Vertinant 123I-MIBG tyrimo prognozinę vertę gydymo atsakui iš 87 pacientų atrinkti 67 pacientai, kurių QRS trukmė > 120 milisekundžių ir kurie buvo

tinkami kandidatai ŠRT gydymui implantuojant biventrikulinius kardiostimuliuojančius. Šių pacientų širdies adrenerginės inervacijos rodiklių duomenys buvo analizuojami prieš numatomą gydymo taktiką, t.y. atlikus bazinį tyrimą.

Kontrolinės grupės pacientai

Pacientai, kuriems pagal kliniškes indikacijas VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose buvo atliekama viso kūno 123I-MIBG scintigrafija dėl įtariamo adrenerginės kilmės navikinio proceso.

Įtraukimo kriterijai

1. Pacientai raštiškai sutiko dalyvauti šiame biomediciniame tyrime.
2. Neturi jokios kardiologinės ligos anamnezės ir kardiologinių skundų.
3. Atlikus viso kūno 123I-MIBG scintigrafiją, buvo paneigtas adrenerginės kilmės navikinis procesas.

Neįtraukimo kriterijai

1. Nesutikimas dalyvauti šiame biomediciniame tyrime.
2. Kardiologinė ligos anamnezė.
3. Žinoma Lewy kūnelių demencija.
4. Atlikus viso kūno 123I-MIBG scintigrafiją, patvirtintas adrenerginės kilmės navikas: feochromocitoma, paraganglioma.

Kontrolinėje grupėje iš 24 pacientų 13 pacientų duomenys nebuvo įtraukti dėl regioninės adrenerginės inervacijos tyrimo metu nustatytų denervacijos defektų (buvo traktuojama kaip patologiniai radiniai). Šiems pacientams buvo rekomenduojama kardiologo konsultacija dėl galimos širdies ligos. Iš viso kontrolinėje grupėje buvo analizuojami 13 pacientų (2 vyrų ir 11 moterų) širdies adrenerginės inervacijos rodiklių duomenys.

Nė vienas pacientas nebuvo pašalintas iš tyrimo dėl techninių priežasčių ar nepakankamo širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo vaizdų kokybės.

Tyrimo dalyvių konfidencialumas garantuojamas. Jokiuose biomedicininio tyrimo dokumentuose (išskyrus asmens sutikimo formą) tiriamųjų vardai ir pavardės nebuvo nurodomi. Publikuojant tyrimo rezultatus, jokia informacija, pagal kurią būtų galima nustatyti tyrime dalyvaujančius asmenis, neskelbiama. Koduota informacija apie tiriamųjų sveikatą taip pat neprieinama kitiems asmenims, išskyrus šio biomedicininio tyrimo tyrėjus bei Lietuvos Respublikos įstatymų nustatyta tvarka.

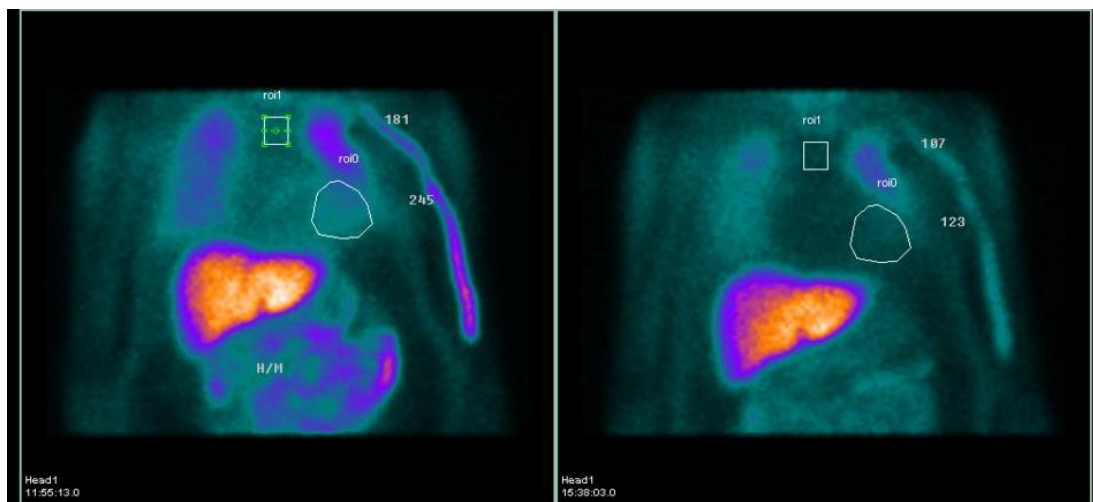
Tiriamoji medžiaga rinkta nuo 2011 m. birželio iki 2014 m. balandžio mėn. VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centro Branduolinės medicinos skyriuje.

3.2. Tyrimo protokolo bendroji schema

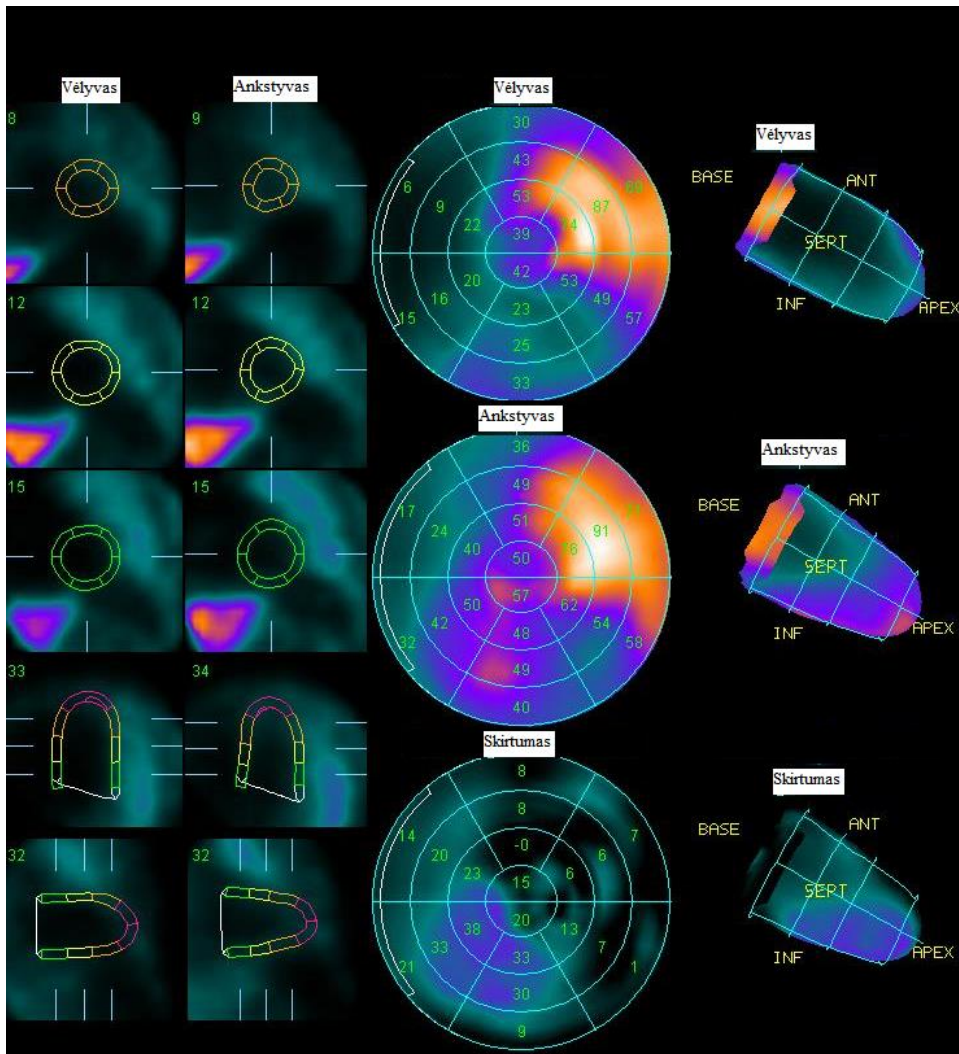
Visiems tyrime dalyvavusiems ŠN sergantiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo apskaičiuoti bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai: ankstyvi ir vėlyvi H/M rodikliai bei WR rodiklis. Visiems kontrolinės grupės pacientams regioninė širdies adrenerginė inervacija buvo vertinama kaip tolygi, be regioninių adrenerginės inervacijos sutrikimo defektų. Dėl šios priežasties tolesniam palyginimui su ŠN grupės pacientais buvo naudojami tik bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklių duomenys.

Regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodikliai: ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai, denervacijos rodiklių skirtumas, ankstyvas ir vėlyvas denervacijos išplitimas procentais, denervacijos išplitimų procentų skirtumas, buvo apskaičiuoti tik 59 pacientams, sergantiems ŠN. Nepavykus kokybiškai rekonstruoti širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų ir (ar) kokybiškai įvertinti denervacijos išplitimą ir gilumą, 28 pacientų regioninė širdies adrenerginė inervacija nebuvo įvertinta. Pagrindinės negalėjimo įvertinti SPECT vaizdų priežastys buvo smarkiai sutrikusi bendroji širdies adrenerginė

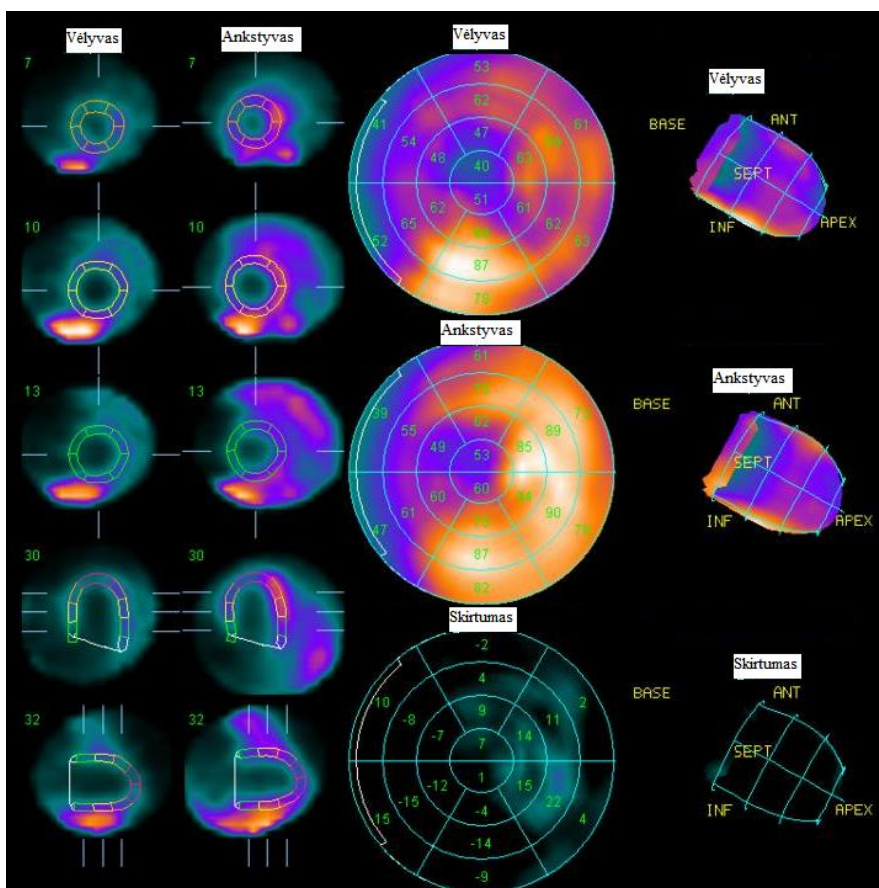
inervacija ir (ar) palyginti didelis fiziologinis ¹²³I-MIBG susitelkimas kepenyse ar plaučiuose. Dėl šios priežasties, esant intensyviai ekstrakardinaliam ¹²³I-MIBG telkimuisi, nebuvo galima kokybiškai ar teisingai įvertinti regioninius adrenerginės inervacijos sutrikimus (25 a, 25 b ir 26 pav.).



25 a pav. Smarkiai sutrikusi bendroji širdies adrenerginė inervacija

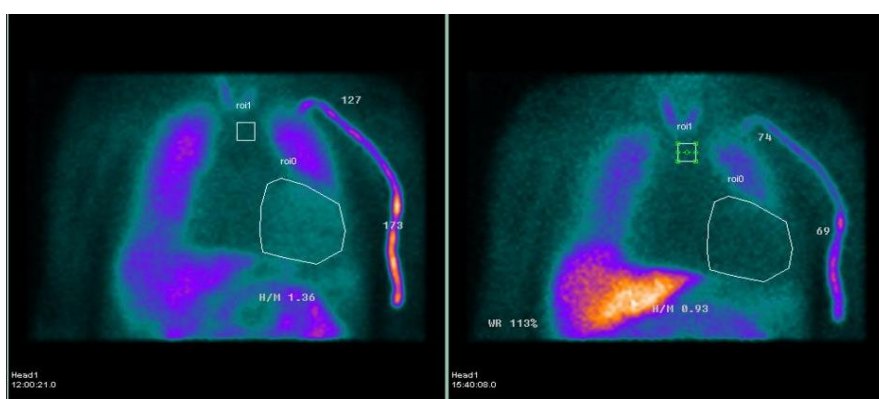


25 b pav. Santykinai intensyvesnis ^{123}I -MIBG telkimas plaučiuose, atenuacijos artefaktas kairiojo skilvelio priekinėje šoninėje sienelėje dėl intensyvesnio ^{123}I -MIBG telkimosi plaučiuose

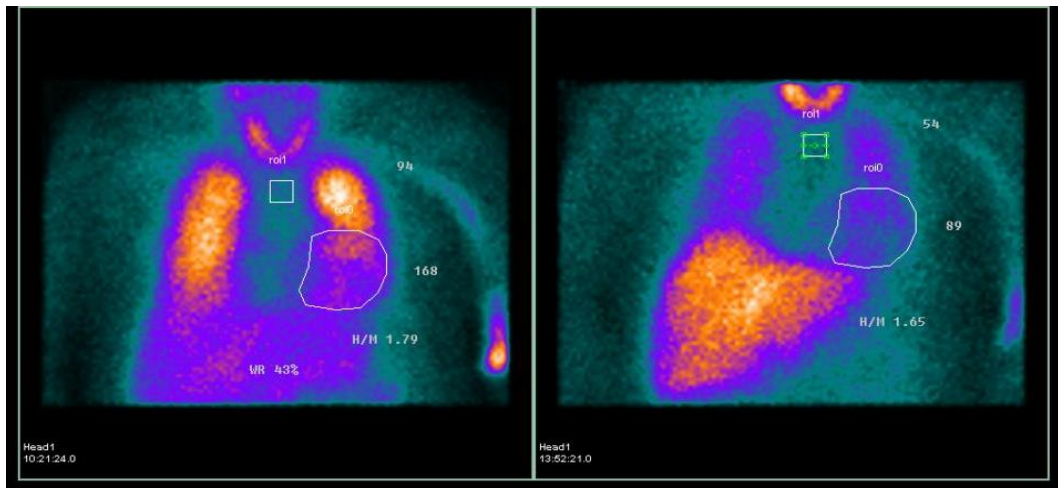


26 pav. Atenuacijos artefaktas kairiojo skilvelio apatinėje sienelėje dėl intensyvaus ^{123}I -MIBG telkimosi kepenyse

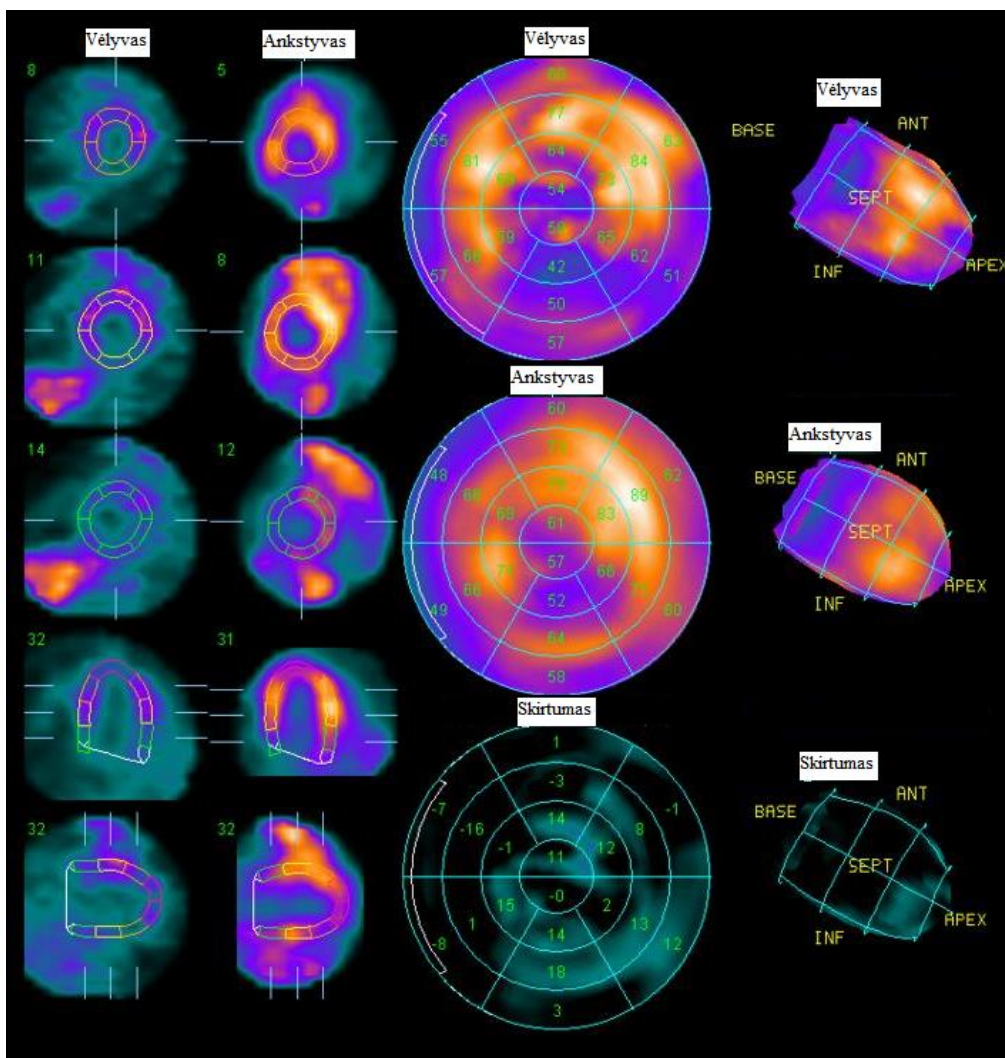
Menka bendroji adrenerginė inervacija neleido kokybiškai rekonstruoti ir reorientuoti SPECT vaizdų, dėl to SPECT vaizdų vertinimas tapo netikslus ar neįmanomas (27, 28 a ir 28 b pav.).



27 pav. Smarkiai sutrikusi bendroji adrenerginė inervacija: ankstyvas H/M 1,36, vėlyvas H/M 0,93, WR 113 %. Neįmanoma rekonstruoti SPECT vaizdų, nėra kairiojo skilvelio ribų orientyrų



28 a pav. Smarkiai sutrikusi bendroji širdies adrenerginė inervacija: ankstyvas H/M 1,79, vėlyvas H/M 1,65, WR 43 %



28 b pav. Netolygus/nehomogeniškas regioninis ^{123}I -MIBG susitelkimas kairiajame skilvelyje dėl menkos bendrosios adrenerginės inervacijos

Visi į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys ŠN, buvo stabilios būklės, jiems širdies adrenerginės inervacijos ¹²³I-MIBG tyrimo metu ± 2 sav. buvo atlikti kardiologiniai ŠN ligos išreikštumą nusakantys tyrimai: BNP, kairiojo skilvelio IF, KSGDD, VO₂ max, bei šie pacientai buvo įvertinti ir priskirti funkicinei NYHA klasei.

Visi tyrimo dalyviai buvo stebimi klinikinio kardiologo ambulatoriškai nuo 13 iki 27 mėn. po atlikto širdies ¹²³I-MIBG tyrimo – vidutiniškai $20,8 \pm 3,1$ mėn. Kliniškai buvo vertinamas ŠN pablogėjimas stebėjimo metu ir dėl to paciento hospitalizavimas pasireiškus galimiems nepalankios eigos kardiovaskuliniams įvykiams. Taip pat buvo vertinama paciento kardialinė mirtis.

Vetinant ¹²³I-MIBG tyrimo prognozinę vertę gydymo atsakui, klinikiniai kardiologiniai ŠN ligos sunkumą nusakantys tyrimai buvo atliekami širdies ¹²³I-MIBG tyrimo metu ± 2 sav. (bazinis tyrimas) ir praėjus 6 mėn. po atlikto širdies ¹²³I-MIBG tyrimo. Funkcinio pajėgumo pagerėjimas buvo vertinamas remiantis NYHA funkcinės klasės kitimais lyginant bazinį tyrimą ir praėjus 6 mėn. po atlikto širdies ¹²³I-MIBG tyrimo ir paskirto gydymo. Pacientai pagal klinikinę eiga suskirstyti į teigiamo klinikinio atsako – pacientai, kuriems terapinės priemonės davė teigiamą atsaką – NYHA funkcinė klasė sumažėjo ar liko stabili, ir blogos klinikinės eigos – pacientai, kuriems klinikinė eiga blogėjo – NYHA funkcinės klasės pablogėjimas ar įvyko mirtis. Mirties priežastis buvo nustatoma remiantis įrašais paciento elektroninėje ligos istorijoje.

3.2.1. Širdies ¹²³I-MIBG tyrimas

Noradrenalino analogo metajodobenzilguanidino (MIBG) dinamkai žmogaus organizme stebėti naudojamas ¹²³Jodas, skirtas MIBG žymėti. ¹²³Jodas yra γ spinduoelis. Savaiminio skilimo metu išspinduliuojamų γ fotonų

energija 159 keV (83,3 proc.), 529 keV (1,4 proc.), 505 keV (0,32 proc.).
Fizikinis ^{123}I pusėjimo laikas yra 13,3 val.

^{123}I Jodu žymėto MIBG pacientui yra suleidžiama į veną ir vėliau registruojami radiofarmacinio preparato susitelkimo ir pasiskirstymo organizme vaizdai.

Pagrindinis branduolinės medicinos instrumentas, registruojantis γ fotonus, yra gama kamera (14 pav.).



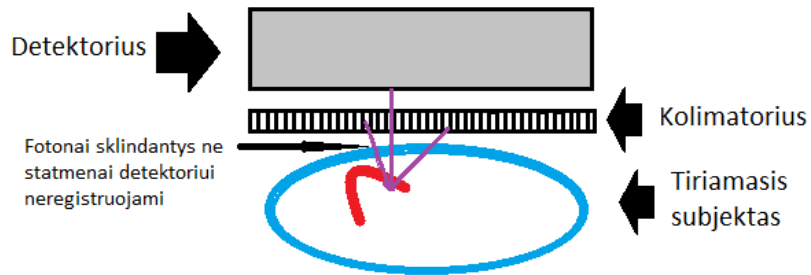
14 pav. Dviejų detektorių rotacinė gama kamera

Gama kamerą sudaro:

1. Stalas, ant kurio yra pozicionuojamas tiriamas pacientas.
2. Detektoriai γ fotonams registruoti.
3. Fotodaugintuvai γ fotonų sukeltiems šviesos blyksniams (scintiliacijoms) konvertuoti į elektrinį impulsą.
4. Kolimatoriai γ fotonams filtruoti.
5. Kompiuteris elektriniam impulsui konvertuoti į vaizdą ir pateikti ekrane.

Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimui Vilniaus universiteto ligoninių Santariškių klinikose naudota dviejų detektorių rotacinė gama kamera „GE Infinia“ (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Iš tiriamojo subjekto sklindančių γ fotonų filtravimui, paliekant tik statmenus gama kameros detektoriumi γ fotonus, naudojamos lygiagrečių angų perforuotos švino plokštės – kolimatoriai (15 pav.).

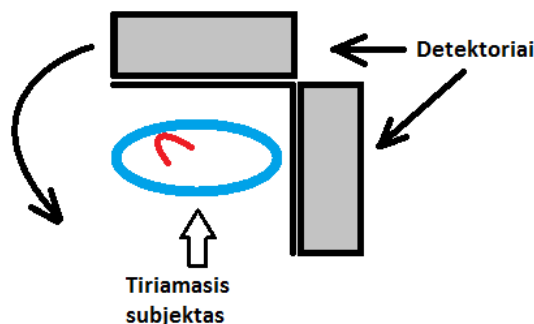


15 pav. Kolimatoriaus γ fotonų filtravimo efektas

Gama kameros detektoriai registruoja γ fotonus, išspinduliuojamus savaiminio skilimo metu. Sąveikaujant γ fotonams su detektoriumi scintiliaciniais davikliais bei naudojant fotodaugintuvus yra gaunamas elektrinis impulsas, kuris yra konvertuojamas į skaitmeninį vaizdą, kuris yra pateikiamas ekrane.

Registruojant dvimačius (plokštuminius) tiriamosios srities vaizdus gama kameros detektorius yra pozicionuojamas ties tiriamąją sritimi ir kelias minutes yra registruojami scintigrafiniai vaizdai. Tiriamosios srities vaizdai pateikiami ekrane kaip statiniai dvimačiai vaizdai.

Registruojant ^{123}I -MIBG vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT) tiriamosios srities vaizdus, gama kameros detektoriai yra suvedami į „L“ konfigūraciją (90° kampu) ir tyrimo metu sukasi 180° kampu prieš laikrodžio rodyklę nuo dešinės priekinės įstrižinės projekcijos iki kairės nugarinės įstrižinės projekcijos (16 pav.). Sukimosi metu gama kameros detektoriai vaizdus registruoja 64 skirtingose projekcijose – po 30 sekundžių per projekciją. Apdorojus gautus scintigrafinius SPECT vaizdus, ekrane yra pateikiami trimačiai (erdviniai) tiriamosios srities ar tiriamojo objekto (kairiojo skilvelio) vaizdai.



16 pav. Dviejų detektorių, rotacinės gama kameros veikimo principas

Paciento paruošimas tyrimui

Prieš tyrimą pacientas informuojamas apie numatomą tyrimą, jo trukmę, naudojamą priemonę. Jam skiriami skydliaukę blokuojantys vaistai, siekiant apsaugoti skydliaukę nuo galimo laisvo ^{123}I jodo ^{123}I -MIBG tirpale. Skydliaukės blokavimas atliekamas skiriant kalio perchlorato (500 mg suaugusiesiems). Jei pacientas nėra alergiškas jodui, skiriama geriamojo kalio jodido tirpalo ar Liugolio tirpalo (130 mg jodo ekvivalento), vadovaujantis EANM gairėmis.

Radiofarmacinio preparato dozavimas

^{123}I -MIBG tirpalas per intraveninio kateterio kaniulę lėtai švirkščiamas į poodinę veną (radiofarmacinio preparato injekcijos trukmė 1–2 min.). Tyrimo metu skirta vidutinė 225 ± 17 MBq aktyvumo ^{123}I -MIBG dozė.

Skenavimo gama kamera protokolas

Ankstysis skenavimas pradedamas praėjus 15 min. po intraveninės ^{123}I -MIBG injekcijos. Pirmiausia buvo atliekamas dvimatis krūtinės ląstos priekinės dalies skenavimas pacientui gulint ant nugaros, po to – krūtinės ląstos SPECT. Praėjus 4 val. po injekcijos kartojamas dvimatis (vėlyvas) krūtinės ląstos priekinės dalies skenavimas ir krūtinės ląstos SPECT (vėlyvas).

Dvimatis krūtinės ląstos skenavimas atliekamas 10 min. registruojant scintigrafinius krūtinės ląstos vaizdus pacientui, gulinčiam ant nugaros. Naudojama 256x256 taškų matrica.

Krūtinės ląstos SPECT atliekamas iš karto po dvimačio skenavimo. Naudojant dviejų detektorių rotacinę gama kamerą detektoriai suvesti į „L“ konfigūraciją (90° kampu). Skenavimo pradžia 45° dešinėje priekinėje įstrižinėje projekcijoje, detektoriams sukantis 180° iki 45° kampo – kairės užpakalinės įstrižinės projekcijos. Parenkama 64x64 taškų matrica. Bendras SPECT laikas neviršijo 25 min.

Dėl ^{123}I jodo išspinduliuojamų nedidelės dalies didelės energijos γ fotonų buvo naudojami vidutinės energijos kolimatoriai.

Susilpninimo korekcija kompiuteriniu tomografu SPECT vaizdų koregavimui nebuvo naudota.

Vaizdų rekonstrukcija

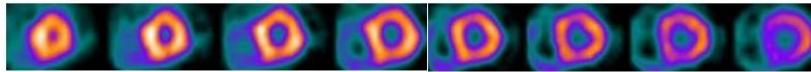
Širdies ^{123}I -MIBG ankstyvi (15 min. po injekcijos) ir vėlyvi (4 val. po injekcijos) krūtinės dvimačiai scintigrafiniai vaizdai tolesnės rekonstrukcijos nereikalauja.

Širdies ^{123}I -MIBG SPECT vaizdai prieš pateikiant tolesnei analizei buvo rekonstruoti panaudojant širdies SPECT vaizdų rekonstrukcinius algoritmus – *Cedars Sinai QPS* protokolus.

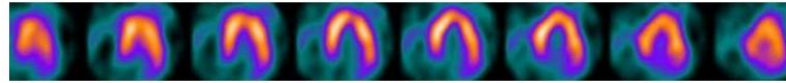
Širdies SPECT vaizdų rekonstrukcijai naudota kartotinė – iteratyvi rekonstrukcija naudojant OSEM/MLEM algoritmus.

Kairiojo skilvelio rekonstruotų pjūvinių vaizdų reorientacija į tris standartines širdies kairiojo skilvelio plokštumas (trumposios ašies, horizontalią ir vertikalią kairiojo skilvelio ilgosios ašies plokštumas) (17 pav.) atlikta rankiniu būdu.

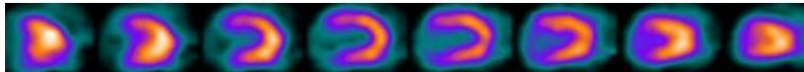
Trumposios ašies



Horizontalios ilgosios ašies

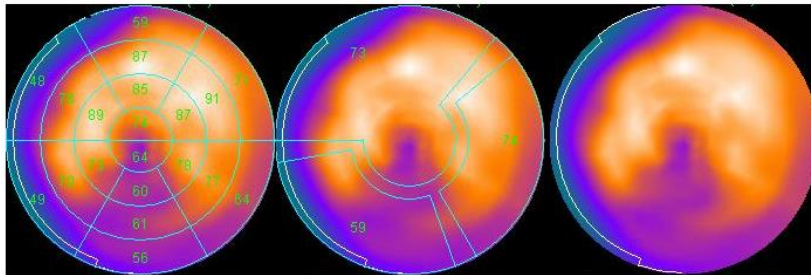


Vertikalios ilgosios ašies

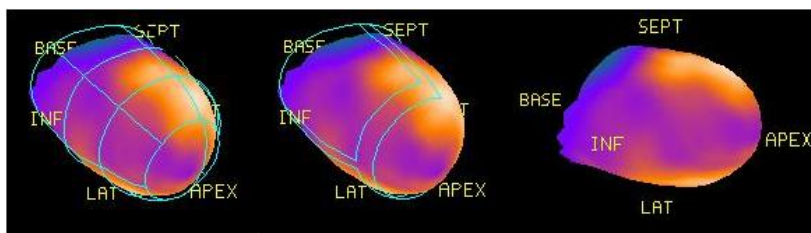


17 pav. Kairiojo skilvelio trijų standartinių plokštumų pjūviai

Rekonstruoti širdies kairiojo skilvelio scintigrafiniai vaizdai analizei taip pat buvo pateikiami plokštuminių žemėlapių (angl. *polar maps*) ir trimačių (tūrinių) vaizdų pavidalu (18 ir 19 pav.).



18 pav. Polinių diagramų kairiojo skilvelio scintigrafinis vaizdas



19 pav. Trimatis(tūrinis) kairiojo skilvelio scintigrafinis vaizdas

3.2.2. Širdies ¹²³I-MIBG vaizdų analizė

Širdies adrenerginės inervacijos scintigrafinių vaizdų tinkamai interpretacijai yra būtinas nuoseklus dvimačių ir SPECT vaizdų analizavimas:

1. Nerekonstruotų vaizdų analizė, įvertinant scintigrafinių vaizdų atlikimo kokybę, kairiojo skilvelio dydį, radiofarmacinio preparato susitelkimą gretimuose organuose: kepenyse, plaučiuose.

2. Dvimačių (plokštuminių) scintigrafinių vaizdų priekinės krūtinės ąstos dalies H/M santykio kiekybinis įvertinimas.

3. Standartinių kairiojo skilvelio plokštumų pjūvinių SPECT vaizdų, polinių diagramų ir trimačių scintigrafinių vaizdų analizė – pusiau kiekybinis vertinimas.

Širdies kairiojo skilvelio ¹²³I-MIBG susitelkimo kiekybinis įvertinimas dvimačiuose vaizduose atliekamas apskaičiuojant H/M rodiklį bei išsiplovimo – WR rodiklį.

H/M vidutinio susitelkimo santykis skaičiuojamas pagal 1 formulę.

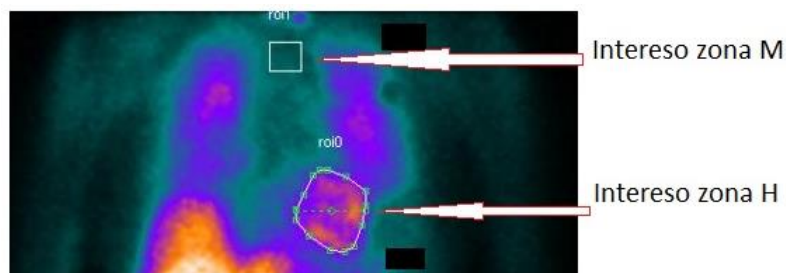
1 formulė. H/M skaičiavimas:

$$H / M = \frac{H}{M}$$

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, H – širdies impulsų skaičius, M – tarpuplaučio impulsų skaičius)

H/M santykis yra skaičiuojamas ankstyvuose ir vėlyvuose dvimačiuose vaizduose.

H/M santykio skaičiavimui dvimačiuose priekinės krūtinės ąstos scintigrafiniuose vaizduose apie kairįjį skilvelį yra nubrėžiama intereso zona H, o viršutiniame tarpuplautyje vidurio linijoje yra nubrėžiama 7x7 taškų intereso zona M (20 pav.). Santykio skaičiavimui naudojamas ¹²³I-MIBG susitelkimo kairiajame skilvelyje impulsų skaičius ir susitelkimo tarpuplautyje impulsų skaičius.



20 pav. H ir M intereso zonos

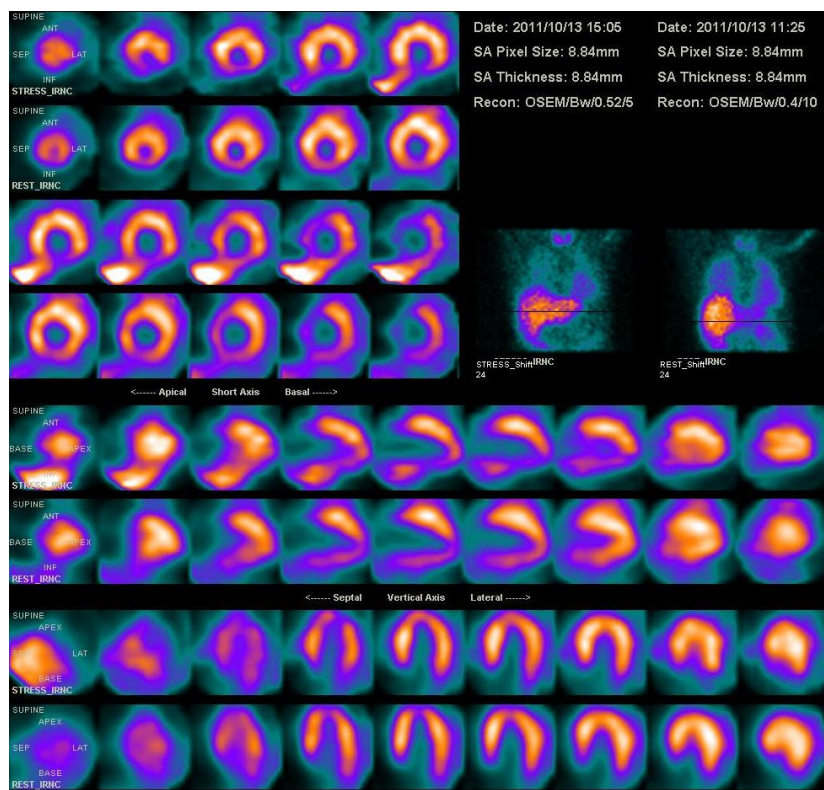
Turint ankstyvų ir vėlyvų scintigrafinių vaizdų H/M santykių skaitmeninę išraišką apskaičiuojamas WR rodiklis, įvertinant ^{123}J jodo fizikinio pusėjimo laiką ir foninį telkimąsi (2 formulė).

2 formulė. WR rodiklio skaičiavimas:

$$WR = \frac{(H \text{ ankstyvas} - M \text{ ankstyvas}) - ((H \text{ vėlyvas} - M \text{ vėlyvas}) \times 1,21)}{(H \text{ ankstyvas} - M \text{ ankstyvas})} \times 100$$

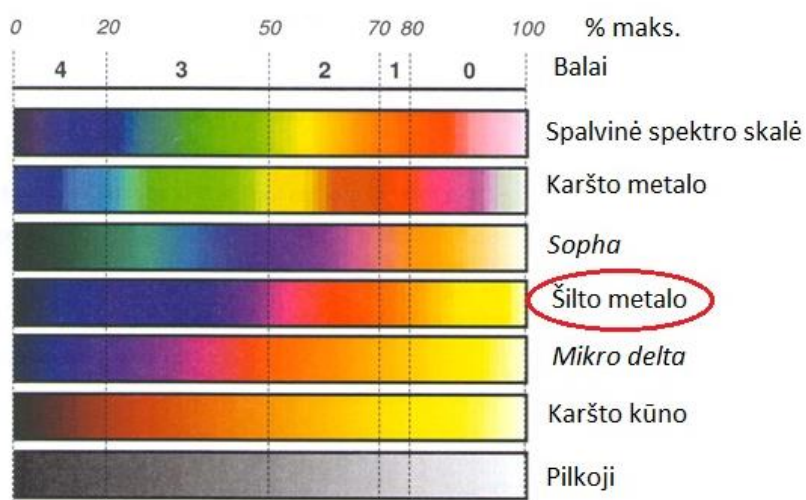
(WR – išsiplovimo rodiklis, H – širdies impulsų skaičius, M – tarpuplaučio impulsų skaičius)

Širdies ^{123}I -MIBG SPECT vaizdų analizei tomografiniai kairiojo skilvelio scintigrafiniai vaizdai pateikiami trijose tipinėse projekcijose: trumposios ašies, horizontalios ilgosios ašies ir vertikalios ilgosios ašies. Ankstyvi ir vėlyvi kairiojo skilvelio MIBG SPECT vaizdai pateikiami sulygiuoti. SPECT vaizdų analizei ekrane KS pateikiamas trijose tipinėse plokštumose (21 pav.).



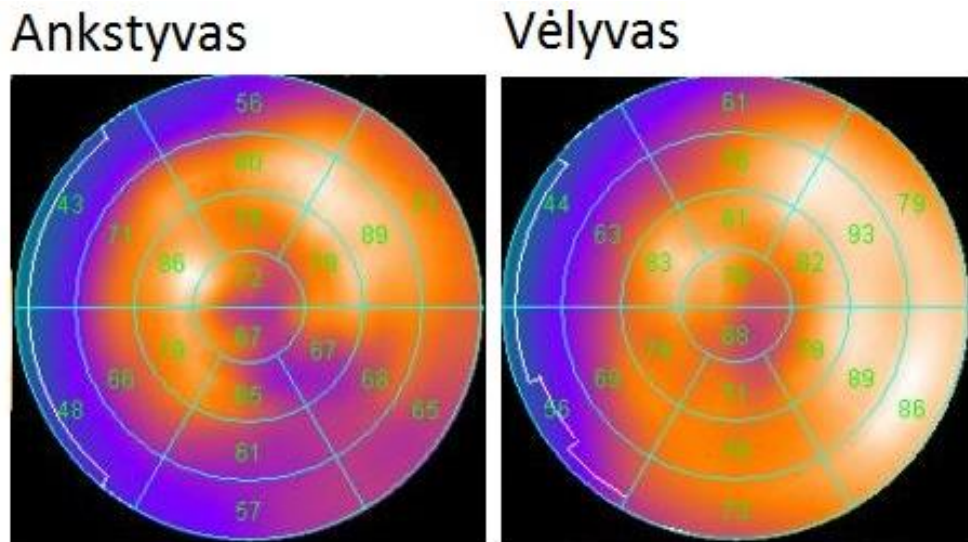
21 pav. 123I-MIBG SPECT pjūvinių vaizdų pateikimas ekrane

SPECT vaizdai analizuoti pagal nepertraukiamą „šilto metalo“ spalvų skalę (22 pav.), kuri yra naudojama ir miokardo perfuzijos SPECT vaizdų vertinimui.

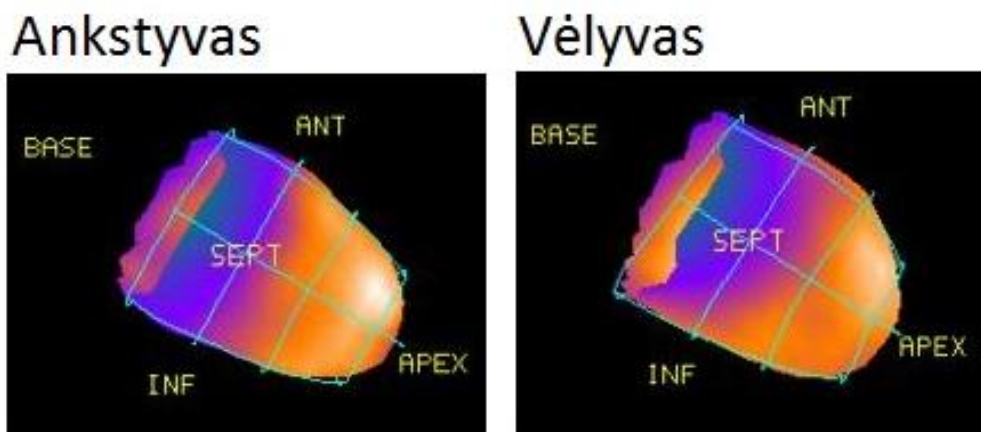


22 pav. Nepertraukiamos spalvų skalės

Širdies 123I-MIBG SPECT vaizdų plokštuminių žemėlapių (angl. *polar maps*) ir trimačiai (tūriniai) vaizdai palengvina širdies adrenerginės inervacijos tolygumo sutrikimo (denervacijos srities), sutrikusios adrenerginės inervacijos išplitimo ir lokalizacijos vertinimą (23 ir 24 pav.).



23 pav. Širdies 123I-MIBG SPECT plokštuminių žemėlapių vaizdai



24 pav. Širdies 123I-MIBG SPECT trimačiai (tūriniai) vaizdai

Širdies regioninės adrenerginės inervacijos sutrikimai buvo vertinti pasirinkus 17 segmentų kairiojo skilvelio modelį. Adrenerginės inervacijos sutrikimai kiekviename kairiojo skilvelio segmente, remiantis Amerikos širdies

asociacijos (AHA) rekomendacijomis [42], buvo vertinami pusiau kiekybiškai pagal 5 balų skalę: 0 – nesutrikusi adrenerginė inervacija, 1 – mažai sutrikusi adrenerginė inervacija, 2 – vidutiniškai sutrikusi adrenerginė inervacija, 3 – labai sutrikusi adrenerginė inervacija, 4 – adrenerginės inervacijos defektas. Ankstyvas ir vėlyvas širdies denervacijos rodikliai apskaičiuojami sudedant visus balus 17-oje segmentų atitinkamai ankstyvų ir vėlyvų SPECT vaizdų. Šių rodiklių skirtumas apskaičiuotas atimant iš ankstyvų vėlyvus denervacijos rodiklius. Ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai buvo konvertuoti į procentinę denervuoto kairiojo skilvelio išraišką, įtraukiant tiek denervuoto miokardo plotą (segmentais), tiek denervuoto miokardo išreikštumą segmente (balais). Skaičiavimas buvo atliekamas pagal 3 formulę.

3 formulė. Denervacijos išplitimo procentais skaičiavimas:

$$\text{denervacijos išplitimas \%} = \frac{\text{denervacijos rodiklis}}{68} \times 100\%$$

(68 yra maksimalus denervacijos rodiklis = 4 balai × 17 segmentų)

3.2.3. Klinikiniai širdies nepakankamumo tyrimai

Klinikinė pacientų, sergančių ŠN, būklė buvo vertinama per ± 2 savaites, atikus širdies 123I-MIBG scintigrafiją.

Biocheminiais tyrimais buvo vertinama BNP koncentracija kraujyje tyrimo metu ir dar kartą vertinta praėjus 6 mėn. po 123I-MIBG tyrimo bei kartota kitais atvejais pagal klinines indikacijas. Pacientai vėlesnei kintamųjų analizei pagal BNP koncentraciją kraujyje buvo skirstomi į grupes: < 100 pg/ml, 101–300 pg/ml, 301–600 pg/ml, 301–600 pg/ml, 601–900 pg/ml ir > 900 pg/ml.

Kardioechoskopijos metu vertinta kairiojo skilvelio IF bei KSGDD. Pagal kairiojo skilvelio IF pacientai vėlesnei kintamųjų analizei buvo skirstomi į dvi grupes: ≥ 40 proc. ir < 40 proc. Atliekamas kardiopulmoninis krūvio

mėginys išmatuojant VO_2 max. Šie tyrimai dar kartą buvo atliekami praėjus 6 mėn. po 123I-MIBG tyrimo bei kartojami pagal kliniškes indikacijas.

Širdies funkcinė klasė pagal NYHA buvo įvertinta 123I-MIBG tyrimo metu bei pakartotinai – praėjus 6 mėn. po 123I-MIBG tyrimo.

Kontrolinės grupės pacientams papildomi tyrimai po širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo nebuvo atliekami. Klinikinė ligos eiga buvo stebima pagal įrašus elektroninės ligos istorijos sistemoje.

3.3. Statistinė analizė

3.3.1. Statistinės imties apskaičiavimas

Planuojant tyrimus ir lyginant kelių grupių (sergančiųjų širdies nepakankamu ir kontrolinės grupės asmenų) H/M rodmenų skirtumus, apskaičiuota, kiek tiriamųjų turi būti kiekvienoje grupėje, kad tyrimo rezultatai būtų statistiškai reikšmingi. Taikyta 4 formulė.

4 formulė. Imties dydžio skaičiavimas:

$$n = \left(\frac{r + 1}{r} \right) \frac{\sigma^2 (Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{\left(\begin{array}{c} \text{vidurkių} \\ \text{skirtumas} \end{array} \right)^2}$$

(n – imties tūris (dydis), r – atvejo ir kontrolės grupių santykis, σ^2 – standartinis nuokrypis, Z_{β} – kriterijaus galia, $Z_{\alpha/2}$ – pasikliautinis intervalas)

Atvejo ir kontrolės santykis $r = 1$, pasirinkta kriterijaus galia yra 80 proc., todėl Z_{β} lygus 0,84, $Z_{\alpha/2}$ – pasikliautinis intervalas, kai reikšmingumo lygmuo 0,05, lygus 1,96.

Preliminarus širdies nepakankamumu sergančiųjų asmenų tyrimas ($n = 53$) parodė, kad H/M standartinis nuokrypis lygus 0,42. Kontrolinės grupės asmenų ir sergančiųjų širdies nepakankamumu vidurkių skirtumas nebuvo žinomas, todėl laikyta, kad jis lygus pusei standartinio nuokrypio ($= 0,21$).

Įrašius reikšmes į formulę gauta:

$$n = \left(\frac{1+1}{1}\right) \frac{0,42^2 (0,84+1,96)^2}{(0,21)^2} = 75$$

Apskaičiuota, kad kiekvienoje grupėje turi būti ne mažiau kaip po 75 tiriamuosius.

Siekiant išsiaiškinti H/M pokyčius tik sergantiesiems širdies nepakankamumu bei apskaičiuoti, kokia turi būti šios grupės tiriamųjų imtis, kad išvadas būtų galima laikyti statistiškai reikšmingomis, taikyta 5 formulė (Degutis, 1999).

5 formulė. Tiriamųjų imties skaičiavimas:

$$n = \frac{t^2 \cdot S^2}{\Delta^2}$$

(n – atvejų skaičius atrankinėje grupėje, t – Stjudento (t) pasiskirstymo koeficientas, S – imties vidutinis kvadratinis nuokrypis, Δ – leistinas netikslumas)

Stjudent (t) pasiskirstymo koeficientas rodo reikšmingumo lygmenį. Kai reikšmingumo lygis yra nuo 95 proc. (p = 0,05), t = 2.

Imties vidutinis kvadratinis nuokrypis S apskaičiuojamas pagal 6 formulę.

6 formulė. Imties vidutinio kvadratinio nuokrypio skaičiavimas:

$$S = \sqrt{\% * (100 - \%)}$$

(% – požymio paplitimas populiacijoje)

Mūsų pasirinktas požymis – smarkiai sumažėjęs H/M. Arnold ir bendraautoriai (2010) smarkiai sumažėjusį H/M (< 1,60) nustatė 21 proc. sergančiųjų širdies nepakankamumu.

Taigi, pritaikius 6 formulę, nustatyta S = 40,73.

Δ – yra skirtumas tarp atrankinės grupės ir generalinės visumos vidurkio, laisvai pasirenkamas atsižvelgiant į ankstesnių tyrimų duomenis bei duomenų

tikslumui keliamus reikalavimus. Atsižvelgdami į pirmiau pateiktą duomenų sklaidą, mūsų pasirinktas įvertis – 10.

Taigi, pritaikius imties tūrio formulę, nustatyta:

$$n = \frac{t^2 \cdot S^2}{\Delta^2} = 66$$

Apskaičiuotas širdies nepakankamumu sergančių pacientų imties dydis yra 66 pacientai.

3.3.2. Statistinis rezultatų apdorojimas

Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojantis statistiniu programų paketu SPSS 17.0 (*version for Windows*). Kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį ir standartinę nuokrypį, o kokybinių (diskrečių) kintamųjų – absoliutų įvertį (N) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%). Atsižvelgiant į tai, kad analizuojami duomenys buvo normaliai pasiskirstę, dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas Stjudent (Student) t testas, o trijų grupių palyginimui – vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA ir LSD post hoc testas.

Diskrečių (kokybinių) kintamųjų tarpusavio lyginimui taikytas *Chi* kvadrato nepriklausomumo (χ^2) kriterijus.

Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšio su klinikiniais kardiologiniais rodikliais skaičiavimui pasitelktas Pirsono (Pearson) koreliacijos koeficientas.

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$.

ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic curve*) analizės metu pagal optimalų jautrumo ir specifiškumo santykį buvo nustatomos kritinės skirtingų parametrų vertės prognozuojant, ar pacientams pasireišk kardialiniai įvykiai.

Nepalankios eigos kardialiniams įvykiams ir kardialinei mirčiai išgyvenamumo kreivės buvo sudaromos pagal Kaplano ir Mejerio (Kaplan–Meier) metodą, o grupės tarpusavy lyginamos pagal Log rangų kriterijų.

4. REZULTATAI

4.1. Širdies nepakankamumu sergančių ir kontrolinės grupės pacientų palyginimas

Pacientų sergančių širdies nepakankamumu širdies bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodiklių ypatumai, klinikiniai kardiologinių tyrimų duomenys pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Pacientų, sergančių ŠN, širdies adrenerginės inervacijos ir klinikinių kardiologinių tyrimų rodikliai

Kintamais	Vidurkis	Standartinis nuokrypis
Ankstyvas H/M rodiklis	2,28	0,44
Vėlyvas H/M rodiklis	2,04	0,48
WR rodiklis	42,49	20,49
Ankstyvas denervacijos išplitimas (proc.)	19,68	14
Vėlyvas denervacijos išplitimas (proc.)	33,48	16,48
Denervacijos išplitimo skirtumas	9,52	9,68
Ankstyvas denervacijos rodiklis	15,38	11,46
Vėlyvas denervacijos rodiklis	26,75	13,25
Denervacijos rodiklių skirtumas	7,84	8,63
Pacientų amžius	60,2	12,1
NYHA funkcinė klasė		
II	9 (10,3 %)	
III	65 (74,7 %)	
IV	13 (14,9 %)	
BNP (pg/ml)	489,66	598,09
KSGDD (mm)	6,53	0,94
IF (%)	30,2	8,0
QRS trukmė (ms)	156,8	39,0
VO ₂ max (kg/cm/km)	17,44	4,49
VO ₂ max (%)	60,15	15,98

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, WR – išsiplovimo rodiklis, BNP – smegenų natriurezinis peptidas, KSGDD – kairiojo skilvelio galutinis diastolinis diametras, IF – išstūmimo frakcija; VO₂ max – maksimalus deguonies suvartojimas)

Iš viso tyrimo atlikimo metu mirė 11 (12,6 proc.) pacientų. 57 (65,5 proc.) pacientai buvo hospitalizuoti pasireiškus nepalankios eigos

kardialiniams įvykiams. Viso tyrimo metu buvo registruota 80 nepalankios eigos kardialinių įvykių, dėl kurių pacientai buvo hospitalizuoti ŠN klinikinei eigai stabilizuoti ir gydymui optimizuoti.

Kontrolinės grupės (kardiologiškai sveikų) pacientų širdies bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių ypatumai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Kontrolinės grupės pacientų širdies adrenerginės inervacijos rodikliai

Kintamasis	Vidurkis	Standartinis nuokrypis
Ankstyvas H/M rodiklis	3,00	0,72
Vėlyvas H/M rodiklis	2,97	0,38
WR rodiklis	14,08	11,59

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, WR – išsiplovimo rodiklis)

Palyginus kontrolinės pacientų grupės ir pacientų sergančių ŠN širdies bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklius tarpusavyje, jie tarpusavyje skyrėsi statistiškai reikšmingai. Visais trimis (ankstyvas ir vėlyvas H/M rodikliai bei WR rodikliai) atvejais $p < 0,001$.

Kontrolinės grupės pacientams viso pacientų stebėjimo metu nebuvo registruoti jokie kardiovaskuliniai įvykiai, nė vienas pacientas nemirė.

Analizuojant priežastis, kodėl nepavyko rekonstruoti ir (ar) įvertinti kiekybiškai nemažą dalį širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų, buvo vertinami bendrosios širdies adrenerginės inervacijos skirtumai. Pacientų bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių ypatumai ir jų skirtumai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Širdies adrenerginės ¹²³I-MIBG inervacijos, bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai pacientų, kuriems SPECT vaizdai buvo kiekybiškai įvertinti ir kuriems jie nebuvo įvertinti

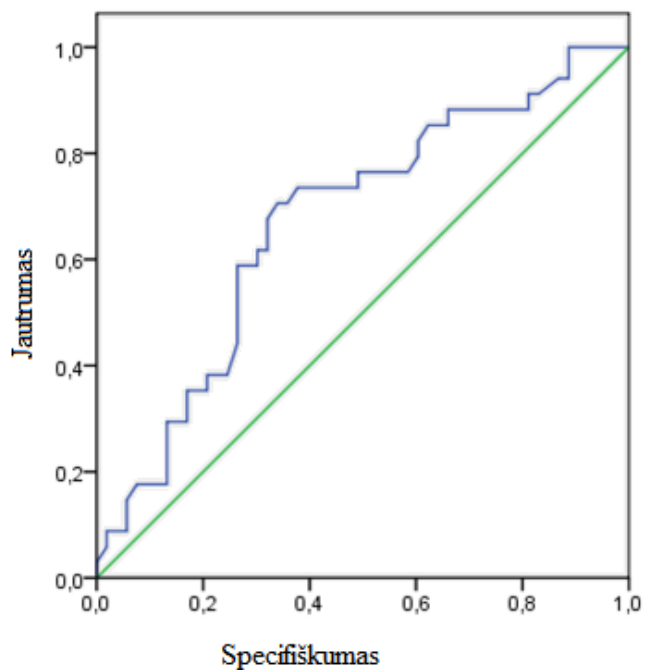
Kintamais	SPECT vaizdai buvo kiekybiškai įvertinti		SPECT vaizdai nebuvo kiekybiškai įvertinti		p
	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	
Ankstyvas H/M rodiklis	2,38	0,39	2,04	0,46	0,001
Vėlyvas H/M rodiklis	2,21	0,42	1,67	0,38	< 0,001
WR rodiklis	36,37	13,55	56,08	26,32	< 0,001

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, WR – išsiplovimo rodiklis)

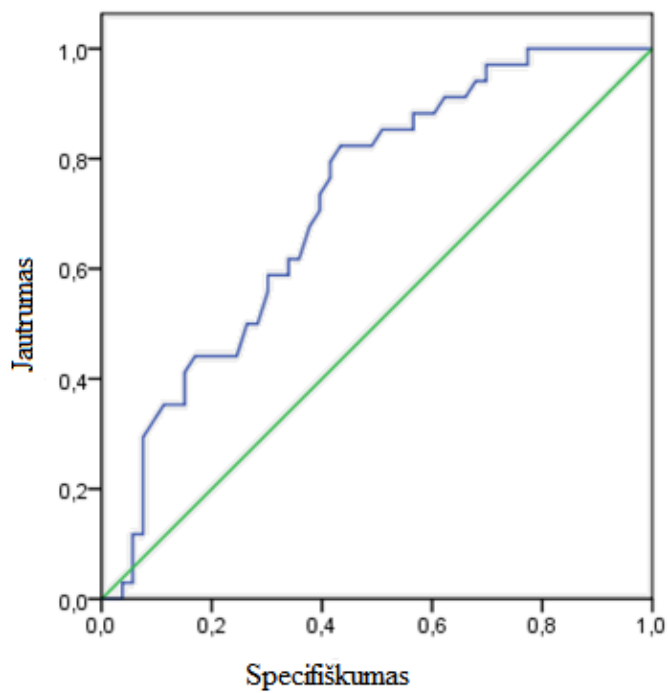
Nubraižius ROC kreives bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliams, gautos slenkstinės vertės: ankstyvo H/M rodiklio 2,10, vėlyvo H/M rodiklio 1,85 (p atitinkamai 0,001 ir $< 0,001$), kurios padeda numatyti, ar pavyks rekonstruoti ir (ar) įvertinti ^{123}I -MIBG SPECT vaizdus, bei WR rodiklio slenkstinė vertė 42,7 ($p < 0,001$): kai WR rodiklis būna didesnis nei slenkstinė vertė, rekonstruoti ir (ar) įvertinti SPECT vaizdų nebebus galima.

4.2. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognozinės vertės skaičiavimas nepalankiems kardiovaskuliniams įvykiams ir kardialinei mirčiai

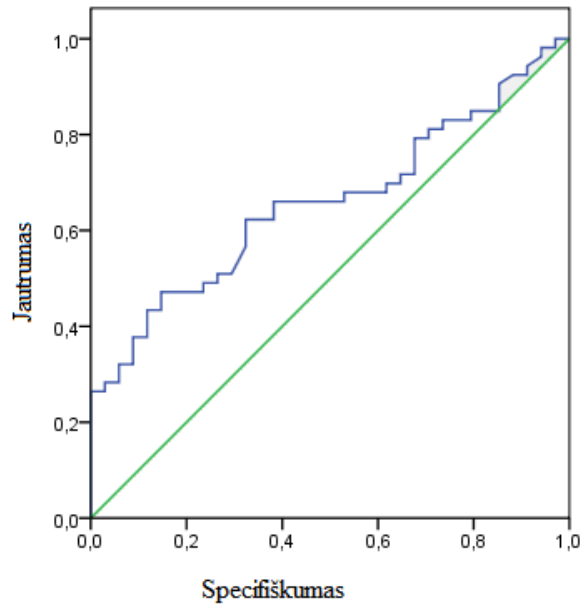
Siekiant išsiaiškinti širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG tyrimo rodiklių slenkstines vertes, kuriomis remiantis būtų galima atskirti pacientus į grupes: pacientų, kuriems kardialiniai įvykiai ir (ar) kardialinė mirtis pasireiškė, ir pacientų, kuriems kardialiniai įvykiai ir (ar) kardialinė mirtis nepasireiškė, buvo braižomos ROC kreivės, tiek bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių, tiek regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių kreivės kardialinių įvykių prognozavimui bendrai, bei atskirai nepalankios eigos kardialinių įvykių ir tiek kardialinės mirties prognozavimui. Statistiškai reikšmingi rezultatai gauti bendrosios adrenerginės inervacijos ankstyvo H/M rodiklio (29 pav.), vėlyvo H/M rodiklio (30 pav.) ir WR rodiklio (31 pav.). Jų plotų po kreive dydis, kritinės vertės, jautrumas ir specifiškumas pateikiami 5 lentelėje.



29 pav. Ankstyvo H/M rodiklio ROC kreivė prognozuojant kardialinius įvykius



30 pav. Vėlyvo H/M rodiklio ROC kreivė prognozuojant kardialinius įvykius

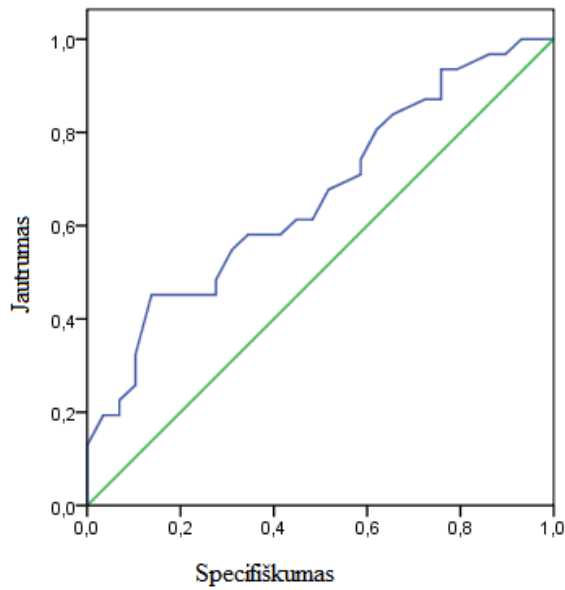


31 pav. WR rodiklio ROC kreivė prognozuojant kardialinius įvykius

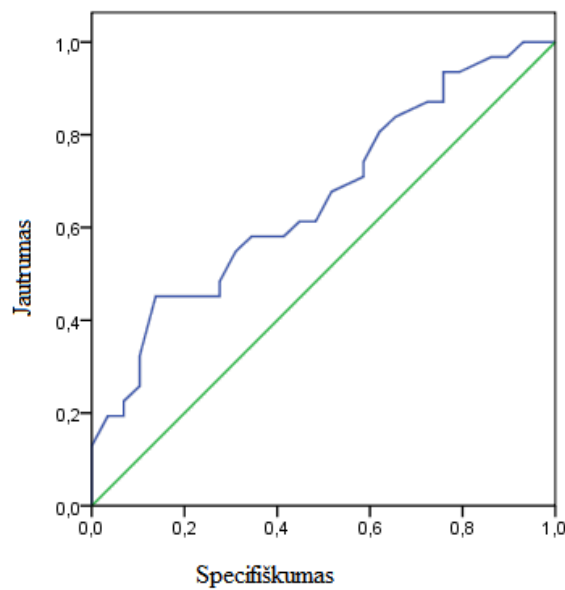
5 lentelė. Ankstyvo ir vėlyvo HM bei WR rodiklio ROC kreivių analizės duomenys

Kintamasis	Slenkstinė vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
Ankstyvas H/M rodiklis	2,26	0,672 (0,556;0,788)	0,007	0,706	0,340
Vėlyvas H/M rodiklis	1,95	0,717 (0,610;0,823)	0,001	0,735	0,396
WR rodiklis	40,55	0,658 (0,545;0,771)	0,013	0,623	0,324

Braižant ROC kreives regioniniams širdies adrenerginės inervacijos rodikliams, statistiškai reikšmingos slenkstinės rodiklių vertės, atskiriančios pacientus, kuriems kardialiniai įvykiai bus ir kuriems jų nebus, rastos tik vėlyvam denervacijos rodikliui, išreikštam procentais (32 pav.), ir vėlyvam denervacijos išplitimui (33 pav.). Jų plotų po kreive dydis, kritinės vertės, jautrumas ir specifiškumas pateikiami 6 lentelėje.



32 pav. Vėlyvo denervacijos išplitimo proc. ROC kreivė prognozuojant kardialinius įvykius



33 pav. Vėlyvo denervacijos rodiklio ROC kreivė prognozuojant kardialinius įvykius

6 lentelė. Vėlyvo denervacijos išplitimo ir rodiklio ROC kreivių analizės duomenys

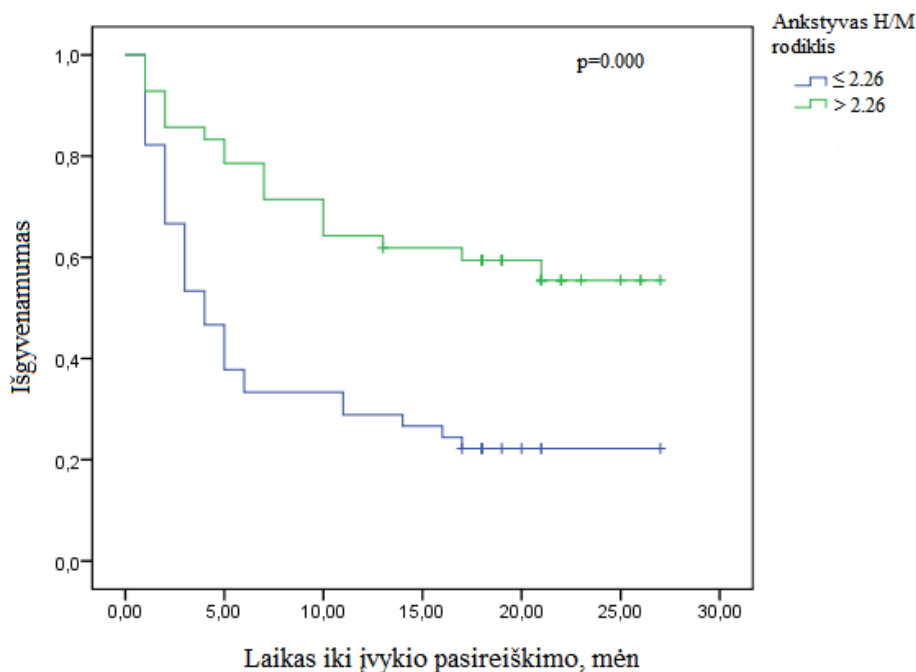
Kintamasis	Slenkstinė vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
Vėlyvas denervacijos išplitimas proc.	33,5	0,664 (0,527; 0,800)	0,03	0,613	0,448
Vėlyvas	26,5	0,664	0,03	0,613	0,448

denervacijos rodiklis		(0,527; 0,800)			
-----------------------	--	----------------	--	--	--

(PI – pasikliautinis intervalas)

Kitiems regioniniams širdies adrenerginės inervacijos rodikliams statistiškai reikšmingos slenkstinės vertės, atskiriančios pacientus į grupes, kuriems kardialiniai įvykiai bus ir kuriems jų nebus, rasti nepavyko.

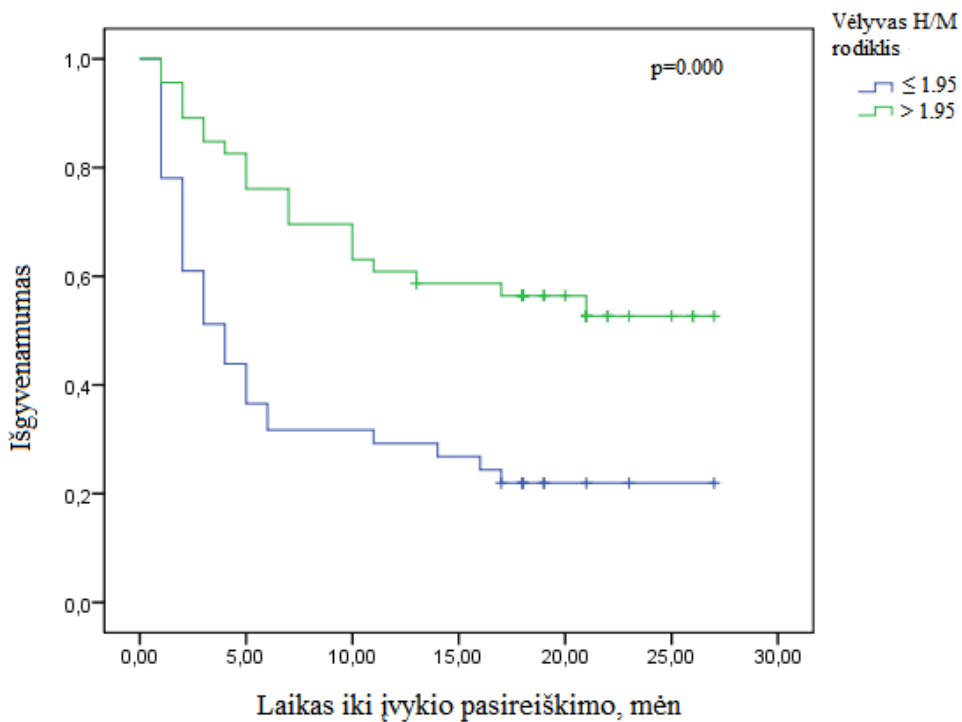
Siekiant įvertinti širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo rodiklių prognozinę vertę buvo brėžiamos Kaplano ir Mejerio kreivės. Bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklio ankstyvo H/M rodiklio Kaplano ir Mejerio kreivė visiems įvykiams (nepalankios eigos kardialiniams įvykiams ir kardialinei mirčiai) pateikiama 34 pav.



34 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė visiems įvykiams pacientų grupėse, kai ankstyvas H/M rodiklis $> 2,26$ ir kai $\leq 2,26$. + paskutiniai duomenys apie pacientą, įvykių iki to laiko nebuvo

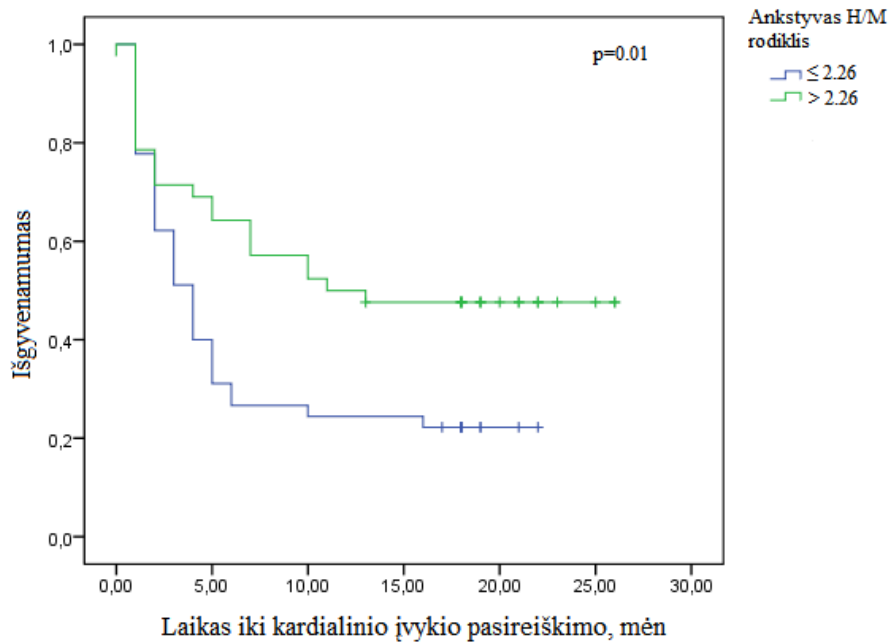
(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis)

Bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklio vėlyvo H/M rodiklio Kaplano ir Mejerio kreivė visiems įvykiams (nepalankios eigos kardialiniams įvykiams ir kardialinei mirčiai) pateikiama 35 pav.



35 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė visiems įvykiams pacientų grupėse, kai vėlyvas H/M rodiklis $> 1,95$ ir kai $\leq 1,95$. + paskutiniai duomenys apie pacientą, įvykių iki to laiko nebuvo
(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis)

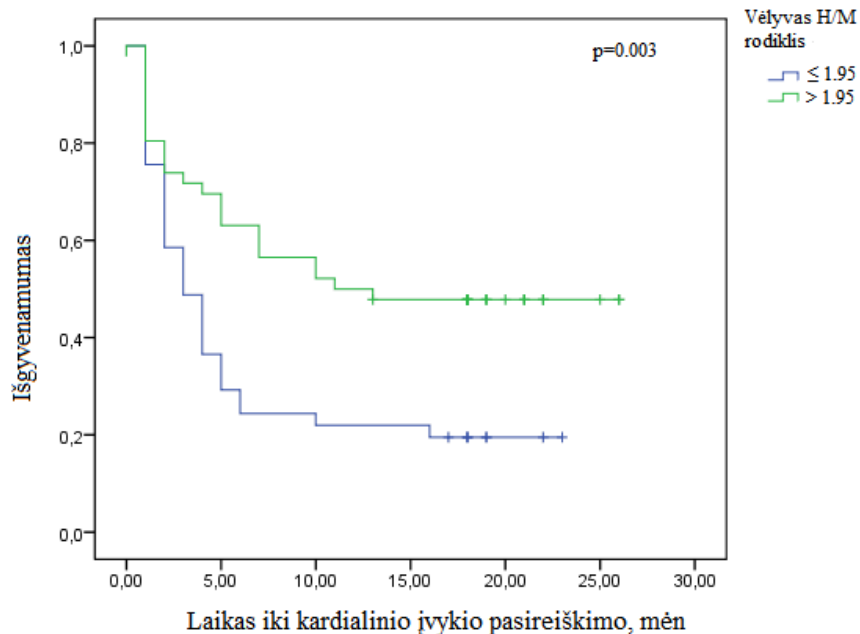
Bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ankstyvo ir vėlyvo H/M rodiklių Kaplano ir Mejerio kreivės nepalankios eigos kardialiniams įvykiams pateikiamos 36 ir 37 pav.



36 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė nepalankios eigos kardialiniams įvykiams pacientų grupėse, kai ankstyvas H/M rodiklis > 2,26 ir kai ankstyvas H/M rodiklis ≤ 2,26.

+ paskutiniai duomenys apie pacientą, nepalankios eigos kardialinių įvykių iki to laiko nebuvo

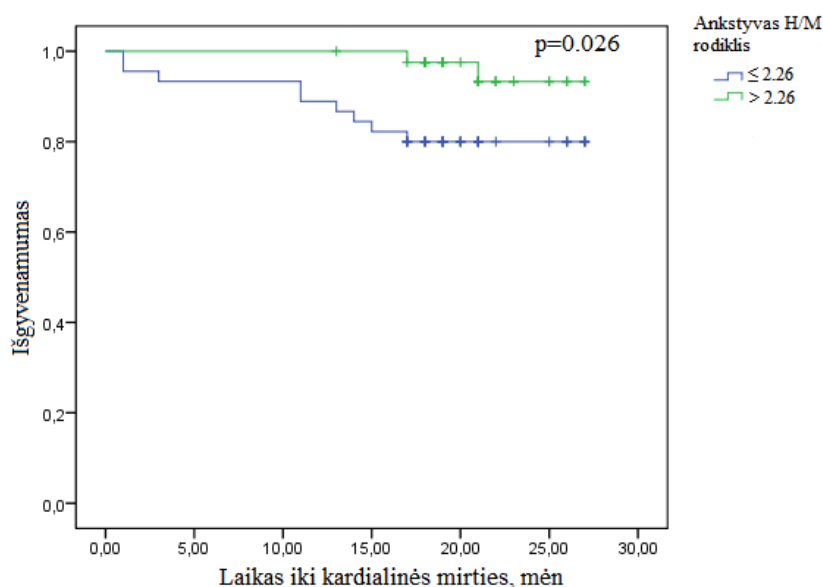
(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis)-



37 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė nepalankios eigos kardialiniams įvykiams pacientų grupėse, kai vėlyvas H/M rodiklis > 1,95 ir kai ≤ 1,95

(H/M – širdies ir tarpuplaučio santykis)

Bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ankstyvo H/M rodiklio Kaplano ir Mejerio kreivė kardialinei mirčiai pateikiama 38 pav.

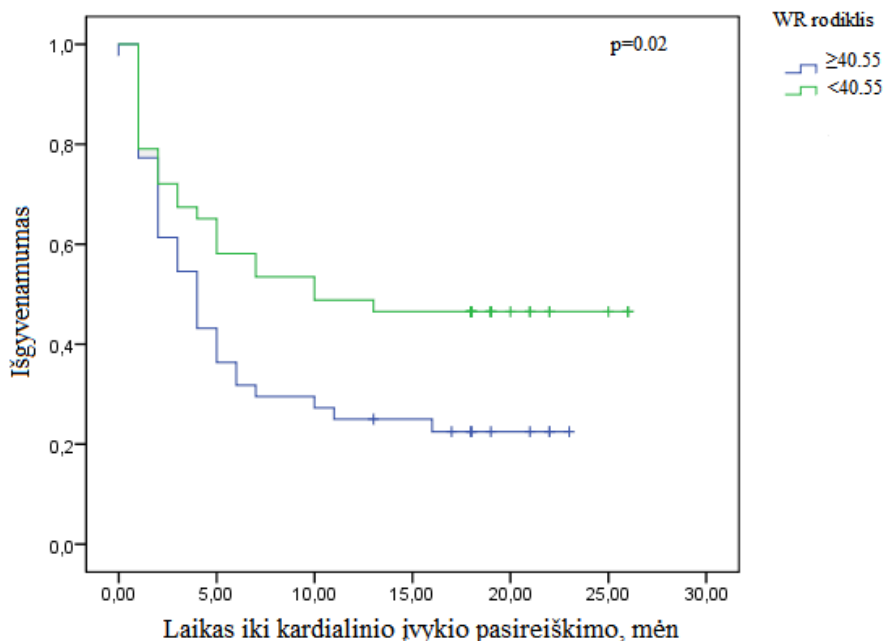


38 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė kardialinei mirčiai pacientų grupėse, kai ankstyvas H/M rodiklis $> 2,26$ ir kai $\leq 2,26$. + paskutiniai duomenys apie pacientą, kardialinės mirties iki to laiko nebuvo

(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis)

Vėlyvas H/M rodiklis pacientų grupėse: H/M rodiklis $> 1,95$ ir H/M rodiklis $\leq 1,95$, statistiškai reikšmingai prognozuojant kardialinę mirtį nesiskyrė.

Bendrosios širdies adrenerginės inervacijos WR rodiklio Kaplano ir Mejerio kreivės nepalankios eigos kardialiniams įvykiams pateikiamos 39 pav.



39 pav. Kaplano ir Mejerio kreivė nepalankios eigos kardialiniams įvykiams pacientų grupėse, kai WR rodiklis $< 40,55$ ir kai $\geq 40,55$. + paskutiniai duomenys apie pacientą, nepalankios eigos kardialinių įvykių iki to laiko nebuvo

(WR – išsiplovimo rodiklis)

4.3. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo prognozines vertės skaičiavimas terapiniam atsakui

Pagrindiniai klinikinių kardiologinių rodiklių ir širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ypatumai pateikiami 7 lentelėje. Pagrindiniai duomenys pagal numatomą pacientui skirti terapiją yra išskirstyti į grupes: ŠRT terapijos implantuojant biventrikulinį kardiostimuliatorių ir OMT terapijos skiriant pacientui efektyviausią medikamentinį gydymą pagal naujausias kardiologines gaires. ŠRT grupėje įvertinus paciento ŠN funkcinę klasę pagal NYHA, kairiojo skilvelio IF, tai kad ŠRT grupėje mažiau pacientų turėjo sinusinį ritmą, klinikinė pacientų būklė vertinama kaip sunkesnė, patvirtinanti klinikinio sprendimo taikyti ŠRT terapiją tinkamumą. Nepaisant minėtų klinikinių pacientų grupių skirtumo, širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG vaizdinimo rodikliai grupėse nesiskyrė.

7 lentelė. Pagrindiniai širdies 123I-MIBG rodiklių ir klinikiniai kardiologinių tyrimų ypatumai pacientų, kuriems numatoma taikyti ŠRT terapiją ir OMT terapiją

Kintamasis	ŠRT pacientai (N 36)		OMT pacientai (N 31)		p
Pacientų amžius (metai)	62,2 ± 10,80		57,7 ± 11,15		0,102
Lytis					
Vyrai	25	52,1 %	23	47,9 %	0,667
Moterys	11	57,9 %	8	42,1 %	
NYHA funkcinė klasė					
II	1	14,3 %	6	85,7 %	0,026
III	29	54,7 %	24	45,3 %	
IV	6	85,7 %	1	14,3 %	
QRS trukmė (ms)	180,7 ± 38,9		169,0 ± 19,8		0,132
Ritmas					
Sinusinis	10	35,7 %	18	64,3 %	0,012
AF	26	66,7 %	13	33,3 %	
KSGDD (mm)	6,7 ± 1,1		6,6 ± 0,9		0,595
KSGSD (mm)	5,6 ± 1,1		5,3 ± 0,9		0,330
Kairiojo skilvelio IF (%)	27,3 ± 6,9 %		30,9 ± 7,1 %		0,042
BNP (pg/ml)	713,2 ± 826,4		402,6 ± 439,2		0,069
Ankstyvas H/M rodiklis	2,21 ± 0,43		2,32 ± 0,45		0,307
Vėlyvas H/M rodiklis	1,95 ± 0,43		2,10 ± 0,55		0,228
WR rodiklis (%)	43,8 ± 14,5		44,5 ± 28,3		0,898
Ankstyvas išplitimas (%)	19,76 ± 17,04		19,71 ± 13,00		0,991
Vėlyvas išplitimas (%)	35,90 ± 19,80		32,25 ± 14,58		0,481
Išplitimų % skirtumas	16,14 ± 10,29		12,54 ± 6,18		0,156
Ankstyvas denervacijos rodiklis	14,4 ± 11,83		16,00 ± 10,62		0,641
Vėlyvas denervacijos rodiklis	28,67 ± 16,00		25,75 ± 11,67		0,485
Denervacijos rodiklių skirtumas	14,24 ± 10,86		9,75 ± 4,55		0,071

(ŠRT – širdies resinchronizacinė terapija; OMT – optimali medikamentinė terapija; AF – prieširdžių virpėjimas; KSGDD – kairiojo skilvelio galutinis diastolinis diametras; KSGSD – kairiojo skilvelio galutinis sistolinis diametras; IF – išstūmimo frakcija; BNP – smegenų natriurezinis peptidas, H/M – širdies tarpuplaučio impulsų santykis, WR – išsiplovimo rodiklis)

Visi tiriami IV NYHA funkcinės klasės pacientai turėjo didesnę KSGSD, mažesnes kairiojo skilvelio IF, didesnes BNP koncentracijas kraujyje, mažesnius vėlyvo H/M rodiklius (8 lentelė).

8 lentelė. Širdies adrenerginės inervacijos ir kardiologinių rodiklių skirtumai pacientus grupuojant pagal NYHA funkcinės klases

Kintamasis	NYHA funkcinė klasė			p
	II	III	IV	
KSGSD (mm)	5,4 ± 1,1	5,3 ± 0,9	6,4 ± 0,99	0,029 (III ir IV)
KS IF (%)	33,0 ± 7,3	29,4 ± 6,9	21,7 ± 4,9	0,007 (II ir IV, III ir IV)
BNP (pg/ml)	281,8 ± 294,4	509,4 ± 600,2	1294,8 ± 1121,3	0,008 (II ir IV, III ir IV)
Vėlyvas H/M rodiklis	2,38 ± 0,38	2,01 ± 0,50	1,74 ± 0,26	0,046 (II ir IV)
Denervacijos rodiklių skirtumas	11,00 ± 6,78	11,11 ± 6,89	28,00 ± 24,04	0,016 (II ir IV, III ir IV)

(KSGSD – kairiojo skilvelio galutinis sistolinis diametras; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; BNP – smegenų natriurezinis peptidas, H/M – širdies tarpuplaučio impulsų santykis)

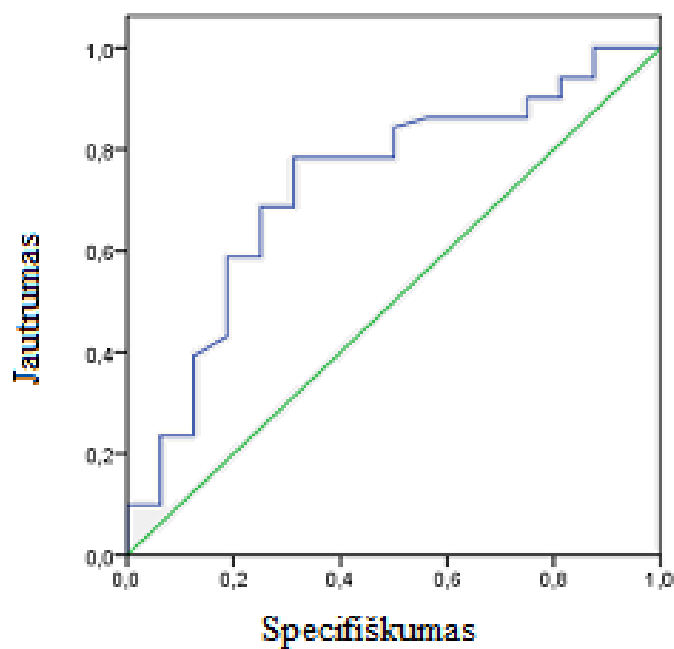
Širdies adrenerginės inervacijos ¹²³I-MIBG vaizdinimo rodikliai reikšmingai nesiskyrė: pacientų, turinčių prieširdžių virpėjimą ar sinusinį ritmą tyrimo atlikimo metu, pacient su nuolatine širdies stimuliacija ar be jos, pacientų pagal ŠN kilmę (dilatacinė KMP, išeminė KMP, hipertenzinė/tachiaritminė KMP, vožtuvinė KMP).

Teigiamo atsako į terapinę priemonę pacientai turėjo daug didesnius ankstyvo H/M rodiklius negu klinikinės eigos blogėjimo grupės pacientai – atitinkamai 2,35 ± 0,41 ir 2,00 ± 0,44 (p = 0,004), bei daug didesnius vėlyvo H/M rodiklius – atitinkamai 2,11 ± 0,44 ir 1,72 ± 0,54 (p = 0,005). Teigiamo atsako pacientai turėjo reikšmingai mažesnius WR rodiklius nei blogėjančios klinikinės eigos pacientai – atitinkamai 40,2 ± 13,8 ir 56,8 ± 35,2 (p = 0,007). Tačiau nebuvo gauta reikšmingo regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių skirtumo tarp teigiamo atsako į terapinę priemonę grupės ir blogėjančios klinikinės eigos grupės pacientų.

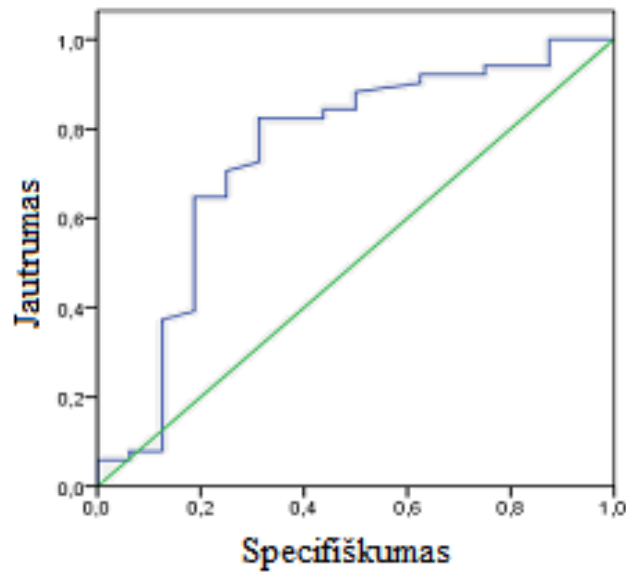
Panašūs rezultatai gauti atlikus duomenų analizę pagal taikytą terapinę priemonę – ŠRT ir OMT. ŠRT grupės pacientai, kuriems buvo teigiama klinikinė eiga, ankstyvas H/M rodiklis buvo reikšmingai didesnis nei

blogėjančios klinikinės eigos pacientams – atitinkamai $2,00 \pm 0,44$ ir $1,63 \pm 0,16$ ($p = 0,041$). OMT grupės teigiamos klinikinės eigos pacientams buvo reikšmingai didesnis ankstyvas H/M rodiklis $2,47 \pm 0,32$ nei blogos klinikinės eigos pacientams $2,02 \pm 0,55$ ($p = 0,006$) bei vėlyvas H/M rodiklis – atitinkamai $2,25 \pm 0,41$ ir $1,78 \pm 0,67$ ($p = 0,023$). WR rodiklis OMT grupės teigiamos klinikinės eigos pacientų buvo mažesnis nei blogos klinikinės eigos – atitinkamai $37,53 \pm 14,14$ ir $59,21 \pm 43,46$ ($p = 0,045$).

Širdies 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių ROC kreivės (40 ir 41 pav.) su pasirinktais vertinimo kriterijais – atsaku į terapinę priemonę (teigiama klinikinė eiga ir klinikinės eigos blogėjimas) (9 lentelė), buvo braižomos siekiant išsiaiškinti slenkstines 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių vertes, kurios prognozuotų atsaką į pasirinktą gydymo taktiką.



40 pav. Ankstyvo H/M rodiklio ROC kreivė



41 pav. Vėlyvo H/M rodiklio ROC kreivė

9 lentelė. Širdies 123I-MIBG rodiklių ROC kreivės analizė

Kintamasis	Slenkstinė rodiklio vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	P	Jautrumas	Specifiškumas
Ankstyvas H/M rodiklis	2,00	0,729 (0,583–0,874)	0,006	0,784	0,687
Vėlyvas H/M rodiklis	1,77	0,743 (0,586–0,900)	0,004	0,824	0,687

(PI – pasikliautinasis intervalas)

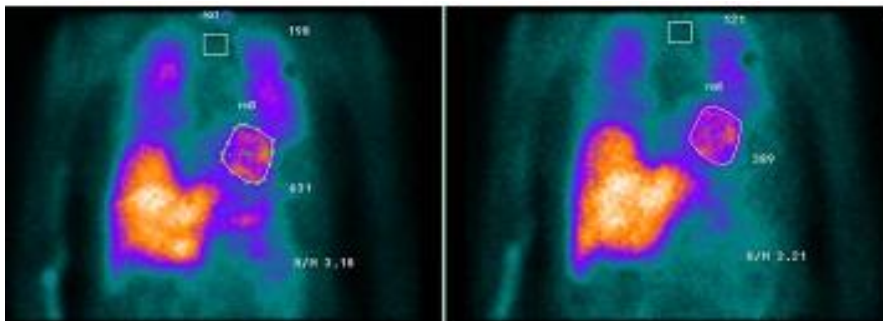
Pacientų grupėje, kuriai buvo implantuotas ŠRT, kairiojo skilvelio IF bei QRS trukmė reikšmingai skyrėsi. Teigiamos klinikinės eigos pacientų kairiojo skilvelio IF buvo reikšmingai didesnė nei klinikinės eigos blogėjimo pacientų – atitinkamai $28,53 \pm 6,69$ ir $21,17 \pm 4,26$ ($p = 0,015$). Teigiamos klinikinės eigos pacientų QRS trukmė buvo reikšmingai trumpesnė nei klinikinės eigos blogėjimo pacientų – atitinkamai $174,47 \pm 30,61$ ir $212,17 \pm 60,95$ ($p = 0,028$).

4.4. Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšys su klinikiniais kardiologiniais širdies nepakankamumo rodikliais

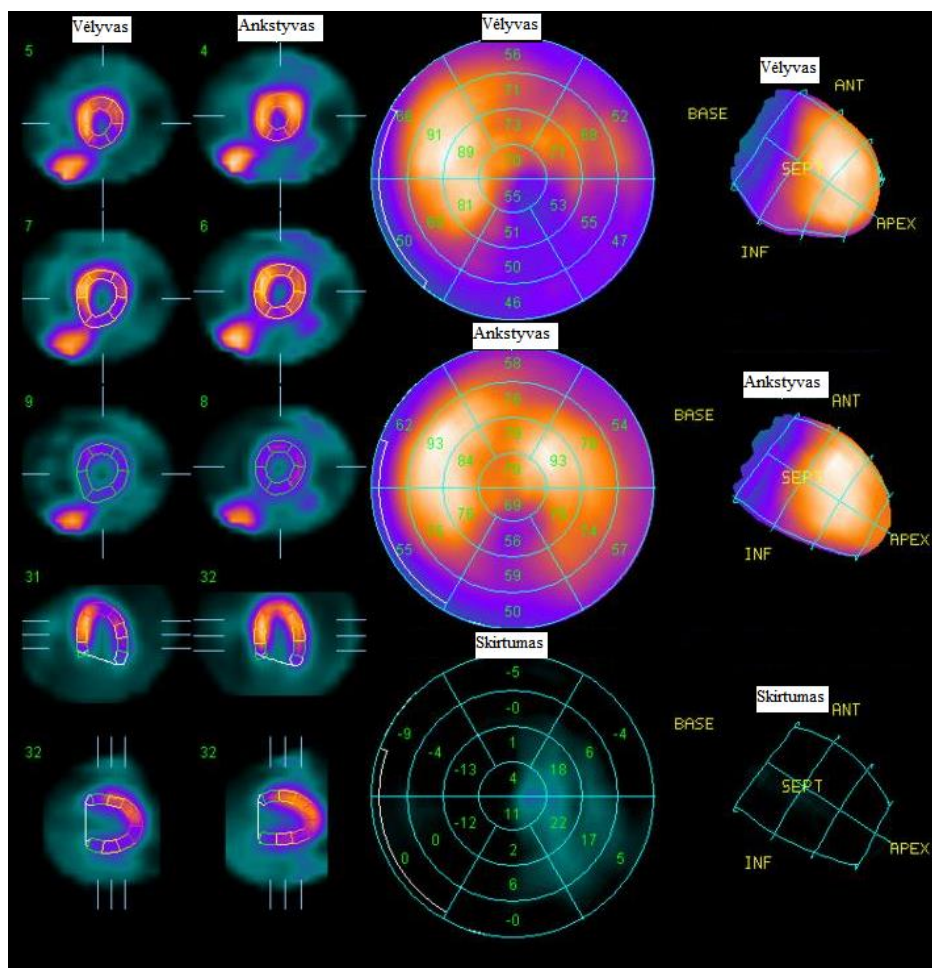
Pagrindinių širdies adrenerginės inervacijos su 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių ir klinikinių kardiologinių ŠN rodiklių ypatybės pateikiamos 2 lentelėje.

Šioje lentelėje nurodomo denervacijos išplitimo procentais vertė yra išvestinis rodiklis iš denervacijos rodiklio ir atspindi ne tik denervacijos sutrikimo plotą procentais kairiajame skilvelyje, tačiau ir denervacijos gilumą atskiruose segmentuose. Tikrąjį denervacijos išplitimą procentais bus galima įvertinti tik tuomet, kai bus sukurti populiacijai specifiniai širdies adrenerginės inervacijos normališko žemėlapių bei integruoti į automatinės kvantifikacijos programas.

42 paveiksle pateikiamas bendrosios adrenerginės inervacijos tyrimo su normaliais kiekybiniais rezultatais pavyzdys, tačiau atlikus 123I-MIBG SPECT matoma sutrikusios adrenerginės inervacijos sritis apatinėje sienelėje. Kadangi regioninė denervacija ankstyvo skenavimo metu yra mažesnės apimtys nei vėlyvo skenavimo metu, tai nusako adrenerginės sistemos perdirginimą lokaliai apatinėje sienelėje (43 pav.).



42 pav. Normalus bendrosios širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimas. Ankstyvas H/M rodiklis 3,18, vėlyvas H/M rodiklis 3,21, WR rodiklis 26,7 proc.



43 pav. Regioninės širdies adrenerginės inervacijos ^{123}I -MIBG tyrimas. Vidutinio išreikštumo denervacijos sutrikimai apatinėje sienelėje. Ankstyvas denervacijos rodiklis 3, vėlyvas denervacijos rodiklis 12, denervacijos rodiklių skirtumas 9

Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšio su klinikiniais kardiologiniais rodikliais skaičiavimui pasitelktas Pirsono koreliacijos koeficientas.

Silpna neigiama koreliacija buvo nustatyta tarp kairiojo skilvelio IF ir WR $-0,3$ ($p < 0,01$), ankstyvo ir vėlyvo denervacijos rodiklio, atitinkamai $r = -0,347$, $r = -0,356$ ($p < 0,01$). Gauti rezultatai rodo, jog mažėjant kairiojo skilvelio IF didėja WR rodiklis – WR rodiklio didėjimas atspindi bendrosios širdies adrenerginės inervacijos perdirginimą; didėja ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodiklis – šių rodiklių didėjimas rodo regioninės adrenerginės

inervacijos sutrikimų išreikštumą. Rasta silpna teigiama koreliacija tarp kairiojo skilvelio IF ir vėlyvo H/M rodiklio $r = 0,356$ ($p < 0,01$). Mažėjant kairiojo skilvelio IF, mažėja vėlyvas H/M rodiklis, atspindintis bendrosios adrenerginės inervacijos sutrikimą. Kuo mažesnis H/M rodiklis, tuo didesnis širdies adrenerginės inervacijos pažeidimas.

Nustatyta silpna neigiama koreliacija tarp BNP ir vėlyvo H/M rodiklio, $r = -0,241$ ($p < 0,05$) – didėjant BNP mažėja vėlyvas H/M rodiklis; silpna teigiama koreliacija tarp BNP ir WR, $r = 0,246$ ($p < 0,05$) – didėjant BNP didėja WR; BNP ir ankstyvo denervacijos rodiklio, $r = 0,282$ ($p < 0,05$) – didėjant BNP didėja WR ir ankstyvas denervacijos rodiklis.

Rasta silpna neigiama koreliacija tarp VO_2 max ankstyvo ir vėlyvo denervacijos rodiklio, atitinkamai $r = -0,361$ ($p < 0,05$) ir $r = -0,420$ ($p < 0,05$) – mažėjant VO_2 max didėja ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodiklis; silpna neigiama koreliacija tarp VO_2 max ir WR rodiklio $r = -0,335$ ($p < 0,05$) – mažėjant VO_2 max didėja WR.

Vidutinė teigiama koreliacija siejo QRS trukmę ir vėlyvą denervacijos rodiklį, $r = 0,436$ ($p < 0,01$) – didėjant QRS trukmei didėja vėlyvas denervacijos rodiklis; silpna teigiama koreliacija siejo QRS trukmę ir ankstyvą denervacijos rodiklį, $r = 0,349$ ($p < 0,01$) – didėjant QRS trukmei, didėja ankstyvas denervacijos rodiklis

Naudodamiesi nepriklausomų kintamųjų Stjudento t testu, palyginome širdies adrenerginės inervacijos su ^{123}I -MIBG rodiklių imčių vidurkius, grupuodami juos pagal NYHA funkcinės klases. Reikšmingas skirtumas gautas vėlyvo H/M rodiklio tarp II ir IV NYHA funkcinėse klasėse – atitinkamai $232 \pm 0,29$ ir $1,81 \pm 0,45$ ($p=0,044$).

Reikšmingas skirtumas gautas WR rodiklio tarp II ir IV NYHA funkcinėse klasėse – atitinkamai $34,33 \pm 11,56$ ir $57,45 \pm 29,53$ ($p=0,01$), bei III ir IV NYHA funkcinėse klasėse – atitinkamai $40,63 \pm 18,04$ ir $57,45 \pm 29,53$ ($p=0,01$).

Kiti širdies adrenerginės inervacijos su ^{123}I -MIBG rodikliai, skirstant pagal NYHA funkcinės klases, reikšmingai nesiskyrė.

Palyginus širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo rodiklių imčių vidurkius, grupuojant juos pagal kairiojo skilvelio IF \geq 40 proc. ir $<$ 40 proc., reikšmingas skirtumas gautas tarp vėlyvų H/M rodiklių – atitinkamai $2,36 \pm 0,50$ ir $1,98 \pm 0,45$ ($p=0,008$); WR rodiklių – atitinkamai $30,74 \pm 14,02$ ir $44,55 \pm 20,81$ ($p=0,024$); ankstyvų denervacijos rodiklių – atitinkamai $7,50 \pm 8,25$ ir $16,96 \pm 11,42$ ($p=0,016$) ir vėlyvų denervacijos rodiklių – atitinkamai $18,9 \pm 9,79$ ir $28,32 \pm 13,37$ ($p=0,039$).

Grupuojant pagal BNP koncentraciją kraujyje išskirtos penkios grupės: pirma grupė $<$ 100 pg/ml, antra grupė 101–300 pg/ml, trečia grupė 301–600 pg/ml, ketvirta grupė 601–900 pg/ml ir penkta grupė $>$ 900 pg/ml. Reikšmingas skirtumas gautas tarp vėlyvų H/M rodiklių pirmoje ir penktoje grupėje, atitinkamai $2,24 \pm 0,52$ ir $1,80 \pm 0,39$ ($p=0,005$); antroje ir trečioje grupėje – atitinkamai $2,19 \pm 0,47$ ir $1,82 \pm 0,43$ ($p=0,005$); antroje ir penktoje grupėje – atitinkamai $2,19 \pm 0,47$ ir $1,80 \pm 0,39$ ($p=0,005$); taip pat pirmoje ir trečioje grupėje – atitinkamai $2,24 \pm 0,52$ ir $1,82 \pm 0,43$ ($p=0,005$).

WR rodiklio kintamieji reikšmingai skyrėsi pirmoje ir trečioje grupėje – atitinkamai $35,57 \pm 31,00$ ir $52,41 \pm 19,88$ ($p=0,018$); antroje ir trečioje grupėje – atitinkamai $35,88 \pm 13,38$ ir $52,41 \pm 19,88$ ($p=0,018$); antroje ir penktoje grupėje – atitinkamai $35,88 \pm 13,38$ ir $50,08 \pm 12,08$ ($p=0,018$); taip pat pirmoje ir penktoje grupėje – atitinkamai $35,57 \pm 31,00$ ir $50,08 \pm 12,08$ ($p = 0,018$).

Kiti širdies adrenerginės inervacijos su 123I-MIBG rodikliai, skirstant pagal BNP koncentraciją kraujyje, reikšmingai nesiskyrė.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Techniniai 123I-MIBG vaizdų apdorojimo apribojimai

Mūsų analizuotoje mokslinėje literatūroje randama palyginti mažai mokslinių tyrimų, kuriuose būtų analizuojami širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG SPECT tyrimo duomenys. Dažniausios techninės problemos, sprendžiamos analizuojant SPECT vaizdus, yra rezultato priklausomumas nuo tyrėjų [43]. Dažniausi sprendimo būdai yra kelių patyrusių tyrėjų vertinimas. Tačiau ir čia iškyla tokio vertinimo patikimumo klausimas, kadangi, skirtingų tyrėjų vertinimu, optimalūs širdies 123I-MIBG SPECT vaizdai įvairuoja ir sudaro 38 proc., 88 proc. ir 94 proc. nuo visų pateiktų analizei SPECT vaizdų. Kitų studijų atvejais dėl nepakankamos SPECT vaizdų kokybės statistinei analizei buvo pasitelkiami tik ankstyvieji denervacijos rodikliai [91] ar pacientų SPECT duomenys visai pašalinami iš tolesnės analizės [92]. Mūsų tyrimo metu, negalint kokybiškai rekonstruoti SPECT vaizdų ir (ar) patikimai pusiau kiekybiniu būdu jų įvertinti, buvo atlikta šių pacientų duomenų analizė atkreipiant dėmesį į bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklius. Gauti rezultatai rodo, jog statistiškai reikšmingai skyrėsi tiek ankstyvi H/M rodikliai, atspindintys širdies KS adrenerginės inervacijos integralumą, grupėse pacientų, kuriems SPECT vaizdų analizė buvo atlikta ir kuriems nebuvo atlikta, tiek vėlyvi H/M rodikliai bei WR rodikliai, atspindintys širdies adrenerginės inervacijos perdirginimą. Šie duomenys rodo, jog gali egzistuoti slenkstinės bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių ribos, žemiau kurių SPECT vaizdų kiekybinis apdorojimas būtų negalimas, o kartu reiškia, kad jei pavyktų atlikti šių vaizdų kiekybinį apdorojimą, turėtų kilti tokių duomenų patikimumo klausimas. Mūsų skaičiavimais rasta slenkstinė ankstyvo H/M rodiklio vertė 2,10, vėlyvo H/M rodiklio vertė 1,85, o WR rodiklio vertė 42,7 proc. gali padėti kritiškai vertinti širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų kokybės klausimą. Tai gali būti ir sprendimas netęsti paciento širdies adrenerginės

inervacijos tyrimo atliekant SPECT vaizdų analizę. Tačiau dėl santykinai daug laiko užimančio dvimačių 123I-MIBG vaizdų kvantifikacinio vertinimo perspektyviai atsisakyti atlikti 123I-MIBG SPECT tyrimo greičiausiai nepavyks. Visgi vėlesniam 123I-MIBG SPECT vaizdų apdorojimui tai gali turėti reikšmės, kadangi tyrėjas įvertinęs nepakankamą 123I-MIBG SPECT vaizdų kokybę gali nuspręsti nebetęsti kiekybinės vaizdų analizės bei šių duomenų neįtraukti į klinikinį atsakymą.

5.2. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo vertė prognozuojant kardialinius įvykius ir kardialinę mirtį

Prognozei širdies adrenerginės inervacijos vertei vertinti buvo pasitelkti du širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo rodikliai: bendrosios ir regioninės inervacijos. Prognozės vertinimas apėmė tiek nepalankios eigos kardialinių įvykių, tiek kardialinės mirties pasireiškimą.

5.2.1. Prognozinė bendrosios adrenerginės inervacijos rodiklių vertė

Prognozuojant bendrai kardialinių įvykių pasireiškimą (nepalankios eigos kardialinio įvykio ir kardialinės mirties) pasitelkus ankstyvo H/M rodiklio slenkstinę vertę 2,26 bei vėlyvo H/M rodiklio slenkstinę vertę 1,95 ir nubraižius Kaplano ir Mejerio kreives, gautas patvirtinimas, jog tiek ankstyvas H/M, tiek vėlyvas H/M rodikliai yra nepriklausomi kardialinių įvykių prognozės rodikliai pacientams, sergantiems ŠN. Gauti rezultatai patvirtino, jog pacientams, kurių ankstyvas H/M rodiklis yra mažesnis ar lygus 2,26, statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė kardialiniai įvykiai. Analogiški rezultatai gauti ir vėlyvo H/M rodiklio: pacientams, kurių vėlyvas H/M rodiklis buvo mažesnis ar lygus 1,95, statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė kardialiniai įvykiai.

Ankstyvas ir vėlyvas H/M rodikliai, o kartu ir WR rodiklis turėjo nepriklausomą vertę prognozuojant nepalankios eigos kardialinius įvykius pacientams, sergantiems ŠN.

Prognozuojant kardialinę mirtį, tik ankstyvas H/M rodiklis turėjo nepriklausomą prognozinę vertę.

Šie gauti duomenys patvirtina mokslinėje literatūroje randamus teiginius, jog bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodikliai turi nepriklausomą prognozinę vertę [26, 93]. Tačiau mūsų tyrimo duomenys buvo gauti remiantis naujausiomis širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo rekomendacijomis ir tai galėjo turėti įtakos kokybiškam kiekybiniam scintigrafinių vaizdų apdorojimui [94, 95] bei standartizuoti gautus tyrimo rezultatus [96]. Dėl šios priežasties negalima tiesiogiai palyginti mūsų tyrimo gautus rezultatus su didžiausių širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo studijų rezultatais. Kita vertus, žinant ADMIRE HF studijos tyrėjų rastą slenkstinę vėlyvo H/M rodiklio vertę = 1,60 ir palyginus ją su mūsų tyrimo metu gauta vėlyvo H/M rodiklio verte = 1,95, galima apskaičiuoti, jog mūsų gauta vėlyvo H/M rodiklio vertė yra 22 proc. didesnė. Kaip jau buvo minėta, mums nepavyko rasti klinikinių studijų, kurios būtų tyrusios širdies adrenerginę inervaciją su ¹²³I-MIBG naudojant vidutinės energijos kolimatorius. Dėl šios priežasties palyginimui pasirinkus studijų su fantomais rezultatus [80, 81], skirtumas tarp H/M rodiklių, intereso lauku pasirinkus visą širdį, sudarė nuo 28 proc. iki 33 proc., o intereso lauku pasirinkus tik KS, skirtumas buvo 23 proc., kas yra artima mūsų tyrimo rezultatams (22 proc.). Šis palyginimas iliustruoja, kiek gali skirtis kiekybiniai rezultatai naudojant skirtingų energijų kolimatorius. Mūsų atliktas kliniškas tyrimas, kiek mums žinoma, yra pirmasis, vertinantis širdies adrenerginės inervacijos prognozinę vertę bei apskaičiuojantis širdies adrenerginės inervacijos rodiklių slenkstines prognozes, širdies ¹²³I-MIBG tyrimą atlikus vidutinės energijos kolimatoriais.

5.2.2. Prognozinė regioninės adrenerginės inervacijos rodiklių vertė

Nors pavyko rasti regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklio – vėlyvo denervacijos rodiklio bei jo išvestinio rodiklio – vėlyvo denervacijos išplitimo procentais slenkstines vertes – atitinkamai 26,5 ir 33,5 proc., ir jos leido atskirti pacientus, kuriems bus ir kuriems nebus kardialinių įvykių, tačiau nepalankios eigos kardialinių įvykių, kardialinės mirties bei bendrai visų kardialinių įvykių nepriklausomos prognozinės vertės šių rodiklių slenkstinės vertės nepateikė. Galimos šių rezultatų priežastys gali būti nevienalytė tiriamųjų imtis: pagal ŠN kilmę tyrime dalyvavę pacientai sirgo dilatacine KMP, hipertenzine/tachiaritmine KMP, išemine KMP, vožtuvine KMP. Tarp jų išeminės KMP pacientai sudarė 12,8 proc., dominavo dilatacinė KMP (38,5 proc.). Kaip žinoma remiantis literatūros šaltiniais, dažniausios regioninės širdies adrenerginės inervacijos sutrikimų priežastys yra IŠL ir persirgimas MI [97–100], o kitos ligos, sukeliančios ŠN, gali trikdyti tiek bendrąją, tiek regioninę širdies adrenerginę inervaciją. Žinant ligas, dažniausiai sukeliančias regioninės širdies adrenerginės inervacijos sutrikimus (IŠL ir MI), ir siekiant įvertinti regioninių širdies adrenerginės inervacijos rodiklių prognozinę vertę, į tiriamųjų grupę vertėtų neįtraukti pacientų, kuriems širdies nepakankamumą sukėlė IŠL ar MI sukeltu ŠN. Tai būtų racionalus sprendimas, nes pacientams atlikus miokardo perfuzijos scintigrafiją ir radus suminį krūvio rodiklį didesnę nei 12 (tai yra vertinama kaip didelis perfuzijos sutrikimas), galima tikėtis ne tik regioninių, bet ir bendrosios adrenerginės inervacijos sutrikimų [101].

5.3. Prognozinė širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo terapinio poveikio vertė

Vertindami širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo vertę prognozuojant pacientui skiriamos terapinės priemonės efektyvumą, mes siekėme nustatyti širdies 123I-MIBG tyrimo rodiklių vertę prognozuojant atsaką į gydymą taikant tiek ŠRT, tiek OMT. Šio tyrimo metu nebuvo

mėginama palyginti abiejų gydymo metodų efektyvumo remiantis ¹²³I-MIBG rodikliais dėl susidariusių santykinai nedidelių pacientų imčių kiekvienoje terapinėje grupėje: 36 pacientams taikytas ŠRT implantavimo gydymas, 31 pacientui – OMT gydymas. Ir nors tai nebuvo mūsų tyrimo objektas, netiesioginiai duomenys apie pacientų klinikinę būklę (OMT grupėje dominavo mažesnės funkcinės klasės (NYHA) pacientai, o ŠRT grupėje – aukštesnės NYHA klasės pacientai; OMT grupėje pacientų kairiojo skilvelio IF buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei ŠRT grupėje; ir galiausiai OMT grupėje statistiškai reikšmingai daugiau pacientų turėjo sinusinį ritmą, o ŠRT grupėje daugiau pacientų – prieširdžių virpėjimą) byloja, jog ŠRT grupės pacientai buvo sunkesnės būklės (kas pagrindžia klinikinį sprendimą implantuoti ŠRT). Tačiau, palyginus abiejų šių grupių pacientų klinikines baigtis, statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta.

Vertinant pacientų, turėjusių gerą terapinį atsaką, ir pacientų be terapinio atsako grupių širdies adrenerginės inervacijos rodiklių skirtumus, nustatyta, jog bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodikliai skyrėsi statistiškai reikšmingai. Analogiški rezultatai gauti pakartojus analizę grupėse (ŠRT ir OMT). Tačiau nei vienu, nei kitu atveju reikšmingo regioninių širdies adrenerginės inervacijos rodiklių skirtumo negauta.

Tyrimo metu buvo nustatytos nepriklausomos ankstyvo H/M rodiklio ir vėlyvo H/M rodiklio slenkstinės vertės (atitinkamai 2,00 ir 1,77), padedančios atskirti pacientus, kuriems terapinis poveikis bus, ir tuos, kuriems terapinio poveikio greičiausiai nebus. O regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių slenkstinių verčių, kurios padėtų skirstyti pacientus pagal numatomas klinikines baigtis, nebuvo nustatyta.

Mūsų atlikto tyrimo duomenys yra svarbūs todėl, kad naujos slenkstinės vertės nustatytos naudojantis moderniausiomis branduolinės medicinos scintigrafinių duomenų registravimo priemonėmis dirbant su ¹²³Ijodu. Mokslinės literatūros šaltiniuose nepavyko rasti apskaičiuotų slenkstinių verčių prognozuojant terapinį ŠRT atsaką, kad būtų galima palyginti su mūsų tyrimo duomenimis.

Gauti tyrimo rezultatai klinikoje prasme yra svarbūs, nes jais reikėtų remtis ne tik prognozuojant kardialinius įvykius, bet ir numatant pacientui skirti gydymą. Tai leistų sutaupyti sveikatos priežiūros lėšų. Mūsų duomenimis, imant nepriklausomą prognozinį rodiklį – vėlyvą H/M kardialiniams įvykiams (vertė 1,95) ir terapiniam atsakui (vertė 1,77) numatyti, randamas palyginti nemažas skaitinės reikšmės tarpas, kuriame, viena vertus, pacientai jau turi didesnę kardialinių įvykių pasireiškimo riziką, kita vertus, dar galime tikėtis gero terapinio efekto. Šios žinios klinikiniam kardiologui leistų tinkamiau parinkti gydymo taktiką ir esant ypač mažiems rodikliams nedelsiant pereiti prie vienintelės gelbstinčios alternatyvos – širdies transplantacijos.

Mūsų tyrimo metu nebuvo nustatytos reikšmingos regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių vertės, leidžiančios prognozuoti terapinį atsaką.

Kardiologinių ŠN rodiklių (kairiojo skilvelio IF, QRS trukmė) reikšmingas skirtumas tarp teigiamos klinikinės eigos ir klinikinės eigos blogėjimo grupių pacientų, kuriems implantuoti ŠRT, leidžia daryti prielaidą apie egzistuojančias slenkstines mechaninės ir elektrinės remodeliacijos ribas, kurias peržengus nebegalima tikėtis gero klinikinio atsako į taikomą resinchronizacinę terapiją. Tai patvirtina teiginį, jog pacientams, pasiekusiems nebegrįžtamą KS remodeliacijos būklę, net ir taikant moderniausius ŠN gydymo metodus, KS remodeliacijos proceso sustabdyti nebeįmanoma.

5.4. Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšys su kardiologinių tyrimų rodikliais

Silpnos koreliacijos tarp širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ir kardiologinių ŠN rodiklių (kairiojo skilvelio IF, BNP, VO₂ max) tik sustiprina širdies adrenerginės inervacijos rodiklių vertę nusakant širdies simpatinės sistemos būklę tyrimo metu. Kardiologinių rodiklių savybės: inertiškumas likti normaliose ribose ir pasireikšti tik dekompensavus ŠN (kairiojo skilvelio IF, VO₂ max), bei biocheminių kraujo rodiklių savybės kisti per parą ir įvairuoti

priklausomai nuo lyties ir amžiaus, kelia abejonių dėl kokybiško klinikinio ŠN būklės įvertinimo. Tai sustiprina širdies adrenerginės inervacijos rodiklių, pasižyminčių nepriklausoma prognozinė verte ir atspindinčių biocheminius procesus, vykstančius simpatinio nervinės galūnėlės terminaliniame gale ir sinapsiniame plyšyje, vertę nusakant ŠN ligos išreikštumą. Kita vertus, palyginus širdies adrenerginės inervacijos rodiklių skirtumus grupėse, suskirstytose pagal kardiologinių rodiklių vertes, gauti reikšmingi skirtumai rodo, jog informacija, gaunama apie širdies adrenerginės inervacijos sistemos būklę, nėra visai nepriklausoma nuo kardiologinių rodiklių verčių. Bendras klinikinis pacientų įvertinimas priskiriant juos funkicinei NYHA klasei bei širdies adrenerginės inervacijos rodiklių skirtingas pasiskirstymas pagal NYHA funkcinės klases (4.4. ir 4.5. skyrių rezultatai, žr. 8 lentelę, 44 ir 45 pav.) pateikia ŠN sergančio paciento klinikinio įvertinimo ir esamos širdies adrenerginės inervacijos sistemos būklės suderinamumą.

5.5. Tyrimo perspektyvos

Žvelgiant iš technologinės tyrimo pusės, šiuo metu egzistuoja keli trūkumai, iš kurių, deja, ne visi gali būti lengvai pašalinami. Pirmasis tyrimo trūkumas yra tyrimo metu nenaudota susilpninimo korekcija su KT. Kaip ir praktiškai visuose anksčiau atliktuose širdies adrenerginės inervacijos tyrimuose, mes taip pat nenaudojome susilpninimo korekcijos su KT SPECT vaizdams koreguoti. Tyrimo metu iškilusios problemos, kai ne visiems pacientams buvo rekonstruoti ir įvertinti ^{123}I -MIBG SPECT vaizdai, priminė susilpninimo korekcijos, kaip sudedamosios tyrimo dalies, vertę įsiliejant į miokardo perfuzijos scintigrafijos tyrimų rutiną [83]. Analogiško sprendimo priėmimas taikyti susilpninimo korekciją ^{123}I -MIBG SPECT tyrimo metu galėtų sumažinti pacientų, kurių SPECT vaizdai negali būti rekonstruoti ar įvertinti, skaičių bei pagerintų tyrimo kokybę siekiant tikslesnio pusiau kiekybinio vertinimo.

Kitas trūkumas – tai populiacijai specifiniai širdies adrenerginės inervacijos normališko žemėlapių bei integravimas į automatines kvantifikacijos programas. Kadangi nėra komerciškai prieinamų normališko žemėlapių, išskyla gana rimta problema, susijusi su kokybišku 123I-MIBG SPECT vaizdų vertinimu. Dauguma patyrusių vertintojų savo kardiologinio SPECT žinias grindžia patirtimi, sukaupta vertinant miokardo perfuzijos scintigrafijos tyrimus. Tačiau, literatūros duomenimis, širdies adrenerginės inervacijos SPECT vaizdų vertinimas nėra tapatus miokardo perfuzijos SPECT vaizdų vertinimui. Širdies adrenerginės inervacijos tolygumas KS taip pat nėra vienodas ir skiriasi priklausomai nuo amžiaus, lyties ir pan. Disponavimas tokia SPECT normališko duomenų baze su automatiniu kvantifikavimo programa sumažintų tyrėjų bei tyrimų centrų atliekamo tyrimo vertinimo netikslumus ir padėtų standartizuoti patį širdies 123I-MIBG SPECT vertinimą.

Dar vienas galimas tyrimo trūkumas yra tas, kad nors tyrime dalyvavo pacientai, sergantys išemine KMP, tik nedidelei jų daliai buvo atlikta miokardo perfuzijos scintigrafija miokardo perfuzijos sutrikimams nustatyti, o ir turimų pacientų duomenys nebuvo įtraukti į mūsų tyrimą. Viena vertus, nėra žinomos regioninių adrenerginės inervacijos sutrikimų priežastys, kas būtų svarbu tiriant išeminę KMP turinčius pacientus ir šiems ŠN sergantiems pacientams prognozuojant ligos klinikinę eigą [102, 43]. Kita vertus, tai gali pasirodyti ne taip jau svarbu, siekiant įvertinti regioninių širdies adrenerginės inervacijos rodiklių prognozinę vertę mišrioje pagal ŠN priežastį pacientų imtyje.

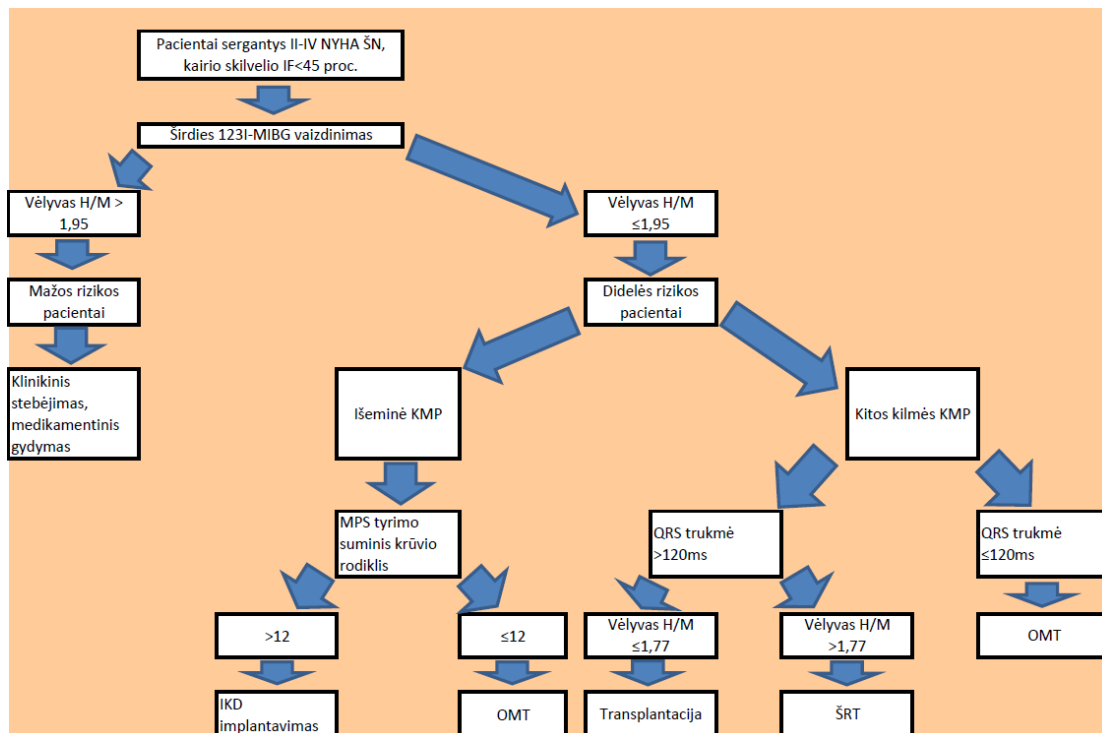
5.6. Pasiūlymai klinikinei praktikai

Atsižvelgę į gautus mūsų tyrimo rezultatus, pateikiame kelis pasiūlymus, kurie kasdienėje klinikinėje praktikoje pagelbėtų kardiologams tiksliau įvertinti paciento, sergančio ŠN, ligos išreikštumą bei apsispręsti dėl tolesnės gydymo taktikos.

Prognozinės bendrosios širdies adrenerginės inervacijos rodiklių vertės, įrodytos šio tyrimo metu, bei nustatytos slenkstinės rodiklių ribos: ankstyvo H/M rodiklio – 2,26, vėlyvo H/M rodiklio – 1,95, ir WR rodiklio – 40,55 proc., klinikinėje praktikoje gali būti naudojamos kaip atrankos kriterijai, padedantys nustatyti kardialinių įvykių pasireiškimo tikimybę pacientams, sergantiems ŠN, suskirstant pacientus į didesnės ir mažesnės rizikos grupes bei planuojant gydymo taktiką.

Sprendžiant dėl IKD implantavimo pacientams, sergantiems išemine KMP, mūsų gauta vėlyvo H/M rodiklio vertė – 1,95 gali būti derinama su miokardo perfuzijos scintigrafijos suminiu krūvio rodikliu – 12 [103]. Kai vėlyvas H/M rodiklis < 1,95, o miokardo perfuzijos suminis krūvio rodiklis > 12, kardialinių įvykių pasireiškimo tikimybė labai didelė (94 proc.), tokiems pacientams galima planuoti IKD implantavimą.

Kitas klinikinis mūsų gautų rezultatų pritaikomumas yra gydymo efektyvumo prognozavimas pacientams, turintiems plačius QRS (> 120 ms). Apskaičiuotos ankstyvo H/M ir vėlyvo H/M rodiklių slenkstinės vertės: atitinkamai 2,00 ir 1,77, gali padėti prognozuoti planuojamo taikyti gydymo efektyvumą. Kai ankstyvas H/M rodiklis yra < 2,00, o vėlyvas H/M rodiklis < 1,77, galime tikėtis, jog planuojamos gydymo priemonės neduos teigiamo rezultato. Specialiai klinicinei praktikai galime pasiūlyti ir klinikinių sprendimų algoritmą, pagrįstą mūsų gautais širdies adrenerginės inervacijos vaidinimo prognostinėmis vertėmis duomenimis (44 pav.).



44 pav. Klinikinių sprendimų algoritmas, paremtas širdies adrenerginės inervacijos 123I-MIBG tyrimo bendrosios adrenerginės inervacijos vėlyvu H/M rodikliu

(MIBG – metajodobenzilguanidinas, H/M – širdies ir tarpuplaučio indeksų santykis, MPS – miokardo perfuzijos scintigrafija, KMP – kardiomiopatija, IKD – kardioverteris defibriliatorius, OMT – optimalus medikamentinis gydymas, ŠRT – širdies resinchronizacinė terapija implantuojant biventrikulinį kardiostimuliatorių)

Šiuos širdies adrenerginės inervacijos rodiklius papildžius kardiologiniais ŠN rodikliais – kairiojo skilvelio IF bei QRS trukme, galima dar tiksliau atrinkti pacientus (su ženkliai sumažėjusia kairiojo skilvelio IF (apytiksliai < 25 proc.) ir prailgėjusiu QRS (apytiksliai >200 ms)), kurie jau yra pasiekę negrįžtamos remodeliacijos ribą ir mūsų planuojamas ŠRT implantavimas tikrai bus kliniškai nenaudingas. Tokiems pacientams vienintelė gyvybę gelbstinti alternatyva išlieka širdies transplantacija.

IŠVADOS

1. Širdies adrenerginės inervacijos su 123I-MIBG tyrimo bendrieji rodikliai (ankstyvas ir vėlyvas H/M, WR) turi nustatytą prognozinę vertę vertinant kardialinių įvykių – nepalankios eigos kardialinių įvykių ir kardialinės mirties, pasireiškimo tikimybę ir gali būti naudojami klinikinėje praktikoje skirstant pacientus į rizikos grupes.
2. Širdies adrenerginės inervacijos su 123I-MIBG tyrimo bendrieji rodikliai turi nustatytą prognozinę vertę numatant klininkines baigtis pagal pasirinktą gydymo taktiką.
3. Mūsų tyrimo duomenimis, regioniniai širdies adrenerginės inervacijos rodikliai (ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodiklis, denervacijos rodiklių skirtumas bei išvestiniai jų rodikliai) neturi reikšmingos prognozinės vertės, vertinant kardialinių įvykių pasireiškimo tikimybę ir prognozuojant klininkines baigtis pagal pasirinktą gydymo taktiką.
4. Širdies adrenerginės inervacijos su 123I-MIBG tyrimo rodikliai silpnai koreliuoja su kardiologiniais ŠN tyrimų rodikliais, tačiau turi pridėtinę vertę nustatant ŠN išreikštumą.

DISERTACIJOS AUTORIAUS PUBLIKACIJOS

Publikacijos disertacijos tema:

1. **Donatas Vajauskas**, Vytė Valerija Maneikienė, Algirdas Edvardas Tamošiūnas, Kęstutis Ručinskas, Raminta Lukšaitė, Evelina Balčiūnaitė. Correlation of Cardiac 123I-MIBG Imaging with Conventional Markers of the Heart Failure. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2014; 20:1-4.
2. Vytė Valerija Maneikienė, **Donatas Vajauskas**, Audrius Aidietis, Algirdas Edvardas Tamošiūnas, Kęstutis Ručinskas, Eglė Skiauterytė, Germanas Marinskis. Prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with indications for cardiac resynchronization therapy. *LMA žurnalas „Acta Medica Lithuanica“*, 2014. Vol. 21. No. 2. P 81-90.

Kitos publikacijos ir pranešimai:

1. Stendinis pranešimas: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas „IAEA-CN-202/ Cardiac adrenergic innervation imaging assessed with SPECT: imaging beyond planar cardiac adrenergic innervation scan“ tarptautinėje konferencijoje – International conference on integrated medical imaging in cardiovascular diseases (IMIC 2013) Vienna, Austria.
2. Metodinės rekomendacijos: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas, Kęstutis Ručinskas, Vytė Valerija Maneikienė „Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas“, 2012, Vilnius.
3. Pranešimas: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas „Cardiac adrenergic innervation SPECT imaging“ tarptautinėje konferencijoje „Evoliucinė medicina: nauji senų problemų sprendimai“, 2012, Vilnius.
4. Pranešimas: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas „Cardiac adrenergic innervation imaging: added value of MIBG SPECT imaging“

tarptautinėje konferencijoje „The 4th Baltic Congress of Radiology“, 2012, Vilnius.

5. Pranešimas: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas „Cardiac MIBG imaging“ tarptautinėje konferencijoje „Baltic nuclear medicine congress“, 2011, Vilnius.

6. Vaišnytė Birutė, Vajauskas Donatas, Palionis Darius, Nevidomskytė Daiva, Misonis Nerijus, Bilkis Valdas, Sučila Marius, Gutauskas Marijus. Complicated Congenital Gluteal Arteriovenous Malformation with Hemorrhage in Pregnancy. *Ann Vasc Surg.* 2013 May 22.

7. Vaišnytė Birutė, Vajauskas Donatas, Palionis Darius, Misonis Nerijus, Kurminas Marius, Nevidomskytė Daiva, Matačiūnas Mindaugas, Gutauskas Marijus, Laucevičius Aleksandras. Diagnostic methods, treatment modalities, and follow-up of extra cranial arteriovenous malformations. *Medicina (Kaunas).* 2012; 48(8): 388–98.

8. Mokomoji knyga „Branduolinė kardiologija“, Eglė Sadauskienė, Eglė Čiburienė, Mindaugas Matačiūnas, Dantas Vajauskas, 2011, Vilnius.

9. Kaladytė-Lokominienė Rūta, Vajauskas Donatas, Sakalauskaitė-Juodeikienė Eglė. Ioflupane I-123 SPECT in differential diagnosis of extrapyramidal disorders (Ioflupane I-123 radionuklidinės kompiuterinės tomografijos vaizdinimo taikymo galimybės ekstrapiramidinių sutrikimų ir demencijų diferencinėje diagnostikoje). *Neurology seminars* 2011; 15(50): 253–60.

PRIEDAS

Lietuvos bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2011-06-07 Nr.158200-06-342-83

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Širdies nepakankamumo vaizdinimas vieno fotono emisijos kompiuterine tomografija

Protokolo Nr.: ŠAIV 100
Versija: 2
Data: 2011.02.07
Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):
Versija: 2
Data: 2011.05.26
Pagrindinis tyrėjas: D.Vajauskas

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė Santariškių klinikos
Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/06), vykusio 2011 m. birželio 07 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

LITERATŪRA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 62: 147–239.
2. Korczyk D, Marwick TH, Kaye G. Fast facts: Heart failure. „Health press limited“, Elizabeth house, Queen street, Abingdon, Oxford, Great Britain 2012.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 247–346.
4. Kioka H, Yamada T, Mine T, Morita T, Tsukamoto Y, Tamaki S, Masuda M, Okuda K, Hori M, Fukunami M. Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using mild-to-moderate chronic heart failure by using imaging. *Heart* 2007; 93: 1213–8.
5. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; 822 Suppl: I103–13.

-
6. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 656–7.
 7. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344–53.
 8. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, Fjeld JG, Parízek P, Agostini D, Knuuti J, Flotats A, Arrighi J, Muxi A, Alibelli MJ, Banerjee G, Jacobson AF. 123-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiologic testing. A prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 1: 131–40.
 9. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac Sympathetic Denervation Assessed With 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15; 55: 2769–77.
 10. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1179–99.
 11. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 851 Suppl: I2–10.

-
12. Takeishi Y, Sukekawa H, Sakurai T, Saito H, Nishimura S, Shibu T, Sasaki Y, Tomoike H. Noninvasive identification of anthracycline cardiotoxicity: Comparison of ¹²³I-MIBG and ¹²³I-BMIPP imaging. *Ann Nuc Med* 1994; 8: 177–82.
 13. Koprowski A, Gruchala M, Rynkiewicz A. Management of left ventricular diastolic heart failure: is it only blood pressure control? *Current Opinion in Cardiology* 2009, 24: 161–6.
 14. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, Beierwaltes WH. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22: 22–31.
 15. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. Metaiodobenzylguanidine to Map Scintigraphically the Adrenergic Nervous System in Man. *J Nucl Med* 1987; 28: 1620–4.
 16. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalff V, Gross MD, Sisson JC, Beierwaltes WH. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24: 672–82.
 17. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kay DM. Effect of cardiac nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136–43.
 18. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
 19. Leimbach WN Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913–9.
 20. Paul M, Schäfers M, Kies P, Acil T, Schäfers K, Breithardt G, Schober O, Wichter T. Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening

arrhythmias in the followup of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 866–70.

21. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 75–94.

22. Hein J, Verberne, Lizzy M, Brewster, G, Aernout Somsen, Berthe L.F. van Eck-Smit. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *European Heart Journal* 2008; 29: 1147–59.

23. Yamashina S, Yamazaki J. Role of MIBG myocardial scintigraphy in the assessment of heart failure: the need to establish evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1353–5.

24. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J; ADMIRE-HF Investigators. 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.

25. Nagamatsu H, Momose M, Kobayashi H, Kusakabe K, Kasanuki H. Prognostic value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases. *A Nucl Med* 2007; 21: 513–20.

26. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1147–59.

27. Kuwabara Y, Tamaki N, Nakata T, Yamashina S, Yamazaki J. Determination of the survival rate in patients with congestive heart failure stratified by ¹²³I-MIBG imaging: a meta-analysis from the studies performed in Japan. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 101–7.

28. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, Shimoshige S, Uno K, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Predicting the Need for an Implantable Cardioverter Defibrillator Using Cardiac

Metaiodobenzylguanidine Activity Together with Plasma Natriuretic Peptide Concentration or Left Ventricular Function. *J Nucl Med* 2008; 49: 225–33.

29. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Flollath H, Komanda M, Tavazzi L, Smiseth OA. Lėtinio ŗirdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo gairė. Med. Redaktorė Grabauskienė V. Vertė Jasaitytė R. Vilnius, 2006.

30. Čelutkienė J. ŗirdies nepakankamumas esant išlikusiai normaliai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai. *Lietuvos gydytojo žurnalas* 2012: 21–25.

31. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7.

32. Lee CY, Burnett JC, Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 131–42.

33. Rudys A, Čelutkienė J. Lėtinis ŗirdies nepakankamumas. Interaktyvus kardiologijos vadovas (I.6.3 skyrius) © 2013 e-KardioAngio.com. <http://www.e-kardioangio.com>.

34. Remme WJ, McMurray JJ, Hobbs FD, Cohen-Solal A, Lopez-Sendon J, Boccanelli A, Zannad F, Rauch B, Keukelaar K, Macarie C, Ruzylo W, Cline C; SHAPE Study Group. SHAPE Study Group. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. *Eur Heart J* 2008; 29: 1739–52.

35 Bengel FM. Imaging targets of the sympathetic nervous system of the heart: translational considerations *J Nucl Med*. 2011; 52:1167-70.

36. Estorch M, Narula J, Flotats A, Marí C, Tembl A, Martín JC, del Valle Camacho M, Catafau AM, Serra-Grima R, Carrió I. Concordance between rest

MIBG and exercise tetrofosmin defects: possible use of rest MIBG imaging as a marker of reversible ischaemia. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 614–9.

37. Gimelli A, Masci PG, Liga R, Grigoratos C, Pasanisi EM, Lombardi M, Marzullo P. Regional heterogeneity in cardiac sympathetic innervation in acute myocardial infarction: relationship with myocardial oedema on magnetic resonance *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Sep; 41: 1692-4.

38. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambuceti G, Unlu M, Estorch M, Banerjee G, Jacobson AF. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 535–46.

39. Nakajima K, Nakata T, Yamada T, Yamashina S, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, Jacobson AF. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using 123I-metaiodobenzylguanidine imaging *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 1673-82].

40. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–40.

41. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, Somsen GA, Unlu M, Verberne HJ; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (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.

42. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for

Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–42.

43. Bax JJ, Kraft OR, Buxton AE, Fjeld JG, Parizek P, Agostini D, et al. 123I-mIBG Scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 131–40.

44. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* 1993; 126: 390–8.

45. Pritchett AM, Redfield MM. Beta-blockers: new standard therapy for heart failure. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 839–45.

46. Hunt HA, Baker DW, Chin MH. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001; 104: 2996–3007.

47. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.

48. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.

49. Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, Takahashi T, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-

adrenoceptor blockers in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 186–94.

50. Matsuo S, Nakae I, Masuda D, Matsumoto T, Horie M. Dilated cardiomyopathy relieved as a result of blocker therapy: A case report. Key points in assessment of prognosis based on MIBG myocardial scintigraphy and BNP levels. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 243–6.

51. Matsuo S, Nakamura Y, Kinoshita M, Horie M. Plasma B type natriuretic peptide measurement in asymptomatic population. *International Medical Journal* 2003; 10: 105–8.

52. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372–80.

53. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 921–4.

54. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1124–7.

55. Yamazaki J, Muto H, Kabano T, Yamashina S, Nanjo S, Inoue A. Evaluation of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy—Clinical meaning of iodine 123- metaiodobenzylguanidine myocardial single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2001; 141: 645–52.

56. Kasama S, Toyama T, Iwasaki T, Sumino H, Kumakura H, Minami K, Ichikawa S, Matsumoto N, Sato Y, Kurabayashi M. Effects of oral nicorandil therapy on sympathetic nerve activity and cardiac events in patients with chronic heart failure: subanalysis of our previous report using propensity score matching. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 144–54.

57. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, Suzuki S, Kohro T, Nagai R; JCAD Study Investigators. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74: 503–9.

-
58. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T.. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284–8.
59. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Effect of pravastatin on sympathetic reinnervation in postinfarcted rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(6): H3617–26.
60. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators.. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877– 83.
61. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1– 62.
62. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Daubert JP, McNitt S, Andrews ML, Elkin AD; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group.. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004; 110: 3760–5.
63. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005 Jan 20; 352(3): 225–37.

-
64. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, Ng K, Marcano V, Heller S, Fisher JD, Travin MI. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 121–31.
65. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, López-Sendón JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–40.
66. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1–82.
67. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
68. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure – a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–40.

-
69. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF study). *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
70. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438–45.
71. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985–90.
72. Cha YM, Chareonthaitawee P, Dong YX, Kemp BJ, Oh JK, Miyazaki C, Hayes DL, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster TL, Dalzell CM, Hodge DO, Herges RM, Yong YZ, Zhang Y, Chen PS. Cardiac sympathetic reserve and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 339–44.
73. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Fukuda Y, Matsumoto K, Shigeru M, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Ventricular Dyssynchrony on Cardiac Sympathetic Activity in Heart Failure Patients With Wide QRS Duration. *Circ J* 2012; 76: 382–9.
74. Higuchi K, Toyama T, Tada H, Naito S, Ohshima S, Kurabayashi M. Usefulness of biventricular pacing to improve cardiac symptoms, exercise capacity and sympathetic nerve activity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circ J* 2006; 70: 703–9.

-
75. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, Mathias W, Meneghetti JC. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14: 852–9.
76. Stefanelli A, Treglia G, Giordano A. (123)I-MIBG Scintigraphy as a Powerful Tool to Plan an Implantable Cardioverter Defibrillator and to Assess Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure Patients. *Int J Mol Imaging* 2012; 2012: 690468.
77. Lucignani G. Metaiodobenzylguanidine (mIBG) molecular imaging in implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy planning: a health technology assessment issue. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1346–50.
78. Agostini D, Verberne HJ, Hamon M, Jacobson AF, Manrique A. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in heart failure. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 369–77.
79. Agostini D, Carrio I, Verberne HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 555–9.
80. Verberne HJ, Feenstra C, de Jong WM, Somsen GA, van Eck-Smit BL, Busemann Sokole E. Influence of collimator choice and simulated clinical conditions on 123I-MIBG heart/mediastinum ratios: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1100–7.
81. Inoue Y, Abe Y, Itoh Y, Asano Y, Kikuchi K, Sakamoto Y, Matsunaga K, Ogino Y, Iizuka T, Mochizuki H. Acquisition protocols and correction methods for estimation of the heart-to-mediastinum ratio in 123I-metaiodobenzylguanidine cardiac sympathetic imaging. *J Nucl Med* 2013; 54: 707–13.
82. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Yoshita M, Taki J, Yamada M, Kinuya S. Standardization of metaiodobenzylguanidine heart to mediastinum ratio using a calibration phantom: effects of correction on normal databases and a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 113–9.

-
83. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, Rees MR, Hesse B; Cardiovascular Committee of the EANM, the ESCR and the ECNC. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 201–12.
84. Masood Y, Liu YH, Depuey G, Taillefer R, Araujo LI, Allen S, Delbeke D, Anstett F, Peretz A, Zito MJ, Tsatkin V, Wackers FJ. Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: multicenter clinical trial with angiographic correlation. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 676–86.
85. Germano G, Kavanagh PB, Chen J, Waechter P, Su HT, Kiat H, Berman DS.. Operator-less processing of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 1995; 36: 2127–32.
86. Matsuo S, Nakajima K, Yamashina S, Sakata K, Momose M, Hashimoto J, Kumita S, Kawano M, Okuda K. Characterization of Japanese standards for myocardial sympathetic and metabolic imaging in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 517–22.
87. Nakajima K. Normal values for nuclear cardiology: Japanese databases for myocardial perfusion, fatty acid and sympathetic imaging and left ventricular function. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 125–35.
88. Nakajima K, Okuda K, Kawano M, Matsuo S, Slomka P, Germano G, Kinuya S. The importance of population specific normal database for quantification of myocardial ischemia: comparison between Japanese 360 and 180-degree database and a US database. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 422–30.
89. Horiguchi Y, Morita Y, Tsurikisawa N, Akiyama K. ¹²³I-MIBG imaging detects cardiac involvement and predicts cardiac events in Churg-Strauss syndrome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 221–9.

-
90. Maunoury C, Acar P, Sidi D. Use of ¹²³I-MIBG scintigraphy to assess the impact of carvedilol on cardiac adrenergic neuronal function in childhood dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1651–6.
91. Gimelli A, Liga R, Genovesi D, Giorgetti A, Kusch A, Marzullo P. Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: a cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 946–55.
92. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1207–15.
93. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 579–90.
94. Inoue Y, Abe Y, Asano Y, Kikuchi K, Iizuka T, Nishiyama K. Septal penetration in iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac sympathetic imaging using a medium-energy collimator. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 71–7.
95. Dobbeleir AA, Hambye AS, Franken PR. Influence of high-energy photons on the spectrum of iodine-123 with low- and medium-energy collimators: consequences for imaging with ¹²³I-labelled compounds in clinical practice. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 655–8.
96. Fletcher AM, Motherwell DW, Small AD, McCurrach GM, Goodfield NE, Petrie MC, Martin W, Cobbe SM. I-123 MIBG cardiac uptake measurements: limitations of collimator choice and scatter correction in the clinical context. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 629–36.
97. McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni P, Sills MN, Kremers M, Buja LM, Durant-Reville M, Parkey RW, Willerson JT. Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 236–42.

-
98. Hartikainen J, Mustonen J, Kuikka J, Vanninen E, Kettunen R. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 273–7.
99. Nakata T, Nagao K, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Tanaka S, Iimura O. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and the diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 292–7.
100. Estorch M, Flotats A, Serra-Grima R, Mari C, Prat T, Martín JC, Bernà L, Catafau AM, Tembl A, Carrió I. Influence of exercise rehabilitation on myocardial perfusion and sympathetic heart innervation in ischemic heart disease. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 333–9.
101. Matsunari I, Taki J, Nakajima K, Kinuya S. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in the era of implantable cardioverter defibrillators: beyond ejection fraction. *J Nucl Med* 2010; 51: 1171–3.
102. Sakata K, Yoshida H, Nawada R, Obayashi K, Tamekiyo H, Mochizuki M. Scintigraphic assessment of regional cardiac sympathetic nervous system in patients with single-vessel coronary artery disease. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 151–8.
103. Estorch M, Flotats A, Serra-Grima R, Mari C, Prat T, Martín JC, Bernà L, Catafau AM, Tembl A, Carrió I. Impairment of cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion is related to lethal arrhythmic events: quantification of cardiac metaiodobenzylguanidine and tetrofosmin activities in patients treated with implantable cardioverter defibrillators. *J Nucl Med* 2010; 51: 1241–9.