

## 3.6 Lungskintigrafi

---

### Slutsatser\*

- Vid en normal perfusionsskintigrafi kan lungembolism (LE) förekomma, men resultatet utesluter med rimlig säkerhet kliniskt relevant lungembolism (3).
- Den kliniska sannolikheten för LE påverkar det diagnostiska värdet av den skintigrafiska sannolikheten (1).
- Den nedre gränsen för skintigrafisk hög sannolikhet för LE bör ligga vid V/Q mismatch motsvarande två segmentekvivalenter (3).
- Vid skintigrafisk hög sannolikhet kombinerad med hög klinisk sannolikhet är det positiva prediktionsvärdet för LE mer än 90 procent (1).
- Vid skintigrafisk låg sannolikhet kombinerad med låg klinisk sannolikhet är det positiva prediktionsvärdet för LE mindre än 10 procent (1).
- Överensstämmelse mellan olika bedömare är otillfredsställande särskilt avseende andra kategorier än normal eller hög sannolikhet (2).
- Andelen konklusiva skintigrafier i en patientpopulation kan variera avsevärt, 15–70 procent, beroende av definition, patientselektion och diagnostiska kriterier (1).

---

\* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

## Bakgrund

De första kliniska studierna av lungperfusion med radionuklid publicerades 1964 [108,112]. Denna metodik för påvisande av perfusionsdefekter för diagnostik av akut lungembolism med hjälp av J 131-märkta albuminaggregat och rectilineär scanning blev väl etablerad och användes vid den stora multicenterstudien UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) som jämförde terapieffekten av urokinas och heparin [1].

Ett behov av mer specifik diagnostik av lungembolism än enbart påvisande av perfusionsdefekter föreföll vara tillgodosett i och med klinisk introduktion av ventilationsskintigrafi 1970 [25]. Ungefär samtidigt kom gammakameror i allmänt kliniskt bruk. Under ett antal följande år skedde en tämligen yvig och föga underbyggd diagnostik av lungembolism genom påvisande av ventilerade perfusionsdefekter.

Överdiagnostiken och därmed följande överbehandling kritiserades 1977 i en polemiserande publikation som blivit klassisk [88]. Artikeln ledde till att diagnostiska kriterier etablerades på basen av bättre grundade men retrospektiva analyser [12,71].

Behovet av prospektiva undersökningar med standardiserade kriterier och facit har senare tillgodosetts under 1980- och 1990-talen, där den stora multicenterstudien PIOPED (Prospective Investigation on Pulmonary Embolic Disease) är mest omfattande och namnkunnig [2].

## Skintigrafisk undersökningsmetodik

### Perfusionsskintigrafi

Perfusionsskintigrafi betecknas med (P) eller med (Q). Det sistnämnda kommer av tyskans Quelle för flöde [28]. Då perfusionen är beroende av gravitationen injiceras patienten i liggande position via en perifer ven med Tc-99m-märkt (technetium) makroaggregerat albumin (MAA). Mellan 70–150 MBq Tc-99m brukar användas. Partiklarna kan variera mellan 10–150 µm i storlek med 90 procent i storleken 10–90 µm. Vanligen injiceras 200 000–500 000 partiklar, vilka temporärt ockluderar 1 på 10 000 av lungans arterioler. Denna diagnostiska mikroembo-

lisering äger således rum i perfunderade delar av lungan och emitterar en homogen gammastrålning. MAA-partiklarna börjar mekaniskt brytas ned efter några timmar för att fagocyteras via det retikuloendoteliala systemet och slutligen metaboliseras via levern.

Det behövs minst 60 000 partiklar för att få en jämn distribution i lungan [42]. För spädbarn kan mängden reduceras till 10–20 000 partiklar. Vid höger–vänstershunt och pulmonell hypertension används minimal mängd partiklar.

En övergående sänkning av syrgasmättnaden vid perfusionskintigrafi har observerats [8,87]. Mängden injicerade partiklar var i dessa studier 350 000 respektive 1,4 miljoner. Syrgasmättnaden sjönk som mest i storleksordningen drygt 10 procent utan någon övertygande korrelation till underliggande sjukdom eller mängden partiklar. I inget fall uppfattades sänkningen av syrgasmättnad vara av klinisk betydelse. Tidigt användes emellertid partikelmängder i storleksordningen 5 miljoner och då rapporterades enstaka dödsfall bland patienter med pulmonell hypertension [20,26,121,122]. Detta kan således undvikas genom en lägre partikelmängd.

Reaktioner på partikelsubstansen kan förekomma i mycket sällsynta fall och är då oftast av allergisk natur [9].

## **Ventilation (V)**

Undersökning av lungans ventilationsförhållande utförs för att förbättra utvärderingen av perfusionsdefekter och därmed ökad specificitet vid lungembolidiagnostik. Den tidiga närmast oreserverade tilltron till avsevärt ökad diagnostisk skärpa med hjälp av ventilationsskintigrafi har successivt dämpats [49,72,88,100]. Metoden är emellertid väl etablerad och på många håll i rutinmässigt bruk i anslutning till perfusionskintigrafi.

Grundtanken bakom bruket av ventilationsskintigrafi är att ventilationen oftast är normal i det emboliserade området. Detta benämns V/Q mismatch. Ventilationen kan vara nedsatt pga bronkobstruktion,

emfysem samt parenkymprocesser, som exempelvis infarkt och pneumoni.

Lungembolism kan emellertid också förorsaka ventilationsnedsättning genom initial bronkkonstruktion och senare förlust av surfaktant [27,33,47,61,83,90,107]. De emboliinducerade ventilationsabnormiteterna är emellertid inte systematiskt klarlagda vad gäller frekvens och duration. Det kan även finnas omfattande perfusionsdefekter med normal ventilation vid åtskilliga andra tillstånd än vid färsk lungembolisering [79,113,118]. I Faktarutan redovisas sådana tillstånd.

### Faktaruta

#### **Perfusion/ventilation mismatch – differentialdiagnoser**

- Tidigare trombotisk lungemboli
- Luft/fett/tumörembolisering
- Primär lungtumör/metastaser/lymfangitisk carcinomatos
- Pneumoni/atelektaser
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom/emfysem
- Postradiologiska förändringar/idiopatisk lungfibros/cystisk fibros
- Lungkontusion
- Tuberkulos/sarkoidos
- Histoplasmos
- Hemangioendoteliomatos
- Intravenöst drogmissbruk
- Hiatus hernia
- Övertryckventilation
- Diafragmapares
- Posturala förändringar
- Dogworm infestation
- Mitralklaffssjukdom
- Swan-Ganz-kateter i wedge-läge
- Kongenitala kärlabnormiteter (lungartärstenos/hypoplasi/agenesi)
- Systemartärförsörjning till lunga (sekvester)
- Vaskuliter

*Faktarutan fortsätter på nästa sida.*

## Faktaruta, fortsättning

### **Perfusion/ventilation mismatch – differentialdiagnoser**

- AVM
- Sickle-cellsjukdom (tromboser)
- Traumatiskt lungartäraneurysm
- Lungartärsarkom
- Aortaaneurysm med kompression av lungartär
- Venoocklusiv sjukdom

Tidigt introducerades isotopen Xe-133 (xenon) som är mest kliniskt använd i stora studier. Även Xe-127, Kr-81m (krypton) samt Tc-99m-aerosoler inklusive technegas är använda och väl dokumenterade. Kr-81m anses pga sina radiofysiska egenskaper vara referensgasen för ventilationsskintigrafi om än kostnaden begränsar dess tillgänglighet [41]. Även om Xe-133 utnyttjas i mycket begränsad omfattning i Sverige är det av värde att känna till metodens tillämpning vid genomgång av internationella studier där den är dominerande.

Xe-133 har en halveringstid på fem dagar och avger gammafotoner med energinivån 81 kiloelektronvolt (keV). Den ventileras snabbt bort från lungan. Bildtagning med gammakamera kan ske under inandning, ekvibrering och utandning, vanligen uteslutande med dorsala projektioner. I PIOPED-studien togs utöver rakt dorsala projektioner även sneda bakre projektioner under utandningen. Undersökningar med xenon medför således färre antal projektioner än vid perfusionsundersökning. Metoden kräver god patientmedverkan och särskilt omhändertagande av den utandade gasen.

Tc-99m-aerosoler har länge varit i bruk. Via nebulisator erhålls finfördelade partiklar i storleksordningen 0,5–5 $\mu$ , vilka helst inhaleras under långsam andning. Partikelstorleken är avgörande för hur perifert aerosolen kommer och för att nå ut till alveoler måste partiklarna vara mindre än 1 $\mu$ . Partiklarna kan komponeras av olika substanser, vanligen DTPA.

Fördelen med aerosoler är att dessa kan märkas med teknetium som alltid finns tillgängligt. Nackdelen med aerosoler är svårigheter att väl kontrollera partikelstorlekarna varför, särskilt vid obstruktivitet, man kan få partikelbeslag i andningsvägarna. Dessa kan punktvis förorsaka mycket hög aktivitet ("hot spots"), vilket kan omöjliggöra adekvat diagnostik. Kvaliteten av olika aerosoler varierar och vid vissa kliniker har tekniken lokalt förfinats, så att frekvensen "hot spots" blir mycket låg.

Under senare år har technegas tagits i kliniskt bruk och är vanligen använd i Sverige. Technegas består av ultrafina ( $0,2 \mu\text{m}$ ) kolpartiklar innehållande Tc-99m och distribueras i lungan mycket liknande en gas [65,94,104].

Technegas inhaleras via ett fåtal djupa inandningar, som bibehålles under cirka 5 sekunder, tills dess en tillfredsställande aktivitet (dosrat) registrerats över lungan. Substansen beslår homogent de ventilerade alveolerna och överskottet andas ut snabbt. Den retinerade aktiviteten medger bildtagning i alla önskade projektioner. De fina partiklarna försvinner senare via mukociliär clearance. Mängden partiklar motsvarar blott vad som inhaleras under några timmars vistelse i luftförorenad stadsmiljö [17]. Technegas orsakar sällan några "hot spots" vid obstruktiv lungsjukdom, vilket annars är vanligt vid bruk av aerosoler. Kravet på patientmedverkan är mindre än för Xe-133 och utandad aktivitet är enkel att omhänderta.

Technegas kan förorsaka ett kortvarigt fall i syremättnaden, varför supplementering med syrgas rekommenderas för hjärt-lungsjuka patienter [57]. Någon allvarlig komplikation har emellertid inte rapporterats.

Det finns ett antal studier över det diagnostiska värdet av technegas relativt Xe-133 och Kr-81m [4,23,41,55,56,82,106]. Sammanfattningsvis förefaller det kliniskt diagnostiska utbytet vara väsentligen likvärdigt men möjligen finns en viss tendens till falsk diagnostik genom något sämre ventilation med technegas.

## Bildtagning

Vid såväl perfusions- som ventilationsskintigrafi används gamma-kamera. Ordningsföljden mellan undersökningarna varierar efter lokala förhållanden och vilket radiofarmakon som nyttjas. Undersökningarna bör utföras med patienten i samma position, annars finns risk för lägesbetingade variationer, som kan förorsaka feltolkningar [85].

Xe-133 bör pga de emitterande fotonernas energinivå, 81 KeV, användas före perfusionsundersökningen. Detta beror på att Tc-99m emitterar fotoner med en högre energinivå, 140 KeV, vilket försvårar en nära anslutande ventilationsskintigrafi. Halveringstiden för Tc-99m är sex timmar.

Då Tc-99m används som radionuklid vid både perfusions- och ventilationsskintigrafi kan undersökningarna oftast utföras samma dag, om man tar hänsyn till dosering och aktivitet. Dosraten måste bli väsentligt mycket högre vid påföljande undersökning än restvärdet från föregående undersökning. I annat fall krävs en tämligen komplicerad subtraktionsteknik för att kunna diskriminera och separat bedöma de båda undersökningarna. Många kliniker föredrar att starta med perfusionsundersökningen och är denna normal behövs inte ventilation utföras. Vid behov av anslutande ventilationsskintigrafi sker denna senare, ibland påföljande dygn, då kvarvarande aktivitet är mycket liten.

Perfusionsskintigrafin omfattar helst åtta projektioner, minimum är sex, varvid de sneda bakre projektionerna är obligatoriska [18]. En tillfredsställande mängd aktivitet måste insamlas i varje projektion för att uppnå god diagnostisk kvalitet.

Om ventilationsskintigrafi med Tc-99m som radionuklid föregår perfusionsundersökningen tas i regel samma antal projektioner. Utförs ventilationsundersökningen efter perfusionsskintigrafin kan antalet projektioner begränsas med ledning av denna.

Lungskintigrafi kan även utföras med SPECT (Singel Photon Emission Computed Tomography) då gammakameran roterar kring patienten och ger tunna snittbilder av lungorna. Denna metod har visat sig vara överlägsen när det gäller att avslöja perfusionsdefekter, deras storlek och konfiguration [24,67,73,80,116]. Metoden har emellertid ännu inte vunnit allmän spridning och någon prospektiv undersökning med facit har hittills inte publicerats, varför den inte vidare berörs.

Moderna gammakameror kan ha flera kristaller, vilket möjliggör simultan undersökning i mer än en projektion. Detta kan förkorta undersökningstiden som för perfusionsskintigrafi med singelkristallkamera vanligen tar ungefär en halvtimme att utföra.

## **Stråldos**

För utförlig presentation hänvisas till Appendix III. Här ska blott nämnas att undersökningen inte är kontraindicerad vid graviditet, då stråldosen vid perfusionsskintigrafi kan halveras (innebär längre undersökningstid). För ammande mödrar rekommenderas ett halvt dygns amningsuppehåll efter en lungperfusion med standarddosen 100 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

## **Värdering av lungskintigrafi**

### **Bedömning**

Bildmaterialet måste vara av tillfredsställande omfattning och kvalitet enligt föregående. Tillgång till färsk lungröntgen erfordras, då denna återger anatomin och underlättar därmed förståelsen av avvikande skintigram. Då parenkymprocesser, inklusive lunginfarkter, snabbt kan förorsaka täthetsförändringar, bör en lungröntgen idealt vara utförd inom två timmar i anslutning till perfusionsskintigrafin. I praktiken är detta oftast ogörligt men en lungröntgen äldre än ett dygn bör inte accepteras annat än av särskilda skäl.

Perfusionsskintigrafin granskas med avseende på defekter, deras antal, storlek, konfiguration och lokalisation till specifikt segment och lob.



Med defekt avses inte enbart upphävd utan även reducerad perfusion. Om ventilationen är bättre än perfusionen benämns detta V/Q mismatch. Är ventilationen lika nedsatt som perfusionen föreligger V/Q match. Vid V/Q omvänd (reversed) mismatch förstås att perfusionen är bättre än ventilationen. Enstaka fall av lungembolism med omvänd mismatch har rapporterats [7].

Även för mycket erfarna bedömare underlättas granskningen genom tillgång till en anatomisk karta över lungornas segment i samtliga projektioner [114]. Härigenom kan en identifierad defekts anatomiska position fastställas lättare och dess storlek i förhållande till det aktuella segmentet säkrare värderas.

Skintigrafidefekter bedöms storleksmässigt som små, medelstora eller stora. Emellertid finns varierande definitioner [5,117]. Med liten defekt menas <25 procent, med en medelstor >25 och <75 [2] eller >25 och <90 procent [13] och en stor definieras som >75 [2] alternativt >90 procent [13] av respektive segment.

Storleksvärderingen är svår även för erfarna bedömare med en tendens till underskattning särskilt i vissa områden [73]. En teknisk elegant studie har klarlagt möjligheten att visualisera enskilda segment, vilket kan vara mycket svårt och t o m omöjligt när det gäller mediobasala underlobsegmentet [73].

## Tolkning

En helt normal perfusionsskintigrafi anses utesluta ”klinisk relevant” lungemboli [51,62,74,98]. Vid lungembolism föreligger patologisk perfusionsskintigrafi men specificiteten är begränsad och patologiskt perfusionsskintigram har rapporterats föreligga även hos 16 procent av friska försökspersoner [109]. Enstaka fallrapporter av utbredd lungembolism vid normal skintigrafi finns dock [16,40,95]. Förklaringen kan utöver inadekvat bedömning vara sadelemboli, icke-ockluderande eller rekanaliserad emboli [103].

Det finns olika metoder för att analysera skintigrafin i avsikt att höja specificiteten. Med utgångspunkt från bedömning av perfusionsdefekter jämförs dessa med ventilationsförhållanden och/eller lungröntgen. Tolkningen och utlåtandet kan struktureras på olika sätt. Vanligast är att undersökningsfynden via ett antal olika definierade kriterier indelas i ”scan probability categories”, här förenklat till skintigrafisk sannolikhetskategori för lungembolism [2,13,37,49,71,105]. Följande kategoriindelningar förekommer vanligen:

- normal
- låg
- måttlig (oklar)
- hög sannolikhet

Noterbart är att definitionerna för hög sannolikhet varierar och den nedre gränsen varierar allt mellan en subsegmentell defekt till defekter motsvarande sammanlagt två segment (Tabell 1). Variationer föreligger även för övriga kategorier (Tabell 2, 3). Vidare förekommer kategorier som mycket låg, mycket låg/nästan normal, nästan normal/normal [2,124]. Dessutom används sammanslagning av kategorierna oklar och låg till ”icke diagnostisk” [3,51,75] alternativt ”icke hög” [113]. I en studie användes kategorierna ”LE+” och ”LE-” vid abnorm perfusionsskintigrafi [72].

I stället för kategorisering i verbala termer kan även angivande av antalet V/Q mismatchade segmentekvivalenter eller antalet mismatchade vaskulära defekter [101] användas. Addering av dessa begrepp kan ske för att ange ett prediktivt värde för diagnos av lungembolism.

Fortsatt bearbetning av materialet ur den stora prospektiva PIOPED-undersökningen har medfört revisioner av ursprungliga kriterier och kategoriindelningar [36,37,58,102,125]. Ett urval återfinns i Tabell 3 (PIOPED-kriterier). Härutöver har specifika iakttagelser, särskilt vissa perfusionsmönster, medgivit modifikationer vid tolkningen [125]. Detta kan användas i ren subjektiv granskning av erfarna bedömare och uttryckes i procentuella intervall [125] eller efter en visuell linjär skala (VLS) för angivande av sannolikhet för lungembolism [22].

I klinisk praxis finns ofta lokala tolkningstraditioner. Bland dessa finns synnerligen subjektiva verbala uttryck såsom lungembolism föreligger troligen inte, kan möjligen föreligga, inte uteslutas etc. Vikten av ett strukturerat och korrekt formulerat utlåtande så att missuppfattning av remittenten undviks har påtalats [39,60].

Det finns betydande inter- och intraindividella variationer vid bedömning av skintigram [21,41,68,105]. Detta medverkar naturligtvis till variationer vid kategoriindelning, särskilt för klassificering av skintigrafiska fynd som icke är uppenbart helt normala alternativt synnerligen patologiska.

För att undvika de med nödvändighet varierande utfall av hittills anförda tolkningsförfaranden, oavsett vilka klassifikationssystem som använts [10,21,22,44,66,105] har datorstödd tolkning prövats med lovande resultat [29,30,45,46,81,91,92,93,110,111].

## **Validering**

Lungskintigrafi är till sin natur en noninvasiv, indirekt metod för diagnostik av lungembolism genom påvisande av därigenom förorsakade patofysiologiska förhållanden. Metodens diagnostiska säkerhet valideras av hävd genom jämförelse med pulmonalisangiografi. Denna invasiva metod bygger på direkt visualisering av embolier och anses vara referensmetod ("golden standard"). Denna referensmetod är dock inte fullödlig, vilket presenteras utförligt i Kapitel 3.5. Det räcker här med att konstatera att tolkningsvariationer förekommer upp till 23 procent och vad det gäller subsegmentella embolier i än högre grad.

Mot denna bakgrund är det uppenbart att det finns behov av en allsidig och komplett värdering av alla patientdata för fastställande av slutlig diagnos. Särskilda resultatkommitteér med tillgång till all information inklusive uppföljning har vid prospektiva studier fastställt den slutliga diagnosen. Härvidlag har den av flera föregående bedömare fastställda angiografiska diagnosen ändrats i 0,5–2,4 procent [78,125].

Vid icke säkerställd angiografisk diagnos i PIOPED-studien kunde inte heller resultatkommittén i 19/35 fall (54 procent) av inkonklusiv pulmonarisangiografi fastställa någon slutdiagnos. Relativt hela det angiograferade materialet (1 099) kunde någon diagnos inte fastställas i 1,7 procent. I det totala materialet om 1 487 patienter förblev slutdiagnos avseende lungembolism oklar i 128 fall motsvarande 8,6 procent [125].

### **Klinisk sannolikhetsbedömning**

Den kliniska sannolikhetsbedömningen av att en patient ska ha lungembolism är diskuterad i Kapitel 3.2, Klinisk diagnostik.

### **Diagnostisk säkerhet – sensitivitet/specifitet**

Databassökningar gjordes i Medline och Embase för att identifiera kliniska studier, som värderat säkerheten att påvisa eller utesluta akut lungembolisering med skintigrafi av symtomatiska patienter. Sökningarna omfattade artiklar skrivna på engelska, tyska eller franska från 1966 till december 2001. MeSH-termerna var "Pulmonary embolism/or Thrombophlebitis" AND "Radionuclide imaging" NOT "Case report" (MeSH) OR "Letter" (PT) OR "Editorial" (PT) (PT=Publication Type).

Referenslistorna till framtagna artiklar genomsöktes också för att finna ytterligare studier. Endast referegranskade artiklar accepterades med undantag för publicerade föredrag som även förelåg i manuskriptform. Efter en första gallring baserad på denna lista och framtagna artiklar kunde 76 kliniska studier identifieras. Dessa granskades av två personer enligt i förväg uppgjorda metodologiska kriterier inför fortsatt analys avseende sensitivitet, specifitet, "inter- och intraobserver agreement".

### **Metodologiska primärkriterier**

Studier som inte uppfyllde nedanstående primära kvalitetskriterier uteslöts från analys av diagnostisk säkerhet.

- Prospektiv studie med ett rimligt spektrum av minst 100 patienter inkluderade
- Pulmonalisangiografi som referensmetod
- Adekvat beskrivning av hur test och referensmetod utfördes
- Bedömning av test och referensmetod adekvat beskriven
- Sensitivitet och specificitet angivna eller möjliga att beräkna.

### **Metodologiska sekundärkriterier**

- Konsekutivt och oselektat patientmaterial
- Demografi avseende ålder, kön, symtomatologi och komorbiditet beskriven
- Andelen exkluderade patienter angiven
- Demografi av exkluderade patienter beskriven
- Diagnostiska kriterier angivna
- Skintigrafisk bedömning genom kategoriindelning
- Test- och referensmetod utförda oberoende av varandra
- Blindad bedömning av test- och referensmetod.

## Resultat

Endast fyra prospektiva studier uppfyllde primära kvalitetskriterier (se nedan). Eftersom det finns en del väsentliga skillnader vad gäller metodologiska kriterier presenteras studierna här översiktligt och med kommentarer som inte tillfredsställande kunnat tabelleras i överskådlig form. En översiktlig beskrivning av material, metoder inklusive fördefinierade skintigrafikriterier och resultat från studierna presenteras i Bilaga samt Tabellerna 4, 5 och 6.

### McMaster-studien [49]

Av ett inte redovisat antal remitterade patienter omfattar studien 305 konsekutiva patienter enbart med abnorm perfusions-skintigrafi under åren 1981–1984. Av 283 patienter med bedömbara V/Q skintigrafier genomgick 202 pulmonalisangiografi (81 angiografier uteblev pga kontraindikationer, vägran eller tekniska fel) varav 173 vara konklusiva. Samtliga patienter genomgick impedanspletysmografi (IPG).

Största svagheten med studien är att den inte validerat den diagnostiska säkerheten av i förhand definierade skintigrafiska sannolikhetskategorier. I stället har författarna i efterhand korrelerat olika konstellationer av skintigrafifynd med resultatet av pulmonalisangiografi.

### Prospective Investigation of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) [2,125]

Denna stora amerikanska studie finansierades av NIH (US National Institute of Health) i syfte att rigoröst utvärdera värdet av V/Q skintigrafi för diagnos av lungembolism. Undersökningarna utfördes under 1985 och 1986 med fördefinierade skintigrafiska kriterier i olika sannolikhetskategorier. Det är noterbart att bedömarna hade synnerligen stor erfarenhet av lungskintigrafisk diagnostik av lungembolism [36].

Studien omfattar två randomiserade grenar: PAP (PIOPED Angiographic Pursuit), där pulmonalisangiografi var obligatorisk och APAD (Attending Physicians Angiographic Decision), där beslut om angiografi

avgjordes av behandlande läkare. Av ett primärmaterial på 5 587 patienter kom 1 487 patienter (bortfall pga exkusionskriterier och vägran att delta) att ingå, varav i PAP 931 och i APAD 556. Trots angiografikravet i PAP kom detta inte till utförande hos 176 patienter (19 procent), varav de flesta hade mindre uttalade skintigrafiska abnormiteter. I APAD-gruppen angiograferades 334 (60 procent). Frekvensen fastställd lungembolism var 399/1 359 (29 procent). Slutdiagnosen förblev oklar i 128 fall (8,6 procent). Anmärkningsvärt är också att endast 39 skintigram klassats som fullständigt normala vid bearbetning av materialet.

Huvudreferenser för översiktlighet är PIOPED 1990, Gottschalk 1993/Part I, Gottschalk 1993/Part II, Worsley 1995 [2,35,36,125]. Den enorma databanken har också gett upphov till ett närmast oöverskådligt antal fortlöpande publikationer där man i efterhand analyserat materialet ur en mängd olika perspektiv. Styrkan av konklusionerna i dessa analyser lider av att inte blivit testade i nya prospektiva studier. Det gäller inte minst de reklassifikationer som gjorts av de skintigrafiska originalkriterierna för kategoriindelningar (Tabell 3) [35,36,58,125].

### **Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED) [72]**

Materialet omfattar 890 patienter som remitterats till en lungspecialistklinik under 1991–1996. Ingen ventilationsskintigrafi utfördes. Perfusionsskintigrafien kategoriserades efter egna kriterier och 146 (16 procent) patienter med normal skintigrafi utgick helt. Angiografi utfördes hos 413 patienter, men inte hos någon av de 74 som hade nästan normala skintigram. Uppföljning saknas för 93 patienter utöver de 146 normala, totalt 239 (26 procent) av hela materialet. Den beräknade prevalensen av lungembolism var 39 procent, således högre än i övriga studier vilket torde reflektera klinikens specialiserade inriktning [72].

### **Danderydsstudien [21,78]**

Av ett material från medicinklinikens akutintag omfattande 269 patienter under 1991–1994 blev 170 fullständigt undersökta. Den

långa insamlingstiden med relativt få patienter betingades av stundom otillgängliga resurser samt att patienterna skulle bedömas av särskild projektengagerad medicinare.

Alla fullständigt undersökta patienter angiograferades, ibland före skintigrafi. Ventilationsskintigrafi utfördes inte om perfusionen bedömdes vara normal. Resultaten från studien presenteras i Tabell 6 baserade på skintigrafisk tolkning enligt VLS föregånget av analys enligt modifierade PIOPED-kriterier (se Bilaga). Anmärkningsvärt är att prevalensen av lungembolism var 31 procent trots att ingen patient var ineliggande och att känd eller misstänkt DVT innebar exklusion. Detta kan reflektera de projektengagerade läkarnas särskilda kompetens samt att en särskild mall följdes för klinisk riskbedömning före undersökningarna [21,22,76,77,78].

### **Metodologiska kriterier**

Utöver metodologiska primärkriterier uppfyllde två av studierna sju av åtta sekundära kriterier medan de två övriga uppfyllde blott tre respektive två sekundärkriterier (Tabell 4).

### **Skintigrafiska sannolikhetsbedömningar**

Andelen patienter som återfinns inom varje skinigrafisk kategori varierar bl a i enlighet med olika definitioner. Endast PIOPED-studien presenteras enligt sammanställningen i Tabell 6 med verbal kategoriindelning i normal/nära normal, låg, måttlig (oklar) och hög sannolikhet. Adderas de övriga tre studiernas motsvarigheter återfinns i gruppen normal/nästan normal 14–25 procent, låg 31–39 procent, måttlig (oklar) 26–70 procent och hög sannolikhet 18–44 procent av samtliga patienter.

Med angiografi och/eller sammanfattande slutdiagnos som facit varierar enligt ovanstående samordning frekvensen av påvisad lungembolism mellan 71–94 procent i kategorin hög, 30–38 procent vid oklar, 10–16 procent vid låg sannolikhet samt 0–9 procent vid normal/nästan normal skintigrafi enligt Tabell 6. Frekvensen 9 procent i PIOPED-



studien för kategorin normal/nära normal förklaras sannolikt av en skevhet i selektionen då många patienter med normal skintigrafi inte genomgick lungangiografi.

Det är också värt att notera att när skintigrafierna i Danderydsstudien bedömdes av tre granskare vid två olika tillfällen enligt reviderade PIOPED-kriterier [58] varierade prevalensen för lungembolism i kategorin hög sannolikhet mellan 67–97 procent [21].

Den lägre ”cut-off”-gränsen för hög sannolikhet var en segmentell perfusionsdefekt i McMaster ( $\geq 1$  V/Q mismatch) och i PISAPED-studien (PE+). Tabell 1 visar också att det finns författare som även inkluderar en enstaka subsegmentell defekt i kategorin hög sannolikhet. I PIOPED-studien [36] och enstaka retrospektiva studier [11,89] var dock frekvensen lungembolier endast 30–50 procent vid endast en subsegmentell eller segmentell V/Q mismatch.

I PIOPED- och Danderydsstudien var den lägre cut-off-gränsen två V/Q mismatch segmentekvivalenter i kategorin hög skintigrafisk sannolikhet. Det framgår från PIOPED-studien att denna lägre gräns för hög sannolikhet förelåg isolerat endast hos sju patienter varav fem hade embolier (71 procent; Tabell 2).

Sammanfattningsvis konstateras att även om skintigrafiutfallet kan vara ett gott stöd i diagnostiken och för ställningstagande till behandling kvarstår i många fall oacceptabel osäkerhet. Observera att detta således även gäller inom kategorin hög sannolikhet, som av många vanligen uppfattas som tillräcklig för att sätta in långvarig antikoagulantia-behandling.

### **Klinisk sannolikhetsbedömning**

Som framgår av Tabell 6 varierar frekvensen av diagnostiserad lungembolism inom gruppen låg mellan 9–15 procent, måttlig 30–47 procent och hög 68–91 procent. Detta är i paritet med de skintigrafiska kategorierna för hög, måttlig och låg sannolikhet. Andelen patienter med

hög klinisk sannolikhet var 10–42 procent, måttlig 23–64 procent och låg 14–44 procent. Variationerna torde betingas av olikheter i patientmaterial, tolkningskriterier och bedömning.

### **Kombinerad klinisk och skintigrafisk sannolikhet**

Som framgår av Tabell 6 ökar den diagnostiska tillförlitligheten av sannolikhet för lungembolism vid kombinationen hög klinisk och skintigrafisk sannolikhet till mellan 96–100 procent. Samtidigt kan diagnosen lungembolism säkrare avskrivas vid kombinationen låg klinisk och skintigrafisk sannolikhet där prevalensen är mindre än 10 procent i samtliga studier. Diagnostiken blir således betydligt mer tillförlitlig vid kombinationen av klinisk riskbedömning och skintigrafifutfall. Alla övriga kombinationer uppenbarar dock i ännu högre grad den diagnostiska osäkerheten vid skintigrafi och behovet av kompletterande undersökningar.

Om gränsdragningen för konklusiv skintigrafi definieras som  $\geq 90$  procents sannolikhet respektive mindre än 10 procents sannolikhet för lungembolism, kommer endast 28–54 procent av undersökningarna att vara konklusiva för terapibeslut (Tabell 6). Med liberalare marginaler, exempelvis kombinationen  $\geq 80$  och  $\leq 20$  procents sannolikhet, blir 66–84 procent konklusiva. De liberalare marginalerna kan dock ha större negativa konsekvenser för patienter, dvs upp till 20 procents över- respektive underbehandling med risk för sekundära komplikationer.

### **Tolkningsvariationer**

McMaster-studien anger blott konsensusbedömning av skintigrafi utan angivande av tolkningsvariationer [49]. De tre övriga studierna i Tabell 7 redovisar tolkningsvariationerna men tyvärr efter olika principer. Detta begränsar överskådlighet och försvårar jämförelse. Den ytterst goda överensstämmelsen mellan de sex bedömare i PISAPED-studien [72] kontrasterar mot de tre bedömare i Danderydsstudien [21]. Deras resultat är mer i paritet med det procentuellt uttryckta utfallet mellan två bedömare i PIOPED-studien [2,125]. Förklaringen kan vara dagligt nära samarbete mellan synnerligen erfarna specialister vilket även torde

vara bakomliggande orsak till andra liknande resultat [97]. Utfallet i PIOPED- och Danderydsstudien är mer i linje med övriga publikationer [14,41,69,105] och innebär att såväl inter- som intraobservervariationer är vanliga särskilt om skintigrafin inte är normal alternativt visar förändringar förenliga med hög sannolikhet för lungembolism. Detta understryker ytterligare vikten av att en klinisk sannolikhetsbedömning i kombination med skintigrafiutfallet äger rum.

## Uppföljningsstudier

Med hjälp av tidigare definierade sökstrategier har rapporter identifierats som studerat risken för VTE hos patienter som lämnats utan antikoagulationsbehandling under en viss uppföljningstid efter normal/nästan normal skintigrafi eller patologisk skintigrafi i kategorierna låg och måttlig sannolikhet kombinerad med klinisk bedömning och/eller venstudier.

## Normal skintigrafi

Det har ansetts att en normal skintigrafi utesluter kliniskt relevant lungembolism. Sökstrategierna resulterade endast i tre studier som följt upp patienter utan antikoagulantia efter en normal skintigrafi (Tabell 8). Två studier som var retrospektiva [31,62] och en som var prospektiv [115] redovisas i Tabell 10 och omfattade enbart 227 patienter. Hos dessa noterades blott en patient med lungembolism påvisad vid obduktion sex månader efter undersökningen. De tidigare i detalj genomgångna studierna beträffande diagnostisk säkerhet har en sådan utformning att man inte kan dra några fullständiga slutsatser. Såväl Hull 1985 liksom PISAPED 1996 exkluderade alla fall med normal skintigrafi. I den sistnämnda studien följdes kategorin nästan normal skintigrafi blott under själva vårdtiden. I Danderydsstudien genomgick alla angiografi och uppföljning av patienter med normal skintigrafi är inte separat redovisade.

I PIOPED-studien med obligat angiografi utfördes detta inte bland 74 av 131 patienter med normal/nästan normal skintigrafi, vilket torde avslöja selektion genom kliniska omständigheter. Av de 57 angiograferade

patienterna med normal/nästan normal skintigrafi fann man lungembolism hos 5 medan ingen av de 74 icke angiograferade patienterna uppvisade några episoder av lungembolism under ett års uppföljning. Frågan uppstår hur angeläget det är att få en kategorisk diagnos vid normal skintigrafi men i avsaknad av en stark klinisk misstanke [123].

## Normal skintigrafi och venstudier

Två studier identifierades, båda prospektiva, där man kombinerat en normal skintigrafi med venstudier och sedan följt upp patienter med negativa fynd under 12 respektive 3 månader. I den ena studien var impedanspletysmografi (IPG) negativ för akut trombos hos samtliga 44 patienter och under uppföljningstiden noterades efter 7 månader en episod av DVT kombinerad med lungembolisering (2,3 procent) [63]. I den andra studien genomgick 586 patienter med normal skintigrafi seriell IPG (dag 1, 2, 3, 5, 7, 10 och 14) och patologiska undersökningar kompletterades med venografi [52]. Under den initiala utredningsperioden diagnostiserades 10 DVT (1,7 procent) och under uppföljningstiden inträffade ytterligare fyra episoder av VTE (2 DVT och 2 lungembolier; 0,7 procent, KI 0,02 till 1,3 procent).

## Abnorm skintigrafi

Det finns ett flertal retrospektiva uppföljningsstudier där man följt patienter utan antikoagulantia efter en abnorm skintigrafi under varierande tidsperioder (tre till tjugosex månader) [15,24,31,34,54,59,64,86,96]. Kliniska omständigheter och information av andra undersökningar är ofta bristfälligt redovisade vilket i kombination med den retrospektiva designen naturligtvis innebär stora förutsättningar för missvisande selektion. Några prospektiva undersökningar som enbart bygger på en abnorm skintigrafi har inte identifierats. Därför saknas tillfredsställande underlag att utvärdera uppföljningsresultat, som enbart avhängigt av abnorm skintigrafi. Man kan emellertid notera att patienter med låg skintigrafisk sannolikhet som i dessa studier icke behandlats med antikoagulantia har en frekvens av VTE från 0–4 procent under uppföljningstiden.

## Lungskintigrafi och venundersökningar

Eftersom lungembolism är en lokal manifestation/komplikation till DVT är det logiskt att efterforska djup ventrombotisering när skintigrafi utfaller inkonklusivt. Vare sig påvisande eller uteslutande av DVT innebär en absolut konklusion om det finns en lungemboli eller inte. Informationen kan dock vara avgörande för behandlingsbeslut.

Då DVT huvudsakligen utgår från nedre extremiteter har dessa varit föremål för undersökningar med olika tekniker, såsom värmekamera, FUT (isotopmärkt fibrinogenupptag), IPG, ultraljud och flebografi. På grund av bristfällig diagnostisk säkerhet används inte längre värmekamera, FUT eller IPG i Sverige. FUT innebar även risk för smittoöverföring. För metodbeskrivning och diagnostisk tillförlitlighet för flebografi, som är referensmetod vid diagnostik av DVT, och ultraljud hänvisas till Kapitel 3.3 respektive 3.4.

*Flebografi.* I en prospektiv studie undersöktes 169 patienter pga lungembolismistanke med V/Q skintigrafi och IPG [63]. Patienter med livshotande sjukdomstillstånd liksom patienter med bäckenpatologi exkluderades. Patientmaterialet var icke-kirurgiskt, några andra omständigheter redovisas inte. Någon klinisk sannolikhetsbedömning låg inte till grund för studien, som avsåg att utvärdera flebografi som screening för behandling.

Patienter med abnorm skintigrafi genomgick bilateral flebografi och om den var negativ kompletterades med IPG och FUT dagligen under en vecka. Om IPG eller FUT blev positiv upprepades flebografin. Samtliga patienter följdes i ett år.

Sextiotvå patienter med patologisk skintigrafi (tre med hög sannolikhet) men utan påvisbar trombos behandlades inte. Under uppföljningstiden noterades ett fall av DVT (1,6 procent) efter sex månader men inget fall av lungembolism.

*IPG och flebografi.* I en omfattande prospektiv studie av 1 564 patienter med kliniskt suspekt lungembolism har 14 dagars serieundersökningar

med IPG (dag 1, 2, 3, 5, 7, 10 och 14) utnyttjats för att ”screena” ut patienter med misstänkt proximal DVT i nedre extremiteterna hos patienter med icke-hög V/Q skintigrafisk sannolikhet för lungembolism (hög sannolikhet definierad som  $\geq 1$  segmentell mismatch) [52]. Vid positiv IPG har eventuell trombos verifierats med flebografi. Patienter utan påvisbar DVT har sedan följts upp kliniskt utan antikoagulationsbehandling under tre månader.

Icke-diagnostisk lungskintigrafi och adekvat hjärt-lungfunktion förelåg hos 711 patienter. Vid den initiala venundersökningen hade 68 patienter verifierad DVT och ytterligare 16 under det seriella ventestet under 14 dagar (totalt 12 procent). Av resterande 627 patienter med icke-diagnostisk V/Q och normal venundersökning noterades 12 fall av VTE (1,9 procent, KI 0,8 till 3,0 procent), varav 4 LE. En avled i fatal lungembolism (0,2 procent) efter hemicolectomi.

Icke-diagnostisk lungskintigrafi och inadekvat hjärt-lungfunktion förelåg hos 117 patienter, vars vidare utredning och handläggning beträffande antikoagulantibehandling avgjordes individuellt av behandlande läkare [53]. Sjutton av patienterna hade verifierad DVT vid diagnostillfället (17 procent). Under uppföljningstiden noterades fem fall av icke-fatal VTE, sex fall av obduktionsverifierad lungembolism och en fatal lungemboli, totalt 12 fall (10 procent). Det framgår dock inte klart om de obduktionsverifierade embolierna var dödsorsak eller bidragande. Vidare anges endast att majoriteten av patienter med VTE under uppföljningstiden var utan antikoagulantia, men inte det exakta antalet.

De goda uppföljningsresultaten hos patienter med icke-diagnostisk V/Q skintigrafi och negativ seriell ventest utesluter visserligen inte att lungembolism kan ha förelegat liksom även perifer DVT, men indikerar en tämligen säker strategi för att utesluta kliniskt signifikant VTE hos patienter med adekvat hjärt-lungfunktion. Liknande goda resultat för misstänkt DVT med IPG som enda venundersökning har rapporterats av Huisman 1986 [48], detta trots att senare arbeten har visat att IPG har en bristfällig sensitivitet för icke ockluderande proximala trombos

samt distala tromboser [6,32]. Sensitiviteten för IPG är lägre än vid ultraljudsundersökning med kompression [43,119]. Strategin med IPG vid icke diagnostisk lungskintigrafi förefaller dock inte tillräckligt säker hos patienter med inadekvat hjärt-lungfunktion eller andra särskilda riskfaktorer.

### **Lungskintigrafi kombinerad med ultraljud**

IPG används numera inte längre i Sverige som rutinmetod för diagnostik av DVT utan har ersatts med ultraljud. Någon prospektiv uppföljningsstudie där behandlingsbeslut baseras enbart på skintigrafiutfall samt ultraljud av nedre extremiteter har inte återfunnits. Däremot ingår metoderna i arsenalen vid mer komplexa diagnostiska strategier som redovisas i Kapitel 3.10. Här ska bara nämnas två prospektiva studier där man kombinerat skintigrafi med klinisk sannolikhet och bilateral kompressionsultraljud av v femoralis communis till poplitea [84,120].

I den ena studien resulterade kombinationen icke-diagnostisk skintigrafi, låg-måttlig klinisk sannolikhet för lungembolism och normalt serie-ultraljud (dag 1, 3, 7 och 14) i tre episoder av VTE hos 665 patienter (0,5 procent, KI 0,1 till 1,3 procent) utan antikoagulantia under tre månaders uppföljning [120]. Hade man i denna studie avstått från ultraljudsundersökning dag 7 och 14 hade frekvensen VTE-episoder kunnat stiga till 1,3 procent under uppföljningstiden. I den andra studien resulterade kombinationen icke-diagnostisk skintigrafi, låg klinisk sannolikhet för lungembolism och en normal ultraljudsundersökning i tre episoder av VTE hos 175 patienter (1,7 procent, KI 0,4 till 4,9 procent) utan antikoagulantia under tre månaders uppföljning [84].

Adekvata ultraljudsundersökningar har väsentligen samma diagnostiska säkerhet som flebografi enligt Kapitel 3.4. Fördelarna med metoden framför flebografi är att man slipper joniserande strålning, smärta och kontrastmedelsexposition. Då en adekvat undersökning kan anses likvärdig med flebografi och överlägsen IPG är dess användning given som komplement till skintigrafi vid osäkerhet om behandling [32,63].

## Lungskintigrafisk verksamhet i Sverige

Diagnostik med gammakamera bedrivs vid ett 30-tal sjukhus i landet och är således inte allmänt tillgängligt. Endast någon enstaka finns vid länsdelssjukhus. Antalet enheter och gammakameror har varit tämligen konstant under det senaste decenniet. Utvecklingen har medfört att närmare hälften av de cirka 90 gammakamerorna nu är utrustade med mer än en kristall. Detta medger att de flesta nuklearmedicinska enheter kan utföra snabbare lungskintigrafier samt SPECT.

Tillgången till lungskintigrafi är emellertid även begränsad till kontorstid. Numera finns däremot tillgång till spiral-DT dygnet runt vid praktiskt taget alla akutsjukhus. Dessa förhållanden har bidragit till ett sjunkande antal skintigrafier under senare år. År 1994 utfördes totalt 13 500 perfusionsundersökningar, vilket minskat till 10 100 år 1999 och 9 300 år 2000. Antalet ventilationsskintigrafier har sjunkit från 6 700 år 1994 till 6 100 år 2000. Det finns mycket stora lokala skillnader i denna utveckling. Vid fem sjukhus utfördes under år 2000 mindre än en perfusionsskintigrafi per vecka. Med så få undersökningar kan inte en tillfredsställande kompetens upprätthållas i längden.

Ett rimligt antagande för framtiden är att antalet konventionella lungskintigrafier fortsätter att minska. Dock förtjänar SPECT-metoden att utvärderas vidare genom prospektiva studier beträffande diagnostisk säkerhet och tillämpning som beslutsunderlag.





**Tabell 1** Positiva prediktiva värdet av skintigrafisk hög sannolikhet avseende pulmonalisangiografisk (PA) eller obduktionsverifierad lungembolism (LE).

Författare, år	Typ av studie
Biello 1979 [12]	Retrospektiv
Cheely 1981 [19]	Retrospektiv
Christiansen 1997 [21] (Danderydsstudien)	Prospektiv
Gray 1990 [38]	Retrospektiv
Hull 1985 [49]	Prospektiv
Hull 1988 [50]	Prospektiv
McBride 1986 [70]	Retrospektiv
Miniati 1996 [72] (PISAPED) – PIOPED-bedömare – PIOPED-materialet bedömt med PISAPED-kriterier	Prospektiv
Spies 1986 [98]	Retrospektiv
Worsley 1995 [125] (PIOPED) – randomiserade till LA – klinisk indikation för LA	Prospektiv

SE = segmentekvivalent, dvs en "stor" defekt (motsvarande >75% av ett segment) eller två "måttligt stora" defekter ( $\geq 25\% \leq 75\%$  av ett segment); V/Q = ventilation/perfusionsskintigrafi; CXR = lungröntgen

\* Variationen speglar tre olika bedömares tolkning vid två skilda tillfällen

\*\* Mismatch = perfusionsdefekt med normal eller lätt abnorm ventilation i samma område

\*\*\* Mismatch = perfusionsdefekt med normal ventilation och lungröntgen i samma område eller betydligt större än korresponderande ventilations- eller lungröntgenabnormitet.

Skintigrafiska kriteria	Frekvensen LE
≥1 SE V/Q mismatch*	92% (24/26)
Q-defekt >>korresponderande CXR-förändring	87% (13/15)
>1 segmentell eller lobär V/Q mismatch**	89% (17/19)
≥2 SE V/Q mismatch	67–97% (35/52–28/29)
≥2 SE V/Q mismatch eller ≥1 SE V/Q mismatch och V/Q match med CXR-förtätning i andra lungan	94% (15/16)
≥1 segmentell V/Q mismatch	86% (51/59)
≥1 "stor" V/Q mismatch	83% (55/66)
≥1 segmentell Q-defekt	71% (65/91)
≥1 segmentell V/Q mismatch	95% (19/20)
≥1 subsegmentell V/Q mismatch	86% (18/21)
≥1 kilformad Q/CXR mismatch eller match	92% (217/237) 87% (215/246) 71% (197/277)
≥1 SE V/Q mismatch	89% (34/38)
≥1 SE Q-defekt	
Q-defekt>>korresponderande CXR-förändring	
≥2 SE V/Q mismatch***	87% (160/184) 88% (105/119) 85% (55/65)

**Tabell 2** Lungskintigrafi i PIOPED-studien. Korrigering av ursprungliga enskilda skintigrafiska kriterier efter retrospektiv analys av lungembolifrekvensen i de olika grupperna verifierad med pulmonalisangiografi.

Ursprunglig sannolikhetskategori [2]	Antal patienter
Mycket låg 0,25 SE Q/CXR mismatch	29
Låg sannolikhet icke-segmentella Q-defekter	76
förstorat hjärta/hilus, vidgad aorta & högtstående diafragmavalv	29
liten pleurautgjutning	27
subsegmentell atelektas	20
0,5 SE V/Q mismatch	28
Q-defekter med >>CXR-förändring	11
V/Q match, singeldefekt <75% av en lungzon	21
V/Q match, multipla defekter <75% av en lungzon	39
Intermediär 1 SE V/Q mismatch	33
1,5 SE V/Q mismatch	18
V/Q match, singeldefekt >75% av en lungzon	2
V/Q match, multipla defekter <50% av någon lunga eller >50% av ena eller båda lungorna	27
alla patienter med V/Q match, singeldefekter	23
alla patienter med V/Q match, multipla defekter	66
Hög 2 SE V/Q mismatch	7
2,5 SE V/Q mismatch	10

SE = segmentekvivalent; V/Q = ventilation/perfusionsskintigrafi; CXR = lungröntgen

<b>Lungemboli- frekvens</b>	<b>95% konfidens- intervall</b>	<b>Modifiering av sannolikhets- kriterier [36]</b>
7% (2)	0; 16%	Låg
8% (6) 0%	2; 14%	Oförändrad Oförändrad
15% (4) 10% (2) 36% (10) 18% (2) 24% (5) 15% (6)	18; 54% 2; 52%	Oförändrad Oförändrad Oförändrad Intermediär Oförändrad Intermediär
52% (17) 72% (13) 50% (1) 11% (3)	35; 69% 51; 93%	Oförändrad Oförändrad Oförändrad Låg
26% (6) 14% (9)	8; 44% 6; 22%	Intermediär Låg
71% (5) 100% (10)	37; 100% 69; 100%	Oförändrad Oförändrad

**Tabell 3** PIOPED-kriterier; original- och exempel på omarbetade versioner.

	<b>PIOPED original [2]</b>	<b>Juni &amp; Alavi [58]</b>
Hög (≥80%)	Mismatch Q/V ≥2 SE	Mismatch Q/V ≥2 SE
Intermediär (20–79%)	Mismatch Q/V >1/2<2 SE	<i>Mismatch Q/V ≥1/2&lt;2 SE</i>
	Match Q/V >4 SE/lunga	Match Q/V ≥50% av lungorna
	Match Q/CXR alla SE	Match Q/CXR alla SE
	Borderline hög och låg; inte beskriven som hög/låg	Borderline hög och låg; inte beskriven som hög/låg
Låg (≤19%)	Mismatch Q/V 1/2 SE	
	Match Q/V ≤4 SE	Match Q/V <50% – 2 lungor
	Mismatch Q/CXR >3 x 0,25 SE	Mismatch Q/CXR >3 x 0,25 SE
	Icke-segmentella Q-def	
	Alla Q-def med >CXR-förändr	All Q-def med >CXR-förändr
Mycket låg	Mismatch Q/CXR ≤3 0,25 SE	Mismatch Q/CXR ≤3 0,25 SE
		<i>Icke-segmentella Q-def</i>
Normal	Ingen defekt	Ingen defekt
	Perfusionen samma form som lunga på lungröntgen	Perfusionen samma form som lunga på lungröntgen

Q = perfusion; V = ventilation; CXR = lungröntgen; SE = segmentekvivalent

<b>Gottschalk [35,36]</b>	<b>Sannoliket för LE enligt Gottschalk</b>
Mismatch Q/V $\geq 2$ SE	2 SE 71% (7) 2,5 SE 100% (10)
Mismatch Q/V $\geq 1/2 < 2$ SE	1 SE 52% (33) 1,5 SE 72% (18)
Match Q/V single $\geq 1/2$ SE	26% (23)
Match Q/CXR alla SE	Ej angivet
Borderline hög och låg; inte beskriven som hög/låg	
Match Q/V multipla $\geq 1/2$ SE	14% (66)
Mismatch Q/CXR $\geq 0,25$ SE	7% (29)
Icke-segmentella Q-def	13% (47); vätska & subsegm. atelektaser 0% (29) förstoring hjärta & hili, diafr
All Q-def med >CXR-förändr	18% (11)
Saknas	
Ingen defekt	0% (21); 3 neg angio, 18 klinisk uppföljning utan LE under 1 år
Perfusionen samma form som lunga på lungröntgen	

**Tabell 4** Metodologiska sekundärkriterier vid prospektiva konsekutiva lungskintigrafiska studier avseende diagnostisk säkerhet vid akut symtomatisk lungembolism med pulmonalisangiografi som referensmetod.

	1	2	3	4	5	6	7	8
McMaster 1985 [49]	X	–	X	–	–	–	–	–
PIOPED 1990 [2]	X	X	X	X	X	–	X	X
PISAPED 1996 [72]	X	–	–	–	–	–	X	X
Danderyd 1997 [21]	X	–	X	X	X	X	X	X

Q = perfusionskintigrafi; PA = pulmonalisangiografi

1. Diagnostiska kriterier för test- och referensmetod
2. Konsekutivt oselektat patientmaterial
3. Demografi (ålder/kön, komorbiditet)
4. Andel exkluderade angivna (varför)
5. Demografi av exkluderade
6. Test- och referensmetod utförd oberoende av varandra
7. Blindad bedömning test- och referensmetod
8. Klassifikation/kategoriindelning av V/Q





**Tabell 5** Prospektiva, konsekutiva lungskintigrafiska studier avseende lungemboli med blindad jämförelse med referensmetod.

	<b>McMaster [49]</b>	<b>PIOPED [2]</b>
Urvalskriterier	Klinisk misstanke och patologisk skintigrafi	Klinisk misstanke med symtom inom 24 timmar
Symtomduration	ER	≤24 tim
Exklusionskriterier	PA kontraindicerad, graviditet, kontrastöverkänslighet	<18 år, PA kontraindicerad, graviditet, s-Kr >260 µmol/L, kontrastöverkänslighet
Antal primärt inkluderade patienter	305	933 (5 587 remitterad för V/Q eller PA, 3 016 berättigade att delta, 1 493 gav tillstånd, 933 randomiserade till obligat PA)
– medelålder (range)	56 år (16–96)	56,1 år (ER)
– könsfördelning (kv/män)	154/151	55/45%
– andel ineliggande	Ineliggande ER	70% ineliggande
Antal sjukhus och typ	4, universitetskliniker	6, universitetskliniker
– rekryteringstid	1981–1984	Jan 1985–sept 1986
Skintigrafisk teknik	Q: 6 projektioner V: xenon (139), Tc-99m aerosol (166)	Q: 8 projektioner V: xenon
– antal ej bedömbara	22 (7%)	2 (2/933; 0,2%)
Kriterier för klinisk sannolikhetsbedömning	Anamnes, status, lungröntgen, Ekg, impedanspletysmografi	Anamnes, status, lungröntgen, Ekg, blodgaser
– förväntad LE prevalens vid hög, möjlig eller låg klinisk sannolikhet	>85%, 10–85%, <10%	≥80%, 20–79%, <20%
Indikation för pulmonalisangiografi	Alla patologisk V/Q (305)	Alla V/Q (endast patologiska enligt Stein 1992 [99])

V/Q = ventilation/perfusionsskintigrafi; PA = pulmonalisangiografi; ER = ej rapporterad; EA = ej applicerbart

<b>PISAPED [72]</b>	<b>Danderydsstudien [21,78]</b>
Klinisk misstanke	Klinisk misstanke via projektengagerad internmedicinare
4,8 dagar (spridning 1–45)	ER
PA kontraindicerad, graviditet, kontrast-överkänslighet, njurinsufficiens	Inneliggande patienter, känd eller misstänkt DVT, PA kontraindicerad
890	269
64 år (15–93) 52/48% 87% inneliggande	64±17 år 65/35% Inga
1, universitetsklinik, nov 1991–april 1995	1, universitetsansluten klinik Sept 1991–feb 1994
Q: 6 projektioner V: ingen ventilation	Q: 8 projektioner V: Tc-99m-technegas
0	0
Anamnes, status, lungröntgen, Ekg, blodgaser 90%, 50%, 10%	Omfattande protokoll för anamnes och status, Ekg >75%, 25–75%, <25%
Alla patologiska V/Q (n=670)	Alla inklusive normala

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 5** fortsättning

	<b>McMaster [49]</b>	<b>PIOPED [2]</b>
Referensmetod	LA, bilateral selektiv	PA, bilat selektiv och förstoring outcome committee ≤12 mån
– intervall mellan V/Q och PA	Inom 72 tim	Inom 24 tim
Pulmonalisangiografi ej utförd	81/283 (29%); – 62 kontraindikation; sjukdom – 4 överkänsl – 2 gravida – 9 vägrade – 4 avbrutna; tekniska fel	178/933 (19%) – 2 suboptimala V/Q – 69 normal V/Q – 7 avbrutna – 100 ej definierade
Pulmonalisangiografi inkonklusiv	29/202 (14%)	24/755 (3,2%)
Facit/primärt inkluderade		
– PA + obduktion	173+2/305	731+0/933
– outcome committee	ER	887/933
LE prevalens		
– inklusive normala V/Q		
– PA + obduktion	EA	251/731 (34%)
– outcome committee	EA	252/887 (28%)
– exklusive normala V/Q		
– PA + obduktion	88/175 (50%)	246/676 (36%)
– outcome committee	ER	247/759 (33%)

V/Q = ventilation/perfusionsskintigrafi; PA = pulmonalisangiografi; ER = ej rapporterad;  
EA = ej applicerbart

<b>PISAPED [72]</b>	<b>Danderydsstudien [21,78]</b>
PA, bilateral selektiv, subselektiv, ballongocklusion med ledning av V/Q, uppföljning 12 mån Oftast inom 24 – max 72 tim	PA, selektiv bilateral (cine), outcome committe 6 mån  Inom 24 tim
257/670 (38%) – 9 dog före PA – 91 kritiskt sjuka – 113 vägrade – 35 tekniska fel – 4 kontrastöverkänsliga – 3 gravida – 2 komplikationer (AV-block)	99/269 (37%) – 15 annan diagnos – 9 kontraindikation – 41 PA ej tillgänglig – 11 protokollavvikelse
27/413 (6,5%)	0
386+4/670 563/670	170+0/269 170/269
EA 347/890 (39%)  236/390 (61%) 347/670 (52%)	51/170 (30%) 53/170 (31%)  51/143 (36%) 53/143 (37%)

**Tabell 6** Prospektiva, konsekutiva lungskintigrafiska studier avseende lungemboli med blindad jämförelse med referensmetod.

Resultat	McMaster [49]	PIOPED [2]
Alla V/Q kategorier	283	931
Hög sannolikhet	EA	13% (124)
PE+	EA	EA
≥1 SE V/Q mismatch	30% (84)	EA
PE–	EA	EA
Alla andra patologiska V/Q	70% (199)	EA
Måttlig (oklar) sannolikhet	EA	39% (364)
Låg sannolikhet	EA	34% (312)
Nära normal och/eller normal	EA	14% (131)
	<b>PA (n=175)</b>	<b>PA (n=731)</b>
Postivt prediktionsvärde för V/Q		
– hög sannolikhet	EA	88% (102/116)
ingen tidigare LE	EA	91% (88/97)
tidigare LE	EA	74% (14/19)
PE+	EA	
– PISA-PED kriterier		EA
– PIOPED bedömd enligt PISA-PED kriterier		71% (197/277)
– PIOPED bedömare		EA
≥1 SE V/Q mismatch	86% (51/59)	EA
+ impedanpletysmografi (VTE)	90% (53/59)	
Måttlig (oklar) sannolikhet	EA	33% (105/322)
Icke hög sannolikhet patol. V/Q	31% (37/116)	EA
Låg sannolikhet	EA	16% (39/238)

V/Q = ventilation/perfusionsskintigrafi; PA = pulmonalisangiografi; SE = segmentekvivalent; ER = ej rapporterad; EA = ej applicerbart; \* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 76–100%; \*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 26–75%; \*\*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 1–25%

<b>PISAPED [72]</b>		<b>Danderydsstudien [21,78]</b>	
890		170	
EA		18% (31)*	
44% (392)		EA	
EA		EA	
31% (278)		EA	
EA		EA	
EA		26% (45)**	
EA		39% (67)***	
25% (220)		16% (27)	
<b>PA + outcome (n=887)</b>	<b>PA (n=390)</b>	<b>PA + outcome (n=563)</b>	<b>PA + outcome (n=170)</b>
87% (103/118)	EA EA EA		94% (29/31) ER ER
EA	92% (217/237)	93% (320/344)	EA
	87% (215/246)	EA	
	EA		EA
30% (104/345)	EA	EA	38% (17/45)**
14% (40/296)	EA EA		EA 10% (7/67)***

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 6** fortsättning

	<b>PA (n=175)</b>	<b>PA (n=731)</b>
PE–	EA	
– PISA-PED kriterier		
– PIOPED enligt PISA-PED		11% (49/446)
– PIOPED bedömare		
Normal/nära normal	EA	9% (5/55)
	<b>McMaster (n=183)</b>	<b>PIOPED (n=887)</b>
Postivt prediktionsvärde för klinisk bedömning		
– hög sannolikhet	79% (60/76)	68% (61/90)
– måttlig sannolikhet	38% (31/81)	30% (170/569)
– låg sannolikhet	15% (4/26)	9% (21/288)
	<b>McMaster (n=175)</b>	<b>PIOPED (n=759 patologiska + 128 normala/ nästan normala V/Q)</b>
Postiva prediktionsvärden för klinisk bedömning + V/Q		
– hög + hög sannolikhet	96%	96% (28/29)
– måttlig + hög sannolikhet	80%	88% (70/80)
– låg + hög sannolikhet	ER	56% (5/9)
– låg + låg sannolikhet	5–9%	4% (4/90)
– alla andra kombinationer	11–71%	16–66% (551)
Frekvens av undersökningar där en kombinerad klinisk och V/Q (exklusive normala) bedömning ger ett postivt prediktionsvärde för LE ≥80% eller ≤10%	41% (72/175)	26% (199/759) [≥90≤10%: 16% (119/759)] [≥80≤20%: 60% (458/759)]

V/Q = ventilation/perfusions skintigrafi; PA = pulmonalisangiografi; SE = segmentekvivalent; ER = ej rapporterad; EA = ej applicerbart; \* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 76–100%; \*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 26–75%; \*\*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 1–25%



<b>PA + outcome (n=887)</b>	<b>PA (n=390)</b>	<b>PA + outcome (n=563)</b>	<b>PA + outcome (n=170)</b>
EA	12% (19/153)	12% (27/219)	EA
	15% (21/144)	EA	
4% (5/128)	EA		0% (0/27)
<b>PISA-PED (n=783 inklusive normal/nästan normala V/Q)</b>		<b>Danderydsstudien (n=170)</b>	
91% (231/255)		81% (21/26)*	
47% (84/179)		36% (25/70)**	
9% (32/349)		9% (7/74)***	
<b>PISAPED (n=563)</b>	<b>Danderydsstudien (n=143 patologiska + 27 normala V/Q)</b>		
99% (222/225)	100% (17/17)		
93 (70/75)	100% (10/10)		
64% (28/44)	50% (2/4)		
3% (4/127)	3% (1/34)		
20–64% (92)	17–100% (78)		
76% (427/563)	45% (64/143)		
[samma resultat för $\geq 90 \leq 10\%$ ]	[samma resultat för $\geq 90 \leq 10\%$ ]		
[ $\geq 80 \leq 20\%$ : 87% (492/563)]	[ $\geq 80 \leq 20\%$ : 80% (115/143)]		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 6** fortsättning

	<b>McMaster (n=175)</b>	<b>PIOPED (n=759 patologiska + 128 normala/ nästan normala V/Q)</b>
Frekvens av undersökningar där en kombinerad klinisk och V/Q (inklusive normala) bedömning ger ett positivt prediktionsvärde för LE	ER	
≥90 eller ≤10%		28% (247/887)
≥80 eller ≤20%		66% (586/887)

V/Q = ventilation/perfusionskintigrafi; PA = pulmonalisangiografi; SE = segmentekvivalent;  
ER = ej rapporterad; EA = ej applicerbart; \* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 76–100%;  
\*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i intervallet 26–75%; \*\*\* Enligt visuell linjär skala (VLS) i  
intervallet 1–25%

---

**PISAPED**  
**(n=563)**

**Danderydsstudien**  
**(n=143 patologiska +**  
**27 normala V/Q)**

---

ER

54% (91/170)  
84% (142/170)

---

**Tabell 7** Inter/intraobserver variationer vid tolkning av lungskintigrafier i prospektiva konsekutiva studier avseende diagnostisk säkerhet vid akut symtomatisk lungembolism.

Skintigrafisk kategori	McMaster [49] n=305	PIOPED* [2,125] PAP n=931	[72] PAP+APAD n=931+556= n=1 487	PISAPED [21] n=890
Hög	EA	95%	87%	EA
Måttlig (oklar)	EA	75%	58%	EA
Låg	EA	70%	75%	EA
Mycket låg	EA	92%	89%	EA
Normal	EA	94%		EA
Alla kategorier				EA 0,73 (kappavärde för 6 blindade bedömare)

EA = ej applicerbart; \* två oberoende blindade granskare; \*\* tre oberoende blindade granskare (A, B, C) utförde vardera två separata granskningar med 6 månaders intervall enligt modifierade PIOPED-kriterier [58]

---

**Danderyd 1997\*\*****n=170****Alla skintigrafiska kategorier**

---

	<b>Kappa</b>	<b>95% KI</b>
Interobserver:		
1:a granskning A/B/C	0,49	0,44; 0,54
2:a granskning A/B/C	0,36	0,31; 0,41
Intraobserver:		
A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>	0,62	0,51; 0,73
B <sub>1</sub> /B <sub>2</sub>	0,52	0,42; 0,62
C <sub>1</sub> /C <sub>2</sub>	0,54	0,44; 0,64

---

**Tabell 8** Uppföljning av patienter med normal skintigrafi som enda undersökningsmetod och vilka inte behandlats med antikoagulantia.

Författare, år	Studie	F/U mån.	Antal/ alla	M/K	Ålder år
Garg 1999 [31]	R	6	46/57	96/4%	63 (38–78)
Kipper 1982 [62]	R	30 (2–97)	68/72	93/7%	51 (22–80)
van Beek 1995 [115]	P	6	113/114	40/60%	48 (18–90)

P = prospektiv; R = retrospektiv; F/U = uppföljningstid; M/K = män/kvinnor;  
ER = ej rapporterat

	<b>Skint antal proj</b>	<b>LE</b>	<b>DVT</b>	<b>Fatal</b>	<b>Dödlighet under uppföljning</b>	<b>Obduktion</b>	<b>Anmärkning</b>
	ER	0	0	0	4	1	5 exkluderade behandlades pga trombos eller flimmer 6 inte uppföljda
	minst 4	1	0	0	6	3	33 hjärtsjuka 12 nyligen genomgått kirurgi/immobilisering
	6	0	0	0	0	0	43 patienter var inneliggande 1 inte uppföljd





# Bilaga: fördefinierade skintigrafi-kriterier vid prospektiva studier

---

## Ursprungliga PIOPED-kriterier [2]

### Hög sannolikhet

- 1)  $\geq 2$  stora ( $>75$  procent av ett segment) segmentella perfusionsdefekter utan korresponderande ventilation eller lungröntgenabnormitet *eller* avsevärt större än en antingen matchande ventilation eller lungröntgenabnormitet.
- 2)  $\geq 2$  måttligt stora ( $\geq 25$  procent och  $\leq 75$  procent av ett segment) perfusionsdefekter utan matchande ventilation eller lungröntgenabnormitet *och* 1 stor mismatchande segmentdefekt.
- 3)  $\geq 4$  måttligt stora segmentella perfusionsdefekter utan ventilation eller lungröntgenabnormaliteter.

*Sammanfattning:*  $\geq 2$  SE (segmentekvivalent) V/Q mismatch.

### Intermediär (obestämbar) sannolikhet

- 1) Fynd som ej faller inom kategorierna för normal, mycket låg, låg eller hög sannolikhet.
- 2) Fynd som ligger i gränsområdet till hög eller låg sannolikhet.
- 3) Fynd som är svåra att kategorisera som hög eller låg.

*Sammanfattning:*  $>0,5 < 2$  SE V/Q mismatch  
 $>4$  SE V/Q match  
Alla SE Q/CXR match oavsett storlek.

## Låg sannolikhet

- 1) Icke-segmentella perfusionsdefekter (t ex mycket små vätskeutgjutningar som orsakar avplaning av pleurasinus, hjärtförstoring, vidgad aorta, förstorade hili, breddökad mediastinum och högtstående diafragma-valv).
- 2) En måttligt stor mismatchad segmentell perfusionsdefekt med normal lung-röntgen.
- 3) Perfusionsdefekt med en avsevärt större förändring på lung-röntgen.
- 4) Stora eller måttligt stora perfusionsdefekter som engagerar fyra segment eller mindre i en lunga *eller* tre segment eller mindre i en lungregion med lika stor eller större matchande ventilationsdefekt och lung-röntgen, antingen normal eller med förändringar, som är avsevärt mindre än perfusionsdefekterna.
- 5) >3 små (<25 procent av ett segment) segmentella perfusionsdefekter med normal lung-röntgen.

*Sammanfattning:* Icke-segmentella Q-defekter,  
0,5 SE V/Q mismatch,  
Alla Q-defekter >>CXR-förändring,  
≤4 SE V/Q match,  
>3 x 0,25 SE Q/CXR mismatch.

## Mycket låg sannolikhet

≤3 små segmentella perfusionsdefekter med normal lung-röntgen.

*Sammanfattning:* ≤3 x 0,25 SE Q/CXR mismatch.

## **Normal**

- 1) Inga synliga perfusionsdefekter.
- 2) Perfusionen följer exakt konturen av lungorna som de ter sig på lungröntgen ("defekter" motsvarande hilus och aorta kan ses, ventilationen och lungröntgen kan vara patologisk).

## **PISAPED kriterier [72]**

### **Abnormitet förenlig med lungemboli (PE+)**

En eller flera kilformade perfusionsdefekter med eller utan matchande förändringar på lungröntgen. Kilformade områden med hyperperfusion ses ofta samtidigt.

### **Abnormitet ej förenlig med lungemboli (PE-)**

En eller flera icke kilformade perfusionsdefekter med eller utan matchande förändringar på lungröntgen. Kilformade områden med hyperperfusion ses sällan samtidigt.

### **Nästan normal**

Perfusionsdefekter som är mindre eller lika i storlek och form med följande lungröntgenologiska abnormiteter: hjärtförstoring; breddökad aorta, hilus och mediastinum; högtstående diafragma; utfylld pleurasinus; pleural förtjockning; ansamling av vätska i interlobära fissurer.

## **Normal**

Inga perfusionsdefekter av något slag.

## Danderydsstudien

### Reviderade PIOPED-kriterier [21,58]

- 1) En måttligt stor mismatchad segmentell perfusionsdefekt med normal lungröntgen (0,5 SE V/Q mismatch) har överförts från låg till intermediär sannolikhet.
- 2) Icke-segmentella perfusionsdefekter har överförts från låg till mycket låg sannolikhet.
- 3) Normal och mycket låg sannolikhet har bildat en kategori.

### VLS-kriterier [22,58,78]

Efter tolkning enligt reviderade PIOPED-kriterier [58] har i direkt anslutning en fri subjektiv bedömning enligt en visuell linjärskala (VLS).

## Referenser

1. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. American Heart Association Monography Number 39. The American Heart Association Inc, New York, 1973.
2. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753-9.
3. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. *Thorax* 1997;52 Suppl 4:S1-24.
4. Alderson PO, Biello DR, Gottschalk A, et al. Tc-99m-DTPA aerosol and radioactive gases compared as adjuncts to perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1984;153:515-21.
5. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987;164:297-312.
6. Anderson DR, Lensing AW, Wells PS, et al. Limitations of impedance plethysmography in the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1993;118:25-30.
7. Armas R. Large reverse mismatch associated with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 1994;19:910-1.
8. Balan KK, Nagra RS, Smith ML, Critchley M. Arterial oxygen saturation in patients undergoing perfusion lung scanning with <sup>99</sup>Tcm-labelled macroaggregates of human serum albumin. *Nucl Med Commun* 1991;12:805-9.
9. Barrington SF, O'Doherty MJ. Is perfusion lung scanning hazardous in pulmonary hypertension? *Nucl Med Commun* 1995;16:125-7.
10. Bateman NT, Coakley AJ, Croft DN, Lyall JR. Ventilation-perfusion lung scans for pulmonary emboli. Accuracy of reporting. *Eur J Nucl Med* 1977;2:201-3.
11. Bernard EJ, Nour R, Butler SP, Quinn RJ. Incidence of pulmonary embolism in single segmental mismatch on lung scanning. *J Nucl Med* 1994;35:1928-31.
12. Biello DR, Mattar AG, McKnight RC, Siegel BA. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1979;133:1033-7.
13. Biello DR. Radiological (scintigraphic) evaluation of patients with suspected pulmonary thromboembolism. *JAMA* 1987;257:3257-9.
14. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1041-7.
15. Bomanji J, Alawadhi H, Beale A, et al. Clinical outcomes of patients with suspected pulmonary embolism using <sup>99</sup>Tcm-Technegas as a ventilatory agent for lung scanning. *Nucl Med Commun* 1992;13:467-77.
16. Brandstetter RD, Naccarato E, Sperber RJ, et al. Normal lung perfusion scan with extensive thromboembolic disease. *Chest* 1987;92:565-7.

17. Burch WM. Evidence for the long-term biological distribution of Technegas particles. *Nucl Med Commun* 1993;14: 559-61.
18. Caride VJ, Puri S, Slavin JD, et al. The usefulness of the posterior oblique views in perfusion lung imaging. *Radiology* 1976; 121:669-71.
19. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981;70: 17-22.
20. Child JS, Wolfe JD, Tashkin D, Nakano F. Fatal lung scan in a case of pulmonary hypertension due to obliterative pulmonary vascular disease. *Chest* 1975; 67:308-10.
21. Christiansen F, Nilsson T, Mare K, Carlsson A. Observer agreement and accuracy for lung scintigraphy: a comparison with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 1997;18:112-7.
22. Christiansen F, Nilsson T, Mare K, Carlsson A. Adding a visual linear scale probability to the PIOPED probability of pulmonary embolism. *Acta Radiol* 1997; 38:458-63.
23. Cook G, Clarke SE. An evaluation of Technegas as a ventilation agent compared with krypton-81 m in the scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1992;19:770-4.
24. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;18:897-906.
25. DeNardo GL, Goodwin DA, Ravasini R, Dietrich PA. The ventilatory lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1970;282: 1334-6.
26. Dworkin HJ, Smith JR, Bull FE. Reaction after administration of macro-aggregated albumin for a lung scan. *N Engl J Med* 1966;275:376.
27. Epstein J, Taylor A, Alazraki N, Coel M. Acute pulmonary embolus associated with transient ventilatory defect: Case report. *J Nucl Med* 1975; 16:1017-20.
28. Ernst H, Iglauer E, Kronschwitz H, et al. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Therapi von Lungentumore mit Hilfe radioaktiver Glod-Kohle. *Strahlentherapie* 1958;107:382.
29. Fisher RE, Scott JA, Palmer EL. Neural networks in ventilation-perfusion imaging. *Radiology* 1996;198:699-706.
30. Gabor FV, Datz FL, Christian PE. Image analysis and categorization of ventilation-perfusion scans for the diagnosis of pulmonary embolism using an expert system. *J Nucl Med* 1994;35:797-802.
31. Garg K, Sieler H, Welsh CH, et al. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172: 1627-31.
32. Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1930-3.

33. Goldstein HA, Alavi A, Greenberg A, Ring E. Ventilation abnormalities in pulmonary embolus. *J Nucl Med* 1982; 23:42.
34. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram – prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-42.
35. Gottschalk A, Juni JE, Sostman HD, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Data collection and tabulation. *J Nucl Med* 1993;34: 1109-18.
36. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34: 1119-26.
37. Gottschalk A. New criteria for ventilation-perfusion lung scan interpretation: a basis for optimal interaction with helical CT angiography. *Radiographics* 2000;20: 1206-10.
38. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, et al. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *Q J Med* 1990;77: 1135-50.
39. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG. Lung scan reports: interpretation by clinicians. *Nucl Med Commun* 1993;14: 989-94.
40. Gutnik LM. Pulmonary embolus with a normal ventilation perfusion lung scan: case report. *S D J Med* 1983;36:17-9.
41. Hartmann IJ, Hagen PJ, Stokkel MP, et al. Technegas versus (81m)Kr ventilation-perfusion scintigraphy: a comparative study in patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2001;42:393-400.
42. Heck LL, Duley JW, Jr. Statistical considerations in lung imaging with <sup>99m</sup>Tc albumin particles. *Radiology* 1974;113: 675-9.
43. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic out-patients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-9.
44. Hoey JR, Farrer PA, Rosenthal LJ, Spengler RF. Interobserver and intra-observer variability in lung scan reading in suspected pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 1980;5:508-13.
45. Holst H, Astrom K, Jarund A, et al. Automated interpretation of ventilation-perfusion lung scintigrams for the diagnosis of pulmonary embolism using artificial neural networks. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:400-6.
46. Holst H, Mare K, Jarund A, et al. An independent evaluation of a new method for automated interpretation of lung scintigrams using artificial neural networks. *Eur J Nucl Med* 2001;28:33-8.
47. Hricak H, Marks DS, Eylar WR. Ventilatory abnormalities induced by pulmonary embolus: demonstration by V/Q studies. *J Nucl Med* 1979;20:638.

48. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986;314:823-8.
49. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88: 819-28.
50. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988; 148:838-44.
51. Hull RD, Raskob GE. Low-probability lung scan findings: a need for change. *Ann Intern Med* 1991;114:142-3.
52. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-97.
53. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Brant RF. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995;155:1845-51.
54. Jacobson AF, Patel N, Lewis DH. Clinical outcome of patients with intermediate probability lung scans during six-month follow-up. *J Nucl Med* 1997;38: 1593-6.
55. James JM, Herman KJ, Lloyd JJ, et al. Evaluation of 99Tcm Technegas ventilation scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Br J Radiol* 1991;64:711-9.
56. James JM, Lloyd JJ, Leahy BC, et al. 99Tcm-Technegas and krypton-81m ventilation scintigraphy: a comparison in known respiratory disease. *Br J Radiol* 1992;65:1075-82.
57. James JM, Lloyd JJ, Leahy BC, et al. The incidence and severity of hypoxia associated with 99Tcm Technegas ventilation scintigraphy and 99Tcm MAA perfusion scintigraphy. *Br J Radiol* 1992; 65:403-8.
58. Juni JE, Alavi A. Lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: the emperor redressed. *Semin Nucl Med* 1991;21:281-96.
59. Kahn D, Bushnell DL, Dean R, Perlman SB. Clinical outcome of patients with a 'low probability' of pulmonary embolism on ventilation-perfusion lung scan. *Arch Intern Med* 1989;149:377-9.
60. Kember PG, Euinton HA, Morcos SK. Clinicians' interpretation of the indeterminate ventilation-perfusion scan report. *Br J Radiol* 1997;70:1109-11.
61. Kessler RM, McNeil BJ. Impaired ventilation in a patient with angiographically demonstrated pulmonary emboli. *Radiology* 1975;114:111-2.
62. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, Ashburn WL. Longterm follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. Perfusion scans in embolic suspects. *Chest* 1982;82:411-5.
63. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991;230:333-9.



64. Lee ME, Biello DR, Kumar B, Siegel BA. "Low-probability" ventilation-perfusion scintigrams: clinical outcomes in 99 patients. *Radiology* 1985;156:497-500.
65. Lemb M, Oei TH, Eifert H, Gunther B. Technegas: a study of particle structure, size and distribution. *Eur J Nucl Med* 1993;20:576-9.
66. Lensing AW, van Beek EJ, Demers C, et al. Ventilation-perfusion lung scanning and the diagnosis of pulmonary embolism: improvement of observer agreement by the use of a lung segment reference chart. *Thromb Haemost* 1992;68:245-9.
67. Lewis DH, Kott B, Jacobson AF. Single-photon emission tomography imaging of the chest. *Respir Care* 2001;46:940-5.
68. Magnussen JS, Chicco P, Palmer AW, et al. Variability of perceived defect size in virtual lung scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:361-5.
69. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447-52.
70. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg* 1986;121:754-7.
71. McNeil BJ. Ventilation-perfusion studies and the diagnosis of pulmonary embolism: concise communication. *J Nucl Med* 1980;21:319-23.
72. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
73. Morrell NW, Nijran KS, Jones BE, et al. The underestimation of segmental defect size in radionuclide lung scanning. *J Nucl Med* 1993;34:370-4.
74. Moser KM. Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:829-52.
75. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
76. Mare K, Nilsson T, Carlsson A. Danderydsstudien – Resultat av lung-scintigrafi. *Svensk Förening för Medicinsk Radiologi. Förhandlingar* 1996, nr 33, 11-16.
77. Nilsson T, Turén J, Billstrom A, et al. Validity of pulmonary cine arteriography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1999;9:276-80.
78. Nilsson T, Mare K, Carlsson A. Value of structured clinical and scintigraphic protocols in acute pulmonary embolism. *J Intern Med* 2001;250:213-8.
79. Nyman U, Mare K, Hellekant C. [Diagnosis of acute pulmonary embolism. Time for change!]. *Läkartidningen* 1994; 91:1933-6.
80. Palla A, Tumeh SS, Nagel JS, et al. Detection of pulmonary perfusion defects by single photon emission computed tomography (SPECT). *J Nucl Med Allied Sci* 1988;32:27-32.
81. Patil S, Henry JW, Rubenfire M, Stein PD. Neural network in the clinical diagnosis of acute pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1685-9.

82. Peltier P, De Faucal P, Chetanneau A, Chatal JF. Comparison of technetium-99m aerosol and krypton-81m in ventilation studies for the diagnosis of pulmonary embolism. *Nucl Med Commun* 1990;11:631-8.
83. Perol M, Brun P, Arnouk H, et al. [Bronchospasm disclosing pulmonary embolism]. *Rev Pneumol Clin* 1990;46:225-8.
84. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512-6.
85. Peters AM, Gordon I, Kaiser AM, et al. Spontaneous abrupt changes in the distribution of ventilation: a cause for apparent mismatching on ventilation/perfusion scintigraphy. *Br J Radiol* 1989;62:536-43.
86. Rajendran JG, Jacobson AF. Review of 6-month mortality following low-probability lung scans. *Arch Intern Med* 1999;159:349-52.
87. Renowden SA, Dunne JA, Hayward MW. Changes in arterial oxygen saturation during isotope perfusion scans using human macroaggregates of albumin. *Nucl Med Commun* 1991;12:959-63.
88. Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes. *Ann Intern Med* 1977;87:775-81.
89. Rosen JM, Palestro CJ, Markowitz D, Alderson PO. Significance of single ventilation/perfusion mismatches in krypton-81m/technetium-99m lung scintigraphy. *J Nucl Med* 1986;27:361-5.
90. Sandler MS, Velchik MG, Alavi A. Ventilation abnormalities associated with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 1988;13:450-8.
91. Scott JA, Palmer EL. Neural network analysis of ventilation-perfusion lung scans. *Radiology* 1993;186:661-4.
92. Scott JA, Fisher RE, Palmer EL. Neural networks in ventilation-perfusion imaging. Part II. Effects of interpretive variability. *Radiology* 1996;198:707-13.
93. Scott JA. Using artificial neural network analysis of global ventilation-perfusion scan morphometry as a diagnostic tool. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:943-8.
94. Senden TJ, Moock KH, Gerald JF, et al. The physical and chemical nature of technegas. *J Nucl Med* 1997;38:1327-33.
95. Shaheen MZ, Windebank WJ. Testing for pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1047-8.
96. Smith R, Maher JM, Miller RI, Alderson PO. Clinical outcomes of patients with suspected pulmonary embolism and low-probability aerosol-perfusion scintigrams. *Radiology* 1987;164:731-3.
97. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193:103-7.
98. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography

- and refinement of criteria for interpretation. *Radiology* 1986;159:383-90.
99. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
100. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, et al. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:1239-41.
101. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Mismatched vascular defects. An easy alternative to mismatched segmental equivalent defects for the interpretation of ventilation/perfusion lung scans in pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1468-71.
102. Stein PD, Relyea B, Gottschalk A. Evaluation of individual criteria for low probability interpretation of ventilation-perfusion lung scans. *J Nucl Med* 1996;37:577-81.
103. Stjernholm MR, Landis GA, Marcus FI, et al. Perfusion and ventilation radioisotope lung scans in stenosis of the pulmonary arteries and their branches. *Am Heart J* 1969;78:37-42.
104. Strong JC, Agnew JE. The particle size distribution of technegas and its influence on regional lung deposition. *Nucl Med Commun* 1989;10:425-30.
105. Sullivan DC, Coleman RE, Mills SR, et al. Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria. *Radiology* 1983;149:803-7.
106. Sullivan PJ, Burke WM, Burch WM, Lomas FE. A clinical comparison of Technegas and xenon-133 in 50 patients with suspected pulmonary embolus. *Chest* 1988;94:300-4.
107. Swayne LC, Cantor RE. Transient bronchoconstriction associated with angiographically proven pulmonary embolus. *Clin Nucl Med* 1985;10:418-21.
108. Taplin GV, Johnson DE, Dore EK, et al. Suspensions of radioalbumin aggregates for photoscanning the liver, spleen, lung and other organs. *J Nucl Med* 1964;5:259-75.
109. Tetalman MR, Hoffer PB, Heck LL, et al. Perfusion lung scan in normal volunteers. *Radiology* 1973;106:593-4.
110. Tourassi GD, Floyd CE, Sostman HD, Coleman RE. Acute pulmonary embolism: artificial neural network approach for diagnosis. *Radiology* 1993;189:555-8.
111. Tourassi GD, Floyd CE, Sostman HD, Coleman RE. Artificial neural network for diagnosis of acute pulmonary embolism: effect of case and observer selection. *Radiology* 1995;194:889-93.
112. Wagner HN, Sabiston DCJ, McAfee JG, et al. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *JAMA* 1964;271:377-84.
113. van Beek EJ, Tiel-van Buul MM, Buller HR, et al. The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1993;20:173-81.
114. van Beek EJ, Tiel-Van Buul MM, Hoefnagel CA, et al. Reporting of perfusion/ventilation lung scintigraphy using an anatomical lung segment chart: a prospective study. *Nucl Med Commun* 1994;15:746-51.

115. van Beek EJ, Kuyler PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
116. Vanninen E, Tenhunen-Eskelinen M, Mussalo H, et al. Are three-dimensional surface-shaded SPET images better than planar and coronal SPET images in the assessment of regional pulmonary perfusion? *Nucl Med Commun* 1997;18:423-30.
117. Webber MM, Gomes AS, Roe D, et al. Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:975-81.
118. Velchik MG, Tobin M, McCarthy K. Nonthromboembolic causes of high-probability lung scans. *Am J Physiol Imaging* 1989;4:32-8.
119. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasonography in outpatients with clinically suspected deep vein thrombosis. A two centre paired-design prospective trial. *Thromb Haemost* 1995;74:1423-7.
120. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
121. Williams JO. Death following injection of lung scanning agent in a case of pulmonary hypertension. *Br J Radiol* 1974;47:61-3.
122. Vincent WR, Goldberg SJ, Desilets D. Fatality immediately following rapid infusion of macroaggregates of <sup>99m</sup>Tc albumin (MAA) for lung scan. *Radiology* 1968;91:1180-4.
123. Wolfe TR, Hartsell SC. Pulmonary embolism: making sense of the diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med* 2001;37:504-14.
124. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low- or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994;154:2737-41.
125. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.