

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Από την Ευάλωτη Αθηρωματική Πλάκα στον Ευάλωτο Ασθενή με Στεφανιαία Νόσο. Η Συμβολή τής Αναίμακτης Καρδιαγγειακής Απεικόνισης

ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ<sup>1</sup>, ΟΔΥΣΣΕΑΣ Χ. ΚΑΪΤΟΖΗΣ<sup>2</sup>

Καρδιολογικό Τμήμα, <sup>1</sup>Ευρωκλινική Αθηνών, <sup>2</sup>Νοσοκομείο Παμμακάριστος

Λέξεις ευρετηρίου:  
Στεφανιαία νόσος,  
ευάλωτη αθηρωματική  
πλάκα, μοριακή  
απεικόνιση, υβριδική  
απεικόνιση.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
7 Ιανουαρίου 2011·  
Ημερ. αποδοχής:  
16 Μαΐου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ιωάννης Βασιλείαδης

Ευρωκλινική Αθηνών  
Αθανασιάδου 9, 115 21,  
Αθήνα  
e-mail: [ivassiliadis@euroclinic.gr](mailto:ivassiliadis@euroclinic.gr)

**Η** στεφανιαία νόσος εξακολουθεί να παραμένει η πρώτη αιτία θανάτου στον κόσμο με ιδιαίτερα ανησυχητικό το γεγονός ότι 25% εκ του συνόλου των θανόντων να αφορά σε ασυμπτωματικούς ως πρώτη εκδήλωση της νόσου.<sup>1</sup>

Η Αθηροσκλήρωση, που συνδέεται άμεσα με τη δημιουργία και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου συνηθέστατα ακολουθεί μία σιωπηρή προοδευτική πορεία, δεκαετίες πριν εκδηλώσει συμπτώματα. Βασικός μηχανισμός της προόδου και εκδήλωσης τελικά της νόσου είναι η φλεγμονώδης διεργασία στα τοιχώματα των αγγείων, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σύσταση και σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας.

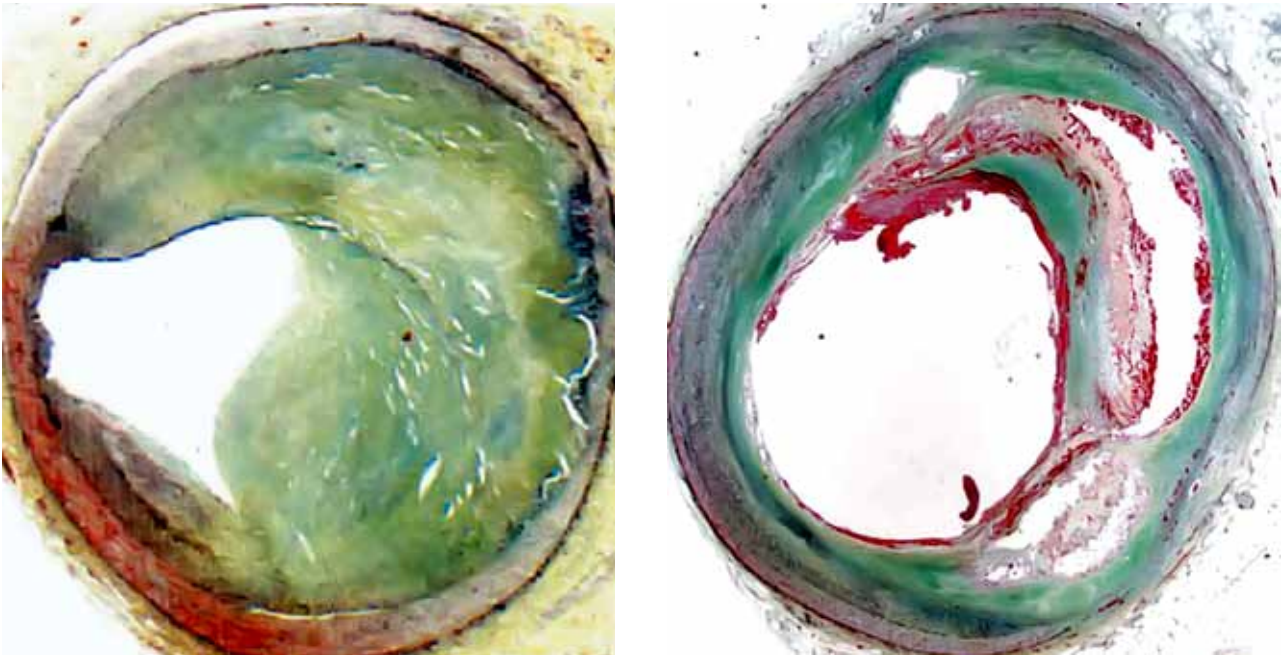
Βιβλιογραφικά και νεκροτομικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι 68% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων επισυμβαίνει σε ασθενείς με αγγειογραφικά «σιωπηρές» αθηρωματικές βλάβες (στενώση <50%) που προκαλούνται από ασταθείς, ευάλωτες στη ρήξη, πλάκες και ότι μόνο το 14% αυτών αποδίδεται σε στενώσεις >70%, που προκαλούνται από σκληρής σύστασης-σταθερές- αθηρωματικές πλάκες.<sup>2</sup>

Ως επακόλουθο υπάρχει ένα παγκόσμιο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη δυνατότητα πρόωμης ανίχνευσης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και κατ' επέκταση της έγκαιρης διάγνωσης ευάλωτων στην

εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ασθενών. Προς το σκοπό αυτό η ιατρική έρευνα με τη βοήθεια της βιοϊατρικής τεχνολογίας εξελίσσει μια νέα εφαρμογή στην Καρδιολογία, την καρδιαγγειακή μοριακή απεικόνιση που στοχεύει στην αποτύπωση βασικών παθογενετικών μηχανισμών της ασταθούς –ευάλωτης– αθηρωματικής πλάκας.

Διαγνωστικές τεχνικές απεικόνισης της ανατομίας (IVUS, OCT, CMR, MDCT) μπορούν να αναγνωρίσουν μορφολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας, όπως μεγάλος λιπώδης πυρήνας, λεπτή ινώδης κάψα αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες αναφορικά με κυτταρικές δομές και μοριακές διεργασίες όπως, ενδοθηλιακή λειτουργία, ενεργοποίηση μακροφάγων, μεταφορά και μεταβολισμός λιπιδίων κυτταρικός θάνατος κτλ., κάτι που επιχειρείται με επιτυχία τον τελευταίο καιρό κυρίως με τις ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές, τη συνδυασμένη απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και αξονική τομογραφία καρδιάς και την υπερηχοκαρδιογραφία.

Μελλοντικός στόχος αυτής της νέας αναίμακτης απεικονιστικής προοπτικής είναι να αποτελέσει οδηγό πρόωμου ελέγχου της εξέλιξης της αθηρωματικής διαδικασίας σε ασυμπτωματικά άτομα με υποψία προκλινικής μορφής αθηρωματικής νόσου.<sup>3</sup>



**Εικόνα 1.** Ιστοπαθολογική εικόνα της σταθερής (αριστερά) και ευάλωτης (δεξιά) αθηρωματικής πλάκας (Figure adapted from Narula J, Virmani R, Iskandrian AE. J Nucl Cardiol. 1999).

### Παθολογική ανατομία αθηρωματικής πλάκας

Η ευάλωτη αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση, τα προϊόντα της οποίας προάγουν το σχηματισμό, λεπτής ινώδους κάψας σε επαφή με το τοίχωμα, λιπώδους πυρήνα πλούσιου σε LDL που καταλαμβάνει >10% του όγκου της αθηρωματικής βλάβης και νεκρωτικό πυρήνα στο κέντρο. Άλλα χαρακτηριστικά της είναι η παρουσία τουλάχιστον ενός σημείου high strain spot ROC III/IV, η απόφραξη του αυλού >40%, και ο δείκτης θετικής αναδιαμόρφωσης >1,05 (Εικόνα 1).

### Αρχές αναίμακτης μοριακής καρδιαγγειακής απεικόνισης

Οι τεχνικές για την απεικόνιση της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Τεχνικές απεικόνισης μορφολογίας (ανατομίας) και

τεχνικές απεικόνισης βιολογικών μορίων (μοριακή). Οι αναίμακτες τεχνικές (υπερηχογραφικές, ραδιοϊσοτοπικές, μαγνητικού συντονισμού και αξονικής τομογραφίας) πληρούν τις προϋποθέσεις και των δύο κατηγοριών σε άλλοτε άλλη έκταση (Πίνακας 1).

Με τη μοριακή απεικόνιση επιχειρείται η στόχευση των συστατικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, η οποία ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη απεικονιστική τεχνική, έχει ως αρχή τη χρήση ενός οχήματος (carrier) που κατά περίπτωση μπορεί να είναι κύτταρα, συνθετικά πολυμερή, λιπώδη μικροφουσαλλίδες κτλ, στο οποίο προσαρτάται ειδικό συνδετικό (ligant) που συνηθέστερα είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο μεταφερόμενο με την αιματική κυκλοφορία προσκολλάται στο μόριο-στόχο-(Target) της πλάκας ( $\alpha_1\beta_2$  integrins, VICAM-ICAM-MMPS, λιπώδη πυρήνα, κάψα, μακροφάγα, LDL, κτλ).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά απεικονιστικών τεχνικών.

	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Χωρική ανάλυση	Διείσδυση	Κλινική χρήση	Ειδ. Χαρακτήρας
Υπερηχογραφικές	+	+	+	+	+	Μόνο περιφερικά αγγεία
Ραδιοϊσοτοπικές	++++	++++	+	+++	+++	Ακτινοβολία
Μαγνητικός Συντονισμός	++	++	+++	++++	++	Χρονοβόρος
Αξονική καρδιάς	+	+	+++	++++	+++	Ακτινοβολία

Τα σωματίδια εκπομπής σημάτων (signal elements) (επισημασμένα με ραδιοφάρμακα μονοκλωνικά αντισώματα, υπερπαραμαγνητικές χειλικές ενώσεις σιδήρου, νανοσωματίδια ιωδιωμένα και μικροφουσαλλίδες εκπομπής ήχου-ιχνηθέτες), τα οποία μεταφέρει το όχημα στο στόχο, όταν καθηλωθούν μέσω του συνδετικού στο μόριο, εκπέμπουν το ανάλογο σήμα το οποίο λαμβάνεται και αναλύεται σε εικόνα από τη συσκευή καταγραφής (γ-κάμερα, υπέρηχοι, μαγνητικός, αξονικός τομογράφος (Εικόνα 2).

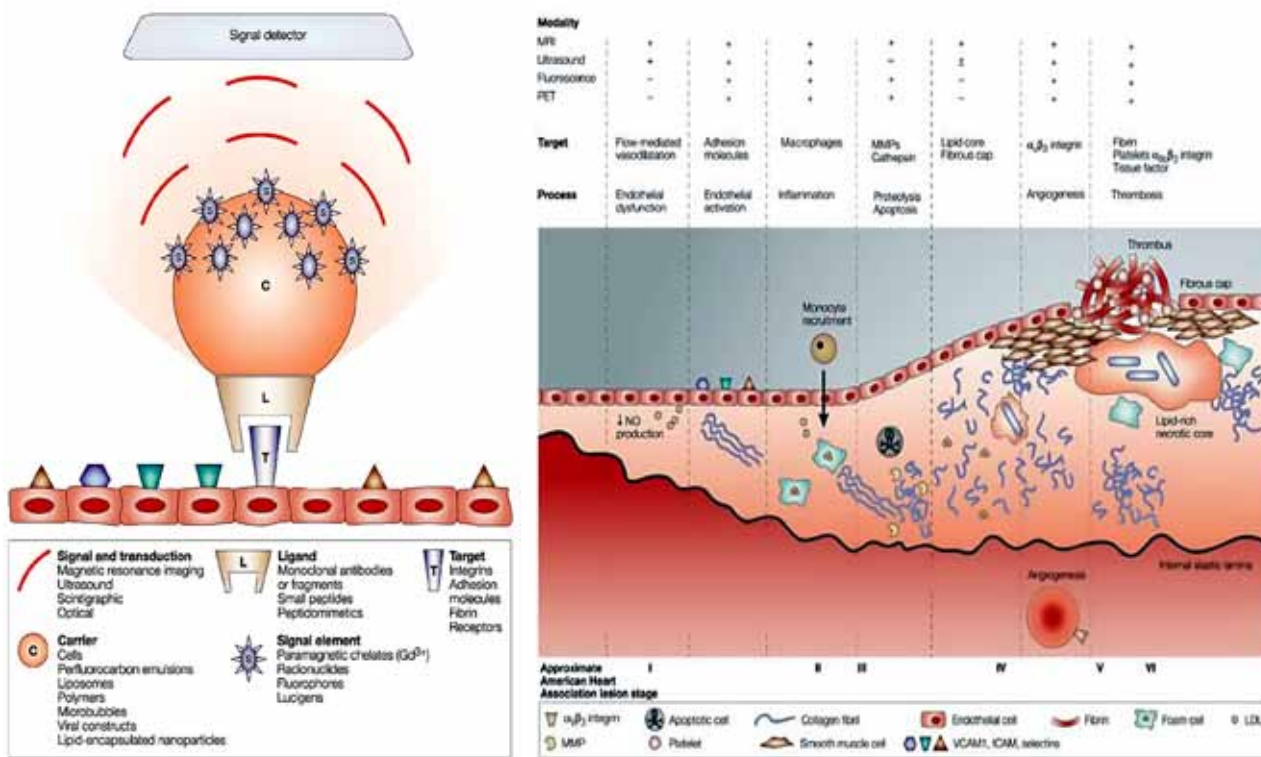
**Μοριακή απεικόνιση με υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές**

Το υπερηχοκαρδιογράφημα μεμονωμένα η σε συνδυασμό με χορήγηση παραγόντων αντίθεσης, χρησιμοποιείται από μακρού στην κλινική πράξη για την απεικόνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων στα περιφερικά αγγεία. Ανάλογα με τη σύσταση, οι αθηρωματικές πλάκες διακρίνονται σε σκληρής και μαλακής σύστασης εξάγοντας επίσης το δείκτη πάχους μέσω έσω χιτώνα (CIMT). Η μειωμένη διεισδυτικότητα των υπερήχων και η χαμηλή χωρική ανάλυση δεν επιτρέπουν προς το παρόν την απεικόνιση των αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία.

Σε πειραματικό επίπεδο, δοκιμάζονται πρόσφατα παράγοντες ενδογενούς αντίθεσης υπό μορφή μικροφουσαλλίδων, οι οποίες μετά την πρόσδεση τους σε στόχους (φλεγμονώδη συστατικά πλάκας), εκπέμπουν σήμα και απεικονίζουν την περιοχή βλάβης.

Φαίνεται ότι προς το παρόν οι μικροφουσαλλίδες αερίων έχουν καλύτερη ευαισθησία στην πρόκληση αντίθεσης με τους ιστούς απ' ότι τα ηχογόνα λιπιδώματα ή τα νανοσωματίδια που βρίσκονται σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο. Η ανίχνευση του σήματος που εκπέμπουν οι μικροφουσαλλίδες από τις υπερηχογραφικές συσκευές στηρίζεται στις αρχές της αρμονικής απεικόνισης και στα προγράμματα αναστροφής φάσης και τροποποίησης ισχύος εκπομπής παλμικών κυμάτων.

Περισσότερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν παράγοντες «μνήμης ισχαιμίας», όπως αντισώματα anti-P-selectin που επισημαίνουν τις μικροφουσαλλίδες, για την περίπτωση ανίχνευσης παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος. Μετά την άρση της απολίπωσης των στεφανιαίων αγγείων και την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής η χορήγηση αντισωμάτων anti-P-selectin, ενίσχυσε την εικόνα ηχογενούς αντίθεσης σε περιοχές ισχαιμίας περισσότερο από περιοχές με υγιές μυοκάρδιο. Η σημαντικότερη όμως εφαρμογή των επισημασμένων-



Εικόνα 2. Μηχανισμοί στοχευμένης μοριακής απεικόνισης (Figure adapted from Sanz and Fayad Nature 2008).

μικροφυσσαλίδων αναμένεται να είναι η αναγνώριση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία. Μέχρι σήμερα έχει επιτευχθεί η απεικόνιση πλακών στο αορτικό τόξο επιμύων<sup>4</sup> (Εικόνα 3).

### Μοριακή απεικόνιση με εξετάσεις πυρηνικής καρδιολογίας

Η μοριακή απεικόνιση ιστορικά ξεκίνησε από τα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής σε μια προσπάθεια ανίχνευσης βιοχημικών διεργασιών στον οργανισμό του ανθρώπου. Η μοριακή απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας των αγγείων του καρδιαγγειακού συστήματος, εμπίπτει στις κλινικές εφαρμογές των εξετάσεων πυρηνικής καρδιολογίας με προέχον πλεονέκτημα την υψηλή ευαισθησία που μεταφράζεται στη δυνατότητα ανίχνευσης διάσπαρτων (sparse) στόχων με νανοσωματίδια μεγέθους 1 nm-10 nm ή μονοκλωνικά αντισώματα επισημασμένα με ιχνηθέτες χαμηλής ραδιενεργού εκπομπής (Εικόνα 4).

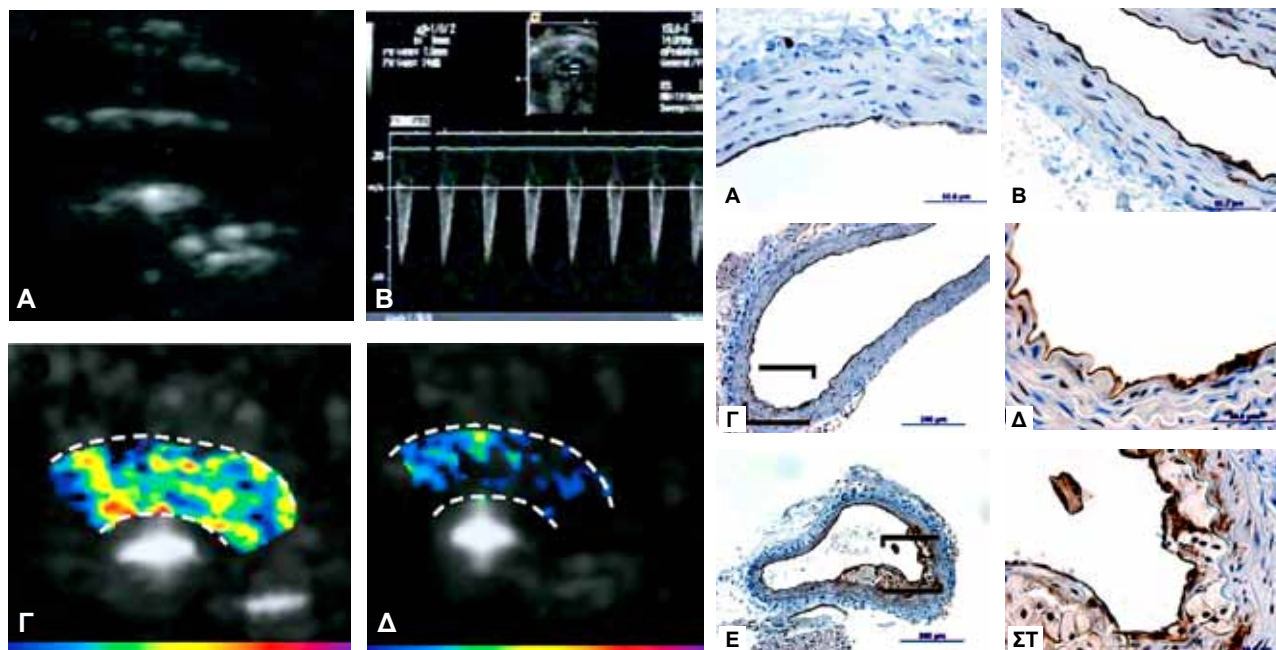
Μέχρι τώρα οι δύο τεχνικές, της τομογραφίας μεμονωμένου φωτονίου (SPECT) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου (PET) στην απεικόνιση βιολογικών συστατικών των αθηρωματικών πλακών των

αγγείων είχαν τον περιορισμό της χαμηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας (4-10 mm) και της αδυναμίας απεικόνισης των ανατομικών στοιχείων της βλάβης.<sup>5</sup>

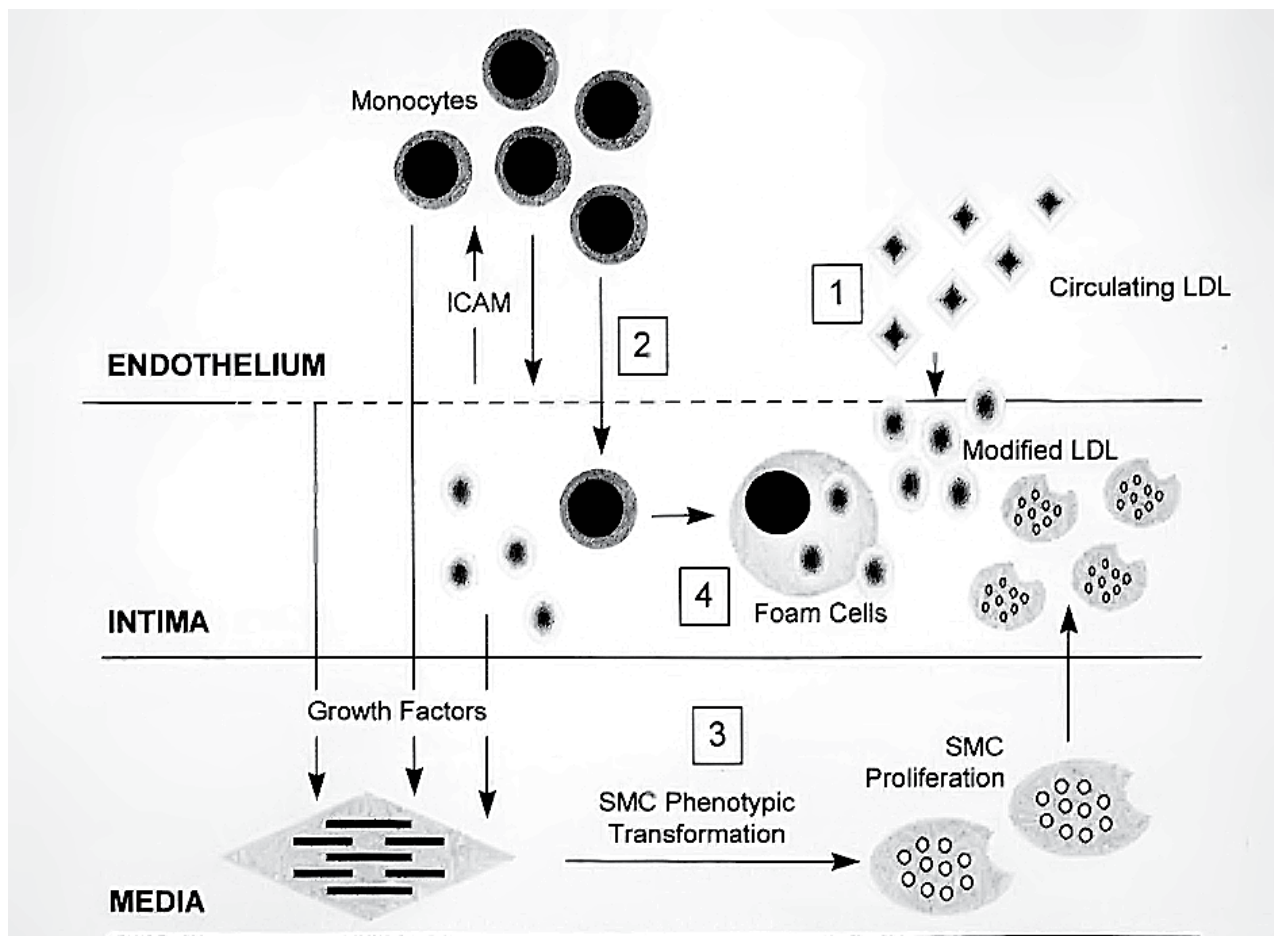
Η συνδυασμένη απεικόνιση με την αξονική ή μαγνητική τομογραφία είτε σε υβριδικές συσκευές είτε μέσω υβριδικού λογισμικού κατέστησαν δυνατή την εντόπιση του μοριακού σήματος στην ανατομική πηγή του. Αυτό οδήγησε σε ανανέωση του επιστημονικού ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη ραδιοϊσοτοπικών ιχνηθετών ειδικών για αγγειακές εφαρμογές. (Εικόνα 5).

Η φλουοροδοεξυγλυκόζη (18FDG) είναι ο πρώτος εγκεκριμένος ιχνηθέτης που βρήκε κλινική εφαρμογή στην απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας. Τα κύτταρα φλεγμονής με αυξημένο μεταβολισμό αποθηκεύουν το FDG προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως πηγή ενέργειας.<sup>6</sup> Τα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας είναι ο τελικός τόπος συγκέντρωσης του FDG και ο βαθμός αποθήκευσης συσχετίζεται με τη νεοαγγειογένεση. Η μη ευρεία χρήση του FDG αποδίδεται στη μέτρια ειδικότητα και στην υψηλή πρόσληψη από τους περιβάλλοντες του στόχου ιστούς.

Άλλοι ιχνηθέτες κατευθύνονται σε βιολογικές βλάβες του κυτταρικού σχηματισμού όπως το VCAM-1 το οποίο εκφράζεται πρώιμα στην πορεία της αθη-



**Εικόνα 3.** Υπερηχογράφημα αντίθεσης με χρήση επισημασμένων μικροφυσσαλίδων και αντιπροσωπευτικές ιστοχημικές χρώσεις της αυξημένης έκφρασης του VCAM-1 στο ενδοθήλιο και στα υποκείμενα vasa vasorum αορτικού τόξου πειραματόζωων. Α,Β. Εντόπιση VCAM-1 σε ελαχίστη συγκέντρωση στο ενδοθήλιο σε επιμύες με διατροφή περιορισμένη σε λιπαρά. Γ και Δ, ApoE<sup>-/-</sup> mouse με χρώση της συγκέντρωσης του VCAM-1 τόσο στο ενδοθήλιο όσο και σε περιοχές νεοαγγειογένεσης Ε και ΣΤ, ApoE<sup>-/-</sup> με εκσεσημασμένη παρουσία VCAM-1 και πάνω από αθηρωματική πλάκα (Figure adapted from Kaufman B, et al<sup>4</sup>).



**Εικόνα 4.** . Επισημασμένοι ραδιοενεργοί ιχνηθέτες διαφόρων συστατικών φλεγμονώδους αθηρωματικής διεργασίας των αγγείων (Σχηματική παράσταση).

ρωματικής διεργασίας, εγκατεστημένο στα ενδοθηλιακά κύτταρα που αφορίζουν τη φλεγμονώδη πλάκα. Η VCAM-1 παίζει τον κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση και δημιουργία επιπλοκών της αθηρωματικής πλάκας, όταν συνδεόμενη μέσω της ιντεγκρίνη VLA+4 με τα μονοκύτταρα/μακροφάγα της υπενδοθηλιακής στοιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος δημιουργεί το πρώτο βήμα για εξαγγείωση των κυττάρων. Από τις πρώτες ερευνητικές προσπάθειες για τη στόχευση του VCAM που συμμετέχει στη φλεγμονώδη διεργασία χρησιμοποιήθηκε PET με ιχνηθέτη 18FDG.<sup>7</sup>

Ένα άλλο συστατικό της αθηρωματικής πλάκας είναι τα αφρώδη κύτταρα, που υφίστανται τη διαδικασία της απόπτωσης και σχηματίζουν το νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας. Η Ανεξίνη -V λόγω χημικής συγγένειας -θερμοδυναμικού δεσμού- χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της απόπτωσης άρα του νεκρωτικού πυρήνα μετά την επισήμανση της με 99 mTc (τεχνήτιο).

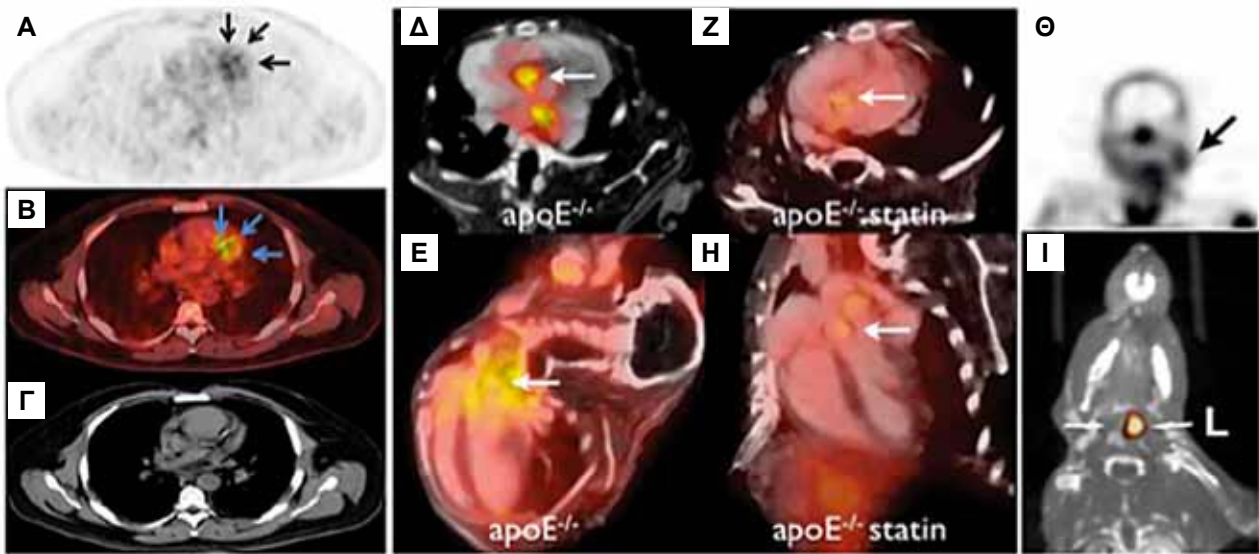
Η αποδέσμευση πρωτεΐσης από τα μακροφάγα

έχει ως αποτέλεσμα την πέψη εξωκυττάριας μήτρας (matrix) που αποδυναμώνει την ινώδη κάψα και προδιαθέτει σε ρήξη. Ιχνηθέτες με χαρακτηριστικά αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας (MMP) επισημαίνονται με ραδιοφάρμακα και μπορούν να απεικονίσουν τη διαδικασία αυτή με SPECT.

Τα μακροφάγα επίσης αποδεσμεύουν σε μεγάλη ποσότητα VEGF και ιντεγκρίνες με αποτέλεσμα τη νεοαγγειογένεση της πλάκας που λόγω ευθραυστότητας των τοιχωμάτων τους, επάγει την ενδοπλακική αιμορραγία και τη φλεγμονή. Αμφότερα μπορούν να στοχευθούν με ιχνηθέτες επισημασμένους με ραδιοφάρμακα.

### **Μοριακή απεικόνιση με αξονική τομογραφία της καρδιάς**

Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις της αξονικής τομογραφίας της καρδιάς -CT πολλαπλών ανιχνευτών, CT δύο πηγών CT με ηλεκτροκαρδιογραφικό



**Εικόνα 5.** Ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της μοριακής δομής της αθηρωματικής πλάκας, (Α-Γ) 18 FDG PET-CT απεικόνιση ασθενούς με στεφανιαία νόσο σε στενωτικό τμήμα του αγγείου (αγγειογραφικά τεκμηρίωση). (Δ-Η) In vivo PET-CT στοχευμένη απεικόνιση VCAM-1 με ιζηθέτη 18 F-4V σε αθηρωματικούς επίμνες προ (Δ-Ε) και μετά (Ζ-Η) θεραπεία με στατίνες σε ιστοτεμάχια καρωτίδας και εμφανή την υποστρόφι της αθηρωματικής εξέλιξης. (Θ-Ι) In vivo στοχευμένη απεικόνιση MMP-με microSPECT-CT, 3 εβδομάδες μετά την πρόκληση τραυματισμού στην καρωτίδα. Με τα βέλη σημειώνονται η τραυματισμένη αριστερή καρωτίδα (L) και η υγιής δεξιά καρωτίδα (Figure adapted from Matter C, Nahrendorf M<sup>7</sup>).

συγχρονισμό, βοήθησαν στην εφαρμογή της και στην έρευνα της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας.

Σε σύγκριση με το MRI το CT παρουσιάζει υψηλότερη χωρική ανάλυση που επιτυγχάνεται με βραχεία αναπνευστική ακινησία και ως εκ τούτου με περιορισμένο χρόνο σάρωσης. Ανήκει στις μεθόδους που χρησιμοποιούν ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες x) και ιωδιούχα σκιαγραφικά.

Η μέτρηση του αθηρωματικού φορτίου (ασβεστωμένων σκληρών πλακών) στα στεφανιαία αγγεία είναι σε ευρεία κλινική εφαρμογή, αποτελώντας μια αναίμακτη, χαμηλής έκθεσης στην ακτινοβολία, υψηλής προγνωστικής αξίας εξέταση. Όμως έχει αναφερθεί ότι οι ασβεστωμένες αθηρωματικές αλλοιώσεις παρίστανται μόνο το 20% του όγκου των αθηρωματικών πλακών και ότι δεν εμφανίζονται στις πρώιμες αθηρωματικές βλάβες. Σε μελέτη του Akram και συν.<sup>8</sup> αναφέρεται ότι σε ασυμπτωματικούς εξετασθέντες με μηδενικό αθηρωματικό φορτίο (απουσία σκληρών ασβεστωμένων αποφρακτικών αλλοιώσεων) βρέθηκαν μαλακές μη στενωτικές πλάκες και στο 82% των συμπτωματικών ασθενών με μηδενικό αθηρωματικό φορτίο βρέθηκαν στενωτικές αλλοιώσεις > 70% από μαλακές πλάκες.

Η αξονική στεφανιογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού αποτελεί αξιόπιστη και συγκρίσιμη προς την κλασική στεφανιογραφία μέθοδο εκτίμησης των

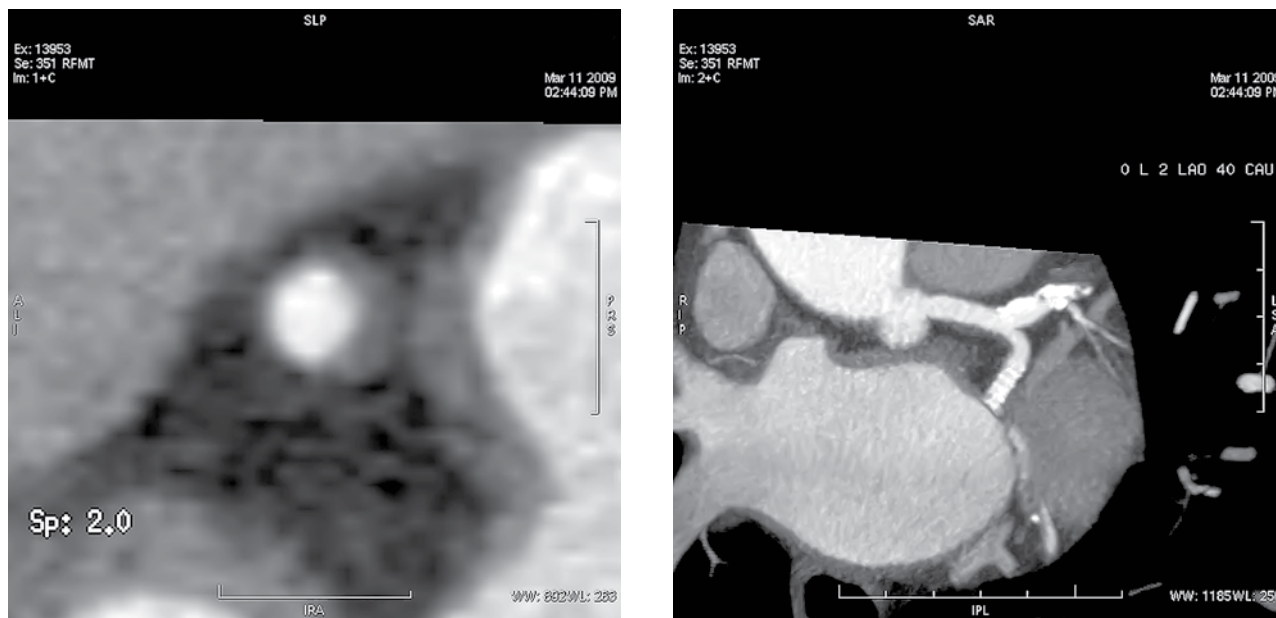
στενωτικών αλλοιώσεων των στεφανιαίων αγγείων και δυνητικά ως νέα τεχνική χαρακτηρισμού των αθηρωματικών πλακών (μαλακές- σκληρές) λόγω της άριστης αντίθεσης ιστών.<sup>9</sup> (Εικόνα 6)

Η τελευταία ιδιότητα δίνει νέα διάσταση και στην κλινική της εφαρμογή ως μεθόδου ελέγχου προσυμπτωματικής μορφής στεφανιαίας νόσου και παρακολούθησης της υποστρόφης των αθηρωματικών αλλοιώσεων μετά από φαρμακευτική παρέμβαση. Αποτελέσματα της μελέτης ASTEROID<sup>10</sup> έδειξαν ότι τα ποσοστά αποτυχίας εκτίμησης του βαθμού υποστρόφης των αλλοιώσεων με την αναίμακτη εκτίμηση ήταν σαφώς χαμηλότερα από τα ποσοστά (έως και 30%) που αναφέρονται στη χρήση επεμβατικών τεχνικών -IVUS- προς το σκοπό αυτό.

Δύο βασικά τεχνικά στοιχεία μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία της εξέτασης: η χωρική και η χρονική διακριτική ικανότητα.

Η χωρική διακριτική ικανότητα του CTA σύγχρονης τεχνολογίας 64 τομών είναι περίπου 300-350 mm. και το πάχος του τοιχώματος του φυσιολογικού αγγείου είναι λιγότερο από 1 mm, που σημαίνει οριακή διακριτικότητα.

Σε αθηρωματικό όμως αγγειακό τοίχωμα, η διακριτική ικανότητα είναι καλύτερη. Παρόλα αυτά η CTA προς το παρόν δεν έχει επαρκή χωρική διακριτική ικανότητα απεικόνισης συγκεκριμένων συστατι-



**Εικόνα 6.** Αξονική στεφανιογραφία 64 τομών. Διάκριση μαλακών και σκληρών αθηρωματικών πλακών. (Vassiliadis I, et al<sup>9</sup>).

κών της πλάκας αλλά είναι επαρκής στο διαχωρισμό μαλακής –σκληρής σύστασης.

Η μέθοδος είναι απλή αναπαραγωγίμη, εύχρηστη στην κλινική πράξη με υψηλή προγνωστική αξία. Τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής εκτίμησης συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα του VH-IVUS σε μελέτη των Rundziute και συν.<sup>11</sup> Το 32% της μικτής σύστασης πλακών με το CTA πληρούσαν τα κριτήρια λεπτής ινώδους κάψας της ίνας συγκρινόμενα με το 13% των μαλακών και 8% σκληρών πλακών.

Η πρόκληση όμως για το CTA είναι ποσοτική εκτίμηση της σύστασης της πλάκας. Απόλυτο πρότυπο σύγκρισης δεν υπάρχει. Χρησιμοποιείται το VH-IVUS το οποίο έχει τους περιορισμούς του όπως αναφέρθηκε στη μελέτη ASTEROID όπως ότι είναι δαπανηρό, επεμβατικό με υπολογίσιμο ποσοστό αποτυχίας στην εκτίμηση.<sup>10</sup>

Μεγάλες μελέτες που συνέκριναν τη συχνότητα παρουσίας σκληρής, μαλακής και μικτής σύστασης αθηρωματικών πλακών στις ένοχες βλάβες επί οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μαλακής και μικτής σύστασης βλάβες εντοπίζονται καθ' υπερροχή με το CTA.<sup>12</sup>

Μια μελλοντική εφαρμογή της αξονικής στεφανιογραφίας, είναι η δυνατότητα χρήσης της ως εναλλακτικό της θνητότητας καταληκτικό σημείο ως απεικονιστική τεχνική ελέγχου κλινικών μελετών θεραπευτικών παρεμβάσεων τροποποίησης της αθηρωματικής νόσου. Το μέλλον της απεικόνισης των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας με αξονική στεφανιογραφία διαγράφεται ελπιδοφόρο με τις εξελίξεις στο

λογισμικό, τη μείωση της έκθεσης στην ακτινοβολία αλλά πρωτίτως με το συνδυασμό της, με άλλες τεχνικές μοριακής απεικόνισης (SPECT-PET fusion imaging).

Αναφέρθηκαν οι πρώτες μελέτες συνδυασμού PET/CT για την απεικόνιση φλεγμονωδών στοιχείων της μαλακής πλάκας στις καρωτίδες.<sup>13,14</sup> Τα αποτελέσματα στην ακριβή ποσοτικοποίηση του όγκου και της σύστασης της πλάκας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν/συγκριθούν με IVUS, OCT near infrared spectroscopy.

### Μοριακή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό

Η απεικόνιση με το μαγνητικό συντονισμό διαφέρει των προηγούμενων κατά το ότι δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία έχει υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και μοναδική δυνατότητα να παρέχει ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες ταυτόχρονα.<sup>15</sup>

Έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων καρωτίδων με την τεχνική των πολλαπλών ακολουθιών και τη χρήση παραγόντων αντίθεσης του Γαδολινίου (Gd) όπου η καθυστερημένη κάθαρση του, από αθηρωματικές πλάκες με ινώδη κάψα (<60 μm) αποδίδεται σε φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Με τη χρήση νεότερων παραγόντων αντίθεσης-νανοσωματίδια-επιτυγχάνεται η ενίσχυση του μαγνητικού σήματος και ο διαχωρισμός του κυττάρου με αποτέλεσμα τη στοχευμένη απεικόνιση όχι μόνο για

διαγνωστικούς σκοπούς αλλά και για παρακολούθηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η στοχευμένη απεικόνιση με παράγοντες αντίθεσης του μαγνητικού συντονισμού, στηρίζεται στην αρχή της συγκέντρωσης τους σε επιλεγμένα μοριακά στοιχεία, με παθητικό ή ενεργητικό μηχανισμό.

Με τον παθητικό μηχανισμό, επιχειρείται η απεικόνιση των μακροφάγων που είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση ξένων ουσιών του οργανισμού μέσω φαγοκύτωσης. Το φαινόμενο αυτό ενισχύεται εάν τα ξένα σώματα - παράγοντες αντίθεσης -συνδεθούν με ανοσοσφαιρίνες. Συνήθως συμπλέγματα παθητικής στόχευσης δημιουργούν οι υπερπαραμαγνητικοί παράγοντες. Ο ενεργητικός μηχανισμός αναφέρεται σε παράγοντες που προσκολλώνται μέσω του συνδετικού μορίου σε επιλεγμένες θέσεις υποδοχείς. Μια ευρεία επιλογή συνδετικών μορίων όπως αντισώματα, πεπτιδία, πολυσακχαρίτες και φαρμακευτικά σκευάσματα χρησιμεύουν για σύζευξη με παράγοντες που στοχεύουν κυτταρικούς σχηματισμούς. Η προσθήκη πολυαιθυλενικής γλυκόζης, μπορεί να επιβραδύνει ή να αποτρέψει την αποδόμηση των συμπλεγμάτων κατά τη μεταφορά τους με την αιματική κυκλοφορία πριν συνδεθούν με το στοχευμένο κυτταρικό σχηματισμό.

### Παραμαγνητικοί παράγοντες

Παράγοντες με βάση τα οξειδία του σιδήρου -Υπερμαγνητικές ενώσεις- σχηματίζουν νανοσωματίδια που ανάλογα με το μέγεθος τους και την επιφανειακή τους κάλυψη με κolloειδή διακρίνονται σε super (SPIOS<50 nm) και σε ultra small (USPIOS<50 nm).

Επί νεοαγγειογέννησης που προκαλείται από όγκους ή στην περίπτωση της αρτηριοσκλήρυνσης τα USPIOS έχουν την ιδιότητα να επιβραδύνουν τη ροή τους στα τριχοειδή να αθροίζονται στις αθηρωματικές πλάκες ή στα φλεγμονώδη συστατικά και να φαγοκυττώνονται από τα μακροφάγα δημιουργώντας περιοχές ισχυρού μαγνητικού σήματος.<sup>16</sup>

### Παραμαγνητικά νανοσωματίδια με βάση το Γαδολίνιο

Η ανάγκη ταχείας απεικόνισης, (τα USPIOS απαιτούν 24 ώρες για την κάθαρση του σήματος από το περιβάλλον) και εντονότερου σήματος αντίθεσης που καταγράφεται από χαμηλής ανάλυσης σαρωτές, οδήγησαν στη δημιουργία νανοσωματιδίων συνδεδεμένων με γαδολίνιο DTPA. Εξέλιξη επίσης θεωρήθηκε η δημιουργία γαλακτώματος νανοσωματιδίων με Penfluorocarbon τα οποία λόγω υψηλής αδράνει-

ας επιτρέπει την ανίχνευση ενός Voxel με λιγότερο από 100 pmol/l νανοσωματιδίων να ανιχνεύονται εμφανώς χωρίς παρεμβολή θορύβου.<sup>17</sup>

Η υπόθεση της ανίχνευσης ραγείας αθηρωματικής πλάκας επί ανθρώπων ελέγχθηκε με επιτυχία in vitro σε ιστοτεμάχια από ενδαρθηρεκτομή καρωτίδων ασθενών τα οποία στοχεύτηκαν υπό μορφή γαλακτώματος με penfloro carbon. Οι εναποθέσεις ινικής-υπόλειμμα της κάψας- στα άκρα της ραγίσεως πλάκας έγιναν εμφανή σε σχέση με φυσιολογικά ιστοτεμάχια (Εικόνα 7).

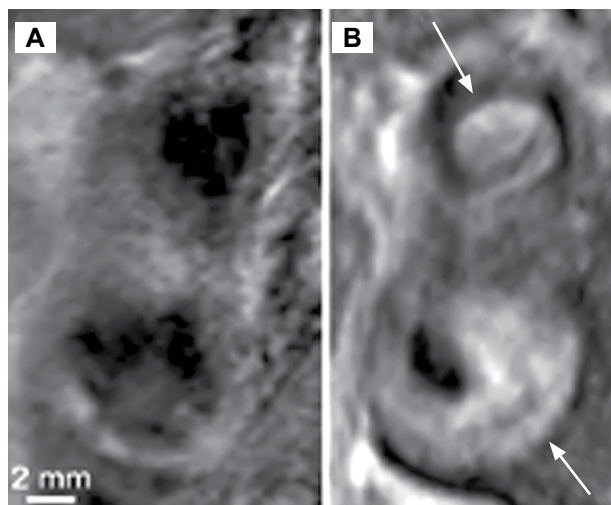
Μελλοντικά η κλινική εφαρμογή της μεθόδου θα στραφεί στην αποτροπή της ρήξης και την πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων.

### Νανοσωματίδια επισημασμένα με ανβ3 integrin

Η αγγειογέννηση συνδέεται στενά με την αθηρωματική νόσο των αγγείων και η χρήση των νανοσωματιδίων επισημασμένων και ανβ3 integrin έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αναγνώριση του αθηρωματικού φορτίου σε πειραματόζωα μετά από υπερλιπιδαιμική διαίτα.

### Παραμαγνητικά λιποσώματα

Πρόκειται περί φυσαλίδων με υγρό περιεχόμενο, εγκυστεωμένες σε διπλής επίστρωσης λιπώδη μεμβράνη ώστε να υπόκειται σε μικρότερου βαθμού ρευστοποίηση τους στην κυκλοφορία. Έχοντας μεταλλικά



**Εικόνα 7.** Συγκριτικές vivo T1w gradient-echo MR εικόνες από την έξω (άνω) και έσω (κάτω) καρωτίδα (A). 24 ώρες μετά τη χορήγηση του υπερπαραμαγνητικού παράγοντα (B). Με τα βέλη σημειούνται οι στενές δεσμίδες της φλεγμονώδους διεργασίας (Figure adapted from Kooi M, et al Circulation 2003).



χηλοειδή στην επιφάνεια της μεμβράνης τους έχουν χρησιμοποιηθεί ως παράγοντες αντίθεσης για τη μοριακή απεικόνιση με MRI.

Παρά τις συνεχείς βελτιώσεις συσκευών και φαρμακευτικών παραγόντων αντίθεσης, η απεικόνιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων με MRI βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο. Η μέθοδος αναμένεται να μπει σε κλινική εφαρμογή ιδιαίτερα με τον επιχειρούμενο συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές τεχνικές (Εικόνα 8).

### Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας την παρούσα κατάσταση και το μέλλον της απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, προκύπτουν τὰ ακόλουθα:

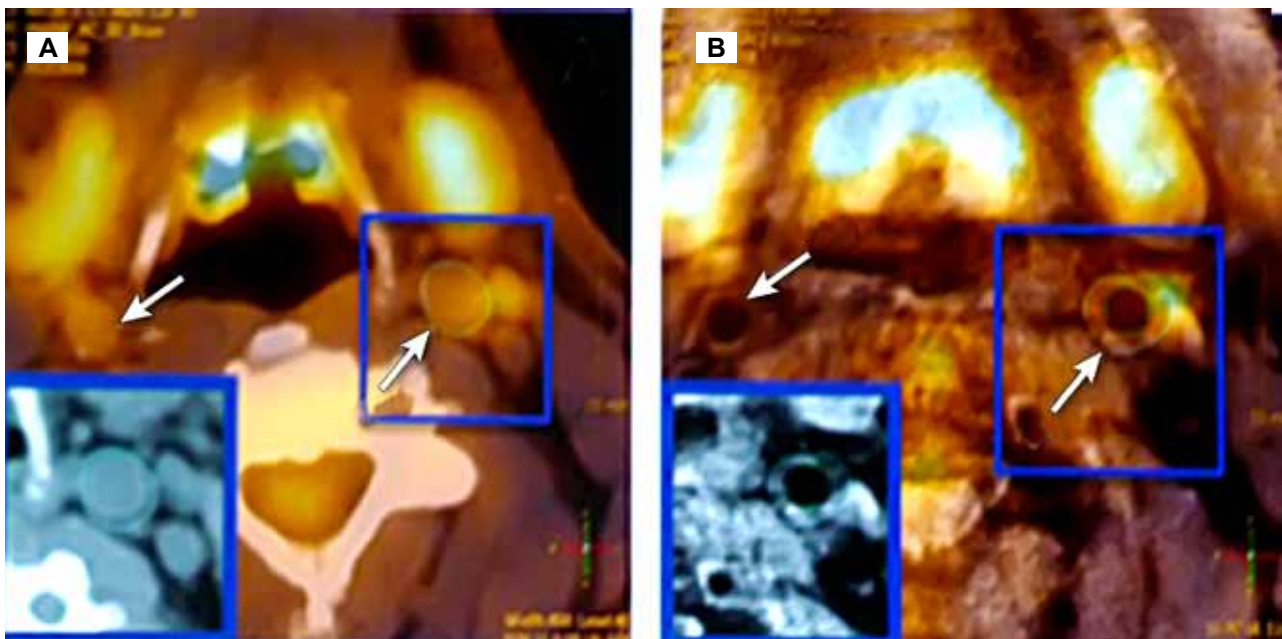
Οι αναίμακτες τεχνικές που απεικονίζουν ανατομικές δομές (αξονική –μαγνητική τομογραφία) κερδίζουν την προτίμηση των Καρδιολόγων λόγω της διαρκώς βελτιούμενης διαγνωστικής ακρίβειας στην ανίχνευση της σύστασης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Η απεικόνιση όμως σε μοριακό επίπεδο, που εξασφαλίζεται κυρίως με τις ραδιοισοτοπικές τεχνικές, βρίσκεται σε περιορισμένη κλινική εφαρμογή, παρά την υψηλή διακριτική ικανότητα και την έκταση που μπορεί να ανιχνεύσει τη νόσο.<sup>19</sup>

Η εφαρμογή τους στην ευρεία κλινική πράξη

ακόμη περιορίζεται από τα τεχνήματα λόγω υποστρώματος, τη μικρή έκθεση στην ακτινοβολία, το κόστος και την περιορισμένη βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Η υπερηχογραφία αντίθεσης με τη χρήση επισημασμένων μικροφυσσαλίδων για τον έλεγχο, φλεγμονωδών στοιχείων της αθηρωματικής πλάκας, ισχαιμικής βλάβης από επαναιμάτωση και μνήμης ισχαιμικών επεισοδίων και νεοαγγειογέννησης, βρίσκεται σε ύψιστο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα επί πειραματόζωων θα πρέπει ακόμη να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη καθώς δεν αντιπροσωπεύουν τη συμπλοκότητα *in vivo* κλινικών εφαρμογών.

Φαίνεται όμως προς το παρόν, καμία μεμονωμένα δεν έχει πετύχει να ικανοποιήσει απόλυτα ώστε να προσφέρει τη μεγαλύτερη ωφέλεια για τον ευάλωτο ασθενή με προκλινική μορφή στεφανιαίας νόσου με το μικρότερο κόστος.

Η λύση φαίνεται να προκύπτει μέσα από το συνδυασμό της ανατομικής και μοριακής απεικόνισης (fusion imaging). Η υβριδική τεχνολογία, συνδυάζοντας στον ίδιο χρόνο τη μοριακή απεικόνιση με SPECT η PET με την υποκείμενη ανατομία που προσφέρει η αξονική η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς, στοχεύει φλεγμονώδη συστατικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας όπως τα μακροφάγα, LDL λιποπρωτεΐνες, μεταλλοπρωτεΐνες κ.ά.



**Εικόνα 8.** Α) PET-CT Β) PET-MRI: Απεικόνιση καρωτίδων ασθενούς με αθηρωματική νόσο με χρήση FDG. Η διαγραφή του τοιχώματος των αγγείων και η ενδογενής αντίθεση των μαλακών ιστών είναι βελτιωμένες με τη χρήση MR σε συνδυασμένη απεικόνιση με το PET όπως καταδεικνύεται με τη μεγέθυνση. Με λευκά βέλη οι καρωτίδες (Figure adapted from Fayad ZA<sup>18</sup>).

Η έγκαιρη διάγνωση της προσυμπτωματικής σοβαρής στεφανιαίας νόσου θα είναι το επιστέγασμα της ερευνητικής προσπάθειας της μοριακής απεικόνισης, με την προϋπόθεση ότι η αρχική διαλογή των ευάλωτων ασθενών θα εξακολουθεί να στηρίζεται στις αρχές της κλινικής καρδιολογίας και η αναζήτηση της βέλτιστης θεραπείας για την ομάδα αυτή των ασθενών θα παραμείνει σε υψηλή προτεραιότητα.

## Βιβλιογραφία

- Heart and Stroke statistics update (NCHS & NHLBI) 2008 American Heart Association.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1137-1140.
- Newsline: Molecular imaging summit. Molecular imaging: The future of modern medicine. *J Nucl Med.* 2008; 49: 16N-77N.
- Kaufmann B, Sanders J, Davis C et al. Molecular Imaging of Inflammation in Atherosclerosis With Targeted Ultrasound Detection of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 *Circulation.* 2007; 116: 276-284.
- Beller G. Cardiovascular molecular imaging: Where are thou? *J Nucl Cardiol.* 2008; 15: 611-612.
- Davies J, Rudd J, Fryer T, et al. Targeting the vulnerable plaque: The evolving role of nuclear imaging *J Nucl Cardiol.* 2005; 12: 234-246.
- Matter C, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *European Heart Journal.* 2009; 30: 2566-2574.
- Akram K, Rinehart S, Voros S, Coronary arterial atherosclerotic plaque imaging by contrast-enhanced computed tomography: Fantasy or reality? *J Nucl Cardiol.* 2008; 15: 818-829.
- Vassiliadis I, Despotopoulos E, Zafirakis A, et al. Low radiation SPECT / CTA cardiac fusion imaging from stand-alone devices. *Eur Heart J. (Suppl)* 16 2009.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Bal-lantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295: 1556-1565.
- Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Reiber J, et al. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008; 1: 176-182.
- Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sa-to T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 319-326.
- Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002; 105: 2708-2711.
- Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1818-1824.
- Maintz D, Ozgun MHoffmeier A, et al. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast-enhanced inversion prepared MRI. *European Heart Journal.* 2006; 27: 1732-1736.
- Ruehm SG, Corot C, Vogt P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superpara-magnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation.* 2001; 103: 415-422.
- Lanza G, Winter P, Caruthers S, et al. Magnetic resonance molecular imaging with nanoparticles *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 733-743.
- Fayad ZA. Cardiovascular molecular imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 981-982.
- Osborn EA, Jaffer FA. The Year in Molecular Imaging *JAm-Coll Cardiol Img.* 2010; 3: 1181-1195.