

Analiza nowych metod obrazowania naczyń obwodowych w chirurgii naczyniowej – część 2

New imaging methods of peripheral vessels in vascular surgery – overview. Part 2

Mirosław Dziekiewicz¹, Piotr Łącki², Marta Koźmińska², Jerzy Narloch², Radosław Kozaryn², Piotr Strybała², Marek Maruszyński¹

¹Wojskowy Instytut Medyczny Centralny Szpital Kliniczny MON, Klinika Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej (Military Institute of Medicine, Dpt. of Vascular and Endovascular Surgery), ²Warszawski Uniwersytet Medyczny (Medical University of Warsaw)

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest prezentacja wybranych nowych metod obrazowania naczyń ich charakterystyki oraz porównanie ich z metodami obecnie rutynowo stosowanymi na oddziałach chirurgii naczyniowej. Analizie poddano dwie metody kontrastowe: 2-deoksy-D-glukozę znakowaną radioaktywnym izotopem fluoru 18 (FDG) stosowaną w PET, radionuklidy w CT, MRI, PET oraz ultrasonografię wewnątrznaczyniową, która wymaga specjalnej, indywidualnej aparatury. Dane zostały zebrane na podstawie publikacji zamieszczanych w internetowej bazie medycznej Elsevier w latach 2000–2010.

Spośród wybranych metod ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS) jest najbliższa wprowadzenia do rutynowej diagnostyki. Przemawia za tym porównywalna skuteczność w porównaniu z angiografią, możliwość oceny naczynia pod względem jego morfologii, brak ubocznych skutków napromieniania, a także względy ekonomiczne. Jednak jest to narzędzie zbyt precyzyjne, o ograniczonym przedziale zastosowania, dlatego nie można nim całkowicie zastąpić angiografii. Radionuklidy i FDG to metody, które potencjalnie pozwolą ocenić i przewidzieć przebieg miażdżycy w celu ukierunkowania terapii profilaktycznej. Przytoczono również przykład mniej znanego sposobu wykonywania arteriografii.

Słowa kluczowe: IVUS, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, FDG, radionuklidy, obrazowanie naczyń, arteriografia z CO₂

Chirurgia Polska 2012, 14, 1–2, 52–59

Abstract

In this chapter new vascular imaging techniques will be presented, as well as their characteristic and comparison to other techniques commonly used in the vascular surgery practice. Two tracer methods, one using fluorine 18-labelled 2-deoxy-D-glucose (FDG), used in PET, and the second one — nuclear imaging in CT, MRI and PET, as well as intravascular ultrasonography, which needs special device to be performed, were analysed. Data was collected from articles available in internet medical base Elsevier from years 2000 to 2010.

Among presented IVUS is closest to become diagnostic tool used in everyday practice. It gives similar results to angiography, enables assessment of vessel morphology, there is no radiation risk and the costs are lower. Although this tool is too precise and has limited usage, therefore it can't replace angiography. Radionuclides and FDG are diagnostic tools, which may be used in assessment and predict atherosclerosis development, and therefore better adjust prophylactic therapy. In the end a new face of angiography is presented.

Key words: IVUS, intravascular ultrasound, FDG, radionuclide, vascular imaging, carbon dioxide arteriography

Polish Surgery 2012, 14, 1–2, 52–59

Wstęp

Obrazowanie naczyń jest narzędziem diagnostycznym znanym już od 1927 roku, gdy po raz pierwszy Egas Moniz wykonał angiografię tętnic mózgowych. Od tamtego czasu rozwinęło się wiele technik obrazowania, dając szeroki wachlarz możliwości lekarzom interwencyjnym, w tym chirurgom naczyniowym. Mimo to, wraz z postępem technicznym, prowadzone są badania nad nowymi, dokładniejszymi sposobami uwidocznienia naczyń oraz ich patologii. Najczęściej dotyczą one zmian miażdżycowych. Obecnie używane techniki, mimo niezaprzeczalnej przydatności, mają swoje ograniczenia, dlatego prowadzone są wciąż badania nad nowymi metodami. Spośród wielu opublikowanych doświadczeń Autorzy niniejszej pracy wybrali najbardziej obiecujące oraz najbliższe wprowadzenia do praktyki klinicznej techniki obrazowania na potrzeby chirurgii naczyniowej. Spośród nowych metod kontrastowania w CT, MRI i PET szczególnie obiecujące jest zastosowanie radionuklidów oraz 2-deoksy-D-glukozy znakowanej radioaktywnym izotopem fluoru 18 (FDG). Te dwie techniki są ukierunkowane na patogenezę miażdżycy naczyń, pozwalając określić poziom niestabilności blaszki miażdżycowej w kontekście obrazu anatomicznego.

Innym nurtem badań nad obrazowaniem naczyń jest ultrasonografia wewnątrznacyniowa, która dzięki bezpośredniemu wglądowi umożliwia dokładną i obiektywną ocenę nie tylko anatomii, ale także struktury i morfologii naczyń. Ta perspektywa tworzenia obrazu pozwala na uniknięcie zniekształceń spowodowanych obiektami wokół naczyń, a także przez samą blaszkę miażdżycową. Ta technika ze względu na niezależność od radioaktywnych kontrastów i drogiej aparatury oraz szerokie możliwości stanowi ciekawą alternatywę dla angiografii.

Niezwykle interesująco zapowiada się rozwój arteriografii z wykorzystaniem dwutlenku węgla zamiast stosowanych do tej pory kontrastów jodowych.

Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki wybranych metod obrazowania naczyń.

Radionuklidy

Do niedawna diagnostyka zmian miażdżycowych opierała się głównie na obrazowaniu morfologii naczyń, jednak rozwój techniki operacyjnej wymusił potrzebę wizualizacji zmiany na poziomie komórkowym i cząsteczkowym. Stosowane są różne techniki obrazowania z odpowiednio dobranymi środkami kontrastującymi.

Kontrast idealny byłby wysoce specyficzny, z dobrym stosunkiem cel/tło, szybko usuwalny z puli krwi krążącej, nietoksyczny, a zarazem tani i prosty w produkcji [1]. W projektowaniu takiego kontrastu, opierając się na wiedzy o patogenezie miażdżycy, wykorzystuje się komórki i związki biorące w niej udział. Następnie sprzęga się je ze związkami, na przykład radionuklidami, związkami fluorescencyjnymi, które uwidocznia je w wybranej metodzie obrazowania, takiej jak tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon emission compu-*

Introduction

Vascular imaging has its beginning in 1927, when Egas Moniz for the first time performed angiography of cerebral arteries. Since then, diagnostic techniques developed rapidly, giving wide variety of application to interventionalists, including vascular surgeons. Even now researches on new, better vascular imaging techniques are being conducted. In most cases they are focus on atherosclerosis. Nowadays used procedures are, of course unspeakably useful, but are limited in many aspects. From many published researches only those most promising and those, which are closest to become a common diagnostic tool in vascular surgery, were chosen. The best results from imaging techniques using tracers for CT, MRI and PET are radionuclides and fluorine 18-labelled 2-deoxy-D-glucose (FDG). They are based on pathogenesis of atherosclerosis, and enables to establish lesion destabilization level in anatomical context.

Other approach to vascular imaging is intravascular ultrasonography. Because of the direct image from the vessel, it enables precise and objective assessment of anatomy and, moreover, structure and morphology of the vessel lumen. This perspective allows artefacts, caused by object around the vessel or atherosclerotic plaque, to be omitted. It is also an alternative method to angiography, because it doesn't depend on radionuclear tracer and devices and also has a wide variety of application.

Below selected newest vascular imaging techniques are presented.

Nuclear imaging

Diagnostics of atherosclerosis was based mainly on vessel morphology but the development of surgical techniques needed more accurate visualization, like cell and molecular imaging. Different visualization methods with proper trackers are being used.

Ideal tracker would be highly specific, with high target/background ratio, not staying in blood pool, non-toxic and at the same time — easy and inexpensive in production [1]. To create such tracker, one bases on atheroma pathogenesis and uses cells and compounds taking part in it. Then they are labelled with radionuclides or fluorescent dyes, depending on the chosen method, like SPECT or MRI.

First researches in molecular imaging of atherosclerosis were conducted on bonded LDL lipoproteins [1–3]. Results were quite promising, positive correlation between ¹²⁵I-LDL and a level of foam cells in lesion was observed. But unfortunately long lasting activity of the tracer in blood pool was disrupting results. Better features as a tracer has ox-LDL. This lipoprotein binds with CD68 (macrophage's receptor) important in atheroma lesion formation. Disadvantage of this method is a time-consuming process of tracer production. New versions of this tracer are being developed. Most promising are ^{99m}Tc-MDA2 [4] labeled ox-LDL (malondialdehyde) and human antibodies anti-oxLDLs [1, 2].

ted tomography) czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*).

Początkowo prowadzono prace nad wykorzystaniem w diagnostyce sprzężonych lipoprotein LDL (*low density lipoprotein* — lipoproteina niskiej gęstości) [1–3]. Wyniki były dość obiecujące, zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy absorpcją ^{125}I -LDL a stopniem wnikania komórek piankowatych do zmiany, jednak długo utrzymująca się aktywność kontrastu we krwi krążącej zaburzała wyniki. Skłoniło to naukowców do posłużenia się ox-LDL, który miał lepsze cechy jako kontrast. Ta lipoproteina wiąże się z CD68, receptorem na makrofagach, istotnym w procesie formowania się zmian miażdżycowych. Wadą tej metody jest czasochłonne przygotowanie kontrastu. Podjęto próby jej zmodyfikowania. Do najbardziej obiecujących należy sprzężanie z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDA2 [4] (znakowany nuklidem dialdehyd malonianu) oraz produkcja przeciwciał ludzkich przeciw ox-LDL [1, 2].

Aneksyna V [1, 2, 4] jest markerem komórek apoptotycznych. Początkowo była wykorzystywana w wykrywaniu wczesnej fazy procesu odrzucania przeszczepu. Zaobserwowano dodatnią korelację między zawartością makrofagów w blaszce i jej zasięgiem a stopniem absorpcji aneksyny V. Pozwala na zaobserwowanie wczesnych zmian. Należy pamiętać, że leczenie statynami obniża jej stężenie, co może zafałszować wyniki. Używana jest zarówno w badaniach PET, wtedy jest sprzężana z ^{18}F , ^{124}I , jak i w badaniach SPECT — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I .

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) [1, 2, 4] produkowane przez makrofagi blaszki miażdżycowej rozkładają cienką warstwę śródbłonka pokrywającego zmianę. Wraz ze wzrostem poziomu destabilizacji blaszki, wzrasta ich stężenie, tak samo jak w przypadku śmierci komórek w zmianie miażdżycowej. W obrazowaniu oznacza się inhibitory MMP sprzężone z radionuklidami (^{125}I , ^{11}C , ^{18}F).

Stężenie integryny $\alpha_v\beta_3$ [2] obrazuje proces powstawania nowych naczyń w rosnącej blaszce miażdżycowej, co pogłębia destabilizację blaszki i zwiększa ryzyko jej oderwania od naczynia. Stosuje się specjalny kontrast F18galactoRD [2], który początkowo stosowany był do obrazowania rozwoju naczyń w guzach nowotworowych. Badanie MRI z tym kontrastem pozwala na ocenę rozwoju miażdżycy, jak i ocenę odpowiedzi na podawane leki. Wadą tej metody jest trudny i czasochłonny proces otrzymywania F18galactoRD. Prowadzone są poszukiwania związku o podobnym działaniu i jednocześnie prostszym i tańszym w produkcji, jednak niestety żaden z testowanych nie uzyskuje lepszych lub choćby porównywalnych wyników.

Ultra małe superparamagnetyczne cząsteczki tlenku żelaza (USPIO, *ultrasmall super paramagnetic iron oxide particles*) [5, 6] są akumulowane w makrofagach, prawdopodobnie poprzez transcytozę. Ten rodzaj kontrastu wykorzystuje się w oznaczeniu blaszek miażdżycowych podatnych na pęknięcie oraz tych w początkowej fazie pęknięcia. W badaniu MRI w projekcji T2 i T2* widać wyraźnie niższą intensywność sygnału w porównaniu z tych samymi obrazami sprzed podania kontrastu, tam, gdzie znajdują się zmiany miażdżycowe. Dużą

Annexin V is an apoptotic cells marker. Previously it was used in detection of early phase of transplant rejection [1, 2, 4]. There is a positive correlation between macrophage burden in a lesion and atheroma range, and with level of annexin V absorption. Annexin level is being lowered by statin therapy, which may affect results. This tracer is used in PET, labelled with ^{18}F , ^{124}I and in SPECT — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I .

Metaloproteinases (MMPs) produced by atheroma macrophages, decomposes a thin lesion cap [1, 2, 4]. Their level increases as the atheroma is more destabilized or with cell death inside lesion. MMP-inhibitors labelled with radionuclides (^{125}I , ^{11}C , ^{18}F) are tracers.

Level of $\alpha_v\beta_3$ integrin visualizes the angiogenesis in growing atherosclerosis lesion. This process makes it more destabilized and rupture-prone [2]. Special tracer: F18galactoRD is being used [2]. Previously it was used to tumor angiogenesis visualization. This tracer enables atherosclerosis progression and therapy response assessment. Production of this compound is very difficult and time-consuming. Researches are being conducted in search for a less expensive similar tracer, but, for today, none of it has better or similar results in molecular imaging as F18galactoRD.

Ultra small superparamagnetic iron oxide particles (USPIO) are accumulated in macrophages, probably by transcytosis [5, 6]. This tracer is being used in rupture-prone or in predominantly ruptured atherosclerotic lesion diagnostic. In MRI T2 and T2* places with atherosclerotic lesion decreases MRI signal in comparison. In favour of this method is also a fact, that it can show other lesions in atherosclerotic plaque, like calcifications or fibrosis during normal MRI procedure, without other examinations. Used tracer — iron oxide particles covered with dextran, which diminish its toxicity — is normally available in sale. Disadvantage of this method is long lasting tracer in the blood pool, which increases background response and therefore disrupts results. Micron-sized particles of iron oxide (MPIO) have better tracer qualities; therefore they became the subject of various researches [5]. Moreover, they can be labelled with many different compounds, which makes them very versatile agent in nuclear imaging.

Atheroma lesions are dynamic ones. High costs and validity of the results has to be taken into consideration when nuclear imaging is discussed.

Molecular imaging techniques are still being developed [4]. Diagnostic tools based on biological processes of lesion development enables earlier detection, even in patients, who are not qualified as a risk group. In future it will be possible to suit therapy individually to patient's needs, taking his genome and proteome into consideration. This will enable more accurate prognosis of after effects and complications of diseases [7].

FDG

One of the most recent methods used for evaluation or stating the presence of atherosclerotic lesions in pe-

zaletą tej metody jest możliwość jednoczesnego zobrażenia innych zmian w blaszce miażdżycowej, takich jak zwapnienia czy zwłóknienia, w tradycyjnym badaniu MRI, bez potrzeby wykonywania dodatkowych badań. Stosowany kontrast, czyli cząsteczki tlenku żelaza pokryte dekstranem, co zmniejsza jego toksyczność, jest komercyjnie dostępny na rynku medycznym. Wadą tej metody jest dość długie utrzymywanie się kontrastu we krwi krążącej, co zwiększa odpowiedź tła, zaburzając wyniki. Prowadzone są badania nad MPIO (*micron-sized particles of iron oxide*) [5], które cechują się lepszymi właściwościami jako kontrast. Dodatkowo mogą być sprzęgane z innymi cząsteczkami, co czyni je niezwykle wszechstronnymi w badaniach obrazowych.

Zmiany miażdżycowe są zmianami dynamicznymi, o czym należy pamiętać, rozważając zalety obrazowania na poziomie komórkowym, koszty wykonania takiego badania oraz czas przydatności jego wyników.

Molekularne metody obrazowania zmian miażdżycowych są ciągle rozwijane i udoskonalane [4]. Oparcie metod diagnostycznych na biologicznych podstawach powstawania zmian pozwala na wykrywanie ich w coraz wcześniejszych stadiach, również u pacjentów niebędących w grupie ryzyka. W przyszłości będziemy w stanie dopasować terapię indywidualnie do potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego genomu i proteomu. Umożliwi to również dokładniejsze prognozowanie następstw i powikłań jednostek chorobowych [7].

FDG

Jedną z najnowszych metod służących do oceny lub obecności zmian miażdżycowych m.in. w tętnicach kończyn dolnych jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), w której jako znacznika używa się 2-deoksy-D-glukozy znakowanej radioaktywnym fluorem 18 (FDG). Podawany pacjentowi związek konkuruje z glukozą o transporter błonowy z rodziny GLUT (*GLucose Transporter protein*). Wprowadzona pochodna ulega ograniczonemu metabolizmowi po wejściu do komórki — wpada w tzw. pułapkę metaboliczną, dzięki czemu pozostaje w postaci umożliwiającej rozpad promieniotwórczy izotopu. Energia rozpadu jest rejestrowana przez kamerę służącą do badań. W najnowszej wersji możliwe jest zestawienie obrazu z kamery ze zdjęciem wykonanym techniką tomografii komputerowej [8–10].

Okazuje się, że FDG wykazuje tendencję do akumulacji w aktywowanych makrofagach, proliferujących miocytach, aktywnych limfocytach oraz wśród porowatej struktury kryształów hydroksyapatytu będących składnikiem zwapniałych blaszek miażdżycowych [8, 10].

Chociaż w wielu badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach ujawniono wady i zalety nowej technologii, wiele wątpliwości i sprzeczności wciąż czeka na wyjaśnienie [8, 9]. Do zalet można zaliczyć: korelację wyników badań PET z takimi czynnikami ryzyka miażdżycy tętnic kończyn dolnych, jak: wiek, BMI, obwód pasa, stosunek grubości błony wewnętrznej do środkowej na-

ripheral arteries is positron emission tomography (PET) with fluorine 18-labeled 2-deoxy-D-glucose (FDG) as a marker. The administered marker competes with glucose for a membrane transporter from the GLUT (glucose transporter protein) family. The metabolism of the applied derivative is limited intracellularly, thus it remains in the form allowing for the radioactive isotope to decay. The released energy is recorded by the special camera used for examination. The newest technique provides the researcher with the possibility of setting the camera image with the computed tomography scan [8–10].

It turns out that FDG has a tendency to accumulate in the activated macrophages, proliferating myocytes and among the porous structure of hydroxyapatite crystals of calcified component of atherosclerotic plaques [8, 10].

Several studies conducted in recent years have revealed the advantages and disadvantages of new technology, many doubts and contradictions still wait for an explanation [8, 9].

Advantages of this method is the correlation of PET results with such risk factors for peripheral atherosclerosis as age, BMI, waist circumference, the ratio of intimal thickness to tunica media of the vessel, the presence of anti-hypertensive treatment, the level of insulin resistance and CRP. It was shown that the quantity of received signal is correlated with a positive history of cardiovascular disease. In the short time interval measurement results show a significant similarity. Additionally it was found that plasma HDL fraction increase has an impact on signal intensity reduction, due to decreased FDG accumulation [9].

FDG is indicating destabilized and active atherosclerotic plaques, with inflammation within, because it is accumulating in places with increased cellular metabolic activity. This technique enables new lesion detection and also prediction of a rupture of the fibrosis cap covering the lesion, which may lead to the thrombosis formation. When PET results are being compared with CT ones, there is no need for tracer application, moreover, it could be perceived as a mistake, due to the accumulation, which may influence the quantity results [9–11].

Unfortunately, the method also has its drawbacks. Most important ones are: significant doses of ionizing radiation (5–7 mGy during PET, 23–26 mGy for examination connecting PET and CT) [12], low picture resolution (4 mm), high costs, FDG accumulation is highly correlated with glucose blood level (which is important in assessment atherosclerosis in diabetic patients), also FDG kinetics are unknown — sometimes it indicates places with high affinity to FDG but without atherosclerotic lesions. Moreover, some medicines, such as HMG-CoA reductase inhibitors (statins), can modify FDG accumulation in tissues, also significant fluctuations in few months long period of time, with no connection to the treatment, were observed. The process, which is the base of this technique, limits the ability of assessment atherosclerosis in presence of stable plaques. Most of the researches were conducted on oncological patients [8, 10, 11].

czynia, fakt leczenia nadciśnienia tętniczego, poziom oporności na insulinę oraz stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Wykazano, że liczba odebranych sygnałów koreluje z dodatnią historią chorób sercowo-naczyniowych. W krótkim przedziale czasowym wyniki pomiarów wykazują znaczące podobieństwo; stwierdzono wpływ zwiększenia frakcji HDL (*high density lipoprotein*, lipoproteiny wysokiej gęstości) lipoprotein osocza na zmniejszenie intensywności sygnału, w związku z ograniczeniem akumulacji FDG [9].

W związku z faktem, że FDG gromadzi się w miejscach o znaczącej aktywności metabolicznej komórek, jest on wskaźnikiem niestabilnych, aktywnych blaszek miażdżycowych, w obrębie których toczy się proces zapalny, technika pozwala na wykrycie nowopowstałych zmian oraz umożliwia przewidzenie przerwania włóknistej powłoki pokrywającej zmianę, co może prowadzić do powstania zakrzepu. Dzięki możliwości zestawienia wyniku badania PET z badaniem tomografii komputerowej podanie kontrastu okazuje się zbędne, a wręcz niewskazane ze względu na zafaszowywanie wyników ilościowej analizy akumulacji [9–11].

Niestety metoda ta ma również swoje wady. Do najważniejszych należą: narażenie pacjenta na znaczące dawki promieniowania jonizującego (5–7 mGy dla badania PET, natomiast 23–26 mGy dla protokołu łączącego PET z tomografią komputerową) [12], niska rozdzielczość otrzymywanego obrazu (4 mm), wysoki koszt badania, akumulacja FDG wykazuje wysoką zależność od stężenia glukozy we krwi (fakt ten jest niezwykle istotny z perspektywy oceny zaawansowania zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę), nieznaną kinetykę substancji — FDG, zmiany lokalizują się w obszarach, które wykazują wysokie powinowactwo do FDG, niezwiązane z obecnością zmian miażdżycowych. Dodatkowo ustalono, że leki modyfikują zdolność do akumulacji FDG w tkankach (np. inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A, tzw. statyny) oraz obecne są znaczące fluktuacje wyników w kilkumiesięcznych odstępach czasu — niezwiązane z leczeniem. Powód, dla którego badanie pozwala wykryć aktywne zmiany sprawia, że ocena zaawansowania choroby przy obecności stabilnych blaszek jest znacznie ograniczona. Należy nadmienić, iż większość badań została przeprowadzona z udziałem pacjentów onkologicznych [8, 10, 11].

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS)

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS, *intravascular ultrasound imaging*) jest nową metodą ultrasonograficzną, która wraz z rozwojem chirurgii wewnątrznaczyniowej znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce naczyń. W tej chwili metodą referencyjną diagnostyki jest angiografia, ponieważ jest prostą, uniwersalną metodą, dostarczającą głównie informacji o świetle tętnicy lub żyły, lecz nie jego morfologii, dlatego w chirurgii naczyniowej IVUS zdobywa uznanie jako pomocne narzędzie diagnostyczne. W kardiologii zaś jest badaniem uzupełniającym angiografię, stosowanym w wielu ośrodkach

Intravascular ultrasound imaging (IVUS)

It is a new ultrasound method, which with development of intravascular surgery, has many applications in vessels diagnostics. At the moment clinical gold standard is angiography. It is a simple, universal method, mainly providing information about the lumen, but not about the artery morphology. Therefore IVUS proves its usefulness in intravascular surgery. In cardiology it is a complementary to angiography, used as standard procedure in many clinics around the world, also in Poland. IVUS applied with angiography increases effectiveness of coronary stenting in comparison to procedures provided only with angiography (80% to 69%, $p < 0.04$) [13]. Additionally intravascular ultrasonography doesn't require contrast or radiation exposure.

During IVUS procedure a miniature ultrasound transducer is inserted by the catheter. The ultrasound waves are emitted perpendicularly to vessel wall with 360° degree range. Obtained two-dimensional, real time image permits adequate sizing, origins, and also morphological assessment of arteries and veins. The interpretation of results isn't difficult and needs only basic skills, experience plays in it small role. Additionally, during automatic or manual "pullback" of the catheter, three-dimensional reconstruction is being generated from the time and velocity measurements. Results are given in form of axial sections [14]. Due to dynamic development of technology Doppler and Color-Doppler transducers are available. They enable precise diagnostic of branches and nearby vessels; for example renal vein assessing abdominal aorta [15]. In vascular surgery the IVUS, so far, finds application mainly in aorta pathologies (aneurysm, dissection, coarctation, penetrating aortic ulcer, and disruption) [14], especially in thoracic aorta. In most cases the surgical assessment is performed through common femoral artery, but sometimes left subclavian artery is used. IVUS usage is limited by the lumen diameter — up to 3.5 mm.

More precise diagnostic tools are required to optimize the preoperational procedures before intravascular surgery. Selection of accurate stent, correct evaluation of structure of the vessel and landing zone assessment are directly correlated with the result of the surgery. Angiography and IVUS imaging provide concordant data on luminal diameter and maximal diameter stenoses, but there are significant differences in morphology assessment and exterior vessel diameter [16]. Angiography has limitations, if calcification or organized thrombus have enough pores, they can be visualized as normal vessel lumen, whereas in IVUS this changes are explicitly interpreted. Intravascular ultrasonography is not without flaws, despite Doppler technology introduction, it is impossible to diagnose early endoleak after stentgraft implantation, however using IVUS in preprocedural assessment decrease frequency of this complication [15]. In case of trauma, it is used as a complementary tool, because it is time-consuming and selective, also when place of bleeding or injury is unknown, IVUS is

kach na świecie, a także w Polsce, jako standardowa procedura. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa zastosowana razem z angiografią zwiększa skuteczność zabiegów stentowania naczyń wieńcowych w porównaniu z procedurami przeprowadzonymi tylko przy użyciu angiografii (80% v. 69%, $p < 0,04$) [13]. Dodatkowo IVUS nie wymaga używania kontrastu oraz napromieniania pacjenta, a w szczególności personelu.

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa polega na wprowadzeniu głowicy ultrasonograficznej do naczynia za pomocą cewnika. Fale ultradźwiękowe są emitowane w jednej płaszczyźnie prostopadle do ścian naczynia w zakresie 360 stopni. Otrzymany w czasie rzeczywistym dwuwymiarowy obraz pozwala na dokładną ocenę wymiarów naczyń, strukturę podziałów, a także ocenę morfologiczną ściany tętnicy lub żyły. Interpretacja wyniku nie jest trudna i po nabyciu podstawowych umiejętności pozwala na prawidłową ocenę naczynia. Dodatkowo, podczas ruchu wstecznego cewnika, zautomatyzowanego lub manualnego, odnosząc pomiary do czasu i prędkości, generowana jest trójwymiarowa rekonstrukcja. Jest ona dostępna do interpretacji w postaci serii przekrojów osiowych naczynia [14]. Dzięki dynamicznemu rozwojowi tej technologii w użyciu są urządzenia pozwalające dokonywać pomiarów Doppler i Color-Doppler, ułatwiając diagnostykę miejsc podziału naczyń, a także naczyń sąsiadujących, na przykład żyły nerkowej [15] przy ocenie aorty. W chirurgii naczyniowej IVUS znalazła do tej pory zastosowanie głównie w leczeniu patologii aorty (tętniak, rozwarstwienie, koarktacja, penetracja wrzodu oraz przerwanie ciągłości endotelium) [14], w szczególności jej odcinka piersiowego. Podstawowym dostępem naczyniowym jest tętnica biodrowa wspólna, a czasami lewa tętnica podobojczykowa. Zakres stosowania IVUS jest ograniczony średnicą naczynia — do 3,5 mm.

W celu optymalizacji przygotowań do operacji wewnątrznaczyniowych potrzebne są dokładniejsze metody diagnostyczne niż angiografia, ponieważ w tych procedurach dobór odpowiedniej protezy, prawidłowa ocena struktury naczynia oraz wybór miejsca implantacji, na przykład stentu, korelują bezpośrednio ze skutecznością operacji. Wyniki otrzymywane w IVUS i w angiografii są zgodne w ocenie światła naczynia i maksymalnej średnicy zwężenia, lecz są znaczne rozbieżności w morfologii, a także średnicy zewnętrznej naczynia [16]. Angiografia dodatkowo posiada inne ograniczenia — zwapnienia albo zorganizowane skrzepliny mogą być uwidocznione w angiografii jako prawidłowe światło naczynia, natomiast zmiany te w IVUS będą zinterpretowane jednoznacznie. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa nie jest pozbawiona wad: mimo wprowadzenia technologii dopplerowskiej właściwie niemożliwe jest rozpoznanie wczesnego przecieku po wprowadzeniu stentgraftu, natomiast zastosowanie IVUS przedoperacyjnie pozwala na zmniejszenie częstości występowania tego powikłania [15]. W przypadku urazów stosuje się to badanie jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne, ponieważ jest czasochłonne i selektywne, dopóki nie jest znane miejsce krwawienia/uszkodzenia naczynia, jest bezużyteczne. Jednakże w szczegó-

unbeneficial. However in detailed diagnostic of aortic trauma diagnosis can be confirmed or corrected diagnosis by intravascular ultrasonography [17]. It was shown that when IVUS is used in preoperational diagnostics of planned endovascular aneurysm repair (EVAR) of aorta, procedure was as safe and successful as when angiography is used. Moreover, IVUS application decreased early endoleak frequency (10%: $p < 0.05$) [15]. Due to the fact that IVUS use in preoperative diagnostics diminish complication risk and angiography can detect them (for example early endoleak) [18], it is recommended to use those methods together.

But we should do not forget IVUS is an invasive procedure, which may be connected with several complications, such as dissection, perforation, or vessel thrombosis [19].

Intravascular ultrasonography is also more economically beneficial. Cost/effectiveness analysis, from 2003, of cardiovascular procedures with IVUS being used complementary to angiography in diagnostic process. This research showed that despite additional costs of equipment and personnel, shorter hospitalization and decreased number of complications reduce expenses in calculation per one patient [13].

At the moment IVUS transducer has technical limitation. In the future further development of this technology, especially additional miniaturization, will allow introduction of 3D forward-viewing IVUS to clinical diagnostic, where the ultrasound beam is emitted in many planes otherwise to standard IVUS. Mathematical models and laboratory trials demonstrate, that it will generate more precise image and tree-dimensional real-time reconstruction of section of vessel from perspective of the transducer [20]. As a result it will be possible to perform surgery, for example EVAR, under ultrasound control.

Carbon dioxide angiography

Carbon dioxide (CO_2) gas was used as a contrast agent in the venous circulation in the 1950s in the venous circulation. Study clearly demonstrated that bolus intravenous injection of (CO_2) in quantities of 100 to 200 cc caused no significant changes in vital signs. In 1980s, (CO_2) angiography became a useful diagnostic tool, particularly in patients who were hypersensitive to iodinated contrast agents or whose renal function was compromised. Nowadays, CO_2 is used for imaging both arterial and venous circulations and to assist in variety of endovascular interventions, specially in patients with renal failure or contrast allergy [21]. CO_2 is also used to guide various vascular interventions including stent and stentgrafts placement. There are no absolute contraindications to the use of CO_2 , but it should not be used in arteries above the diaphragm because of the potential risk of spinal, coronary, and carotid artery gas embolism. Also CO_2 should be used with caution in patients with pulmonary insufficiency or pulmonary hypertension. CO_2 should not be used in patients with an intracardiac septal defect or a pulmonary arteriovenous

łowym identyfikowaniu urazu aorty można potwierdzić lub skorygować rozpoznanie za pomocą IVUS [17]. W przypadku użycia IVUS zamiast angiografii w diagnostyce przedoperacyjnej planowych operacji wewnątrznaczyniowych tętniaków aorty EVAR (*endovascular aneurysm repair*) wykazano, że IVUS pozwala na tak samo skuteczne i bezpieczne przeprowadzenie zabiegu, dodatkowo użycie IVUS zmniejszyło częstość wczesnych przecieków (10%; $p < 0,05$) [15]. Ze względu na fakt, że zastosowanie IVUS w diagnostyce przedoperacyjnej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, a angiografia umożliwia ich identyfikację [18], te dwie metody powinny być stosowane razem i razem pokrywać spektrum diagnostyczne.

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa jest badaniem inwazyjnym, dlatego może się wiązać z wystąpieniem następujących komplikacji: rozwarstwieniem, przerwanieniem, wykrzepieniem naczyń *etc.* [19].

Za użytkowaniem IVUS przemawiają także względy ekonomiczne. Z dostępnej analizy koszty/efektywność przeprowadzonej w 2003 roku w badaniach zastosowania IVUS, jako dodatkowe, oprócz angiografii, narzędzie diagnostyczne w operacjach wewnątrznaczyniowych tętnic wieńcowych, wynika, że mimo dodatkowych kosztów na sprzęt i personel, krótsza hospitalizacja oraz mniejsza liczba powikłań zmniejszają wydatki w przeliczeniu na jednego pacjenta [13].

W tej chwili tak mała głowica ultrasonograficzna ma swoje ograniczenia. W przyszłości dalszy rozwój tej technologii, a szczególnie jej miniaturyzacja pozwoli na wprowadzenie do diagnostyki klinicznej 3D IVUS, w którym fale ultradźwiękowe będą wysyłane w wielu płaszczyznach, a nie w jednej, jak ma to miejsce w obecnie stosowanym IVUS. Matematyczne modele, a także laboratoryjne eksperymenty prognozują możliwości, że będzie możliwe otrzymanie dokładniejszego obrazu, a także trójwymiarowej rekonstrukcji odcinka naczyń z perspektywy wprowadzonej głowicy w czasie rzeczywistym [20]. Umożliwi to na przykład; przeprowadzanie zabiegów EVAR pod kontrolą wzroku.

Arteriografia z wykorzystaniem dwutlenku węgla

Dwutlenek węgla (CO_2) został użyty jako środek kontrastowy w diagnostyce układu żylnego już w latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Szybko ustalono, że podanie donaczyniowe objętości 100–200 cm jest dobrze tolerowane przez organizm człowieka. Dwadzieścia lat później przeprowadzono pierwsze udane próby z arteriografią u chorych uczulonych na kontrast jodowy. Obecnie CO_2 jest wykorzystywany w diagnostyce układu żylnego i tętniczego oraz podczas licznych procedur wewnątrznaczyniowych u chorych z niewydolnością nerek lub uczuleniem na środki kontrastowe [21]. Dwutlenek węgla jest wykorzystywany w wielu ośrodkach do implantacji stentów i stentgraftów. W zasadzie nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania CO_2 w wyżej wymienionych celach. Nie zaleca się jednak stosowania go podczas zabiegów wykonywanych w układzie tętniczym powyżej przepony, ze względu na możliwość powstania zatorów gazowych w tętnicach rdze-

malformation because of the possibility of paradoxical gas embolism [22].

In spite of some disadvantages this method rises as a quite interesting modality in PAD imaging, and may replace traditional imaging methods based on contrast agents usage.

Conclusion

Nuclear imaging with radionuclides and FDG shows hotspots in vessels, places where unstable atherosclerotic plaques may become potential thrombosis material. Those methods are based on the pathogenesis of lesion development, including cells and compound taking part in it. Their usage is focused on assessment of patient's condition and therapy progress, which gives ability to suit it for patient individual needs. Those two techniques are the base for not only the diagnosis but also new methods of prophylactic therapy. It has to be remembered that researches concerning nuclear imaging are still pending, and as long as their usefulness in practice and significant improvement to diagnostic process won't be proved, they won't become a part of standard diagnostic procedure. As for now, there are not enough data to confirm correlation between hotspots in vessels and risk of thrombosis formation, mainly because atherosclerotic lesions have dynamic nature. Moreover, those procedures are quite expensive, which must be taken consideration before usage. To this day search for a specific marker for a peripheral vessels arteriosclerosis was unsuccessful.

IVUS is a bit better technique, commonly used in vascular surgery diagnostics. It enables not also quantitative but also qualitative assessment of the vessel wall. It is important especially in diagnosis of unclear cases, when standard procedures don't provide conclusive results. There are many proves indicating that IVUS may become alternative option for, commonly used, angiography in preoperative, intraoperative and also traumatic diagnostics. It is used as a standard procedure complementary to angiography by many cardiac surgeons worldwide. In vascular surgery it is also performed more and more often. Joining those two methods and using them together will probably considerably improve the quality of performed surgery. In the end, carbon dioxide arteriography, making this procedure easier to do, can create it as a crucial imaging method in PAD diagnosis in the future.

niowych, mózgowych i wieńcowych. Poza tym należy zachować szczególną ostrożność u chorych z niewydolnością oddechową i nadciśnieniem płucnym. Jest on również przeciwwskazany u chorych z ubytkiem przegrody między jamami serca oraz malformacjami naczyniowymi w układzie naczyniowym płuc ze względu na możliwość wystąpienia paradoksalnych zatorów gazowych [22].

Mimo pewnych ograniczeń metoda ta wydaje się bardzo interesująca i być może zastąpi w przyszłości metody wykorzystujące tradycyjne środki kontrastowe.

Podsumowanie

Obrazowanie z wykorzystaniem radionuklidów i FDG ukazuje „gorące miejsca” w naczyniach, gdzie znajdują się niestabilne blaszki miażdżycowe, stanowiące potencjalne zagrożenie zatorowe. Metody te opierają się na znajomości patogenezы powstawania zmian miażdżycowych, komórek i związków w niej uczestniczących. Ich zastosowanie jest ukierunkowane na ocenę stanu pacjenta oraz ocenę skutków leczenia, pozwalając na dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Te dwie techniki są nie tylko metodami diagnostycznymi, ale punktem uchwytu dla nowych metod leczenia profilaktycznego. Należy pamiętać, że obecnie wciąż prowadzone są badania nad radionuklidami oraz FDG i dopóki ich wartość diagnostyczna nie będzie jednoznacznie udowodniona, znacząco przyczyniając się do poprawy procesu leczenia, nie zostaną one wprowadzone do klinicznych algorytmów diagnostycznych. Aktualnie nie ma wystarczających dowodów, aby móc jednoznacznie potwierdzić korelację występowania „gorących miejsc” w naczyniach z ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego, tym bardziej, że zmiany miażdżycowe są zmianami dynamicznymi. Dodatkowo badania te są dość kosztowne, co należy wziąć pod uwagę rozważając ich wykonanie. Do tej pory nie udało się również wyodrębnić markerów specyficznych dla miażdżycy naczyń obwodowych.

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa stanowi pewną bardziej dopracowaną alternatywę dla metod obecnie stosowanych w chirurgii naczyniowej. Daje możliwość nie tylko ilościowej, ale również i jakościowej oceny ściany naczynia, szczególnie w diagnostyce przypadków niejasnych, w których standardowe metody obrazowania nie dały rozstrzygających wyników. Liczne argumenty potwierdzone w przeprowadzonych badaniach wskazują, że IVUS może stanowić alternatywę dla obecnie stosowanej, jako metody referencyjnej, angiografii w diagnostyce przed- i śródoperacyjnej, a także urazowej. W wielu klinikach kardiologicznych na świecie to narzędzie już jest stosowane jako standardowa procedura uzupełniająca angiografię, a w chirurgii naczyniowej powoli zdobywa uznanie. Korzystanie z obu tych metod jednocześnie najprawdopodobniej znacznie poprawi jakość i wyniki przeprowadzanych procedur. I wreszcie, rozpropagowanie arteriografii z wykorzystaniem CO₂, po udoskonaleniu metody, również może być milowym krokiem w diagnostyce tętnic kończyn dolnych.

Piśmiennictwo (References)

- Dunphy M, Strauss H. Molecular imaging of atherosclerosis. *Cur Cardiol Rep.* 2008; 10: 121–127.
- Langer H, Haubner R, Pichler B *et al.* Radionuclide imaging. A molecular key to the atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1–12.
- Cooke J, Wilson A. Biomarkers of peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2017–2023.
- Davies J, Rudd J, Weissberg P *et al.* Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 57–68.

- McAteer M, Akhtar A, Muhlen C *et al.* An approach to molecular imaging of atherosclerosis, thrombosis, and vascular inflammation using microparticles of iron oxide. *Atherosclerosis* 2010; 209: 18–27.
- Kooi M, Cappendijk V, Cleutjens K *et al.* Accumulation of ultra-small superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 2453–2458.
- Bengel F. Atherosclerosis imaging on the molecular level. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13: 111–118.
- Rudd J, Myers K, Bansilal S *et al.* Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med.* 2008; 49: 871–878.
- Chih-Yung C, Cheng-Yi C, Wei-Jen S *et al.* Applications of FDG PET/CT in atherosclerosis and its potential for monitoring therapeutic responses. *J Med Sci.* 2009; 29: 107–117.
- Sheikine Y, Akram K. FDG-PET imaging of atherosclerosis: do we know what we see? *Atherosclerosis* 2010; 211: 371–380.
- Rudd J, Narula J, Strauss W *et al.* Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2527–2535.
- Brix G, Lechel U, Glatting G *et al.* Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality ¹⁸F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med.* 2005; 46: 608–613.
- Mueller C, Hodgson J, Schindler C *et al.* Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 143–147.
- Kpodonu J, Ramaiah VG, Dietrich E. Intravascular ultrasound imaging as applied to the aorta: a new tool for the cardiovascular surgeon. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86: 1391–1398.
- Segesser LK, Marty B, Ruchat P *et al.* Routine use of intravascular ultrasound for endovascular aneurysm repair: arteriography is no longer necessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 537–542.
- Arthurs ZM, Bishop PD, Feiten LE *et al.* Evaluation of peripheral atherosclerosis: a comparative analysis of angiography and intravascular ultrasound imaging. *J Vasc Surg.* 2010; 51: 933–938.
- Azizzadeh A, Valdes J, Miller C *et al.* The utility of intravascular ultrasound compared to angiography in the diagnosis of blunt traumatic aortic injury. *J Vasc Surg.* 2011; 53: 608–614.
- Tatò F, Hoffmann U, Weber C *et al.* Comparison of angiography, duplex sonography and intravascular ultrasound for the graduation of femoropopliteal stenoses before and after balloon angioplasty. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 32: 1837–1843.
- Iyisoy A, Agac MT, Celik T *et al.* Spontaneous dissection of left main coronary artery associated with hypertensive crisis: a probable fatal complication detected by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol.* 2010; 139: 5–7.
- Gatzoulis L, Anderson T, Pye SD *et al.* Scanning techniques for three-dimensional forward-viewing intravascular ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26: 1461–1474.
- Nicolini A, Lovaria A, Meregaglia D *et al.* Carbon dioxide angiography. A new injection system. *Radiol Med.* 2000; 99: 51–55.
- Díaz LP, Pabón IP, Garcia JA *et al.* Assessment of CO₂ arteriography in arterial occlusive disease of the lower extremities. *J Vasc Inter Radiol.* 2000; 11: 163–169.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Miroslaw Dziekiewicz
Wojskowy Instytut Medyczny Centralny Szpital Kliniczny MON
Klinika Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej
Ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: dziekiewicz@wp.pl
tel.: 602-507-028