

Ali je možno na osnovi sestave aterosklerotičnih leh karotidnih arterij napovedati možganskožilne dogodke?

Is it possible to estimate cerebro-vascular risk on the basis of the composition of carotid atherosclerotic plaques?

Pavel Poredoš,^{1,2} Mateja Kaja Ježovnik,² Anže Gošte²

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Katedra za interno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Zaloška 7, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Katedra za interno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Ključne besede:

aterosklerotična leha, možganskožilno tveganje, lipidi

Key words:

atherosclerotic plaque, cerebro-vascular risk, lipids

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 139–48

Prispelo: 11. mar. 2011,
Sprejeto: 30. avg. 2011

Izvilleček

Za napovedovanje srčnožilnih in možganskožilnih dogodkov uporabljamo različne modele, ki temeljijo na prisotnosti dejavnikov tveganja, pri čemer ocenjujemo statistično stopnjo tveganja. V zadnjem času pa iščemo kazalnike, s katerimi bi bilo mogoče pri posameznikih neposredno oceniti njihovo individualno ogroženost. Mednje uvrščamo ugotavljanje prisotnosti in sestave aterosklerotičnih leh. Aterosklerotične lehe, ki jih najdemo pri večini odraslih oseb, so potencialni vir žilnih zapletov. Poleg napredovalosti aterosklerotične lehe oz. stopnje zožitve arterije, v zadnjem času vedno bolj velja spoznanje o pomembnosti sestave aterosklerotičnih leh. Nevarne so namreč predvsem tiste lehe, ki so nestabilne, podvržene razpadu in z njim povezanim tromboemboličnim zapletom. Zato v zadnjem času intenzivno iščemo preiskavne metode, s katerimi bi lahko prepoznavali sestavo, predvsem pa vnetno aktivnost aterosklerotičnih leh. Sestava in metabolna aktivnost namreč odločata o stabilnosti leh oz. o dovzetnosti, da se razpočijo in razpadejo. Klasična angiografija je invazivna preiskavna metoda, ki je združena s sevanjem, daje pa le podatke o stopnji zožitve žilne svetline in ne o sestavi žilne stene. Ultrazvočna preiskava je temeljna neinvazivna slikovna preiskava, ki omogoča tudi vpogled v sestavo žilne stene, vendar so preiskavi dostopne le arterije, ki ležijo blizu površine telesa, razločevanje med različnimi tkivnimi strukturami s pomočjo ultrazvoka pa je precej omejeno. Novejši računalniški programi za analiziranje ultrazvočne slike in količinsko opredeljevanje različnih sestavin aterosklerotične lehe omogočajo, da lahko natančneje določimo sestavo aterosklerotične lehe, ne dajejo pa podatkov o metabolni in vnetni aktivnosti aterosklerotičnih sprememb. Novejša generacija slikovnih preiskavnih metod omogo-

ča natančnejšo morfološko in prostorsko analizo aterosklerotične lehe (računalniška tomografija, CT), večjo kontrastnost in razločevanje mehkih tkiv (magnetnoresonančna angiografija, MRA), nuklearne preiskavne metode (pozitronska emisijska računalniška tomografija, PET) pa v kombinaciji s tomografijo nudijo podatke o metabolni in vnetni aktivnosti aterosklerotičnih leh, ki sta povezani s stabilnostjo aterosklerotičnih leh. Zaenkrat kaže, da je najbolj obetavna možnost za prepoznavanje aterosklerotičnih leh in njihovih značilnosti kombinacija anatomskih in funkcijskih slikovnih preiskav (PET + CT in PET + MRA). Pričakujemo, da bodo opisane preiskavne metode v bližnji prihodnosti omogočile ne le odkrivanje, temveč tudi prepoznavanje najbolj nevarnih aterosklerotičnih leh in s tem najbolj ogroženih posameznikov, ki potrebujejo najučinkovitejše preventivne ukrepe in dosledno obravnavo prisotnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo.

Abstract

Different models for the prediction of cardiovascular and cerebro-vascular events are used, based on the presence of risk factors. This is a statistical risk-assessment model. Recently, research has been focused on identifying indicators that would enable us to directly assess the risk in certain individuals. These indicators include the detection of the presence and composition of atherosclerotic plaques. Atherosclerotic plaques found in a majority of adults represent a potential cause of vascular complications. Recently, not only the stage of atherosclerotic plaques or the degree of arterial stenosis but also the knowledge of atherosclerotic plaque composition is gaining in importance. Particularly unstable plaques, which are prone to disintegration and the associated thromboembolic complications, are considered

dangerous. Therefore, recently intensive research has been underway to find methods that would enable us to identify the composition and in particular the biological activity of atherosclerotic plaques. Namely, the latter two features determine the stability of plaques or their proneness to rupture and disintegration. While classical angiography is invasive and associated with irradiation, it only provides information on the degree of vascular lumen stenosis but not also on vascular wall composition. Ultrasonography is a basic non-invasive imaging method, which also provides an insight into the composition of vascular wall, however, since mainly superficially situated arteries are accessible by US, its investigation potential in distinguishing between different tissue structures is rather limited. Recent computer programs for analysis of ultrasound images and quantifying various components of atherosclerotic plaques provide a more accurate determination of the composition of atherosclerotic plaques, but do not yield information on the biological activity of atherosclerotic lesions.

A newer generation of imaging methods facilitates more accurate morphological and spatial analysis of atherosclerotic plaques (computer tomography – CT) and higher contrast and differentiation of soft tissues (magnetic resonance angiography – MRA), while nuclear investigation techniques (positron emission tomography – PET) in combination with computer tomography provide information on the metabolic and inflammatory activity of atherosclerotic plaques. The latter, however, is associated with the stability of atherosclerotic plaques. So far, a combination of anatomical and biological imaging methods seems to be the most promising option for identifying atherosclerotic lesions and their characteristics: PET plus CT and PET plus MRA. It is expected that in the near future the described investigation methods will enable us not only to detect but also to recognize the most dangerous atherosclerotic plaques and thus also identify the individuals at risk, who require the most effective preventive measures and consistent treatment of the present risk factors for atherosclerosis.

Uvod

Ateroskleroza je kronična in napredujoča bolezen arterijske stene, ki je povezana s tveganjem za kritično zožitev ali popolno zaporo prizadete arterije in z nastankom srčno-žilnih zapletov, kot so srčni infarkt, možganska kap in ishemija udov. V večini so aterosklerotične spremembe (lehe) klinično neme oz. ne povzročajo nikakršnih težav. Pojav kliničnih znakov bolezni je praviloma povezan z napredovalimi aterosklerotičnimi spremembami. Pri tem pa ni pomembna le velikost lehe, temveč tudi njena sestava.¹ Tako naj bi se klinični znaki bolezni pojavili predvsem kot posledica preobrazbe asimptomatskih (stabilnih) aterosklerotičnih leh v nestabilne. Do nedavnega smo aterosklerotične lehe obravnavali kot pasivne strukture, v katerih se kopičijo ostanke odmrlih celic in nekatere neaktivne sestavine krvi, kot je npr. holesterol. V nasprotju s takšnimi ocenami so raziskave iz zadnjega obdobja pokazale, da so aterosklerotične lehe, zlasti nestabilne, metabolno aktivne in da v njih potekajo vnetni procesi, ki vplivajo na njihovo sestavo in s tem na njihovo stabilnost oz. občutljivost na hemodinamski stres.² Biološki procesi, ki se odvijajo v aterosklero-

tičnih lehah, obsegajo izmenjavo celic med krvjo in žilno steno, razmnoževanje celic in njihov propad, sintezo vezivnega ogrodja lehe in njegovo razgradnjo ter kopičenje holesterola. Ta se pod vplivom oksidativnega stresa oksidira in zadržuje v žilni steni. Vsi ti procesi vplivajo na stabilnost lehe, pri čemer je zlasti pomembno kopičenje vnetnih celic, ki se ob prisotnosti prostih kisikovih radikalov aktivirajo in sproščajo različne encime.³ Predvsem so pomembne proteinaze, ki razgrajujejo celični matriks (ogrodje) in s tem zmanjšujejo odpornost leh, kar lahko povzroči, da razpadejo.^{4,5}

Na odpornost aterosklerotične lehe vpliva tudi velikost lipidnega jedra. Ko se v aktiviranih makrofagih začne kopičiti holesterol, se spremenijo v penaste celice, ob nadaljnjem kopičenju in presežku kritične meje pa penaste celice razpadejo in holesterol se sprost v medcelični prostor ter se zbira v središču aterosklerotične lehe v obliki lipidne sredice. V vložkih holesterola ni vezivnega ogrodja, zato so nestabilni. Čim večji je lipidni vložek, tem bolj je aterosklerotična leha nestabilna.⁶

O stabilnosti lehe odloča tudi debelina pokrova oz. vmesne plasti, ki je sestavljena

iz veziva, ki loči lipidno jedro od žilne svetline. Če je pokrov lehe tanek, je leha nestabilna in tako že ob manjšem hemodinamskem stresu (nenadno zvečanje krvnega tlaka) lahko pride do razpoka in do tromboze na površini lehe, ki lahko popolnoma zapre prizadeto arterijo.^{7,8}

Nestabilna aterosklerotična leha ima torej veliko lipidno jedro, tanek pokrov in veliko vnetnih celic. Te ugotovitve so vplivale na opredelitev nevarnih aterosklerotičnih leh, ki so povezane z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke. Zato namesto velikosti lehe in stopnje zožitve žilne svetline vedno bolj poudarjamo pomembnost sestave aterosklerotičnih leh.⁹⁻¹²

Kako prepoznati aterosklerotične lehe, ki so povezane z velikim tveganjem za zaplete?

Ocenjevanje tveganja za srčno-žilne dogodke na osnovi klasičnih dejavnikov tveganja in z uporabo različnih točkvalnih sistemov ni zanesljivo. Neredko je ugotovljeno tveganje podcenjeno, aterosklerotični proces pa precej razširjen, saj velik delež oseb brez klasičnih dejavnikov tveganja razvije srčno-žilne zaplete.¹³

V zadnjem obdobju so prepoznali tudi druge, tj. neklasične dejavnike tveganja, razvoj sodobnih neinvazivnih preiskovalnih metod pa je omogočil prepoznavanje aterosklerotičnih sprememb *in vivo* in s tem prepoznavo ogroženih posameznikov ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja.¹⁴ Z omenjenimi metodami je mogoče odkrivati asimptomatske aterosklerotične spremembe, ocenjevati napreduječnost bolezni ter proučevati sestavo aterosklerotičnih leh, ki je eden najpomembnejših kazalnikov tveganja za srčno-žilne zaplete.¹⁵

Odkrivanje asimptomatskih aterosklerotičnih leh, predvsem pa prepoznavanje nestabilnih (tj. rizičnih) aterosklerotičnih sprememb in s tem tveganih posameznikov, je možno na različne načine. Da gre za nestabilne aterosklerotične lehe, lahko sklepamo na osnovi nekaterih cirkulirajočih (sistemskih) označevalcev in na osnovi

morfoloških značilnosti leh, ki so pogojene z njihovo sestavo.¹⁶ Sodobne slikovne preiskavne metode omogočajo vpogled v sestavo aterosklerotičnih leh v arterijah, ki ležijo blizu površine telesa (npr. v karotidnih arterijah) na povsem neinvaziven način.^{17,18}

Slikovne metode za prikaz sestave aterosklerotičnih leh v karotidnih arterijah

Razvoj slikovnih preiskavnih metod je omogočil prikaz morfologije (sestave) arterijske stene in bolezenskih sprememb tako pri navidezno zdravih preiskovancih kot tudi pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi. Med slikovne preiskavne metode, ki jih najpogosteje uporabljamo, uvrščamo: ultrazvočno preiskavo (UZ), računalniško tomografijo (CT) in magnetnoresonančno angiografijo. Žal so preiskavam s presejalnimi in z nenevarnimi metodami, kot je UZ, dostopne le arterije, ki ležijo blizu površine telesa, npr. karotidne arterije. Zato lahko podatke o pomembnosti sestave aterosklerotičnih leh za zaplete pridobimo predvsem s preiskovanjem omenjenih arterij.

Ultrazvočni slikovni prikaz sestave aterosklerotičnih leh

Standardne angiografske preiskavne metode so še vedno zlati standard za odkrivanje bolezenskih sprememb v arterijah. Pomembna pomanjkljivost angiografskih slikovnih metod je namreč njihova invazivnost, poleg tega pa nam angiografija prikaže le spremembe svetline prizadete arterije, ne omogoča pa vpogleda v sestavo same žilne stene oz. v sestavo aterosklerotičnih leh. V nasprotju s tem je ultrazvočna preiskava povsem neinvazivna preiskavna metoda, omogoča prikaz sestave žilne stene, napredovanje in morebitno nazadovanje aterosklerotičnih leh, do neke mere je s pomočjo UZ mogoče slediti tudi spremembam v sestavi aterosklerotičnih sprememb na ultrazvočnemu pregledu dostopnih arterijah. Ultrazvočne značilnosti nestabilnih (vulnerabilnih) aterosklerotičnih leh so bile opredeljene v številnih raziskavah.^{19,20} Na ta način lahko prepoznamo posameznike, ki

Tabela 1: Prednosti in pomanjkljivosti preiskavnih metod za odkrivanje sestave aterosklerotičnih leh.

	Prednosti	Pomanjkljivosti
Dvojni ultrazvočni prikaz	+ enostavna in nenevarna + prepoznavanje lehe in semikvantitativna analiza strukture lehe (uporaba GSM)	- za preiskavo dostopne le površinske arterije - omejena možnost razlikovanja različnih žilnih struktur
CTA	+ določitev stopnje stenoze in anatomske značilnosti lehe	- nezadostna možnost razločevanja različnih tkivnih struktur - manj primerna za ocenjevanje površine lehe
Visokoobčutljiva MRA	+ beleženje morfoloških značilnosti nestabilnih leh	- le kvalitativna ocena, nezadovoljiva ponovljivost
OCT	+ visoka ločljivost + nudi informacijo o sestavi aterosklerotičnih leh	- nezadostno prodiranje skozi tkivo, zato možno le preiskovanje površinskih struktur ali v kombinaciji z endoskopom
PET	+ prepoznavanje vnetnih leh, ki predstavljajo največje tveganje za razpok	- ne omogoča količinskega vrednotenja - majhna prostorska ločljivost - ni ustrezno standardizirana
SPECT	+ prepoznavanje in količinsko ovrednotenje metabolne in proteolitične aktivnosti v lehi	- preliminarni podatki, še niso za rutinsko oceno tveganja

CTA – angiografija s pomočjo računalniške tomografije, MRA – angiografija s pomočjo magnetnoresonančne tomografije, OCT – optična koherentna tomografija, PET – pozitronska izsevnna tomografija, SPECT – enofotonska izsevnna računalniška tomografija, GSM – siva skala (angl. gray scale median).

imajo povečano tveganje za možganskožilne dogodke. Sodobne UZ naprave z visoko ločljivostjo poleg ocene stopnje zožitve arterije omogočajo tudi prikaz velikosti in sestave aterosklerotične lehe. Številne raziskave so potrdile, da so nestabilne ali zapletene lehe tiste, ki so eholucentne oz. hipoehogene (črne). V skupino nestabilnih uvrščamo tudi heterogene lehe z mešano sestavo. V nasprotju s tem so nekomplikirane ali stabilne lehe hiperehogene (bele) in praviloma ne povzročajo simptomov.²¹

Predlagali so različne klasifikacije aterosklerotičnih leh na osnovi ultrazvočnih značilnosti. Reilly je aterosklerotične lehe razdelil v homogene in heterogene, Widder pa je na osnovi ehogenih značilnosti opisoval hipoehogene in hiperehogene aterosklerotične lehe.²² Gray–Weale je opisal 4 tipe aterosklerotičnih leh: tip I – pretežno hipoehogene lehe, tip II – hiperehogene spremembe z večjimi hipoehogenimi vložki (> 75 %), tip III – pretežno hiperehogene lehe z manjši-

mi hipoehogenimi vložki, ki zajemajo manj kot 25 % površine lehe, tip IV – homogene hiperehogene lehe.²³ Geroulakus je slednjo klasifikacijo modificiral s tem, da je dodal še tip V, to so kalcinirane aterosklerotične lehe.

Reilly je prvi dokazal, da ultrazvočne značilnosti aterosklerotičnih leh odražajo njihovo histološko sestavo.²⁴ Ugotovil je, da homogene hiperehogene ultrazvočne značilnosti predstavljajo fibrozno tkivo, heterogeni ultrazvočni vzorec (kombinacija hiperehogenih in hipoehogenih področij) pa kombinacijo vezivnega tkiva in lipidnih vložkov ali krvavitvev v aterosklerotično leho. Čeprav z UZ ni mogoče zanesljivo razlikovati med lipidnimi vložki in krvavitvami, so kasnejše raziskave pokazale, da lahko s pomočjo UZ z veliko zanesljivostjo prepoznamo krvavitve v aterosklerotične lehe.²⁵

Že v zgodnjih 80. letih prejšnjega stoletja so raziskovali povezavo med ultrazvočnimi značilnostmi aterosklerotičnih leh in možganskožilnimi dogodki. Johnson je prvi

dokazal, da lahko na osnovi sestave aterosklerotičnih leh, ki jo ugotovimo s pomočjo ultrazvoka, napovedujemo možganskožilne zaplete.²⁶ Ugotovili so, da so hipoehogene oz. eholucentne lehe povezane s pomembno večjim tveganjem za možgansko kap kot hiperehogene in da je tveganje še toliko večje, če je hipoehogena leha povezana z zožitvijo karotidne arterije, ki je večja od 75 %. V tej skupini je 19 % bolnikov v treh letih doživelo možgansko kap. Povečano tveganje za možganskožilne dogodke so potrdili tudi pri osebah s heterogenimi lehami. V raziskavi, ki jo je opravil AbuRahma s sodelavci, so ugotovili, da se pri heterogenih aterosklerotičnih leham istostranska možganska kap pojavlja v 13,6 %, pri tistih s homogenimi pa le v 3,1 %.²⁷ Raziskave, ki so sledile, so potrdile povezavo med ultrazvočnimi značilnostmi aterosklerotičnih leh in tveganjem za možganskožilne dogodke. Dokazali so, da so zlasti napredovale aterosklerotične lehe (zožitev, večja od 50 oz. 70 %) zelo nevarne oz. povezane z velikim tveganjem za zaplete, če so hipoehogene.^{28,29} Zdi se, da so najbolj tvegane lehe heterogene sestave, ki so pretežno hipoehogene (tip II).

Ocenjevanje sestave ultrazvočnih plakov na osnovi ultrazvočnih značilnosti je subjektivno, zato so razvili računalniške programe za kvantitativno ocenjevanje ehogenosti aterosklerotičnih leh (*angl.* computer-assisted index of ehogenicity–Gray scale median – GSM) (Slika 1). Skala ima 255 enot, pri čemer 0 pomeni črno oz. hipoehogeno leho, 255 pa belo oz. hiperehogeno leho. Raziskave so pokazale, da so lehe z GSM, manjšim od 32, povezane s 5-krat večjim tveganjem za asimptomatske možganske infarkte kot tiste v večjim GSM³⁰ in da je pri osebah s takšnimi lehami tveganje za možgansko kap med posegi na karotidnih arterijah (PTA) pomembno večje kot pri tistih, ki imajo večje vrednosti GSM. Ultrazvočnim značilnostim nestabilnih aterosklerotičnih plakov, kot so hipoehogenost in majhna GSM, ustrezajo tudi histološke najdbe. Pri takšnih leham so našli večja nekrotična jedra in izdatnejšo infiltracijo z vnetnimi celicami.³¹ Tudi raziskava Tromsø je potrdila, da je pri osebah s hipoehogenimi lehami tveganje za možganskožilne dogodke pomembno večje in da se

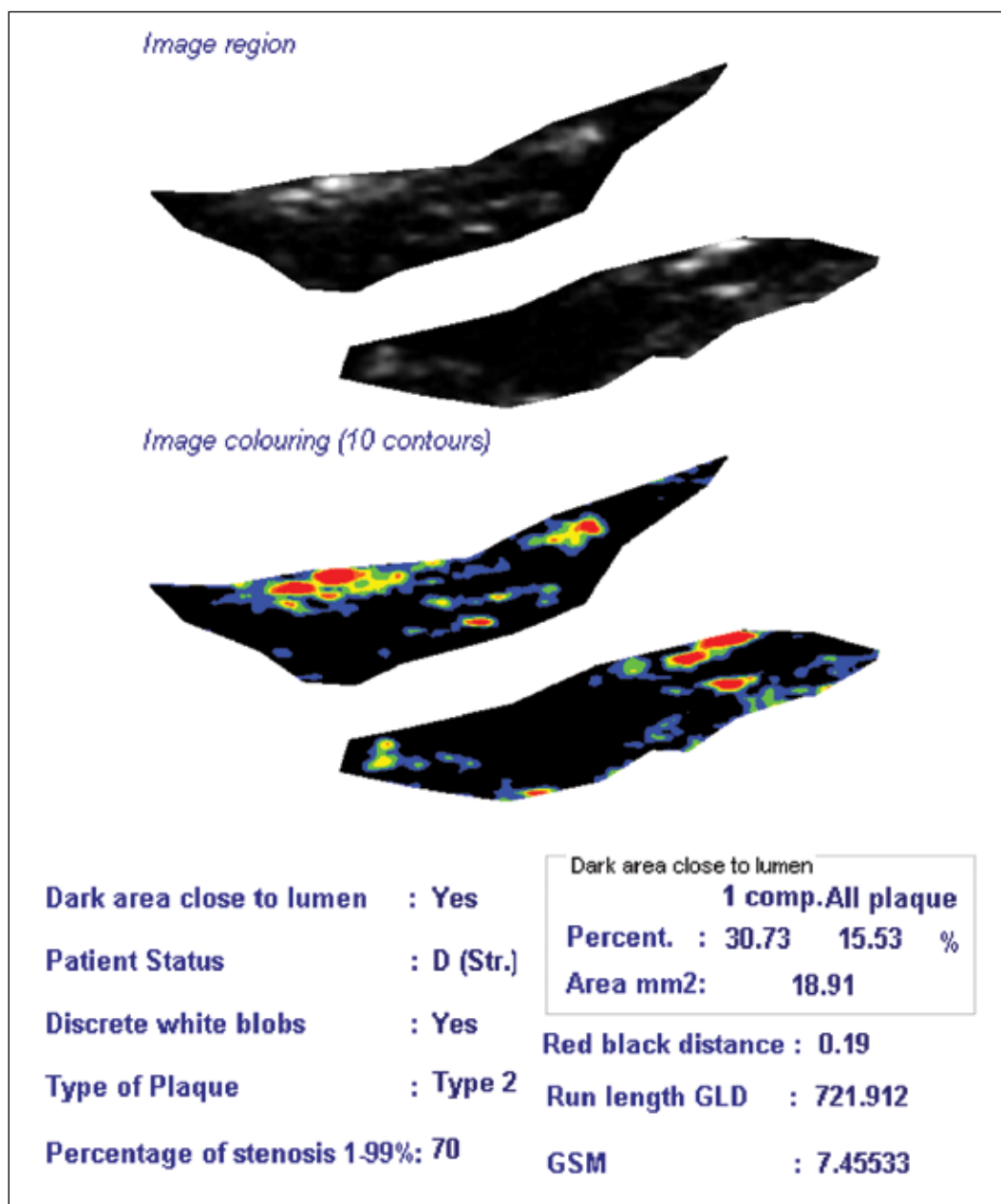
s hipoehogenostjo povečuje. Zaključili so, da poleg stopnje zožitve k natančnejši oceni tveganja prispeva ocena morfoloških značilnosti aterosklerotične lehe in tudi pomaga pri izbiri načina zdravljenja.³²

Rezultati vseh omenjenih raziskav so pokazali, da je tveganje za nastanek možganskožilnih zapletov odvisno tudi od stopnje zožitve. Raziskava Carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events (ACSRS) je pokazala, da imajo osebe z zožitvijo notranjih karotidnih arterij v obsegu 50–69 % majhno incidenco zapletov (1,5–1,9 %) ne glede na tip oz. sestavo aterosklerotične lehe. Pri osebah z zožitvami med 70 in 89 % se pri leham tipov I–III (nestabilne lehe) zapleti pojavljajo v 5,7 %, pri leham tipa IV ali V (stabilne lehe) pa le v 0,8 %. Kritične (90–99 %) hipoehogene (tipi I–III) zožitve so bile povezane z največjo pogostostjo zapletov (7,7 %), medtem ko pri napredovalih leham tipov IV in V zapletov niso opažali.³³

Računalniška tomografija

CT je slikovna preiskavna metoda, ki poleg slikovnega prikaza žilne svetline in sestave žilne stene omogoča tudi odkrivanje predkliničnih, tj. nestenotičnih aterosklerotičnih sprememb. Metoda (zlasti multi-detektorska) je uporabna predvsem za odkrivanje stabilnih aterosklerotičnih leh, saj njena občutljivost znaša 95 %, specifičnost pa 75 %. V zadnjem času so razvili modele, ki omogočajo količinsko opredelitev različnih sestavin aterosklerotične lehe in njihovo klasifikacijo. Kontrastna CT preiskava tako omogoča prikaz lipidov, vezivnega tkiva in vložkov kalcija v aterosklerotičnih leham in s tem tudi prepoznavanje nestabilnih oz. nevarnih aterosklerotičnih leh. Toda zaradi podobnih angiografskih značilnosti določenih sestavin, kot so npr. lipidi in vezivo, včasih prihaja do prekrivanja slikovnih prikazov in lipidov od vezivnega tkiva ni mogoče natančno razmejiti. Vsekakor pa prevladuje mnenje, da s pomočjo CT v večini primerov lahko uspešno ocenimo stabilnost aterosklerotične lehe. Metoda se je izkazala za manj zanesljivo pri odkrivanju ulceracij na površini leh tako v koronarnih kot drugih odsekih arterijskega sistema.^{34–36} Zaradi

Slika 1: Kvantitativna analiza ultrazvočnih značilnosti aterosklerotične lehe na karotidnih arterijah. Z izračunom mediane sive skale (GSM) lahko določimo sestavo aterosklerotične lehe.



sevanja računalniška tomografija ni primer- na preiskava za presejanje asimptomatskih oseb s predkliničnimi aterosklerotičnimi spremembami.³⁷

Magnetno resonančna angiografija (MRA)

Je varna in neinvazivna slikovna prei- skavna metoda, pri kateri za povečanje kon- trasta med različnim tkivnimi strukturami uporabljamo različna kontrastna sredstva. Metoda je primerna za prikaz prehodnosti arterij in sestave žilne stene. Na ta način lah-

ko sledimo napredovanju aterosklerotične bolezni in ugotavljamo morebitne učinke preventivnih postopkov, vključno z zdravi- li.³⁸ V zadnjem času pa se MRA uveljavlja tudi pri prikazovanju sestave aterosklero- tičnih leh in za odkrivanje nestabilnih leh, za katere je značilen tanek pokrov, ki loči žilno svetlino od sredice aterosklerotične lehe. To je mogoče, če kot kontrastno sred- stvo uporabimo gadolinij. Pri leham, ki so nestabilne, ker imajo tanek vezivni pokrov, obilje vnetnih celic in endotelno disfunkcijo, se gadolinij kopiči in le počasi vrača v krvni obtok.³⁹ Po drugi strani pa se gadolinij ko- piči tudi v makrofagih. Zato lahko z MRI in

gadolinijevim kontrastom odkrivamo vnetne spremembe v aterosklerotičnih lehah.⁴⁰

Odkrivanje vnetno spremenjenih (nestabilnih) aterosklerotičnih leh s pomočjo pozitronske emisijske tomografije (PET)

Za aterosklerozo, ki je najpogostejši vzrok srčno-žilnih bolezni je znano, da je v osnovi kronična vnetna bolezen in da je za napredovanje bolezni odgovorno vnetje. Intenzivnost vnetja arterijske stene pa naj bi bila povezana tudi s možgansko-žilnimi zapleti, ki so posledica trombotičnih zapor prizadetih arterijskih odsekov.

Vnetje je verjetno skupni imenoalec kvarnega delovanja različnih dejavnikov tveganja na žilno steno, ki aktivira strjevanje krvi ter nastanek krvnega strdka.

Doslej ni bilo na voljo metode, s katero bi pri bolnikih z aterosklerozo in vensko trombozo *in vivo* spremljali vnetne spremembe v žilni steni in nato napovedovali trombo-embolične zaplete. Z novo preiskavno metodo – pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) – pa se nakazuje možnost sledenja presnovni aktivnosti določenih tkiv, zlasti tistih, v katerih poteka intenzivni metabolizem, npr. pri vnetnih spremembah. Pri pozitronski emisijski tomografiji v periferno veno vbrižgamo glukozo, ki je označena z radioaktivnim označevalcem (fluor 18 – fluorodeoksi-glukoza, FDG). Glukoza se v tkivih, ki so metabolno aktivna, razgradi, zlasti tam, kjer poteka vnetni proces. Radioaktivni označevalec pa se hkrati obdrži v območju, kjer je prišlo do razgradnje glukoze in oddaja radioaktivne žarke, ki jih lahko odkrijemo s posebno kamero. Slika, ki jo dobimo (*angl. scan*), pokaže predvsem tista območja, kjer poteka intenzivna razgradnja glukoze (npr. vnetje). Tako PET posreduje podatke o tem, kje je bolezenski-vnetni proces in kako intenziven je. Rezultati raziskav nakazujejo, da je ugotavljanje vnetnih sprememb žilne stene pomembno pri prepoznavanju napredovalosti bolezni in odkrivanju oseb, pri katerih je zaradi nestabilnosti aterosklerotičnih leh tveganje za žilne zaplete največje.^{41,42} Pomanjkljivosti PET so razmeroma majhna prostorska ločljivost (4–10 mm) in omejena

zmožnost prikaza anatomske podrobnosti (Tabela 1).

V zadnjem času poleg FDG uporabljajo še druge označevalce vnetja, ki jih lahko znanimo s PET, kot so npr. označene žilno-celične adhezijske molekule (VCAM-1).^{43,44} Za označevanje uporabljajo tudi inhibitorje metaloproteinaz in integrine.⁴⁵ Omenjene nuklearne slikovne preiskavne metode obetajo realno možnost za odkrivanje vnetih in nestabilnih aterosklerotičnih leh, medtem ko se pri raziskovanju strukturnih oziroma anatomske podrobnosti vedno bolj uveljavlja hibridna oziroma kombinirana preiskava, sestavljena iz CT in MRA.⁴⁶

Optična koherentna tomografija

Optična koherentna tomografija (OCT) je ena najnovejših slikovnih preiskavnih metod z visoko ločljivostjo, ki omogoča mikrostrukturne informacije o sestavi različnih tkiv in aterosklerotičnih leh. Preiskava omogoča presečne in tridimenzionalne prikaze bioloških sistemov. Ločljivost metode je 10- do 20-krat večja kot ločljivost standardnega ultrazvočnega prikaza v B-sliki in se po natančnosti približuje histologiji. Metoda OCT temelji na optični tehniki, ki združuje načela ultrazvoka z mikroskopsko tehniko. Ena od pomanjkljivosti metode je ta, da se infrardeči svetlobni žarki v veliki meri absorbirajo in razpršijo na površini tkiv, zato metoda ni primerna za slikanje tkivnih struktur, ki ležijo v globini. To pomanjkljivost poskušajo zaobiti z uporabo endoskopskih naprav in različnih katetrov, v katere vgradijo OCT. Metodo so prvič uporabili leta 1991 pri odkrivanju sprememb v očesu.⁴⁷ V zadnjem desetletju se OCT uporablja pri preiskovanju različnih tkiv, vključno z arterijami. Vedno pogosteje jo uporabljamo tudi za prepoznavanje zožitev karotidnih arterij in ocenjevanje sestave aterosklerotičnih leh in s tem njihove stabilnosti. Ocenjujejo, da OCT lahko pomembno pripeva k oceni tveganja za možgansko-žilne zaplete in pomaga pri odločanju glede invazivnega, tj. kirurškega zdravljenja na karotidnih arterijah.^{48,49} Novejše raziskave tudi nakazujejo, da s pomočjo OCT lahko sledimo napredovanju in morebitnemu nazadovanju aterosklerotičnih sprememb, ne

le karotidnih, temveč tudi koronarnih in perifernih arterij.

Prihodnost prepoznavanja sestave aterosklerotičnih leh in pričakovane koristi

Novejše slikovne preiskavne metode, kot sta CT in MRA, so obetavne, saj so neinvazivne in nudijo informacijo o sestavi aterosklerotičnih leh in s tem kažejo na njihovo stabilnost. Magnetnoresonančna angiografija se odlikuje predvsem po možnosti prikazovanja različnih mehkih tkiv na osnovi odlične kontrastnosti, CT pa po natančni prostorski opredelitvi leh in kratki izpostavljenosti oz. času, ki je potreben za skeniranje. Optimalna se zdi kombinacija metod, ki omogočajo strukturni (anatomski) prikaz aterosklerotičnih leh in bioloških slikovnih preiskav, s katerimi je možno prepoznati vnetno in metabolno aktivnost ateroskle-

rotičnih sprememb. Takšne kombinacije so: PET in CT ter PET in MRA. Najbolj obetavne so tiste metode, ki omogočajo prepoznavanje vnetnih sprememb žilne stene *in vivo*. Z omenjenimi metodami lahko odkrivamo asimptomatske aterosklerotične lehe, določimo njihovo sestavo ter obseg in stopnjo zožitve žile. Poleg tega je pomembno, da omenjene preiskave nakazujejo možnost sledenja in napredovanja aterosklerotičnih leh in po drugi strani spremljanje učinkov različnih preventivnih postopkov in načinov zdravljenja, vključno z zdravili. Zato lahko upravičeno pričakujemo, da bomo z razvojem slikovnih preiskavnih metod žilne stene lahko prepoznali tiste posameznike, ki imajo najbolj nevarne lehe in jih aterosklerotični zapleti najbolj ogrožajo. Predvsem pa tiste bolnike, ki potrebujejo najučinkovitejše zdravljenje ter intenzivno obravnavo prisotnih dejavnikov tveganja.

Literatura

1. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation*. 1992; 86: III30–42.
2. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006; 113: 2744–53.
3. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994; 90: 775–8.
4. Nguyen CM, Levy AJ. The mechanics of atherosclerotic plaque rupture by inclusion/matrix interfacial decohesion. *J Biomech*. 43: 2702–8.
5. Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med*. 1998; 3: 199–206.
6. Willeit J, Kiechl S. Biology of arterial atheroma. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10 Suppl 5: 1–8.
7. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 365–72.
8. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 492–9.
9. Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, Artemis D, Tripsianis G, Piperidou C, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2008; 198: 129–35.
10. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355–74.
11. Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, Ackerstaff RG, Seldenrijk KA, Met R, et al. Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy. *JAMA*. 2008; 299: 547–54.
12. Wainstein M, Costa M, Ribeiro J, Zago A, Rogers C. Vulnerable plaque detection by temperature heterogeneity measured with a guidewire system: clinical, intravascular ultrasound and histopathologic correlates. *J Invasive Cardiol*. 2007; 19: 49–54.
13. Waugh N. Using cardiovascular risk stratification to identify those at high risk may be cost effective compared to the government strategy of national screening for all adults aged 40–74. *Evid Based Med*. 15: 156–7.
14. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31: 883–91.
15. Ray A, Tamsma JT, Hovens MM, op 't Roodt J, Huisman MV. Accuracy of carotid plaque detection and intima-media thickness measurement with ultrasonography in routine clinical practice. *Eur J Intern Med*. 21: 35–9.
16. van Wijk DF, Boekholdt SM. Improving risk stratification for cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8: 1091–3.
17. Sadeghi MM, Glover DK, Lanza GM, Fayad ZA, Johnson LL. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. *J Nucl Med*. 51 Suppl 1: 51S–65S.
18. Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, Yu W, DeMarco JK, Polissar NL, et al. A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score. *AJNR Am J Neuroradiol*. 31: 1068–75.
19. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg*. 1993; 80: 1274–7.
20. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaides AN, Elatrozy TS, Dhanjil S, Stevens JM. Patterns of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg*. 2001; 33: 334–9.
21. Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 851–6.
22. Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Hamann H, Hutschenreiter S, Kreutzer C, et al. Morphological characterization of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning. *Ultrasound Med Biol*. 1990; 16: 349–54.
23. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988; 29: 676–81.
24. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. Clinical and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1983; 146: 188–93.
25. Kardoulas DG, Katsamouris AN, Gallis PT, Philippides TP, Anagnostakos NK, Gorgoyannis DS, et al. Ultrasonographic and histologic characteristics of symptom-free and symptomatic carotid plaque. *Cardiovasc Surg*. 1996; 4: 580–90.
26. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg*. 1985; 120: 1010–2.
27. AbuRahma AF, Kyer PD, 3rd, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications. *Surgery*. 1998; 124: 721–6; discussion 6–8.
28. Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 1993; 17: 160–71.
29. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology*. 1998; 208: 649–54.
30. el-Barghouty N, Nicolaides A, Bahal V, Geroulakos G, Androulakis A. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 11: 470–8.

31. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wi-ebe BM, Zhou J, Falk E, et al. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 137–45.
32. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolu-cent plaques are associated with high risk of ische-mic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation.* 2001; 103: 2171–5.
33. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, et al. Effect of image nor-malization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: re-sults from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular.* 2005; 13: 211–21.
34. Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, et al. Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appea-rance with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 897–901.
35. Eesa M, Hill MD, Al-Khathaami A, Al-Zawahmah M, Sharma P, Menon BK, et al. Role of CT an-giographic plaque morphologic characteristics in addition to stenosis in predicting the symptomatic side in carotid artery disease. *AJNR Am J Neuro-radiol.* 31: 1254–60.
36. Duerinckx AJ. The nonculprit coronary lesion as seen by coronary CT angiography: what should we be looking for? *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191: 439–40.
37. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of co-ronary artery disease by cardiac computed tomo-graphy: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiova-scular Radiology and Intervention, and Commit-tee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Car-diology. *Circulation.* 2006; 114: 1761–91.
38. Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur He-art J.* 2009; 30: 2566–74.
39. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH, 3rd, Can-non RO, 3rd, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characteriza-tion with gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology.* 2002; 223: 566–73.
40. Botnar RM, Perez AS, Witte S, Wiethoff AJ, Lare-do J, Hamilton J, et al. In vivo molecular imaging of acute and subacute thrombosis using a fibrin-binding magnetic resonance imaging contrast agent. *Circulation.* 2004; 109: 2023–9.
41. Poredos P, Jezovnik MK. Identification of vulnera-ble and dangerous carotid atherosclerotic plaques. ESC; 2010 Dosegljivo na: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volu-me8/Pages/identification-vulnerable-dangerous-carotid-plaques-jezovnik-poredos.aspx>.
42. Aziz K, Berger K, Claycombe K, Huang R, Patel R, Abela GS. Noninvasive Detection and Localizati-on of Vulnerable Plaque and Arterial Thrombosis With Computed Tomography Angiography/Positron Emission Tomography. *Circulation.* 2008; 117: 2061–70.
43. Behm CZ, Kaufmann BA, Carr C, Lankford M, Sanders JM, Rose CE, et al. Molecular imaging of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression and inflammatory cell recruitment du-ring vasculogenesis and ischemia-mediated arte-riogenesis. *Circulation.* 2008; 117: 2902–11.
44. McAteer MA, Schneider JE, Ali ZA, Warrick N, Bursill CA, von zur Muhlen C, et al. Magnetic resonance imaging of endothelial adhesion mole-cules in mouse atherosclerosis using dual-targeted microparticles of iron oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 77–83.
45. Sadeghi MM, Krassilnikova S, Zhang J, Gharaei AA, Fassaei HR, Esmailzadeh L, et al. Detection of injury-induced vascular remodeling by targe-ting activated alphavbeta3 integrin in vivo. *Circu-lation.* 2004; 110: 84–90.
46. Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Europe-an Heart Journal.* 2009; 30: 2566–74.
47. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1993; 18: 1864–6.
48. Farooq MU, Khasnis A, Majid A, Kassab MY. The role of optical coherence tomography in vascular medicine. *Vasc Med.* 2009; 14: 63–71.
49. Prabhudesai V, Phelan C, Yang Y, Wang RK, Co-wling MG. The potential role of optical coherence tomography in the evaluation of vulnerable caro-tid atheromatous plaques: a pilot study. *Cardio-vasc Intervent Radiol.* 2006; 29: 1039–45.