

Άρθρο Ανασκόπησης

Μελέτη της Αθηρωματικής Πλάκας με το Ενδοστεφανιαίο Υπερηχογράφημα

ΗΛΙΑΣ Α. ΣΑΝΙΔΑΣ¹, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ¹, ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ¹,
STEPHANE CARLIER², GEORGE SYROS², GEORGE DANGAS², ΧΡΗΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² New York-Presbyterian Hospital / Columbia University Medical Center, New York, USA

Λέξεις ευρετηρίου:
**Ενδοστεφανιαίο
υπερηχογράφημα,
ευάλωτη
αθηρωματική
πλάκα, επεμβατική
καρδιολογία.**

Κύριος στόχος του άρθρου είναι η ανασκόπηση των πρόσφατων διεθνών και Ελληνικών μελετών, που αφορούν την ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και τη μελέτη αυτής, μέσω νέων τεχνικών και μεθόδων, οι οποίες έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
1 Φεβρουαρίου 2008
Ημερ. αποδοχής:
28 Μαΐου 2008

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Θεόδωρος Γ.
Παπαϊωάννου

Ιακ. Πατάσου 13
Ν. Κνυφέλη,
113 63 Ν. Κνυφέλη,
Αθήνα
e-mail:
theopap@mail.ntua.gr

Η αυξανόμενη επίπτωση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου στο σύγχρονο κόσμο, οδηγεί στη λογική πρόβλεψη ότι η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος θα καταστεί η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως έως το 2020.¹ Η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη φυσική εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και των επιπλοκών της είναι απαραίτητη, ώστε να αναπτυχθούν στο μέλλον αποτελεσματικότερες στρατηγικές προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης. Η χρήση των εργαλείων απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας μέσω του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος (Intravascular ultrasound - IVUS) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε μεγάλο πλήθος κλινικών και πειραματικών μελετών.

Εισαγωγή

Η αγγειογραφία αποτελεί τη συχνότερη μέθοδο απεικόνισης για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου για περισσότερο από τέσσερις δεκαετίες. Η διαδεδομένη κλινική χρήση της, έχει οδηγήσει τους ασθενείς σε πληθώρα επωφελών ιατρι-

κών επεμβατικών θεραπειών. Ενώ ο αριθμός των στεφανιαίων αρτηριών που πάσχουν είναι δείκτης που προβλέπει την κλινική έκβαση της νόσου,² εντούτοις η στεφανιογραφία δεν προσφέρει ικανοποιητικές προγνωστικές πληροφορίες για μελλοντικά ισχαιμικά συμβάματα.

Ειδικότερα, προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η στεφανιογραφία που επιτελείται μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποκαλύπτει μόνο ήπιες ή μετρίου βαθμού ένοχες βλάβες στους περισσότερους από τους μισούς ασθενείς.³ Τέτοια συμπεράσματα έχουν οδηγήσει στη σκέψη ότι τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα είναι αποτέλεσμα του πόσο «ευάλωτη» είναι μία αθηρωματική πλάκα στο να υποστεί ρήξη και εξαρτώνται λιγότερο από το βαθμό της στένωσης του αυλού.⁴

Είναι γνωστό πως η ρήξη των στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών και η επακόλουθη θρόμβωση είναι η κύρια αιτία των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. Οι βασικοί μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τη διάσπαση της αθηρωματικής πλάκας είναι η ρήξη της ινώδους κάψας που καλύπτει ένα λιπώδη πυρήνα

και η αποψύλωση και διάβρωση της επιφάνειας του ενδοθηλίου.⁵

Οι παράγοντες που καθορίζουν την αστάθεια και την πιθανότητα ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας είναι κυρίως η προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων και η αποδυνάμωση της ινώδους κάψας. Παράλληλα, εξίσου σημαντικοί θεωρούνται ο ρόλος της φλεγμονής και της συσσώρευσης μακροφάγων σε συνδυασμό με την αποδόμηση του κολλαγόνου και την ανεπαρκή επιθηλιοποίηση.

Η στεφανιογραφία παρέχει μια δισδιάστατη εικόνα του αυλού της αρτηρίας, ενώ δεν απεικονίζει το αρτηριακό τοίχωμα στο οποίο και βρίσκεται το μεγαλύτερο μέρος της πλάκας. Επίσης, ανιχνεύει τις ενδοαυλικές στενώσεις που εκφράζονται αναλογικά προς τη διάμετρο του αυλού ενός φαινομενικά υγιούς τμήματος αναφοράς, στο οποίο όμως μπορεί στην πραγματικότητα να υπάρχει αθηρωματική πλάκα. Κατά συνέπεια, η στεφανιογραφία συχνά υποτιμά το ποσοστό της ενδοαυλικής στένωσης και δεν εκτιμά το μέγεθος της πλάκας αυτής καθευτής.⁶

Παρά τον περιορισμό αυτό, η ποσοτική στεφανιογραφία (QCA) έχει υιοθετηθεί από διάφορους ερευνητές για την αξιολόγηση της θεραπείας στο ποσοστό προόδου της αποφρακτικής νόσου.⁷ Επομένως, η αδυναμία της στεφανιογραφίας να μας δώσει έναν ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό του αθηρωματικού φορτίου περιορίζει τη χρησιμότητά της στην έρευνα των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της αθηροσκλήρυνσης.

Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα

Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα προσφέρει σε πραγματικό χρόνο εικόνες των στεφανιαίων αρτηριών με υψηλή ανάλυση. Ως διαγνωστικό εργαλείο απεικόνισης, παρέχει με ακρίβεια εικόνες της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας.

Η αρχή λειτουργίας του IVUS βασίζεται στις εξής γενικές αρχές:

- μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας σε ηχητικά κύματα μέσω πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων
- εκπομπή και ανίχνευση των ανακλώμενων από τους ιστούς ηχητικών κυμάτων μέσω ενός μορφομετατροπέα
- η ενέργεια των ηχητικών κυμάτων μετατρέπεται σε ηλεκτρική ενέργεια
- η ηλεκτρική ενέργεια ενισχύεται, επεξεργάζεται και μετατρέπεται σε εικόνα
- η εικόνα αυτή προβάλλεται στην οθόνη του ηλε-

κτρονικού υπολογιστή του μηχανήματος και μπορεί να αναλυθεί και να αποθηκευτεί.

Πρόσφατα, οι νέες εξελίξεις στην επεξεργασία του πρωτογενούς σήματος του IVUS (radiofrequency signal) σε δεύτερο χρόνο, προσφέρουν βελτιωμένες μεθόδους για τον καθορισμό της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας.

Το IVUS παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας των στενώσεων, υπολογισμού της διαμέτρου του αγγείου καθώς και τον ακριβή καθορισμό των ορίων της αθηρωματικής πλάκας.⁸ Γι' αυτό το λόγο, το IVUS αρχικά συνέβαλε σημαντικά στον σχεδιασμό και στην καθοδήγηση των διαδερμικών επεμβάσεων και στην αναγνώριση των πιθανών επιπλοκών τους.⁹⁻¹¹

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος

Σήμερα, λαμβάνουμε μεγάλης ευκρίνειας εικόνες του αυλού και ολόκληρου του αρτηριακού τοιχώματος με καθετήρες υψηλής συχνότητας (30-40 MHz και πρόσφατα των 45 MHz). Το IVUS πρέπει να γίνεται μετά από τη χορήγηση αντιπηκτικών και ενδοφλέβιων νιτροδών φαρμάκων για να αποφευχθεί ο αγγειόσπασμος. Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το IVUS μπορεί να γίνει με απόλυτη ασφάλεια με μικρή επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως του τοπικού αγγειόσπασμου) της τάξεως του 1%.^{12,13}

Παρά τη χρησιμότητα της υπερηχογραφικής απεικόνισης στην κατανόηση της δομής και της λειτουργίας των στεφανιαίων αρτηριών πρέπει να επισημανθούν διάφοροι σημαντικοί περιορισμοί. Το IVUS συνεπάγεται μια επεμβατική διαδικασία. Κατά συνέπεια, τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών στις οποίες χρησιμοποιείται το IVUS μπορούν μόνο να εφαρμοστούν στον ασθενή με στεφανιαία νόσο που υπόκειται σε αιματηρό έλεγχο. Η συμβατική απεικόνιση μέσω του IVUS παρέχει έναν περιορισμένο χαρακτηρισμό της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας. Ο βαθμός της ανάλυσης της εικόνας θα πρέπει να ενισχυθεί σημαντικά για να αξιολογήσει με ακρίβεια τις τμηματικές αλλαγές στα συστατικά της πλάκας. Δυστυχώς το συμβατικό IVUS με απεικόνιση στη γκρι κλίμακα είναι ανίκανο να αξιολογήσει τα ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που σχετίζονται με τη ρήξη ευάλωτων πλακών και είναι τα ακόλουθα: ένας μεγάλος και πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας, μια λεπτή και φλεγμαίνουσα πλούσια σε μακροφάγα ινώδης κάψα

που καλύπτει το νεκρωτικό πυρήνα και νεοαγγείωση (αγγειογένεση με μικροαγγεία).^{5,14,15} Ενώ οι Yamagishi et al πρότειναν ότι οι μεγάλες έκκεντρες πλάκες που περιέχουν μια επιφανειακή υπερηχογενή περιοχή στο IVUS παρουσιάζουν έναν αυξημένο κίνδυνο για μελλοντική ρήξη,¹⁶ οι Prati et al ανέφεραν ότι η συμφωνία για την ηχογενή απεικόνιση μιας περιοχής από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές ήταν μόνο 0.68 και ότι η ευαισθησία για την ανίχνευση μιας ιστολογικά αποδεδειγμένης δεξαμενής λιπιδίων ήταν μόνο 65%.¹⁷

Επίσης, το συμβατικό IVUS, δεν μπορεί να αξιολογήσει τα ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των αθρωματικών πλακών που σχετίζονται με τη ρήξη τους και έχει σημαντικούς περιορισμούς στο να διακρίνει για παράδειγμα ινώδεις από λιπώδεις αθρωματικές πλάκες.^{18,19} Η προσοχή λοιπόν έχει εστιαστεί πλέον στη σύνθεση της αθρωματικής πλάκας και στη σχέση της με την πιθανότητα ρήξης αυτής.

Από την απεικόνιση στη γκρι κλίμακα του IVUS στην επεξεργασία του σήματος ραδιοσυχνότητας

Η συμβατική απεικόνιση με το IVUS παρέχει μόνο μια αδρή διάκριση μεταξύ των λιπιδίων, του ινώδους ιστού και του ασβεστίου. Η επεξεργασία του σήματος ραδιοσυχνότητας (radiofrequency signal) του IVUS αποτελεί μια νέα μέθοδο για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό της σύνθεσης της αθρωματικής πλάκας. Οι νέες τεχνολογικές προόδους στην ανάλυση του σήματος ραδιοσυχνότητας του IVUS (radiofrequency backscatter with IVUS) παρέχουν μια δυνατότητα για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συστατικών της αθρωματικής πλάκας.²⁰

Μια συμβατική εικόνα του IVUS στην κλίμακα του γκρι διαμορφώνεται από την κωδικοποίηση του εύρους της ηχογένειας του σήματος ραδιοσυχνότητας (RF), το οποίο ανακλάται από τους ιστούς. Τα χαμηλής ηχογένειας σήματα κωδικοποιούνται ως σκούρα, γκρι ή μαύρα, ενώ τα υψηλής ηχογένειας σήματα κωδικοποιούνται ως ανοιχτόχρωμα, γκρι ή άσπρα. Όλες οι πληροφορίες συχνότητας και φάσης χάνονται κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας. Προκειμένου να καταγραφούν όλες οι διαφορετικές μορφές των υπερηχογραφικών σημάτων, είναι απαραίτητο να γίνει μια φασματοσκοπική ανάλυση. Αυτές οι πρόσθετες πληροφορίες μπορούν να υπολογιστούν από το σήμα ραδιοσυχνότητας χρησιμοποιώντας εργαλεία όπως ο μετασχηματισμός κατά Fourier ή η αυτοανάδρομη διαμόρφω-

ση.²¹ Το φάσμα πρέπει πρώτα να ομαλοποιηθεί και έπειτα να αναλυθεί παρέχοντας διάφορες παραμέτρους.²² Ο συνδυασμός αυτών των παραμέτρων στην προσπάθεια να παρουσιαστεί ένας υπερηχογραφικός χαρακτηρισμός των ιστών περιγράφηκε αρχικά κατά τη διάρκεια των εξετάσεων του ματιού και των κοιλιακών οργάνων.²³ Διάφοροι ερευνητές στηρίχθηκαν σε αυτήν την ιδέα προκειμένου να επιτύχουν τον ιστοικό χαρακτηρισμό των πλακών μέσω του IVUS. Έτσι, έγινε δυνατός ο διαχωρισμός μεταξύ των διαφορετικών πυκνοτήτων του ινώδους ιστού, όπως επίσης και ο διαχωρισμός λιπιδίων από άλλους τύπους πλακών εφαρμόζοντας την ειδική αυτή ανάλυση.

Χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση των αθρωματικών πλακών βάσει των κριτηρίων του American Heart Association, οι Stahr et al σύγκριναν την ανάλυση ραδιοσυχνότητας του IVUS με την ιστολογία σε 32 αθρωματικές στεφανιαίες αρτηρίες.²⁴ Οι πιο σύνθετες και επιπλεγμένες βλάβες παρουσίασαν υψηλότερη ισχύ σήματος σε όλες τις συχνότητες σε σχέση με τις πρώιμες ή ενδιάμεσες βλάβες. Η διάκριση με αυτή τη μέθοδο είχε ευαισθησία 93% και ειδικότητα 79%. Αντιθέτως, στην ανάλυση που έγινε με το συμβατικό IVUS η διάκριση αυτή ήταν πολύ δύσκολη: η καλύτερη ευαισθησία για τη διάγνωση πρώιμων και ενδιάμεσων βλαβών επιτεύχθηκε μόνο για τις «μαλακές» πλάκες και ήταν 63% ενώ η ειδικότητα ήταν 73%.

Πρώιμες αναφορές έχουν περιγράψει μια μείωση των λιποειδικών συστατικών και μια αύξηση του ινώδους ιστού μετά από θεραπεία με στατίνες.²⁵ Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η αξονική τομογραφία (computerized tomography)²⁶ και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging)²⁷ παρέχουν μερική μόνο ανάλυση της σύνθεσης της αθρωματικής πλάκας. Η ενίσχυση στην ανάλυση του σήματος που απαιτείται για την απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών θα παρείχε μια ιδανική ευκαιρία να αξιολογηθούν οι αλλαγές στη σύνθεση της πλάκας in vivo και με μη επεμβατικές τεχνικές.

Εναλλακτικές μέθοδοι απεικόνισης μέσω του IVUS

Οι Kawasaki et al περιέγραψαν αρχικά ένα σχέδιο ταξινόμησης των ιστών βασισμένο απλώς στην ανάλυση του ενσωματωμένου ανακλώμενου σήματος (integrated backscatter-IB) χρησιμοποιώντας έναν απλό επιφανειακό ανιχνευτή (scanner) σε δείγματα καρωτίδων.²⁸ Η μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε πε-

ραιτέρω με τον ενιαίο περιστρεφόμενο καθετήρα IVUS των 40 MHz της Boston Scientific (Fremont, CA).²⁹ Το IB-IVUS εφαρμόστηκε σε 18 δείγματα στεφανιαίων αρτηριών και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα ιστολογικά ευρήματα. Οι τιμές IB-IVUS που προέκυψαν διαιρέθηκαν σε 5 κατηγορίες προκειμένου να κατασκευαστούν κωδικοποιημένοι έγχρωμοι χάρτες: θρόμβος, πάχυνση του έσω χιτώνα ή λιπώδης πυρήνας, ινώδης ιστός, μικτές βλάβες και ασβέστιο.

Οι αρχικές συγκρίσεις μεταξύ της στεφανιογραφίας και του IB-IVUS έδειξαν ότι η αγγειοσκοπικά χρωματισμένη επιφάνεια της πλάκας αντικατοπτρίζει το πάχος της ινώδους κάψας περισσότερο από το μέγεθος του λιπώδους πυρήνα.²⁹ Οι πιο πρόσφατες συγκρίσεις μεταξύ του IVUS, του IB-IVUS και της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (optical coherence tomography, OCT) με την ιστοπαθολογία έδειξαν ότι η ευαισθησία του IB-IVUS για το χαρακτηρισμό του ασβεστίου, του ινώδους ιστού και των λιπιδίων ήταν 100%, 94% και 84% αντίστοιχα, ενώ η ειδικότητα ήταν 99%, 84% και 97% αντίστοιχα. Ένα σύστημα IB-IVUS είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση στην Ιαπωνία (YD CO. LTD., Tokyo).

Η παλπογραφία (palpography) είναι μία εναλλακτική μέθοδος επεξεργασίας του σήματος ραδιοσυχνότητας για τον καθορισμό των ελαστικών ιδιοτήτων των πλακών που είναι επιρρεπείς στο να υποστούν ρήξη.³⁰ Η μέθοδος αυτή αξιολογεί τις τοπικές μηχανικές ιδιότητες του ιστού χρησιμοποιώντας την παραμόρφωσή του που προκαλείται από την ενδοαυλική πίεση. Βέβαια η κλινική σημασία αυτής της τεχνικής μένει ακόμη να διερευνηθεί.^{31,32}

Μια άλλη επίσης μέθοδος η οποία αναλύει φασματοσκοπικά το πρωτογενές σήμα ραδιοσυχνότητας που λαμβάνουμε με το συμβατικό IVUS είναι και αυτή της εικονικής ιστολογίας (virtual histology). Ουσιαστικά πρόκειται για ένα ειδικό λογισμικό πρόγραμμα, το οποίο «μετατρέπει» την ασπρόμαυρη εικόνα του IVUS σε μια έγχρωμη εικόνα, χαρακτηρίζοντας με διαφορετικό χρώμα τα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας προσφέροντας έτσι την ευκαιρία για in vivo αξιολόγηση της μορφολογίας της.³³

Μια πρόσφατα αναθεωρημένη σύγκριση της παλπογραφίας και του VH-IVUS (virtual histology IVUS) έδειξε ότι η μέση τιμή της τάσης ήταν υψηλότερη στις διατομές του IVUS στις οποίες ο νεκρωτικός πυρήνας ήταν σε επαφή με τον αυλό.³⁴

Η Ελληνική εμπειρία

Από τον Ιανουάριο του 2005 έως τον Ιανουάριο του 2006 μελετήθηκαν 30 ασθενείς που εισήχθησαν στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, οι οποίοι έπασχαν από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ). Σκοπός της μελέτης ήταν η in-vivo ανίχνευση της νεοαγγειογένεσης σε στεφανιαίες αθηρωματικές πλάκες μέσω του ενδοστεφανιαίου υπερχορογραφήματος και με χορήγηση σκιαγραφικού αντίθεσης (μικροφουσαλίδων).

Όλες οι καταγεγραμμένες εικονοσειρές (video loops) αναλύθηκαν ψηφιακά χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό ανάλυσης εικόνας (ACES™ - Analysis of Contrast Enhanced Sequences, CBL, Houston, TX, USA), προκειμένου να εκτιμηθεί ποιοτικά και ποσοτικά η πυκνότητα των νεοαγγείων.³⁵

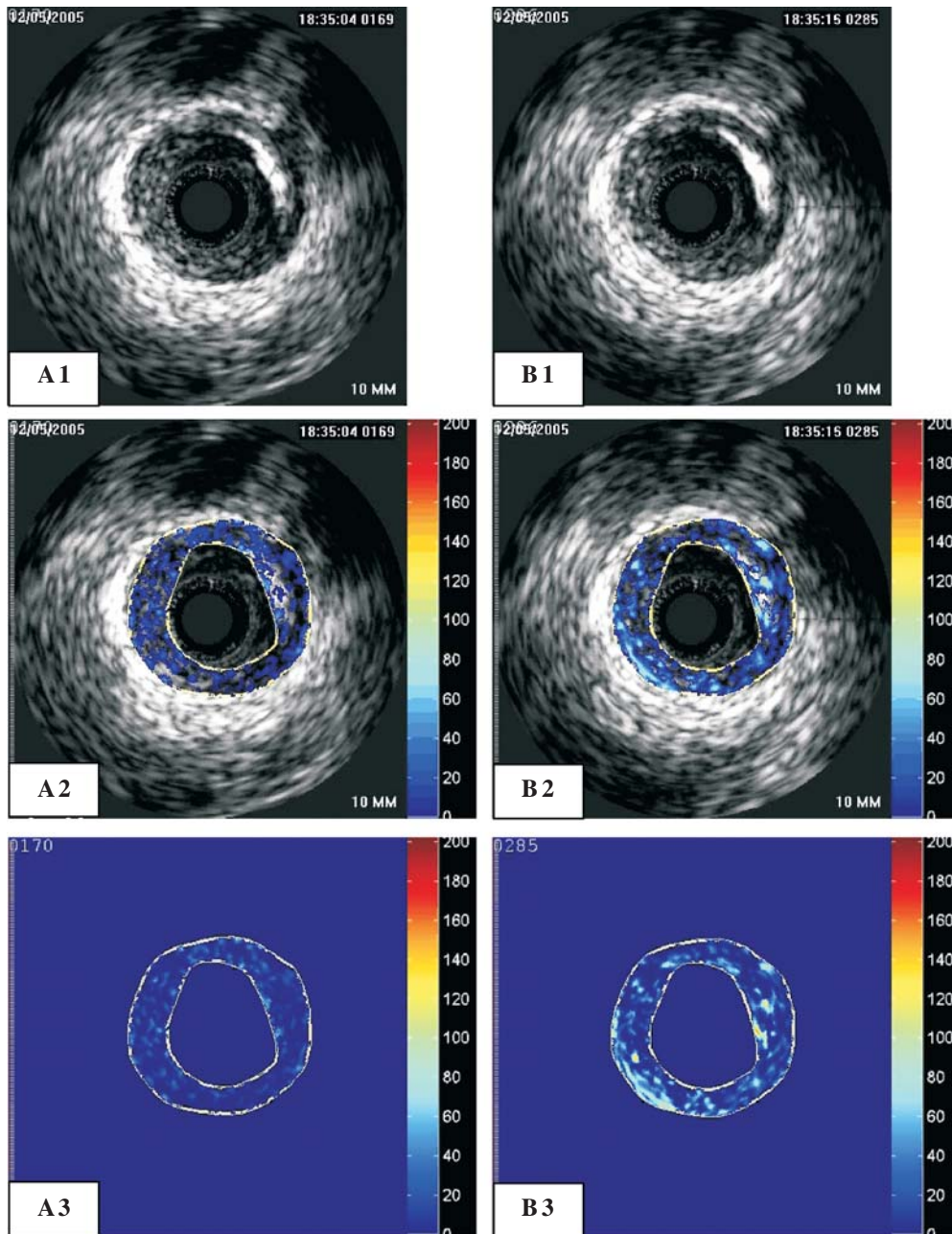
Η έγχυση των μικροφουσαλίδων αντίθεσης προκάλεσε αύξηση στην ηχογένεια των επιλεγμένων περιοχών των εικόνων IVUS που περιελάμβαναν τις αθηρωματικές πλάκες σε όλους τους ασθενείς, σε διαφορετικό όμως βαθμό σε κάθε περίπτωση. (Σχήμα 1)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε παρείχε τη δυνατότητα να καταγράψουμε ποιοτικά και ποσοτικά τη ροή (παρουσία) των μικροφουσαλίδων στις αθηρωματικές πλάκες των ανθρώπων, κυρίως μέσω των αγγείων των αγγείων και της νεοαγγείωσης, εφαρμόζοντας ειδικά ανεπτυγμένο λογισμικό για αυτό το σκοπό.³⁶ Περαιτέρω ανάπτυξη και εξέλιξη της τεχνικής αυτής μαζί με άλλες κλινικές μελέτες, θα μπορούσαν να την καθιερώσουν στο μέλλον ως μια σημαντική νέα μέθοδο για την εκτίμηση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας μέσω της ποσοτικής και ποιοτικής ανάλυσης της νεοαγγειογένεσης.

Μελέτες της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το IVUS

Διάφορες πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν την αξία του IVUS στην αξιολόγηση της σύστασης και της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας. Διάφοροι ερευνητές έχουν μελετήσει διαχρονικά τη μη σημαντική στεφανιαία στένωση (6-18 μήνες). Είναι σημαντικό να σημειωθεί η διαφορά μεταξύ των περιορισμένων μελετών παρατήρησης και των τυχαίοποιημένων placebo-ελεγχόμενων δοκιμών λαμβάνοντας υπόψη τις στατιστικές μεθόδους, το μέγεθος των δειγμάτων και την επαναληψιμότητα των μετρήσεων.

Ποιοτική απεικόνιση της ενίσχυσης της ηχογένειας των εικόνων IVUS



Σχήμα 1. Ανάλυση εικόνων ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος (IVUS) με το σύστημα ACESTM πριν (A) και μετά (B) την έγχυση μικροφουσαλίδων αντίθεσης. 1) αρχική εικόνα IVUS, 2) εικόνα IVUS με την περιοχή της πλάκας που αναλύεται και 3) αποτέλεσμα επεξεργασίας χωρίς την αρχική εικόνα (IVUS).

Οι Ishikawa et al³⁷ μελέτησαν 40 ασθενείς με τριτοδιάστατο ογκομετρικό IVUS που ανίχνευσε μια σημαντική μείωση του αθηρωματικού φορτίου (από $50 \pm 31 \text{ mm}^3$ σε $40 \pm 27 \text{ mm}^3$, $P < 0,0001$) μετά από 6 μήνες υπολιπιδαιμικής θεραπείας (πραβαστατίνη

10-20 mg). Οι αλλαγές στον όγκο του αθηρωματικού φορτίου συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με την αύξηση της HDL, αλλά δε συσχετίστηκαν με τις αλλαγές στη συνολική χοληστερόλη ή την LDL χοληστερόλη. Σε 40 άρρενες ασθενείς με υπερχολη-

στερολαιμία και ισχαιμική καρδιακή νόσο οι Jensen et al³⁸ κατέδειξαν με τρισδιάστατο IVUS ότι το αθηρωματικό φορτίο μειώθηκε σημαντικά κατά 6,3% (P=0,002) μετά από 12 μήνες θεραπείας με συμβαστατίνη (40 - 80 mg που τιτλοποιούνται αναλόγως για να επιτευχθεί επίπεδο χοληστερόλης LDL < 120 mg/dL). Αν και οι αναφερόμενες αλλαγές στο μέσο όγκο είναι ιδιαίτερα σημαντικές, αυτές οι μελέτες είναι μεθοδολογικά ανεπαρκείς γιατί στερούνται ομάδας ελέγχου. Οι παρατηρηθείσες αλλαγές θα μπορούσαν να οφείλονται επίσης και σε ποικίλους άλλους λόγους εκτός από τη θεραπεία με συμβαστατίνη/πραβαστατίνη.

Μια μελέτη που πρέπει να αναφερθεί είναι των von Birgelen et al, οι οποίοι μελέτησαν την εξέλιξη των ήπιων αθηρωματικών πλακών στο στέλεχος 60 ασθενών χρησιμοποιώντας IVUS. Σε ένα διάστημα παρακολούθησης 18,3 ± 9,4 μηνών, η εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών συσχετίστηκε με το επίπεδο LDL και αντιστρόφως με τις τιμές χοληστερόλης HDL. Η ανάλυση δεν προέβλεψε καμία ετήσια αύξηση του μεγέθους της πλάκας όταν η LDL ήταν κάτω από το όριο των 75 mg/dL.³⁹ Οι ερευνητές έκαναν επίσης σύγκριση και αξιολόγηση της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας και της μείωσης του αυλού στην ίδια ομάδα χρησιμοποιώντας τρεις εδραιωμένες εξισώσεις υπολογισμού κινδύνου (risk scores) για την πρωτοπαθή πρόληψη (PROCAM, SCORE και Framingham). Τα αποτελέσματα παρουσίασαν θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του εκτιμημένου κινδύνου για κλινικά συμβάματα, όπως αυτά προέκυψαν από τους αλγορίθμους και των τριών risk scores και της πιθανότητας εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας όπως μετρήθηκε με το IVUS.^{40,41}

Τυχαιοποιημένες μελέτες

Στη μελέτη GAIN (German Atorvastatin IVUS Investigators)⁴² οι ερευνητές σύγκριναν την υπολιπιδαιμική θεραπεία με την ατορβαστατίνη (n=48, στόχος η LDL χοληστερόλη < 100 mg/dL) με μια άλλη συνηθισμένη θεραπεία που περιελάμβανε άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (n=51). Μετά από 12 μήνες, το μέγεθος της πλάκας σε ήπιες αθηρωματικές βλάβες δεν άλλαξε σημαντικά (αλλαγή 2,5 ± 24,9 % με την ατορβαστατίνη vs 11,8 ± 31,0 % με την άλλη θεραπεία, P=0,138). Εντούτοις, καταγράφηκε μια σημαντική διαφορά στην υπερχογγένεια της πλάκας που αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη της σύστασης της πλάκας, (αλλαγή στην υπερχογγένεια 42,2 ± 97,8 % για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θερα-

πεία με την ατορβαστατίνη έναντι 10,1 ± 68,5 % αυτών με τη συνηθισμένη θεραπεία, P=0,021).

Η μελέτη ESTABLISH συμπεριέλαβε 70 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.⁴³ Μετά από PCI και IVUS σε μία μη ένοχη βλάβη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία (n=35, ατορβαστατίνη) ή σε μια ομάδα ελέγχου (n=35). Το αθηρωματικό φορτίο, που μετρήθηκε πάλι μετά από έξι μήνες follow up, μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν στατίνες (13,1 ± 12,8 % vs 8,7 ± 14,9 %, P<0,0001). Επιπρόσθετα, η αλλαγή του ποσοστού του μεγέθους της πλάκας συσχετίστηκε θετικά με το επίπεδο της LDL χοληστερόλης (R=0,456), ακόμα και στους ασθενείς που είχαν χαμηλή LDL χοληστερόλη πριν την έναρξη της θεραπείας.

Η μελέτη REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα δύο διαφορετικών στατινών (ατορβαστατίνης και πραβαστατίνης) που χορηγήθηκαν για 18 μήνες. Η αλλαγή στο ποσοστό του αθηρωματικού φορτίου που παρατηρήθηκε με το IVUS έδειξε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εξέλιξης της πλάκας στην ομάδα που λάμβανε εντατική θεραπεία με ατορβαστατίνη (P=0,02). Η εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου - που ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο - εμφανίστηκε στην ομάδα της πραβαστατίνης (2,7 %, P=0,001) που συγκρίθηκε με την τιμή αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας. Πρόοδος της αθηρωματικής νόσου δεν εμφανίστηκε στην ομάδα της ατορβαστατίνης (0,4%, P=0,98) που συγκρίθηκε με την τιμή αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας.⁴⁴

Στη μελέτη CAMELOT, οι Nissen et al σύγκριναν τα αποτελέσματα της αμιλοδιπίνης (amlodipine) ή της εναλαπρίλης (enalapril) vs placebo όσον αφορά στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, που μελετήθηκε με το IVUS μετά από 24 μήνες, σε μία υπομελέτη 274 ασθενών με στεφανιαία νόσο.⁴⁵ Η τάση προς τη λιγότερη πρόοδο της νόσου παρουσιάστηκε στην ομάδα της αμιλοδιπίνης έναντι του placebo (P = 0,12), με τη σημαντικά λιγότερη πρόοδο στην υποομάδα με συστολικές πιέσεις μεγαλύτερες από το μέσο όρο (P = 0,02). Σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, το IVUS έδειξε πρόοδο της αθηρωματικής νόσου στην ομάδα του placebo (P < 0,001), μία τάση για αύξηση στην ομάδα της εναλαπρίλης και καθόλου στην ομάδα της αμιλοδιπίνης (P = 0,31).

Συμπεράσματα

Στις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν διαδραματιστεί πολλές σημαντικές εξελίξεις όσον αφορά στη στεφανιογραφία και στο ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα. Εντούτοις, με την τυποποιημένη προσέγγιση με τη στεφανιογραφία και το IVUS, η μορφολογική αξιολόγηση της αθηρωματικής πλάκας είναι περιορισμένη, αποκλείοντας τον ακριβή προσδιορισμό εκείνων των πλακών οι οποίες είναι επιρρεπείς στο να υποστούν ρήξη και να προκαλέσουν ένα ΟΣΣ. Οι νέες εξελίξεις βασισμένες στην επεξεργασία της ραδιοσυχνότητας (RF) των σημάτων του IVUS προσφέρουν νέες δυνατότητες για το χαρακτηρισμό πλακών και τον προσδιορισμό του ιστού.

Οι τρέχουσες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες θα καθορίσουν εάν αυτές οι νέες παράμετροι θα καθιερωθούν όσον αφορά στην ανίχνευση της ευάλωτης πλάκας και στο χαρακτηρισμό, με μεγαλύτερη ακρίβεια, των αλλαγών που συμβαίνουν στη σύνθεσή της με τις νέες θεραπείες. Ίσως τη σπουδαιότερη σημασία να έχει η πρόωμη διάγνωση μιας πλάκας που είναι επιρρεπής στο να υποστεί ρήξη ως το πρώτο βήμα προς τη στοχοθέτηση της θεραπείας στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, με σκοπό να αποτραπεί η εμφάνιση ενός ΟΣΣ.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

IVUS	Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα
ΟΣΣ	Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο
PCI	Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση
QCA	Ποσοτική στεφανιογραφία (Quantitative Coronary Assessment)
OCT	Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (Optical Coherence Tomography)
MRI	Μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging)
RF	Ραδιοσυχνότητα
VH	Εικονική ιστολογία (Virtual Histology)
Grayscale	Κλίμακα του γκρι χρώματος
IB	Ενσωματωμένη οπισθοδιασπορά (integrated backscatter)
Pixels	Εικονοκύτταρα
FFT	Ταχύς μετασχηματισμός κατά Fourier (Fourier Fast Transform)
MHz	Μεγάκυκλοι
dL	Δεκάλιτρο(α)
I.V.	Ενδοφλεβίως

Βιβλιογραφία

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1436-1442.
- Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983; 71: 1854-1866.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 56-62.
- Schroeder AP, Falk E. Vulnerable and dangerous coronary plaques. *Atherosclerosis*. 1995; 118 Suppl: S141-149.
- Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME: The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2: 422-429.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342.
- Ballantyne CM. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 5M-11M.
- Niessen S. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (suppl): 24B-31B.
- Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation*. 1994; 89: 2026-2034.
- Regar E, Klauss V, Werner F, et al. Quantitative changes in reference segments during IVUS-guided stent implantation: impact on the criteria for optimal stent expansion. *Catheter Cardiovascular Inter*. 1999 Aug; 47: 434-440.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995; 9: 1676-1688.
- Guedes A, Keller PF, L'Allier PL, Lesperance J, Gregoire J, Tardif JC. Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 559-564.
- Ramasubbu K, Schoenhagen P, Balgith MA, et al. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1739-1743.
- Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983; 50: 127-134.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1276-1282.
- Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 106-111.
- Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Correlation be-

- tween high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart*. 2001; 85: 567-570.
18. Hiro T, Leung CY, De Guzman S, et al. Are soft echoes really soft? Intravascular ultrasound assessment of mechanical properties in human atherosclerotic tissue. *Am Heart J*. 1997; 133: 1-7.
 19. Erbel R, Ge J, Gorge G, et al. Intravascular ultrasound classification of atherosclerotic lesions according to American Heart Association recommendation. *Coron Artery Dis*. 1999; 10: 489-499.
 20. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002; 106: 2200-2206.
 21. Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, Vince DG. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol*. 2001; 27: 1319-1331.
 22. Nair A, Calvetti D, Vince DG. Regularized autoregressive analysis of intravascular ultrasound backscatter: improvement in spatial accuracy of tissue maps. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004; 51: 420-431.
 23. Coleman DJ, Lizzi FL. Computerized ultrasonic tissue characterization of ocular tumors. *Am J Ophthalmol*. 1983; 96: 165-175.
 24. Stahr PM, Hofflinghaus T, Voigtlander T, et al. Discrimination of early/intermediate and advanced/complicated coronary plaque types by radiofrequency intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 19-23.
 25. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1946-1953.
 26. Leber AW, Becker A, Knez A, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 672-677.
 27. Worthley SG, Helft G, Fuster V, et al. A novel nonobstructive intravascular MRI coil: in vivo imaging of experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 346-50.
 28. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 486-492.
 29. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al. In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation*. 2002; 105: 2487-2492.
 30. Schaar JA, Regar E, Mastik F, et al. Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation*. 2004; 109: 2716-2719.
 31. Johannes A. Schaar, Chris L. de Korte, Frits Mastik, et al. Intravascular Palpography for High-Risk Vulnerable Plaque Assessment. *Herz*. 2003; 28: 488-495.
 32. Johannes A. Schaar, Anton F.W. van der Steen, Frits Mastik, Radj A. Baldewising, Patrick W. Serruys. Intravascular Palpography for Vulnerable Plaque Assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 86-91.
 33. Sangiorgi GM, Clementi F, Cola C, Biondi-Zoccai G. Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "it's a long way to tipperary"? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007; 70: 203-210.
 34. Rodriguez-Granillo GA, Agostoni P, Garcia-Garcia HM, de Feyter P, Serruys PW. In-vivo, cardiac-cycle related intimal displacement of coronary plaques assessed by 3-D ECG-gated intravascular ultrasound: exploring its correlate with tissue deformability identified by palpography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006; 22: 147-152.
 35. Vavuranakis M, Papaioannou TG, Kakadiaris I, et al. Detection of perivascular blood flow in vivo by contrast-enhanced intracoronary ultrasonography and image analysis: an animal study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34: 1319-1323.
 36. Vavuranakis V, Kakadiaris IA, O'Malley SM, et al. A new method for assessment of plaque vulnerability based on vasa vasorum imaging, by using contrast enhanced intravascular ultrasound and differential image analysis. *Int J Cardiol* 2008 (in-press).
 37. Ishikawa K, Tani S, Watanabe I, et al. Effect of pravastatin on coronary plaque volume. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 975-977.
 38. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004; 110: 265-270.
 39. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003; 108: 2757-2762.
 40. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation*. 2004; 110: 1579-1585.
 41. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation*. 1999; 99: 3149-3154.
 42. Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104: 387-392.
 43. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic le-

- sions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004; 110: 1061-1068.
44. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1071-1080.
45. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2217-2225.