

THE JOHNS HOPKINS MEDICAL INSTITUTIONS

DEPARTMENT OF RADIOLOGY

(Director: Prof. M. DONNER)

NUCLEAR MEDICINE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

HENRY N. WAGNER, Jr.

The theoretical basis for the use of indicators in the study of circulation dynamics has been well established since the classic work of FICK², STEWART¹⁰, HAMILTON³ and KETY⁵. That radioactive substances would prove to be especially suitable for this purpose was a possibility entertained almost a half century ago, when BLUMGART and WEISS¹ used a radium salt as a tracer and a cloud chamber as a detector in circulatory studies. But the prospect became a reality only recently with the advent of safe, efficient radioactive tracers and the invention of sensitive detection instruments. First, radioiodine and the rectilinear scanner and, later, technetium-99m and the Anger camera brought to cardiovascular medicine an effective adjunct to established radiographic procedures, together with fresh approaches that seem more feasible for screening purposes.

Evaluation of a patient's circulation requires information about pressure gradients, flow rates, vascular volumes, and the structure and efficiency of the heart. Before we discuss radioactive tracer techniques employed in obtaining such

LA MEDICINA NUCLEARE NELLE AFFEZIONI CARDIOVASCOLARI. Le basi teoriche dell'uso degli indicatori per lo studio della dinamica circolatoria sono canonizzate dai lavori ormai classici di FICK², STEWART¹⁰, HAMILTON³ e KETY⁵. Che le sostanze radioattive siano particolarmente adatte a questo scopo è stato ipotizzato da almeno mezzo secolo, quando BLUMGART e WEISS¹ si servirono di un sale di radio e di una camera di Wilson come rivelatore per effettuare studi di emodinamica. Comunque, l'idea potè essere realizzata solo di recente con l'avvento di traccianti radioattivi sicuri ed efficienti e la scoperta di strumenti di rivelazione molto sensibili. Dapprima il radioiodio e lo scintigrafo lineare poi, più tardi, il tecnezio-99m e la camera di Anger hanno consentito un apporto sostanziale di informazioni alle tecniche radiologiche convenzionali da parte delle applicazioni cardiovascolari della medicina nucleare, alcune delle quali sembra possano essere impiegate nella diagnostica di « screening ».

La valutazione dello stato circolatorio richiede la conoscenza di gradienti pressori, intensità di flusso, volumi vascolari, conformazione e funzionalità cardiache. Prima di discutere le tecniche che attualmente si avvalgono dei trac-

Key-words: Cardiovascular diseases; Circulation; Myocardial blood flow; Radioactive tracers; Scintillation camera.

Data di arrivo in Redazione 23-6-1973.

La Ricerca Clin. Lab. 4, 209, 1974.

information and their diagnostic implications, a word of caution may be in order. The apparent simplicity of tracer studies frequently tempts overinterpretation. In general, they do not let us dispense with established techniques or rigorous analysis of data obtained by other methods. It is true that in some cases the information provided by a tracer study may be sufficient to forestall a more complicated procedure such as cardiac catheterization, and we hope that future refinement of tracer technology will increase the number of such circumstances. It is also true that in certain types of tracer studies, new kinds of functional information are provided that are not readily obtained by other means. But many applications, while extremely promising, are still investigational, and at present occupy an intermediate stage between development and routine use.

Volume

Measurement of total red blood cell and plasma volumes was among the earliest applications. Such measurements entail injection of tracer, allowance of sufficient time for its distribution throughout the circulation, and then comparison of the diluted radioactivity with a standard to permit calculation of the volume of distribution. Such procedures require no more complicated an instrument than a simple well counter.

But the ability to image the distribution of a radioactive tracer within the body adds a new dimension of considerable potential value. It makes it possible to measure and compare the volumes of various compartments and regions of the circulation after the injection of labeled albumin, red blood cells, or substances bound by plasma proteins.

cianti radioattivi, necessarie ad ottenere le informazioni sopra menzionate e le implicazioni diagnostiche inerenti, è necessario spendere una parola di prudenza al riguardo. L'apparente semplicità degli studi con traccianti induce di frequente ad interpretazioni al di là della realtà oggettiva. In generale non è consentito trascurare le tecniche convenzionali di comune accezione e l'analisi rigorosa dei dati ottenuti con altri metodi. È vero che in alcuni casi le informazioni ottenute da un'indagine con traccianti possono essere sufficienti ad evitare un procedimento più complicato, come il cateterismo cardiaco, e si spera che in futuro il perfezionamento delle tecnologie dei traccianti aumenterà le possibilità in questo senso. È anche vero che da alcuni tipi di indagine con traccianti si possono ottenere nuovi tipi di informazioni funzionali non ottenibili con altri mezzi. Comunque, molte applicazioni estremamente promettenti sono tuttora sperimentali, collocandosi a mezza via tra la routine e la ricerca.

Volume

Le prime applicazioni sono state il calcolo del volume plasmatico e dei globuli rossi. Queste determinazioni implicano l'iniezione di un tracciante, l'attesa per un tempo sufficiente a permettere la distribuzione dello stesso nel volume circolante, ed il confronto con la radioattività di uno standard diluito in modo da permettere il calcolo del volume di distribuzione. Metodiche di questo tipo non richiedono strumentazioni più complesse di un semplice contatore a puz-zetto.

Ad ogni modo, la possibilità di ottenere una rappresentazione della distribuzione di un tracciante radioattivo all'interno del corpo aggiunge una nuova dimensione di valore potenziale considerevole. È possibile misurare e confrontare i volumi dei vari compartimenti e regioni vascolari mediante l'iniezione di albumina marcata, globuli rossi marcati o sostanze che si leghino alle proteine plasmatiche. La risoluzione

While the spatial resolution of images so obtained is far below that of conventional radiographs, it is useful for certain purposes.

For example, pericardial effusions resulting from diseases such as tuberculosis or myxedema can be detected within minutes after an intravenous injection; they are characterized by an abnormally small intracardiac blood pool and a zone of decreased activity surrounding the heart. Pericardial cysts or tumors usually displace the cardiac blood pool to one side in a way that permits them to be distinguished from effusions. It is much more difficult, however, to differentiate effusions superimposed on cardiac dilation from ventricular dilation without effusion. For detection of pericardial effusion, some prefer to use ^{99m}Tc in the pertechnetate form and the scintillation camera to observe the passage of the tracer through the great vessels immediately after intravenous injection. Since pertechnetate diffuses quickly from the vascular compartment into the interstitial fluid, at the Johns Hopkins Hospital our preference is for ^{99m}Tc -albumin or ionic Indium-113m, agents that remain inside the vascular compartment and allow the use of the rectilinear scanner. We prefer this instrument in looking for a pericardial effusion because its zone of best resolution is several inches below the chest wall, while that of the scintillation camera can occasionally produce an apparent zone of decreased activity surrounding the cardiac blood pool even in normal persons.

The diagnosis of peripheral vascular disease is one of the newer applications of tracer study of regional blood volumes; in this case one can assess the venous pools of the legs and the rates at which these volumes change with posture and exercise. Safe, simple, and rapid, such studies are useful in an initial diagnostic work-up and in evaluating response to therapy. The procedure consists of an intravenous injection of a radioactive blood pool label and the monitoring of relative changes in calf blood volumes and of the times required

spaziale delle immagini ottenibili, pur non essendo assolutamente confrontabile con quella delle radiografie convenzionali, è utile a certi fini particolari.

Per esempio, il versamento pericardico conseguente a certe malattie come tubercolosi, mixedema, può essere evidenziato in alcuni minuti tramite un'iniezione endovenosa ed è caratterizzato da un « pool » intracardiaco più piccolo del normale e da una diminuzione di attività nella zona che circonda il cuore. È molto difficile comunque differenziare versamenti sovrapposti ed aumento di volume cardiaco da dilatazione ventricolare senza versamento. Per evidenziare il versamento pericardico alcuni preferiscono usare il ^{99m}Tc sotto forma di pertechnetato e la camera a scintillazione, in modo da poter osservare il transito del tracciante attraverso i grandi vasi immediatamente dopo l'iniezione endovenosa. Dato che il tracciante diffonde velocemente dal compartimento vascolare al liquido interstiziale, al Johns Hopkins Hospital preferiamo usare albumina marcata con ^{99m}Tc o ^{113m}In ionico, agenti che rimangono nel compartimento vascolare e permettono l'utilizzazione dello scintigrafo lineare come mezzo di rivelazione. Noi preferiamo questo strumento per la ricerca di versamenti pericardici dato che la zona di miglior risoluzione si trova a parecchi pollici di profondità dalla parete toracica, mentre la camera a scintillazione può rivelare occasionalmente un'area di ipoattività nella zona del pool cardiaco anche in persone normali.

La diagnosi di malattie vascolari periferiche è una delle più recenti applicazioni degli studi con traccianti del volume ematico regionale; in questo caso si possono valutare il pool venoso degli arti e la velocità di variazione di questi volumi in condizioni basali e dopo attività fisica. Innocue, semplici e rapide, queste indagini sono utili per lo « screening » diagnostico iniziale e per valutare la risposta dopo terapia. Il metodo consiste in una iniezione endovenosa di un tracciante radioattivo per il pool ematico ed il monitoraggio delle varia-

for these changes. In normal subjects we have found that with a rapid positional change from supine to 45° upright, calf blood volume rises to 145 ± 14 % of the horizontal value, taking an average of 21 sec to reach half the figure and more than 1.5 min for equilibrium. With exercise the calf muscle drains the calf blood pool to 76 ± 6 % of its volume at rest. On inverting subjects to 45° head down position, the pool is reduced to 70 ± 12 % of the horizontal value.

The magnitude and rates of change of these relative volumes are altered in venous disease.

With incompetent valves the calf blood pool size is increased and positional changes are accompanied by more rapid filling and larger volume changes. When the perforating vessels are incompetent, as in 'ankle blow-out' syndrome, the pool volume may be normal except in the specific areas effected, and in these areas volume increases with exercise.

Decreased vascular pool size, slowed drainage, and reduced volume changes are seen unilaterally in thrombophlebitis and bilaterally in congestive heart failure.

Structure

In addition to measuring the volume of blood within a compartment of the cardiovascular system, tracer images help evaluate the gross structure of the compartment itself. For example, nuclear techniques offer a mode of visualizing cardiac structure that, although lacking the fine detail and conclusiveness of contrast angiography, can be employed on a screening basis to pro-

zioni relative del volume ematico muscolare in funzione del tempo. Nei soggetti normali abbiamo trovato che una rapida variazione di posizione da supino alla posizione eretta a 45° provoca un aumento del volume ematico fino al 145 ± 14 % del valore caratteristico della posizione orizzontale, impiegando 21 sec per assumere un valore pari alla metà di quello finale e 1,5 min per raggiungere l'equilibrio. Con l'esercizio il muscolo drena il *pool* ematico fino al 76 ± 6 % del suo volume a riposo. Ruotando i soggetti con il capo rivolto verso il basso a 45°, il *pool* si riduce al 70 ± 12 % del valore orizzontale.

Il valore e la velocità di variazione di questi volumi relativi vengono alterati da affezioni venose.

Con valvole insufficienti il *pool* ematico del polpaccio aumenta e le alterazioni posturali sono accompagnate da un riempimento più rapido e quindi da variazioni volumetriche maggiori; quando i vasi perforanti sono incontinenti, come nella sindrome detta « *ankle blow-out* », il volume del *pool* ematico può essere normale, eccetto che nelle aree direttamente interessate, dove il volume aumenta con l'esercizio muscolare.

Una diminuzione delle dimensioni del *pool* vascolare, un rallentamento del drenaggio e un'alterazione delle variazioni volumetriche si osservano unilateralmente nella tromboflebite e bilateralmente nell'insufficienza cardiaca congestizia.

Struttura

Oltre alla misura del volume ematico entro un compartimento del sistema cardiovascolare, la visualizzazione della distribuzione del tracciante fornisce indicazioni utili sulla struttura macroscopica del compartimento stesso. Per esempio, le tecniche nucleari ci permettono di visualizzare la struttura cardiaca con un metodo che, sebbene non dotato di fine dettaglio e di potere diagnostico come l'angiografia con mezzo di contrasto, può essere usato come mezzo di *screening* per fornire alcune indicazioni utili

vide more certain indications for invasive procedures or occasionally, to forestall them. Also, the radiation dose is much less than that associated with fluoroscopy, an important advantage for a screening procedure.

The high photon yield of ^{99m}Tc and the sensitivity of the modern scintillation camera make it possible to take serial images that reveal cardiac structures and intravascular volumes at various stages of the cardiac cycle. One useful method is to 'gate' the camera by using the electrical events of the patient's own electrocardiogram to activate the camera only during selected portions of the cycle. Thus, for example, with the patient placed in the right anterior oblique position so that the boundaries of the left ventricle lie outside those of the right ventricle, the ventricular contour or intraventricular volume may be studied during systole or diastole by using either the P or QRS events as triggers; the information thus obtained is potentially useful in evaluating ventricular function⁸.

With nuclear angiocardigraphy, enlarged, hypertrophic, and malpositioned cardiac structures can be identified and their abnormalities suggested for angiographic verification. The prompt demonstration (within minutes after a simple intravenous injection) of an abnormality such as transposition of the great arteries considerably expedites cardiac catheterization and, at times, balloon septotomy. In combination with 'gating' and other techniques described previously, information can be obtained about the contractility of the heart, ejection fraction, or areas of myocardial akinesis.

Of particular interest is the use of nuclear angiocardigraphy to differentiate cardiac from noncardiac cyanosis, especially in newborns, who are at considerable risk with the catheterization procedures required for definitive diagnosis. If the physician can be reasonably certain that the infant is suffering from respiratory distress syndrome,

per l'effettuazione del cateterismo od occasionalmente per anticiparlo. Comunque, la dose di radiazione è molto minore di quella assorbita durante gli esami fluoroscopici, fattore molto importante per un esame di « screening ».

L'alto rendimento fotonico del ^{99m}Tc e la sensibilità delle camere a scintillazione, rendono possibile la registrazione di una serie di immagini in grado di evidenziare la struttura cardiaca ed i volumi intravascolari nei vari stadi del ciclo cardiaco. Una metodica adatta consiste nel collegare la camera con un evento elettrico dell'elettrocardiogramma del paziente per attivarla solo durante intervalli prestabiliti del ciclo cardiaco. Quindi, per esempio, con il paziente posto in posizione anteriore obliqua destra, in modo tale che i contorni del ventricolo sinistro giacciono al di fuori da quelli del ventricolo destro, si potrà studiare il contorno ventricolare od il volume intraventricolare durante la sistole o la diastole usando gli eventi P o QRS come attivatori; le informazioni così ottenute sono potenzialmente utili per valutare la funzione ventricolare⁸.

Con l'angiocardigrafia nucleare si possono identificare strutture cardiache ingrandite, ipertrofiche, aberranti, e si possono suggerire queste anomalie per un controllo angiografico. La rapida dimostrazione (entro pochi minuti dalla semplice iniezione endovenosa) di una anomalia come la trasposizione delle grandi arterie facilita notevolmente il cateterismo cardiaco e, a volte, la septotomia con palloncino. Combinando la « sincronizzazione » con le altre tecniche descritte precedentemente, si possono ottenere informazioni sulla contrattilità del cuore, sulla frazione espulsa, sulle aree di acinesi nel miocardio.

Di particolare interesse è l'uso dell'angiocardigrafia nucleare per la differenziazione delle cianosi di origine cardiaca da quelle non cardiache, specialmente nei neonati, dove esiste un notevole rischio connesso al cateterismo cardiaco per la diagnosi conclusiva. Se il medico ha sospetti fondati che si tratti di una sindrome di affezione respirato-

myocardial disease, or central nervous system disease, invasive methods can be avoided and the chance for survival increased. If the infant does indeed have congenital heart disease, institution of more definitive studies can be lifesaving. At the Johns Hopkins Hospital we have found that continuous camera monitoring of the passage through the heart and lungs of an intravenous bolus of ^{99m}Tc bound to pertechnetate or human serum albumin makes it possible to identify with reasonable confidence the integrity of such structures as the superior vena cava, right atrium and ventricle, pulmonary artery and lungs, and the left ventricle and aorta. In a structurally normal heart a clear space between the superior vena cava and pulmonary artery appears in the early frames and is then filled in as activity fills the ascending aorta. The lungs fill immediately after the pulmonary artery is visualized, and no activity is seen in the abdominal aorta. After the lung vessels begin to fill, activity is discernible in the region of the left ventricle. It is also quite possible that the method may prove helpful in the differentiation of patients with so-called 'innocent' murmurs from those with heart disease¹².

While blood pool agents outline or silhouette the heart chambers, it is often desirable to image the myocardial muscle itself. This can be done with radioactive potassium, ^{43}K , permitting detection, for example, of areas of infarction. But although it is a good agent for this purpose, ^{43}K is extremely difficult to produce in large yields and, in consequence, is excessively expensive⁴. The search is continuing for a more feasible myocardial tracer, with several alternatives under exploration. Cesium-129, an analogue of potassium, is one possibility¹³, and attempts are being made to bind ^{99m}Tc or ^{123}I to fatty acids or

ria, affezione miocardica o del sistema nervoso centrale, può evitare metodi cruenti di indagine aumentando la probabilità di sopravvivenza. Se il bambino è affetto da vizi cardiaci congeniti, l'effettuazione di indagini più specifiche può essere vitale. Al Johns Hopkins Hospital abbiamo visto che il monitoraggio continuo, effettuato con camera a scintillazione, del transito attraverso il cuore ed i polmoni di un bolo endovenoso di sieralbumina marcata con ^{99m}Tc o di pertechnetato semplice, rende possibile la conferma, abbastanza sicura, dell'integrità di strutture come la vena cava, l'atrio ed il ventricolo destro, l'arteria polmonare ed i polmoni, il ventricolo sinistro e l'aorta. In un cuore morfologicamente normale, nelle prime immagini appare una zona libera tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare; questa zona diviene poi attiva quando il tracciante penetra nell'aorta ascendente. I polmoni si visualizzano immediatamente dopo l'arteria polmonare, e non si mette in evidenza attività del ramo addominale dell'aorta. Dopo che i vasi polmonari iniziano a riempirsi, si osserva l'attività distribuita nella regione del ventricolo sinistro. È possibile che il metodo descritto possa essere utilizzato per la diagnosi differenziale fra i pazienti affetti dai cosiddetti rumori innocui e quelli con affezioni cardiache¹².

Mentre i traccianti nel pool ematico definiscono i contorni e la morfologia delle cavità cardiache, è spesso necessario ottenere l'immagine del miocardio. Ciò si può ottenere con il potassio radioattivo, ^{43}K , che permette ad esempio il riconoscimento di zone infartuate. Però, sebbene il ^{43}K sia un ottimo mezzo per questo scopo, ne è estremamente difficile la produzione in grandi quantità e, di conseguenza, è troppo costoso⁴. La ricerca è molto attiva in questo settore e tende ad ottenere un tracciante miocardico utilizzabile nella routine seguendo varie vie. Il Cesio 129, un analogo del potassio, costituisce una possibile soluzione¹³; si cerca anche di legare il ^{99m}Tc e il ^{123}I ad acidi grassi o ad altre sostanze metabolizzate dal miocardio. È augura-

other substances metabolized by the myocardium. Hopefully, the labeling process can be accomplished without interfering with their concentration in the muscle of the heart. An opposite approach is to develop an agent that will seek necrotic tissue.

Flow

Radioactive tracers make it possible to study the phenomenon of flow directly, by clocking the arrival or transit of injected tracers and observing the pathways and perfusion patterns of such indicators at various regions of the body. Being able to do this with indicators that are detectable externally has obvious advantages. In experimental animals, for example, the surgical insertion of flowmeters at appropriate sites is a procedure that may itself introduce circulatory alterations. Several agents are appropriate for such studies, depending on the region under investigation. The soluble gas ^{133}Xe is an excellent tracer for many studies of the circulation and has the joint advantage and disadvantage of being eliminated rapidly by the lungs. The advantage is that it is rapidly cleared from the system, allowing procedures at frequent intervals. The disadvantages are that to study the systemic circulation either the afferent artery must be injected or a complicated correction for lung radioactivity must be made. Thus, for a cerebral study an intracarotid injection is needed and for a myocardial study a coronary artery injection. Technetium-99m-pertechnetate and $^{113\text{m}}\text{In}$, on the other hand, which are confined to the vascular compartment, can be administered with only a bolus intravenous injection, and the time-course of the arrival of the activity in various organs determined.

Another technique for studying regional blood flow, one of growing importance, utilizes radioactive micro-

bile che i processi di marcatura possano essere eseguiti senza che si abbia interferenza con la concentrazione di sostanze analoghe nel muscolo cardiaco. Un indirizzo opposto è quello di cercare un agente che possa accumularsi nel tessuto necrotico.

Flusso

I traccianti radioattivi rendono possibile lo studio diretto del flusso mediante la determinazione dei tempi di comparsa o di transito del tracciante iniettato e osservando le vie e le immagini di perfusione degli indicatori nelle varie zone corporee. La capacità di ottenere quanto sopra esposto con indicatori rivelabili dall'esterno costituisce ovviamente un grande vantaggio. Infatti negli animali da esperimento, per esempio, l'inserzione chirurgica di flussimetri in posizioni caratteristiche è una manovra che può di per se stessa provocare alterazioni circolatorie. Molti agenti sono adatti a questo tipo di studi a seconda della zona in esame. Il gas solubile ^{133}Xe è un ottimo tracciante per molte indagini sulla circolazione e presenta inoltre il vantaggio e lo svantaggio di essere eliminato rapidamente dai polmoni. Il vantaggio consiste nel fatto che esso viene rapidamente eliminato dal sistema permettendo analisi ripetitive a brevi intervalli. Gli svantaggi sono dovuti al fatto che per studiare la circolazione sistemica si deve sia iniettare nell'arteria efferente sia eseguire una correzione complicata per la radioattività polmonare. Dunque, per un'indagine cerebrale è necessaria un'iniezione intracarotidea e per un'indagine sul miocardio un'iniezione nell'arteria coronarica. D'altra parte, il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetato e il $^{113\text{m}}\text{In}$ che si distribuiscono nel compartimento vascolare possono essere somministrati solamente tramite iniezione endovenosa di piccolo volume, determinando così i tempi di comparsa dell'attività nei vari organi.

Un'altra tecnica per lo studio del flusso ematico regionale, di applicazione sempre più frequente, adotta microsfe-

spheres. The advantage of such labeled spheres is that they provide superior images of perfusion patterns by becoming lodged in the microvasculature. The microspheres can be uniformly mixed with blood, have the same rheology as red blood cells, and do not induce alterations of flow. An organ like the lung, which is rich in collateral circulation, can easily tolerate such arteriolar and capillary obstruction, although this becomes a matter of serious concern with regard to the myocardium or brain. The ability to label microspheres with short-lived isotopes like ^{99m}Tc combines minimal radiation doses with higher photon yields; making them of metabolizable human serum albumin assures that their lodgment will be temporary.

The disposition of microspheres injected into the blood-stream depends on their size, the site of the injection, and the circulatory characteristics of the system. The first two of these factors can be manipulated by the investigator according to the objectives of the study. Particles or microspheres smaller in diameter than the capillaries are removed from the circulation by phagocytosis primarily in the liver but also in the spleen and bone marrow. When larger than the capillaries then they are stopped in the first vascular bed, downstream from the injection site unless they are diverted through shunts large enough to permit their passage. The fraction that bypasses a capillary bed is related to the fraction of blood shunted. Microspheres shunted through the systemic circulation are subsequently trapped in the lungs, and particles shunted through the heart or lungs ultimately deposit in systemic vascular beds. Inert particles such as gold, glass, or carbon (which have been used in animals) remain almost indefinitely where they finally become lodged, but particles of albumin, gelatin, and amylose are biodegradable and are eventually metabolized. Spherical albumin microspheres are now commercially available in graded sizes ranging from 7 to 65 μ ; they are

radioattive. Il vantaggio di tali sfere marcate consiste nella possibilità di ottenere immagini di perfusione molto migliori, dato che esse vengono intrappolate dalla rete microvascolare. Le microsfeere possono mescolarsi uniformemente con il sangue, si comportano come globuli rossi e non alterano il flusso ematico. Un organo come il polmone, ricco di circoli collaterali, può tollerare facilmente un'ostruzione arteriolare e capillare, sebbene ciò divenga grave quando si tratti di miocardio o di cervello. La possibilità di marcare microsfeere con isotopi a semivita breve come il ^{99m}Tc consente di ottenere elevati flussi fotonici e bassa dose di radiazione; inoltre, con microsfeere di albumina umana metabolizzabile si ottiene una microembolizzazione temporanea.

La distribuzione delle microsfeere iniettate nel pool ematico dipende dalla loro dimensione, dal luogo di iniezione e dalle caratteristiche circolatorie del sistema. I primi due fattori possono essere variati dal ricercatore secondo lo scopo dello studio. Le particelle o le microsfeere di diametro inferiore a quello dei capillari vengono rimosse dal circolo per fagocitosi soprattutto dal fegato ma anche dalla milza e dal midollo osseo. Quando sono più grandi dei capillari embolizzano la prima rete vascolare a valle del punto di iniezione, a meno che non esistano diversioni da « shunt » sufficienti a consentire il loro passaggio. La frazione che supera un letto capillare è proporzionale alla frazione di sangue « shuntata ». Le microsfeere « shuntate » attraverso la circolazione sistemica vengono in seguito arrestate nei polmoni e le particelle « shuntate » dal cuore o dai polmoni si depositano alla fine nella rete vascolare sistemica. Le particelle inerti come oro, vetro, carbonio (che sono state usate negli animali), rimangono quasi illimitatamente là dove si depositano, ma le particelle di albumina, gelatina ed amilosio sono biodegradabili e vengono metabolizzate. Le microsfeere « sferiche » di albumina sono attualmente reperibili sul mercato in dimensioni standard variabili da 7 a 65 μ ; sono mol-

very stable in the dry state and can be labeled when needed.

We return now to the myocardium, for investigational studies suggest that under certain restricted circumstances much useful flow data concerning the coronary circulation may be obtained with labeled microspheres. The restrictions pertain to the necessity of injecting the particles via cardiac catheter and to the greater hazard that they will produce obstruction in a myocardium not well supplied with collaterals. Nevertheless, with proper care and attention to dose, the study can help verify the status of the myocardial circulation and thus assist in decisions relating to treatment. Such information is of value in the pre- and postoperative evaluation of patients with myocardial infarction being considered for, or treated with, saphenous vein bypass.

However, the widest application of labeled microspheres has been in the diagnosis and serial evaluation of patients with pulmonary embolism. Microspheres labeled with ^{99m}Tc enable such studies to be made in any nuclear medicine department with equipment customarily on hand. The data take the form of an image, with spatial resolution fine enough to distinguish lesions as small as 2 cm in diameter; their size, shape, and position can easily be defined⁷. In addition to the use of microspheres to delineate the regional distribution of pulmonary arterial blood flow, measurements can also be made of transpulmonary shunting as a cause of cyanosis.

There has been some confusion in the interpretation and usefulness of lung scans, since decreased regional pulmonary arterial blood flow occurs in all types of lung disease infections, neoplasms, or thromboemboli.

With a systematic set of criteria for interpreting lung scans and defining the characteristics of a perfusion defect, the specificity of the method can be sharpened and it can become of greater use.

to stabili a secco e, all'occorrenza, possono essere marcate.

Riconsideriamo ora il miocardio, poiché studi preventivi suggeriscono che in particolari circostanze si possono ottenere con le microsferi marcate dati di flusso utili per ciò che riguarda la circolazione coronarica. Le restrizioni riguardano la necessità di iniettare le particelle tramite catetere cardiaco ed il notevole rischio che esse producano ostruzione nel miocardio non ben irrorato dalle collaterali. Nondimeno, con la dovuta cautela ed attenzione per la dose, l'indagine può aiutare la verifica dello stato circolatorio del miocardio e risultare così utile per decidere la terapia. Siffatta informazione è importante per la valutazione pre- e post-operatoria del paziente con infarto miocardico, in previsione o per il controllo di un « bypass » della safena.

Comunque, l'applicazione più diffusa delle microsferi marcate si è avuta per la diagnosi e la valutazione dell'evoluzione dell'embolia polmonare. Le microsferi marcate con ^{99m}Tc consentono di condurre indagini di tale tipo in qualunque sezione di medicina nucleare con disponibilità di equipaggiamento di tipo convenzionale. I dati compaiono come immagine con risoluzione spaziale tale che è possibile distinguere lesioni fino a 2 cm di diametro, di cui si può inoltre definire facilmente dimensioni, contorno e posizione⁷. Oltre all'uso di microsferi per delineare la distribuzione regionale del flusso sanguigno polmonare arterioso, si possono anche eseguire valutazioni dello « shunt transpolmonare » come causa di cianosi.

Nell'interpretazione e sull'utilità della scansione polmonare è stata fatta molta confusione, perché in ogni tipo di affezione polmonare, infezioni, neoplasie, tromboembolie, si ha una diminuzione del flusso ematico arterioso.

Con un insieme di criteri di interpretazione delle immagini scintigrafiche polmonari e di definizione delle caratteristiche di una deficienza di perfusione, si può affinare la specificità del metodo, che può divenire di uso più comune.

The following interpretations are suggested:

1) *When a four-view scan (anterior, posterior, and both laterals) is completely normal: 'No evidence of pulmonary embolism'.*

2) *When blood flow to the apices of the lungs is greater than to the bases with no evidence of focal perfusion defects: 'Probably pulmonary venous hypertension without evidence of pulmonary embolism'.*

3) *When a zone of decreased perfusion corresponds to one or more fissures, at times with increased blood flow to the upper half of the lungs, without segmental perfusion defects: 'Probable pulmonary congestion or pleural effusion without evidence of pulmonary embolism'.*

4) *When activity is decreased in one lung, better viewed in the posterior than in the anterior view, without segmental defects: 'Probable pleural effusion without evidence of pulmonary embolism'.*

5) *Symmetrical perfusion defects, at the lung apices: 'Probable parenchymal lung disease rather than pulmonary embolism'.*

6) *When one or more perfusion defects correspond with segmental arteries, with either normal radiographs or radiographs showing signs of pulmonary embolism such as high diaphragm, small effusions, peripheral hemispherical densities, or linear densities: 'High probability of pulmonary embolism' provided the patient does not have obstructive lung disease. If the clinical history, timed vital capacity, and regional ventilation-measurements with Xenon-133 tracer show obstructive lung disease, the possibility that there may be superimposed pulmonary embolism can often only be settled by arteriography.*

7) *When activity is seen in both kidneys after intravenous injection:*

Vengono suggerite le seguenti interpretazioni:

1) Quando una scintigrafia in quattro proiezioni (anteriore, posteriore e laterali) è completamente normale: « non si evidenziano zone di tromboembolia polmonare ».

2) Quando il flusso ematico agli apici polmonari è maggiore che non alle basi, senza alcuna evidenza di deficienza di perfusione locale: « probabile ipertensione venosa polmonare in assenza di segni di tromboembolia ».

3) Quando una zona di diminuita perfusione corrisponde ad una o più fissure, con contemporaneo aumento del flusso ematico nelle metà superiori dei polmoni, in assenza di deficienza di perfusione segmentale: « probabile congestione polmonare o versamento pleurico, assenza di tromboembolia polmonare ».

4) Quando l'attività è inferiore in un polmone, visualizzabile meglio posteriormente che anteriormente, senza difetti lobari: « probabile versamento pleurico, embolia polmonare non evidente ».

5) Difetti di perfusione simmetrica agli apici polmonari: « interessamento parenchimale più probabile dell'embolia polmonare ».

6) Quando uno o più difetti di perfusione corrispondono alle arterie lobari associati a quadri radiologici normali o che evidenziano segni di embolia polmonare all'altezza del diaframma, piccoli versamenti, addensamenti emisferici alla periferia od addensamenti lineari: « embolia polmonare molto probabile », appurato che il paziente non sia portatore di affezioni ostruttive dei polmoni. Se la storia clinica, il valore della capacità vitale e la determinazione della ventilazione regionale con ^{133}Xe evidenziano affezioni ostruttive polmonari, la possibilità di embolia polmonare associata spesso può essere confermata solo dall'arteriografia.

7) Quando dopo iniezione endovenosa è presente attività in entrambi i re-

'Right-to-left intracardiac shunt'. In young adults this is frequently in consequence of tetralogy of Fallot and is associated with regional perfusion defects due to hypoplastic arteries.

8) If all perfusion defects correspond with areas of infiltration, such as consolidation: 'Probable pulmonary infection', depending, of course, on the clinical manifestations.

9) When blood flow to one entire lung is absent: 'High probability of neoplasm', in view of the greater likelihood of hilar bronchogenic carcinoma than embolism in association with such a manifestation; this phenomenon was observed in only 3 of 201 patients with pulmonary embolism.

10) When perfusion defects follow a nonsegmental distribution, with decreased flow in the medial parts of the lung, often with increased flow to the tops of the lungs and decreased flow along fissures: 'Pulmonary edema'. When segmental defects are superimposed on this pattern: 'Possible pulmonary embolism superimposed on underlying congestive heart disease'.

Serial studies help refine the diagnosis, for nearly all patients with pulmonary embolism have changing perfusion patterns within several days, with new defects appearing or older ones improving. Indeed, if the perfusion defects do not change, the likelihood of pulmonary embolism diminishes.

A relatively specific diagnosis can be achieved by the use of these criteria. In a study of 21 patients in whom pulmonary arteriograms were made because of the diagnosis of pulmonary embolism on clinical grounds, no embolism was found in those whose four-view lung scans were completely normal. The condition was, however, verified arteriographically in 75 % of those whose scans had been interpreted as 'high pro-

ni: « shunt cardiaco destro-sinistro ». Negli adulti giovani ciò è frequente conseguenza della tetralogia di Fallot ed è associato a difetti di perfusione regionale, dovuti ad arterie ipoplastiche.

8) Se tutti i difetti di perfusione coincidono con aree di infiltrazione: « probabile infezione polmonare », compatibilmente, è chiaro, con le manifestazioni cliniche.

9) Quando il flusso ematico è nullo in un intero polmone: « elevata probabilità di processo neoplastico » a causa della maggiore somiglianza al carcinoma broncogeno ilare, piuttosto che all'embolia di tale manifestazione. Infatti questo fenomeno è stato osservato solo per 3 pazienti su 201 affetti da embolia polmonare.

10) Quando i « deficit » di perfusione seguono una distribuzione non segmentaria, associati ad un flusso minore nella parte media del polmone, spesso con aumento del flusso agli apici polmonari e diminuzione lungo le fissure: « edema polmonare ». Quando i difetti segmentari sono sovrapposti a questo quadro: « possibile embolia polmonare sovrapposta ad una congestione cardiaca ».

Studi protratti nel tempo contribuiscono al perfezionamento della diagnosi, poiché quasi tutti i pazienti con embolia polmonare presentano mutamenti nel quadro di perfusione nell'intervallo di parecchi giorni, con la comparsa di nuovi difetti o l'aumento dei precedenti. Per la verità, se i difetti di perfusione non variano, la probabilità di embolia polmonare diminuisce.

Con l'uso di tali criteri si può ottenere una diagnosi relativamente specifica. In uno studio di 21 pazienti sottoposti ad arteriografia polmonare per embolia diagnosticata su base clinica, non si ebbe conferma della diagnosi per i pazienti la cui scintigrafia polmonare in quattro proiezioni era del tutto normale. Un controllo arteriografico è risultato positivo nel 75 % dei pazienti, il cui quadro scintigrafico era stato interpreta-

bability of pulmonary embolism'. The remainder showed arteriographic abnormalities that were less specific. As a screening procedure for pulmonary embolism, I believe that the lung scan is preferable to measurement of arterial oxygen saturation. The latter value can be found to be low in congestive heart failure, chronic obstructive heart disease, and other cardiopulmonary abnormalities. It was shown to be normal in 12 % of patients with proved pulmonary embolism in the Phase I Urokinase Pulmonary Embolism Trial conducted by the National Heart and Lung Institute.

Although microspheres are still used chiefly for study of the pulmonary circulation, their use in peripheral vascular disease is likely to increase dramatically. Such studies have now been demonstrated to provide information especially useful in selecting candidates for peripheral arterial reconstructive surgery. The data furnished concerning regional capillary perfusion are an important supplement to the structural information obtained by arteriography, particularly because the latter alone often fails to predict the success of such surgery.

Several methods are available for assessing local perfusion in muscle or skin. One is to measure the rate of clearance from a site of a locally injected diffusible tracer like radiosodium or ^{133}Xe ; another is to measure the time of arrival of an intravenously injected nondiffusible tracer like ^{131}I -albumin. The degree of circulatory impairment is indicated by measuring the difference in arrival times at rest and at maximum vasodilatation, which can be induced by whole-body warming, temporary sympathetic blockade, or the induction of transient hyperemia subsequent to release of occlusion of arterial inflow. Normal change is from 10 to 20 times the resting blood flow of 1.8 to 4 ml/100 mg tissue/min.

to come: « presenza di embolia polmonare molto probabile ». Nel gruppo residuo si dimostrarono anomalie arteriografiche meno specifiche. Come procedura di *screening* per l'embolia polmonare, penso che la scintigrafia polmonare sia preferibile per valutare la saturazione arteriosa di O_2 . Quest'ultimo valore può essere basso nelle crisi cardiache congestive, nelle affezioni ostruttive del cuore od altre anomalie cardio-polmonari. Si è dimostrato normale nel 12 % dei pazienti con embolia polmonare classificata tale nella « *Phase I Urokinase Pulmonary Embolism Trial* », del *National Heart and Lung Institute*.

Sebbene le microsfere siano ancora usate principalmente per lo studio della circolazione polmonare, il loro impiego nelle affezioni vascolari periferiche è in via di grande espansione. Tali indagini si sono dimostrate capaci di fornire informazioni particolarmente utili nella selezione dei candidati alla terapia chirurgica di ricostruzione delle arterie periferiche. I dati forniti, concernenti la perfusione regionale capillare, costituiscono un importante supplemento all'informazione morfologica ottenuta con l'arteriografia, particolarmente perché quest'ultima è spesso inadatta a predire le ipotesi di successo di tale intervento.

I metodi per la valutazione della perfusione locale, muscolare e cutanea, sono numerosi. Tra questi la misura della velocità di « *clearance* » da un punto di iniezione di un tracciante come il ^{133}Xe e la valutazione del tempo di comparsa di un tracciante non diffusibile come ^{131}I -albumina, iniettato per via endovenosa. Il grado di compromissione circolatoria è indicato dalla misura della differenza dei tempi di comparsa in condizione di riposo ed alla massima vasodilatazione ottenibile riscaldando l'intero corpo o bloccando temporaneamente il simpatico oppure per induzione di iperemia transitoria conseguente allo sblocco di un'occlusione arteriosa. Le variazioni normali sono comprese tra 10 e 20 volte il valore del flusso ematico a riposo, i cui valori variano da 1,8 a 4 ml/100 mg di tessuto/min.

Relative regional perfusion can be determined from scans of the extremities after intra-arterial injections of labeled microspheres. By directing the injection into the abdominal aorta via translumbal or femoral catheter, blood flow differences in the two legs can be readily discerned, and that part of the dose traversing the peripheral to the pulmonary capillary bed will indicate the degree of anatomic arteriovenous shunting. In patients with minimal or no peripheral vascular disease, the radioactivity is distributed chiefly to muscles, which receive the greatest amount of blood flow⁹. Abnormal leg scans include:

1) *Diffuse distribution of radioactivity, primarily to skin rather than to muscle in generalized occlusive disease.*

2) *Focal areas of decreased activity in occlusive disease affecting primarily the distribution of certain branch arteries.*

3) *Focal areas of strikingly increased activity (and therefore regional flow) in areas of bone diseases such as Paget's disease, fibrous dysplasia, or osteoarthritis.*

4) *Focal hyperperfusion in skin disorders and healing ulcers or wounds. The latter feature is of particular interest in patients with ischemic lesions of the lower extremities, for the finding of increased activity, showing hyperemia, suggests blood supply is sufficient to permit healing with conservative therapy.*

Perfusion studies with microspheres have enlarged our understanding of certain disorders. For example, it is now apparent, that pathologic bone in Paget's disease is indeed hyperperfused and that the characteristic hemodynamic changes associated with the disorder are due to increase flow through the capillary bed of Pagetoid bone rather than through arteriovenous shunting through

Si può valutare la perfusione regionale relativa dagli scintigrammi delle estremità inferiori eseguiti dopo iniezione endoarteriosa di microsferi marcate. Eseguendo l'iniezione nell'aorta addominale per via translombare o tramite catetere femorale, si possono evidenziare differenze di flusso ematico nelle due gambe e l'aliquota della dose che passa dalla periferia alla rete capillare polmonare può indicare il grado di « *shunt* » artero-venoso. Nei pazienti privi o portatori di affezioni vascolari periferiche trascurabili la radioattività si distribuisce principalmente nei muscoli che ricevono la maggior parte del flusso ematico⁹. Gli scintigrammi anormali delle gambe includono:

1) distribuzione diffusa della radioattività, principalmente nella cute piuttosto che nei muscoli, nelle affezioni generali da occlusioni;

2) aree localizzate di minor attività nelle turbe occlusive che influenzano la distribuzione di alcuni rami arteriosi;

3) aree localizzate iperattive (dove è aumentato il flusso regionale) in zone di affezioni ossee quali morbo di Paget, fibrodiplosia od osteoartrite;

4) iperperfusione localizzata nelle disfunzioni della cute e nelle ferite od ulcere in via di guarigione. L'ultimo quadro è di particolare interesse nei pazienti affetti da lesioni ischemiche delle estremità inferiori, poiché un aumento di attività che evidenzia l'iperemia suggerisce che il flusso ematico è sufficiente a consentire il buon esito della terapia conservativa.

Gli studi sulla perfusione con microsferi hanno allargato la nostra comprensione di certe disfunzioni. Per esempio ora è chiaro che il tessuto osseo ammalato nel morbo di Paget è effettivamente perfuso oltre la norma e che le variazioni emodinamiche caratteristiche associate alla disfunzione sono dovute all'aumento del flusso attraverso la rete capillare del tessuto osseo interessato dalla

the diseased bone, as formerly believed. The finding may suggest treatment: perhaps blockade of the affected microvasculature with larger quantities of microspheres would reduce the pain and cardiovascular effects.

We have also determined through microsphere study of arteriovenous shunting that shunting through the extremities is not usually associated with occlusive vascular disease.

A discussion of blood flow studies with radioactive indicators would surely not be complete without a note on the ways in which the instrumentation can be used in conjunction with computers to provide a richer appreciation and more illustrative representation of function¹¹. The continuous monitoring of regional function together with the ability to store and process such information confers the capacity to display the data in modes that uniquely combine form and function. Thus, regional function of organs like the heart or lungs can be displayed as an image, the features of which represent not structure at a given instant, but rather function with a spatial resolution adequate to reveal structure as well. Such features as numerical rate constants, which are difficult to grasp, can be displayed as shades of gray, which are immediately revealing. The inspection of such an image provides a better and frequently more diagnostic understanding of the organ's performance.

The capacity to assess regional function from an analysis of serial camera images has considerably enhanced the usefulness of radioactive tracers in the diagnosis of cerebrovascular disease⁶. One of the diagnostic problems in which the method is especially helpful is the differentiation of cerebral infarction from neoplasms, a matter in which the conventional brain scan has shown shortcomings. Given appropriate and

malattia di Paget piuttosto che attraverso uno « *shunt* » artero-venoso nel tessuto osseo ammalato come si pensava in precedenza. Questo dato può suggerire la terapia: forse un blocco della rete micro-vascolare con una grande quantità di microsfele potrebbe ridurre il dolore e gli effetti cardiovascolari.

Avvalendoci dei risultati di ricerche con microsfele sullo « *shunt* » artero-venoso abbiamo stabilito che la presenza di « *shunt* » nelle estremità non è di solito associata a malattie vascolari da occlusioni.

Una trattazione sugli studi di flusso ematico con indicatori radioattivi non sarebbe certamente completa se priva di una nota sulle modalità di utilizzazione della strumentazione collegata all'elaboratore in modo da ottenere una più valida comprensione e maggior chiarezza illustrativa dell'analisi dinamica¹¹. Il monitoraggio continuo della funzionalità regionale insieme alla capacità di memorizzare ed elaborare l'informazione conferisce la capacità di visualizzare i dati in modo tale da combinare morfologia e funzione in grado eccezionale. Così la funzionalità regionale di organi come il cuore od i polmoni può essere visualizzata da immagini il cui aspetto non fornisce la morfologia a un dato istante ma piuttosto la funzionalità con una risoluzione spaziale sufficiente ad evidenziare anche l'aspetto morfologico. Caratteristiche quali costanti di calcolo, difficili da recepire, possono essere visualizzate come livelli di grigio che si evidenziano immediatamente. Lo studio di un'immagine di questo tipo consente una comprensione migliore e diagnosticamente più valida dello stato di un organo.

La capacità di accertare la funzionalità regionale con l'analisi di una serie sequenziale di immagini fotografiche ha aumentato considerevolmente l'utilità dei traccianti radioattivi nella diagnosi delle affezioni cerebrovascolari⁶. Uno dei problemi diagnostici in cui il metodo è particolarmente valido è la differenziazione dell'infarto cerebrale dalle neoplasie, un campo in cui la scintigrafia cerebrale convenzionale si è dimo-

safe tracers, the nature of the lesion can be better assessed by monitoring the transit of a bolus, a procedure requiring the greater sensitivity and rapidity of the gamma camera. While ^{133}Xe has the advantage of being rapidly cleared by the lungs, its delivery via intracarotid injection rules it out as a screening procedure for large numbers of patients. Technetium-99m-pertechnetate has been shown to be a most useful alternative, requiring only an antecubital vein injection and yielding satisfactory images with two-second exposures of a 35 mm camera monitoring the cathode ray tube display. A further refinement is the use of the computer to generate time-activity curves, allowing quantitative assessment of the relative blood flow between the cerebral hemispheres or parts thereof. The procedure and the agent are safe enough to be used in screening and for subsequent frequent evaluations of therapy.

Such studies of the cerebral circulation can aid in the interpretation of the conventional scan. When the scan is normal but the arrival of activity in the distribution of a cerebral artery is delayed, the probability of cerebral ischemic disease is greatly increased. The region of a tumor is likely to have either the same or a faster rate of arrival of the tracer than the surrounding brain. When ischemia involves the carotid artery or its branches, the camera flow study will generally reveal the abnormality twice as frequently as will the scan. We can quickly identify rapid transit of the tracer through arteriovenous malformations and evaluate the vascularity and character of cerebral neoplasms. In meningioma and glioblastoma, increased activity is seen in the lesion soon after injection of tracer,

strata deficitaria. Disponendo di traccianti adatti e sicuri, la natura della lesione può essere meglio accertata seguendo il percorso di un bolo, procedura che richiede la miglior sensibilità e velocità di risposta della gamma-camera. Mentre il ^{133}Xe ha il vantaggio di essere eliminato rapidamente dai polmoni, la somministrazione per via carotidea lo pone al di fuori di una normale procedura di « screening » per un gran numero di pazienti. Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetato si è dimostrato più utile in alternativa richiedendo solo un'iniezione per via endovenosa e fornendo immagini soddisfacenti ottenute fotografando lo schermo dell'oscilloscopio a raggi catodici con una macchina fotografica da 35 mm e tempi di esposizione di 2 sec. Un ulteriore complemento è dato dall'uso del calcolatore per la generazione di curve tempo-attività che consentono di valutare quantitativamente il flusso ematico relativo degli emisferi cerebrali o di loro parti. La procedura e l'agente sono abbastanza sicuri da essere impiegati nello « screening » e per successive frequenti valutazioni della terapia.

Queste indagini sulla circolazione cerebrale possono essere di aiuto per l'interpretazione della scintigrafia convenzionale. Quando la scintigrafia è normale ma l'arrivo dell'attività nella distribuzione di un'arteria cerebrale è ritardato, aumenta molto la probabilità di presenza di malattia ischemica cerebrale. Nella zona tumorale è probabile che la velocità di arrivo del tracciante sia uguale o maggiore di quella nel tessuto cerebrale circostante. Quando l'ischemia implica l'arteria carotidea o i suoi rami, l'indagine con gamma-camera metterà in evidenza, nella maggior parte dei casi, una frequenza doppia di positività rispetto ad un'indagine scintigrafica convenzionale. È possibile identificare con tempestività il transito rapido del tracciante in malformazioni artero-venose e valutare la vascolarizzazione ed il carattere delle neoplasie cerebrali. Nel meningioma e nel glioblastoma si nota aumento di attività nella lesione subito dopo l'iniezione del tracciante con conseguen-

with subsequent progressive increases in contrast between the lesion and surrounding tissue; in low-grade gliomas, normal patterns are observed.

A number of other cardiovascular studies with radioactive tracers seem feasible and are under development. Surely one of the more promising of these is the detection of thromboemboli with agents selected for their specificity for such lesions. Iodinated fibrinogen has been proposed as a means of detecting clots in formation, but fully formed clots incorporate fibrinogen less avidly and this fact limits the usefulness of the agent. It has also been found helpful to divide radioactive particles into two doses and inject each into the veins of both feet; both legs and the lungs can be scanned and focal excesses of radioactivity will appear at thrombosed sites. The transit of the tracer through the leg and pelvic veins can also be monitored. The diagnostic refinement of the method is marred, however, in that phlebotic lesions and varicosities will produce similar focal phenomena. Radioiodinated antifibrin also localizes in thromboemboli, but its potential antigenicity and high nontarget background weigh against it; the latter disadvantage is also shared by ¹³¹I-plasmin. Radioiodinated streptokinase, urokinase, and labeled platelets and leukocytes are also under evaluation for blood clot detection and appear to show promise in preliminary experiments with dogs.

Radioactive tracer evaluation of other organ systems is important in the diagnosis of cardiovascular abnormalities, and such applications have been described in many articles. Thyrotoxicosis can be differentiated from the heart failure it frequently aggravates or mimics, especially in elderly patients. Spleen scanning in pediatric patients can help find

te aumento progressivo di contrasto fra tessuto circostante e lesione; per il glioma di scarsa malignità si osservano quadri normali.

Sembra sia possibile, e si stanno compiendo ricerche in tal senso, effettuare altri tipi di esami cardiovascolari con traccianti radioattivi. Senz'altro uno degli aspetti più promettenti è la rivelazione di tromboemboli con agenti selezionati secondo la specificità per simili lesioni. Il fibrinogeno iodato è stato proposto quale mezzo di ricerca di coaguli in formazione, ma i trombi già formati completamente incorporano in scarsa misura il fibrinogeno e ciò limita l'utilità dell'agente. Si è anche dimostrato utile dividere le particelle radioattive in due dosi ed iniettarle nelle vene dei piedi; si possono in tal modo sottoporre a scintigrafia entrambe le gambe ed i polmoni; nei punti ove si è instaurata l'embolia appariranno localizzazioni iperattive. Si può inoltre seguire il transito del tracciante nelle vene delle gambe e in quelle pelviche. Comunque, la puntualizzazione del metodo è ostacolata dal fatto che le lesioni flebotiche e le varici producono fenomeni di iperaccumulo simili. Anche l'antifibrina iodata si localizza nei tromboemboli, ma la sua potenziale antigenicità e l'alto fondo corporeo associato sono caratteristiche negative; l'alto fondo corporeo è una caratteristica comune anche alla ¹³¹I-plasmina. Anche la streptochinasi radioiodata, l'urochinasi, le piastrine marcate ed i leucociti sono oggetto di ricerca per la rivelazione di coaguli ematici; gli esperimenti preliminari condotti sul cane hanno dato risultati promettenti.

La valutazione con traccianti radioattivi di altri organi o sistemi assume una certa importanza per la diagnosi di anomalie cardiovascolari; alcune applicazioni di questo tipo sono state descritte in altri articoli. La tireotossicosi si può differenziare dalle turbe cardiache che essa spesso aggrava o simula, specie nei pazienti anziani. La scintigrafia della milza in pediatria può facilitare la ricerca di anomalie congenite dipendenti che sono di grande aiuto per la diagnosi di

ancillary congenital abnormalities that aid in the diagnosis of congenital heart disease. Adrenal scanning and radioimmunoassay help identify primary aldosteronism, which can present as hypertension. Renal scanning can help determine if kidney disease is unilateral and the resulting hypertension is thus possibly amenable to surgical treatment.

The usefulness of tracer medicine in the study of the wide range of cardiovascular manifestations has by now made it an essential part of the well-equipped cardiology service. Indeed, an increasing number of cardiology departments have begun to develop subspecialists in nuclear medicine as applied to the study of the circulation, and they are continuing to explore its proper relationship to, and integration with, other modalities of study such as electrocardiography, ultrasound, and contrast radiography. The safety and relative simplicity of the nuclear method suggest a far wider application of instrumented circulation studies than heretofore for screening large numbers of people and thus considerably extending medicine's preventive reach.

malattie cardiache congenite. La scintigrafia delle ghiandole surrenali ed il radioimmunosaggio aiutano ad identificare l'aldosteronismo primario che si evidenzia come l'ipertensione. La scintigrafia renale aiuta a stabilire se l'affezione renale è monolaterale e se l'ipertensione risultante è suscettibile di trattamento chirurgico.

L'utilità della medicina nucleare per lo studio di una vasta gamma di manifestazioni cardiovascolari ha reso oggi questa specializzazione parte essenziale di un servizio di cardiologia ben equipaggiato. Un sempre maggior numero di reparti di cardiologia hanno cominciato ad organizzare sottospecialità di medicina nucleare applicata allo studio della circolazione e stanno studiando le sue giuste relazioni e la sua possibile integrazione con altri tipi di studio quali l'elettrocardiografia, gli ultrasuoni e l'angiografia. La sicurezza e la relativa semplicità delle metodiche nucleari suggeriscono, rispetto a quanto finora fatto, una ben più ampia applicazione delle analisi circolatorie con l'ausilio di strumentazione, in modo da effettuare lo « screening » di un grande numero di persone, estendendo così considerevolmente i benefici della medicina preventiva.

RIASSUNTO

La rappresentazione della distribuzione di traccianti radioattivi all'interno del corpo permette di misurare e confrontare i volumi di vari compartimenti e regioni vascolari. Utilizzando una camera a scintillazione è possibile ottenere, con una semplice iniezione endovenosa, sequenze di immagini della struttura cardiaca e dei volumi intravascolari nei vari stadi del ciclo cardiaco. Un'altra tecnica, l'angiografia nucleare, permette l'identificazione di strutture cardiache ipertrofiche ed aberranti. Si possono ottenere inoltre informazioni sulla contrattilità del cuore, sulla frazione espulsa e sulle aree di acinesi nel miocardio. L'impiego di microsferi radioattive è utile nello studio del flusso ematico regionale del miocardio e della circolazione periferica, oltre che nella diagnosi e nella valutazione dell'evoluzione dell'embolia polmonare. Può essere effettuata la valutazione del pool venoso degli arti e della velocità di variazione di questi volumi in condizioni basali e dopo attività fisica. Il monitoraggio continuo della funzionalità regionale insieme alla capacità di memorizzare ed elaborare l'informazione conferisce la capacità di visualizzare i dati in modo tale da combinare morfologia e funzione in grado eccezionale. La capacità di accertare la funzionalità regionale con l'analisi di una serie sequenziale di immagini fotografiche ha aumentato considerevolmente l'utilità dei traccianti radioattivi nella diagnosi delle affezioni cerebrovascolari.

SUMMARY

Imaging the distribution of radioactive tracers within the body makes it possible to measure and compare the volumes of various compartments and regions of the circulation. By means of a scintillation camera, serial images of cardiac structure and intravascular volumes at various stages of the cardiac cycle can be made after only an intravenous injection. Another technique, nuclear

angiography, makes possible identification of hypertrophic and malpositioned cardiac structures. Information about the contractility of the heart, ejection fraction or areas of myocardial akinesis can also be obtained. The use of radioactive microspheres is of value in studying regional blood flow to the myocardium and peripheral circulation, as well as in the diagnosis and serial evaluation of patients with pulmonary embolism. The estimation of venous pools of legs and the rates at which these volumes change with posture and exercise may be assessed. Continuous monitoring of regional function together with the ability to store and process such information makes it possible to display the data in modes that uniquely combine form and function. The capacity to assess regional function from an analysis of serial camera images has considerably enhanced the usefulness of radioactive tracers in the diagnosis of cerebrovascular disease.

REFERENCES

- 1) BLUMGART H. L., WEISS S.: Studies on the Velocity of Blood Flow: VII: The Pulmonary Circulation Time in Normal Resting Individuals - J. clin. Invest. 4, 399, 1927.
- 2) FICK A.: S.-B. phys.-med. Ges. Würzb. 1970; p. 16.
- 3) HAMILTON J. G., SOLEY M. H.: The Rates of Absorption of the Radioactive Isotopes of Sodium, Potassium, Chlorine, Bromine and Iodine in Normal Human Subjects - Amer. J. Physiol. 127, 557, 1939.
- 4) HURLEY P. J., COOPER M., REBA R. C., POGGENBURG K. J., WAGNER H. N., Jr.: ⁴¹KCl: A New Radiopharmaceutical for Imaging the Heart - J. nucl. Med. 12, 516, 1971.
- 5) KETY S. S., SCHMIDT C. F.: The Nitrous Oxide Method for Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure, and Normal Values - J. clin. Invest. 27, 476, 1948.
- 6) MOSES D. C., JAMES A. E., Jr., STRAUSS H. W., WAGNER H. N., Jr.: Regional Cerebral Blood Flow Estimation in the Diagnosis of Cerebrovascular Disease - J. nucl. Med. 13, 135, 1972.
- 7) RHODES B. A., ZOLLE I., BUCHANAN J. W., WAGNER H. N., Jr.: Radioactive Albumin Microspheres for Studies of the Pulmonary Circulation - Radiology 92, 1453, 1969.
- 8) RIGO P., STRAUSS H. W., PITT B.: Left Ventricular Function in Acute Myocardial Infarction Determined by Gated Cardiac Blood Pool Scans - J. nucl. Med. (In Press).
- 9) SIEGEL M. E., GIARGIANA F. A., RHODES B. A., WHITE R. I., WAGNER H. N., Jr.: Effect of Reactive Hyperemia on the Distribution of Radioactive Microspheres in Patients with Peripheral Vascular Disease - Amer. J. Roentgenol. 118, 814, 1973.
- 10) STEWART G. N.: Researches on the Circulation Time and on the Influences which Affect It - Amer. J. Physiol. 58, 278, 1921.
- 11) WAGNER H. N., Jr., NATARAJAN T. K.: Computers in Nuclear Medicine - Hosp. Pract. 9, 121, 1972.
- 12) WESSELHOEFT H., HURLEY P. J., WAGNER H. N., Jr., ROWE R. D.: Nuclear Angiocardiography in the Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants - Circulation 45, 77, 1972.
- 13) YANO Y., VAN DYKE D., BUDINGER T. F., ANGER H. O., CHU P.: Myocardial Uptake Studies with Cesium-129 and the Scintillation Camera - J. nucl. Med. 11, 663, 1970.

Requests for reprints should be addressed to:

HENRY N. WAGNER, Jr.

*The Johns Hopkins Medical Institutions
Divisions of Nuclear Medicine and Radiation Health
615 N. Wolfe Street, Baltimore, Md. 21205 - U.S.A.*

Traduzione a cura di B. B.