

INTRAKORONART ULTRALJUD

Ger bättre diagnostik men oklar klinisk vinst

Intrakoronart ultraljud (IVUS) är en ny in vivo-teknologi där en cirka millimeterstor ultraljudstransduktor inlagd i kranskärlat via guidekateter ger en tomografisk ultraljudsbild av lumen och kärlvägg som tidigare bara varit möjlig vid historiska studier. Metoden har förbättrat diagnostiken av koronarsjukdom, och IVUS-styrd koronarangioplastik kan påverka kliniskt resultat såväl på kort som på lång sikt. Flerdimensionell rekonstruktion, fortsatt transduktorminiaturisering samt utveckling av »laser-ultraljud» kan komma att ytterligare förbättra metodens kliniska användbarhet.

Koronarangiografi har under årtionden varit vår enda metod för diagnostik och kvantifiering av kranskärlssjukdom. Med denna teknik framställs en silhuett av lumen i en kontrastfylld artär, och flera projektioner krävs för att få uppfattning om tredimensionella förhållanden. Post mortem-studier har visat att det ofta föreligger stor diskrepans mellan plackets svårighetsgrad och den angiografiska bilden. Vidare finns ingen bra korrelation mellan angiografisk stenosgrad och fysiologiska mått såsom koronarflödesreserv eller myokardischemi vid arbetsprov. Dessutom kommer alltid lesionens svårighetsgrad att underskattas vid diffus koronarsjukdom, eftersom det då inte finns något normalt segment att jämföra stenosgraden med.

Med intrakoronart ultraljud (accep-

terad förkortning IVUS) får man framställning av en tomografisk 360-graders tvärsnittsyta av både lumen och kärlväggen i en enda projektion. Detta innebär helt andra möjligheter till kvantifiering och gradering av kranskärlssjukdomen än med angiografi och medger bl a tidig diagnostik, särskilt där lumen fortfarande är inom normala gränser. I detta stadium av sjukdomen undergår kärlet kompensatorisk vidgning parallellt med placktillväxt, s k remodellering. Denna fas kan inte detekteras med koronarangiografi. IVUS möjliggör även detaljerad bedömning av diffust förändrade segment, excentriska plack, väggförkalkningar och kärlavgångar. En viss grad av vävnadskaraktistik är också möjlig; man kan lätt identifiera fibros och kalk medan tromb och lipidinnehåll är mer svårbedömt. Bildanalys kan göras direkt on-line, vilket är betydelsefullt vid koronar angioplastik för selektion av lämplig interventionsmetod liksom för resultatbedömning och vid eventuella komplikationer.

Två katetersystem ger ultraljudsbilden

En speciellt anpassad ultraljudsapparat för intravaskulärt bruk används och till denna är kopplad en prob som i spetsen har en transduktor med ca 1 mm diameter. Denna läggs in i kranskärlat via kateter till önskat läge distalt om det kärlsegment man vill studera med ledning av röntgengenomlysning. Därefter dras transduktorn via motordriven automatik tillbaka till kranskärlsmynningen med en konstant hastighet (0,5–1,0 mm/sek). Detta möjliggör orientering om var man befinner sig i kärlet samt är nödvändigt för bra bildanalys. Man kan också, baserat på denna sekvens, konstruera två- och tredimensionella bilder.

Ultraljudsbilden kan erhållas via två olika katetersystem; ett mekaniskt, där en extern motorenhet driver runt hela proben inklusive transduktorn med sin piezoelektriska kristall i spetsen, och ett elektroniskt (s k fast array-teknik), där i stället 64 kristaller finns fast monterade runt cirkumferensen av transduktorn. Transduktorstorleken har successivt miniaturiserats och är nu nere i knappt 1 mm i diameter. Frekvensen 30 MHz

ger en upplösning i bilden på ca 0,2 mm och visualisering av strukturer inom 5 mm avstånd från proben.

Diagnostik via olika placktyper

I friska kranskärl ses frekvent, men långt ifrån alltid, ett treskiktsslag, där den yttre ljusa cirkumferensen är adventitia (Figur 1). Innanför detta ses ett mörkt område representerande media och slutligen gränsande mot kärllumen intiman med lamina elastica interna. Såväl den friska intimans som medias tjocklek är mindre än 0,2 mm. Med tanke på metodens upplösningsförmåga och svårigheten att se gränsen mellan media och intima betraktas ofta en sammanlagd tjocklek av media och intima på mer än 0,4 mm som ett plack.

Vid klassificering av lesioner i kärlet skiljer man på olika plack; 1. Mjukt plack, dvs en förtjockad intima – media vars ekogenicitet är mindre än den som ses för adventitia; 2. Fibrotiska plack, där plackarean består av förtjockade, täta ekon med en ekodensitet som överstiger adventitians; 3. Förkalkade plack liknar fibrotiska plack men ger alltid en akustisk skuggning, dvs en »mörk» bild bakom det ekotäta området (allt ultraljud reflekteras); 4. Blandade plack (Figur 2) som innehåller en blandning av ovan nämnda plackkomponenter; 5. Ren subintimal förtjockning som ses framför allt hos patienter som hjärttransplanterats.

Vid tidiga plack ses oftast en excentrisk, skärmåneformad plackinlagring av mjuk typ. Histologiskt ses bindväv, glatt muskulatur, trombos och nekrotiska element [1]. Om betydande lipidinlagring föreligger ses svarta »ursparningar» inuti placket, s k lipid pools. Med progredierande koronarsjukdom ses en ökande plackstorlek med fibrotiskt inslag som består av tät, fibrös och elastisk vävnad [1]. Remodelleringsutveckling, dvs kompensatorisk vasodilatation för upprätthållande av lumenstorlek, är framträdande i detta skede [2]. Den uppträder tidigt vid excentriska plack men kan inte korreleras till kända riskfaktorer eller andra prediktorer [3].

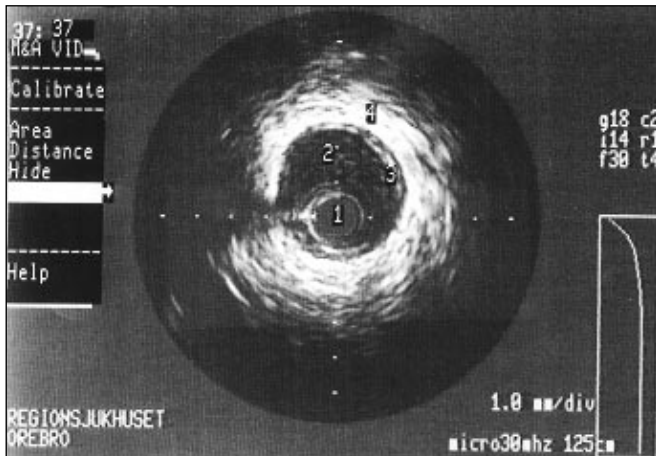
Vid höggradiga plack ses förutom fibrosen en betydande förkalkning och ofta begynnande lokal skrumpling av

Författare

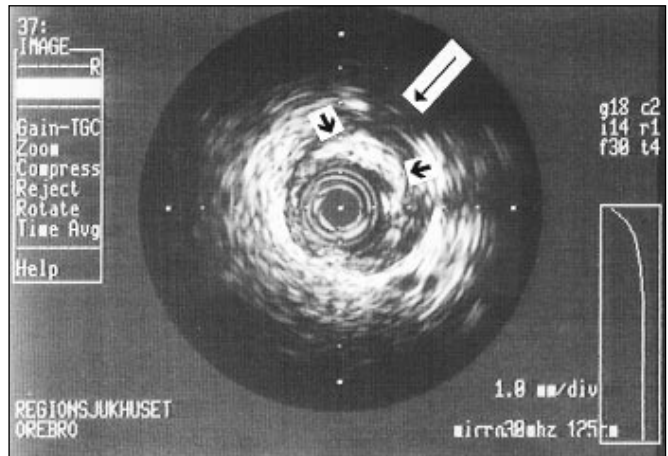
BENNY JOHANSSON
biträdande överläkare

HÅKAN EMANUELSSON

docent, överläkare; båda vid kardiologsektionen, medicinkliniken, Region sjukhuset, Örebro.



Figur 1. 1. Ultraljudsprob, 2. Lumen, 3. Intima + Media, 4. Adventitia.



Figur 2. Blandat plack: Soft klockan 04-11, fibröst i övrigt (korta pilar) med kalkinslag klockan 01 där man ser akustisk skugga, dvs bortfall av signal bakom kalken (lång pil).

kärl [4], men cirkumferensen kan fortfarande uppvisa inslag av normal kärlvägg. Dessutom diagnostiseras ofta utbredd plackinlagring i andra delar av kärl. Av angiografiskt normala referenssegment är bara ett fåtal (7 procent) normala med IVUS [5]. Plackutseendet vid interventionskrävande stenoser kan inte korreleras till sedvanliga riskfaktorer oavsett anginatyp. Flera studier har visat att oberoende prediktor för plackförekomsten är manligt kön, ålder, diabetes och hyperkolesterolemi. Vidare är serumkreatinin samt ålder oberoende prediktorer för förkalkning. Hypertoni- och diabetespatienter har mer förkalkade plack, fibros och skrupning [6]. Hyperlipidempatienter uppvisar ingen signifikant avvikelse i plackmorfologi jämfört med övriga patienter.

Vid stabil angina har visats att förhållandet mellan hårda och mjuka plack är två till ett, medan omvända förhållandet råder vid vilangina samt för postinfarktpatienter [7]. Vid accelererande angina är fördelningen av placktyp lika.

Inopererade vengraft

Inopererade vengraft uppvisar efter

hand ett treskiktsslag (Figur 3) bestående av hyperplastisk intima omgiven av media och adventitia, där den senare kan vara svåravgränsbar mot omgivningen. Trombotisk ocklusion inträffar i ca 15 procent av graften under första året, varav de flesta inom en månad. Flertalet vengraft uppvisar upp till 30 procent diameterstenos efter ett år beroende på intimahyperplasi. IVUS-mätsigt kan denna bild vara svår att skilja från trombosmaterial. Efter cirka två år börjar ateroskleros uppträda. En nyligen publicerad IVUS-studie [8] kan tala för att det i motsats till nativa kranskärl inte föreligger vare sig kompensatorisk remodelering eller skrupning av vengraftet under »stenosutvecklingen».

Tidig diagnostik av syndrom X och ischemi

Patienter med syndrom X (angina pectoris, positivt arbetsprov men normala kranskärl) är en heterogen grupp. I ett par mindre studier [9, 10] diagnostiserades betydande ateroskleros hos ca 30 procent. Normala kranskärl sågs hos ca 50 procent medan resterande uppvisade lätt intimaförtjockning (medel 0,7

mm). Intressant nog hade de senare en patologisk vasokonstriktion vid arbetsprov, vilket kan tala för tidig koronarsjukdom i form av endoteldysfunktion. Erbel [11] påvisade i ett material på 44 patienter plack hos ca 50 procent, men bara 16 procent hade kombinationen normala kranskärl samt nedsatt koronarflödesreserv. Nitroglycerin ger en vasodilatation men av mycket mindre grad än friska kranskärl.

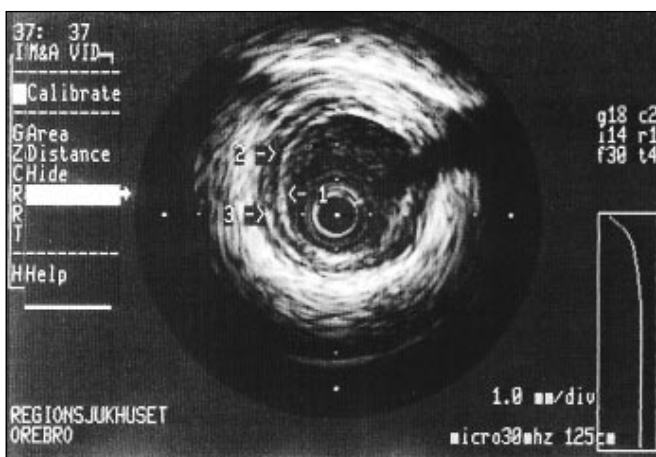
Vid påvisad ischemi med stressekardiografi eller myokardskintigrafi har man i lesionen funnit [12] minsta lumen diameter <2 mm, minsta lumenarea ≤4 mm², plackareastenosis ≥70 procent samt lumenareastenosis >65 procent jämfört med referenssegmentet.

Medicinska vinster

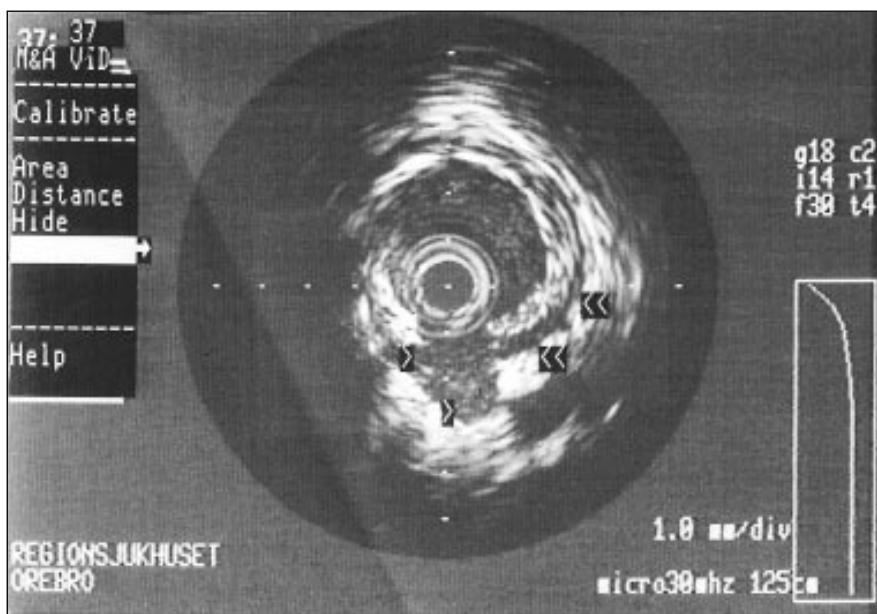
Lumenförbättringen vid koronarangioplastik (PTCA) på mjuka plack beror till största delen på plackkompression medan översträckning av kärlt dominerar vid förkalkade och blandade plack. Ibland erhålls en kontrollerad plackruptur som bidrar till lumenökningen [13]. Blir denna för stor kan emellertid blod tränga bakom delar av eller hela plack (Figur 4), som då trycks in i lumen (dissektion), vilket ofta kräver stentimplantation. Man har med IVUS kunnat visa att restenos, dvs återkomst av förträngningen inom sex månader, huvudsakligen beror på minskad total kärlarea (=skrupning) och mindre på placktillväxt, vilket tidigare var den rådande uppfattningen [14].

Angiografi överskattar ofta operationsresultatet, speciellt vid tveksamma stenoser samt vid en bild med bra flöde men inhomogen kontrasttätthet. IVUS visar ofta då en kvarvarande betydande restenos eller ett frakturerat plack med kontrastfyllda fissurer som simulerar normalt lumen vid angiografi.

Med IVUS har visats att totala kärll-

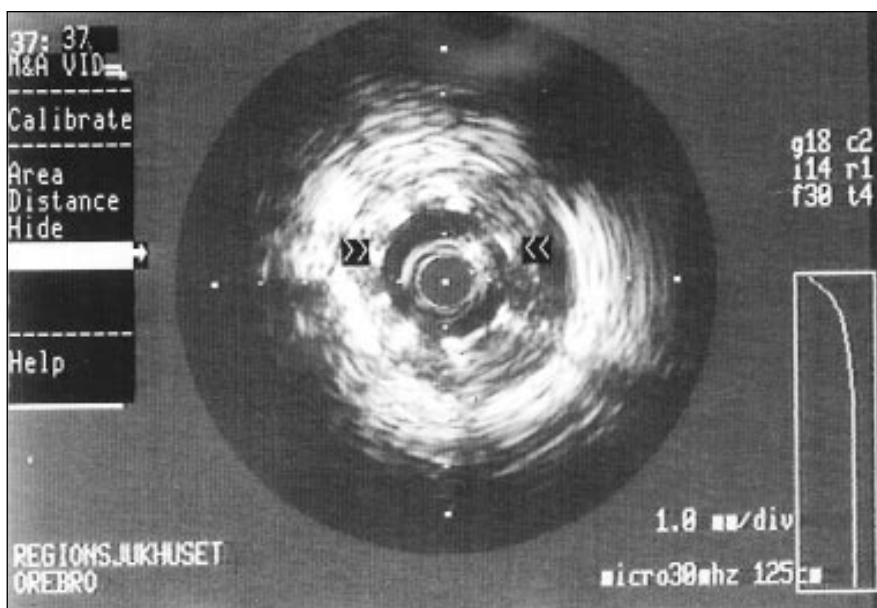


Figur 3. Vengraft med tre vägglager: 1. Förtjockad intima, 2. Media, 3. Adventitia.



Figur 4. En pil visar plackruptur klockan 06. Två pilar dissektion klockan 03–06.

Figur 5. Stent. Pil visar stenttrådar.



diametern ofta är ökad i stenområdet på grund av remodelering. Man kan därför utan speciell riskökning överdimensionera ballongstorleken vid PTCA utan att detta leder till ruptur av kärlväggen [15]. Därvid erhålls morfologiskt bättre resultat, dvs mindre kvarvarande plackbörda samt ökad lumendiameter, vilket i sin tur minskar risken för senare recidiv.

Vid stentimplantation (Figur 5) förhindras den elastiska återfjädringen av kärlväggen som ses efter enbart ballongvidgning. Jämfört med PTCA interfererar inte intimaflappar eller dissektioner med lumen, och flödet normaliseras i större utsträckning. Stent förhindrar »skrumpning», och restenosen beror i detta fall på intima proliferation

mellan stent »struts» (stenttrådar). Kombinationen högtrycksballongbehandling och uppfyllda IVUS-kriterier för bra stentresultat (dvs god apposition av stentet mot väggen samt minsta stentlumenarea ≥ 90 procent av referenssegmentet) har medfört att den tidigare behandlingen med perorala antikoagulantia kunnat överges till förmån för tiklopidin och ASA. Detta har medfört betydande såväl medicinska som sjukvårdsekonomiska vinster.

Få komplikationer

Man har i två stora multicentermaterial på 7 089 respektive 2 209 patienter [16, 17] funnit att vanligaste komplikationen är spasm (3 procent), medan allvarliga komplikationer inträffade hos

0,15–0,4 procent i form av ocklusion, emboli, dissektion eller trombos.

Man noterade en högre komplikationsfrekvens hos patienter med akut koronart syndrom och hos dem som undergick intervention jämfört med stabil angina och vid diagnostisk undersökning (förhållandet är 3:1). Således förefaller IVUS vara en förvånansvärt säker procedur trots att den ofta utförs på högriskpatienter. Rutinmässigt ges intravenöst heparin samt nitroglycerin i anslutning till undersökningen.

Dyr metod

Själva ultraljudsmaskinen kostar ca 700 000–800 000 kronor i inköp och varje ultraljudsprob, som är en engångsartikel, kostar ca 6 000 kronor; således en relativt »dyr» metod som än så länge är på forskningsstadiet och ännu inte funnit sin plats i den kliniska handläggningen.

Ännu inga absoluta indikationer för IVUS

Metoden förbättrar diagnostik och bedömning av koronarsjukdom oavsett sjukdomsfas och har tilläggsinformation vid angiografiskt tveksamma stenoser. IVUS styr idag i betydande grad interventioner beträffande val av terapi samt ballong-/stentstorlek respektive visualiserar resultat och komplikationer. Trots detta föreligger 1997 inga absoluta indikationer för IVUS!

Ett flertal studier pågår för att dokumentera den kliniska användbarheten av IVUS. Den nyligen preliminärt publicerade MUSIC(Multicenter ultrasound guidance of stents in coronaries)-studien, där stentimplantation styrs av skärpta IVUS-kriterier jämfört med tidigare, uppvisar en angiografisk restenos efter sex månader på 7,3 procent jämfört med ca 15 procent vid angiostyrd stentimplantation.

Om detta resultat bekräftas i den pågående randomiserade OPTICUS-studien torde bedömning vid stentimplantation bli en absolut indikation för IVUS.

Tekniskt är två- och tredimensionella bilder på väg in i rutinbruk, vilket förbättrar diagnostik och åskådlighet. En transduktor av ledares storlek kommer sannolikt att vara tillgänglig inom några år och underlätta proceduren avsevärt. Nya tekniker, såsom OCT (optical coherent tomography), som använder laser i stället för ultraljud, har in vitro givit bilder närmast av histologisk upplösning, och detta kan komma att revolutionera bildanalysen i framtiden om problemet med deviation av laserljuset mot erythrocyterna in vivo kan bemästras.

Diagnostik och handläggning av syndrom X-patienter kommer sannolikt att ändras då olika subgrupper kan definieras. Tidig koronarsjukdom i form av

endoteldysfunktionsstörning kan de-
tekteras, och eventuell reversering av
denna med olika behandlingsstrategier
kan bedömas.

Referenser

1. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, McB Hodgson J. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: Computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1995; 129: 631-7.
2. Glagov S, Bassiouny SH, Giddens DP, Zarins CK. Pathobiology of plaque modeling and complication. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 545-56.
3. Ge J, Ashry M, Caspari G, Baumgart D, Görge G, Haude M et al. Coronary arterial remodeling in different settings of atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(suppl A): 41 A.
4. Mintz GS, Griffin J, Hong MK, Bucher TA, Kehoe MK, Pichard AD. Focal arterial contraction is important in the development of coronary artery stenoses in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1995; 92(8 suppl 1): 400.
5. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Staler 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. Tuzcu EM, Ziada KM, De Franco AC, Magyar WA, Crowe TD, Lincoff AM. Effect of coronary risk factors on plaque morphology: Intravascular ultrasound evidence of differing patterns. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(suppl A): 40 A.
7. Rasheed Q, Nair RN, Sheehan HM, McB Hodgson J. Coronary artery plaque morphology in stable angina and subsets of unstable angina: an in vivo intracoronary ultrasound study. *Int J Card Imaging* 1995; 11: 89-95.
8. Nishioka T, Luo H, Berglund H, Eigler NL, Kim CJ. Absence of focal compensatory enlargement or constriction in diseased human coronary saphenous vein bypass grafts. *Circulation* 1996; 93: 683-90.
9. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: An Intravascular Ultrasound Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1310-7.
10. Erbel R, Ge J, Jollet N, Görge G, Haude M. Intravascular ultrasound based stary classification of coronary plaque formation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(suppl A): 40 A.
11. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Görge G, Haude M et al. Value of intracoronary ultrasound and doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-9.
12. Nishioka T, Amanullah AM, Luo H, Berglund H, Chong-Jin Kim CJ et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for the diagnosis of critical coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (suppl A): 198 A.
13. Honye J, Mahon DJ, White CJ, Ramee SR, Tobis JM. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85: 1012-25.
14. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki U, von Birgelen C, Umans V et al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percu-

taneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 772-7.

15. Stone GW, Linnemeier T, Goar FG, Mudra H, Sheehan H, Hodgson JM. Improved outcome of balloon angioplasty with intracoronary ultrasound guidance – core lab angiographic and ultrasound results from the CLOUT study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(suppl A): 155A.
16. Görge G, Peters RJG, Pinto F, Distante A, Visser CA, Fraser AG et al. Intravascular ultrasound: Safety and indications for use in 7085 consecutive patients studied in 32 centers in Europe and Israel. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(suppl A): 155 A.
17. Hausman D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn J. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-30.

LITTERÄRA LÄKARE

En bok om
FRANÇOIS RABELAIS
TOBIAS SMOLLETT
JEAN PAUL MARAT
EMIL AARESTRUP
ARTHUR CONAN DOYLE
ANTON TJECHOV
WILLIAM SOMERSET
MAUGHAM
ALFRED DÖBLIN
GOTTFRIED BENN
MICHAEL BULGAKOV
LOUIS-FERDINAND CÉLINE
WALKER PERCY
GERHARD VESCOVI
RICHARD SELZER
NAWAL EL SAADAWI
OLIVER SACKS
CLAES ANDERSSON
PAAL-HELGE HAUGEN
EVA STRÖM

LARS-ERIK BÖTTIGER har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i Läkartidningen och som nu – inklusive en utförlig översikt över den svenska läkarparnassen – finns samlade i en rikt illustrerad bok på 176 sidor. Han vill med den visa att det i alla tider funnits läkare som sett helheten – och haft förmåga att uttrycka den i ord.

LITTERÄRA LÄKARE kostar 160 kronor och kan beställas med kupongen nedan.

Beställer härmed

..... ex Litterära Läkare

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
”Litterära Läkare”

Beställning per fax:
08-20 76 19