

KARTLÄGGNING AV TIDIG ARTERIOSKLEROS

Nya möjligheter med angiografi och ultraljud

Angiografi och ultraljudsundersökning används i ökande omfattning för att belysa sambandet mellan arteriosklerotiska artärväggsförändringar och riskfaktorer samt progress och regress av kärlförändringar vid intervention. Speciellt ultraljudstekniken har ökat möjligheterna att kvantifiera artärväggsförändringar på ett tidigt stadium av åderförkalknings sjukdomen. Noninvasivt kan ytliga artärer som carotis- och femoralisartärerna studeras med ultraljudsteknik. Intravaskulär ultraljudsteknik kan användas för noggrann kartläggning av koronarateromatos.

Under det senaste decenniet har nyutvecklade metoder för upptäckt och kvantifiering av arterioskleros använts i epidemiologiska studier och interventionsstudier i ökande omfattning. Syftet med att använda dessa metoder är dels att värdera olika riskfaktors betydelse för den tidiga utvecklingen av arterio-

skleros, dels att studera regress och progress av artärväggsförändringar exempelvis i samband med intervention. Tekniker som möjliggör tidig upptäckt av arterioskleros ger också möjlighet att intervenera, genom påverkan på riskfaktorer, innan organsjukdom har inträffat.

Angiografi och artärväggsförändringar

Lott Bergstrand redogjorde för möjligheterna att med angiografi kvantifiera artärväggsförändringar. Förutom graderad bedömning av stenoserande artärförändringar, till exempel inom koronarkärlen, har datoriserad bildbehandling ökat möjligheterna att kvantifiera mindre avancerade artärväggsförändringar. Vid institutionen för diagnostisk radiologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala har sådan metodik utarbetats och använts i bland annat en studie av effekten av blodfettssänkning på arteriosklerosutveckling i a femoralis [1]. Den datorstödda utvärderingen utförs efter det att ett 20 cm långt avsnitt av a femoralis superficialis undersöks med efterföljande digitalisering av röntgenbilden (Figur 1). Korrektion för bland annat korsande kärl utförs. Datorn identifierar gränsen mellan kontrastinnehållande lumen och artärvägg varefter lumendiametern mäts. Lumens tvärsnittsytta beräknas i olika snitt och den uträknade ytan multipliceras med snittets tjocklek varefter de successiva tvärsnitten adderas för att ge lumenvolumen inom det undersökta kärlavsnittet. Speciell teknik används även för att få ett mått på oregelbundenheten i kärlväggen (edge roughness). För att öka reproducerbarheten används fasta inställningar samt EKG-styrning för att minska effekten av flödesbetingade variationer i kärlumen. Fantom används även för att kontrollera eventuell drift under tid. En sådan drift har konstaterats i samband med långtidsstudier vilket eventuellt förklaras av åldringsprocesser i röntgenrören. Med fantom kan sådana förändringar korrigeras.

Den använda metoden har visat god reproducerbarhet. Vid upprepade undersökningar vid ett och samma tillfälle sågs en hög korrelation mellan de två

bestämningarna vad gäller såväl lumen-volym ($r = 0,99$) som edge roughness ($r = 0,97$).

Avslutningsvis framhöll Lott Bergstrand att den beskrivna metoden även kan användas för andra artärer än femoralisartären, exempelvis aorta och koronarkärl [2].

Noninvasiv bestämning av väggjocklek med ultraljud

Inger Wendelhag redogjorde för hur ultraljudsteknik kan användas för studium av arteriosklerosutveckling samt effekten av preventiva åtgärder. Sedan Pignoli och medarbetare först rapporterade om möjligheten att med sk B-mode-teknik mäta den sammanlagda tjockleken av intima och media i ytligt belägna artärer [3] har ultraljudstekniken etablerats som ett viktigt instrument inom arteriosklerosforskningen. Carotis- och femoralisartärerna lämpar sig för väggmorfologistudier på grund av sin ytliga belägenhet med möjlighet till god bildupplösning (Figur 2). Det är dock viktigt att känna till de fysikaliska och fysiologiska förutsättningarna för metodens användning samt dess begränsningar.

Pålitlig mätning av intima-media-tjockleken kan utföras i den borte (från ultraljudsgivaren räknat) carotis- och/eller femoralisartärväggen men ej i den närmre [4]. Detta beror på att de ultraljudsekon som uppstår i den närmre vägen ej tillåter identifiering av gränsskiktet mellan adventitia och median. Eftersom väggjockleken påverkas av förändringar av kärlets vidd (sekundärt till exempelvis blodtrycksförändringar) bör även lumendiameter mätas. Tvärsnittsarean för intima-media-komplexet kan då beräknas som ett komplement till intima-mediatjocklek.

Olika standarder försvårar

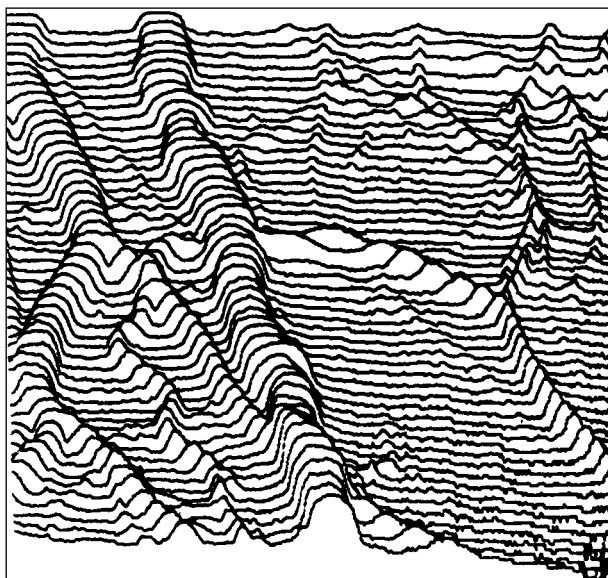
Intima-mediatjockleken mäts och anges på olika sätt inom olika forskningsgrupper. Detta försvårar möjligheten att jämföra resultat från olika grupper. Ett behov av standardisering av mättekniken föreligger således. Vidare finns behov av utveckling av analysystemen för utvärdering av ultraljudsregistreringarna. En ökad automa-

Författare

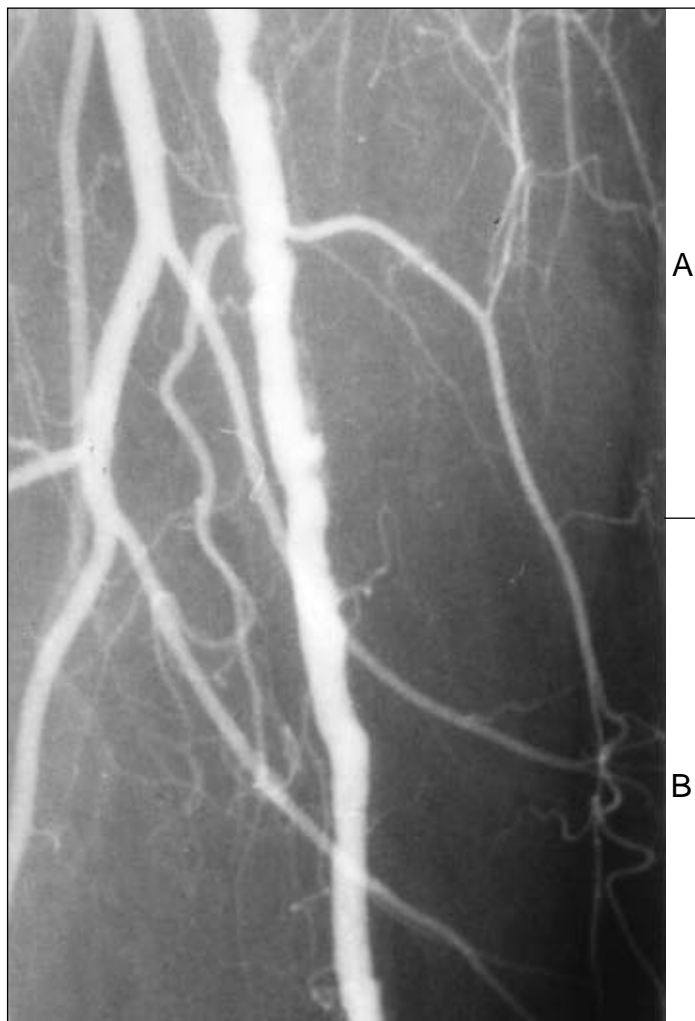
TOMAS JOGESTRAND

docent, överläkare, fysiologiska kliniken, Huddinge sjukhus.

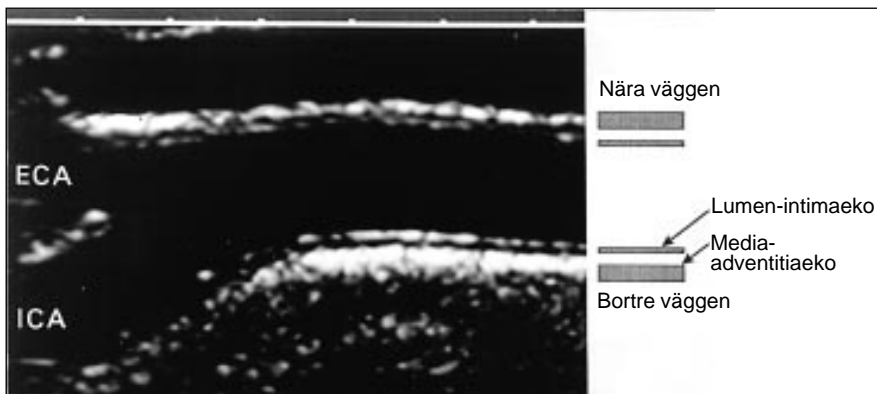
Jogestrand var moderator vid symposiet »Tekniker för upptäckt och kvantifiering av tidig arterioskleros» under Läkaresällskapets riksstämma 1995. Övriga medverkande var *Lott Bergstrand*, överläkare vid avdelningen för diagnostisk radiologi, Danderyds sjukhus, *Ulf de Faire*, professor och överläkare, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, och medicinska kliniken, Karolinska sjukhuset, *Tage Nilsson*, överläkare vid avdelningen för diagnostisk radiologi, Huddinge sjukhus, *Inger Wendelhag*, med dr, Wallenberglaboratoriet vid Sahlgrenska sjukhuset.



Figur 1. a. Del av femoralisangiografi. b. Digitaliserad bild av artärerna inom segment A.



Figur 2. Ultraljudsregistrering från arteria carotis communis i s k långaxelprojektion. Kärnväggarna har utmärkts liksom början av de ekon som bildas när ultraljudsstrålarna passerar från blod till intima (lumen-intimaeko) respektive från media till adventitia (media-adventitiaeko) i den borte kärnväggen. Vidgningen av kärlet längst till vänster i bilden utgör början av carotisbulben. ECA = arteria carotis externa. ICA = arteria carotis interna.



Intravaskulärt ultraljud kartlägger koronarartärerna

Användningen av ultraljudstekniken vid intravaskulära undersökningar presenterades av Tage Nilsson. Utvecklingen på detta område har gått snabbt och idag finns katetrar med mekaniska eller elektroniska system med små dimensioner och som tillåter hög upplösning. Med denna teknik erhålls en 360° bild av ett tvärsnitt av det undersökta kärlet (Figur 3). Den intravaskulära ultraljudstekniken har fått störst betydelse för koronarartärundersökningar. De viktigaste fördelarna med tekniken jämfört med koronarangiografi är att noggranna mätningar av vägg tjockleken kan utföras samt att plackmorfologibedömningar blir möjliga (Figur 3). Angiografi har visats kraftigt undervärdera utbredningen av ateroskleros i koronarartärerna. I en nyligen publicerad studie visades att angiografiskt normala delar av koronarkärlstrådet hos patienter som genomgick koronarangioplastik (PTCA) i endast 7 procent av fallen var normala vid intravaskulär ultraljudsundersökning [5]. Skälet till att angiografien undervärderar artärväggsför-

ändring i analysystemen torde bland annat minska risken för drift i mätmetoden med tiden. Sådan drift har observerats över en ettårsperiod trots att samma person har utfört mätningarna under hela perioden [4].

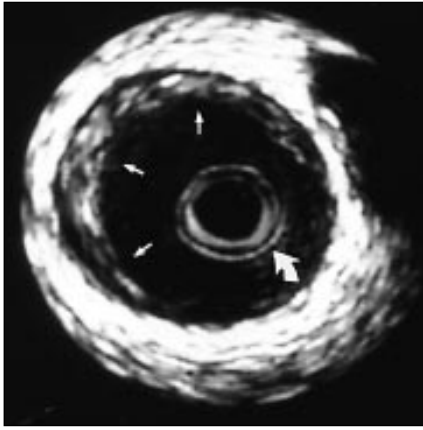
Mätfelet vid upprepade bestämningar av intima-mediatjockleken har av flera grupper visats vara litet. Däremot har mätning av plackstorlek (till exempel plackarea) ett begränsat värde. I ett av delarbetena i Inger Wendelhags avhandling erhöles användbara registreringar för plackareabestämning i endast

20–25 procent av fallen [4]. Detta är dock ett problem som kan kringgås eftersom mätning av intima-mediatjockleksförändring i carotisbulben tycks väl avspeglade förändring i plackarea.

Ett något större problem är att hittills vunnit erfarenhet med ultraljudstekniken visar att mätt vägg tjocklek i olika artärer och artärvävsnitt ej alltid korrelerar väl till varandra. Detta betingades sannolikt av varierande tidsförlopp för aterosklerosutvecklingen i olika kärlavsnitt men sannolikt också av andra, mindre väl kända faktorer.

ANNONS

ANNONS



Figur 3. Intravaskulär ultraljudsregistrering från koronarartär. Den grova pilen pekar på ultraljudskatetern och de tunna pilarna visar det excentriska placket.

ändringarna är den av Glagov beskrivna lokala kärlvidningen inom arteriosklerosdrabbade artärsegment [6].

Den tekniska utvecklingen fortsätter inom detta område. Således utvecklas program för 3-dimensionell rekonstruktion av kärlen och väggförändringarna. Ultraljudskatetrarna kombineras även med ballong för PTCA vilket tillåter ultraljudskontroll efter utfört ingrepp. Nackdelen med tekniken är den fortfarande höga kostnaden för katetrarna som dessutom är engångsmaterial.

Epidemiologiska studier och interventionsstudier

Ulf de Faire betonade i sitt inlägg ultraljudsteknikens betydelse för fastställandet av sambandet mellan olika riskfaktorer och utvecklingen av ateroskleros i artärväggen. Således har bland andra Salonen och medarbetare i en uppföljningsstudie visat att intima-mediatjocklekens utveckling främst bestäms av fem faktorer: ålder, serum-LDL-kolesterol, rökning, leukocytnivåer samt trombocyttaggabilitet [7]. Vidare har visats att till exempel intima-mediatjockleken i carotis communis hos patienter med gränsvärdeshypertoni främst är associerad med metaboliska förändringar hos denna patientgrupp och ej direkt till den lindriga blodtrycksförhöjningen [8].

Vad gäller interventionsstudier har hitintills främst koronarangiografi använts för utvärdering med användande av olika poängsystem för stenosbedömning. På senare tid har även ultraljudstekniken använts med uppmätning av väggjocklek i främst carotisartärerna. I det senare fallet har carotisförändringarna använts som ett surrogatmått för koronarkärlsförändringar. Förhållandevis små, om än signifikanta, skillnader har påvisats mellan aktiv grupp och kontrollgrupp i dessa studier. Detta trots

att den kliniska effekten mätt som kardiella händelser ofta varit snabb och tydlig. En tänkbar förklaring till denna diskrepans vad gäller det morfologiska respektive det kliniska utfallet är att interventionen (såsom lipidsänkning) kan tänkas stabilisera lipidrika plack och normalisera endotelfunktion utan uttald påverkan på plackstorlek.

Hur skall metoderna användas i framtiden?

I diskussionen berördes de olika metodernas framtida användning. Bland annat diskuterades användningen av intravaskulär ultraljud i interventionsstudier. Tage Nilsson framhöll vikten av att bättre metodik används än den konventionella koronarangiografen i framtida regressions-/progressionsstudier. Ett hinder för att använda intravaskulär ultraljud är givetvis ekonomin. En förhoppning är att ultraljudskatetrarna i framtiden blir billigare. Lott Bergstrand framhöll att angiografi sannolikt lämpar sig mer för studium av sjukare patienter och att tekniken även i fortsättningen kommer att ha betydelse för studier av denna patientkategori. Även magnetresonanstekniken kommer sannolikt att få stor betydelse i framtiden.

Även möjligheten att med ultraljud bedöma plackmorfologi diskuterades. Flera ultraljudsstudier av carotisplackmorfologins betydelse för framtida symptomutveckling (TIA, stroke) har publicerats. Resultaten av dessa studier tyder på att plack med låg ekogenitet (ekotunna, »mjuka» plack) är mindre stabila än plack med hög ekogenitet (ekotäta, »hårda» plack) vid samtidig hemodynamiskt betydelsefull stenosering. Resultaten är dock ej konklusiva. Nyligen har en europeisk multicenterstudie startats för att belysa denna frågeställning i ett stort patientmaterial [9].

Avslutningsvis betonades att morfologiska studier i framtiden bör kompletteras med funktionsstudier för upptäckt av endoteldysfunktion. Idag finns relativt enkel metodik som tillåter bestämning av endotelberoende vasodilatation [10]. Med ultraljudsteknik bestäms vidningen av arteria brachialis eller arteria femoralis sekundärt till post-ischemisk hyperemi.

Referenser

1. Walldius G, Eriksson U, Olsson AG, Bergstrand L, Hådel K, Johansson I et al. The effects of probucol on femoral atherosclerosis: the probucol quantitative regression Swedish trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994; 74: 875-83.
2. Bergstrand L. Femoral and coronary atherosclerosis in patients with hyperlipidaemia. Arteriographic findings correlated to clinical and biochemical parameters [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet, 1994.

3. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
4. Wendelhag I. Ultrasound measurement of intima-media thickness and atherosclerotic plaques in carotid and femoral arteries. Methodological studies and a five-year observational study in familial hypercholesterolemia [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet, 1995.
5. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ et al. Atherosclerosis in angiographically »normal» coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1479-85.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stanekunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
7. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
8. Lemme C, Jogestrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34-9.
9. Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Identification of a high risk group (ACSRS). A natural history study. *International Angiology* 1995; 14: 21-3.
10. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.