

# Wpływ budowy blaszki miażdżycowej na remodeling ściany tętnic wieńcowych

Jacek Kubica<sup>1</sup>, Marek Radomski<sup>1</sup>, Adam Sukiennik<sup>1</sup>, Robert Gil<sup>2</sup>, Sławomir Sielski<sup>1</sup>,  
Dariusz Kozłowski<sup>3</sup>, Elena Chadorczenko<sup>3</sup>, Grzegorz Raczak<sup>3</sup>, Iwona Dębicka<sup>1</sup>,  
Maria Bogdan<sup>1</sup> i Grażyna Świątecka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Samodzielna Pracownia Hemodynamiki i Elektrofizjologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>3</sup>II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

## The influence of atherosclerotic plaque structure on remodeling of coronary artery wall

**The aim of the study:** *To evaluate impact of atherosclerotic plaque structure on remodeling of coronary artery wall using intravascular ultrasound (IVUS).*

**Material and methods:** *Pre-interventional IVUS was performed in 45 patients scheduled for percutaneous revascularization. Records taken in 38 patients were eligible for precise quantitative and qualitative analysis. Suitable reference cross-sections were found for 48 out of 137 assessed coronary segments.*

**Results:** *Analysis of influence of various factors on remodeling of coronary artery wall revealed significant correlations for: size of the plaque, parameters characterizing three-dimensional distribution of the plaque (concentricity, the smallest thickness of the plaque) and for presence of calcifications within the plaque. Correlation between remodeling and morphological type of the plaque (soft, hard and mixed plaques) was not confirmed. Analysis of remodeling direction revealed relationship between positive remodeling and presence of calcifications and plaque eccentricity. There were not any significant correlation for plaques without remodeling and with negative remodeling.*

**Conclusions:** *Remodeling of coronary artery wall depends on size of the plaque, three-dimensional distribution of the plaque and presence of calcifications within the plaque. There were not any difference in the direction and magnitude of remodeling between soft, mixed and hard plaques. (Folia Cardiol. 2001; 8: 233–250)*

**coronary artery wall remodeling, intravascular ultrasound**

---

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AM  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
Nadesłano: 12.02.2001 r. Przyjęto do druku: 14.03.2001 r.

## Wstęp

Rozwój miażdżycy w tętnicach wieńcowych u ludzi prowadzi nie tylko do zwężenia światła tętnicy, ale także do przebudowy jej ściany w miejscu rozwoju blaszki miażdżycowej. Taka przebudowa ściany tętnic, czyli remodeling, w zależności od nasilenia i kierunku może mieć istotny wpływ na manifestację kliniczną choroby [1]. Pierwsze badania remodelingu u ludzi, na materiale sekcyjnym pni lewej tętnicy wieńcowej, przeprowadzili Glagov i wsp. [2]. Istnienie zjawiska powiększania się wymiarów tętnic wraz z narastaniem blaszki miażdżycowej potwierdzili następnie we wszystkich gałęziach tętnic wieńcowych Stiel i wsp. [3]. Początkowo sądzono, że remodeling prowadzi tylko do zwiększenia wymiarów zewnętrznych tętnicy i jest korzystną kompensacyjną odpowiedzią naczyń na rozwój zmian miażdżycowych. Taki remodeling nazwano kompensacyjnym lub pozytywnym (dodatnim) [2, 4–7]. Dalsze badania tętnic obwodowych i wieńcowych wykazały jednak, że nie zawsze miażdżycowo zmienione naczynia reagują dodatnim remodelingiem. Stwierdzono, że w niektórych przypadkach nie występuje kompensacyjna reakcja tętnicy, a w innych dochodzi wręcz do zmniejszenia wymiarów tętnicy w miejscu powstawania blaszki miażdżycowej. Zjawiska te nazwano odpowiednio nieadekwatnym i negatywnym (ujemnym) remodelingiem [1, 8–13]. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że ujemny remodeling może być odpowiedzialny nie tylko za przyspieszenie narastania stopnia zwężenia w tętnicach wieńcowych [1, 8–10, 12, 14, 15], ale także odgrywa istotną rolę w wstępowaniu zjawiska restenozy po przezskórnych zabiegach rewaskularyzacyjnych [1, 13, 16–21]. Najczęściej stosowanym sposobem przeżyciowego badania remodelingu jest ultrasonografia wewnątrznacyniowa. Wykazano dużą zgodność ultrasonograficznej oceny wewnątrznacyniowej z oceną histologiczną [22–29]. Dotychczas opublikowano zaledwie kilka prac na temat zależności remodelingu od budowy blaszki miażdżycowej [30–33]. Pomimo interesujących wyników tych prac, mechanizmy prowadzące do skrajnie różnych reakcji tętnicy na rozwój zmian miażdżycowych nadal pozostają niewyjaśnione.

Celem pracy była ocena wpływu wybranych czynników, związanych z badaną ultrasonograficznie budową i rozmieszczeniem blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, na wielkość i kierunek przebudowy miażdżycowej tych tętnic.

## Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano zapisy wewnątrzwieńcowych badań ultrasonograficznych wy-

konanych u 45 pacjentów. Do badań ultrasonograficznych kwalifikowano pacjentów z angiograficznie istotnym (przekraczającym 50% wymiaru poprzecznego tętnicy) zwężeniem w proksymalnej lub środkowej części jednej z głównych gałęzi tętnic wieńcowych. Stopień zwężenia określano za pomocą angiografii ilościowej (QCA, *quantitative coronary angiography*) z wykorzystaniem oprogramowania należącego do wyposażenia angiografu Philips Integris 3000. U wszystkich chorych badana była za pomocą IVUS tylko jedna tętnica wieńcowa. U żadnego z pacjentów badanej grupy nie wykonywano w przeszłości zabiegów interwencyjnych w obrębie badanych tętnic wieńcowych. Wskazaniem do badania ultrasonograficznego była optymalizacja wyboru metody przezskórnej rewaskularyzacji i kontrola jej bezpośrednich wyników, obejmująca m.in., bezpośrednią kontrolę pełnego rozprężenia stentu i pomiar najmniejszej średnicy światła w stencie. Wskazania te są powszechnie akceptowane, m.in. przez *American College of Cardiology*, *American Heart Association* i *Society for Cardiac Angiography and Interventions* [34], a korzyść z zastosowania ultrasonografii w tym celu jest udokumentowana wynikami nierandomizowanych [35–40] i randomizowanych badań klinicznych [41–45]. Wszyscy badani pacjenci byli poinformowani o celu, przebiegu, potencjalnych zagrożeniach i dodatkowych korzyściach związanych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrzwieńcowej podczas zabiegów rewaskularyzacji i wyrazili zgodę na jej użycie. Spośród 45 kolejnych badań ultrasonograficznych, wykonywanych przed przystąpieniem do przezskórnej rewaskularyzacji, 5 badań odrzucono z powodu niedostatecznej jakości uzyskanych obrazów ultrasonograficznych, pozostawiających wątpliwości co do granic błony sprężystej zewnętrznej lub światła naczynia, 1 badanie — z powodu wcześniej wykonanego zabiegu wszczepienia stentu w obrębie badanej tętnicy; 1 badanie — z powodu cech skurczu naczynia widocznych w czasie badania i rozpoznania dławicy wazospastycznej. Ostatecznej analizie poddano badania wykonane u 38 pacjentów. W 15 przypadkach (55%) badaną tętnicą była gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, w 8 przypadkach (30%) — prawa tętnica wieńcowa, a w 4 — (15%) gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej. Wszyscy badani pacjenci mieli objawy kliniczne dławicy piersiowej: stabilnej (16 pacjentów; 42,1%) lub niestabilnej (22 pacjentów; 57,9%).

Badania wykonano przy użyciu cewników ultrasonograficznych Visions Five-64 F/X™ (Endosonics Corp., Stany Zjednoczone) o zewnętrznej średnicy 3,5 F (1,18 mm), wytwarzających fale akustyczne

o częstotliwości 20 MHz. Do analizy zapisów badań ultrasonograficznych zastosowano Oracle In-Vision® Imaging System, wersja oprogramowania 3.2 (Endosonics Corp., Stany Zjednoczone). Badania ultrasonograficzne wykonywano zgodnie z publikowanymi zaleceniami *Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation* i *Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology* [46]. Po zainstalowaniu ujścia tętnicy wieńcowej cewnikiem prowadzącym podawano dowieńcowo 0,25 mg nitrogliceryny, aby zapobiec skurczowi tętnicy podczas dalszych etapów badania i wykonywano koronarografię tej tętnicy w co najmniej 3 projekcjach. Do badania używano joheksolu — niskoosmolarnego, niejonowego, jodowego środka cieniującego. Do dalszej kontroli podczas badania IVUS wybierano tę projekcję, która najlepiej pokazywała fragment tętnicy ze zwężeniem wcześniej zakwalifikowanym do leczenia inwazyjnego. Następnie podawano dowieńcowo 10 000 j. heparyny, aby zapobiec powikłaniom zakrzepowym podczas badania ultrasonograficznego i angioplastyki. Przed przystąpieniem do jakichkolwiek interwencji terapeutycznych wykonywano wyjściowy zapis badania ultrasonograficznego i archiwizowano go na taśmie magnetowidowej S-VHS lub na dysku optycznym. Aby mieć pewność, że sonda ultrasonograficzna nie klinuje się w miejscu maksymalnego zwężenia lub w dystalnym odcinku naczynia, i nie blokuje całkowicie przepływu krwi przez tętnicę, podawano przez cewnik prowadzący niewielką ilość środka cieniującego. Swobodny przepływ kontrastu poza odcinek tętnicy, do którego wprowadzono cewnik IVUS, świadczył o braku okluzji naczynia. W przypadku trudności z uwidocznieniem granicy światła tętnicy (u 5 spośród badanych pacjentów) powtarzano rejestrację ultrasonograficzną, podając dowieńcowo niewielką ilość jodowego środka kontrastowego przez cewnik prowadzący — zgodnie z metodą opisaną przez Nissen, a następnie Hausmanna [47, 48]. Równocześnie z zapisem IVUS rejestrowano obraz angiograficzny w celu lepszego określenia pozycji głowicy i definicji poszczególnych segmentów tętnic podczas retrospektywnej analizy badań.

### Schemat analizy zapisów badań ultrasonograficznych

Badania 30 spośród 38 pacjentów analizowano na podstawie zapisów na kasetach magnetowidowych S-VHS, a badania 8 pacjentów na podstawie zapisów cyfrowych na dyskach CD-ROM. Aby ocenić remodeling tętnic, analizowano zapisy wykona-

ne przed przystąpieniem do jakichkolwiek interwencyjnych procedur leczniczych. Segment definowano jako fragment tętnicy między odejściem dwóch kolejnych gałęzi lub między odejściem tętnicy wieńcowej od aorty a odejściem pierwszej gałęzi bocznej. W obrębie wybranych zapisów określono granice poszczególnych segmentów zgodnie z przedstawioną wyżej definicją, korelując obraz ultrasonograficzny z angiograficznym. W przypadku zapisów cyfrowych korzystano dodatkowo z komputerowej rekonstrukcji przekroju podłużnego przez tętnicę. Pomiarów dokonywano we wczesnej fazie rozkurczu, kiedy tętnica osiąga maksymalny rozmiar [49]. W obrębie każdego segmentu znaleziono przekroje referencyjne, z najmniejszą blaszką miażdżycową (R), oraz przekroje badane, w miejscu największego zwężenia — z najmniejszym wymiarem światła (N). Jeśli występowało kilka przekrojów z identyczną wielkością najmniejszej w danym segmencie blaszki, stosowano kryterium drugiego rzędu — jako przekrój R przyjmowano ten, w którym światło tętnicy było największe. Podobnie w przypadku przekrojów N jako kryterium drugiego rzędu stosowano największe pole powierzchni blaszki miażdżycowej. Jako przebudowę miażdżycową ściany tętnicy (remodeling) traktowano zmianę pola powierzchni przekroju poprzecznego przekraczającą 0,51 mm<sup>2</sup> w miejscu z najbardziej nasilonymi zmianami miażdżycowymi (N), w porównaniu z przekrojem referencyjnym (R) z tego samego segmentu tętnicy. Jako maksymalną dopuszczalną wielkość blaszki w przekroju traktowanym jako referencyjny uznawano 35% pola powierzchni przekroju poprzecznego całej tętnicy. Przyjęcie takich definicji remodelingu i wielkości blaszki w przekroju referencyjnym uzasadniono we wcześniej publikowanej pracy [50].

Przed wykonaniem pomiarów każdorazowo sprawdzano poprawność kalibracji. Mierzono następujące parametry: pole powierzchni przekroju poprzecznego całej tętnicy ograniczone błoną sprężystą zewnętrzną (*total area*) — TA [mm<sup>2</sup>]; pole powierzchni przekroju poprzecznego światła tętnicy (*lumen area*) — LA [mm<sup>2</sup>]; największy i najmniejszy wymiar tętnicy mierzony do granic błony sprężystej zewnętrznej (*total diameter*) — odpowiednio TD1 i TD2 [mm]; największy i najmniejszy wymiar światła tętnicy (*lumen diameter*) — odpowiednio LD1 i LD2 [mm]; najmniejszą grubość blaszki miażdżycowej (*plaque thickness*) — PT1 [mm]; grubość blaszki miażdżycowej na ścianie przeciwległej do miejsca, gdzie jest ona najcieńsza — PT2 [mm]; największą grubość blaszki miażdżycowej — PT3 [mm]. Wielkość zwapienia mierzono kątowno i wy-

rażono ją w liczbie kwadrantów. Na podstawie wyników pomiarów wyliczono następujące parametry pochodne: pole powierzchni przekroju poprzecznego blaszki miażdżycowej (*plaque area*) — PA [mm<sup>2</sup>] ze wzoru:

$$PA = TA - LA;$$

pole powierzchni przekroju poprzecznego blaszki miażdżycowej wyrażone w procentach pola powierzchni przekroju poprzecznego całej tętnicy (PA%) określa oceniany ultrasonograficznie stopień zwężenia tętnicy:

$$PA\% = \frac{PA}{TA} \times 100\%;$$

wskaźnik ekscentryczności blaszki miażdżycowej (*eccentricity index*) — EI-1, definiowany jako stosunek różnicy grubości blaszki na ścianie przeciwległej do miejsca, gdzie jest ona najcieńsza i najmniejszej grubości blaszki miażdżycowej do grubości blaszki na ścianie przeciwległej do miejsca, gdzie jest ona najmniejsza:

$$EI-1 = \frac{PT2 - PT1}{PT2} = 1 - \frac{PT1}{PT2};$$

wskaźnik ekscentryczności blaszki miażdżycowej — EI-2, definiowany jako stosunek różnicy największej i najmniejszej grubości blaszki miażdżycowej do największej grubości blaszki miażdżycowej na obwodzie tętnicy:

$$EI-2 = \frac{PT3 - PT1}{PT3} = 1 - \frac{PT1}{PT3}.$$

Na podstawie wartości wskaźnika ekscentryczności blaszki (EI-1) blaszki miażdżycowe sklasyfikowano jako koncentryczne (*concentric*) — C, gdy EI-1 ≤ 0,5, lub ekscentryczne (*eccentric*) — E, gdy EI-1 > 0,5.

Badanymi parametrami remodelingu były: bezwzględna wielkość remodelingu liczona jako różnica między polem powierzchni przekroju poprzecznego tętnicy w miejscu największego zwężenia (przekrój N) a polem powierzchni przekroju poprzecznego tętnicy w miejscu największego światła (przekrój odniesienia R) — TA<sub>N</sub>-TA<sub>R</sub> [mm<sup>2</sup>]; wskaźnik remodelingu tętnicy (*remodeling index*) — RI-1, definiowany jako wielkość remodelingu w przekroju N podzielona przez pole powierzchni tętnicy w przekroju odniesienia R; wyrażający względną wielkość remodelingu:

$$RI-1 = \frac{TA_N - TA_R}{TA_R};$$

wskaźnik remodelingu tętnicy — RI-2, definiowany jako stosunek różnicy pola powierzchni tętnicy w przekroju N i R (wielkość remodelingu w przekroju N) do różnicy wielkości pola powierzchni blaszki miażdżycowej między przekrojem N a przekrojem R; wyrażający stopień kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej:

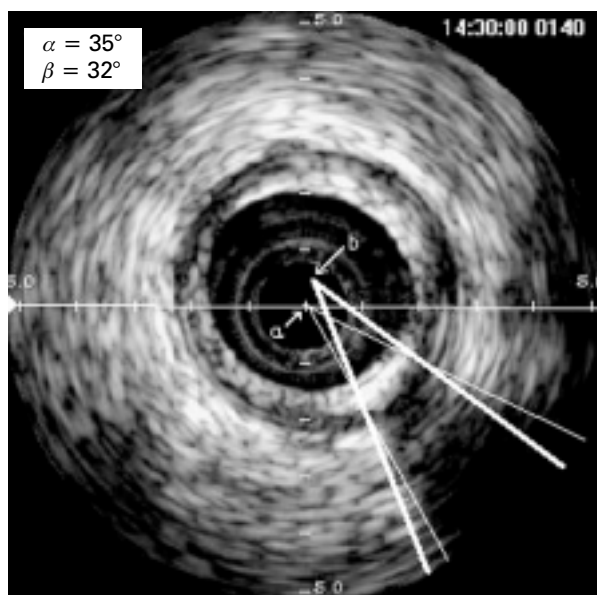
$$RI-2 = \frac{TA_N - TA_R}{PA_N - PA_R}.$$

### Analiza jakościowa obrazów ultrasonograficznych

Opierając się na analizie wizualnej, na podstawie różnic echogeniczności poszczególnych składników widocznych na obrazie ultrasonograficznym, określano strukturę blaszek miażdżycowych. Na tej podstawie, zgodnie z powszechnie stosowanymi definicjami [46], blaszkę zaliczono do jednego z 3 typów, wprowadzając stosowane we wcześniejszych badaniach [31, 32, 51, 52] kryterium 80% jednorodności do oceny składu blaszki: blaszki miękkie (*soft*) — S, zbudowane w ponad 80% z elementów o niskiej echogeniczności; niższej od echogeniczności przydanki; blaszki mieszane (*mixed*) — M, zawierające elementy twarde i miękkie, przy czym żadne z nich nie stanowią ≥ 80% pola powierzchni przekroju poprzecznego blaszki miażdżycowej, i blaszki twarde (*hard*) — H, zbudowane w ponad 80% z elementów o wysokiej echogeniczności; takiej jak echogeniczność przydanki lub wyższej. Na podstawie analizy wizualnej oceniano także występowanie i wielkość zwapnień (ryc. 1). Blaszkę sklasyfikowano jako: wolne od zwapnień Ca(-) — gdy nie zawierały żadnych zwapnień, lub zwapniałe Ca(+) — gdy zawierały jakiegokolwiek zwapnienia.

### Analiza statystyczna

Wyniki pomiarów przedstawiono, dla poszczególnych grup przekrojów, w postaci: średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe (SD). Zgodność rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym oceniano na siatce rozkładu normalnego i weryfikowano testem zgodności Kołmogorowa-Smirnowa. Do badania zależności wskaźników remodelingu od zespołu czynników związanych z blaszką miażdżycową wykorzystano analizę regresji wielokrotnej metodą standardową i metodą krokową. Jako miarę siły zależności przyjęto współczynnik korelacji cząstkowej (r<sub>i</sub>). Podstawą wprowadzenia



**Ryc. 1.** Pomiar wielkości zwapnień. Kąt  $\alpha$  o wierzchołku w geometrycznym środku cewnika (a), wielkości  $35^\circ$ , zawyża rzeczywistą wielkość zwapnienia, ponieważ środek cewnika jest położony bliżej zwapnienia niż środek tętnicy. Prawidłowy pomiar wielkości zwapnienia pokazuje kąt  $\beta = 32^\circ$ , o wierzchołku w geometrycznym środku tętnicy (b). Zwapnienie o wielkości nieprzekraczającej 1 kwadrantu (kąt  $\beta < 90^\circ$ ).

**Fig. 1.** Calcifications size measurement. Angle  $\alpha$  of  $35^\circ$ , set at the geometrical center of the catheter (a) overestimates calcification size, as catheter center is closer to calcification than the middle of arterial lumen. Correct measurement is provided by  $\beta$  angle of  $32^\circ$ , set in geometrical center of the artery (b). Calcification does not exceed 1 quadrant ( $\alpha$  angle  $< 90^\circ$ )

zmiennych do modelu regresji liniowej wielokrotnej było wykluczenie innych niż liniowa rodzajów zależności. W tym celu posługiwano się analizą wykresów rozrzutu i analizą reszt. Autokorelacje reszt wykluczano, obliczając wartość testu Durбина-Watsona i porównując ją z wartościami granicznymi odczytanymi z tablic. Analizę regresji przeprowadzono dla par przekrojów z przekrojami referencyjnymi całkowicie wolnymi od zmian miażdżycowych (grupa R) i dla par z przekrojami referencyjnymi z obecną blaszką miażdżycową o wielkości nieprzekraczającej 35% pola powierzchni całej tętnicy (grupa R35%). Wnioski na temat obserwowanych zależności wyciągano na podstawie zgodności wyników uzyskanych w grupie R35% z wynikami analizy regresji w grupie par z wolnymi od zmian miażdżycowych przekrojami referencyjnymi. Ocenę zależności parametrów w skali nominalnej (takich jak typ blaszki miażdżycowej, obec-

ność zwapnień, typ remodelingu) i zgodność rozkładów parametrów jakościowych o charakterze zmiennych niepowiązanych sprawdzano przy użyciu testów  $\chi^2$  lub dokładnego testu Fishera, w zależności od liczebności całkowitej próby i liczebności oczekiwanych. Do obliczenia ilorazów szans dla czynników wyrażonych w skali nominalnej, związanych z występowaniem poszczególnych typów remodelingu, posłużono się wieloczynnikową analizą logistyczną. Aby ocenić powtarzalność pomiarów, porównano w parach wyniki 2 serii pomiarów wykonanych przez jednego badacza (M.R.) (*intraobserver variability*) oraz dwóch badaczy (M.R. i E.Ch.) (*interobserver variability*). Na podstawie tych serii pomiarów wyznaczono wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona (R) — jako pośredniego miernika wpływu zmienności przypadkowej na wyniki pomiarów i współczynnika zmienności (V) definiowanego jako iloraz średniej z kwadratów różnic między parami pomiarów do iloczynu odchyłeń standardowych obu serii pomiarów. Taki sposób wyliczenia współczynnika zmienności pozwolił na uwzględnienie składowej błędów systematycznych. Wartość współczynnika zmienności wyrażono w procentach. Za znamienne przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ . W przypadku analiz w grupie R, z przekrojami referencyjnymi wolnymi od zmian miażdżycowych, o liczebności  $n = 19$ , za istotne uznawano zależności przy poziomie  $p < 0,1$ ; o ile potwierdziły się one w grupie R35% z przekrojami referencyjnymi z blaszką miażdżycową o wielkości nieprzekraczającej 35% pola powierzchni całej tętnicy. Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu oprogramowania STATISTICA 5.1, w wersji polskiej, firmy StatSoft®.

## Wyniki

W obrębie 38 tętnic wieńcowych określono granice 137 segmentów. W 48 segmentach pochodzących od 27 pacjentów możliwe było znalezienie przekrojów referencyjnych do badania remodelingu. W grupie badanej było 23 mężczyzn (85%) i 4 kobiety (15%) w wieku 35–77 lat; średni wiek pacjenta wynosił  $60 \pm 11$  lat. Rozkład czynników ryzyka w badanej grupie przedstawiał się następująco: hipercholesterolemia (cholesterol całkowity  $> 200$  mg% lub LDL  $> 135$  mg%) — 14 chorych (52%), nadwaga (BMI  $> 25$ ) — 12 chorych (44%), cukrzyca — 8 chorych (30%), nadciśnienie tętnicze ( $> 140/90$  mm Hg) — 12 chorych (44%), palenie tytoniu — 16 chorych (59%), dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania choroby wieńcowej w młodym wieku — 9 chorych (33%).

### Wpływ czynników charakteryzujących wielkość, budowę i rozkład blaszki miażdżycowej na obwodzie tętnicy na remodeling

Badano zależności remodelingu od trzech parametrów charakteryzujących wielkość blaszki miażdżycowej: bezwzględnej wielkości blaszki, określonej przez pole powierzchni przekroju poprzecznego blaszki (PA), względnej wielkości blaszki, określonej w stosunku do pola powierzchni przekroju poprzecznego całej tętnicy (PA%), i największej grubości blaszki na obwodzie przekroju przez tętnicę (PT3). Oceny dokonywano w miejscu największego zwężenia światła tętnicy (przekroje N), w każdym z segmentów. Wszystkie zależności oceniano przy użyciu modelu regresji wielokrotnej, uwzględniającego wpływ pozostałych czynników charakteryzujących blaszkę miażdżycową. Stwierdzone zależności przedstawia tabela 1. Liczby w tabeli odzwierciedlają siłę zależności poszczególnych parametrów remodelingu od czynników charakteryzujących blaszkę miażdżycową, wyrażoną wartością współczynnika korelacji cząstkowej ( $r_i$ ). Tłustym drukiem zaznaczono w tabeli zależności istotne statystycznie.

Istotne zależności stwierdzono dla bezwzględnej i względnej wielkości remodelingu ( $TA_N - TA_R$  i RI-1) od wielkości blaszki miażdżycowej (PA). Zależność  $TA_N - TA_R$  od PA była silna ( $r_i \geq 0,5$ ), natomiast RI-1 od PA średnio silna ( $0,5 > r_i \geq 0,3$ ).

Rozkład przestrzenny blaszek miażdżycowych na obwodzie przekroju poprzecznego tętnicy w miejscu największego zwężenia światła w każdym

z segmentów określały następujące parametry: koncentryczność/ekscentryczność blaszki (C/E) (*concentric, eccentric*), wskaźniki ekscentryczności blaszki (EI-1 i EI-2) i najmniejsza grubość blaszki (PT1). Badanie zależności wskaźników remodelingu od tych parametrów (tab. 1) wykazało cztery istotne, średnio silne związki (zaznaczone tłustym drukiem): bezwzględnej wielkości remodelingu z EI-2, względnej wielkości remodelingu z PT1 oraz stopnia kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej z C/E i PT1.

Ponadto w modelu regresji wielokrotnej badano zależność parametrów określających remodeling od poszczególnych typów blaszek: miękkich (S), mieszanych (M) i twardych (H), oraz od obecności zwapnień [Ca(+)]. Nie można było przeprowadzić analizy wpływu wielkości zwapnień na parametry remodelingu z uwagi na bardzo małą liczebność przekrojów ze zwapnieniami o wielkości przekraczającej 90°. W grupie porównań R35% z przekrojami odniesienia o wielkości blaszki poniżej 35% takich zwapnień było tylko 5. Stwierdzono (tab. 1) dwie istotne, średnio silne zależności (zaznaczone w tabeli tłustym drukiem): względnej wielkości remodelingu (RI-1) i stopnia kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej (RI-2) od obecności zwapnień. Nie stwierdzono żadnych istotnych zależności między występowaniem określonego typu blaszki (S, M, H) a parametrami remodelingu.

W tabeli 2 zestawiono wszystkie istotne zależności wskaźników remodelingu od parametrów opisujących blaszkę miażdżycową, stwierdzone w gru-

**Tabela 1.** Wartości współczynników korelacji cząstkowej parametrów opisujących wielkość blaszki miażdżycowej, rozmieszczenie blaszki miażdżycowej na obwodzie tętnicy i budowę blaszki miażdżycowej (pierwszy wiersz) ze wskaźnikami remodelingu (pierwsza kolumna)

**Table 1.** Partial correlation coefficients of parameters describing atheromatous plaque size, its structure and location within arterial wall (first line) together with indices of remodeling (first column)

	PA	PA%	PT3	C/E	EI-1	EI-2	PT1	S	M	H	Ca(+)
Bezwzględna wielkość remodelingu ( $TA_N - TA_R$ )	<b>0,576</b>	-0,020	-0,289	0,039	0,124	<b>0,402</b>	-0,174	0,049	-0,030	-0,028	0,280
Względna wielkość remodelingu (RI-1)	<b>0,494</b>	0,166	-0,254	-0,053	0,089	-0,003	<b>-0,471</b>	0,044	-0,040	-0,003	<b>0,335</b>
Stopień kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej (RI-2)	0,116	0,057	-0,056	<b>0,359</b>	0,053	0,096	<b>0,308</b>	0,122	-0,106	-0,016	<b>0,346</b>

**Istotne zależności zaznaczono tłustym drukiem.** Siłę związku wyraża wartość współczynnika korelacji cząstkowej ( $r_i$ ). PA — bezwzględna wielkość blaszki miażdżycowej; PA% — względna wielkość blaszki miażdżycowej; PT3 — największa grubość blaszki miażdżycowej; C/E — koncentryczność lub ekscentryczność blaszki; EI-1 i EI-2 — wskaźniki ekscentryczności blaszki; EI 1 =  $(PT2 - PT1) / PT2$ , a EI-2 =  $(PT3 - PT1) / PT3$ , gdzie PT1 oznacza najmniejszą grubość blaszki, PT3 największą, a PT2 grubość blaszki na ścianie przeciwległej do ściany z najcieńszą blaszką; S — blaszki miękkie; M — blaszki mieszane; H — blaszki twarde; Ca(+) — obecność zwapnień

**Tabela 2.** Porównanie wyników badania zależności remodelingu od wielkości, budowy i rozmieszczenia blaszek miażdżycowych na obwodzie tętnicy, w grupie R35% (blaszka miażdżycowa < 35% w przekroju odniesienia) i w grupie R (wolne od zmian miażdżycowych przekroje odniesienia)

**Table 2.** Influence of size, structure and location of atheromatous plaques on remodelling in R35% group (plaque < 35% of reference section) and in R group (reference section plaque free)

Wskaźnik remodelingu	Parametr charakteryzujący blaszkę	Grupa R35%			Grupa R	
		$r_i$	Zależność	Poziom istotności $p <$	$r_i$	Zgodność
$TA_N - TA_R$	PA	0,576	silna	0,001	0,304	TAK
$TA_N - TA_R$	EI-2	0,402	średnio silna	0,01	0,306	TAK
RI-1	PA	0,494	średnio silna	0,001	0,053	NIE
RI-1	PT1	-0,471	średnio silna	0,01	-0,461	TAK
RI-1	Ca(+)	0,335	średnio silna	0,05	0,21	TAK
RI-2	PT1	0,308	średnio silna	0,05	0,247	TAK
RI-2	Ca(+)	0,346	średnio silna	0,05	0,458	TAK
RI-2	C/E	0,359	średnio silna	0,05	0,314	TAK

$r_i$  — współczynnik korelacji cząstkowej; zgodność — zbliżona siła i taki sam charakter zależności (znak przy współczynniku korelacji) obserwowanych w grupie R35% i w grupie R;  $TA_N - TA_R$  — bezwzględna wielkość remodelingu; RI-1 — względna wielkość remodelingu; RI-2 — stopień kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej; PA — bezwzględna wielkość blaszki miażdżycowej; EI-2 — wskaźnik ekscentryczności blaszki; PT1 — najmniejsza grubość blaszki miażdżycowej; Ca(+) — obecność zwapnień; C/E — koncentryczność lub ekscentryczność blaszki

pie R35%, w której punktem odniesienia do oceny remodelingu były przekroje o wielkości blaszki nieprzekraczającej 35%. Zgodnie z przyjętą metodyką, chcąc uniknąć błędu wynikającego z traktowania jako referencyjne przekrojów ze zmianami miażdżycowymi, porównano opisane wyniki z uzyskanymi w liczącej 19 segmentów grupie R, w której przekroje odniesienia były całkowicie wolne od miażdżycy. Wszystkie zależności obserwowane w grupie R35%, poza jedną — RI-1 od PA, występowały również w grupie R (tab. 2). Ponadto ich siła, wyrażona wartością współczynnika korelacji cząstkowej, była zbliżona, a charakter (znak współczynnika korelacji cząstkowej) był zgodny w obu grupach.

Na podstawie porównania grup R i R35% przyjęto istnienie następujących zależności:

1. Zależność bezwzględnej wielkości remodelingu ( $TA_N - TA_R$ ) od bezwzględnej wielkości blaszki (PA) ( $p < 0,001$ ) i od wskaźnika ekscentryczności blaszki EI-2 ( $p < 0,01$ ). Wartość współczynnika korelacji cząstkowej  $TA_N - TA_R$  i PA przekraczała 0,5, a więc wskazywała na silny charakter zależności. Zależność miała charakter zgodny (rosnący) — wraz ze wzrostem wielkości blaszki wprost proporcjonalnie rosła bezwzględna wielkość remodelingu. Zależność  $TA_N - TA_R$  od EI-2 miała także charakter zgodny, natomiast siła tej zależności była mniejsza (zależność średnio silna).

2. Zależność względnej wielkości remodelingu (RI-1) od najmniejszej grubości blaszki miażdżycowej (PT1) ( $p < 0,01$ ) i od obecności zwapnień — Ca(+) ( $p < 0,05$ ). Współczynnik korelacji spełniał warunek  $0,5 > r_i \geq 0,3$ , a więc wskazywał na zależność średnio silną. Zależność RI-1 od PT1 miała charakter przeciwny (malejący): wraz ze wzrostem najmniejszej grubości blaszki malała względna wielkość remodelingu. Natomiast zależność RI-1 od Ca(+) miała charakter zgodny: obecność zwapnień w obrębie blaszki korelowała z większą względną wielkością remodelingu.
3. Zależność stopnia kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej (RI-2) od najmniejszej grubości blaszki miażdżycowej (PT1) ( $p < 0,05$ ); od obecności zwapnień [Ca(+)] (przy  $p < 0,05$ ) i od koncentryczności blaszki (C/E) ( $p < 0,05$ ). Wartość współczynnika korelacji cząstkowej we wszystkich trzech przypadkach wskazywała na średnią siłę zależności. Wszystkie trzy zależności miały charakter zgodny, co w przypadku koncentryczności oznaczało, że blaszki ekscentryczne charakteryzowała lepsza kompensacja przyrostu wielkości blaszki przez przebudowę ściany tętnicy. W przypadku pozostałych wskaźników remodelingu i parametrów opisujących blaszkę miażdżycową nie było podstaw do uznania zależności za istotne.



### Czynniki związane z występowaniem ujemnego i dodatniego remodelingu

Nie stwierdzono różnic w występowaniu dodatniego i ujemnego remodelingu zależnych od składu blaszek miażdżycowych (tab. 3). Ze względu na klinicznie istotne różnice w przebiegu choroby wieńcowej u chorych z dodatnim i różnym od dodatniego remodelingiem [1, 8, 9, 12, 53], analizę przeprowadzono również dla dodatniego i różnego od dodatniego remodelingu, nie stwierdzając istotnych różnic.

Badając występowanie dodatniego remodelingu w zależności od obecności zwapnień, stwierdzono, że w grupie ze zwapnieniami dodatni remodeling występuje istotnie częściej ( $p < 0,05$ ) niż w grupie bez zwapnień (tab. 4). W grupie bez zwapnień równie często stwierdzano dodatni remodeling co jego brak, natomiast w grupie ze zwapnieniami w około 75% segmentów stwierdzono kompensacyjną reakcję tętnicy na rozwój zmian miażdżycowych. Obliczony przy użyciu wieloczynnikowej analizy logistycznej iloraz szans dla obecności zwapnień wynosił 7,2 (95-procentowy przedział ufności: 1,25–41,81).

**Tabela 4.** Występowanie dodatniego remodelingu w blaszkach zwapniałych i blaszkach bez zwapnień

**Table 4.** Positive remodelling in calcified and non-calcified plaques

Grupa R35% n = 48	Brak dodatniego remodelingu	Obecny dodatni remodeling
Brak zwapnień	18	13
Obecne zwapnienia	4	13

W grupach odpowiadających remodelingowi ujemnemu, brakowi remodelingu i remodelingowi dodatniemu porównano średnie wartości wskaźników ekscentryczności blaszki EI-1 i EI-2. W przypadku obydwu wskaźników nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w grupie przekrojów bez remodelingu (wskaźniki ekscentryczności: EI-1 =  $0,785 \pm 0,202$ ; EI-2 =  $0,806 \pm 0,175$ ), w porównaniu z grupami z remodelingiem dodatnim albo ujemnym (odpowiednio dla dodatniego remodelingu: EI-1 =  $0,721 \pm 0,230$ , EI-2 =  $0,744 \pm 0,210$ ; a dla ujemnego: EI-1 =  $0,674 \pm 0,228$ , EI-2 =  $0,693 \pm 0,209$ ) (tab. 5). W analizie logistycznej wieloczynnikowej wykazano jednak istotny związek obecności ekscentrycznej blaszki, definiowanej jako EI-1 > 0,5; z występowaniem dodatniego remodelingu ( $p < 0,04$ ). Obliczony iloraz szans wynosił dla ekscentryczności 11,8 (95-procentowy przedział ufności: 1,19–116).

### Powtarzalność pomiarów ultrasonograficznych

Chcąc ocenić wiarygodność oceny ilościowej i wielkość popełnianych błędów podczas wykonywania pomiarów, obliczono wartości współczynnika zmienności (V) i współczynnika korelacji liniowej Pearsona (R) dla dwóch serii pomiarów wykonanych przez jednego badacza w odstępie przekraczającym 4 tygodnie (*intraobserver variability*) i przez dwóch badaczy (*interobserver variability*). Pomiary TA powtórzono w obrębie losowo wybranych 212 przekrojów, a pozostałe pomiary — w obrębie losowo wybranych 106 przekrojów. Wyniki przedstawiono w tabeli 6. Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki i porównując je z wynikami uzyskanymi przez innych autorów [31, 54–58], powtarzalność pomiarów pola powierzchni oceniono jako dobrą, a powtarzalność pomiarów odległości jako zadowalającą.

**Tabela 5.** Średnie wartości wskaźników koncentryczności tętnicy w przekrojach różniących się typem remodelingu

**Table 5.** Mean values of arterial concentricity indexes at sections with different types of remodelling

	Obecny ujemny remodeling	Brak remodelingu	Obecny dodatni remodeling
Wskaźnik ekscentryczności blaszki EI-1	$0,674 \pm 0,228$	$0,785 \pm 0,202$	$0,721 \pm 0,230$
Wskaźnik ekscentryczności blaszki EI-2	$0,693 \pm 0,209$	$0,806 \pm 0,175$	$0,744 \pm 0,210$

EI 1 =  $(PT2 - PT1) / PT2$ , a EI-2 =  $(PT3 - PT1) / PT3$ , gdzie PT1 oznacza najmniejszą grubość blaszki, PT3 największą, a PT2 grubość blaszki na ścianie przeciwległej do ściany z najcieńszą blaszką



**Tabela 6.** Powtarzalność pomiarów przy użyciu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). Wyniki porównania dwóch serii pomiarów wykonanych w obrębie losowo wybranych 106 przekrojów przez jednego (*intraobserver variability*) i przez dwóch badaczy (*interobserver variability*)

**Table 6.** Reproducibility of measurements with intravascular ultrasound (IVUS). Results of comparison of two series of measurements in 106 random sections by one (*intraobserver variability*) and two specialists (*interobserver variability*)

IVUS n = 106	<i>Intraobserver variability</i>		<i>Interobserver variability</i>	
	Współczynnik korelacji liniowej Pearsona (R)	Współczynnik zmienności (V)	Współczynnik korelacji liniowej Pearsona (R)	Współczynnik zmienności (V)
TA*	0,996*	0,9%*	0,988	2,4%
LA	0,994	1,1%	0,969	9,8%
TD1	0,987	2,6%	0,933	18,5%
TD2	0,987	2,5%	0,944	17,0%
LD1	0,985	3,0%	0,921	17,7%
LD2	0,978	4,1%	0,915	19,2%
PT3	0,973	4,7%	bd.	bd.
PT1	0,931	12%	bd.	bd.

TA — powierzchnia przekroju poprzecznego całej tętnicy; LA — powierzchnia przekroju poprzecznego światła tętnicy; TD1 — największy wymiar poprzeczny tętnicy; TD2 — najmniejszy wymiar poprzeczny tętnicy; LD1 — największy wymiar światła tętnicy; LD2 — najmniejszy wymiar światła tętnicy; PT1 — najmniejsza grubość blaszki miażdżycowej; PT3 — największa grubość blaszki miażdżycowej; bd. — brak danych;

\*dla pola powierzchni przekroju całej tętnicy (TA) w obliczeniach *intraobserver variability* liczba przekrojów, w których powtórzone pomiary wynosiła 212

## Dyskusja

### Wpływ wielkości, budowy i rozkładu blaszki miażdżycowej na obwodzie tętnicy na przebudowę miażdżycową

Zależność stopnia remodelingu od pola powierzchni blaszki miażdżycowej stwierdzona w niniejszej pracy jest uzasadniona logicznie i potwierdzają ją wyniki wielu badań. Wielu autorów stwierdziło u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową częstsze występowanie dodatniego remodelingu i większe pola powierzchni blaszki miażdżycowej [53, 59, 60–63], podczas gdy u pacjentów z dławicą stabilną obserwowano mniejsze blaszki i ujemny remodeling [60, 64–66]. W rozważaniach na temat zależności remodelingu od wielkości blaszki nasuwa się pytanie, czy typ remodelingu zależy od wielkości tętnicy, czy też wielkość przekroju naczynia jest wyłącznie wtórna do kierunku i wielkości remodelingu. Część badaczy stwierdza występowanie dodatniego remodelingu w tętnicach o większej średnicy w porównaniu z naczyniami, w których obserwuje się remodeling ujemny [61, 64]. Jednak ich wnioski oparte są wyłącznie na porównaniu średniej wielkości tętnicy w segmentach z remodelingiem ujemnym i dodatnim. Taki sposób analizy wyników nie odpowiada na postawione wyżej pytanie. Sabaté i wsp. [32] porównali typy remodelingu w proksymalnych i dystalnych segmentach tętnic wieńcowych. Ich badanie wykazało, że w dystalnych segmentach dominuje remodeling dodatni, zaś

w proksymalnych ujemny. Z kolei segmenty położone w środkowej części naczynia najczęściej nie reagowały przebudową ściany na rozwój blaszki miażdżycowej. Stwierdzone przez nich różnice mogą do pewnego stopnia tłumaczyć odmienne wyniki oceny remodelingu uzyskiwane przez poszczególnych autorów [8, 30, 32]. Analizując wpływ składu blaszek miażdżycowych na remodeling, traktowany jako zmienną ciągłą, nie wykazano w tej pracy żadnych zależności między typem blaszki (miękka, mieszana, twarda) a bezwzględnymi i względnymi miarami remodelingu (tab. 1). Jedynym czynnikiem związanym z występowaniem większej względnej wielkości remodelingu i lepszej kompensacji przez remodeling przyrostu blaszki miażdżycowej była obecność zwapnień (tab. 1). Oceniając budowę blaszki i obecność zwapnień w trzech typach remodelingu, uzyskano podobny wynik: blaszki w poszczególnych grupach nie różniły się pod względem budowy (przy zastosowaniu podziału na blaszki miękkie, mieszane i twarde), natomiast w grupie z dodatnim remodelingiem zdecydowanie częściej obserwowano blaszki zwapniałe (tab. 3, 4). Wyniki niektórych wcześniejszych prac wskazywały na istnienie zależności między typem blaszki a rodzajem remodelingu [9, 31, 32, 67, 68]. Twarde i zwapniałe blaszki wiązano z mniejszą częstością dodatniego remodelingu lub z remodelingiem ujemnym [9, 31, 68]. Sabaté i wsp. [32] stwierdzili, że w przekrojach z miękkimi blaszkami częściej obserwowano remodeling dodatni niż brak remodelingu

lub remodeling ujemny. Wskaźnik remodelingu liczony ze stosunku pola powierzchni tętnicy w przekroju badanym do pola powierzchni tętnicy w przekroju referencyjnym był istotnie większy w przekrojach z miękkimi blaszkami niż w przekrojach z blaszkami twardymi (odpowiednio 1,04 i 0,9). W wieloczynnikowej analizie regresji położenie badanego przekroju w dystalnej części tętnic wieńcowych okazało się czynnikiem skorelowanym z częstszym występowaniem dodatniego remodelingu (iloraz szans 4,6; 95-procentowy przedział ufności: 1,4–15,7). Innym czynnikiem, od którego zależał kierunek remodelingu, była obecność zwapnień — w zwapniałych blaszkach rzadziej obserwowano dodatni remodeling (iloraz szans 0,94; 95-procentowy przedział ufności: 0,9–0,99). Natomiast twarde blaszki jako jedyne były związane z częstszym występowaniem ujemnego remodelingu (iloraz szans 4,6; 95-procentowy przedział ufności: 1,7–12,5). Sposób badania potencjalnych zależności w niniejszej pracy był zbliżony do stosowanego przez Sabaté i wsp. [32]. Zastosowali oni logistyczną analizę regresji do oceny zależności poszczególnych typów remodelingu od parametrów charakteryzujących budowę blaszki i położenie badanego segmentu. Jednak sposób wyboru zmiennych do wieloczynnikowej analizy był dość kontrowersyjny. Autorzy wprowadzali do modelu regresji logistycznej wielokrotnej tylko te zmienne, które w modelu jednoczynnikowym uzyskały poziom istotności  $< 0,1$ . Taki sposób postępowania mógł spowodować pominięcie zmiennych, których wpływ zaznaczał się tylko w obecności innych badanych czynników. Nie zmienia to jednak faktu uzyskania odmiennych wyników. W poprzednich badaniach [31, 67] stwierdzono, że średnia wielkość pola powierzchni przekroju poprzecznego tętnicy w blaszkach miękkich jest nieco większa niż w blaszkach twardych. Różnice te nie osiągnęły jednak progu znamienności statystycznej. Ze względu na zastosowaną w cytowanych pracach metodykę badania, tylko przyjmując jednakową wielkość segmentów tętnic z twardymi i miękkimi zmianami miażdżycowymi, uzyskane wyniki można interpretować jako zależność remodelingu od budowy blaszki. W przeciwnym wypadku można przypuszczać, że twarde blaszki miażdżycowe występowały częściej w tętnicach mniejszego kalibru. Kovalenko i wsp. [33] oceniali związek trzech typów remodelingu z histologicznie i ultrasonograficznie ocenianą budową blaszek miażdżycowych. Do badań histologicznych wykorzystano fragmenty blaszki wycięte podczas atektomii kierunkowej. Stwierdzili oni częstsze występowanie blaszek miękkich w miejscach dodatniego remodelingu, a blaszek zwłókniałych — w miejscach z remodelingiem ujemnym.

Potwierdzało to obserwacje Sabaté [32] i wyniki uzyskane we wcześniejszych pracach [38, 39]. Jednak Kovalenko i wsp. [33] typ blaszki badali histologicznie tylko na podstawie wycinków, które mogły nie być w pełni reprezentatywne dla całej blaszki. Ponadto, pomimo wykonanej oceny ultrasonograficznej, autorzy nie podali w wynikach danych dotyczących liczebności zwłókniałych i miękkich blaszek w poszczególnych typach remodelingu, co znacznie ułatwiłoby właściwą interpretację wyników oceny histologicznej. Ultrasonografię wewnątrzwieńcową wykorzystano wyłącznie do oceny wielkości i położenia zwapnień względem światła tętnicy. Według tych autorów [33] jedynym ultrasonograficznie ocenianym parametrem charakteryzującym budowę blaszki, który różnicował przekroje z ujemnym, brakiem i dodatnim remodelingiem, była wielkość i obecność zwapnień. Zwapnienia najczęściej występowały w przekrojach z ujemnym remodelingiem (100%), rzadziej w przekrojach z dodatnim remodelingiem (80%), a najrzadziej w przekrojach bez remodelingu (60%) [33]. Autorzy omawianej pracy [33] stwierdzili także istotne różnice wielkości powierzchniowych i głębokich zwapnień w różnych typach remodelingu. W przekrojach z ujemnym remodelingiem zwapnienia głębokie były największe ( $96,7^\circ$ ), a zwapnienia powierzchniowe najmniejsze ( $37,5^\circ$ ). W przekrojach z dodatnim remodelingiem stwierdzono najmniejsze zwapnienia głębokie ( $18,3^\circ$ ), natomiast w przekrojach bez cech przebudowy miażdżycowej występowały największe zwapnienia powierzchniowe ( $103,7^\circ$ ). Wyniki dotyczące wpływu zwapnień na remodeling uzyskane przez Sabaté i wsp. [32] oraz Kovalenko i wsp. [33] są sprzeczne z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy. Weissman i wsp. [30], analizując różne czynniki zależne od blaszki miażdżycowej w grupach z dodatnim i ujemnym remodelingiem, nie wykazali statystycznie znamiennych różnic, przy przyjętym poziomie istotności  $< 0,05$ . Głównym czynnikiem, który mógł zdecydować o takich wynikach, było kryterium wyboru przekrojów referencyjnych. Autorzy wybrali spośród kolejnych 169 badanych pacjentów tylko 61, u których udało się znaleźć przekrój referencyjny o wielkości blaszki nieprzekraczającej 50% pola powierzchni przekroju poprzecznego tętnicy. Dopuszczenie w przekrojach referencyjnych tak dużej blaszki (do 50%) wiązało się zapewne z zafałszowaniem wyników, co szerzej omówiono we wcześniej opublikowanej pracy [50].

W niniejszym opracowaniu analizowano także wpływ rozmieszczenia blaszki na obwodzie przekroju poprzecznego przez tętnicę na remodeling. W piśmiennictwie przyjęte są różne sposoby oceny symetrii i rozmieszczenia blaszki [32, 69–73], dlatego ba-

dano wpływ na remodeling trzech czynników opisujących te cechy. Były to dwa wskaźniki ekscentryczności EI-1 i EI-2 i minimalna grubość blaszki. Ostatecznie wykazano wpływ wszystkich tych zmiennych na remodeling. Kovalenko i wsp. [33] obserwowali istotne różnice w wartości wskaźnika ekscentryczności blaszki (obliczanego jako stosunek najmniejszej do największej grubości blaszki — w niniejszej pracy odpowiadającego wartości 1 pomniejszonej o EI-2), między grupami przekrojów różniącymi się typem remodelingu. Wartość tego wskaźnika była najniższa w grupie z ujemnym remodelingiem, co wskazywało, że blaszki w tej grupie miały najbardziej asymetryczny rozkład na obwodzie przekroju poprzecznego przez tętnicę. W tej pracy nie zaobserwowano takich różnic. Stwierdzono natomiast zgodną (rosnącą) zależność bezwzględnej wielkości remodelingu od EI-2. Oznacza to, że im bardziej asymetryczny był rozkład blaszki na przekroju tętnicy, tym większy obserwowano remodeling. Wynik ten jest dokładnie odwrotny do uzyskanego przez Kovalenko i wsp. [33]. Trudno ocenić wartość wyników uzyskanych przez tych badaczy na podstawie opublikowanego streszczenia. Nie podają oni bowiem żadnych informacji o kryteriach stosowanych w ocenie remodelingu i sposobie doboru przekrojów referencyjnych.

Jak to zostało przedstawione, występują duże niezgodności wyników oceny remodelingu uzyskane w niniejszej pracy w porównaniu z wcześniej publikowanymi badaniami [8, 9, 16, 30–33, 67, 74]. Prawdopodobnie rozbieżności te wynikają z przyjęcia innych — ostrzejszych kryteriów dla przekrojów referencyjnych. Jak wykazano wcześniej [50], wybór odpowiednich przekrojów referencyjnych ma zasadnicze znaczenie w badaniu remodelingu. Nie można zgodzić się z autorami, którzy przyjmowali za referencyjne segmenty z dużymi blaszkami miażdżycowymi, o wielkości do 50% [8, 16, 30, 51], lub nie definiowali wcale granicznej wielkości blaszki w tych przekrojach [32, 53, 74]. Taki sposób prowadzenia badań remodelingu już wyjściowo obarczony jest możliwością popełnienia poważnych błędów, które, co gorsza, są trudne do oszacowania. Przykładowo, jeżeli w zmienionym miażdżycowo przekroju uznanym za referencyjny nastąpił duży dodatni remodeling, to w porównywanym do niego przekroju badanym z mniejszym również dodatnim remodelingiem można błędnie rozpoznać remodeling ujemny z uwagi na mniejsze pole powierzchni przekroju tętnicy. Zatem bezkrytyczne przyjęcie przekrojów referencyjnych tylko dlatego, że ich światło wydaje się nie zwężone w badaniu angiograficznym i jest największe w danym segmencie, może całkowicie zafałszować ocenę zjawiska remodelingu. W badanej przez

nas grupie średnia wielkość blaszki miażdżycowej w przekrojach referencyjnych wynosiła tylko 18% w porównaniu z ponad 40% u części cytowanych autorów [9, 16, 74]. Wybór przekrojów poprzedzono dokładną analizą opartą na porównaniu z grupą przekrojów całkowicie wolnych od zmian miażdżycowych [50]. Taka ostra selekcja przekrojów referencyjnych spowodowała co prawda znaczne zmniejszenie grupy badanych segmentów, jednak umożliwiła wiarygodną ocenę remodelingu.

### **Inne czynniki wpływające na remodeling**

Wyniki uzyskane w tej pracy i duże rozbieżności wyników uzyskiwanych przez różnych badaczy potwierdzają bardzo złożoną naturę miażdżycowego remodelingu tętnic. Zjawisko to jest ciągle niedostatecznie poznane. Prawdopodobnie bardzo wiele czynników może wpływać na wielkość i kierunek przebudowy miażdżycowej [75], dlatego morfologia blaszki miażdżycowej, będąca wyrazem działania niektórych z tych czynników, może wyjaśnić zaledwie część zmienności zjawiska remodelingu. Badane i częściowo poznane do tej pory mechanizmy prowadzące do przebudowy ściany tętnic obejmują m.in. zjawiska apoptozy komórek mięśniówki gładkiej [76–78], zaburzenia syntezy i degradacji kolagenu oraz migrację komórek mięśniówki gładkiej, głównie w wyniku zmian ekspresji metaloproteaz [79–84], ekspresję czynników chemotaktycznych [85] i białek adhezyjnych [86]. Zjawiska te są najprawdopodobniej związane z działaniem czynników hemodynamicznych [79, 80, 87] oraz procesami zapalnymi w obrębie tworzącej się blaszki miażdżycowej [75, 83, 88–91]. Przeprowadzone ostatnio na zwierzętach poddanych angioplastyce badania inhibitorów metaloproteaz, podawanych dodotrzewnowo i *per os*, dały obiecujące wyniki, polegające na zahamowaniu zjawiska ujemnego remodelingu po zabiegu angioplastyki [92–94]. Jednak autorzy niektórych wcześniejszych publikacji nie uzyskali tak dobrych wyników [84].

W tej pracy ograniczono się do zbadania jedynie czynników zależnych od ocenianej ultrasonograficznie morfologii blaszki miażdżycowej, ze względu na potencjalną dużą użyteczność tych wyników w praktyce klinicznej. Takie podejście nie jest jednak wystarczające do pełnego poznania tak skomplikowanego procesu biologicznego, jakim jest miażdżycowy remodeling tętnic wieńcowych.

### **Ograniczenia metody**

#### **Wybór pacjentów i liczebność badanej grupy**

W badanej grupie była istotna przewaga mężczyzn — stanowili oni aż 79% badanych pacjentów.

U innych badaczy odsetek mężczyzn wynosił odpowiednio: u Sabaté i wsp. — 85% [32]; u Weissmana i wsp. — 75% [30]; u Mintza i wsp. — 75% [9]; u Dangasa i wsp. — 74% [16], u Hermillera i wsp. — 68% [4], a u Schoenhagena i wsp. — 67% [53]. Podobne proporcje obu płci występują zatem w większości publikacji poświęconych badaniom remodelingu, co odzwierciedla fakt większej liczby zabiegów rewaskularyzacyjnych wykonywanych u mężczyzn. Zgodnie z wiedzą autorów, dotychczas nie wykazano żadnych zależnych od płci różnic w zakresie remodelingu tętnic wieńcowych.

### **Precyzja pomiarów i jej wpływ na definicję remodelingu**

Wyniki pomiarów pola powierzchni oraz pomiarów odległości, podawane przez system In-Vision, ograniczone są zarówno w wartościach względnych, jak i bezwzględnych [95]. Procentowa wielkość błędu jest zależna od wielkości mierzonej struktury — im mniejsza jest powierzchnia lub odległość mierzona, tym większa jest możliwa maksymalna wielkość względna błędu [95]. Wpływ tego dało się zaobserwować w wynikach *intraobserver variability*.

### **Artefakty zależne od budowy cewnika i jego niewspółosiowego ułożenia w tętnicy**

Cewniki z przetwornikiem elektronicznym, które zastosowano w badaniu, mogą być źródłem kolistego artefaktu widocznego jako tak zwane „halo” — jasna otoczka wokół cewnika (*ringdown artifact*) [96, 97]. System In-Vision umożliwia pozbycie się tego zakłócenia obrazu dzięki subtrakcji — odjęciu cyfrowo, od uzyskanego obrazu, wcześniej zarejestrowanego obrazu samego cewnika [95]. W większości przypadków, a zawsze w przypadku obrazowania ciasnych zmian, o średnicy światła zbliżonej do średnicy cewnika IVUS, wykonywano subtrakcję. Takie postępowanie pozwalało uzyskać zadowalającą jakość obrazu w bezpośrednim sąsiedztwie sondy ultrasonograficznej.

Istotne błędy w pomiarach mogą wynikać z nierównoległego położenia osi cewnika i badanego na-

czynia [96, 98, 99]. Uzyskane z takiego badania obrazy kolistego naczynia mogą mieć kształt elipsy. Pole powierzchni przekroju poprzecznego przez tętnicę, podobnie jak i wymiar maksymalny, mogą być zawyżone [98–100]. Przy niewielkiej różnicy w kierunku przebiegu osi cewnika i tętnicy, nieprzekraczającej 20°, wielkość względna błędu w pomiarach pól powierzchni nie przekracza 10%, natomiast przy większej różnicy błąd ten może być dużo większy [98]. Z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów i techniczne możliwości przeprowadzenia badania nie kwalifikowano do badań IVUS osób z krętym przebiegiem tętnicy. Aby dodatkowo ograniczyć wielkość błędu, z analizy wyłączono badania z istotnie niewspółosiowym przebiegiem sondy ultrasonograficznej, które wyodrębniono na podstawie angiografii i cyfrowej rekonstrukcji przekroju podłużnego przez tętnicę. Wykluczono ponadto z analizy zapisy złe technicznie, o niskiej jakości, oraz zapisy badań z widocznymi artefaktami.

### **Pozostałe ograniczenia metody**

Obecność cewnika IVUS w tętnicy, zmniejszając światło o około 1,1 mm<sup>2</sup>, mogła powodować obniżenie ciśnienia perfuzyjnego krwi w badanych odcinkach naczyń tym większe, im mniejsza była średnica ich światła.

Z badania wykluczono odcinki tętnic z masowymi zwapnieniami, ze względu na brak możliwości dokładnych pomiarów granicy błony sprężystej zewnętrznej. Z tego powodu uzyskane wyniki mogą nie odnosić się do naczyń silnie zwapniałych.

### **Wnioski**

1. Przebudowa miażdżycowa ściany tętnic wieńcowych w badanym materiale różniła się w zależności od wielkości blaszki, jej rozkładu na obwodzie naczynia oraz od obecności zwapnień.
2. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem kierunku i wielkości przebudowy miażdżycowej naczynia między blaszkami miękkimi, mieszanymi i twardymi.

## Streszczenie

### Budowa blaszki miażdżycowej a remodeling

**Cel pracy:** Ocena wpływu budowy blaszki miażdżycowej na przebudowę ściany tętnic wieńcowych przy użyciu ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS).

**Materiał i metody:** U 45 chorych zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji serca przed zabiegiem wykonano badanie IVUS. Zapisy badań zarejestrowane u 38 pacjentów nadawały się do dalszej dokładnej analizy ilościowej oraz jakościowej. W 48 spośród 137 badanych segmentów tętnic wieńcowych możliwe było znalezienie przekrojów referencyjnych do badania remodelingu.

**Wyniki:** Analizując wpływ różnych czynników na remodeling ściany tętnicy, stwierdzono istnienie zależności: od wielkości blaszki miażdżycowej, od parametrów określających rozkład przestrzenny blaszek (koncentryczność, najmniejsza grubość blaszki) oraz od obecności zwapnień. Nie potwierdzono natomiast zależności remodelingu od morfologicznego typu blaszki miażdżycowej (blaszki miękkie, twarde i mieszane). Analiza kierunku remodelingu wykazała korelację między remodelingiem dodatnim a obecnością zwapnień i ekscentrycznością blaszki miażdżycowej. Nie stwierdzono istotnych zależności w grupie blaszek bez remodelingu i z ujemnym remodelingiem.

**Wnioski:** Przebudowa miażdżycowa ściany tętnic wieńcowych w badanym materiale różniła się w zależności od wielkości blaszki, jej rozkładu na obwodzie naczynia oraz od obecności zwapnień. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem kierunku i wielkości przebudowy miażdżycowej naczynia pomiędzy blaszkami miękkimi, mieszanymi i twardymi. (Folia Cardiol. 2001; 8: 233–250)

### remodeling tętnic wieńcowych, ultrasonografia wewnątrznacyniowa

## Piśmiennictwo

1. Birnbaum Y., Fishbein M.C., Luo H., Nishioka T., Siegel R.J. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1149–1164.
2. Glagov S., Weisenberg E., Zarins B.A.C., Stankunavicius R., Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1371–1375.
3. Stiel G.M., Stiel L.S.G., Schofer J., Donath K., Mathey D.G. Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 1603–1609.
4. Hermiller J.B., Tenaglia A.N., Kisslo K.B., Phillips H.R., Bashore T.M., Stack R.S., Davidson C.J. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 665–668.
5. Kubica J. Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych w angiografii i ultrasonografii wewnątrznacyniowej. *Kardiolog. Pol.* 1994; 41: 463–467.
6. Losordo D.W., Rosenfield K., Kaufman J., Pieczek A., Isner J.M. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89: 2570–2577.
7. Pasterkamp G., Borst C., Post M.J., Mali W.P.T.M., Wensing P.J.W., Gussenhoven E.J., Hillen B. Atherosclerotic arterial remodeling in the superficial femoral artery: individual variation in local compensatory enlargement response. *Circulation* 1996; 93: 1818–1825.
8. Nishioka T., Luo H., Eigler N.L., Berglund H., Kim C.-J., Siegel R.J. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1571–1576.
9. Mintz G.S., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Popma J.J., Leon M.B. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1791–1798.

10. von Birgelen C., Di Mario C., Serruys P.W. Structural and functional characterization of an intermediate stenosis with intracoronary ultrasound and Doppler: a case of „reverse Glagovian modeling”. *Am. Heart J.* 1996; 132: 694–696.
11. Pasterkamp G., Wensing P.J.W., Post M.J., Hillen B., Mali W.P.T.M., Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995; 91: 1444–1449.
12. Smits P.C., Bos L., Quarles van Ufford M.A., Eefting F.D., Pasterkamp G., Borst C. Shrinkage of human coronary arteries is an important determinant of de novo atherosclerotic luminal stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *Heart* 1998; 79: 143–147.
13. Lafont A., Guzman L.A., Whitlow P.L., Goormastic M., Cornhill J.F., Chisolm G.M. Restenosis after experimental angioplasty: intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ. Res.* 1995; 76: 996–1002.
14. Zarins C.K., Weisenberg E., Kolettis G. Stankunavicius R., Glagov S. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J. Vasc. Surg.* 1988; 7: 386–394.
15. Eefting F.D., Pasterkamp G., Clarijs R.J.A.G.M., van Leeuwen T.G., Borst C. Remodeling of the atherosclerotic arterial wall: a determinant of luminal narrowing in human coronary arteries. *Coron. Artery Dis.* 1997; 8: 415–421.
16. Dargas G., Mintz G.S., Mehran R., Lansky A.J., Kornowski R., Pichard A.D., Satler L.F., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary interventions. An analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999; 99: 3149–3154.
17. Meine T.J., Bauman R.P., Yock P.G., Rembert J.C., Greenfield J.C. Jr. Coronary artery restenosis after atherectomy is primarily due to negative remodeling. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 141–146.
18. Post M.J., Borst C., Kuntz R.E. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994; 89: 2816–2821.
19. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Wong S.C., Hong M.K., Kovach J.A., Leon M.B. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35–43.
20. Lansky A.J., Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Baim D.S., Kuntz R.E., Simon C., Bersin R.M., Hinohara T., Fitzgerald P.J., Leon M.B. Remodeling after directional coronary atherectomy (with and without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): a serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the optimal atherectomy restenosis study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 329–337.
21. de Vrey E.A., Mintz G.S., von Birgelen C., Kimura T., Noboyoshi M., Popma J.J., Serruys P.W., Leon M.B. Serial volumetric (three-dimensional) intravascular ultrasound analysis of restenosis after directional coronary atherectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1874–1880.
22. Tobis J.M., Mallery J., Mahon D., Lehmann K., Zalesky P., Griffith J., Gessert J., Moriuchi M., McRae M., Dwyer M-L., Greep N., Henry W.L. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991; 83: 913–926.
23. Rasheed Q., Dhawale P.J., Anderson J., Hodgson J.McB. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am. Heart J.* 1995; 129: 631–637.
24. Weidinger F., Schwarzacher S., Böhm G., Moritz A., Losert U., Glogar D. Direct evaluation of the atherosclerotic arterial wall: potentials and limitations of intravascular ultrasound. *Z. Kardiol.* 1992; 81: 1–8 (streszczenie).
25. Gussenhoven W.J., Essed C.E., Frietman P., Mastik F., Lancée C., Slager C., Serruys P., Gerritsen P., Pieterman H., Bom N. Intravascular echographic assessment of vessel wall characteristics: a correlation with histology. *Int. J. Cardiac Imaging* 1989; 4: 99–104.
26. Sechtem U., Arnold G., Keweloh T., Casper C., Curtius J.M. In vitro diagnosis of coronary plaque morphology using intravascular ultrasound: a comparison with histopathologic findings. *Z. Kardiol.* 1993; 82: 618–627 (streszczenie).
27. Palmer N.D., Northridge D., Lessells A., McDicken W.N., Fox K.A. In vitro analysis of coronary atheromatous lesions by intravascular ultrasound. Reproducibility and histological correlation of lesion morphology. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1701–1706.
28. Bartorelli A.L., Potkin B.N., Almagor Y., Keren G., Roberts W.C., Leon M.B. Plaque characterization of atherosclerotic coronary arteries by intravascular ultrasound. *Echocardiography* 1990; 7: 389–395.
29. Moriuchi M., Gordon I., Honye J., Yen R., Tobis J.M. Validation of intravascular ultrasound images. *Intravascular ultrasound imaging*. W: Tobis J.M., Yock P.G. red. Churchill Livingstone; New York 1992; 57–70.

30. Weissman N.J., Sheris S.J., Chari R., Mendelsohn F.O., Anderson W.D., Breall J.A., Tanguay J-F., Diver D.J. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 37–40.
31. Kubica J. Przydatność ultrasonografii wewnątrznaczyniowej w kardiologii inwazyjnej. Porównanie z badaniem angiograficznym. *Via Medica*, Gdańsk 1998.
32. Sabaté M., Kay P., de Feyter P.J., van Domburg R.T., Deshpande N.V., Ligthart J.M.R., Gijzel A.L., Wardeh A.J., Boersma E., Serruys P.W. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 135–140.
33. Kovalenko O., Di Mario C., Albiero R., Vaghetti M., Colombo A., Arbustini E. Influence of lesion composition obtained by histology and intracoronary ultrasound on coronary arteries remodeling (abstr. P2140). W: XXI Congress of the European Society of Cardiology. August 28 – September 1, 1999; Barcelona, Spain [CD-ROM].
34. American College of Cardiology, American Heart Association. Guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1797–1799.
35. Colombo A., Hall P., Nakamura S., Almagor Y., Maiello L., Martini G., Gaglione A., Goldberg S.L., Tobis J.M. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676–1688.
36. Marsico F., De Servi S., Kubica J., Angoli L., Bramucci E., Valentini P., Klersy C., Specchia G. Influence of plaque composition on luminal gain after balloon angioplasty, directional atherectomy, and coronary stenting. *Am. Heart J.* 1995; 130: 971–975.
37. Goldberg S.L., Colombo A., Nakamura S., Almagor Y., Maiello L., Tobis J.M. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 996–1003.
38. Görge G., Haude M., Ge J., Voegelé E., Gerber T., Rupprecht H.J., Meyer J., Erbel R. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 725–730.
39. Nakamura S., Colombo A., Gaglione A., Almagor Y., Goldberg S.L., Maiello L., Finci L., Tobis J.M. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89: 2026–2034.
40. Mintz G.S., Pichard A.D., Kovach J.A., Kent K.M., Satler L.F., Javier S.P., Popma J.J., Leon M.B. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 423–430.
41. Stone G.W., Hodgson J.M., St Goar F.G., Frey A., Mudra H., Sheehan H., Linnemeier T.J. for the Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing. The CLOUT Pilot Trial. *Circulation* 1997; 95: 2044–2052.
42. Baumbach A., Schroeder S., Mahrholdt H., Haase K.K., Herdeg C., Athanasiadis A., Oberhoff M., Karsch K.R. Guiding balloon dilatation by IVUS measurements: the Upsize pilot trial (abstr. 1956) W: XXI Congress of the European Society of Cardiology. August 28 – September 1, 1999; Barcelona, Spain [CD-ROM].
43. Fitzgerald P.J., Oshima A., Hayase M., Metz J.A., Bailey S.R., Baim D.S., Cleman M.W., Deutsch E., Diver D.J., Leon M.B., Moses J.W., Oesterle S.N., Overlie P.A., Pepine C.J., Safian R.D., Shani J., Simonton C.A., Smalling R.W., Teirstein P.S., Zidar J.P., Yeung A.C., Kuntz R.E., Yock P.G. for the CRUISE Investigators. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) Study. *Circulation* 2000; 102: 523–530.
44. de Jaegere P., Mudra H., Figulla H., Almagor Y., Doucet S., Penn I., Colombo A., Hamm C., Bartorelli A., Rothman M., Nobuyoshi M., Yamaguchi T., Voudris V., Di Mario C., Makovski S., Hausmann D., Rowe S., Rabinovich S., Sunamura M., van Es G.A. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1214–1223.
45. Suzuki T., Hosokawa H., Katoh O., Fujita T., Ueno K., Takase S., Fujii K., Tamai H., Aizawa T., Yamaguchi T., Kurogane H., Kijima M., Oda H., Tsuchikane E., Hinohara T., Fitzgerald P.J. Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional Coronary atherectomy. The result of Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study (ABACAS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1028–1035.
46. Di Mario C., Görge G., Peters R., Kearney P., Pinto F., Hausmann D., von Birgelen C., Colombo A., Mudra H., Roelandt J., Erbel R. on behalf of the Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 207–229.
47. Nissen S.E., Gurley J.C., Grines C.L., Booth D.C., McClure R., Berk M., Fischer C., DeMaria A.N. Intra-



- vascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 1087–1099.
48. Hausmann D., Yock P.G. Contrast-enhanced intravascular ultrasound: validation of a new technique for delineation of the vessel wall boundary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 981–987.
  49. Ge J., Erbel R., Gerber T., Gorge G., Koch L., Haude M., Meyer J. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br. Heart J.* 1994; 71: 572–578.
  50. Radomski M., Kubica J., Gil R., Sielski S., Sukiennik A., Raczak G., Świątecka G. Jak oceniać remodeling tętnic wieńcowych? Kryteria wyboru przekrojów referencyjnych. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 181–195.
  51. Hodgson J.McB., Reddy K.G., Suneja R., Nair R.N., Lesnefsky E.J., Sheehan H.M. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 35–44.
  52. Rasheed Q., Nair R., Sheehan H., Hodgson J.McB. Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 753–758.
  53. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R., Crowe T.D., Nissen S.E., Tuzcu E.M. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598–603.
  54. Gorge G., Ge J., Baumgart D., von Birgelen C., Erbel R. In vivo tomographic assessment of the heart and blood vessels with intravascular ultrasound. *Basic Res. Cardiol.* 1998; 93: 219–240.
  55. Potkin B.N., Bartorelli A.L., Gessert J.M., Neville R.F., Almagor Y., Roberts W.C., Leon M.B. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81: 1575–1585.
  56. Chemarin-Alibelli M.J., Pieraggi M.T., Elbaz M., Carrie D., Fourcade J., Puel J., Tobis J. Identification of coronary thrombus after myocardial infarction by intracoronary ultrasound compared with histology of tissues sampled by atherectomy. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 344–349.
  57. Hausmann D., Lundkuist A.J.S., Friedrich G.J., Mullen W.L., Fitzgerald P.J., Yock P.G. Intracoronary ultrasound imaging: intraobserver and interobserver variability of morphometric measurements. *Am. Heart J.* 1994; 128: 674–680.
  58. Hausmann D., Lundkvist A.J.S., Friedrich G., Sudhir K., Fitzgerald P.J., Yock P.G. Lumen and plaque shape in atherosclerotic coronary arteries assessed by in vivo intracoronary ultrasound. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 857–863.
  59. Nakamura M., Nishikawa H., Mukai S., Setsuda M., Tamada H., Suzuki H., Ohnishi T., Kakuta Y., Lee D.P., Yeung A.C. Comparison of coronary remodeling in the culprit lesion in the acute coronary syndrome and stable angina pectoris (abstr. 1010-45). W: American College of Cardiology 48th Annual Scientific Session, March 7–10, 1999, New Orleans, USA [CD-ROM].
  60. Smits P.C., Pasterkamp G., Quarles van Ufford M.A., Eefting F.D., Stella P.R., de Jaegere P.P., Borst C. Coronary artery disease: arterial remodeling and clinical presentation. *Heart* 1999; 82: 461–464.
  61. Gyöngyösi M., Yang P., Hassan A., Weidinger F., Domanovits H., Laggner A., Glogar D. Arterial remodeling of native human coronary arteries in patients with unstable angina pectoris: a prospective intravascular ultrasound study. *Heart* 1999; 82: 68–74.
  62. Kearney P., Erbel R., Rupprecht H.J., Ge J., Koch L., Voigtländer T., Stähr P., Gorge G., Meyer J. Differences in the morphology of unstable and stable coronary lesions and their impact on the mechanisms of angioplasty. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 721–730.
  63. Gyöngyösi M., Yang P., Hassan A., Domanovits H., Laggner A., Weidinger F., Glogar D. Coronary artery remodeling in patients with unstable angina: a prospective intravascular ultrasound study (abstr. P2170). W: XX Congress of the European Society of Cardiology. August 22–26, 1998, Vienna, Austria [CD-ROM].
  64. von Birgelen C., Mintz G.S., de Vrey E.A., Kimura T., Popma J.J., Airoli S.G., Leon M.B., Nobuyoshi M., Serruys P.W., de Feyter P.J. Atherosclerotic coronary lesions with inadequate compensatory enlargement have smaller plaque and vessel volumes: observations with three dimensional intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 1998; 79: 137–142.
  65. Schwarzacher S., Huegel H., Fitzgerald P., Yeung A. Ruptured plaques have greater degree of remodeling than stable lesions: an IVUS study (abstr. 3368). W: XX Congress of the European Society of Cardiology. August 22–26, 1998, Vienna, Austria [CD-ROM].
  66. Itoh A., Baba T., Miyazaki S., Daikoku S., Matsumoto T., Morii I., Sumida H., Yasuda S., Noguchi T., Goto Y., Nonogi H. „Paradoxical shrinkage” of coronary arterial wall may contribute to luminal narrowing in stable angina but not in acute myocardial infarction (abstr. 1062-134). W: American College of Cardiology 47th Annual Scientific Session, March 29 – April 1, 1998, Atlanta, USA [CD-ROM].
  67. Kubica J., Marsico F., De Servi S., Bramucci E., Angoli L., Sukiennik A., Zagożdżon P., Laudisa M.L., Specchia G. Ultrasonograficzna ocena zależności remodelingu tętnic wieńcowych od struktury blaszki

- miażdżycowej (abstr. 197). W: 59 Kongres PTK; Warszawa 1996; Kardiol. Pol. 1996; 45 (supl. 1).
68. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
  69. von Birgelen C., Airian S.G., Mintz G.S., van der Gissen W.J., Foley D.P., Roelandt J.R.T.C., Serruys P.W., de Feyter P.J. Variations of remodeling in response to left main atherosclerosis assessed with intravascular ultrasound in vivo. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1408–1413.
  70. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Hong M.K., Leon M.B. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and predictors of restenosis following coronary angioplasty. *J. Invas. Cardiol.* 1997; 9: 303–316.
  71. Berglund H., Luo H., Nishioka T., Fishbein M.C., Eigler N.L., Tabak S.W., Siegel R.J. Highly localized arterial remodeling in patients with coronary atherosclerosis; an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 96: 1470–1476.
  72. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Chuang Y.C., DeFalco R.A., Leon M.B. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93: 924–931.
  73. Yamagishi M., Umeno T., Hongoy Y., Tsutsumi H., Goto Y., Nakatani S., Miyatake K. Intravascular ultrasonic evidence for importance of plaque distribution (eccentric vs circumferential) in determining distensibility of the left anterior descending artery. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1596–1600.
  74. Gussenhoven E.J., Geselschap J.H., van Lankeren W., Posthuma D.J., van der Lugt A. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries assessed with intravascular ultrasound in vitro. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 699–702.
  75. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1431–1438.
  76. Bennett M.R. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodeling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41: 361–368.
  77. Kymionis G.D., Konstadoulakis M.M., Leandros E., Manouras A., Kataki A., Katergianakis V., Sehas M., Peveretos P., Androulakis G. Apoptosis in the pathogenesis of atherosclerosis (abstr. 1588). W: XIII World Congress of Cardiology. April 26–30, 1998, Rio de Janeiro, Brazil [CD-ROM].
  78. Hassan A., Ignatescu M., Ullrich R., Rao V., Lang I.M., Glogar D.H. High rates of apoptosis in human coronary atherosclerotic lesions lacking compensatory enlargement (abstr. 733-6). W: American College of Cardiology 46th Annual Scientific Session, March 16–19, 1997, Anaheim, USA [CD-ROM].
  79. Ishikawa Y., Asuwa N., Ishii T., Ito K., Aka. Collagen alteration in vascular remodeling by hemodynamic factors. *Virchows Arch.* 2000; 437: 138–148.
  80. Bishop J.E., Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42: 27–44.
  81. Lafont A., Durand E., Samuel J.L., Levy B., Desnos M., Guerot C., Boulanger C. Endothelial dysfunction and collagen accumulation: two independent factors for restenosis and constrictive remodeling after angioplasty in the atherosclerotic rabbit (abstr. 0211). W: XIII World Congress of Cardiology. April 26–30, 1998, Rio de Janeiro, Brazil [CD-ROM].
  82. Ratajska A., Cleutjens J.P.M. Metalloproteinases in embryonic rat hearts and their relationship to coronary vessel development (abstr. P2170). W: XX Congress of the European Society of Cardiology. August 22–26, 1998; Vienna, Austria [CD-ROM].
  83. Dollery C.M., McEwan J.R., Henney A.M. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 1995; 77: 863–868.
  84. Bendeck M., Irvin C., Reidy M.A. Inhibition of matrix metalloproteinase activity inhibits smooth muscle cell migration but not neointimal thickening after arterial injury. *Circ. Res.* 1996; 78: 38–43.
  85. Koyanagi M., Egashira K., Kitamoto S., Ni W., Shimokawa H., Takeya M., Yoshimura T., Takeshita A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation* 2000; 102: 2243–2248.
  86. Hayashi S., Watanabe N., Nakazawa K., Suzuki J., Tsushima K., Tamatani T., Sakamoto S., Isobe M. Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation* 2000; 102: 1710–1717.
  87. Ward M.R., Jeremias A., Huegel H., Fitzgerald P.J., Yeung A.C. Accentuated remodeling on the upstream side of atherosclerotic lesions. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 523–526.
  88. Rożek M.M., Wojnicz R., Chandrasekar B., Chang C.W., Kiesz R.S. Inflammation in human primary coronary lesions (abstr. TCT-172). W: *Am. J. Cardiol.* 1999; (supl.) 1999 September 22; TCT Abstracts: 65P.
  89. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
  90. Mehta J.L., Saldeen T.G.P., Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1217–1225.
  91. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J.* 1999; (supl. T): T19–T26.
  92. Sierewogel M.J., Pasterkamp G., Velema E., de Kleijn D.P.V., de Smet B.J.G.L., de Jaegere P.P.T., Borst C.

- Oral matrix metalloproteinase inhibition following balloon angioplasty in a non-atherosclerotic pig model (abstr. P2170). W: XXI Congress of the European Society of Cardiology. August 28 – September 1, 1999, Barcelona, Spain [CD-ROM].
93. de Smet B.J.G.L., Robertus J.L., Rebel J.M.J., van der Helm Y.J.M., Borst C., Post M.J. Metalloproteinase inhibition reduces constrictive arterial remodeling following balloon angioplasty: a study in the atherosclerotic yucatan micropig (abstr. 1190-96). W: American College of Cardiology 48th Annual Scientific Session, March 7 – 10, 1999, New Orleans, USA [CD-ROM].
  94. Sierevogel M.J., Pasterkamp G., Velema E., de Kleijn D.P.V., de Jaegere P.P.T., Borst C. Duration of oral matrix metalloproteinase inhibition and constrictive remodelling following balloon dilation (abstr. 2017). W: Eur. Heart J. 2000; 21 (Abstract Supplement: XXII Congress of the European Society of Cardiology; August 26–30, 2000, Amsterdam, The Netherlands): 374.
  95. Oracle In-Vision Imaging System. Instrukcja obsługi. (tłum. polskie z 1997 r.); Endosonics Corporation, 61 str.
  96. Yamashita T., Colombo A., Tobis J.M. Limitations of coronary angiography compared with intravascular ultrasound: implications for coronary interventions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1999; 42: 91–138.
  97. Schlaifer J.D., Nissen S.E. *Intravascular ultrasound*. W: Pepine C.J. red. *Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization*. Williams & Wilkins; Baltimore 1998; 3rd Ed: 307–325.
  98. Bekeredjian R., Hardt S., Just A., Hansen A., Kuecherer H. Influence of catheter position and equipment-related factors on the accuracy of intravascular ultrasound measurements. *J. Invas. Cardiol.* 1999; 11: 207–212.
  99. Nishimura R.A., Edwards W.D., Warnes C. A. Reeder G.S., Holmes D.R., Tajik A.J., Yock P.G. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 145–154
  100. St. Goar F.G., Pinto F.J., Alderman E.L., Fitzgerald P.J., Stadius M.L., Popp R.L. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: an in vivo comparison with quantitative angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 952–958.