

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Zdravotnická technika a informatika (MZTI, 5345T018)

Studijní obor: Specializace ve zdravotnictví



**Využití metody FDG-PET/CT k diagnostice infekce
cévní protézy v aorto-ilické oblasti**

(Diplomová práce)

**Utilisation of FDG-PET/CT method for diagnostic of vascular prosthesis infection
in aorto-ilic area**

Autor: Bc. Lukáš Macháček

Vedoucí diplomové práce:

MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.

Pracoviště:

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie VFN a 1. LF UK

Praha 2010

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu literatury. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze dne 20. 08. 2010

podpis autora

Poděkování

Diplomová práce byla vypracována pod odborným vedením pana MUDr. Miroslava Špačka, Ph.D., kterému tímto děkuji za cenné rady a připomínky. Dále děkuji panu doc. MUDr. Michalu Semrádovi, CSc., za mimořádnou ochotu, rady a trpělivost při sběru dat. Mé poděkování patří také panu přednostovi II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie doc. MUDr. Jaroslavu Lindnerovi, CSc., a v neposlední řadě bych rád poděkoval lékařům z Nemocnice Na Homolce, kteří prováděli vyhodnocení snímků a to panu doc. MUDr. Otakaru Bělohávkovi, CSc. a paní MUDr. Janě Votrubové CSc.

Obsah

Souhrn.....	6
Abstract.....	7
Seznam zkratek.....	8
1. Úvod	9
Cíl práce.....	9
1.1 Historie cévní chirurgie	10
1.2 Infekce cévní protézy	11
1.2.1 Patogeneze infekce cévní protézy	12
1.2.2 Klasifikace infekce cévní protézy	13
1.2.3 Etiologické agens.....	13
1.2.4 Infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti	14
1.2.5 Léčba infekce cévní protézy	15
1.2.5.1 Extraanatomická rekonstrukce	15
1.3 Diagnostika infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti	16
1.3.1 Výpočetní tomografie (CT)	16
1.3.1.1 Fyzikální princip metody	16
1.3.1.2 Diagnostika infekce cévní protézy pomocí CT	19
1.3.2 Ultrasonografie (USG).....	19
1.3.3 Pozitronová emisní tomografie (PET).....	20
1.3.3.1 Fyzikální aspekty PET.....	21
1.3.3.2 Princip detekce.....	22
1.3.3.3 Rušivé jevy.....	23
1.3.3.3.1 Absorpce	23
1.3.3.3.2 Rozptyl	25
1.3.3.3.3 Náhodné koincidence.....	25
1.3.4 PET/CT s využitím FDG	26
1.3.4.1 Historie.....	26
1.3.4.2 Klinické aspekty využití PET/CT	27
1.3.4.3 Hybridní zobrazování PET/CT	28
1.3.4.3.1 Registrace PET a CT	28
1.3.4.3.2 Korekce absorpce na podkladě CT dat.....	29
1.3.5 FDG (2-deoxy-2-fluor-D-glukosa)	30
1.3.5.1 Historie vzniku FDG.....	30
1.3.5.2 Farmakokinetika FDG	31
1.4 Mikrobiologická diagnostika infekce cévní protézy	32
1.4.1 Základní principy mikrobiologické diagnostiky	33
1.4.2 Hemokultivace.....	33
1.4.3 Vyšetření tkáně z okolí protézy	34
1.4.4 Vyšetření tekutiny z okolí protézy.....	34
1.4.5 Vhojování umělé cévní náhrady a diagnostika časných infekcí	34
2. Materiál a metody	36
2.1 Sledovaný soubor	36
2.2 Použité přístroje.....	36
2.3 Farmakokinetika použitého radiofarmaka	37
2.4 Postup vyšetření ve sledované skupině	37

2.5 Způsob vyhodnocení dat	37
2.5.1 Subjektivní vyhodnocení dat.....	37
2.5.2 Hodnocení výsledků vyšetření	38
3. Výsledky.....	39
3.1 Charakteristika sledované skupiny	39
3.1.1 Věkové rozložení	39
3.1.2 Přidružená onemocnění.....	39
3.1.3 Typy provedené cévní rekonstrukce	40
3.1.4 Provedené reoperace.....	41
3.1.4.1 Příčina reoperace	42
3.1.5 Příčina primoimplantace cévní protézy	43
3.2 Statistické hodnocení citlivosti metody FDG – PET/CT	44
3.2.1 Infekce cévní protézy ve sledovaném souboru	44
3.2.3 Zhodnocení nálezu v CT obraze	44
3.2.4 Vyhodnocení FDG-PET obrazu	45
3.2.4.1 Vyhodnocení obrazu vzhledem k přítomnosti fokálního uptake.....	45
3.2.4.2 Vyhodnocení obrazu vzhledem k přítomnosti fokálního uptake a charakteru ohraničení léze.....	46
4. Diskuse	48
5. Závěry	50
6. Literatura	51
7. Přílohy	53

Souhrn

Cílem této diplomové práce je určit spolehlivost a citlivost hybridní metody FDG–PET/CT při diagnostice tzv. nízké virulentní infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti. a tím podpořit zavedení této metody jako základní vyšetřovací algoritmus při podezření na infekci cévní protézy.

U souboru 49 pacientů, u kterých bylo vysloveno podezření na přítomnost infekce cévní protézy vzhledem ke klinickým příznakům na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie VFN a 1. LF UK v Praze, bylo po informovaném souhlasu nemocného provedeno vyšetření pomocí zobrazovací metody FDG-PET/CT, provedena mikrobiologická kultivace a další klinická vyšetření. Získaná data z PET/CT byla vyhodnocena nezávislým lékařem radiologické specializace s tréninkem FDG-PET/CT.

Infekce cévní protézy byla ve sledovaném souboru zjištěna u 71,4 % pacientů. Mikrobiologická kultivace označila správně pozitivních pouze 57,1 % případů. Jako nejvýznamnější a zásadní diagnostický příznak pro hodnocení hybridního FDG/PET obrazu, který potvrzuje infekci cévní protézy, byla zjištěna přítomnost fokálního uptake FDG se současnou iritací v okolí protézy v CT obraze vyšetřovaného. Kombinace obou diagnostických kritérií dokáže přítomnost infekce předpovědět ve více než 96 %. Celý test prokázal spolehlivý výsledek s chybou méně než 8 % u více než 79 % případů. U ostatních hodnocených parametrů (pseudoaneurysma, iritace okraje léze v okolí cévní protézy, aj.) nebyl nalezen žádný významně diagnostický přínos. Při kontrolním testu subjektivního hodnocení FDG-PET obrazu a poměrů aktivit akumulace FDG v okolí léze nebyly nalezeny žádné významné rozdíly.

Tato studie by měla upřesnit diagnostickou citlivost metody FDG-PET/CT u pacientů s podezřením na infekci, kterým byla implantována cévní protéza v aorto-ilické oblasti.

Klíčová slova : infekce cévní protézy, FDG, PET/CT, uptake

Abstract

The aim of this thesis is to determine reliability and sensitivity of the hybrid FDG-PET/CT method for diagnostics of a low virulent infection of blood vessel prosthesis in aorto-iliac area and thus support introducing this method as a basic examination algorithm when there is a suspicion on infection of blood vessel prosthesis.

In the group of 49 patients, who were under suspicion that they have the blood vessel prosthesis infection in regard to the clinical symptoms, the examination by FDG-PET/CT, microbiological cultivation and other clinical examinations were carried out at the II. cardiovascular surgery clinic VFN and 1. LF UK. The obtained data from PET/CT were evaluated by independent doctor who had radiologic specialization and training with FDG-PET/CT.

Infection of blood vessel prosthesis was found in 71, 4 % patients from the examined group. Microbiological cultivation positively marked only 57, 1 % of the cases. The most important and relevant diagnostic symptom for evaluation of hybrid FDG/PET picture, which confirms the blood vessel infection, was determined as the presence of focal uptake of FDG with simultaneous irritation in the surroundings of the prosthesis in CT picture of the examined. Combination of the both diagnostic criteria is capable of predicting the presence of the infection in more than 96 %. The whole test proved a reliable result with the error less than 8 % in more than 79 % cases. No important diagnostic contribution was found in other evaluated parameters (pseudoaneurysm, irritation of the lesion edge in the surroundings of the blood vessel prosthesis, etc.). There were no differences between subjective evaluation of FDG-PET picture and rate of accumulation activities FDG in the area of the lesion.

This study should clarify diagnostic sensitivity of FDG-PET/CT in patients with the suspicion on infection, who got implanted blood vessel prosthesis in aorto-iliac area.

Key words: blood vessel prosthesis infection, FDG, PET/CT, uptake

Seznam zkratek

CT	počítačová tomografie
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	hybridní pozitronová a výpočetní tomografie
USG	ultrasonografie
FDG	2-deoxy-2-fluor-D-glukosa
Se	senzitivita
Sp	specificita
Ac	citlivost
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
NPV	negativní prediktivní hodnota
CRP	C-reaktivní protein
MRSA	meticilin-rezistentní Staphylococcus aureus
DM	diabetes mellitus
CMP	cévní mozková příhoda
HLP	hyperlipoproteinemie
COPD	chronické obstrukční onemocnění plic
ICHS	ischemická choroba srdeční

1. Úvod

Cíl práce

Cílem této diplomové práce je určit spolehlivost a citlivost hybridní metody FDG–PET/CT při diagnostice nízce virulentní infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti a tím podpořit zavedení této metody jako základní vyšetřovací algoritmus při podezření na infekci cévní protézy. Tato metoda pomůže při rozhodování o reoperaci, odliší benigní reparativní změny od infekce cévní protézy a umožní redukci dalších vyšetřovacích postupů, které jsou časově náročnější a méně komfortní zejména pro pacienta. Zavedení metody FDG–PET/CT do běžné praxe povede mimo jiné i k objasnění mnohých abnormalit fyziologického vhojování cévních náhrad.

Pilotní práce týkající se citlivosti metody u nemocných s tzv. nízce virulentní infekcí cévní protézy byla vypracována, avšak neexistují výsledky citlivosti specifické pro aorto-ilickou oblast. Obecně platí nižší citlivost všech užívaných metod pro diagnostiku infekce v této oblasti, oproti oblasti infrainguinální, jejímž důvodem je pravděpodobně uložení protézy v retroperitoneu a tím dochází často i k méně specifickým projevům příznaků infekce. Předpokládáme, že obecně vysoce diagnosticky citlivá hybridní metoda PET/CT přinese i v této oblasti lepší výsledky v diagnostice infekce cévní protézy, ale na druhou stranu nepředpokládáme, že citlivost metody v této oblasti předčí její diagnostickou citlivost v oblasti infrainguinální.

Zásadní cíle studie:

1. Vyjádřit senzitivitu, specificitu, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu vyšetřovací metody FDG-PET/CT vzhledem k přítomnosti jednotlivých diagnostických parametrů ve FDG-PET/CT obraze
2. Určit hlavní diagnostické příznaky v obraze FDG-PET/CT
3. Ověřit správnost a spolehlivost subjektivního hodnocení FDG–PET/CT obrazu

1.1 Historie cévní chirurgie

První doložená cévní rekonstrukce byla provedena již v roce 1759 anglickým lékařem Hallowelem, který ošetřil stehem nástěnné poranění a. brachialis. Tento ojedinělý počín však nevzbudil širší odezvu. Teprve až koncem 18. a 19. století se začaly objevovat pokusné práce o cévním stehu (Jassinowsky, Murphy, Jansen a další).

Již v roce 1906 Goyanes provedl první cévní transpozici. Výduť podkolenní tepny po resekci nahradil žilou, ponechanou in situ. Za otce cévní chirurgie je však považován Carrel, který se svými spolupracovníky vypracoval všechny dnes užívané základní postupy cévní chirurgie. V roce 1912 byl za tyto počiny odměněn Nobelovou cenou. Skutečný systematický rozvoj cévní chirurgie však začal až po druhé světové válce. Přispěly k němu kromě velkého rozvoje chirurgické techniky také pokroky v anestezii, krevním převodu, objev antibiotik a klinická použitelnost heparinu. V roce 1948 publikoval Gross použití lidského tepenného štěpu v cévní chirurgii (5) a za další tři roky provedl Dubost první úspěšnou náhradu aneuryzmatu abdominální aorty pomocí arteriálního allogenního transplantátu (6). Po prvních úspěšných pokusech se indikace k rekonstrukčním výkonům stále rozšiřovaly. Vrcholem se pak stala resekce oblouku aorty a jeho náhrada allogením tepenným štěpem. Rozvoj cévní chirurgie byl však stále bržděn nedostatkem vhodných tepenných náhrad. Vlastní žíly nemocného mohly sloužit pouze k náhradě tepen menšího průsvitu a nebyly vždy dostupné. Značný pokrok přinesly různým způsobem konzervované tepenné alotransplantáty. Zásadní obrat však umožnily až umělé cévní náhrady ze syntetických tkanin navržené Voorheesem, Blakemorem a Jaretzkim v roce 1951. Tímto krokem vstoupila cévní chirurgie do období svého plného rozvoje.

Tato oblast chirurgie se dnes stala samostatným oborem. Umožňuje rekonstrukci prakticky všech významných cév lidského organismu, od hrudní a břišní aorty až po bérkové tepny (1, 19).

1.2 Infekce cévní protézy

Každý operační výkon je zatížen určitým procentem komplikací. Tou nejvíce obávanou v cévní chirurgii je infekce, která představuje bezprostřední ohrožení života pacienta. Vyřešení infekce v cévní chirurgii je problematické i v rukou zkušeného chirurga. I přes propracovanost chirurgických postupů a antibiotickou profylaxi komplikuje infekce kolem 1-3 % angiochirurgických výkonů.

I když se infekce může objevit kdykoli, většinou tomu tak bývá nejdříve 1 rok po primární operaci. Časný výskyt infekce, v průběhu prvních měsíců, je důsledkem peroperační kontaminace. Pozdní výskyt, objevující se léta po operaci, je přisuzován buď bakteriemi nebo jde o larvovanou peroperační infekci s pozdní manifestací.

Příčinou může být přímá kontaminace protézy (kůže, zejména v oblasti třísla), infekce v místě operace u traumat nebo zánětlivých onemocnění GIT. Cévní operace by měly být prováděny pouze na vlastních operačních sálech, které nejsou užívány k jiným operacím.

Infekce můžeme v základě dělit na nízké a vysoce virulentní, dle interakce mezi imunitním systémem nemocného a virulencí etiologického agens. Pokus není virulentní infekce poznána včas, dochází k tzv. obrazu „advanced graft infection“ s typickými projevy, které jsou snadno diagnostikovatelné, avšak znamenají již závažné následky pro nemocného. Naopak nízké virulentní infekce jsou často hůře rozpoznatelné a projevují se u pacientů v podobě chronického zánětu, který může vést po několika měsících až do stádia komplikací kterými jsou nejčastěji: pseudoaneurysma, krvácení, urethrohydronefróza, retroperitoneální fibrosa aj. K diagnostice těchto nízké virulentních nákaz je v dnešní době využívány pomocné diagnostické metody. Běžné metody pro diagnostiku těchto infekcí jako je ultrasonografie, CT a kultivační vyšetření dosti často selhávají. Konečnému potvrzení infekce je dáno peroparečním nálezem, který se současně porovnává s výsledky diagnostických zobrazovacích metod.

Infekci cévní protézy můžeme definovat splněním alespoň jedné z těchto podmínek definovaných dle Yeagera (25):

1. pozitivní kultivace z materiálu protézy
2. hnisavá kolekce v okolí protézy

3. protéza prominující ranou
4. přítomnost protézy – enterické píštěle
5. u uzavřené cévní protézy je obklopena tekutinou a buněčným denritem s průkazem leukocytů při barvení dle Grama

1.2.1 Patogeneze infekce cévní protézy

Vznik infekce cévní protézy ovlivňuje celá řada faktorů. Nejvýznamnější je samotná přítomnost cizího materiálu, velikost bakteriálního inokula a jeho virulence, stav imunitního systému nemocného a také mnoha speciálních faktorů jako jsou přidružená onemocnění pacienta, obezita, chirurgická technika, typ použité protézy, vhodná antibiotická léčba a jiné.

Mechanismy vedoucí ke kontaminaci a možné infekci cévní protézy jsou:

- 1) Peroperační kontaminace chirurgickou ránou
- 2) Bakterémie
- 3) Mechanické porušení střeva, vývodných cest močových nebo eroze kůže
- 4) Přilehlý infekční proces

U peroperační kontaminace je v rámci chirurgického přístupu největší zdrojem kůže a lymfatické uzliny. Ke kontaminaci dochází většinou přímou cestou během implantace protézy. Základním opatřením je aseptické operační pole. Dalším možným zdrojem je vlastní onemocnění cévní stěny aterosklerotickým plátem. V pooperačním období může způsobit infekci hlavně porucha hojení ran.

Bakterémie je původcem infekce cévní protézy relativně vzácně, avšak infekce v těchto případech probíhá daleko komplikovaněji. Tyto infekce se nejvíce objevují u imunosuprimovaných, septických a u pacientů s jinými přidruženými onemocněními. Adekvátní antibiotická profylaxe vede k významnému snížení rizika kolonizace protézy při bakterémii.

1.2.2 Klasifikace infekce cévní protézy

Existuje několik možností klasifikace infekcí v cévní chirurgii (podle časového faktoru, bakteriálního původce, přítomnosti aorto-enterické píštěle), ale nejvýstižnější je ta, kterou publikoval v roce 1972 Szilagyí. Rozlišujeme 3 stupně:

1. stupeň znamená infekci kůže
2. stupeň infekci podkožní tkáně
3. stupeň infekci cévní protézy

Dle časového faktoru můžeme infekce cévních protéz dělit na časné infekce, kterými jsou po bakteriologické stránce většinou kmeny virulentní, ve smyslu nosokomiálních infekcí. Klinický stav pacientů s těmito infekcemi je charakterizován hlubokou infekcí operační rány, fibriliemi a bakteremií. Naopak pozdní infekce jsou častěji způsobeny nízcí virulentními organismy, které kolonizují protézu. Nejčastějším původcem je *Staphylococcus epidermis* a vzácně některé plísně.

1.2.3 Etiologické agens

Etiologickým agens bývá nejčastěji *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* a v neposlední řadě MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) s vysokou morbiditou a mortalitou. Fungi jsou u těchto případů vzácným původcem infekcí. U menší části nemocných je protéza infikována polymikrobiálně. Až 40 % peroperačně zjevných infekcí cévní protézy, bývá při klasickém způsobu mikrobiologické kultivace s negativním výsledkem. Existují techniky, které vedou ke zvýšení výtěžnosti mikrobiologické kultivace. Mezi tyto techniky patří např. rozrušení bakteriálního biofilmu pomocí ultrazvuku s následnou kultivací, identifikace etiologického agens pomocí polymerázové řetězové reakce dle části genomů, avšak tato metoda je zatížena vysokým rizikem kontaminace materiálu.

1.2.4 Infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti

Infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti se udává s četností 0,5 – 3 % (7,8). Skutečná četnost je daleko o něco vyšší, protože většina publikovaných prací opomíjí nemocné ztracené ze sledování a nedostupnost informací o pozdních infekcích a zejména nedokonalé sledování nemocných s nízkou virulentní infekcí.

Diagnóza infekce cévní protézy v aorto-ilické pozici se většinou opírá o tři diagnostické pilíře – klinický nález, pomocné vyšetření tomografickým nebo jiným způsobem a mikrobiologický nález (9). Klinická manifestace infekce aortální protézy je poměrně různorodá a je v určitém vztahu k době od operace. Časné infekce, které vzniknou do 4 měsíců od operace, mají výraznější klinickou symptomatologii zahrnující febrilie, leukocytosu apod. Komplikující infekce v krevním oběhu, infekce rány, trombóza nebo krvácení graftu mohou být v popředí příznaků v tomto časném období. Tzv. pozdní infekce (více než 4 měsíce od operace), se projevují častěji nespecifikovanými symptomy. Nemocní obvykle nemají horečky a spíše se prezentují komplikacemi ve spojitosti s grafem typu falešného aneuryzmatu, gastrointestinálního krvácení v souvislosti s erozí GIT, hydronefrosou nebo osteomyelitis přilehlých kostních struktur (10,11).

Standardní metoda léčby infekce v této lokalizaci spočívá v excizi infikovaného graftu, zaslepení pahýlu aorty a extraanatomické rekonstrukci (14). Zásadní součástí explantace protézy je důkladný debridement a excize masy tkáně postižené infekcí, včetně postižené stěny cévy. Je známým faktem, že pozitivní kultivace ze stěny aorty významně zvyšuje riziko ruptury aortálního pahýlu (12,13). V otázce kompletní excize graftu, které je vždy dávána přednost je třeba podotknout, že Miller prokázal bezpečnou eventualitu ponechání té části protézy, která je dobře vhojená v okolní tkáni. Tento postup může u starých a polymorbidních pacientů přinést podstatně menší morbiditu/mortalitu. V současné době se do popředí dostávají nové léčebné metody, na prvním místě náhrada čerstvým/kryoprezervovaným tepenným allograftem, náhrada autologní stehení žilou a též náhrada protézou ošetřenou impregnací antibiotiky Rifampicin nebo stříbrem. Ze strany pooperační péče je třeba zmínit nutnost adekvátní antibiotické léčby. Dostatečné dávkování baktericidních antibiotik je třeba zahájit co nejdříve, je-li znalost etiologického agens k dispozici již před operací, je to výhodou.

Pokud ne, je třeba nemocnému v první době podávat širokospektrá antibiotika do obdržení výsledku kultivace a citlivosti agens. Bylo prokázáno, že nemocní, kteří dostávali intravenosní ATB po dobu 6 týdnů a následně perorální ATB po dobu 6 měsíců, měli signifikantně lepší dlouhodobé výsledky (12).

1.2.5 Léčba infekce cévní protézy

Tak jako u jiných onemocnění, existuje i u infekce cévních protéz mnoho možných stavů těchto onemocnění. Infekce cévní protézy může být u různých pacientů různou lokalizací a rozsah. Nejen z těchto důvodů je velmi důležité přistupovat k léčbě každého pacienta individuálně. Mezi nejčastější postupy vedoucí k eliminaci infekce, patří operace radikální, při kterých je odstraněna protéza v plném rozsahu, po které následuje revaskularizace některou dále popsaných procedur. Vzácněji je prováděna operace paliativního charakteru, při který je částečně odstraněn graft nebo je zachován se snahou o eliminaci infekce jiným způsobem.

1.2.5.1 Extraanatomická rekonstrukce

Extraanatomická rekonstrukce patří mezi klasické a základní metody léčby infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti, jinak nazývána „zlatý standard“. Mnoho světových pracovišť cévní chirurgie tuto metodu léčby využívá jako metodu první volby, avšak některé dlouhodobé studie ne zcela potvrzují prim této metody v aorto-ilické pozici. Tento typ operace umožňuje dvoudobý postup. Implantace extraanatomické rekonstrukce je v intervalu 1-2 dnů a poté následuje explantace infikované protézy. Tento postup je preferován pro nižší mortalitu. Mezi nevýhody této metody patří především vyšší riziko vzniku infekce, možná ruptura pahýlu aorty a v neposlední řadě nutnost antikoagulační léčby se všemi jejími nevýhodami.

1.3 Diagnostika infekce cévní protězy v aorto-ilické oblasti

V současné době je největším problémem v diagnostice infekce cévních náhrad rozpoznání časně nebo nízké virulentní infekce. V této diagnostice se v dnešní době nejčastěji využívá velké množství vyšetřovacích metod. Základem úspěchu diagnostiky infekce cévní náhrady je vybrat pro danou situaci správnou metodu, která při určitých klinických projevech onemocnění dovede s co největší citlivostí rozpoznat dané onemocnění a ušetří tím čas nemocnému i lékaři. Předěje opakované expozici škodlivého záření a v neposlední řadě ušetří peníze zdravotní pojišťovně za nevhodně identifikovaná vyšetření.

Mezi nejčastěji využívané zobrazovací metody při diagnostice infekce cévní protězy patří sonografie a výpočetní tomografie. Pro identifikaci infekcí vyvolanými málo virulentními agens jsou využívány další zobrazovací metody jako jsou MRI a metody nukleární medicíny: scintigrafie pomocí značených leukocytů (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značené protilátky proti granulocytům, ^{67}Ga -citrát, značená antibiotika. V současné době se prosazují i nové diagnostické metody, mezi které patří především: pozitronová emisní tomografie (PET) nebo hybridní PET/CT pomocí ^{18}F -FDG.

1.3.1 Výpočetní tomografie (CT)

1.3.1.1 Fyzikální princip metody

CT dnes představuje nejrozšířenější tomografickou zobrazovací modalitu. Klasické rtg-zobrazení je oproti CT planární. Zobrazuje pouze dvojrozměrnou projekci density tkáně do určité roviny. Skutečná tkáň je však objekt trojrozměrný, takže planární obraz, který je dvojrozměrnou projekcí skutečnosti, může zachycovat jen část reality. O uspořádání tkáně v "hloubkovém třetím rozměru", kolmém k zobrazované rovině, nemůžeme z planárního obrazu nic zjistit. Planární obrazy mají z tohoto hlediska závažné úskalí - možnost překrývání a superpozice struktur uložených v různých hloubkách. Pomáháme si zde sice zobrazováním ve více různých projekcích, avšak riziko falešného nálezu či neodhalení anomálie v hloubi organismu, překryté

jinou strukturou, nelze nikdy vyloučit. U planárního zobrazení dochází k prozařování X - záření z různých hloubek, k superpozici a sumování informace o rozložení denzity ze všech hloubkových vrstev tkání a orgánů do společného obrazu. Výsledná odezva v obraze je součtem příspěvků z jednotlivých vrstev tkáně - nejen z míst vyšetřované léze, ale i z vrstev, které se nacházejí nad lézí a pod lézí. Tím se detaily struktury vyšetřovaného orgánu v určité hloubce zastírají obrazovými informacemi ze vzdálenějších a bližších vrstev. Jednotlivé tkáně a orgány jsou na planárním snímku zobrazeny sumárně, překrývají se. Nejsme vždy schopni jednoznačně určit, kterými orgány a strukturami rentgenové paprsky prošly a byly jimi zeslabeny. Superpozice záření z různých hloubek zobrazovaného objektu dále vede ke snížení kontrastu zobrazení struktur a lézí.

Pro odstranění těchto nevýhod planární rtg diagnostiky a pro získání komplexního zobrazení struktur v různých hloubkách byla vyvinuta transmisní rentgenová tomografie poskytující trojrozměrné zobrazení density tkání v organismu. Jednou z hlavních předností tomografického zobrazení je podstatně vyšší kontrast zobrazení lézí, které na transverzálních řezech nejsou překrývány zářením z okolních vrstev.

Řecky *tomos* = řez - tomografické zobrazení je tvořeno určitými řezy (angl. *řez* = *slice*), primárně transverzálními, jejichž větší počet vytváří trojrozměrný obraz. Vyšetřovaná oblast je rozdělena na větší počet tenkých vrstev (řezů), které se každá zvlášť snímají pod mnoha různými úhly a z lokálního zeslabení rtg paprsků se v počítači matematicky zrekonstruuje denzitní obraz dané vrstvy. Vyšetřovanou oblast si pak můžeme na obrazovce počítače prohlédnout po jednotlivých tenkých vrstvách.

Předchůdkyní nynější počítačové tomografie CT byla pohybová tomografie: rentgenka a vyšetřovací stůl s pacientem se vůči sobě protisměrně posunovaly takovým způsobem, že pro vrstvu v určité hloubce se oba pohyby vykompenzovaly a získal se ostrý obraz, zatímco v ostatních vrstvách byl obraz pohybově rozmazán a tím méně zřetelný. Kvalita a kontrast takového zobrazení však nebyly valné (s CT naprosto nesrovnatelné), metoda je již dávno opuštěná.

Tomografické rtg zobrazení se dosahuje tím, že vyšetřovaná oblast se prozařuje X-zářením pod řadou různých úhlů (v rozsahu 0-180-360°): rentgenka a naproti

ní umístěný detektor X-záření rotují kolem těla pacienta, přičemž úzký svazek X-záření prozařuje vyšetřovanou tkáň a jeho intenzita je detekována a převáděna na elektrický signál (příloha 2), vyhodnocuje se zeslabení paprsku v důsledku absorpce tkání. Z množství integrálních hodnot získaných prozařováním pod řadou úhlů 0-360° se pak metodou zpětné projekce provede rekonstrukce absorpční mapy, čímž vznikne denzitní obraz příčného řezu vyšetřovanou oblastí - viz níže "Vznik denzitního obrazu". Na tomto obraze jsou citlivě a s vysokým rozlišením zobrazeny struktury uložené v různých hloubkách v organismu - jedná se o obraz tomografický.

Postupným podélným lineárním posunem pacienta vzhledem k systému rentgenka-detektor můžeme vytvořit řadu obrazů příčného řezu (jednotlivých vrstev), které umístěny vedle sebe vytvářejí trojrozměrný tomografický obraz vyšetřované oblasti. Vzhledem k výpočetní náročnosti rekonstrukční procedury lze toto provést pouze s pomocí počítače - proto se tato metoda nazývá počítačová tomografie CT (Computerized Tomography). Přesný název "rentgenová transmisní počítačová tomografie" (X-ray Transmission Computerized Tomography) se pro svou zdlouhavost neujal.

Kromě prostorového tomografického zobrazení je hlavní předností CT v porovnání s konvenčním rtg zobrazením podstatně vyšší kontrast - je schopna rozpoznat a zobrazit i nepatrné rozdíly v lineárních součinitelích zeslabení X-záření, které proniká vyšetřovanou tkání. Je to dáno v první řadě principem zobrazení transversálního řezu pomocí úzkého paprsku bez ovlivnění sousedními vrstvami a elektronickou detekcí X-záření, která je schopna zachytit jemnější rozdíly a širší rozsah dynamiky, než klasický rtg film. K výbornému denzitnímu rozlišení dále přispívají i metody počítačové rekonstrukce a filtrace obrazu, jakož i možnosti flexibilního nastavení optimální modulace obrazu (jas, kontrast). Počítačový software pro CT má dále řadu nástrojů pro konstrukční úpravy obrazů, vytváření trojrozměrných obrazů určitých orgánů, rekonstrukci řezů i v jiných rovinách, než výchozí transversální, v níž byl pacient snímán.

Před započítím vlastní diagnostické akvizice CT se obvykle provádí zkušební, "průzkumové" či "plánovací" radiografické zobrazení, označované zkratkou SPR (Scan Projection Radiograph); je známé též pod názvy Scanogram nebo Topogram. Snímá

se stacionárním (nerotujícím) systémem rentgenky a detektorů, většinou v projekci AP nebo PA, při němž se lehátko s pacientem posunuje přes gantry. Vzniká tím planární obraz podobný jako u klasické skiografie. Tento obraz pak slouží pro stanovení počátku a konce zobrazované oblasti těla. Dále může být obraz SPR použit pro expoziční automatiku - získání absorpčních (atenuačních) údajů pro automatickou regulaci anodového proudu [mA] rentgenkou ATCM (Automatic Tube Current Modulation), aby bylo dosaženo optimalizace vztahu kvalitního obrazu a radiační zátěže pacienta. Tato technologie anatomické dávkové modulace v reálném čase podstatně snižuje radiační dávku při zachování kvality obrazů. Slabinou CT je ovšem nedostatek informací o funkci zobrazovaných struktur (15)

1.3.1.2 Diagnostika infekce cévní protézy pomocí CT

Dlouhodobě zlatým standardem při diagnostice infekce cévní protézy je kontrastní CT vyšetření. Společně se sonografií je ve většině nemocnic nejrychleji proveditelné diagnostické zobrazovací vyšetření infekce cévních protéz. V 1. polovině 80. let byly provedeny studie, které poukázali na vysokou senzitivitu a specifitu vyšetření v této indikaci, která dosahovala až 100/100% (16). V případě infekce nízké virulentním agens byla v druhé polovině 80. let publikovány práce, které dokazují podstatně nižší spolehlivost metody se senzitivitou 55% při zachování vysoké, téměř 100% specifity (17). Z těchto statistik vyplývá, že metoda CT je vysoce spolehlivá v případě nálezů tzv. „advanced graft infection“. Mezi další podstatnou výhodu CT vyšetření oproti ostatním diagnostickým metodám je možnost současné aspirace tekutiny v okolí graftu tenkou jehlou (18).

1.3.2 Ultrasonografie (USG)

Ultrasonografie patří společně s CT k základnímu vyšetřovacímu algoritmu při diagnostice infekce cévní protézy. Hlavní výhodou je dostupnost, patří k neinvazivní a nezatěžující metodě, jak pro pacienta, tak pro lékaře. Pomocí USG lze zobrazit

tekutinu v okolí protézy stejně kvalitně a spolehlivě jako na CT vyšetření. Základní nevýhody sonografie jsou její limitace hlavně u obézních pacientů a v oblasti malé pánve. Pomocí této metody lze provádět punkce a aspirace tekutiny z okolí protéz. Jak již bylo řečeno, pro svou jednoduchost a dostupnost je USG v mnoha lékařských zařízeních považována za metodu první volby.

1.3.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

PET je založena na indikátorovém principu. To znamená, že je pacientovi obvykle intravenózně podáno malé množství radiofarmaka, které je v závislosti na svých biologických vlastnostech distribuováno v organismu. Záření z něj vycházející je detekováno speciální kamerou a následně jsou počítačem rekonstruovány řezy představující rozložení aktivity v těle. Nejedná se tedy vůbec o zobrazení struktur, ale o detekování specifické funkce v té které oblasti lidského těla. Záleží samozřejmě na charakteristice použitého radiofarmaka. Použijeme-li značenou aminokyselinu (^{11}C -methionin nebo ^{18}F -fluoro-ethyltyrozin), pak zaznamenaná aktivita odpovídá utilizaci aminokyselin. Fokálně zvýšená bývá u nádorů, které jsou charakterizovány zvýšenou proteosyntézou. Podobně je tomu u značeného cholinu, který reflektuje kompozici buněčných membrán; u značeného acetátu, který představuje oxidativní metabolismus buněk; u značeného thymidinu odhalujícího mitotickou aktivitu; či u FDG (^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glukózy), která vyjadřuje utilizaci glukózy – energetického substrátu buněčného metabolismu.

Posledně zmiňovaná FDG byla v neaktivní formě poprvé syntetizována Pacákem a kol. v Praze v roce 1968 (3) a zasluhuje zvláštní pozornost, neboť jsou s ní největší klinické zkušenosti. Pod nepřesným pojmem indikace k PET je obvykle myšlena indikace k PET právě po podání FDG. Přes výzkumné využívání stovek různých radiofarmak se klinický PET provádí ve světě ve více než 95 % s pomocí FDG. Důvodem je, že většina neoplazií intenzivně akumuluje FDG a přibližně po hodině od podání je dosahováno takového kontrastu vůči krevnímu pozadí, že lze zobrazit zhoubné nádory o průměru kolem 5 mm.

V posledních letech významně vzrostl zájem o FDG-PET, neboť byl publikován nespočet prací dokládajících klinickou účinnost a efektivnost. Čím dále více indikací splňuje kritéria „Evidence Based Medicine“ (20). FDG-PET umožňuje efektivně lokalizovat neznámý primární tumor a to i u čtvrtiny pacientů, u kterých veškeré dostupné metody selhaly. FDG-PET je považována za spolehlivou metodu k biologické charakteristice známého tumoru. Např. u solitárních plicních nodulů (19) nebo u chronické pankreatitidy umožňuje s vysokou mírou spolehlivosti odlišit benigní léze od neoplastických. Zvláště významně přispívá ke stagingu lymfomů a k N a M stagingu prokázaných nádorů plic nebo např. tlustého střeva (3). FDG-PET je nejsilnějším prediktivním faktorem relapsu lymfomu již v průběhu léčby po druhém cyklu chemoterapie (21). Velmi efektivně jej lze využít při časném průkazu recidivy nádorového onemocnění, zvláště rostou-li hladiny nádorových markerů. Typickým příkladem je kolorektální karcinom nebo karcinom prsu (2). Specifické místo si FDG-PET získává v diagnostice dětských nádorů pro svoji neinvazivnost a potenciál u 18 % pacientů s lymfomy a 36 % pacientů se sarkomy změnit další léčebný postup (1).

Pro své výjimečné uplatnění v onkologické diagnostice se PET v posledních letech stala dle nezávislých expertiz nejdynamičtěji se rozvíjející zobrazovací modalitou vůbec. Zásadní nevýhodou PET je ovšem nepřesnost v anatomické lokalizaci detekovaného ložiska a neschopnost zobrazit strukturální podklad léze. Proto přibližně jedna třetina FDG-PET nálezů vyžaduje další specifikaci – nejčastěji pomocí CT. Porovnávání nálezů provedených na různých pracovištích za různých podmínek je ovšem nepřesné a v praxi obtížně proveditelné.

1.3.3.1 Fyzikální aspekty PET

V nestabilním jádře pozitronového zářiče dochází k přeměně protonu na neutron, což je provázeno vyzářením kladného náboje ve formě pozitronu – částice podobné svými vlastnostmi elektronu s kladným nábojem. Jedná se o jakousi formu antihmoty, která nemůže trvale existovat v hmotném prostředí. Délka dráhy pozitronu závisí na jeho energii. Například ^{82}Rb užívané k posouzení perfuze myokardu má střední délku doletu pozitronu 2,6 mm a maximální dolet 15,6 mm. Nejužívanější ^{18}F má střední

délku doletu jen 0,2 mm a maximální dolet 2,4 mm. Na konci dráhy pozitronu je setkání s elektronem okolní hmoty a jejich zánik – anihilace, provázená emisí dvou kvant záření gama o energii 511 keV. Obě kvanta se z místa anihilace pohybují opačným směrem téměř po přímce (4).

1.3.3.2 Princip detekce

Detekční systémy nejsou založeny na detekci samotných pozitronů, ale průvodního anihilačního záření. K detekci může být využita klasická scintilační kamera vybavená vhodným kolimátorem. V tomto režimu se snímá vždy jen jediný foton (jednofotonová emisní výpočetní tomografie – SPECT). Vzhledem k relativně vysoké energii anihilačního záření je ovšem třeba použít speciální kolimátor s dostatečně silnými septy. Přítomný NaI (Tl) krystal absorbuje jen malé procento fotonů s energií 511 keV. Účinnost takového systému je nízká. Získané obrazy, ať planární nebo tomografické (SPECT), mají navíc špatné prostorové rozlišení.

PET se od scintigrafie či SPECT liší současným snímáním obou fotonů bez použití kolimátorů. Zde se využívá faktu, že oba fotony letí po přímce. Zdánlivě nejjednodušší je použít dvoudetektorovou scintilační kameru, sejmut kolimátory a zapojit tzv. koincidenční obvod, který vyhodnocuje scintilace současně vzniklé na protilehlých detektorech. Poloha obou bodů slouží k proložení přímky. Znalost velkého množství takových přímků v mnoha směrech (oba detektory rotují kolem pacienty) umožňuje rekonstruovat tomografické řezy. PET je tedy primárně tomografická metoda a na rozdíl od scintigrafie či SPECT nepracuje na planárním zobrazením.

Je zřejmé, že použití běžné dvoudetektorové scintilační kamery se jen vzdáleně blíží optimálnímu skeneru. Proto je dnes již takový systém považován za slepou větev vývoje. Daleko vhodnější je používat pro PET specializované systémy. Svoji konstrukcí se konvenčním scintilačním kamerám blíží systém s hexagonálně uspořádanými šesti silnými NaI (Tl) detektory. Tato geometrie výrazně zvyšuje citlivost. Standard dnes ovšem představují systémy s kruhově uspořádanými detektory s počtem krystalů v řádu desítek tisíců. Donedávna byla nejrozšířenější bismut – germanátové (BGO) krystaly.

Jejich velký počet a vysoká absorpční schopnost činily systémy vysoce citlivými s dobrým prostorovým rozlišením. Dnes už je ale překonávají materiály s lepšími vlastnostmi. Jedná se o gadolinium oxyorthosilikát (GSO) a především lutecium oxyorthosilikát (LSO), které mají podobnou absorpční schopnost jako BGO, délka scintilace je však podstatně kratší, a umožňují tak zpracovávat vyšší fotonové toky (4).

1.3.3.3 Rušivé jevy

1.3.3.3.1 Absorpce

Bylo by ideální, kdyby všechny vyzářené fotony byly absorbovány až ve scintilačním krystalu detektoru. Bohužel jejich velké množství je absorbováno již v těle pacienta, což vede k exponenciálnímu poklesu signálu se zvyšující se hloubkou zobrazované struktury v těle. Toto je dobře známé při jednofotonovém snímání. Při koincidenčním snímání (PET) je situace ještě nepříznivější, neboť oba fotony musí být registrovány zároveň – tzn. jedná se o pravděpodobnost, že jeden foton vyvolá scintilaci, tzn. ani jeden z obou fotonů není v těle pacienta absorbován. Proto je u PET významná korekce absorpce, kterou naprostá většina PET systémů nabízí. Při geometrické metodě se korekční koeficienty odhadují z tvaru transaxiálního řezu. Tento postup je v praxi někdy použitelný jen pro zobrazení mozku. Proto jsou klasické PET skenery vybaveny čárovými transmisními zdroji, které se uvnitř od detekčního prstence několik minut zvolna otáčejí kolem pacienta. Skener detekuje úbytek záření způsobený absorpcí v těle vyšetřované osoby a stanoví tak lokální absorpční koeficienty. Mapa korekčních koeficientů odráží densitu zobrazovaných struktur a odpovídá vlastně výsledku CT zobrazení. Konstrukce PET skeneru ovšem zdaleka neumožňuje dosáhnout u korekčních map diagnostické kvality CT.

Z fyzikálního pohledu je transmisní snímání s pomocí externích zdrojů optimální provádět ještě před podáním radiofarmaka, aby se transmisní i emisní sken vzájemně neovlivňovaly. Pro tento způsob vyšetření se užívá termín „cold transmission“. Bývá využíván jen pro výzkumné účely, do praxe se nehodí. Po transmisním snímání je podáno radiofarmakum a pacient buď v nezměněné poloze setrvává na lůžku skeneru do

zahájení emisního snímání (cca 30 – 90 min.), nebo je zaznamenána jeho poloha vůči skeneru, poté se může vzdálit a pro emisní snímání je shodně uložen. První způsob je nepohodlný pro pacienta, vede k velkým prostojům skeneru a skrývá v sobě riziko, že se pacient během dlouhé doby pohne a korekce nebude adekvátní. Druhý způsob je kromě velkého rizika nepřesnosti při repozici pacienta spojen se zvýšeným ozářením personálu. Z těchto důvodů se v praxi téměř výhradně používá režim tzv. „hot transmission“, kdy se transmisní snímání provádí až po aplikaci radiofarmaka v době emisního snímání.

V hybridních PET/CT skenerech lze pro korekci absorpce využít diagnostické CT zobrazení. Tento přístup má výhodu v kratší době snímání a řádově nižší úrovni šumu CT obrazů ve srovnání s korekčními skeny získanými transmisními zdroji. Nevýhodou je jiná energie transmisního záření. U konvenčních PET skenerů se pro transmisní měření nejčastěji využívá pozitronových zářičů ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$). To znamená, že absorpce emisního i transmisního záření o identické energii 511 keV je shodná. Rentgenové záření CT skenerů je spojitě a nepřesahuje hodnoty kolem 140 keV. Takové záření je podstatně více pohlcováno než tvrdé anihilační záření. CT obraz tudíž musí být navíc empiricky transformován do korekční matice. To vyhovuje za obvyklých podmínek, nikoli však, je-li zobrazován nefyziologicky denzní materiál (např. kardiostimulátor). V takovém případě je rentgenové záření absorbováno více než anihilační záření a korekční algoritmus „přestřelí“ – tzn. v PET obraze se objeví hyperaktivní ložisko. Takový korekční artefakt lze snadno identifikovat porovnáním s CT nálezem a s PET obrazem bez korekce absorpce (zde je patrné fotopenické ložisko). Zřetelná výhoda řádově rychlejšího CT snímání ve srovnání se snímáním záření transmisních zdrojů má ještě jedno úskalí. Několik minut trvající transmisní i emisní sken např. nad bránicí je shodně zatížen pohybovými artefakty dýchacích pohybů. CT díky své rychlosti však zachytí jen kratičkou fázi dýchání. Dojde-li v té chvíli k hlubokému inspiriu, pak se poloha orgánů značně liší od sumární polohy (blízké expíriu) nasnímané při PET. V PET obraze po korekci absorpce tak může být patrný pohybový artefakt. Jeho identifikace nečiní problémy a v kritické oblasti je zapotřebí využít k popisu nálezu i nekorigované obrazy (4).

1.3.3.3.2 Rozptyl

Emitované fotony nejsou v těle pacienta jen absorbovány. Řada z nich se interakcí s hmotou odchýlí z původního směru, což je provázeno snížením jejich energie (Comptonův rozptyl). V důsledku toho, dochází k chybnému určení místa anihilace. Účinným nástrojem k potlačení tohoto jevu by bylo zvýšení dolního prahu energetického okna, ve kterém se snímá. Rozptýlené fotony se sníženou energií by pak nebyly zaznamenávány. Nedostatečné energetické rozlišení používaných krystalů však umožňují využít této nabízené možnosti jen z části. Pro korekci je tedy třeba navíc použít sofistikovanější matematické nástroje (4).

1.3.3.3.3 Náhodné koincidence

Koincidenční detekce je postavena na principu proložení spojnice dvou bodů, kde došlo ke scintilaci ve shodný okamžik. Za shodný okamžik se u BGO skenerů považuje časové okno 12 ns. Pacientovi je podána taková aktivita, že k radioaktivním přeměnám dochází v řádech stovek milionů za sekundu. Nepřekvapí tedy situace, že v daném časovém okně může dojít k registraci jen jediného fotonu z nějaké anihilace (druhý foton byl např. absorbován v těle pacienta) a zároveň k registraci jiného fotonu z úplně jiné anihilace. V takovém případě dojde k určení chybné koincidenční přímky. Je jasné, že k omezení tohoto jevu je zapotřebí zkrátit časové okno koincidence. Problémem není rychlost elektronických obvodů, ale délka světelného záblesku při scintilaci v krystalu. Hlavní nevýhodou BGO krystalů je právě poměrně dlouho trvající záblesk. V tomto smyslu je zavedení „rychlejších“ LSO krystalů velkým pokrokem, neboť časové okno je zkráceno na 4 ns (4).

1.3.4 PET/CT s využitím FDG

1.3.4.1 Historie

Diagnostické zobrazování prošlo od roku 1895, kdy Wilhelm Conrad Röntgen poprvé popsal účinky paprsků X, mohutným a významným rozvojem. Nobelova cena byla udělena nejen Röntgenovi (1901), ale i dalším vědcům, jejichž objevy se zásadně podílely na vývoji a zdokonalování zobrazovacích metod. V roce 1903 získali Nobelovu cenu za objev radioaktivity Marie Curie, Pierre Curie a Henri Becquerel, v roce 1936 za objev pozitronu Carl David Anderson, v roce 1943 za objev indikátorového principu George de Hevesy, v roce 1979 Godfrey Newbold Hounsfield a Allan MacLeod Cormack za objev a konstrukci počítačové tomografie a v roce 2003 Paul Christian Lauterbur a Peter Mansfield za magnetickou rezonanci.

První koncept pozitronové emisní tomografie využívající fluorodeoxyglukózy (FDG-PET) publikovali v roce 1973 Martin Reivich, David Kuhl a Abass Alavi z Pensylvánské university, kteří se zaměřili na studium možností této nové metody v diagnostice onemocnění centrálního nervového systému. Během následujících dvou let Alfred Wolf a jeho výzkumný tým v Brookhavenské národní laboratoři zdokonalili schéma syntézy FDG a iniciovali studie pro použití FDG v humánní diagnostice. V srpnu 1976 bylo poprvé provedeno humánní FDG-PET vyšetření mozku a těla na Pensylvánské univerzitě, které potvrdilo použitelnost nové zobrazovací metody v humánní medicíně a odstartovalo novou epochu diagnostického zobrazování. Během osmdesátých let se potvrdil význam PET ve vyšetřování neuropsychiatrických onemocnění. V devadesátých letech byl prokázán význam FDG-PET v onkologické diagnostice. V současnosti činí vyšetřování maligních tumorů a diferenciální diagnostika benigních a maligních lézí více než 90% všech indikací k PET i PET/CT vyšetřením na celém světě.

První práce o matematických principech počítačové tomografie byly publikovány již v roce 1924. V roce 1971 byl na základě výzkumů Godfrey N. Hounsfielda instalována v Atkinson-Morleyově nemocnici ve Wimbledonu první CT skener využitelný pro zobrazení hlavy. V roce 1979 bylo provedeno první celotělové vyšetření a v průběhu devadesátých let se metoda rozšířila po celém světě. Vývoj

spirálních CT přístrojů s několika řadami detektorů umožnil zobrazení ve třech rovinách a přenesl CT diagnostiku do rychlého 3D zobrazování umožňujícího nová vyšetření, jako např. virtuální kolonoskopie či funkční zobrazení srdce a další.

První PET/CT skener byl vyvinut D. Townsendem za podpory grantu z Národního ústavu pro výzkum rakoviny v Bethesda v Marylandu. První prototyp PET/CT skeneru se objevil v roce 1998 a v roce 2001 bylo PET/CT připraveno ke komerčnímu využití. Během pár let došlo k mohutnému rozvoji moderní technologie využitím rychlých scintilačních krystalů jako např. lutecium-ortosilikátových či gadolinium-oxyortosilikátových.

V České republice byla první samostatná PET kamera instalována v roce 2001 v Nemocnici na Homolce a v roce 2003 byl v téže nemocnici zahájen provoz prvního hybridního PET/CT přístroje (4).

1.3.4.2 Klinické aspekty využití PET/CT

Při klinickém provozu hybridního skeneru se nabízejí dva základní způsoby jeho využití:

- 1) Provedení PET a plnohodnotného CT, tj. včetně perorálního a intravenózního podání kontrastní látky. Takové vyšetření je vhodné v případech, kdy bez ohledu na indikaci k FDG-PET je tak jako tak zapotřebí provést CT vyšetření.
- 2) Kombinace PET a tzv. „low dose“ CT, tj. CT se sníženou intenzitou záření, která vede k podstatně nižší radiační zátěži při o něco menší tkáňové rezoluci CT zobrazení. Toto vyšetření je možno považovat za anatomicky přesnou PET, tj. novou zobrazovací modalitu. Její indikace je vhodná např. v situacích, kdy plnohodnotné CT vyšetření již bylo provedeno, avšak nebylo schopno plně zodpovědět položené otázky.

Potenciální rizika plynoucí z intravenózního podání velkého objemu kontrastní látky a poměrně malá přídavná informace plynoucí z jejího podání při PET/CT svádějí k myšlence nahradit plnohodnotné CT vyšetření s FDG-PET/„low dose“ CT. Teprve zkušenosti na velkých souborech ukáží, ve kterých situacích, pokud vůbec, to bude možné. Do té doby je třeba k nové metodě přistupovat konzervativně.

Důležité je, že moderní konstrukce hybridního systému udržuje dávku ionizujícího záření pro pacienta na nízké úrovni. Citlivější PET systém umožňuje aplikovat nižší aktivity radio-farmaka ve srovnání s doposud běžnými PET kamerami. „Ušetřená“ dávka z radiofarmaka je pak „doplněna“ dávkou z „low dose“ CT, takže pacient obdrží z hybridního PET/CT vyšetření podobnou dávku jako z běžného PET vyšetření. Ta se pohybuje kolem 10 mSv, což odpovídá dávce z přírodního pozadí absorbované přibližně za 4 roky života. Pro srovnání dávka ze starších, dosud běžně využívaných CT přístrojů je podstatně vyšší (21).

1.3.4.3 Hybridní zobrazování PET/CT

1.3.4.3.1 Registrace PET a CT

V hybridním PET/CT systému je nainstalován PET skener společně s plnohodnotným diagnostickým CT skenerem. Snímání je prováděno postupně oběma modalitami beze změny polohy pacienta, přičemž nejprve proběhne akvizice tzv. topogramu, kdy rentgenka nerotuje, ale stojí v předem zvolené poloze a lůžko s pacientem plynule projíždí skrz CT gantry skeneru. Takto vzniklý obraz představuje obvykle předozadní rentgenovou projekci a slouží pro vymezení oblasti zájmu, která je následně podrobně vyšetřena pomocí CT a PET. Vlastní akvizice CT dat již probíhá pouze ve zvolené oblasti zájmu a poté je lůžko s pacientem zasunuto hlouběji do gantry PET skeneru, kde jsou ze stejné oblasti zájmu nasnímána emisní PET data. Akvizice PET dat však neprobíhá kontinuálně, jak je to běžné u spirálních CT, ale v určitých pozicích označovaných jako „postele“, kdy jsou data sbírána z objemu pacienta o délce axiálního zorného pole (obvykle 15 – 20 cm) po dobu přibližně 3 minut a poté se lůžko s pacientem automaticky posune a je snímána další pozice. Jednotlivé snímání pozice –

„postele“ se musí zčásti překrývat kvůli poklesu citlivosti PET skeneru na okrajích axiálního zorného pole.

Hloubka společného gantry je větší než u samotného CT, proto nelze gantry hybridního přístroje sklánět a snímání je vždy prováděno ve stejném sklonu.

Jednou z velkých výhod hybridních PET/CT skenerů je velmi snadná fúze CT a PET obrazů, která je z velké části zajištěna již samotným hardwarovým uspořádáním, kdy jsou oba soubory obrazů (PET i CT) získány při jednom uložení pacienta na stejném vyšetřovacím stole. Obvykle postačuje pouhé zvětšení PET obrázků, které jsou snímány do menší obrazové matice než CT a jejich překrytí přes CT snímky metodou alpha – blending, která přiřazuje jednotlivým modalitám různou míru průhlednosti. Na hodnotící konzoli je tedy možné prohlížet PET a CT vyšetření odděleně a současně prohlížet hybridní obrazy s různým podílem anatomické a metabolické informace ve všech rovinách.

Nasnímaná (surová) CT data mají v hybridním přístroji dvojí použití. Jednak slouží k rekonstrukci vlastního morfologicko – anatomického CT obrazu, a jednak k vytvoření mapy atenuačních korekčních koeficientů pro korekci absorpce anihilačních fotonů v těle (4).

1.3.4.3.2 Korekce absorpce na podkladě CT dat

Zdrojem možných chyb při hodnocení PET obrazů mohou být artefakty vznikající na základě rozdílného pohlcování anihilačních fotonů v závislosti na hloubce ložiska v těle pacienta a na hustotě jeho okolí. Výsledný obraz potom neodpovídá reálné distribuci radiofarmaka, protože ložisko uložené hlouběji vykazuje nižší aktivitu, než by vykazovalo stejné ložisko uložené na periférii, a proto je třeba tuto chybu odstranit adekvátní korekcí na zeslabení. Hybridní PET/CT skenery využívají ke korekci absorpce emisního PET skenu surová data nasnímaná výpočetním tomografem. To je výhodné zejména pro komfort pacienta, protože se významně zkrátí doba vyšetření, ale následné zpracování mapy korekčních koeficientů je poněkud obtížnější a může vnášet do PET obrazů určité artefakty.

Je třeba si uvědomit, že absorpční koeficienty závisí nejenom na druhu tkáně, kterou záření prochází, ale také na energii procházejícího záření. Energetické spektrum

produkované rentgenkou CT skeneru je navíc spojitě. Rentgenové spektrum při napětí 130 kV na rentgence bude mít maximální energii 130 keV a střední energii přibližně 70 keV. Proto je třeba přepočítat hodnoty absorpčních koeficientů změřených pomocí CT na hodnoty absorpčních koeficientů, které bychom získali při energii 511 keV, která odpovídá zeslabovanému anihilačnímu záření vycházejícímu z těla pacienta. Tento přepočet je pro dané rentgenové spektrum obvykle realizován jednoduchým bilineárním vztahem, kdy se Hounsfieldovy jednotky menší než 0 transformují jiným lineárním vztahem než jednotky větší než 0. Použitá informace se navíc může lišit v závislosti na energetickém spektru rentgenového záření, tj. v závislosti na zvoleném vysokém napětí na rentgence (4).

1.3.5 FDG (2-deoxy-2-fluor-D-glukosa)

1.3.5.1 Historie vzniku FDG

Historie 2-deoxy-2-fluor-D-glukosy, zkráceně označované jako deoxyfluorglukosa, začala již v padesátých letech minulého století. Jen zcela omezený okruh lidí ví, že prototyp této molekuly byl sestaven na Přírodovědné fakultě Univerzity Karlovy v Praze a to roce 1968 prof. Josefem Pacákem a Miloslavem Černým. Tenkrát měla být tato molekula použita jako nosič léčebných látek do nitra nádorové buňky. V roce 1969 pak je autory publikován článek o syntéze 2-deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glukosy. Zcela současně podobnou syntézu uveřejnila i skupina z Chester Beatty Research Institute. Jejich syntéza byla prováděna poněkud jinak a dokončena o několik měsíců později. V roce 1976 byli autoři při návštěvě Dr. Drella z La Jolly požádáni o prodej této látky, aniž by vysvětlili důvod zájmu o tuto molekulu. V pozdějším vývoji se podařilo označit molekulu pozitrony emitujícím atomem radioizotopu ^{18}F s vhodným poločasem rozpadu 110 minut, a to v roce 1978 (3).

1.3.5.2 Farmakokinetika FDG

Jak již bylo zmíněno, pro PET lze využít široké škály radiofarmak. S ohledem na jejich biologické vlastnosti lze zkoumat nejrůznější funkční pochody v lidském těle. Dopravu glukózy a analogicky i FDG do buňky zajišťuje skupina transportních proteinů a to jak proti koncentračnímu gradientu (SGLT), tak i podle něj (Glut). Transportéry mají různou afinitu ke glukóze a jsou na různých buňkách různě vyjádřeny. Například Glut-4 je hojně přítomen na povrchu svalových a tukových buněk a jeho exprese je závislá na hladině inzulínu.

V buňce jsou glukóza i FDG ve vzájemné kompetici fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát nemůže být dále metabolizován a v buňce se tedy hromadí. V malé míře však probíhá reverzní reakce za pomoci enzymu glukózo-6-fosfatázy a FDG tak může být z buňky částečně vyplavována.

Nádorové buňky mívají zmnoženy inzulín non-dependentní glukózové transportéry (např. Glut-1 a Glut-3). Dále mívají zvýšenou rychlost fosforylace a sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy. Všechny tři zmíněné skutečnosti působí souhlasně. Důsledkem je obvykle výrazně zvýšená akumulace FDG v nádorových buňkách.

Z uvedeného vyplývá potřeba správné přípravy na vyšetření. Pro zobrazení nádoru se doporučuje 6 hodinové lačnění. To proto, aby byla co nejnižší hladina glykémie a minimalizovala se kompetice FDG s glukózou – substrátů pro hexokinázovou reakci. Zvýšená hladina glykémie (např. u diabetiků) vede ke zhoršení kontrastních poměrů mezi nádorem a krevním pozadím. Lačnění má za důsledek také nízkou hladinu inzulinémie. Pro akumulaci FDG v nádorových buňkách to nehraje velkou roli, neboť glukózové transportéry nádorových buněk jsou povětšinou inzulín non-dependentní. Naopak to s výhodou zvyšuje kontrast vůči okolním zdravým tkáním, kde při nízké inzulinémii nejsou exprimovány inzulín dependentní glukózové transportéry.

Při zobrazení myokardu je ovšem situace odlišná. Jedná se o zobrazení svalových buněk vybavených inzulín dependentními transportéry. To znamená, že zvýšená inzulinémie usnadní vstup FDG do myocytů. Glykémie by ovšem měla být

opět co nejnižší, aby nebyly nepříznivé kompetiční poměry pro hexokinázovou reakci. Optimální příprava se nazývá „hyperinzulinemické-euglykemické sevření“, kdy je po dobu cca 1 hodiny před aplikací FDG pacientovi i.v. podáván inzulin a pečlivou monitorací je euglykémie udržována i.v. přívodem glukózy. V denní rutině je schůdnější perorální podání 50g glukózy 60 minut před aplikací FDG s případným i.v. podáním několika korekčních jednotek inzulinu v okamžiku aplikace FDG. Protože myokard často metabolizuje volné mastné kyseliny na úkor glukózy, je navíc doporučována nemastná dieta krátce před vyšetřením, popř. podání hypolipidemik (Acipimox).

Pro kvantifikaci akumulace FDG je obvykle používán dvoukompartmentový model. Vstupní funkci tvoří koncentrace FDG v plasmě, první kompartment představuje volná FDG ve tkáních a druhý kompartment FDG vázaná ve formě 2-FDG-6-fosfátu. Vyšetřením takového matematického modelu lze kvantitativně určit konzumpci FDG ve tkáních. FDG nemá zcela identickou afinitu jako glukóza k jejím různým transportérům a hexokináze. Pro různé tkáně byl empiricky stanoven poměr afinit, pro nějž se vžil termín „lumped constant“. S jehož využitím lze pak kvantitativní parametry platné pro FDG převést pro glukózu. Výsledkem je pak kvantitativní určení konzumpce glukózy v jednotkách $\mu\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ (2).

1.4 Mikrobiologická diagnostika infekce cévní protézy

Mikrobiologické vyšetření slouží ke zjištění klinicky relevantního původce infekce cévní protézy. Umožňuje zjistit vlastnosti infekčního agens a zpřesnit citlivost k antibiotikům. Cílená léčba antibiotiky s optimální antimikrobiální a klinickou účinností je velmi rozhodující pro osud pacienta. Léčba infekce cévní protézy antibiotiky musí být dlouhodobá v řádech týdnů, měsíců až roků. Výsledek takovéto léčby je mnohdy nejistý, především v případech, kdy nelze infikovanou protézu kompletně vyjmout a zajistit tak bezpečnou revaskularizaci mimo oblast zasaženou infekčním procesem. Hlavním cílem mikrobiologické diagnostiky je tedy zjistit signifikantního vyvolavatele infekce a tím zajistit pro pacienta co nejefektivnější léčbu.

1.4.1 Základní principy mikrobiologické diagnostiky

V dnešní době dosud neexistují optimální mikrobiologické metody využitelné v diagnostice cévních protéz odpovídající „zlatému standardu“. Pro zdárné získávání spolehlivého výsledku je vždy třeba vyšetřovat několik typů vzorků s různou klinickou validitou, kombinovat technologické postupy jak pro jejich přípravu a zpracování, tak především pro vlastní detekci původců infekce.

U časných infekcí nebývá průkaz infekčního agens příliš obtížný a výtěžnost vyšetřovacích postupů je většinou uspokojivá. Mezi nejčastější původce těchto časných infekcí můžeme zařadit *Staphylococcus aureus* a gram negativní tyčky. Naproti tomu u infekcí pozdního typu, u kterých dochází k postupnému vzniku strukturovaného biofilmu jsou dosud výsledky problematické a mnohdy nejisté. Rozhodujícím kritériem mikrobiologického vyšetření je u těchto pozdních infekcí je získání vhodného vzorku materiálu, které odpovídá ložiskům aktivní infekce a obsahují skutečného vyvolavatele. U těchto infekcí tvoří řada bakteriálních kmenů biofilm na protéze a kultivační záchyt je u těchto infekcí ve 40 % negativní. Z tohoto důvodu se vyšetřovaný materiál ozařuje ultrazvukem, který způsobí rozrušení biofilmu na protéze a dochází tak ke zvýšení efektivity kultivačního vyšetření (27).

1.4.2 Hemokultivace

Odběr hemokultur se provádí u každého pacienta se suspektní infekcí cévní protézy, zejména tehdy, jsou-li přítomny klinické známky infekce krevního řečiště. Bakteriémie bývá častěji přítomna u časných infekcí a jsou obvykle nepřehlédnutelné. U pozdního typu infekce bývá přítomen charakteristický biofilm, který se často tvoří extraluminárně a pravděpodobnost průkazu původce infekce je proto velmi malá.

1.4.3 Vyšetření tkáně z okolí protézy

Vyšetřovaná tkáň je obvykle odebírána peroperačně při odstraňování poškozené protézy. U odebraného vzorku je poté provedena homogenizace a následným mikroskopickým a kultivačním vyšetřením.

1.4.4 Vyšetření tekutiny z okolí protézy

Vzorek tekutiny v okolí protézy je odebírán punkcí a to především u periferních cévních rekonstrukcí. U aortálních náhrad je využíváno většinou speciální techniky punkce pod CT kontrolou. Při odběru i transportu vzorku do mikrobiologické laboratoře musí být vždy zachovány anaerobní podmínky.

U pozdních infekcí je průkaz infekčního agens z okolní tekutiny protézy jako u všech již zmiňovaných metod velmi obtížný. Výpotek, v okolí nevhojené protézy, nemívá hnisavý charakter jako u časných infekcí a skutečného původce infekce, který je v bakteriálním biofilmu na povrchu protézy, nemusí obsahovat. Vyšetření tekutiny se provádí mikroskopicky s barveným preparátem dle Grama. Dále je prováděna aerobní a anaerobní kultivace a pomnožení v tekutých médiích. V dnešní době stále přibývá i kultivací cílených na kvasinky, sloužící k odhalení kandidových infekcí (22).

1.4.5 Vhojování umělé cévní náhrady a diagnostika časných infekcí

Po implantaci cévní protézy dochází k fyziologickému vhojování implantátu, nebo se může objevit časná pooperační infekce, která může mít až fatální následky pro pacientovo zdraví. V tomto období je velmi důležitá přesná a včasná diagnostika. Pomocí zobrazovacích metod je však odlišení fyziologického vhojování a časných infekcí cévní protézy velmi obtížné. Například CT diagnostika není zcela spolehlivá do 3 měsíců od provedené operace. Tato metoda dokáže detekovat přítomnost vzduchu a tekutiny v okolí cévní náhrady, což evokuje přítomnost infekce, avšak tato přítomnost

není považována za patologický stav do 4 – 7 týdnů od implantace (23,24). K manifestaci infekce aortální náhrady dochází v průměru za 3 roky, přičemž 70 % infekcí se manifestuje do jednoho roku od operace (24).

2. Materiál a metody

2.1 Sledovaný soubor

Všechna lékařská data byla získána na pracovišti II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie VFN a 1. LF UK v Praze. Sledovaný soubor obsahuje 49 pacientů, kterým bylo implantováno celkem 52 cévních protéz v rámci předkládané studie, zabývající se diagnostikou infekce cévní protézy pomocí FDG – PET/CT. U všech nemocných sledovaného souboru bylo provedeno vyšetření v průměru 7 měsíců od implantace cévní protézy.

Vyšetření u všech pacientů sledovaného souboru byla prováděna po předchozím podepsání informovaného souhlasu pacientem. Celý projekt byl schválen Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. S daty všech pacientů sledované skupiny bylo manipulováno anonymně.

2.2 Použité přístroje

Pacienti sledovaného souboru byli vyšetřeni na pracovišti PET centra Nemocnice na Homolce pomocí hybridního PET/CT skeneru Biograph duo LSO (příloha 1.). Vyhodnocovací konzole tohoto přístroje umožňují kromě obvyklého zobrazení řezů z PET či CT i plynulé míchání obou modalit v jediném obraze. Jsou možné dva základní způsoby využití. Provedení PET a plnohodnotného CT. Tato metoda se využívá s velkou hojností spíše v onkologii. Pro nemocné sledované skupiny této studie, tedy s podezřením na infekci cévní protézy, byla využita metoda kombinující PET a tzv. low dose CT, tedy CT se sníženou intenzitou záření. Hlavní výhodou této metody je podstatně nižší radiační zátěž pro pacienta a ve srovnání s běžnými PET kamerami a také možnost aplikace nižší aktivity radiofarmaka. Absorbovaná dávka záření během jednoho vyšetření odpovídá 10 mSv, což odpovídá dávce absorbované přibližně za 4 roky působením vlivů přírodního pozadí.

2.3 Farmakokinetika použitého radiofarmaka

Základní podstatou využití FDG ve smyslu radiofarmaka je možnost hodnocení akumulace glukózy v místech zvýšené utilizace. FDG je z krve transportována do tkání stejnými principy jako glukóza a je taky automaticky fosforylována na 18-FDG-6-fosfát. V buňce nepodléhá následné defosforylaci a je na rozdíl od glukózy v tkáních progresivně vychytávána.

2.4 Postup vyšetření ve sledované skupině

Každý pacient musel před podstoupením zákroku podepsat informovaný souhlas, poté mu byla intravenosně aplikována dávka 2-fluoro-2deoxy-D-glukózy a po 60 – 90 minutách bylo provedeno snímání PET skenerem a interaktivní rekonstrukce dat s transmisní korekcí absorpce pomocí CT. Dle typu cévní rekonstrukce bylo prováděno snímání s co možná nejmenší radiační zátěží. Před vyšetřením byla pacientovi aplikována premedikace.

Pokud byla u pacienta sledované skupiny diagnostikována infekce cévní protézy, byla s ohledem na klinický stav pacienta indikována explantace infikovaného graftu s jeho náhradou autologní žilou, tepenným či žilním allograftem, nebo speciálním typem cévní protézy či provedena extraanatomická rekonstrukce. Ke konečnému potvrzení infekce, byly peroperačně odebrány vzorky k mikrobiologické identifikaci.

2.5 Způsob vyhodnocení dat

2.5.1 Subjektivní vyhodnocení dat

Získaná data PET a CT sledovaného souboru pacientů byla vyhodnocena nezávislým lékařem radiologické specializace s tréninkem FDG-PET/CT, který nebyl obeznámen s klinickým stavem ošetřovaného ani s výsledky provedených předchozích vyšetření.

2.5.2 Hodnocení výsledků vyšetření

Přítomnost infekce byla vyhodnocena dle Yeagerovy definice infekce cévní protézy (25), která evokuje přítomnost infekce jestliže je potvrzena : pozitivní kultivace z materiálu protézy, hnisavá kolekce v okolí protézy, nález ranou prominující cévní protézy, přítomnost protézo-enterické píštěle, cévní protéza obklopená tekutinou a buněčným denritem s průkazem leukocytů při barvení dle Grama. Další nezbytnou součástí tohoto nálezu je výsledek mikrobiologického vyšetření. U operovaných pacientů je zlatým standardem peroperační nález infekce cévní protézy. U nemocných pacientů s negativním výsledkem vyšetření je zlatým standardem dlouhodobý follow up.

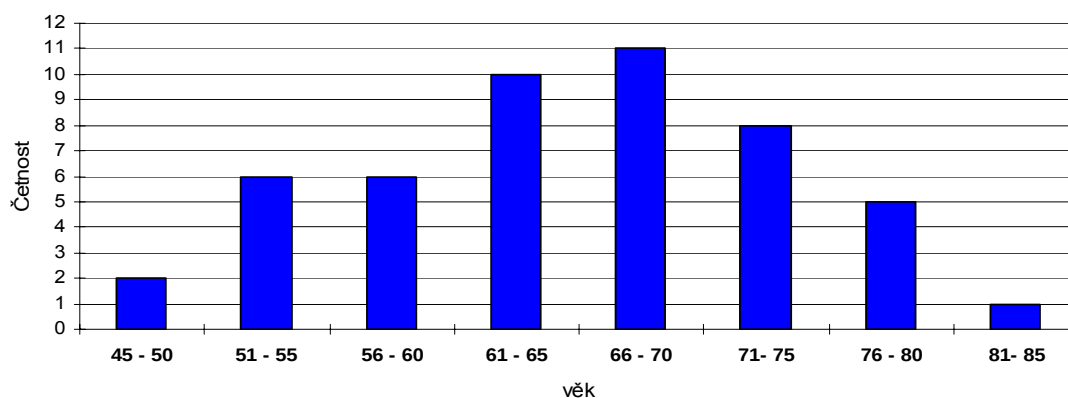
3. Výsledky

3.1 Charakteristika sledované skupiny

3.1.1 Věkové rozložení

Průměrný věk pacientů sledované skupiny při FDG – PET/CT vyšetření činil 65,1 (46 – 81) let. Distribuce věku se statisticky významně neliší od normálního rozložení.

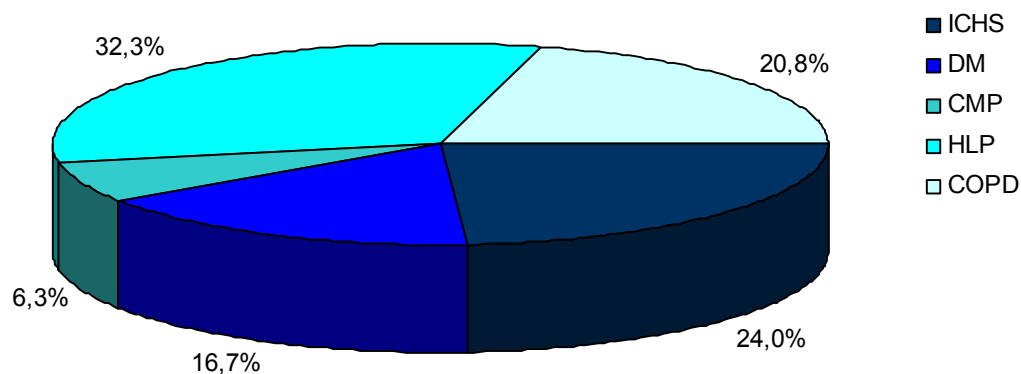
Graf 1. Věkové rozložení ve sledovaném souboru



3.1.2 Přidružená onemocnění

Nejčastěji se vyskytujícím přidruženým onemocněním ve sledovaném souboru pacientů byla hyperlipidémie a to u 32,3 %. 20,8 % pacientů bylo léčeno pro ischemickou chorobu srdeční a 6,3 % pacientů v minulosti prodělalo mozkovou příhodou. Distribuci jednotlivých přidružených onemocnění zachycuje graf 3.

Graf 3. Distribuce přidružených onemocnění ve sledovaném souboru



3.1.3 Typy provedené cévní rekonstrukce

Tab. 1. uvádí typy provedené cévní rekonstrukce u jednotlivých pacientů sledovaného souboru. Nejčastějším typem provedené cévní rekonstrukce v aorto-ilické oblasti byl aortobifemorální bypass, provedený u 21 pacientů, což odpovídá 42,9 % z celkového počtu 49 nemocných sledovaného souboru. Naopak nejméně zastoupeným typem cévní rekonstrukce byl aorto-ilický bypass, který byl proveden pouze u jednoho pacienta. Dalšími typy provedených cévních rekonstrukcí byly aorto-femorální jednostranný bypass, iliko-femorální bypass a další složené aorto-femoro-popliteální rekonstrukce.

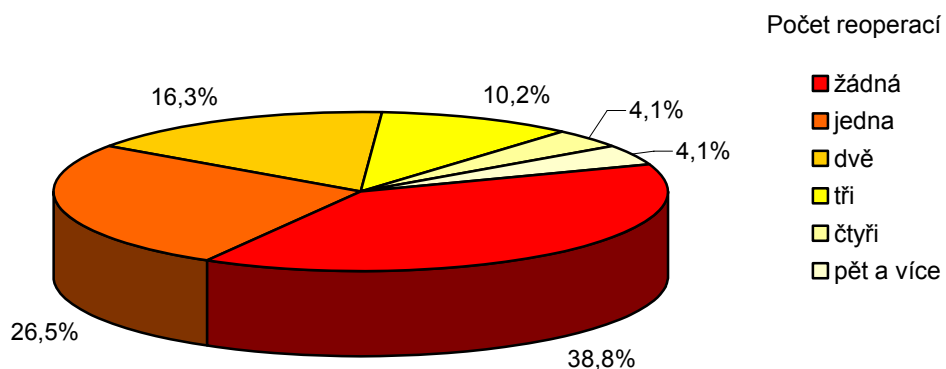
Tab.1. Typ provedené cévní rekonstrukce ve sledovaném souboru pacientů

Typ provedené cévní rekonstrukce	Počet vyšetřených	Procentuální vyjádření
Složené rekonstrukce aorto-femoro-popliteální	4	8,2 %
Aortobifemorální bypass	21	42,9 %
Aortofemorální bypass jednostranný	9	18,4 %
Aorto-ilický bypass	1	2,0 %
Iliko-femorální bypass	14	28,6 %

3.1.4 Provedené reoperace

Ve sledované skupině pacientů byl sledován počet provedených reoperací implantované cévní protězy před PET/ CT vyšetřením. U 38,8 % pacientů nebyla provedena žádná reoperace na cévní protěze. 26,5 % nemocných bylo neoperováno jednou, 16,3 % dvakrát, 10,2 % třikrát, 4 a více reoperací prodělalo 8,2 % pacientů.

Graf 4. Počet reoperací na cévní protěze ve sledovaném souboru pacientů



3.1.4.1 Příčina reoperace

Následující tab.2. zobrazuje indikace k později provedené reoperaci po FDG - PET/CT vyšetření. Nejčastější příčinou reoperace ve sledovaném souboru pacientů bylo cévní aneurysma.

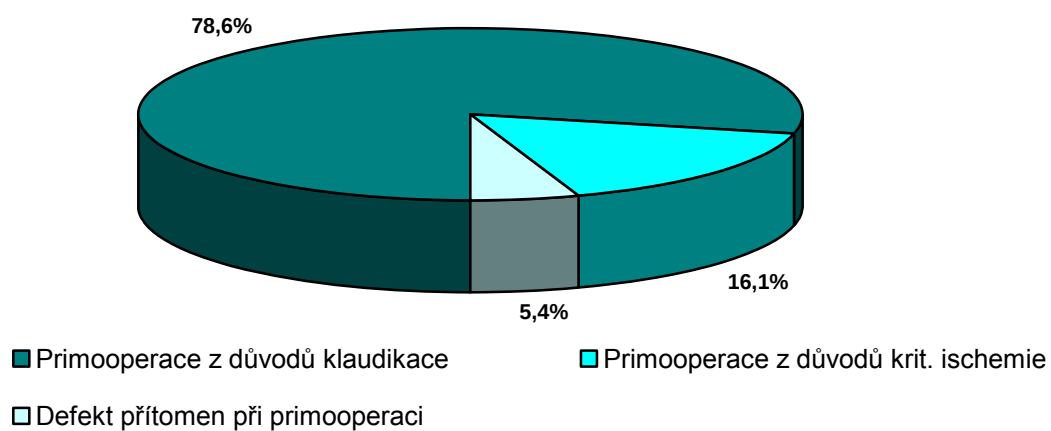
Tab. 2. Příčina reoperace ve sledovaném souboru

Příčina reoperace	počet	procenta
absces	6	12,2 %
uzávěr	4	8,2 %
aneurysma	9	18,4 %
povrchová infekce	3	6,1 %
pištěl	7	14,3 %
teploty nejasné etiologie	3	6,1 %
sepsy	1	2,0 %
febrilie	1	2,0 %
krvácení	1	2,0 %
infekce	1	2,0 %
kolekce kolem protézy	1	2,0 %
pseudoaneurysma	3	6,1 %
neuvedeno	9	18,4 %

3.1.5 Příčina primoimplantace cévní protězy

U sledovaného souboru pacientů bylo nejčastější příčinou primooperace klaudikace a to u 44 z nich. U 9 pacientů byla provedena primooperace z důvodů kritické ischemie. Porcentuální zastoupení vyjadřuje graf 5.

Graf 5. Příčina primoimplantace cévní protězy u sledovaného souboru



3.2 Statistické hodnocení citlivosti metody FDG – PET/CT

3.2.1 Infekce cévní protézy ve sledovaném souboru

Z celkového počtu 49 sledovaných pacientů byla shledána infekce cévní prtoézy dle kritérií Yeagera (25) u 35 pacientů. Podle těchto kritérií nebyla infekce zjištěna u 14 pacientů. Celkem u 3 pacientů byl tento nález potvrzen peroperačně a u zbylých 11 pacientů byl klinický nález hodnocen jako negativní.

Ve sledovaném souboru byla tedy zjištěna prevalence infekce cévní protézy 71,4 %. Infekce cévní protézy pozitivních nálezů sledovaného souboru (35) byla potvrzena mikrobiologickým vyšetřením s nálezem infekčního agens u 20 případů a negativní kultivace byla zjištěna u 15 z nich. Vzhledem ke zlatému standardu byla zjištěna celková senzitivita standardní mikrobiologické kultivace u sledované skupiny 57,1 %.

3.2.3 Zhodnocení nálezu v CT obraze

V CT obraze byl jedním z hodnocených parametrů nález pseudoaneurysmatu cévní anastomózy. Pseudoaneurysma bylo ve sledované skupině nalezeno u 12 (24,5 %) pacientů, u 37 případů nalezeno nebylo. Statistické zhodnocení tohoto nálezu bylo: senzitivita 31,4 %, specificita 92,9 %, PPV 91,7 % a NPV 35,1 %.

V CT nálezu byla dále také hodnocena iritace okraje léze v okolí cévní protézy. Tato iritace byla nalezena u 34 pacientů, což odpovídá 69,4 % ze sledovaného souboru. Zjištěná senzitivita byla tedy 88,6 %, specificita 78,6 %, PPV 91,2 %, NPV 73,3 %. Přítomnost ohraničené iritace svědčí pro infekci, naopak její nepřítomnost pravděpodobnost infekce snižuje. U 11 pacientů sledované skupiny bylo zjištěno pseudoaneurysma a zároveň iritace okraje léze v okolí cévní protézy. Při tomto hodnocení byla dosažena specificita a PPV 100 %, přestože ostatní hodnocené parametry dosáhly poměrně nízkých hodnot: senzitivita 31,4 % a NPV 36,8 %.

3.2.4 Vyhodnocení FDG-PET obrazu

3.2.4.1 Vyhodnocení obrazu vzhledem k přítomnosti fokálního uptake

Při statistickém hodnocení fokálního uptake ve FDG-PET obraze, jako diagnostického parametru při detekci přítomnosti infekce cévní protézy, byl zjištěn intenzivní FDG uptake u 28 pacientů sledované skupiny. U 11 pacientů této skupiny vyhodnocení FDG obrazu ukázalo mírný uptake a u 10 pacientů nebyl nalezen žádný. Při statistickém zpracování byl nejprve stanoven mírný uptake jako negativní výsledek FDG-PET vyšetření. Sledované statistické parametry při tomto kritériu hodnocení byly: senzitivita 77,1 %, specificita 92,9 %, pozitivní prediktivní hodnota 96,4 % a negativní prediktivní hodnota 61,9 %. Ve druhém případě statistického zpracování byl FDG uptake stanoven jako pozitivní výsledek PET vyšetření, což přineslo lepší výsledky sledovaných statistických parametrů. Senzitivita byla v tomto případě 97,1 %, specificita 64,3 %, pozitivní prediktivní hodnota 87,2 % a negativní prediktivní hodnota 90,0 %. Z těchto výsledků je patrné, že přítomnost intenzivního fokálního uptake s velkou pravděpodobností označuje existenci infekce, zatímco jeho nepřítomnost však infekci zcela nevylučuje. Naproti tomu je patrné, že nepřítomnost jakéhokoliv fokálního uptake s vysokou pravděpodobností vylučuje infekci.

Jak již bylo řečeno výše, mírný uptake při vyhodnocení FDG obrazu byl nalezen u 11 pacientů ze sledovaného souboru, což odpovídá 22,4 % z celkového počtu sledovaných pacientů. U 7 z nich byla infekce potvrzena peroperačně (63,6 %) a u 4 pacientů byl nález posouzen jako negativní (36,4 %). Mírný FDG uptake může tedy být sám o sobě hodnocen jako nedignostický výsledek. V případě, že bychom tuto skupinu pacientů vyřadili, získali bychom pro sledovanou metodu téměř dokonalých výsledků. Senzitivita by byla v tomto případě 96,4 %, specificita 90,0 %, PPV 96,4 % a NPV 90,0 %. Jednotlivé srovnání statistických parametrů podle námi stanovených kritérií testování znázorňuje tab. 3.

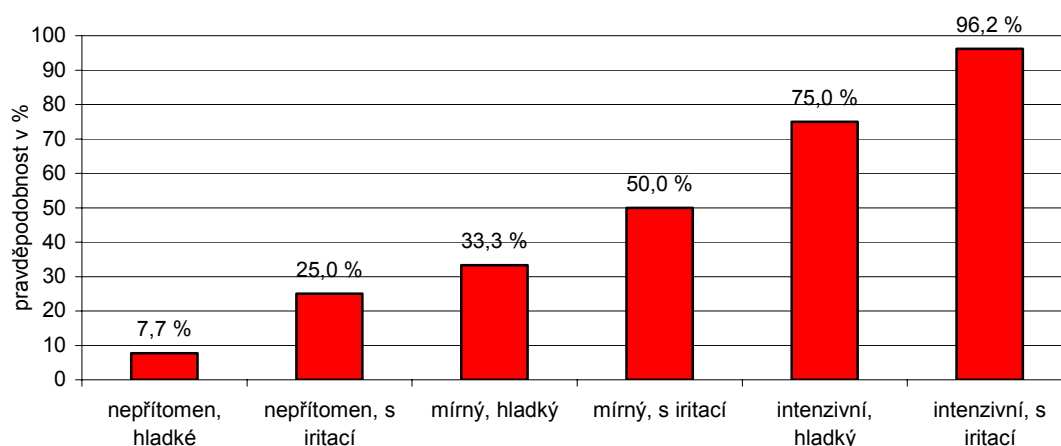
Tab. 3. Porovnání statistických ukazatelů hodnocení FDG-PET/CT obrazu

statistický parametr	mírný uptake jako negativní výsledek	mírný uptake jako pozitivní výsledek	bez ohledu na mírný uptake
SE	77,1 %	97,1 %	96,4 %
SP	92,9 %	64,3 %	90,0 %
PPV	94,4 %	87,2 %	96,4 %
NPV	61,9 %	90,0 %	90,0 %

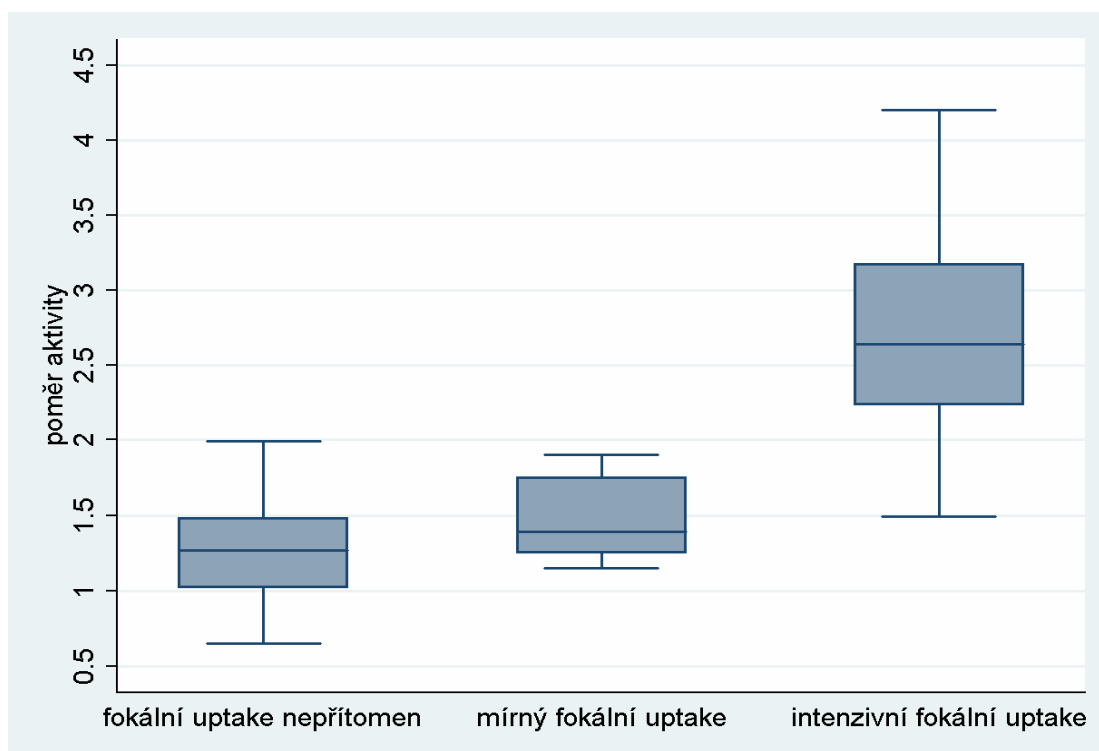
3.2.4.2 Vyhodnocení obrazu vzhledem k přítomnosti fokálního uptake a charakteru ohraničení léze

Určení pravděpodobnosti výskytu infekce cévní protězy vzhledem k charakteru ohraničení léze a míře fokálního uptake popisuje graf 6. U pacientů, u kterých nebyl přítomen fokální uptake a zároveň bylo zjištěno hladké ohraničení léze byla pravděpodobnost přítomnosti infekce pouze 7,7 %. Naopak u pacientů s přítomností intenzivního uptake a s iritací ohraničení protězy byla pravděpodobnost přítomnosti infekce 96,2 %. Ostatní parametry nepřinesly v tomto testu žádnou významnou skutečnost.

Graf 6. Pravděpodobnost výskytu infekce cévní protězy vzhledem k fokálnímu uptake a charakteru ohraničení



Graf 7. Hodnoty poměru aktivity mezi maximem akumulace a průměrnou akumulací v oblasti aorty vzhledem k subjektivnímu hodnocení fokálního uptake



Při subjektivním hodnocení přítomnosti intenzivního fokálního uptake byly zjištěny hodnoty poměru aktivity signifikantně vyšší než při subjektivním hodnocení uptake jako mírný a nepřítomný. Tuto skutečnost zobrazuje graf 7.

4. Diskuse

Infekce cévní protézy je jednou z nejzávažnějších komplikací cévní rekonstrukční chirurgie. Její diagnostika je v současné době stále velmi obtížná, zejména u pacientů s nízkou virulentí infekcí. Mnohé světové studie poukázaly na možnost využití hybridní metody FDG-PET/CT k diagnostice nejen v onkologii, kde je dnes již úspěšně využívána, ale i k diagnostice infekce cévní protézy. Hlavní předností této metody je kromě možnosti zobrazení velmi kvalitního morfologického obrazu, především možnost získání informace o aktivitě zánětlivého procesu. V neposlední řadě tato metoda umožňuje současné zobrazení stavu tepenného systému, které je nedílnou součástí při plánování chirurgického výkonu.

V této studii byla z celkového počtu 49 sledovaných pacientů zjištěna infekce cévní protézy u 71,4 % pacientů. Mikrobiologické vyšetření označilo přítomnost infekce pouze u 20 nemocných z celkového počtu 35 pacientů. Vzhledem ke zlatému standardu byla stanovena celková senzitivita standardní mikrobiologické kultivace 57,1 %. Tato diskrepance je dána častou přítomností tzv. málo virulentní infekce, kdy zejména Staphylokoky vytvářející na protéze biofilm a tím nejsou běžně užívanými kultivačními metodami zjištělné.

Jedním z hodnocených parametrů, který byl posuzován v CT obraze byl nález pseudoaneurysmatu cévní anastomózy. Bylo zjištěno, že přítomnost tohoto parametru by mohla naznačovat pozitivitu infekce, avšak jeho nepřítomnost vzhledem k infekci implantátu nemá výpovědní hodnotu. Lepších výsledků bylo dosaženo při přítomnosti cévního pseudoaneurysmatu v kombinaci s iritací okraje léze v okolí cévní protézy. Vzhledem k dosažené 100% specificitě a PPV by tento parametr mohl sloužit jako spolehlivý diagnostický příznak v CT obraze například při rozhodování o reoperaci cévní protézy, avšak velmi nízké hodnoty ostatních hodnocených statistických parametrů tuto skutečnost zavrhuje.

Dalším hodnoceným parametrem ve FDG-PET obraze byla míra přítomnosti fokálního uptake, který byl hodnocen jako intenzivní, mírný či zcela nepřítomný. Po statistickém vyhodnocení tohoto sledovaného parametru bylo zjištěno, že přítomnost intenzivního fokálního uptake s velkou pravděpodobností označuje existenci infekce, zatímco jeho nepřítomnost však infekci zcela nevylučuje. Mírný FDG uptake byl sám

o sobě vyhodnocen jako nediagnostický parametr. V případě, že bychom skupinu pacientů, u kterých byla akumulace FDG hodnocena jako mírná vyřadili, získali bychom pro sledovaný parametr téměř dokonalých výsledků. (Senzitivita 96,4 %, specificita 90,0 %, PPV 96,4 % a NPV 90,0 %).

Určení pravděpodobnosti výskytu infekce cévní protézy vzhledem k charakteru ohrazení léze a míře fokálního uptake nám přineslo nejvýznamnější výsledky. U pacientů, u kterých nebyl přítomen fokální uptake a zároveň bylo zjištěno hladké ohrazení léze byla pravděpodobnost přítomnosti infekce pouze 7,7 %. Tento test tedy dává spolehlivý výsledek s chybou méně než 8 % u více než 79 % případů. U pacientů s přítomností intenzivního uptake a s iritací ohrazení protézy byla pravděpodobnost přítomnosti infekce více než 96 %, což dokazuje, že intenzivní uptake FDG v PET obraze současně s přítomností iritace v okolí léze jsou zásadními diagnostickými příznaky.

Při subjektivním hodnocení přítomnosti intenzivního fokálního uptake byly zjištěny hodnoty poměru aktivity signifikantně vyšší než při subjektivním hodnocení uptake jako mírný a nepřítomný. Tato skutečnost potvrzuje přesnost subjektivního lidského rozhodování při vyhodnocování FDG-PET/CT obrazu.

Vzhledem k umístění vyšetřovaných cévních náhrad v aorto-ilické oblasti (retroperitoneu), kde obecně platí nižší citlivost klinického vyšetření a příznaků, tak i nižší citlivost dalších užívaných vyšetřovacích metod ve srovnání s protézami umístěnými infrainguinálně, jsou dosažené hodnoty senzitivity/specificity této hybridní diagnostické modality PET/CT povzbudivým výsledkem. Dosažené výsledky vyžadují potvrzení na větším souboru vyšetřených pacientů.

5. Závěry

Jako nejvýznamnější a zásadní diagnostický příznak pro hodnocení infekce cévní protézy, který potvrzuje infekci, je na základě této studie přítomnost fokálního uptake se současnou iritací v okolí protézy ve FDG-PET/CT obraze vyšetřovaného. Kombinace obou diagnostických kritérií dokáže přítomnost infekce předpovědět ve více než 96 %. Celý test prokázal spolehlivý výsledek s chybou méně než 8 % u více než 79 % případů. U ostatních hodnocených parametrů nebyl nalezen žádný diagnosticky významný přínos.

Při porovnání výsledků subjektivního hodnocení obrazu FDG-PET/CT se zjištěnými hodnotami poměrů aktivity uptake mezi maximem akumulace a průměrnou akumulací v oblasti aorty nebyly prokázány žádné signifikantní rozdíly. Tato skutečnost potvrzuje přesnost subjektivního lidského rozhodování při vyhodnocování FDG-PET/CT obrazu.

Zavedením metody FDG-PET/CT jako základní vyšetřovací algorytmus při podezření na infekci cévní protézy by mělo pomoci při rozhodování o reoperaci, napomoci odlišit benigní reparativní změny od infekce cévní protézy a umožnit tak redukci dalších vyšetřovacích postupů, které jsou časově náročnější, komplikovanější a nakonec ne vždy diagnosticky spolehlivé. Metoda by měla mimo jiné přispět i k objasnění mnohých abnormalit fyziologického vhojování cévních implantátů.

Pevně věřím, že výsledky této práce společně s dalšími studiemi napomohou k rozšíření působnosti metody FDG-PET/CT pro tuto oblast diagnostiky v České republice, což povede především k zpřesnění a zkrácení diagnostického procesu a tím i k prodloužení a zkvalitnění života pacienta.

6. Literatura

1. Firt, Z., Hejnal, J., Vaněk, I., Cévní chirurgie, Karolinum, 2006
2. Bělohávek, O., Jarůšková, M., Šimonová, K., Kantorová, I., Atlas pozitronové emisní tomografie, Lacomed, 2003
3. Bakala, J., Molekula století jménem FDG – české prvensví. Science world [online]. [cit. 2010-08-27]. Dostupný z WWW: <http://scienceworld.cz>
4. Votrubová, J. et al., Klinické PET a PET/CT, Galen, 2009
5. Gross, R.E., Hurwitt, E.S., Bill, A.H. Jr., Peirce, E.C., Preliminary observations on the use of human human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects, N Engl J Med. 1948, 239, 578-579.
6. Dubost, C., Allary, M., Oeconomos, N., Resection of an aneurysma of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months, AMA Arch Surg. 1952, 64, 405-408
7. Lorentzen, J., Nielsen, O., Arendrup, H., et al. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. Surgery 98(1985), 81-85
8. Blunt, T., Synthetic vascular graft infections. I: Graft infections. Surgery 93(1983), 733-746
9. Liekweg, W.G. Jr., Greenfield, L.J., Vascular prosthetic infections: collected experience and results of treatment. Surgery. 1977, 81, 335-342
10. Schellack, J., Stewart, M.T., Smith, R.B., Perdue, G.D., Salam, A., Infected aortobifemoral prosthesis. Am Surg. 1988, 54, 137-141
11. Adamson, S., Prosthetic graft infection after aortofemoral grafting for peripheral limb ischaemia. J R Coll Surg Edinb. 1988, 33, 342.
12. Bandyk, D.F., Berni, G.A., Thiele, G.B. et al., Aortofemoral graft infection due to Staphylococcus epidermis. Arch Surg. 1984, 119, 102
13. Bandyk, D.F., Infection of prosthetic vascular grafts. CV Mosby, 1995, 566
14. Wilson, S.E., New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. Surg Infect, 2001, 2, 171-175
15. Ullman, V., Jaderná fyzika a fyzika ionizujícího záření, [online]. [cit. 2010-08-27]. Dostupný z WWW: <http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>

16. Mark, A., Moss, A., Lusby, R. et al., CT evaluation of complications of abdominal aortic surgery, *Radiology* 145, 1982, 409-4
17. Low, R., Wall, S., Jeffrey R. et al., Aortoenteric fistula and perigraft infection evaluation with CT, *Radiology* 175, 1990, 157-162
18. Katz, B., Black, R., Colley, D., CT-guided fine needle aspiration of a periaortic collection. *J Vasc Surg*, 1987,5, 762-4
19. Špaček, M., Diagnostika infekce cévní protézy pomocí hybridní metody FDG-PET/CT, Praha, 2009, 98 s. Disertační práce, UK v Praze
20. Dorweiler, B., Neufang, A., Schmiedt, W., Oelert, H., Autogenous reconstruction of infected arterial prosthetic grafts utilizing the superficial femoral vein, *Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 49, 107-111
21. Bělohlávek, O., Fencel, P., Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. *Interní medicína pro praxi* [online]. [cit. 2010-08-27]. Dostupný z WWW: <<http://www.solen.cz/pdfs/int/2004/02/03.pdf>>.
22. Cunat, J.S., Haaga, J.R., Rhodes, R., Bekeny, J., El Yousef, S., Periaortic fluid aspiration for recognition of infected graft, *AJR Am J Roentgenol*, 1982, 139, 251-3
23. Qvarfordt, P., Reilly, L., Mark, A. et al., Computed tomography assesment of graft incorporation after aortic reconstruction, *Am J Surg*, 1985, 150, 227-231
24. O'Hara, P., Borkowski, G., Hertzner, A. et al., Natural history of periprosthetic air on computerized axial tomographic examination of abdomen following aortic aneurysm repair, *J Vasc Surg*, 1984, 1, 429-433
25. Yeager, R.A., Porter, J.M., Arterial and prosthetic graft infection, *Ann Vasc Surg*, 1992, 6, 485-91
26. Špaček, M., Votrubová, J., Bělohlávek, O., Šebesta, P., Štádler, P., Diagnostics of non-acute vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT – our expirience with 96 prostheses, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Dec 24
27. Špaček, M., Strategie mikrobiologické diagnostiky, *Rozhledy v chirurgii*, 2010/89/1

7. Přílohy

Příloha 1. Hybridní PET/CT kamera BIOGRAPH DUO LSO

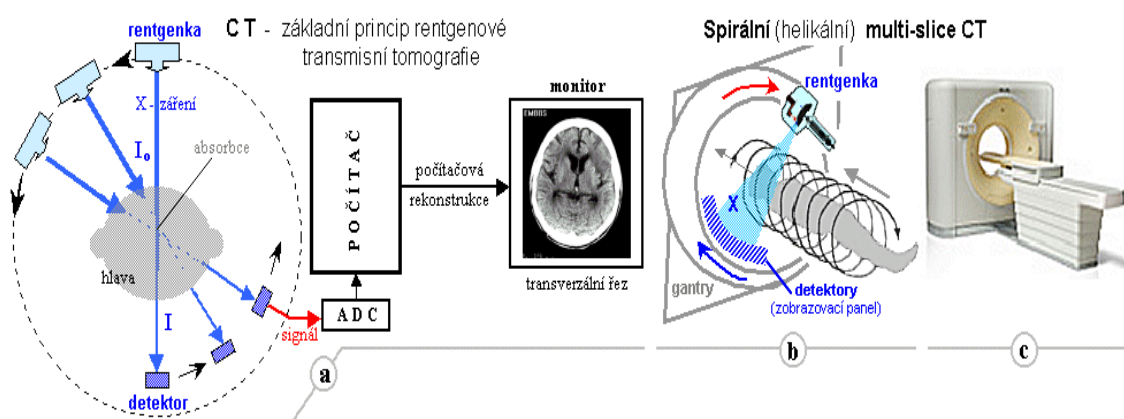


Příloha 2. Rentgenová počítačová tomografie CT

a) Základní principiální schéma CT

b) Princip spirální CT

c) Přístroj 64-slice CT



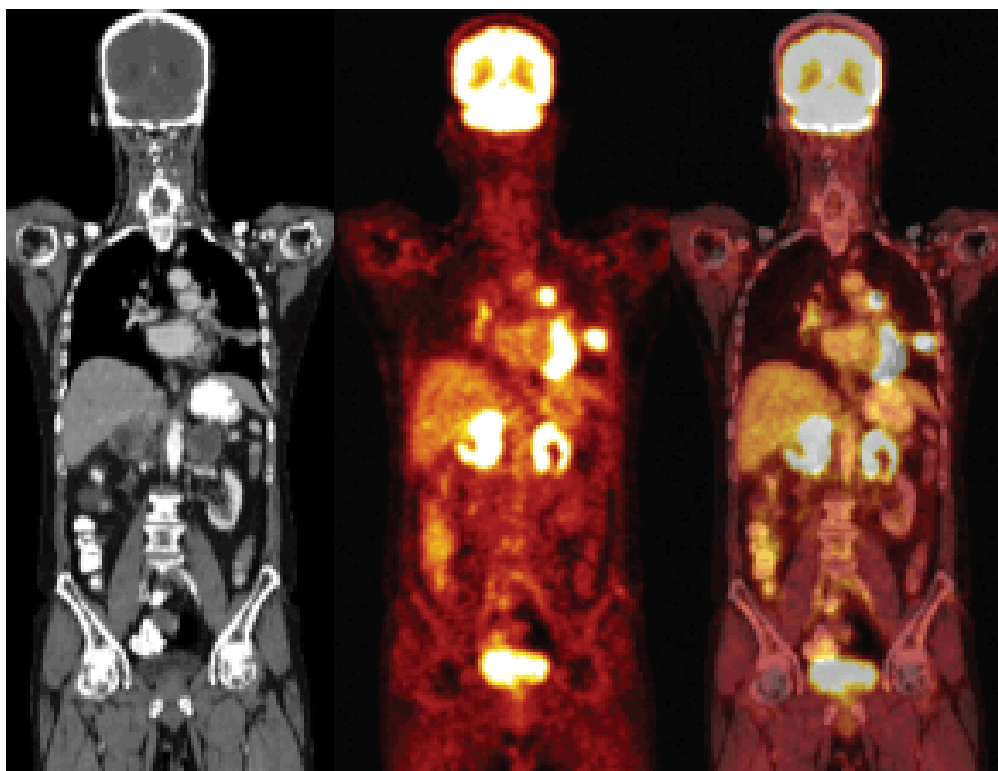


FIGURE 1. CT, PET, and PET/CT of lung cancer with adrenal metastases.