



SCINTIGRAPHIC IMAGING TECHNIQUES IN EVALUATION OF TOXIC ORGAN INJURY IN KRAKOW PRACTICE

Dorota PACH¹, Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK¹, Janusz PACH², Dorota TARGOSZ²

¹ *Department of Endocrinology, Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow, Poland*

² *Chair of Toxicology and Environmental Diseases, Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow, Poland*

Abstract

Assessment of acute and late toxic sequelae continues to be a significant issue in diagnosis and medical certification; thus, new non-invasive imaging techniques are continuously being sought and introduced into clinical toxicology practice. Cases encountered at the Department of Clinical Toxicology and Nuclear Medicine Unit teams relating to evaluation of neurotoxic effects of carbon monoxide, ethanol and tetraethyl lead by measurement of regional cerebral blood flow using SPECT are presented in the paper. Furthermore, cases involving measurement of myocardial perfusion in acute carbon monoxide and paracetamol poisoning using rest and rest-stress ^{99m}Tc-MIBI GSPECT are also presented.

Key words

Neurotoxicity; rCBF- SPECT; Cardiotoxicity; Stress-rest ^{99m}Tc-MIBI SPECT; Gated SPECT.

Received 14 July 2008; accepted 25 July 2008

Assessment of acute and late toxic sequelae is (still) a significant issue in diagnosis and medical certification, thus new non-invasive imaging techniques are continuously being sought and introduced into clinical toxicology practice. High concentrations of xenobiotics in acute poisonings lead in the first stage to metabolic abnormalities, mainly in the CNS and myocardium, and do not at this stage cause structural changes that are visible in classic computer tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) [1, 21]. Scintigraphic diagnosis allows visualisation of anatomic structures by showing metabolic alterations at the cellular level; it seems to be a very useful and non-invasive technique for the evaluation of neurotoxic and cardiotoxic properties of xenobiotics. Very intensive and direct cooperation between the Department of Clinical Toxicology and the Department of Endocrinology – Nuclear Medicine Unit over the years has al-

lowed progress in evaluation of organ injury in clinical toxicology; selected aspects are presented in the paper.

Nuclear medicine is one of the fundamental, non-invasive imaging techniques, where radionuclides are used for both diagnostic and treatment purposes [12]. Scintigraphic images of radionuclide distributions provide information about anatomical structure by showing physiological processes and metabolic disturbances, up (down) to assessment of lesions at the molecular level. Therefore, scintigraphic analyses can be applied to estimation of xenobiotic toxicity which has caused disturbances on the metabolic level without structural damage, but with substantial functional disturbances of different organs [3]. In clinical practice, radiotracers emitting gamma radiation are administered and the SPECT technique (single photon emission computed tomography) is applied.

The SPECT technique provides functional and morphological information about organs through im-

aging of thin slices of radionuclide distributions. The reconstructed image is based on the 3D distribution of the administered radionuclide in the organ. The physical basis of this method is detection of gamma rays emitted from short half-life radioisotopes (^{99m}Tc , ^{123}I). The SPECT technique provides images of slices of radionuclides distributions with image contrast that is higher than that obtained with conventional planar imaging. This state is caused by the effect of superimposition of depth information in the planar technique, but this effect can be reduced by the SPECT technique by means of collecting images from multiple positions around the distributions and producing an image of a transverse slice through the distribution [3, 19]. SPECT data are obtained as multiple projection images collected during rotation of the scintillation camera full circle (360°) at same-degree increments around the longitudinal axis of the patient. Each obtained image is a set of profiles measured from different views with the number of rows of pixels in the acquisition matrix.

Positron emission tomography (PET) is an imaging tool using labelled radioisotopes emitting beta rays. This imaging can be used to visualise and measure many biological processes, such as imaging of distributions and measuring kinetics of natural and analogue biological tracers. A benefit of PET is the availability of isotopes of elements that are building blocks of all organic molecules. The most important of these are ^{11}C , ^{13}N , and ^{15}O . However, the most frequently used is ^{18}F . Its chemical properties are similar to those of hydrogen and the OH group, allowing it to substitute for hydrogen or OH to produce positron-labelled analogue tracers of natural compounds.

2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG), a glucose analogue labelled with ^{18}F , is the most commonly used in clinical practice. Glucose and FDG both undergo intracellular phosphorylation by hexokinase, but the phosphorylated FDG remains trapped in the cell because it is unable to follow the normal glucose metabolic pathway. The images obtained by PET scanning, therefore, depict regional glucose metabolism [3, 19]. The biggest limitation of PET studies is the relatively short half-life of these isotopes, and the necessity that they be produced close to the PET scanner. Unfortunately, access to PET studies is limited in Poland and PET is used mainly for oncology purposes.

SPECT is a research method which allows us, amongst other things, to measure the rCBF (regional Cerebral Blood Flow) and indirectly to estimate the metabolism of the nervous system, because metabolic processes are connected with blood perfusion. Radiotracers used to study cerebral blood flow are lipophilic and have neutral electric charge [3]. There-

fore, they freely diffuse through the undamaged blood-brain barrier and mainly accumulate in small vessels in proportion to the blood perfusion to the given region. Currently, the most commonly used radiotracers complying with these criteria are: exametazine (^{99m}Tc -HMPAO) and bicistate (^{99m}Tc -ECD) both labelled with ^{99m}Tc . Addition of technetium (^{99m}Tc) to these compounds makes it possible to measure distributions of these substances in the examined field [3]. Carbon monoxide poisoning is a classic example where CT and MRI are insufficiently satisfactory diagnostic tools [1].

Both the neuroimaging techniques demonstrate the morphological and functional changes in the brain that appear relatively late and/or in cases of severe CO intoxication, but not changes in the cerebral metabolic level. Attempts at predicting the damage from CO poisoning and subsequent prognosis by these means have been tried, but were unsatisfactory [1].

CO toxicity cannot be attributed solely to COHb-mediated hypoxia. The delivery of CO intracellularly and its binding to hemoproteins other than hemoglobin also account for its toxicity. CO interferes with cellular respiration by binding to reduced cytochromes (cytochrome c oxidase and cytochrome P-450 oxidase) at the mitochondrial level. Further damage comes from displacement of nitric oxide by CO from platelets that in turn form peroxynitrites – strong inactivators of cytochrome oxidase. Also, a binding to cyclic guanylate and nitric oxide synthase plays a role. The discovery that CO, like NO, might also be a neural messenger as well as interfering with brain perfusion, and being responsible for brain reperfusion damage and lipid peroxidation has led to searching for new diagnostic tools, capable of a proper and early evaluation of CNS disorders on the metabolic level [21, 23].

To evaluate CO neurotoxicity, the regional cerebral blood flow (rCBF) using ^{99m}Tc -HMPAO brain single – photon emission tomography (SPET) was assessed in our study. We also tried to establish a dependence (correlation) between CO poisoning severity, early CNS disorders and late neurological sequelae [14]. The examined group consisted of 80 patients (49 females and 31 males) aged 16–62 ($x = 29 \pm 11$ y) treated at the Department of Clinical Toxicology of Collegium Medicum of Jagiellonian University because of accidental acute CO poisoning due to incomplete combustion of natural gas. 38 (47%) of the patients underwent the control study 6 weeks post exposure. Only patients without prior head injury, CNS inflammatory changes, alcoholic diseases, epilepsy, migraine or other systemic injury were selected for the study. On admission, COHb, lactate concentration, electrolytes,

glucose, blood count, CK, AST and ALT activity were analysed and toxicovigilance was performed to exclude poisoning. Poisoning severity was estimated on admission on the basis of neurological symptoms (according to the Pach scale), age, duration of exposure, COHb level and blood lactate concentration [20]. The regional cerebral blood flow (rCBF) was measured using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT between 2 and 5 days post-exposure in all the patients and six months later in those who underwent the control study. A ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT examination was performed in the Nuclear Medicine Unit of the Endocrinology Department, Jagiellonian University Medical College. The reference group, necessary to obtain normal values for the gamma camera applied, consisted of 31 healthy subjects (33–11 y). To investigate the impact of different CO poisoning factors on the intensity and extent of changes noted in the ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT, a graded scale (0–3) was introduced to evaluate rCBF in the lobes. The rCBF in basal ganglia, due to anatomic location and the programme applied, was analysed separately. Minor and moderate CO poisonings (75%) dominated. The obtained results allow us to conclude that CO poisoning causes metabolic abnormalities and diffuse morphological brain lesions, already seen in the acute insult as decreased regional cerebral blood flow (rCBF). Pathologic symmetrical hypoperfusion (mean rCBF-2SD) and focal hypoperfusion is located mostly in the frontal and temporal lobes and in the basal ganglia. A positive correlation between disturbances in rCBF in the brain lobes and the basal ganglia was found (Kendall $\tau = 0.464$; $p = 0.0001$). In the acute insult, CO poisoning severity score has the greatest prognostic value ($OR = 10.4$; $p = 0.006$) for the appearance and intensity of rCBF disturbances in the brain lobes (Table I).

TABLE I. RISK FOR THE APPEARANCE OF RCBF CHANGES IN RELATION TO AGE, GENDER AND CHOSEN PARAMETERS OF CO-POISONING (LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS)

Parameter	OR	CI	p
Age (years)	0.9958	0.9556–1.0377	0.843
Gender (female vs. male)	0.3256	0.1261–0.8409	0.020
LA [mmol/l]*	1.0554	0.7970–1.3976	0.707
COHb [%]*	1.0346	0.9694–1.1042	0.305
Duration of exposure [min]*	1.0003	0.9912–1.0096	0.937
Loss of consciousness [min]*	1.0258	0.9782–1.0756	0.293
Poisoning severity 2 vs. 1 *	3.837	0.936–15.73	0.062
Poisoning severity 3 vs. 1 *	10.413	1.932–56.118	0.006

*Standardised according to age and sex.

A significant dependence between rCBF disturbances found in the initial and control SPECT was noted (Kendall $\tau = 0.305$; $p = 0.006$) (Figure 1).

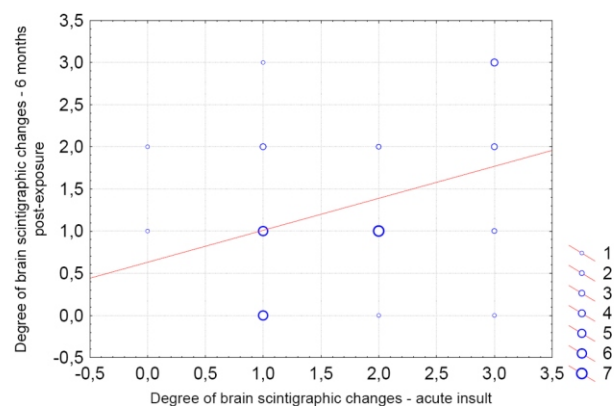


Fig. 1. Dependence between results of ^{99m}Tc -HMPAO SPECT examination in acute insult of CO poisoning and six months post exposure.

The dynamics of changes in brain perfusion observed in the group of patients acutely poisoned with CO due to incomplete combustion of natural gas indicate the necessity of detailed assessment of CNS both directly after the acute insult and post-exposure [14, 16, 18].

Decreased (15–30%) glucose metabolism in CO acutely poisoned patients using ^{18}F -DG PET has been ascertained in a few papers. In patients examined directly post-exposure decreased glucose metabolism and disturbances in rCBF were ascertained mostly in frontal lobes and basal ganglia. Improvement in the brain cortex rather than in basal ganglia was seen in the control study 6 to 12 months post-exposure.

Results of our examination as well as literature data indicate that examination of regional cerebral blood flow using ^{99m}Tc HMPAO SPECT or ^{18}F -FDG PET enables an assessment of the metabolic, morphological and functional state of the CNS in the acute phase of CO poisoning, and allows prognosis and monitoring of late neurological sequelae [1, 2, 14].

Ethanol, due to its lipophilic properties, easily penetrates into the brain neurones, leading to hypoxia and disturbing CNS structure and function. ^{99m}Tc -ECD examination of ethanol dependent patients performed after detoxification showed blood flow disturbances in the frontal region even after a few years of alcohol abstinence. In 65% of our 30 ethanol dependent patients examined using ^{99m}Tc -ECD SPECT, various intensities of brain perfusion disturbances were ascertained. Symmetrical hypoperfusion (rCBF-2SD) was ascertained mostly in frontal (60%), temporal (20%), and parietal lobes. Changes in parietal and occipital lobes were ascertained in 15% of patients examined. In 40% of patients examined, rCBF disturbances in basal ganglia were found. Focal rCBF changes in the parietal, frontal and temporal lobes located mostly on the left hemisphere were ascertained in 30% of the alcoholics examined. In conclusion, it can be stated that chronic ethanol toxicity causes metabolic disturbances and morphological brain changes located mostly in the frontal and temporal lobes [17]. PET examination of ethanol dependent patients showed lowered metabolic activity in the whole brain. Using ^{18}F -FDG PET it was shown that regional metabolism in cortex and sub-cortex brain structures of ethanol dependent patients was 20–30% lower compared to the control group. The decline in brain metabolism seen in ^{18}F -FDG PET correlates with the last ethanol consumption [6, 11, 22].

The usefulness of the scintigraphic technique in evaluation of tetraethyl lead neurotoxicity was also confirmed. Brain injury in a 4-member family after chronic tetraethyl lead poisoning due to rural environmental exposure was confirmed by ^{99m}Tc -ECD SPECT. Heterogeneous ^{99m}Tc -ECD uptake was noted in the brain of all examined patients. A bilateral decrease of rCBF in the frontal cortex and basal ganglia was detected in the parents. A focal diminished ^{99m}Tc -ECD uptake in the left middle frontal region and inferior temporal cortex was additionally found in the father. Brain scintigraphy of the younger child revealed bilateral defects in the frontal cortex and inferior temporal cortex and also in the basal ganglia. Decreased rCBF in the frontal and partially in the temporal region and in the right caudate head were detected in the older son. MR revealed slight cortical atrophy in the frontal and parietal areas in the father and the older son. MRS

showed functional asymmetric pathology in the father's CNS (lower NAA, higher ml, Cho and Lip) on the left side.

An increased Lac/Cr ratio in the left subcortical nuclei of the older son was noted. Results of neuropsychological testing corresponded partially to imaging scans changes [15].

Measurement of glucose metabolism by PET and evaluation of cerebral blood flow by SPECT have also been applied to diagnosis of CNS changes in cocaine abusers [4, 6, 22], but not in our clinical practice.

Study of receptors seems to be the future of nuclear medicine. Applications including neuroreceptors mapping, assessment of receptors density and function in living subjects, and also applications linked to the drug development process are applied in neurology and psychiatry. Besides dopamine and benzodiazepine receptors, serotonin, muscarinic, nicotinic, acetylcholine, NMDA, AMPA, and sigma receptors can also be examined, and, furthermore, monoamine transportations can be imaged using special ligands. In clinical toxicology, receptors studies are mostly useful in diagnosing of drug dependence [3, 4, 6, 22]. Unfortunately, the high cost of the radiopharmaceuticals is a big limitation and therefore we are not able to show examples from our own clinical practice.

Another issue is evaluation of the cardiotoxic effect due to acute and chronic exposure to some xenobiotics. Advances in heart imaging with applied radioisotopes provide information about defective myocardial perfusion and their quantitative estimation (regional and absolute) as well as estimation of stunned and hibernating myocardium. Gated myocardial perfusion studies are performed using the Gated SPECT (Gated Single Photon Emission Computed Tomography) technique of imaging. This technique makes possible one-time analysis of perfusion disturbances and myocardial function. Nowadays, SPECT imaging is the most common type of cardiac nuclear procedure and is recognized as a non-invasive complementary diagnostic method in comparison to other modern techniques applied in cardiology (contrast echocardiography, CT, MRI) [3]. Gated SPECT studies are related to SPECT imaging. In essence, a number (usually 8 or 16) of projection images is acquired at each projection angle, with each image corresponding to a specific portion of the cardiac cycle (mostly connected with the R-R segment in electrocardiography). Global and regional parameters of left ventricular (LV) function are calculated by a computer programme and this calculation includes calculated left ventricular ejection fraction (LVEF), end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) estimation, as well as re-

gional myocardial wall motion and wall thickening analysis. Additionally, calculation of summed motion score (SMS) was introduced for better imaging of motion dysfunction of segments of the left ventricular. In the same way, the summed thickening score (STS) is calculated for segments with thickening dysfunction [3, 19].

Paracetamol (acetaminophen) is an over-the-counter drug that is freely available, which probably has cardiotoxic effects. OTC cough and cold medications are marketed widely for relief of common cold symptoms. Many of them, with different trade names, contain acetaminophen, which can be easily overdosed accidentally or intentionally. Two mechanisms of acetaminophen's cardiotoxicity are proposed. One of them is a depletion of sulfhydryl groups, increased tolerance of endogenous nitric oxide and resultant ischemia. The second is metabolic disturbances: hypoxia, hyperkalemia, acidosis, and free fatty acids elevation, which may be responsible for dysrhythmias. Another mechanism is the direct action of N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), a toxic acetaminophen metabolite, on myocardium, and the resultant cascade of phenomena linked to free radicals formation leading to damage to mitochondrial enzymes, and lipid peroxidation impairing cellular membrane transport [10]. Similar mechanisms are responsible for carbon monoxide cardiotoxicity, clinically expressed as myocardial depression, dysrhythmias, and ischemic changes [7, 21, 23].

^{99m}Tc -MIBI GSPECT was used for evaluation of paracetamol cardiotoxicity in our examination of 25 patients (age: 24.5–66 y) treated because of acute poisoning by this drug. Quantitative analysis of the heart scintigraphy (GSPECT) revealed that the average value of the left ventricle ejection fraction (EF) in examined women and men after paracetamol poisoning was lower than in the control group, while end diastolic (EDV) and end systolic volumes (ESV) were higher; however, these differences were not statistically significant. Indicators of regional wall motion of the left ventricle were lower for most of the heart segments. In the control group, they were significantly lower for anterior and inferior LV segments. Wall thickening analysis revealed impaired systolic thickening of the majority of heart segments in the examined group of patients; wall thickening was the lowest for infero-lateral and septal segments in women and for inferior, infero-lateral and anterior segments in men. In conclusion: quantitative analysis of myocardial perfusion scintigraphy (^{99m}Tc -MIBI GSPECT) with assessment of wall motion and wall thickening showed that left ventricle function was usually dif-

fusely depressed in paracetamol poisoned patients. Disturbances of regional wall motion of the anterior and inferior wall (LV) were mainly visible [10].

CO cardiotoxicity may be clinically occult, and because of a lack of overt symptoms and specific ischemic changes seen in electro- and echocardiography, often remains overlooked. Commonly used markers of myocardial necrosis, of great importance in patients with coronary events, display low diagnostic efficiency in CO poisoned patients [5, 7, 13, 23]. Since acute CO poisoning causes many epidemiological, clinical, and medico-legal problems in Poland, and because of different clinical courses of CO intoxication, it is crucial to find an appropriate diagnostic approach to recognise CO cardiac damage and to assess its severity. Thus, we have tried to assess the degree of myocardial injury on the basis of qualitative and quantitative analysis of the scintigraphic examination with the ^{99m}Tc -MIBI (GSPECT). The results obtained have been juxtaposed with the clinical status of the patients, focusing especially on the level of intoxication markers, the neurological status, and intoxication severity [7].

There were 112 patients studied, aged 14–49 (mean age: 26.2 ± 8.8); 48 women (43%) and 64 men (57%), hospitalised at the Department of Clinical Toxicology of Collegium Medicum of Jagiellonian University. The patients selected for the examination had been generally healthy up until the CO poisoning with no history of cardiovascular disease or cardiac risk factors. Rest ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy with the SPECT technique (single photon emission computed tomography) was performed on the whole group of patients on days 2 to 5 post-exposure; stress-rest ^{99m}Tc -MIBI SPECT was performed on 54 patients approximately 5 months after the event with a routine procedure using a moving track exercise test according to the Bruce treadmill protocol. The scintigraphic examinations were carried out at the Nuclear Medicine Unit, Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum of Jagiellonian University.

There were only 2 patients with normal myocardial uptake of ^{99m}Tc -MIBI (0); in 18 patients, heterogeneous accumulation of the tracer was observed (I), 48 patients had II changes, and 43 subjects had III changes according to scintigraphic analysis during the acute phase of CO poisoning. In one patient, myocardial infarction of the inferior wall was confirmed. Most often, abnormal ^{99m}Tc -MIBI uptake in anterior wall segments was detected, often in segments of the inferior wall, but changes located in lateral wall segments were found relatively rarely.

Analysis of toxicological indicators of CO poisoning revealed a significant relationship between the

blood lactate concentration and the degree of scintigraphic changes (confirmed by logistic regression analysis, Figure 2).

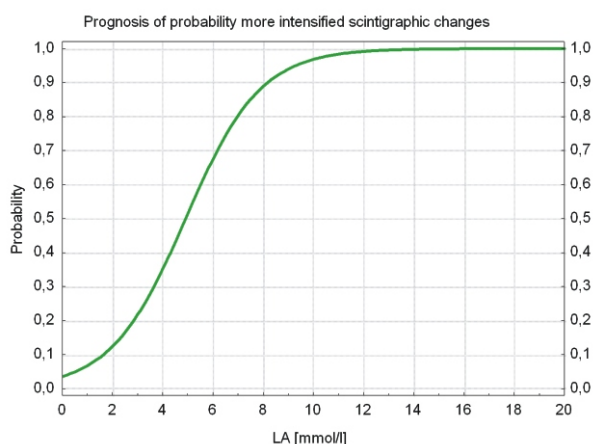


Fig. 2. Regression analysis model for predicting scintigraphic changes using ^{99m}Tc -MIBI in relation to lactate concentration in acute CO insult.

Because of the wide variety of clinical symptoms and signs observed in acutely carbon monoxide intoxicated patients, from the toxicological point of view, assessment of the severity of poisoning (determined in accordance with the accepted scale that takes into account the patient's age, duration of exposure, COHb and blood lactate level and the neurological status on admission according to the Pach scale) is the most important for predicting the course of the disease. The results of the study showed that the higher the CO poisoning severity score was, the bigger the changes in scintigraphic heart examination using ^{99m}Tc -MIBI were (Figure 3) [7].

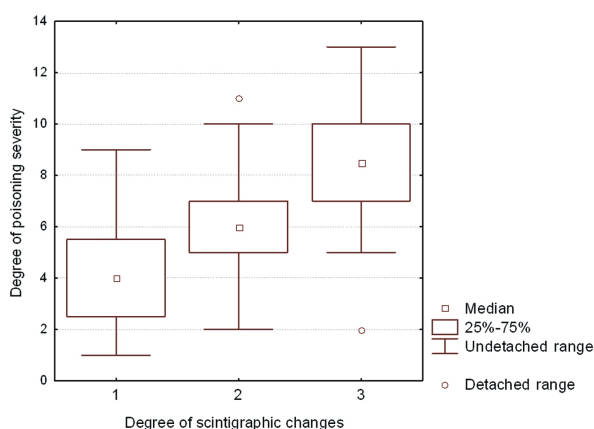


Fig. 3. Mean values of poisoning severity score in relation to the degree of scintigraphic changes.

Quantitative analysis of heart scintigraphy (GSPECT) revealed that the average value of left ventricle ejection fraction in patients after acute CO poisoning was lower than in the control group, while end diastolic and end systolic volumes were significantly higher. Indicators of regional wall motion and wall thickening calculated by the QGS program were lower for most heart segments in the examined group of patients.

To assess late cardiotoxic sequelae, 54 patients underwent the control scintigraphic heart examination using ^{99m}Tc -MIBI and treadmill exercise according to the Bruce protocol. An improvement in myocardial tracer uptake in rest control examination in 27 (50%) patients was observed, a worsening in 4 (7%), but the scintigraphy was unchanged in 23 (43%) subjects. The average value of the left ventricle ejection fraction did not change significantly, while the end diastolic and the end systolic volumes slightly decreased. Indicators of regional wall motion and wall thickening improved but were still lower than those in the control group. In 17 out of 54 patients with stress-rest ^{99m}Tc -MIBI SPECT examination, an improvement in tracer accumulation during rest scans in comparison to stress scans was detected – the differences were usually small and limited to one or two neighbouring heart segments. The patients with exercise ischemia were significantly more seriously poisoned and their neurological status during the acute phase of intoxication was assessed as more severe [7]. The performed studies showed that application of myocardial scintigraphy using ^{99m}Tc -MIBI can be an examination method which enables detection of heart injury with better precision in patients after CO poisoning. The changes in myocardial scintigraphy are the result of metabolic disorders and they are generally reversible but in patients with severe intoxication, myocardial focal necrosis can occur. Using the GSPECT technique with possibility to calculate left ventricle ejection fraction, end diastolic and end systolic volumes, assessment of regional wall motion and wall thickening showed that impairment of left ventricle function is often diffuse and causes general contractility disturbances [7].

Among toxicological indicators of poisoning, blood lactate concentration and not COHb level is the best indicator of the potential cardiotoxic effect of CO. This finding is concordant with the literature [21, 23] and is certainly influenced by the following sequence of actions during treatment of patients: oxygen is used before the patient is hospitalised, immediately after recognition of CO poisoning or when CO poisoning is suspected, whereas blood is usually taken only some time after discontinuation of CO exposure.

The severity of disturbances in ^{99m}Tc -MIBI scans after acute CO poisoning were not always reflected in ECG curves and echocardiographic examinations. This has also been observed by many others authors [5, 23].

On the basis of the results of control scintigraphic examinations (stress-rest ^{99m}Tc -MIBI SPECT), it was ascertained that in most cases there is improvement in ^{99m}Tc -MIBI uptake, which indicates mainly functional disturbances of cardiac muscle cells rather than irreversible morphological changes. On the other hand, worsening of tracer accumulation in myocardium was observed in some patients suggesting the delayed consequences of metabolic changes in heart cells after acute CO poisoning. Due to the possibility of cardiologic complications of acute CO poisoning, the application of myocardial scintigraphy seems to be helpful in finding the group of patients with a higher risk of cardiologic complications and in planning cardiologic follow-up and further treatment.

On the basis of the study it can be concluded that ^{99m}Tc -MIBI heart scintigraphy, especially performed using the Gated SPECT technique, is a sensitive method providing information on location and extent of injury and in detecting abnormal left ventricular function (mainly myocardial contractility disturbances) caused by the cardiotoxic effect of CO. Myocardial scintigraphy is an important complementary method to other diagnostic procedures and should be performed especially in patients with severe CO poisoning [7, 8, 9].

References

1. Choi I. S., Use of scanning techniques in the diagnosis of damage from carbon monoxide, [in]: Carbon monoxide toxicity, Penney D. G. [ed], CRC Press, Boca Raton 2000.
2. De Reuck J., Decoo D., Lemahieu I. [et al.], A positron emission tomography study of patients with acute carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen, *Journal of Neurology* 1993, 240, 430–434.
3. Ell P. J., Gambhir S. S., Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, vol. 2, Churchill Livingstone, Philadelphia 2004.
4. Fowler J., Volkow N. D., Imaging the addicted human brain review – research, *Perspectives Science and Practice* 2007, 4, 4–16.
5. Gandini C., Castoldi A. F., Candura S. M. [et al.], Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning, *Journal of Clinical Toxicology* 2001, 39, 45–51.
6. Gately S. J., Volkow N. D., Addiction and imaging of the living human brain, *Drug Alcohol Dependence* 1998, 51, 97–108.
7. Hubalewska-Dydejczyk A., Scyntygrafia mięśnia serca w ocenie kardiotoksyczności tlenku węgla a stan kliniczny chorych w ostrej fazie zatrucia, Collegium Medicum UJ, Kraków 2005.
8. Hubalewska-Hoła A., Pach D., Pach J. [et al.], Clinical and scintigraphic (^{99m}Tc -MIBI SPECT) heart evaluation in young acutely carbon monoxide poisoned patients, *Przegląd Lekarski* 2003, 6, 226–232.
9. Hubalewska A., Pach D., Pach J. [et al.], Clinical status of carbon-monoxide-poisoned patients and the results of rest ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -Amiscan heart scintigraphy performed in the acute phase of intoxication and stress-rest ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy six month later, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 213–216.
10. Hubalewska-Dydejczyk A., Pach D., Gawlikowski T. [i in.], Zastosowanie analizy ilościowej badania ^{99m}Tc -MIBI GSPECT z oceną odcinkowej ruchomości ścian i grubienia skurczowego mięśnia lewej komory w aspekcie oceny stopnia ogłuszenia mięśnia sercowego w ostrym zatruciu paracetamolem, *Przegląd Lekarski* 2007, 64, 199–203.
11. Johnson-Greene D., Adams K. M., Gilman S. [et al.], Effects of abstinence and relapse upon neuropsychological function and cerebral glucose metabolism in severe chronic alcoholism, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1997, 19, 378–385.
12. Królicki L., Medycyna nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydgiera, Warszawa 1996.
13. Marius-Nunez A. L., Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide, *Chest* 1990, 97, 491–494.
14. Pach D., Badania regionalnego przepływu mózgowego krwi przy zastosowaniu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu w ostrym zatruciu tlenkiem węgla w powiązaniu z obrazem klinicznym, Collegium Medicum UJ, Kraków 2006.
15. Pach D., Hubalewska A., Winnik L. [i in.], Odległe następstwa zatrucia czteroeetylkiem ołowiu, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 366–370.
16. Pach D., Hubalewska A., Huszno B. [et al.], Evaluation of regional cerebral perfusion using ^{99m}Tc -HmPAO single photon emission tomography (SPET) in carbon monoxide acutely poisoned patients, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 217–221.
17. Pach D., Hubalewska-Dydejczyk A., Szurkowska M. [i in.], Ocena zaburzeń regionalnego przepływu mózgowego metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu z użyciem ^{99m}Tc -ECD u pacjentów uzależnionych od alkoholu: doniesienie wstępne, *Przegląd Lekarski* 2007, 64, 204–207.
18. Pach D., Urbanik A., Szczepańska Ł. [i in.], Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPET) z użyciem ^{99m}Tc -HmPAO, spektroskopia rezonansu magnetycznego oraz badania neuropsychologiczne w ocenie neurotoksycznego działania tlenku węgla, *Przegląd Lekarski* 2005, 62, 441–445.

19. Sandler M. P., Coleman E. R., Patton J. A. [eds.], Diagnostic nuclear medicine, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1996.
20. Sokal J. A., Pach J., Acute carbon monoxide poisonings in Poland: Research and clinical experience, [in:] Carbon monoxide toxicity, Penney D. G. [ed.], CRC Press, Boca Raton 2000.
21. Thom S. R., Carbon monoxide, [in:] Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patients, Brent J. [ed.], Elsevier MOSBY, Philadelphia 2005.
22. Volkow N. D., Imaging the addicted brain from molecules to behavior, *The Journal of Nuclear Medicine* 2004, 11, 13N–22N.
23. Weaver L. K., Carbon monoxide, [in:] Medical toxicology, Dart R. C. [ed.], Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.

Corresponding author

Dorota Pach
Klinika i Katedra Endokrynologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17
PL 31-501 Kraków
e-mail: pachdor@cm-uj.krakow.pl

CZYNNOSCIOWE TECHNIKI SCYNTYGRAFICZNE W OCENIE USZKODZEŃ NARZĄDOWYCH W PRZEBIEGU ZATRUĆ KSENOBIOTYKAMI – DOŚWIADCZENIA OŚRODKA KRAKOWSKIEGO

Ocena ostrych i odległych powikłań toksycznego działania ksenobiotyków stanowi cały czas istotny problem diagnostyczny i orzecznicy, dlatego poszukuje się wciąż nowych, nieinwazyjnych metod obrazowania. Wysokie stężenia ksenobiotyków doprowadzają w pierwszym okresie do zaburzeń na poziomie metabolicznym (zwłaszcza w zakresie OUN i mięśnia serca), które nie wywołują jeszcze zmian strukturalnych widocznych w klasycznym obrazowaniu tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MR) [1, 21]. Wieloletnia współpraca Kliniki Toksykologii i Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii UJ CM zawocowała istotnym postępem w ocenie uszkodzeń narządowych w toksykologii klinicznej; w prezentowanym artykule przedstawiono wybrane problemy dotyczące tego zagadnienia.

Medycyna nuklearna jest jedną z podstawowych, nieinwazyjnych technik obrazowania, w których promieniotwórczość pierwiastków wykorzystuje się zarówno w celach diagnostycznych, jak i leczniczych [12]. Diagnostyka scyntygraficzna pozwala na wizualizację anatomicznych struktur poprzez pokazanie procesów fizjologicznych i zaburzeń metabolicznych, sięgając do oceny zmian na poziomie molekularnym [3]. Dzięki temu możliwe jest zastosowanie badań scyntygraficznych do oceny toksycznego działania ksenobiotyków, w wyniku którego dochodzić może właśnie do zaburzeń na poziomie metabolicznym powodujących istotne zaburzenia funkcji różnych narządów, a nie dających jeszcze zmian strukturalnych.

W praktyce klinicznej wykorzystuje się najczęściej radioizotopy emitujące promieniowanie gamma, a badania wykonuje się z zastosowaniem techniki tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT – ang. single photon emission computed tomography) [3]. SPECT jest metodą obrazującą funkcje i morfologię narządów poprzez obrazowanie ich cienkich przekrojów. Służy do generowania, przy pomocy komputera, dowolnych przekrojów w celu uzyskania trójwymiarowego rozkładu radioaktywności w badanym narządzie. Fizyczną podstawą metody jest rejestracja kwantów promieniowania gamma emitowanego najczęściej przez izotopy o krótkim okresie połowicznego rozpadu (^{99m}Tc , ^{123}I). Technika tomograficzna, która pozwala na ograniczenie efektu nakładania się struktur i poprawia kontrast obrazu, zwiększając czułość i specyficzność badania, zastąpiła używaną przez wiele lat tzw. technikę planarną [3, 19].

Obrazowanie za pomocą SPECT składa się w pierwszym etapie z akwizycji danych wejściowych, które two-

rzy seria projekcji (tj. planarnych obrazów zapisanych w pamięci komputera jako dwuwymiarowe macierze) uzyskanych w równych odstępach kątowych podczas obrotu detektorów gamma kamery wokół głównej osi pacjenta. Następnym etapem jest rekonstrukcja tomograficzna, czyli postępowanie algebraiczne prowadzące do uzyskania dowolnych warstw obiektu z zarejestrowanych projekcji. Rekonstrukcja tomograficzna warstw poprzecznych do długiej osi ciała odbywa się najczęściej metodą filtrowanej wstecznej projekcji (FBP – ang. filtered back projection). Według algorytmu FBP każdy profil jest wstecznie rzutowany na całą płaszczyznę rekonstruowanej warstwy. Superpozycja wszystkich wstecznie rzutowanych profili w obrębie kąta 180 stopni tworzy ostateczny obraz rekonstrukcji [19].

PET jest techniką obrazowania opartą o zastosowanie znakowanych radioizotopami emitującymi promieniowanie β^+ substratów wchodzących w szlaki metaboliczne, umożliwiając na poziomie komórkowym obrazowanie i śledzenia procesów biochemicznych *in vivo*. Radioizotopami używanymi w technice PET są podstawowe pierwiastki wchodzące w skład organizmu ludzkiego, takie jak węgiel, azot i tlen reprezentowane przez ich β^+ promieniotwórcze izotopy ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Najczęściej stosowany jest jednak ^{18}F , który wykazuje częściowe podobieństwo do innych podstawników związanych kowalencyjnie z atomem węgla w cząsteczce wodoru i grupy hydroksylowej.

W diagnostyce przy użyciu tomografii emisji pozytonów (PET) podstawowym stosowanym znacznikiem jest analog glukozy ^{18}F FDG (deoksyglukoza). ^{18}F FDG jest transportowana przy pomocy tych samych mechanizmów co glukoza i ulega przemianom metabolicznym do momentu fosforylacji. Produkty fosforylacji ^{18}F FDG nie ulegają dalszym przemianom i są kumulowane w komórkach. Ocena rozkładu aktywności znakowanej fluorem glukozy pozwala więc na obrazowanie stopnia przemian glukozy w narządach [3, 19]. Dużym ograniczeniem powszechności badań PET jest krótki okres półrozpadu izotopów i konieczność otrzymywania ich z cyklotronu. Dostępność badań PET w Polsce jest niestety ograniczona i są one wykorzystywane przede wszystkim dla potrzeb onkologii.

SPECT jest metodą badawczą pozwalającą m.in. zmierzyć regionalny przepływ mózgowy (rCBF – ang. regional cerebral blood flow), a ponieważ procesy metaboliczne związane są z ukrwieniem, można w ten sposób pośrednio ocenić metabolizm w ośrodkowym układzie

nerwowym (OUN). Znaczniki do badania przepływu mózgowego dzięki temu, że są lipofilne i mają obojętny ładunek elektryczny, swobodnie dyfundują przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg i gromadzą się głównie w drobnych naczyniach proporcjonalnie do stopnia ukrwienia danego obszaru. Obecnie najczęściej stosowanymi znacznikami spełniającymi te kryteria są ^{99m}Tc -HMPAO (exametazine) i ^{99m}Tc -ECD (bicisate). Dołączenie technetu (^{99m}Tc) umożliwia zmierzenie metodą półilościową rozkładu tych substancji w badanym obszarze [3]. Klasycznym przykładem niewydolności KT i MR w ocenie stopnia uszkodzenia OUN jest ostre zatrucie tlenkiem węgla [1].

Doniesienia dotyczące udziału oksydazy cytochromu P450, cykazy guanylowej, syntazy tlenu azotu w toksycznym mechanizmie działania CO, a także odkrycie, że tlenek węgla – podobnie jak tlenek azotu – pełni rolę neuroprzekaznika i wpływa na zaburzenia przepływu oraz potwierdzenie znaczenia mechanizmu reperfuzji i peroksydacji lipidów unaocznily konieczność poszukiwania nowych metod diagnostycznych pozwalających na właściwą i wczesną ocenę zaburzeń w zakresie OUN już na poziomie metabolicznym [21, 23].

W celu oceny neurotoksycznego działania CO autorzy dokonali oceny zaburzeń regionalnego przepływu mózgowego przy użyciu ^{99m}Tc -HMPAO SPECT u pacjentów zatrutych tym gazem. Podjęto także próbę ustalenia zależności pomiędzy ciężkością zatrucia CO a występowaniem i nasileniem wczesnych i odległych zaburzeń ze strony OUN [14]. Przedmiotem analizy byli pacjenci leczeni w Klinice Toksykologii Collegium Medicum UJ z powodu ostrego przypadkowego zatrucia CO powstającego w wyniku niecałkowitego spalania gazu ziemnego. Do badań kwalifikowano chorych, u których nie stwierdzono urazów głowy, zmian zapalnych OUN, cech choroby alkoholowej, padaczki, migreny oraz innych uszkodzeń narządowych w wywiadzie. Materiał obejmował 80 pacjentów (49 kobiet i 31 mężczyzn) w wieku 16–62 lat ($x = 29 \pm 11$ y). Do badań kontrolnych (6 miesięcy po zatruciu) zgłosiło się 38 (47%) spośród 80 pacjentów. W chwili przyjęcia do kliniki u każdego pacjenta oznaczano wysycenie COHb, stężenie mleczanów, elektrolitów, glukozy, morfologię krwi, aktywność CPK, AST, ALT oraz – w celu wykluczenia zatruc mieszanym – wykonano przesiewowe badania toksykologiczne. Stopień ciężkości zatrucia CO ustalano w momencie przyjęcia do szpitala w oparciu o zespół objawów neurologicznych (wg skali Pacha), a także wiek, czas narażenia na działanie CO, poziom COHb oraz stężenie mleczanów w surowicy krwi [20].

Badanie przepływów mózgowych krwi metodą SPECT z użyciem ^{99m}Tc -HMPAO wykonano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum UJ pomiędzy drugą a piątą dobą po zatruciu, a w grupie 38 osób, które zgłosiły się do kontroli, także po 6 miesiącach od ostrego zatrucia CO. Gru-

pę referencyjną, której wyniki badań przepływu mózgowego krwi posłużyły do ustalenia normy dla zastosowanej gamma kamery, stanowiło 31 osób w wieku 33–11 lat. W celu prześledzenia wpływu różnych czynników na nasilenie i rozległość zmian w badaniu ^{99m}Tc -HMPAO SPECT, w grupie osób zatrutych CO do oceny wyników uzyskanych w zakresie płatów mózgu przyjęto czterostopniową skalę. Zmiany w zakresie jąder podstawy, ze względu na lokalizację anatomiczną i rodzaj stosowanego programu, analizowano oddzielnie.

W badanej grupie pacjentów przeważały zatrucia stopnia lekkiego i średniego (75%). Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, iż w ostrej fazie zatrucia CO dochodzi do zaburzeń metabolicznych i rozsiazonego uszkodzenia struktury morfologicznej OUN, które manifestują się różnie nasilonymi zaburzeniami regionalnego przepływu mózgowego krwi w badaniu ^{99m}Tc HMPAO-SPECT. Patologiczne symetryczne obniżenie regionalnego przepływu mózgowego krwi (rCBF-2SD) oraz zmiany ogniskowe występują najczęściej w zakresie płatów czołowych, skroniowych i jąder podstawy. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy nasileniem zaburzeń rCBF w zakresie płatów, a obecnością i nasileniem zmian w zakresie jąder podstawy ($\text{Kendalla} = 0,464$; $p = 0,0001$). Największą wartość prognostyczną co do występowania i nasilenia zaburzeń rCBF w zakresie płatów w ostrej fazie zatrucia CO ma stopień ciężkości zatrucia ($OR = 10,4$; $p = 0,006$) (tabela 1).

Zanotowano statystycznie istotne współporządkowanie pomiędzy nasileniem zaburzeń rCBF w zakresie płatów mózgu w ostrej fazie i po 6 miesiącach od zatrucia CO ($\text{Kendalla} = 0,305$; $p = 0,006$, rycina 1.)

Obserwowana dynamika zmian przepływu mózgowego krwi w badaniu scyntygraficznym u chorych zatrutych CO w wyniku niecałkowitego spalania gazu ziemnego wskazuje na konieczność szczegółowej oceny OUN zarówno bezpośrednio po zatruciu, jak i w badaniach kontrolnych [14, 16, 18].

W nielicznych badaniach ^{18}F -DG-PET u pacjentów po ostrym zatruciu CO stwierdzano rozlane obniżenie metabolizmu glukozy o 15–30%. U pacjentów badanych bezpośrednio po narażeniu na działanie CO stwierdzano obniżanie metabolizmu glukozy i zaburzenia przepływu mózgowego; najczęściej w płatach czołowych i jądrach podstawy. W badaniach kontrolnych wykonanych po upływie 6–12 miesięcy poprawa dotyczyła w większym stopniu zmian w zakresie kory niż jąder podstawy [2]. Wyniki przeprowadzonych przez autorów badań, jak również liczne dane zawarte w literaturze przedmiotu, przemawiają za tym, iż zastosowanie ^{99m}Tc -HMPAO SPECT lub ^{18}F -FDG PET umożliwia zarówno ocenę stopnia uszkodzenia OUN na poziomie metabolicznym w ostrej fazie zatrucia CO, jak i prognozowanie i monitorowanie następstw odległych [1, 2, 14].

Alkohol etylowy, ze względu na swoją lipofilność, narusza strukturę i czynność neuronów w OUN oraz łatwo przenika do komórek nerwowych, powodując ich niedotlenienie i prowadząc do zaburzeń czynnościowych i strukturalnych w OUN. W badaniach z użyciem ^{99m}Tc -ECD SPECT wykonanych u osób uzależnionych od alkoholu, po detoksykacji wykazano zaburzenia przepływu w obszarze czołowym utrzymujące się jeszcze przez parę lat trwania abstynencji alkoholowej. W grupie przebadanych 30 pacjentów uzależnionych od alkoholu przy użyciu ^{99m}Tc -ECD SPECT u 65% z nich stwierdzono różnie nasilone zaburzenia perfuzji mózgowej. Patologiczne symetryczne obniżenie rCBF stwierdzono najczęściej w zakresie płatów czołowych (u 60% badanych) i skroniowych (u 20%). Zmiany w zakresie płatów ciemieniowych i potylicznych stwierdzono u 15% badanych. Zaburzenia rCBF w zakresie jąder podstwy stwierdzono u 40% osób. U 30% badanych występowały ogniskowe zaburzenia rCBF w zakresie płatów ciemieniowych, czołowych i skroniowych, częściej po stronie lewej. Konkludując, w wyniku przewlekłego toksycznego działania alkoholu dochodzi do zaburzeń metabolicznych i uszkodzenia struktury morfologicznej OUN zlokalizowanych głównie w zakresie płatów czołowych i skroniowych [17]. Badania PET pacjentów uzależnionych od alkoholu wykazały obniżoną aktywność metaboliczną w całym mózgu. W badaniu za pomocą ^{18}F -FDG PET u osób uzależnionych od alkoholu wykazano 20–30% spadek regionalnego metabolizmu w korowych i podkorowych strukturach mózgu w porównaniu z grupą kontrolną. Spadek ten korelował z czasem ostatniego spożycia alkoholu [6, 11, 22].

W trakcie prowadzonych badań potwierdzono także przydatność rCBF do oceny zaburzeń OUN w wyniku neurotoksycznego działania czteroetylu ołowiu. U członków rodziny przewlekle narażonych na działanie tego ksenobiotyku stwierdzono znacznego stopnia dysfunkcję OUN dotyczącą głównie przednich struktur mózgu, która utrzymywała się pomimo przerwania narażenia. W badaniu ^{99m}Tc -ECD SPECT zaburzenia rCBF obejmowały głównie płaty czołowe i skroniowe. Lokalizacja zmian w rCBF była spójna z wynikami testów neuropsychologicznych, które wskazywały na zaburzenia funkcji głównie przednich struktur mózgu. W uzupełniającym badaniu MR wykonanym po 11 miesiącach od przerwania narażenia u osób, u których w badaniu neuropsychologicznym utrzymywały się najbardziej nasilone cechy dysfunkcji OUN, stwierdzono cechy korowego zaniku mózgu, a w badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego podwyższenie frakcji wolnych lipidów oraz mleczanów w płatach czołowych i jądrach podstwy [15].

Badania metabolizmu glukozy w PET i ocena perfuzji mózgowej w SPECT znalazły także zastosowanie w ocenie osób uzależnionych od kokainy [4, 6, 22]. W materiale klinicznym, którym dysponowali autorzy, nie ma jednak

badani obejmujących pacjentów uzależnionych od kokainy.

Przyszłością medycyny nuklearnej wydają się badania receptorowe. Aplikacje obejmujące mapowanie neurorreceptorów, ocenę gęstości receptorów i ich funkcji oraz aplikacje związane z badaniem punktu wiązania i działania leków stosowane są w neurologii i psychiatrii. Można przy pomocy odpowiednich ligandów, oprócz receptorów dopaminowych i benzodiazepinowych, badać receptory serotoninowe, muskarynowe, acetylocholinergiczne, nikotynowe, NMDA, AMPA, adrenergiczne, receptory sigma oraz obrazować transport monoamin. Największe zastosowanie tego typu badań w toksykologii dotyczy uzależnień [3, 4, 6, 22]. Niestety, ze względu na wysokie koszty znaczników koniecznych do tych badań, nawet dla SPECT, autorzy nie posiadają możliwości przedstawienia własnych doświadczeń.

Osobny problem stanowi ocena uszkodzenia mięśnia serca w przebiegu ostrego i przewlekłego działania niektórych ksenobiotyków. Postępy w obrazowaniu serca z zastosowaniem radioizotopów pozwalają na wizualizację upośledzonej perfuzji mięśnia serca i jej ilościową ocenę (regionalną i całkowitą) oraz na ocenę ogłuszonego i hibernowanego miokardium. Bramkowane badania perfuzji mięśnia serca wykonane tzw. techniką *Gated SPECT* (ang. *Gated single photon emission computed tomography*) dają możliwość jednoczesnej analizy zaburzeń perfuzji i funkcji miokardium. Techniki radioizotopowe są uznaną nieinwazyjną metodą komplementarną w stosunku do innych nowoczesnych technik stosowanych w diagnostyce kardiologicznej tj. kontrastowej echokardiografii, KT i MRI [3]. Technika *Gated SPECT* określa taki rodzaj akwizycji danych przy wykonywaniu badania scyntygraficznego serca metodą tomograficzną, w których dane wejściowe (tworzone pośrednie obrazy serca) w trakcie rejestracji są zsynchronizowane z krzywą EKG badanego pacjenta (najczęściej z załamkiem R) poprzez urządzenie nazywane bramką sercową. Program komputerowy automatycznie wykreśla krzywą zmian objętości lewej komory (LK) w cyklu pracy serca, oblicza frakcję wyrzutową lewej komory (FWLK), objętość końcoworozkurczową (EDV) i końcowoskurczową (ESV) oraz pojemność wyrzutową serca. Dodatkową możliwością jest ocena ilościowa zaburzeń perfuzji w obrazach późnorozkurczowych i późnoskurczowych, ocena ruchomości ściany lewej komory (ang. *wall motion analysis*) i grubienia skurczowego mięśnia lewej komory serca (ang. *wall thickening analysis*). Dla lepszego zobrazowania zaburzeń ruchomości segmentarnej LK pomocniczo wprowadzono obliczenie łącznej ilości punktów wszystkich segmentów z nieprawidłowym ruchem (ang. *summed motion score – SMS*). Podobnie obliczana jest także suma punktów w odniesieniu do segmentów z nieprawidłowym grubieniem skurczowym (ang. *summed thickening score – STS*) [3, 19].

Paracetamol jest lekiem szeroko dostępnym, sprzedawanym pod różnymi nazwami handlowymi, wchodzącym w skład licznych preparatów. Ze względu na łatwą dostępność jest on częstym czynnikiem etiologicznym ostrych zatruc zamierzonych i przypadkowych. Postuluje się dwa mechanizmy działania kardiotoksycznego paracetamolu. Pierwszym z nich jest zużycie zasobów grup sulfhydrylowych i wzrost tolerancji na endogenne tlenek azotu prowadzący do niedokrwienia, drugim zaburzenia metaboliczne w przebiegu zatrucia, takie jak hipoksja, hiperkalemia, kwasica i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, mogące odpowiadać za powstanie zaburzeń rytmu. Efekt toksyczny może być też wynikiem działania metabolitów paracetamolu na mięsień sercowy, kaskady zjawisk związanych z generacją wolnych rodników prowadzących do uszkodzenia enzymów mitochondrialnych i peroksydacji błon komórkowych skutkujących między innymi zaburzeniami transportu przez błonowy [10]. Podobne mechanizmy zaangażowane są w kardiotoksyczne działanie tlenku węgla, które klinicznie objawia się depresją miokardium, zaburzeniami rytmu i zmianami niedokrwieniami [7, 21, 23].

W niniejszej pracy zastosowano badanie ^{99m}Tc -MIBI GSPECT w celu oceny kardiotoksycznego działania paracetamolu u 25 chorych w wieku 24,5–66 lat hospitalizowanych z powodu ostrego zatrucia tym lekiem. W badanej grupie kobiet i mężczyzn średnie wartości EF były niższe, a średnie wartości EDV wyższe niż w grupie kontrolnej, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Zaburzenia odcinkowej ruchomości mięśnia serca zanotowano we wszystkich ocenionych segmentach; istotnie statystycznie różnice w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono dla większości segmentów ściany przedniej i dolnej. Zaburzenia grubienia skurczowego zanotowano zarówno u kobiet jak i mężczyzn; w grupie kobiet były one statystycznie istotnie niższe w segmentach dolno-bocznych i przegrodowych, w grupie mężczyzn w segmentach dolnych, dolno-bocznych i przednich. Analiza ilościowa badania scyntygraficznego (^{99m}Tc -MIBI GSPECT) z oceną odcinkowej ruchomości ściany i grubienia skurczowego mięśnia lewej komory u pacjentów zatrutych paracetamolem wykazała uogólnione upośledzenie funkcji lewej komory powodujące zaburzenia kurczliwości, głównie w zakresie ściany przedniej i dolnej [10].

Obraz kliniczny ostrego zatrucia tlenkiem węgla może być bardzo zróżnicowany. Wiadomo także, że na jego przebieg może mieć wpływ szereg różnych czynników. W literaturze szeroko podkreśla się niewydolność metod diagnostycznych stosowanych do oceny kardiotoksycznego działania tlenku węgla. Wynika to z faktu, iż w obrazie klinicznym zatrucia brak jest często typowych objawów i specyficznych zmian w zapisie EKG. Wskaźniki biochemiczne martwicy mięśnia serca mające podstawowe znaczenie we współczesnych standardach diagnostyki chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, są tak-

że często niewystarczające dla właściwej oceny uszkodzenia serca u pacjentów zatrutych CO [5, 7, 13, 23]. Dlatego podjęto próbę oceny stopnia uszkodzenia mięśnia serca na podstawie analizy jakościowej i ilościowej wyników badania scyntygraficznego z zastosowaniem rest- ^{99m}Tc -MIBI (GSPECT) oraz odniesienie jej do stanu klinicznego chorych, a w szczególności do poziomu wskaźników toksykologicznych i stopnia ciężkości zatrucia [7]. Badaniami objęto 112 chorych zatrutych CO w wieku od 14 do 49 lat (średnia wieku $26,2 \pm 8,8$), w tym 48 kobiet (43%) i 64 mężczyzn (57%) hospitalizowanych w Klinice Toksykologii Collegium Medicum UJ. Do badań kwalifikowani byli pacjenci dotychczas zdrowi, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. Spoczynkowe badanie scyntygraficzne mięśnia serca z użyciem ^{99m}Tc -MIBI wykonano u wszystkich pacjentów między 2 a 5 dniem od ostrego narażenia na działanie CO. Kontrolne badanie scyntygraficzne (^{99m}Tc -MIBI) w połączeniu z próbą wysiłkową na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a wykonano u 50 chorych po upływie około pięciu miesięcy od chwili zatrucia. Badań tych dokonano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum UJ [7].

W wykonanym badaniu scyntygraficznym serca w ostrej fazie zatrucia CO prawidłowy obraz stwierdzono jedynie u 2 pacjentów (0°); wyłącznie w niewielkim stopniu niejednorodne gromadzenie znacznika w mięśniu serca (I°) obserwowano u 18, II° zmian u 48, a u 43 chorych wynik scyntygrafii serca w ostrej fazie zatrucia uznano za III° zmian. U jednego pacjenta obraz scyntygraficzny potwierdził rozpoznany klinicznie zawał ściany dolnej mięśnia serca. Najczęściej obserwowano nieprawidłowy wychwyty znacznika w obrębie segmentów ściany przedniej, następnie dolnej, a najrzadziej zmiany dotyczyły segmentów ściany bocznej.

Analiza wskaźników toksykologicznych w ostrej fazie zatrucia CO wykazała istotny związek między stężeniem mleczanów we krwi a stopniem nasilenia zmian w obrazie scyntygraficznym serca; potwierdziła to także przeprowadzona analiza regresji logistycznej (rycina 2).

Ze względu na różnorodność zespołów klinicznych obserwowanych u chorych po ostrym zatruciu CO, z punktu widzenia toksykologicznego ocena stopnia ciężkości zatrucia (określonego zgodnie z przyjętą skalą uwzględniającą wiek pacjenta, poziom HbCO, stężenie mleczanów w surowicy krwi, czas narażenia na działanie CO i stopień zmian neurologicznych wg skali Pacha) ma największe znaczenie w przewidywaniu przebiegu zatrucia. Na podstawie przeprowadzonych badań udokumentowano, że im wyższy był stopień ciężkości zatrucia, tym większe były zmiany w obrazie scyntygraficznym serca wykonanym w ostrej fazie zatrucia CO (rycina 3) [7].

Analiza ilościowa scyntygrafii serca (GSPECT) wykazała, że przeciętna wielkość FWLK u pacjentów po ostrym zatruciu CO była niższa niż w grupie kontrolnej

a zarówno EDV, jak i ESV, były istotnie większe. Obliczone przez program przeciętne wskaźniki odcinkowej ruchomości ściany mięśnia lewej komory i grubienia skurczowego były niższe dla większości segmentów serca u chorych po ostrym zatruciu CO. W celu oceny możliwych odległych następstw kardi toksycznego działania CO wykonano kontrolne badania scyntygraficznego serca z użyciem ^{99m}Tc -MIBI w połączeniu z próbą wysiłkową na bieżni ruchomej u 54 chorych. Poprawę wychwytu znacznika w mięśniu serca w badaniu spoczynkowym stwierdzono u 27 (50%), pogorszenie u 4 (7%), a obraz nie uległ istotnej zmianie u 23 (43%) pacjentów. Przeciętna wartość FWLK nie zmieniła się istotnie, natomiast przeciętne wartości EDV i ESV uległy niewielkiemu zmniejszeniu. Poprawiły się nieco wskaźniki odcinkowej ruchomości ściany lewej komory i grubienia skurczowe mięśnia LK. Spośród grupy pacjentów, u których wykonano scyntyografię mięśnia serca w połączeniu z próbą wysiłkową, u 17 stwierdzono poprawę wychwytu znacznika w badaniu spoczynkowym w stosunku do badania powysiłkowego – różnice w obrazach scyntygraficznych były zwykle niewielkiego stopnia i nie obejmowały więcej niż dwa sąsiadujące segmenty serca. Grupa chorych z obecnym wysiłkowym niedokrwieniem mięśnia serca w badaniu kontrolnym była istotnie ciężiej zatruta i ich stan neurologiczny oceniono w ostrej fazie zatrucia jako cięższy [7].

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że zastosowanie scyntygrafii serca z użyciem ^{99m}Tc -MIBI może być metodą badawczą, która pozwala na dokładniejszą ocenę uszkodzenia serca w przebiegu ostrego zatrucia CO. Zmiany w obrazie scyntygraficznym wynikają z zaburzeń metabolicznych i są w większości przypadków odwracalne, ale u chorych ciężiej zatrutych może dochodzić do powstawania ognisk martwicy mięśnia serca. Wykonanie badania scyntygraficznego techniką GSPECT z możliwością oceny FWLK, EDV, ESV oraz z analizą odcinkowej ruchomości ściany lewej komory i grubienia skurczowego wykazało, że upośledzenie funkcji LK jest często rozlane i powoduje uogólnione zaburzenia kurezliwości [7].

Wśród wskaźników toksykologicznych zatrucia stężenie mleczanów we krwi, a nie poziom HbCO, jest najlepszym wykładnikiem potencjalnego działania kardi toksycznego CO. Jest to zgodne z danymi dostępnymi w literaturze [21, 23]. Wpływ na to ma na pewno fakt, że oznaczenia HbCO wykonywane są najczęściej dopiero po pewnym okresie od przerwania narażenia na działanie CO, a chory po rozpoznaniu lub już przy podejrzeniu zatrucia CO, jeszcze zanim trafi do szpitala, jest leczony 100% tlenem.

Nasilenie zmian w badaniach scyntygraficznych serca wykonanych po ostrym zatruciu CO nie zawsze jednak znajdowały odzwierciedlenie w zapisach EKG i w badaniu echokardiograficznym serca. Jest to zgodne z licznymi obserwacjami innych autorów [5, 23].

Na podstawie kontrolnego badania scyntygraficznego (*stress-rest* ^{99m}Tc -MIBI SPECT) stwierdzono, że w większości przypadków obserwuje się poprawę wychwytu znacznika w mięśniu serca, co wskazuje głównie na czynnościowe zaburzenia komórek mięśnia serca, a nie na zmiany morfologiczne. Niemniej jednak w niewielkim procencie obserwowane pogorszenie obrazu scyntygraficznego serca może sugerować obecność późnych następstw zaburzeń metabolicznych w mięśniu serca po ostrym zatruciu CO. Z punktu widzenia powikłań z zakresu układu krążenia wydaje się istotne, aby w ostrej fazie zatrucia CO wyłonić grupę chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań kardiologicznych i odpowiednio zaplanować leczenie i kontrolę po dłuższym czasie.

W oparciu o przedstawione badania stwierdzono, że badanie scyntygraficzne, szczególnie z użyciem ^{99m}Tc -MIBI wykonane techniką GSPECT, jest czułą metodą do określenia lokalizacji i rozległości zmian, a także do detekcji zaburzeń funkcji lewej komory (szczególnie upośledzenia kurezliwości) powstałej w wyniku kardi toksycznego działania tlenu węgla. Scyntygrafia serca jest cennym uzupełnieniem dotychczas stosowanych badań diagnostycznych i powinna być wykonana szczególnie u chorych ciężiej zatrutych [7, 8, 9].