

Przydatność optycznej tomografii koherentnej w ocenie zmian miażdżycowych odpowiedzialnych za ostre zespoły wieńcowe. Porównanie z ultrasonografią wewnątrznacyniową i wirtualną histologią

Adam Sukiennik, Marek Radomski, Marcin Rychter i Jacek Kubica

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych z Pracownią Kardiologii Inwazyjnej i Pracownią Elektrofizjologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 561–566

Streszczenie

W niniejszej pracy opisano przypadek pacjentki z klinicznie niestabilnym przebiegiem choroby wieńcowej i granicznym w ocenie angiograficznej i ultrasonograficznej zwężeniem w proksymalnym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej. W badaniu z wykorzystaniem wirtualnej histologii stwierdzono cechy morfologiczne niestabilnej blaszki. Za pomocą optycznej tomografii koherentnej uwidoczono zarówno pęknięcie otoczki włóknistej blaszki, jak i istotne zwężenie naczynia spowodowane pokrywającymi blaszkę miękkimi strukturami odpowiadającymi skrzeplinom. Uzyskany za pomocą optycznej tomografii koherentnej obraz blaszki miażdżycowej pozwolił wyjaśnić przyczynę niestabilności wieńcowej i wpłynął na zmianę decyzji terapeutycznej. Prezentowany przypadek ilustruje użyteczność optycznej tomografii koherentnej jako metody komplementarnej do wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrznacyniowej w diagnostyce wybranych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W odniesieniu do prezentowanego przypadku omówiono zastosowanie optycznej tomografii koherentnej w ocenie niestabilnych blaszek miażdżycowych. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 593–599)

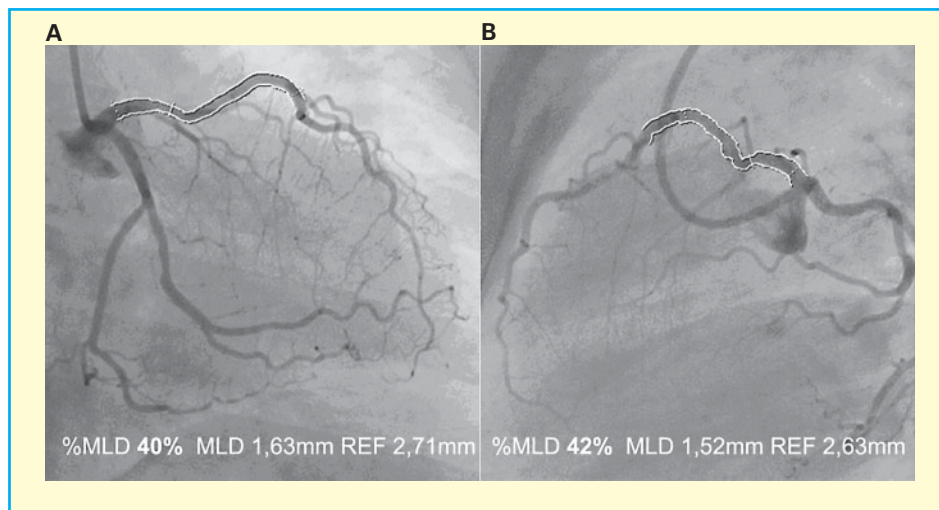
Słowa kluczowe: optyczna tomografia koherentna, ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, wirtualna histologia

Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 51 lat, z otyłością, hipercholesterolemią, palącą tytoń skierowano do kliniki ze szpitala powiatowego w celu diagnostyki i leczenia inwazyjnego z powodu nawracających od 8 dni spoczynkowych bólów stenokardialnych. U chorej roz-

poznano ostry zespół wieńcowy troponinodatni (troponina I w szpitalu powiatowym 0,74 ng/ml przy poziomie odcięcia dla rozpoznania zawału 0,78 ng/ml i normie < 0,04 ng/ml). Pomimo pełnej farmakoterapii zgodnie z obowiązującymi standardami (klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, enoksaparyna, beta-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny,

Adres do korespondencji: Dr n. med. Adam Sukiennik, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki im. Dr. A. Jurasza w Bydgoszczy, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: adamsuk@cm.umk.pl



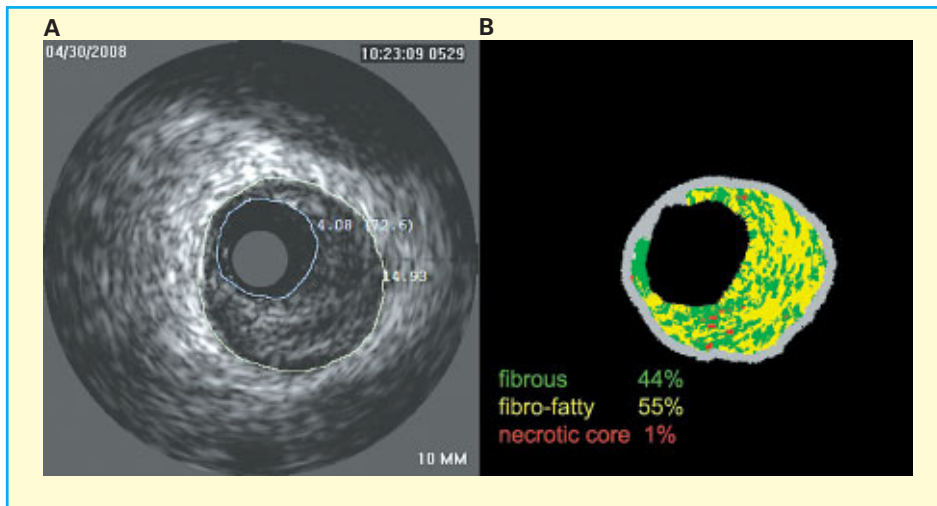
Rycina 1. Koronarografia w projekcji prawo-skośnej (RAO 30°, **A**) i bocznej lewostronnej (LAO 90°, **B**). Widoczne graniczne 40–42-procentowe zwężenie w początkowym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej w ocenie za pomocą angiografii ilościowej

statyna, trimetazydyna oraz nitraty) nawracały kilkunastominutowe spoczynkowe bóle. W elektrokardiogramie poza płytkimi ujemnymi załamkami T w odprowadzeniu III oraz płaskimi załamkami T w odprowadzeniu aVF nie zaobserwowano nieprawidłowości. Troponina I przy przyjęciu do kliniki była w normie — 0,013 ng/ml (prawidłowe wartości w klinice < 0,03 ng/ml). W wykonanej w dniu przyjęcia do kliniki koronarografii stwierdzono graniczne zwężenie w początkowym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (LAD, *left anterior descending artery*) oraz mostek mięśniowy w środkowym odcinku LAD. Największy stopień zwężenia zmierzony za pomocą angiografii ilościowej (QCA, *quantitative coronary angiography*) wynosił 42% w projekcji bocznej lewostronnej (ryc. 1).

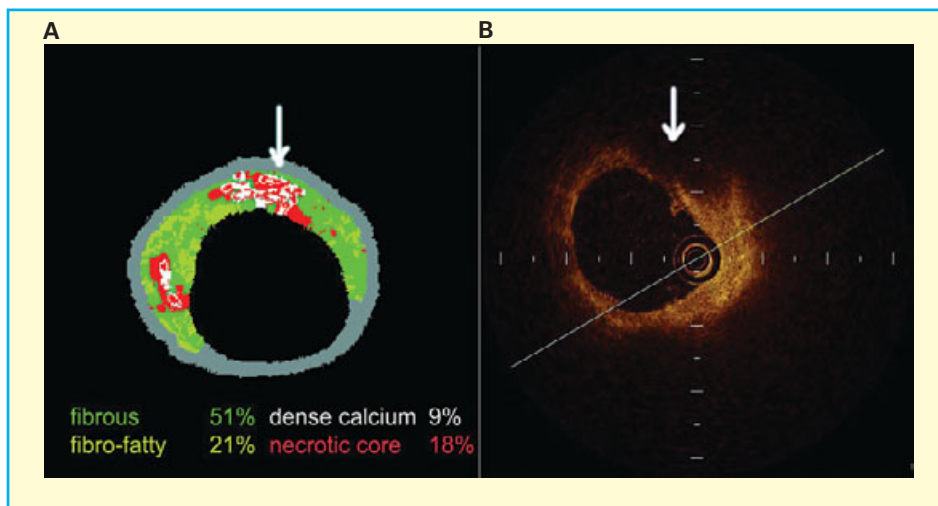
W celu oceny czynnościowej istotności zwężenia chorą zakwalifikowano do dalszej diagnostyki. Próba wysiłkowa przy maksymalnym obciążeniu 8 MET była klinicznie i elektrokardiograficznie ujemna. Uwzględniając niestabilny przebieg choroby oraz ważną prognostycznie lokalizację zmiany, zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki inwazyjnej i ocenie zmiany w początkowym odcinku LAD za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) oraz, w razie potrzeby, za pomocą optycznej tomografii koherentnej (OCT, *optical coherence tomography*). Badanie IVUS wykonano sondą EagleEye®Gold i analizowano, wykorzystując oprogramowanie In-Vision Gold (Volcano Therapeutics, Stany Zjednoczone). Uwidoczniło ono w miejscu angiograficznie granicznego

zwężenia miękką blaszkę miażdżycową o trudnych do precyzyjnego wyznaczenia granicach od strony światła (ryc. 2). Minimalne pole powierzchni światła naczynia (MLA, *minimal lumen area*) obliczone planimetrycznie z przekroju poprzecznego wyniosło 4,08 mm², maksymalny stopień zwężenia w stosunku do pola powierzchni ograniczonego błoną sprężystą zewnętrzną — 72,6%, zaś wymiary światła w miejscu maksymalnego zwężenia — 2,2 × 2,5 mm (ryc. 2). Zatem również w IVUS zmiana okazała się graniczna i samo badanie ultrasonograficzne oceniane w skali szarości nie rozstrzygnęło o konieczności rewaskularyzacji [1]. Na podstawie badania metodą wirtualnej histologii w miejscu ocenionego ultrasonograficznie MLA określono blaszkę jako w połowie włóknistą, w połowie włóknisto-tłuszczową ze znikomą ilością rdzenia martwiczego (ryc. 2).

Dystalnie w stosunku do przekroju z MLA uwidocznił fragment blaszki spełniający kryteria blaszki niestabilnej w wirtualnej histologii: powierzchnia rdzenia martwiczego 18% (kryterium > 10%) powierzchni blaszki, blaszka miażdżycowa zajmująca 53% (kryterium > 40%) pola powierzchni przekroju poprzecznego naczynia oraz bezpośredni kontakt między rdzeniem martwiczym a światłem naczynia (ryc. 3) [2, 3]. Taka budowa blaszki miażdżycowej może wskazywać, że była ona odpowiedzialna za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego. Jednak przy braku istotnego zwężenia i widocznych skrzeplin przyczyna nawracających dolegliwości stenokardialnych w spoczynku była nie do końca zrozumiała.



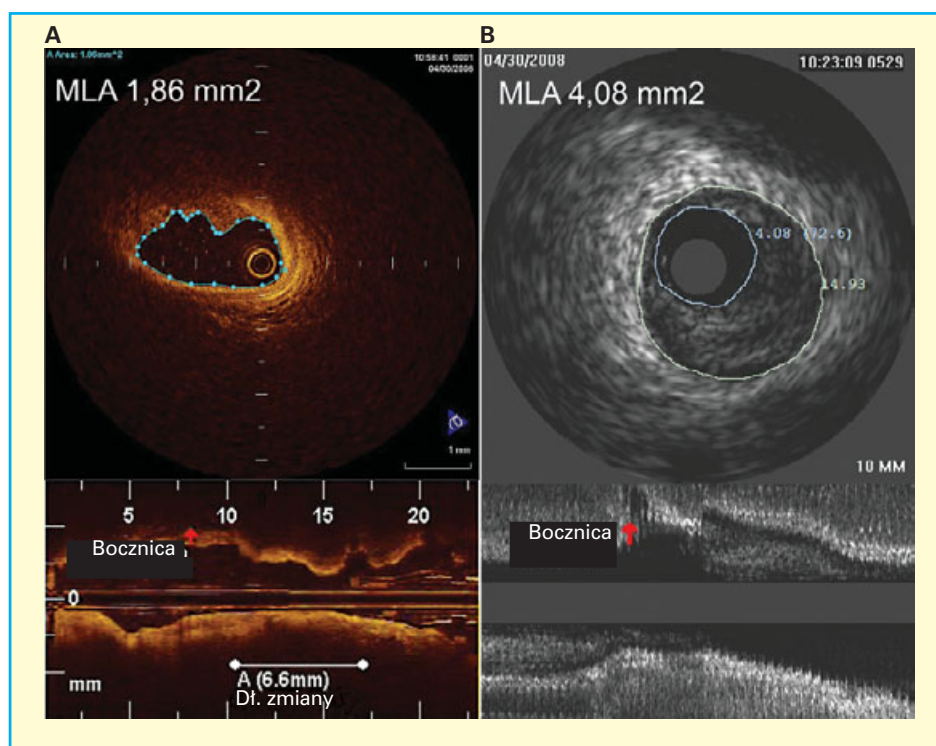
Rycina 2. Badanie ultrasonograficzne w miejscu najmniejszego pola powierzchni światła. **A.** Pomiary pola powierzchni przekroju poprzecznego naczynia (14,93 mm²) i pola powierzchni światła (4,08 mm²); **B.** Analiza składu blaszki w tym samym przekroju z użyciem wirtualnej histologii; budowa blaszki miażdżycowej: *fibrous* — włóknista; *fibro-fatty* — włóknisto-tłuszczowa; *necrotic core* — rdzeń martwicy



Rycina 3. Obraz niestabilnej blaszki miażdżycowej w wirtualnej histologii (**A**) i optycznej koherentnej tomografii (**B**). Strzałkami zaznaczono fragment blaszki z dużym rdzeniem martwicznym i cienką, pękniętą otoczką włóknistą; budowa blaszki miażdżycowej: *fibrous* — włóknista; *fibro-fatty* — włóknisto-tłuszczowa; *necrotic core* — rdzeń martwicy; *dense calcium* — gęste zwapnienia

Do OCT wykorzystano system M2x i cewnik ImageWire 0,019" wraz z okluzyjnym cewnikiem balonowym Helios (LightLab™, Stany Zjednoczone). Akwizycję obrazów przeprowadzono, wykorzystując mechaniczny system wysuwający sondę z prędkością 3 mm/s. W trakcie akwizycji podawano do badanej tętnicy sól fizjologiczną z prędkością zapewniającą wypłukanie krwi z naczynia. Minimalne pole powierzchni tętnicy zmierzone podczas OCT okazało się znacznie mniejsze niż w trakcie

IVUS — 1,86 mm² (ryc. 4), co wynikało najprawdopodobniej z wizualizacji miękkich skrzeplin pokrywających powierzchnię blaszki, niewidocznych w ultrasonografii ze względu na echogeniczność zbliżoną do krwi. Ponadto, nieco dystalnie do miejsca z MLA w badanej blaszce miażdżycowej uwidoczniło pęknięcie w miejscu cienkiej otoczki włóknistej pokrywającej miękką lipidowo-nekrotyczny rdzeń. Lokalizacja pęknięcia odpowiadała stwierdzonej w wirtualnej histologii niestabilnej blaszce (ryc. 3).



Rycina 4. Przekrój poprzeczny w miejscu najmniejszego pola powierzchni światła. Widoczne znacznie mniejsze pole powierzchni światła ocenione za pomocą optycznej koherentnej tomografii (1,86 mm², **A**) w porównaniu z oceną z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznacyniowej (4,08 mm², **B**). Badanie ultrasonograficzne zaniża stopień zwężenia, ponieważ nie uwidacznia miękkich struktur opowiadających skrzeplinom

Rdzeń nekrotyczny uwidocznił się po zastosowaniu obu metod zaznaczono strzałkami na rycinie 4.

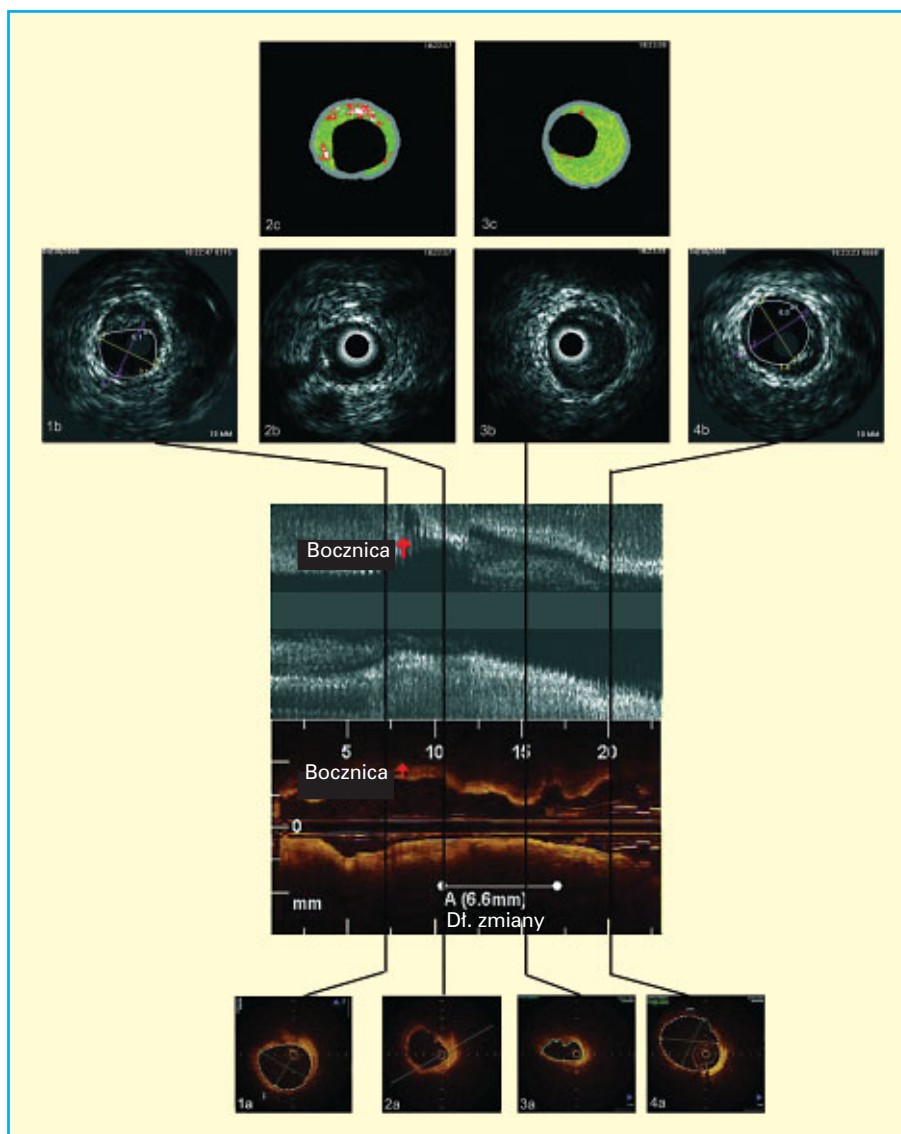
Warto zauważyć, że w większości przekrojów występowała duża zgodność obrazu ultrasonograficznego oraz oceny za pomocą wirtualnej histologii z obrazami OCT (ryc. 5, przekroje 1, 2, 4). Tylko w miejscu, w którym tworzyła się miękka skrzeplina, nie była ona dostatecznie dobrze widoczna w ultrasonografii (ryc. 4 i ryc. 5, przekrój 3), co spowodowało zawyżenie oceny minimalnego pola powierzchni światła w ocenie wykorzystującej IVUS.

Wobec niestabilnego obrazu klinicznego i stwierdzenia pękniętej blaszki w LAD zakwalifikowano chorą do angioplastyki wieńcowej *ad hoc*. Za przyczynę nawracających bólów dławicowych uznano dynamiczną zmienność wielkości skrzeplin pokrywających pękniętą blaszkę i/lub epizody zatowarości nimi powodowane. Podjęto decyzję o wszczęciu stentu Xience™ 3,0/15 mm (Abbott, Stany Zjednoczone) uwalniającego ewerolimus. Zabieg optymalizowano pod kontrolą OCT i IVUS, doprężając stent balonem o średnicy 3,5 mm ciśnieniem 18 atmosfer. Po zabiegu stan chorej ustabilizował się. W ciągu miesiąca od momentu jego przeprowadzenia nie obserwowano nawrotu dolegliwości dławicowych.

Dyskusja

Prezentowany przypadek pozwala na sformułowanie kilku spostrzeżeń dotyczących diagnostyki i leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi:

- potwierdzono znane ograniczenia koronarografii w ocenie istotności hemodynamicznej zwężenia w tętnicy wieńcowej [4];
- nieskuteczność farmakoterapii przy niejednoznacznym obrazie angiograficznym, nawet przy ujemnym wyniku testu wysiłkowego, wskazuje na potrzebę pogłębienia diagnostyki inwazyjnej przy użyciu innych metod obrazowania tętnic wieńcowych;
- uzyskane obrazy z ultrasonografii wewnątrznacyniowej wzbogacone o ocenę za pomocą wirtualnej histologii pozwoliły na identyfikację niestabilnej blaszki miażdżycowej, jednak stosunkowo niska rozdzielczość obrazowania tych metod oraz ich ograniczona czułość w zakresie identyfikacji świeżych skrzeplin nie pozwoliły na dokładną wizualizację światła naczyń w miejscu największego zwężenia;
- badanie za pomocą OCT umożliwiło dokładniejsze uwidocznienie niestabilnej blaszki



Rycina 5. Odpowiadające sobie obrazy przekrojów poprzecznych (1–4) i podłużnych (sąsiadujące obrazy w centrum ryciny) uzyskane za pomocą różnych metod wizualizacji blaszki miażdżycowej: optycznej koherentnej tomografii (a), ultrasonografii wewnątrznacyniowej (b) i wirtualnej histologii (c). Zwraca uwagę zgodność oceny światła naczyń w przekrojach referencyjnych 1 i 4 oraz w przekroju 2 w miejscu niestabilnej blaszki, natomiast w przekroju 3 — w miejscu z najmniejszym polem powierzchni światła naczyń, ultrasonografia zaniża stopień zwężenia tętnicy

miażdżycowej, ujawniając dodatkowo miejsce pęknięcia pokrywy włóknistej i miejsce powstawania złożeń płytkowych prowadzących do istotnego zwężenia światła naczyń;

- potwierdzono możliwość skutecznej mechanicznej stabilizacji blaszki miażdżycowej przy użyciu stentu pokrywanego lekiem [5].

W pojedynczych opublikowanych dotychczas pracach wykorzystywano kombinację dwóch nowych metod obrazowania: wirtualnej histologii i optycznej tomografii koherentnej w celu identyfikacji niestabilnych blaszek miażdżycowych u ludzi

in vivo [3]. Taki sposób diagnostyki z użyciem uzupełniających się technik pozwala zwiększyć trafność rozpoznania i w wybranych przypadkach może wpływać na dalsze postępowanie, co pokazuje prezentowany przypadek. Postęp technologiczny w zakresie konstrukcji aparatury do OCT pozwolił wyeliminować lub zmniejszyć problemy wynikające ze słabej penetracji przez nieprzezroczyste tkanki i wolnej akwizycji obrazów [6], czyniąc z metody użyteczną klinicznie i bezpieczną alternatywę w porównaniu z innymi sposobami wizualizacji blaszek miażdżycowych *in vivo* [6, 7]. Optyczna

tomografia koherentna pozwala z dużą dokładnością oceniać budowę blaszek miażdżycowych, co wykazano, porównując ocenę za pomocą OCT z badaniem histologicznym [6, 8]. Stosowane w praktyce klinicznej cewniki do OCT umożliwiają uzyskanie obrazów o rozdzielczości do 10–20 μm , a systemy eksperymentalne dają nadzieję na dalsze zwiększenie rozdzielczości do 4 μm [6, 9]. Typowe cewniki do OCT nie zawierają przetworników sygnału, co czyni je stosunkowo tanimi i pozwala na zachowanie małych rozmiarów [6]. Obecnie używane cewniki mają wymiar 0,016–0,019", a w najbliższej przyszłości realne jest wprowadzenie cewników o średnicy 0,014". Optyczna tomografia koherentna charakteryzuje się, w porównaniu z IVUS, dużą powtarzalnością uzyskiwanych wyników zarówno między badaczami, jak i między badaniami powtarzonymi przez tę samą osobę [8]. W porównaniu z IVUS, OCT cechuje znacznie wyższa rozdzielczość i zdolność do różnicowania elementów struktury ściany naczynia, a także większa dokładność pomiarów [6, 9–11]. Główne ograniczenia metody to zredukowana zdolność penetracji promieni światła w głąb tkanek (maksymalnie 2–3 mm) oraz konieczność usunięcia krwi i wypełniania naczynia na czas badania optycznie przezroczystym płynem (najczęściej solą fizjologiczną, płynem wieloelektrolitowym, dekstranem lub kontrastem) [6, 7]. Badania *ex vivo* przeprowadzone u zwierząt i ludzi pozwoliły zdefiniować w OCT obrazy blaszek włóknistych, włóknistych ze zwapnieniami oraz bogatolipidowych [8]. Aktualnie badania nad zastosowaniem OCT w praktyce klinicznej skupiają się na wizualizacji morfologicznych cech niestabilnej blaszki miażdżycowej decydujących o jej podatności na pęknięcie [6, 11–13]. Dzięki swoim właściwościom metoda ta umożliwia pomiar grubości otoczki (czapeczki) włóknistej, ocenę zawartości komórek piankowatych w blaszce, wizualizację pęknięć blaszki oraz uwidocznienia fragmenty blaszki z owrzodzeniem [6, 14]. Kryterium przyjętym jako graniczne dla cienkiej otoczki włóknistej w blaszkach podatnych na pęknięcie jest wartość co najmniej 65 μm [9, 12, 13]. Dzięki badaniom przy użyciu OCT wykazano po raz pierwszy *in vivo* korelację między niestabilnym przebiegiem klinicznym choroby wieńcowej a grubością otoczki włóknistej blaszek miażdżycowych. Odsetek blaszek miażdżycowych z cienką otoczką włóknistą był większy, a średnia grubość otoczki włóknistej mniejsza u chorych z zawałem i dławicą niestabilną (72% i 47,0 μm oraz 50% i 53,8 μm) w porównaniu z pacjentami z dławicą stabilną (20% i 102,6 μm) [12]. Wykazano ponadto korelacje między podwyższonymi ogólnoustrojowymi markerami zapalenia,

nagromadzeniem komórek zapalnych w blaszce i mniejszą grubością otoczki włóknistej blaszki [14]. Zarówno na modelach eksperymentalnych, jak i u ludzi wykazano zdolność OCT do obrazowania skrzeplin wewnątrznaczyniowych [11, 15]. Jest to bardzo istotna zaleta, zwłaszcza w odniesieniu do tworzących się niewielkich, miękkich, niezorganizowanych, bogatopłytkowych skrzeplin, których uwidocznienie za pomocą innych metod może być niepełne lub niemożliwe, co ilustruje prezentowany przypadek. Inni autorzy także podkreślają lepszą zdolność OCT do wizualizacji granic światła tętnicy w porównaniu z IVUS [7]. Uwzględniając powyższe informacje, szczególne właściwości obrazowania zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą OCT, można stwierdzić, że metoda ta na obecnym etapie rozwoju może być bardzo wartościowa w praktyce klinicznej podczas podejmowania decyzji terapeutycznych u wybranych chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Przedstawiony opis zwraca uwagę na możliwość zastosowania OCT w diagnostyce trudnych przypadków pacjentów, u których powszechnie wykorzystywane metody inwazyjne nie pozwalają wytlumaczyć przyczyny niestabilnego przebiegu choroby wieńcowej. Optyczna tomografia koherentna umożliwiła wizualizację elementów morfologicznych świadczących o niestabilności blaszki miażdżycowej, których ocena za pomocą innych technik obrazowania okazała się niemożliwa.

Piśmiennictwo

1. Radomski M., Rychter M., Sukiennik A., Kubica J. Graniczne zwięzienia tętnic wieńcowych — kiedy interweniować, a kiedy leczyć zachowawczo? Rola ultrasonografii wewnątrznaczyniowej w kwalifikacji do leczenia zabiegowego. *Post. Kardiol. Interw.* 2006; 2: 294–301.
2. Sawada T., Shite J., Garcia-Garcia H.M. i wsp. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1136–1146.
3. Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M. i wsp. *In vivo* intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2038–2042.
4. Sukiennik A., Kubica J., Gil R., Radomski M. Ilościowa angiografia tętnic wieńcowych. *Folia Cardiologica.* 2001; 8: 321–333.
5. Moses J.W., Stone G.W., Nikolsky E. i wsp. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2164–2171.
6. Stamper D., Weissman N.J., Brezinski M. Plaque characterization with optical coherence tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 69–79.
7. Yamaguchi T., Terashima M., Akasaka T. i wsp. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image

- wire system in the clinical setting. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 562–567.
8. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L. i wsp. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640–1645.
 9. Jang I.K., Bouma B.E., Kang D.H. i wsp. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 604–609.
 10. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. i wsp. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1172–1175.
 11. Kubo T., Imanishi T., Takarada S. i wsp. Assessment of culprit lesion morphology in an acute myocardial infarction: Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 933–939.
 12. Jang I.-K., Tearney G.J., MacNeill B. i wsp. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551–1555.
 13. Chia S., Raffel O.C., Takano M., Tearney G.J., Bouma B.E., Jang I.K. *In-vivo* comparison of coronary plaque characteristics using optical coherence tomography in women vs. men with acute coronary syndrome. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18: 423–427.
 14. Raffel O.C., Tearney G.J., Gauthier D.D., Halpern E.F., Bouma B.E., Jang I.K. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 1820–1827.
 15. Meng L., Zhang S. *In vivo* optical coherence tomography of experimental thrombosis in a rabbit carotid model. *Heart* 2008; 94: 777–780.