

Dette bachelorprojekt viser, hvordan en undren på den ugentlige konference om, hvordan man kan diagnosticere patienter med CRPS blev til et projekt, som viste noget nyt og gavnligt for både patienter og afdelingen.

## FAGLIG

Bioanalytikerstuderende indsamlede og bearbejdede data til et normalmateriale af fødder. Deres arbejde har forbedret undersøgelsen, som hjælper med at afgøre, om en patient har den smertefulde lidelse CRPS

# 2-FASET KNOGLESKINTIGRAFI AF FØDDER

### TEKST:



**HANNA BRANDAL**  
bioanalytiker  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Klaksvik Sygehus  
Færøerne



**HENNY MIKKELSEN**  
bioanalytiker  
Klinik for Klinisk Fysiologi,  
Nuklearmedicin og PET  
Rigshospitalet - Glostrup

**P**å Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet – Glostrup, begyndte afdelingen i starten af 2015 at udføre knogleskintigrafier på patienter med Complex Regional Pain Syndrom (CRPS). Dette skete efter aftale med neurologerne, som havde henvendt sig til overlæge Ulrik B. Andersen.

Det var her vores bachelorprojekt startede.

Vores undren gjorde, at vi fik muligheden for at undersøge nærmere, hvordan afdelingen kunne hjælpe neurologerne, og vi fandt frem til, hvordan en 2-faset knogleskintigrafi af fødder eller hænder kan være med til at diagnosticere patienter med CRPS.

Som studerende har vi været med fra starten. Vi fik mulighed for at planlægge, hvordan undersøgelsen skulle udføres og skrive protokollen, som bruges i rutineundersøgelsen i dag.

### Knogleskintigrafi

Ved knogleskintigrafier indgives et radioaktivt mærket stof (en såkaldt *tracer*) som optages i knoglerne, og mængden af tracer kan måles i et gammakamera. Områder i knoglerne som er ramt af sygdom, f.eks. betændelsestilstande, optager mere tracer end normalt, så undersøgelsen kan bruges til undersøgelse af sygdomme i knoglerne. Kort efter injektionen findes stoffet i blodbanen, og en optagelse af f.eks. et ben på dette tidspunkt viser blodmængden i benet (*blood-pool* optagelse). Efter

ca. to timer viser optagelsen knogleaktiviteten. De to optagelser kaldes tilsammen for en *to-faset knogleskintigrafi*. Ved tre-faset knogleskintigrafier indleder man med at måle, hvor hurtigt blodet strømmer ind i benet. I vores afdeling benytter man to-faset knogle-skintigrafi, idet opladningsfasen har vist sig ikke at bidrage med yderligere information.

Aktiviteten i en knogle måles som *antallet af counts* i et areal (*region of interest – ROI*), som tegnes rundt om f.eks. en fod.

### Sådan diagnosticeres CRPS

Diagnosen CRPS er normalt baseret på de kliniske Budapest kriterier[2]. Ud over patientens symptomer og fysiske undersøgelser anvendes kliniske tests til at understøtte diagnosticeringen af CRPS. Her er en 3-faset knogleskintigrafi en af de mest anvendte kliniske tests.

I 2010 viste et studie af Kwon et al., at den mest effektive metode til diagnosticering af CRPS sammenlignet med Budapest kriterierne er en 3-faset knogleskintigrafi. I dette studie anvendte de, med Budapest kriterierne som reference, en 3-faset knogleskintigrafi til at vurdere, om 140 patienter havde CRPS eller ej. Deres kvantitative analyse viste, at hvis optagelsen af knogletracer i den syge/påvirkede fod/hånd er mere end 1,43 gange højere end i den raske, tyder det på CRPS. Denne ratio er gældende for CRPS i hænder og fødder[3].



FIGUR 1: Fødder lejret plantart.



FIGUR 2: Fødder lejret lateralt.

## Undersøgelsens formål

I vores projekt ville vi undersøge, om det er muligt ved hjælp af 2-faset knogleskintigrafi af fødder at udarbejde et normalmateriale til vurdering af CRPS. Et antal CRPS-patienter blev undersøgt til sammenligning.

## Indsamlede normalmateriale

I projektet indsamlede vi data til et normalmateriale af fødder. Hvis en person ikke har problemer med fødderne, forventes det, at aktiviteten er nogenlunde ligeligt fordelt i de to ekstremiteter. Men selv hos normale er der ofte en forskel, så den ene fod optager mere sporstof end den anden fod. For eksempel optager den dominante fod ofte mere end den ikke-dominante (ved dominant fod menes den fod, som man naturligt vil bruge, når man f.eks. skal sparke til en bold). Derfor er det vigtigt at finde frem til, hvor stor forskellen kan være hos en patient uden diagnose. Man finder frem til en ratio ved at måle, hvor høj optagelsen er (hvor mange counts der er) i den enkelte ekstremitet, og derefter beregner man forholdet mellem de to ekstremiteter. Denne viden kan bruges i vurderingen af patienter med CRPS.

Vi udførte en 2-faset knogleskintigrafi på 16 personer – dvs. vi undersøgte 32 fødder.

## Kriterier for at deltage som forsøgsperson

Til studiet af normale fødder anvendte vi patienter, der er henvist til en knogleskintigrafi med fokus på andet end fødder. Alle henvisningerne blev læst igennem, inden forsøgspersonerne fik en forespørgsel om at deltage i forsøget. Alle, der deltog, blev interviewet med henblik på symptomer fra ryggen og benene. Disse interviews brugte vi i vurderingen af resultaterne.

Kriterierne for at deltage var, at forsøgspersonerne ikke havde smerter i fødderne. Forsøgspersonerne, der oplyste at have smerter i fødderne, indgik ikke i opgørelsen i normalmateriale. Nogle patienter, der oplyste om smerter i ryggen som medførte smerter i benene og fødderne, blev scannet og senere ekskluderet i resultatet. Immobiler patienter blev udelukket, da det ville være besværligt for dem at deltage.

Patienter, der var henvist til to-fase knogleskintigrafi af fødder, og hvor der var mistanke om CRPS, blev indsamlet retrospektivt og anvendt til at sammenligne med det indsamlede data. Dette for at se om ratioen på normale fødder afviger fra ratioen hos patienter, der har CRPS i fødder. Disse data er undersøgt efter samme protokol som i projektet.

## Billeder optages efter 5 min. og to timer

Ved første fase (blood-pool fasen) optages et statisk billede 5 min. efter injektionen af det radioaktive sporstof (500 MBq Tc HDP). Fødderne er placeret med fodsålerne på gammakameraet (plantar).

Ved anden fase udføres to optagelser, ca. 2 timer efter injektionen. Ved den første optagelse i anden fase (knogle fasen) er fødderne placeret på samme måde som ved blood-pool fasen. Derefter optages fødderne lejret på siden (lateral). Varigheden af alle billedoptagelserne er 5 min. pr. optagelse.

Ved blood-pool fasen og knogle-fasen bruges kun skannerens ene detektor. Til sideoptagelsen anvendes begge detektorer, hvilket er en fordel, da man får både lateral og medial side, og dermed kan se fokale opladninger, der ikke nødvendigvis er synlige ved plantar optagelsen. Fokale opladninger optræder i de områder i foden, der optager mere sporstof og derfor fremstår som sorte områder på billederne.

Ved forberedelse til plantar optagelse, placeres to skumklude på detektor 2, og oven på disse lægges et papirunderlag, hvorpå fødderne placeres. Skumkludene forhindrer, at fødderne flytter sig under optagelsen, og på papirunderlaget indtegnes fødderne for at sikre samme position til næste plantar optagelse (knogle-fasen). På papirunderlaget afmærkes også detektor 2's centreringsspunkt. Detektorens og lejrets placering noteres for at sikre samme position ved blood-pool fasen og knogle-fasen.

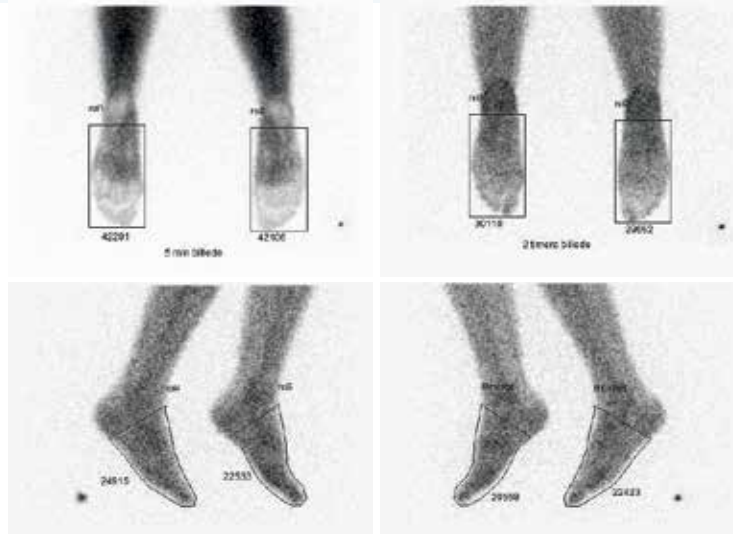
Samme placering af fødder og detektorer ved begge plantar optagelser er vigtigt, da disse optagelser bruges ved senere billedbehandling, hvor man skal lægge ROI (region of interest – som er det indtegnede areal på billederne, læs mere i afsnittet 'Databehandling af billedoptagelserne'), der er symmetriske og ens ved begge billeder. Figur 1 illustrerer hvordan fødderne lejres ved blood-pool- og knogle-fasen. Figur 2 illustrerer, hvordan fødderne lejres ved sideoptagelse.

## Databehandling af billedoptagelserne

Til databehandlingen bruges programmet Xeleris 3 Funktional Imaging Workstation. For hver forsøgsperson lægges et Region of interest (ROI) samtidig på alle fire billeder. Ved plantar lejring (blood-pool- og knogle fasen), lægges et rektangulært ROI over den ene fod, hælen undlades. Derefter kopieres ROI og sættes ind på de tre andre fødder for at opnå samme størrelse (de to øverste billeder). Derefter noteres det, hvor mange counts programmet har beregnet på det valgte areal ved hver fod. Ved sideoptagelsen bruges irregulær ROI, hvor ROI tegnes. Dette gøres ved at følge fodens omkreds, hælen undlades. Dette gøres på højre og venstre fod på det første billede. Derefter bliver billedet kopieret og spejlvendt, og sat ind på højre og venstre fod på det næste billede, så ROI er ens på lateral og medial side (de to nederste billeder). På den måde sikres identiske arealer på hhv. højre og venstre fod på detektor 1 og detektor 2. Det fremgår også ved hver fod, hvor mange counts programmet har

## FAKTA OM CRPS:

CRPS, kendt som re-fleksdystrofi, er en sygdom som typisk opstår efter en skade eller et indgreb. Det kan eksempelvis være en vævsskade, et mindre slag, et brud eller en operation. CRPS er en kronisk smertetilstand. Smerterne er typisk i ekstremiteterne, dvs. i hænder eller fødder. Smerten er ofte ensidig og ved CRPS ses hævelse, ændringer i hudfarve, ændringer i temperatur samt ændringer af negle. Ved en knogleskintigrafi kan der påvises øget knoglemetabolisme eller øget blodgen-nemstrømning i knoglerne i det angrebne område[1].



**FIGUR 3:** Viser plantar- og sideoptagelsen, samt ROI, af en udvalgt forsøgsperson. Øverst til venstre ses billedet af Blood-pool fasen (5 min billede) og øverst til højre ses knogle-fasen (2 timers billedet). På de to nederste billeder ses sideoptagelsen. De fire sorte prikker som ses på billederne er højre markeringen, som viser hvor højre fod er på billedet.

beregnet på det valgte areal. På figur 3 ses hvordan ROI er blevet lagt.

**Resultater**

De indsamlede data er fra i alt 23 knogleskintigrafier. Heraf data fra 16 frivillige forsøgspersoner til udarbejdelse af et normalmateriale og fra 7 patienter, hvor der var mistanke om CRPS. Ved dataindsamling af normalmateriale var fordelingen af køn 11 kvinder og 5 mænd, med en middelalder på 49,5 år, hvor alderen varierer fra 23-79 år. I tilfældene, hvor der var mistanke om CRPS, var 2 mænd og 5 kvinder, og middelalderen 48,7 år, hvor alderen varierer fra 32-59 år. Forsøgspersonernes injektionsmængde lå imellem 470-548 MBq <sup>99m</sup>Tc-HDP.

**Normalmateriale (referenceintervallerne)**

I nedenstående tabeller er referenceintervallet beregnet som  $X_{\text{middel}} \text{ ratio} \pm 1,96 * SD$ . Tabel 1 viser referenceintervallet for dominant/ikke dominant fod og tabel 2 viser referenceintervallet eksklusivt patienter med smerter i fødder.

Normalmateriale for dominant / ikke dominant fod	
Blood-pool fase	[0,87-1,20]
Knogle-fase	[0,86-1,21]
Sideoptagelse	[0,90-1,30]

**TABEL 1:** Tabellen viser referenceintervallet for normalmateriale (beregnet ud fra dominant fod/ikke dominant fod) ved blood pool-fasen, knogle-fasen og sideoptagelse.

Normalmateriale eksklusiv forsøgspersoner med smerter i fødderne	
Blood-pool fase	[0,83-1,24]
Knogle-fase	[0,84-1,24]
Sideoptagelse	[0,87-1,33]

**TABEL 2:** Tabellen viser referenceintervallet for normalmateriale eksklusiv patienter med smerter i fødder ved blood pool-, knogle-fase og sideoptagelse.

**Fokale opladninger**

Undervejs i dataindsamlingen så vi, at flere personer havde fokale opladninger i fødderne. En fokal opladning er et mindre område med høj aktivitet (f.eks på grund af gigt i storetåleddet). Dette kan give et forkert resultat i ratioværdien. Derfor har vi masket den fokale opladning, dvs. at den fokale opladning er fjernet, og tilsvarende areal på den anden fod er også fjernet. Derefter er der beregnet en ratio før og efter masking. Dette kan ses på figur 4. I tabel 3 ses resultater fra to forsøgspersoner med en fokal opladning.

	Plantar optagelse	Sideoptagelse
Ratio før masking	1,12	1,39
Ratio efter masking	1,04	1,11

**TABEL 3:** Oversigt med resultaterne fra ratioen før og efter masking.

**Diskussion**

De indsamlede data er fra i alt 23 knogleskintigrafier, der fordeler sig på 16 forsøgspersoner til udarbejdelse af et normalmateriale, og 7 patienter, hvor der var mistanke om CRPS. For at sikre at studiet er reproducerbart og ensartet udført for hver forsøgsperson, har vi valgt at anvende et skema med nøjagtig samme spørgsmål til samtlige forsøgspersoner, bl.a. om hvilken fod er dominant, og om patient havde smerter i fødderne m.m. Dette for at muliggøre, at der arbejdes videre fra vores studie ved yderligere indsamling af data.

I studiet er der udregnet normal ratioer samt et normalmateriale for blood-pool fase, knogle-fase og sideoptagelsen. Ud fra middelværdien  $\pm 1,96 * SD$  er vi kommet frem til referenceintervallet for normalmateriale:

- Blood-pool fase [0,87-1,20]
- Knogle-fase [0,86-1,21]
- Sideoptagelse [0,90-1,30]

Referenceintervallet for sideoptagelsen afveg

**REFERENCER:**

1. Sundhed.dk *Reflexdystrofi* (Set maj 2016) Tilgængelig fra: URL: [www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/refleksdystrofi/](http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/refleksdystrofi/)
2. Harden R. Norman et al: *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. J Pain*, 2010;15(2):268-274
3. Kwon Hyun Woo et al: *Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scan for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 with Optimally Modified Image Criteria. J Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:261-267

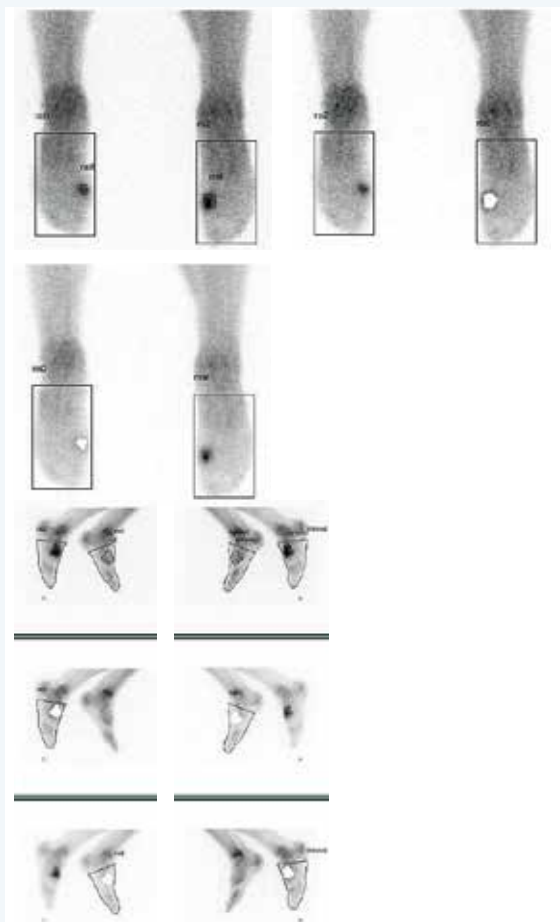
fra plantar optagelsen (knogle fasen). Dette kan måske skyldes, at den ene side af foden er længe væk fra detektoren end den anden ved sideoptagelser, hvilket giver en forskel i signalet. Da der blev lagt ROI på billederne, blev det opdaget, at der ved enkelte plantar og sideoptagelser var fokale opladninger i fødderne. Med funktion "mask" i Xeleris kunne de fokale opladninger fjernes, for at se om dette havde betydning for antal counts. Dette blev afprøvet på en plantar optagelse og en sideoptagelse. Tabel 3 viser ratio, inden den fokale opladning blev fjernet, og resultatet efter den fokale opladning blev fjernet. Fjernelse af den fokale opladning i plantar optagelsen gav en ratio, der var 0,08 mindre. Fjernelse af den fokale opladning i sideoptagelsen gav en ratio, der var 0,28 mindre. I procent er dette et fald i ratio på 7,1 % for den plantar optagelse, og 20,1 % fald i ratio for sideoptagelsen. Forklaringen er, at ved sideoptagelser er fodknoglerne overlejret, så en udmaskning fjerner signalet fra flere knogler, og ikke blot én som ved plantar optagelser. Figur 4 viser en "mask" af en fokal opladning på en plantar optagelse og en sideoptagelse.

Kwon et al's studie fandt, at en ratio på 1,43 adskiller CRPS patienter fra non CRPS patienter. Vores studie viste dog, at den højeste grænse for normal ratio var på 1,21. Dette adskiller sig fra Kwon et al's studie, som fandt en ratio på 1,43 ved over- og underekstremiteterne. Det fremgår dog ikke i Kwon et al's studie, om ratio på 1,43 er udarbejdet samlet for over- og underekstremiteterne, eller hver for sig[3].

Kwon's studie undersøger ikke normale personer, men personer med mistanke om CRPS. Her er blandt andet personer med, som har smerter i benene, og også personer som i lang tid har haft immobiliseret det ene ben. Derfor finder Kwon et al's studie større forskel på ratio værdien, end vi gør, men viste altså også, at patienter med CRPS ofte har endnu højere optagelse, så en ratio på 1,43 kan skelne dem fra non CRPS patienter. Det passer fint, at ratio hos vores normale forsøgspersoner ligger inden for et snævrere interval, og der er ikke uoverensstemmelse med Kwon's resultater.

Men det har ikke før været undersøgt, hvor stor forskellen er hos normale personer.

At dette studie og Kwon et al's studie, ikke opnår samme ratio, kan også skyldes de forskellige fremgangsmåder, der anvendes til at finde frem til ratio. Kwon et al. har ved brug af en ROC kurve, fundet frem til en ratio, der menes at opnå den bedste sensitivitet og specificitet. Ved dette studie, er referenceintervallet for normal ratio fundet ved at beregne middelværdien  $\pm 1,96 \cdot SD$ . Formålet med dette studie er at finde en normal ratio for fødder, hvorimod Kwon et al's studie har fundet en cut off værdi til at adskille CRPS fra non-CRPS. Derudover er der ikke brugt samme sporstof til knogleskintigrafi. Kwon et al's



**FIGUR 4:** Viser fokale opladninger og hvad der er masket på plantar optagelsen og på sideoptagelsen for to forsøgspersoner.

studie anvendte  $^{99m}Tc$ -MDP (Methylene DiPhosphonate), mens der ved dette studie er anvendt  $^{99m}Tc$ -HDP.

Ifølge Kwon et al. har ratio for knogle-fasen den mest afgørende betydning for diagnosticering af CRPS. Ratio for blood pool udregnes også, men har ikke samme afgørende betydning som knogle-fase.

Derfor kan der sættes spørgsmålstegn ved nødvendigheden af at udregne referenceinterval for normalmateriale af fødder ved blood-pool fasen og sideoptagelsen.

Sideoptagelsen kan anses at have svagheder, da de fokale opladninger kan have større indflydelse på resultatet. Resultaterne af sideoptagelsen må derfor tages med forbehold.

### Konklusion

Formålet med studiet var at finde et normalmateriale til hjælp med vurderingen af CRPS ved hjælp af 2-fase knogleskintigrafi.

Studiet kom frem til, at den kvantitative metode at lægge ROI på fødder ingen signifikant forskel viste fra person til person (interobservatorvariation), og heller ikke mellem første og anden gang en person lagde ROI'erne (intraobservatorvariation). Derfor konkluderes ud fra dette studie, at den kvantitative metode med ROI er valid. ■

### LEGAT TIL FORMIDLING

Artiklen "2-faset knogleskintigrafi af fødder" er udarbejdet med støtte fra Professionshøjskolen Metropol. Støtten udgøres af en timeansættelseskontrakt, der svarer til 4000 kroner pr. projekt. Modtagerne får desuden en metodevejledning til, hvordan de udarbejder en artikel eller poster. Formålet er at give bachelorer mulighed for at formidle deres bachelorprojekt efter endt uddannelse.

### Tak

Vi vil sige mange tak til personalet KFNA Glostrup for deres tid og hjælp under dataindsamlingen til bachelorprojektet. En ekstra tak til vores kliniske vejleder, Annette Foldager fra KFNA og vejleder Katrine Weikop fra Professionshøjskolen Metropol for deres store hjælpsomhed gennem hele projektets forløb. Også en tak til fysikeren Bryan Haddock samt en stor tak til afdelingens overlæge Ulrik B Andersen. I har alle haft en stor indflydelse på udviklingen af projektet.