

Otrzymano:
23.03.2020
Zaakceptowano:
11.07.2020
Opublikowano:
28.09.2020

Ultrasonograficzne metody obrazowania blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych – badania z wykorzystaniem środków kontrastujących

Ultrasound methods of imaging atherosclerotic plaque in carotid arteries: examinations using contrast agents

Andrzej Fedak¹, Robert Chrzan¹, Ositadima Chukwu², Andrzej Urbanik¹

¹ Katedra Radiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

² Studenckie Koło Naukowe, Katedra Radiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: dr n. med. Andrzej Fedak, Katedra Radiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, Polska; tel.: +48 607 036 793, e-mail: andrzej.fedak@uj.edu.pl.

DOI: 10.15557/JoU.2020.0032

Słowa kluczowe

ultrasonografia,
niestabilna blaszka
miażdżycowa,
CEUS,
udar niedokrwienny

Streszczenie

Podstawową techniką służącą do stwierdzenia obecności oraz monitorowania rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych jest ultrasonografia. Rozwój technik ultrasonograficznych pozwolił na dokładne odwzorowanie zarówno przepływów w naczyniach, jak i obrazu ścian naczyń, w tym na obrazowanie blaszki miażdżycowej. Badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem środka kontrastującego umożliwia obiektywne stwierdzenie obecności jej neowaskularyzacji, wykazując jednoznacznie obecność czynnego stanu zapalnego, który jest nieodłączną cechą charakteryzującą blaszkę ranliwą – niestabilną. Zależnie od zastosowanej metody badania istnieje możliwość dokładnej wizualizacji poszczególnych elementów blaszki, a także jej zachowania w czasie przepływu krwi przez światło naczynia czy też przez naczynia neowaskularyzujące blaszkę, a co za tym idzie – oceny obecności ewentualnego stanu zapalnego definiującego stabilność blaszki. Pełne wykorzystanie zjawisk fizycznych, które są podwalinami badania ultrasonograficznego z zastosowaniem środka kontrastującego, przyniesie dalszy olbrzymi postęp metod diagnostycznych i najprawdopodobniej również terapeutycznych w przypadku miażdżycy blaszek tętnic szyjnych. Wybór właściwej metody tego badania znacznie przyspiesza rozpoznanie, odpowiednią kwalifikację blaszki oraz pozwala monitorować postępowanie miażdżycy. Należy jednak stwierdzić, że ultrasonografia nadal jest metodą niezwykle subiektywną. Również badania z wykorzystaniem ultrasonograficznych środków kontrastujących zależą od umiejętności i doświadczenia diagnosty. Obecne próby obiektywizacji badania ultrasonograficznego z wykorzystaniem środka kontrastującego przy użyciu sztucznej inteligencji w przyszłości pozwolą jednoznacznie ocenić stabilność blaszki miażdżycowej. Umożliwi to dokonanie prawidłowej oceny zagrożenia udarem niedokrwiennym mózgu.

Wstęp

Wielość metod wykorzystywanych obecnie w obrazowaniu tętnic szyjnych w odcinku przedczaszkowym (ścian naczyń, przepływów oraz samej blaszki miażdżycowej) dowodzi, że nie udało się jednoznacznie ustalić, która z nich jest „złotym standardem” dla stwierdzenia zarówno obecności, jak i stopnia zaawansowania miażdżycy – choroby będącej jedną z głównych przyczyn śmierci i niepełnosprawności w Europie⁽¹⁾.

W ciągu ostatnich 20 lat badanie ultrasonograficzne w prezentacji B (*B-mode*) wraz z badaniem z wykorzystaniem efektu dopplerowskiego stało się podstawową metodą oceny patologii w zakresie przedczaszkowych odcinków tętnic szyjnych. Rozwój technik ultrasonograficznych pozwolił na dokładne odwzorowanie zarówno przepływów w naczyniach, jak i obrazu ścian naczyń, w tym na wizualizację blaszki miażdżycowej, która jest bezpośrednim uzewnętrznieniem istnienia miażdżycy. Trafność rozpoznania patologii tętnic przedczaszkowych w badaniu ultrasonograficznym, według danych prezentowanych w literaturze, przekracza 90%⁽²⁻⁶⁾. Podkreśla się przy tym wysoką specyficzność badania.

W badaniu blaszki miażdżycowej największą trudność sprawia stwierdzenia potencjalnego momentu przekształcenia się blaszki miażdżycowej stabilnej w blaszkę niestabilną.

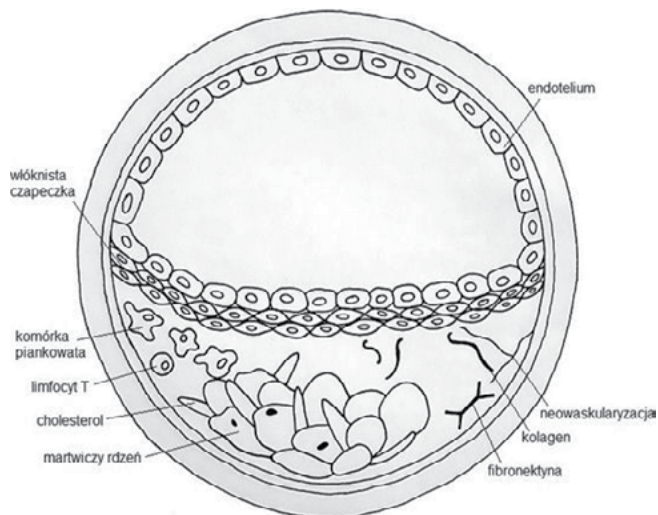
Jako blaszkę niestabilną opisuje się blaszkę miażdżycową będącą potencjalnie przyczyną niedokrwienia mózgu, charakteryzującą się cienką czapeczką włóknistą, zwiększoną zawartością proteoglikanów lub zwiększoną liczbą zwapnień oraz nieregularnościami powierzchni, które prowadzą do odsłonięcia śródbłonna. Obraz blaszki miażdżycowej i wstępną ocenę jej stabilności opisują klasyfikacja Gray-Weale-Nikolaides oraz jej modyfikacje, będąc narzędziem do ewentualnej kwalifikacji do dalszej diagnostyki i leczenia, a także monitorowania terapii⁽⁷⁻¹¹⁾.

Przebieg rozwoju blaszki miażdżycowej nie jest dokładnie znany. Uważa się jednak, że „naturalny” jej rozwój jest związany z powtarzającymi się, następującymi po sobie epizodami stabilizacji i destabilizacji⁽¹²⁻¹⁴⁾ (Ryc. 1).

Większość prac opisujących mechanizmy progresji zmian miażdżycowych dotyczy zmian zachodzących na poziomie komórkowym. Procesy te powodują ograniczone zmiany w strukturze blaszki i prowadzą do miejscowego uszkodzenia jej struktury, a w konsekwencji do uruchomienia



Ryc. 1. „Historia naturalna” blaszki miażdżycowej Virmani–Burke (MRI)⁽¹²⁻¹⁴⁾



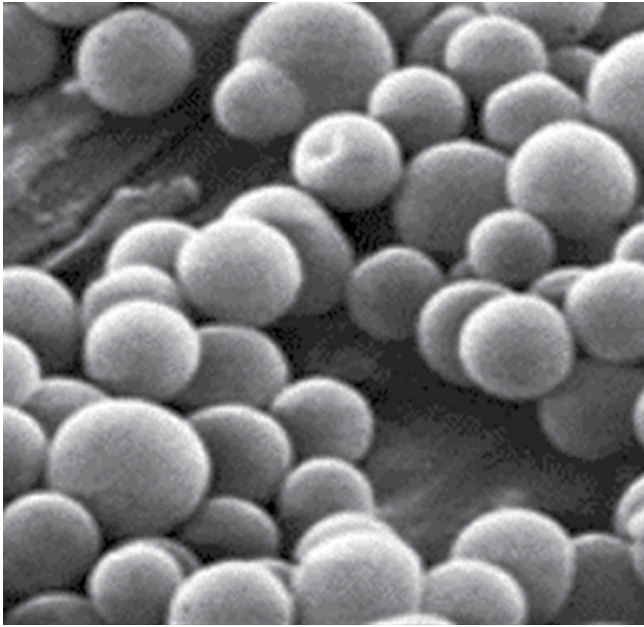
Ryc. 2. Blaszka miażdżycowa z cechami neowaskularyzacji – schemat

kaskady destabilizacji^(15,16). Według prac Constantinides^(17,18) obecność neowaskularyzacji w strukturze jądra lipidowego blaszki miażdżycowej świadczy o uruchomieniu procesu prowadzącego do zaburzenia jej stabilności. Stwierdzono także^(10,11,19,20), że związane z zaburzeniami neowaskularyzacji blaszki miażdżycowej zmiany w strukturze jej jądra lipidowego odgrywają podstawową rolę w przekształceniach macierzy kolagenowej blaszki, prowadząc do martwicy jej zrębu, a dalej do utraty stabilności (Ryc. 2).

Za kryterium pewne uznania blaszki za niestabilną przyjmuje się stwierdzenie cech czynnego procesu zapalnego w blaszce miażdżycowej – czy to na podstawie obecności neowaskularyzacji struktur jądra lipidowego^(21,22), czy też bazując na obserwacji produktów stanu zapalnego dotyczącego blaszki (poziomu białka C-reaktywnego, kompleksów interleukinowych, oksydazy LDL, mieloperoksydazy, peroksydazy glutationu i in.)^(23,24).

Techniką, która pozwala na bardzo wiarygodną wizualizację cech niestabilności blaszki miażdżycowej, jest ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym (*contrast enhanced ultrasound, CEUS*)⁽²⁵⁻²⁸⁾.

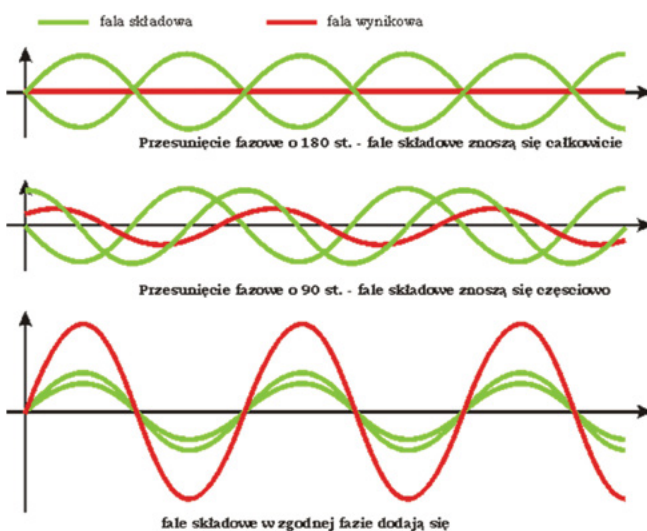
Odkryto, że pęcherzyki wypełnione powietrzem lub innym gazem (Ryc. 3) znakomicie nadają się do wykorzystania jako środek kontrastujący w badaniach ultrasonograficznych, czyli mają niewielką objętość, są stabilne, obojętne reologicznie (hemodynamicznie) i praktycznie obojętne dla organizmu. Spowodowało to rozwój technik badania przepływów z pomocą obserwacji wzmocnienia kontrastowego. Dotyczy to przepływów zarówno w naczyniach dużych (aorta), średnich (tętnice szyjne, odgałęzienia aorty), małych (tętnice płątowe i segmentowe oraz łukowate w nerkach, tętnice koła Willisja), jak i w naczyniach włosowatych. Obrazowanie przepływów w naczyniach włosowatych stało się szczególnie użyteczne w diagnostyce choroby (objawu) Raynauda, ocenie żywności płatów skórnych w chirurgii plastycznej, a nawet w obrazowaniu przepływów w naczyniach mikrokrążenia; ponadto w neowaskularyzacji w guzach oraz w blaszkach miażdżycowych^(25,26,29-36).



Ryc. 3. Obraz mikropęcherzyków SonoVue w mikroskopie elektronowym

Ultrasonograficzne środki kontrastujące powodują modyfikację impedancji akustycznej (oporności – sztywności akustycznej) tkanek (impedancja mikrosfer środka kontrastującego jest ok. 300 razy większa od impedancji erytrocytów) oraz podniesienie echogeniczności krwi. Zjawisko to powstaje wskutek zmian w parametrach fal ultradźwiękowych (rozproszenia – ekstynkcji, oraz osłabienia – atenuacji) w związku z obecnością drobnych struktur gazowych – mikrosfer ultrasonograficznego środka kontrastującego (*ultrasound enhancing agent*, UEA).

Inną cechą mikrosfer ultrasonograficznych środków kontrastujących, wykorzystywaną do zmian echogeniczności



Ryc. 4. Obraz odbioru fal rezonansowych w czasie badania (diy.audio.pl)

krwi, wzmocnienia lub osłabienia powracających ech, jest zdolność ich ścian do rezonansu pod wpływem fal ultradźwiękowych o odpowiedniej częstotliwości.

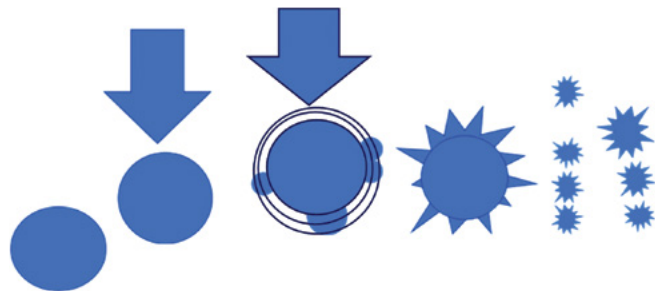
W wyniku oddziaływania mikrosfer z falą ultradźwiękową ich ściany wpadają w częstotliwość rezonansową. W związku z tym do odbiornika (sondy ultrasonograficznej) docierają – poza falami o częstotliwościach podstawowych, emitowanych przez kryształy sondy – także fale o częstotliwościach harmonicznych (Ryc. 4).

Do sondy docierają również fale o częstotliwościach subharmonicznych i ultraharmonicznych, wykorzystywane w obrazowaniu harmonicznym (*differential tissue harmonic imaging*, DTHI). Obecnie wykorzystanie tych rodzajów fal znajduje się w trakcie prób klinicznych.

Kolejnym zjawiskiem wykorzystywanym w wizualizacji za pomocą ultrasonograficznych środków kontrastujących jest obrazowanie z zastosowaniem odwróconego impulsu – wysyłanie dwóch szybko po sobie następujących impulsów o przesuniętej fazie, ale o jednakowej amplitudzie. Ponieważ mikrosfery są „reflektorami nieliniowymi” ultradźwięków, echa przez nie generowane nie nakładają się na siebie jak w przypadku ech wytwarzanych przez tkanki, a wzmocniają się wzajemnie. W technikach badania wykorzystywane jest zjawisko nakładania się na siebie składowych harmonicznych fal (Ryc. 4).

Dzięki tym zjawiskom oraz możliwości utrzymania ciągłości ściany mikropęcherzyka lub też jej kontrolowanego uszkodzenia, można wykorzystać ultrasonograficzne środki kontrastujące w wieloraki sposób w badaniach blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w ścianach tętnic szyjnych (Ryc. 5).

Mikrosfery UEA zachowują się odmiennie, w zależności od siły działającej na nie wiązki ultradźwiękowej, opisywanej przez wskaźnik/indeks mechaniczny (*mechanical index*, MI). Indeks ten jest wskaźnikiem prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych mechanicznych (nietermicznych) bioefektów działania ultradźwięków, wynikających z efektów strumieniowania i kawitacji. Wskaźnik ten obrazuje wielkość ujemnego ciśnienia akustycznego w polu ultradźwiękowym, wskazując maksymalną amplitudę impulsu ciśnienia w tkance poddawanej działaniu ultradźwięków.



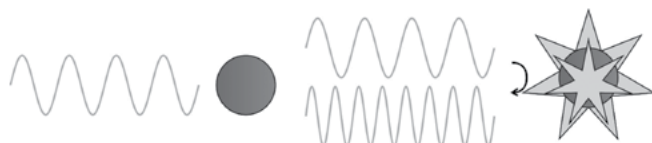
Ryc. 5. Schemat wzajemnego oddziaływania ultradźwięków z mikrosferami



Ryc. 6. Indeks MI <0,4; oscylacja mikrosfer



Ryc. 7. Indeks MI pośredni 0,4–0,8; rezonans mikrosfer



Ryc. 8. Indeks MI >0,8; uszkodzenie ścian mikrosfer

Przy niskim MI (<0,4) odpowiedź mikrosfer jest linearna – wywołana przez ultradźwięki oscylacja, wynikająca z kompresji i dekompresji ścian, nie powoduje ich uszkodzenia ani nie wprowadza rezonansu (Ryc. 6).

Przy pośrednim MI (0,4–0,8) występuje odpowiedź nieliniowa, związana z pojawieniem się rezonansu ścian mikrosfer (Ryc. 7).

Przy wysokim MI (>0,8) dochodzi do uszkodzenia ścian mikrosfer z następującą w jego wyniku emisją sygnału o wysokiej intensywności. Dla prawidłowej akwizycji konieczne jest obrazowanie przerywane – potrzebny jest czas na wypłynięcie kolejnych pęcherzyków do światła naczynia, w pole działania sondy, gdzie zostaną rozbite pod wpływem emitowanych przez nią ultradźwięków (Ryc. 8).

Ciągły rozwój technik z zastosowaniem ultrasonograficznych środków kontrastujących otwiera z każdym dniem nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

W roku 2014 powstała obszerna praca podsumowująca wyłącznie śródnaczyniowe zjawiska, w których wykorzystywane są mikrosfery UEA^(36,37). Obecnie, przy badaniach dotyczących nanosfer (*nanodroplets*) opracowywane są metody pozanaczyniowego – śródtkankowego – zastosowania UEA także w diagnostyce i terapii blaszek miażdżycowych^(38,39).

Decyzja o zastosowaniu ultrasonograficznych środków kontrastujących w badaniu stabilności blaszki miażdżycowej

W przypadku stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych obecności blaszki potencjalnie niestabilnej – spełniającej kryteria niestabilności – usprawiedliwione jest, w przypadku przebytego udaru naczyniowopochodnego mózgu (*cerebro vascular accident*, CVA) bez jednoznacznie określonej etiologii, rozważenie badania CEUS w celu stwierdzenia obecności możliwej neowaskularyzacji blaszki, praktycznie jednoznacznie świadczącej o jej niestabilności (Ryc. 9).

Badanie z wykorzystaniem ultrasonograficznego środka kontrastującego nie jest procedurą jednokierunkową. Rodzaj uzyskanej informacji zmienia się zależnie od zastosowanego środka kontrastującego, sposobu podania czy metody obserwacji.

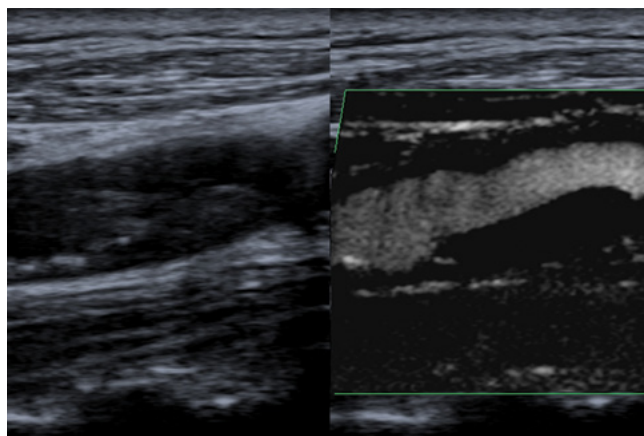
Badanie z użyciem UEA ze względu na metodę podania oraz metodę akwizycji i obserwacji ma ograniczony zasięg przestrzenny i czasowy. W związku z tym po zakwalifikowaniu pacjenta do badania należy dokładnie opracować algorytm postępowania, w którego skład musi wejść wybór:

- UEA,
- metody podania UEA,
- fazy obserwacji propagacji UEA w naczyniu i tkankach,
- metody interakcji UEA z systemem ultradźwiękowym,
- sposobu zapisu badania,
- metody oceny wyników badania.

System ultrasonograficzny

Do przeprowadzenia badania konieczne jest użycie systemu ultrasonograficznego wyposażonego w opcję badania z użyciem środków kontrastujących. Opcja ta najczęściej ma jeden lub dwa zegary wyświetlające długość zapisanej w czasie badania pętli. Sam system powinien w tej opcji posiadać możliwość zapisu – jako danych surowych (*raw-data*), filmu o długości obejmującej co najmniej fazy: *wash-in*, tętniczą, żylną oraz *wash-out*. Oferowane na rynku systemy umożliwiają akwizycję kilku pętli, z ich łącznym zapisem. W opcji „środków kontrastujących” powinna się znaleźć również opcja *flash-mode* pozwalająca na wykorzystanie metody *pulse inversion*. Polega ona na wysyłaniu w bardzo małym odstępnie czasowym dwóch impulsów ultradźwiękowych o jednakowej amplitudzie, przesuniętych o 180°. Wykorzystuje ona nieliniową odpowiedź mikrosfer UEA – nałożenie się ech składowych harmonicznymi fali podstawowej. Konieczne jest również posiadanie wyświetlanej na pulpicie informacji o wielkości indeksu mechanicznego.

W systemach przystosowanych do badań z użyciem ultrasonograficznych środków kontrastujących w standardzie



Ryc. 9. Blaszką miażdżycową typu (klasy) I, niewidoczna w czasie badania B-mode – diagnozowana metodą superb microvascular imaging (SMI) (material własny)

znajdują się opcje CFM (*color flow mode*) oraz opcja dopplera mocy (*power Doppler*, PD) bądź jej modyfikacja – DPD (*directional power Doppler*). Opcje dopplera mocy (PD, DPD) są konieczne do ewentualnego rozbijania mikrosfer w czasie badania metodą *flash* czy też *replenish*. Impuls PD konieczny w metodzie *flash* jest wyzwalany automatycznie przez system ultrasonograficzny w zaplanowanych uprzednio momentach lub podawany na żądanie badającego za pomocą wciśnięcia odpowiedniego przycisku funkcyjnego.

Do badania ultrasonograficznego z wykorzystaniem środków kontrastujących blaszki miażdżycowej konieczne jest posiadanie odpowiedniej sondy. Do badania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych zwykle używa się sond o przeznaczeniu naczyniowym o długości czola (*foot print*) ok. 45 mm, zakresie częstotliwości 3–11 MHz, z nominalnymi częstotliwościami 5–8 MHz.

Prowadzone są również badania z wykorzystaniem sondy linearnej wolumetrycznej (*high speed volumetric imaging*, *HCVI probe*) z wykorzystaniem UEA w celu trójwymiarowego uwidocznienia powierzchni blaszki miażdżycowej^(37,40,41).

Jaki środek kontrastujący zastosować?

Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne ultrasonograficzne środki kontrastujące dzieli się na preparaty:

- nieprzechodzące przez łożysko naczyniowe płuc (uwidacznia się jedynie prawa komora serca, krótki okres działania); preparat Echovist;
- przechodzące przez łożysko naczyniowe płuc, o krótkim czasie półtrwania (poniżej 5 min od podania dożylnego), które dają niski sygnał w obrazowaniu harmonicznym przy użyciu niskich mocy akustycznych; preparaty Albutex, Levovist;
- przechodzące przez łożysko naczyniowe płuc, o długim czasie półtrwania (powyżej 5 min od podania dożylnego), które dają wysoki sygnał w obrazowaniu harmonicznym przy użyciu niskich mocy akustycznych; preparaty Echogen, Optison, SonoVue, Sonovist;
- preparaty wychwytywane w wątrobie i śledzionie, umożliwiające obrazowanie po upłynięciu fazy naczyniowej; preparaty Levovist, Sonovist, Sonazoid.

Aktualnie w Polsce do stosowania są dopuszczone dwa ultrasonograficzne środki kontrastujące. Preparat firmy Bracco – SonoVue, który zawiera heksafluorek siarki, stabilizowany fosfolipidami jest środkiem kontrastującym możliwym do wykorzystania w badaniach naczyń obwodowych. Heksafluorek siarki (zwany również elegazem – SF₆-enfluran), to nieorganiczny związek chemiczny o bardzo dobrych właściwościach dielektrycznych. Nie ma barwy, smaku i zapachu, jest około sześciu razy cięższy niż powietrze. Gaz ten jest niepalny, mało aktywny chemicznie oraz w warunkach normalnych nietoksyczny (porównywalny z gazami szlachetnymi, jak argon lub hel). Jedynie w znacznie podwyższonych temperaturach (>200°C – np. w temperaturze łuku elektrycznego) i przy obecności wilgoci lub tlenu mogą

powstawać niewielkie ilości toksycznych substancji, głównie czterofluorku siarki (SF₄) i fluorku tonylu (SOF₂).

Mikrosfery środków kontrastujących są rozbijane pod wpływem ultradźwięków; gaz w drobnych pęcherzykach może swobodnie krążyć w krwiobiegu. Większe ilości są wydychane, a „otoczki” fosfolipidowe metabolizowane w wątrobie, a następnie wydalane z żółcią.

Kolejnym, obecnie dopuszczonym na rynek polski preparatem jest Optison (General Electric) zarejestrowany w Polsce jedynie do badań echokardiograficznych.

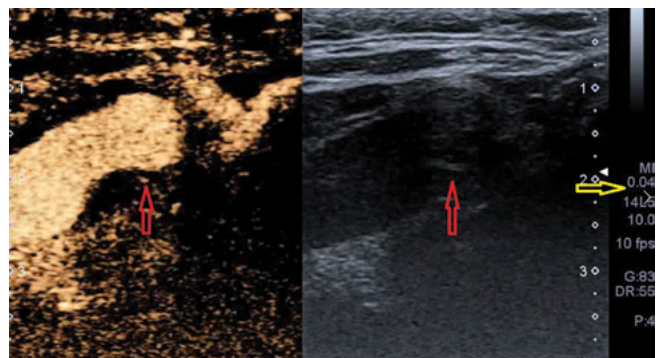
Ultrasonograficzne środki kontrastujące są bardzo dobrze tolerowane – opisywane reakcje anafilaktyczne po ich podaniu ocenia się na 0,001% przypadków. Nie stwierdzono cech ich nefrotoksyczności, a okres półtrwania wynosi około 12 minut.

Ilość podawanego w czasie badania UEA zależy od zastosowanej metody oraz protokołu wykorzystanego do analizy wyniku.

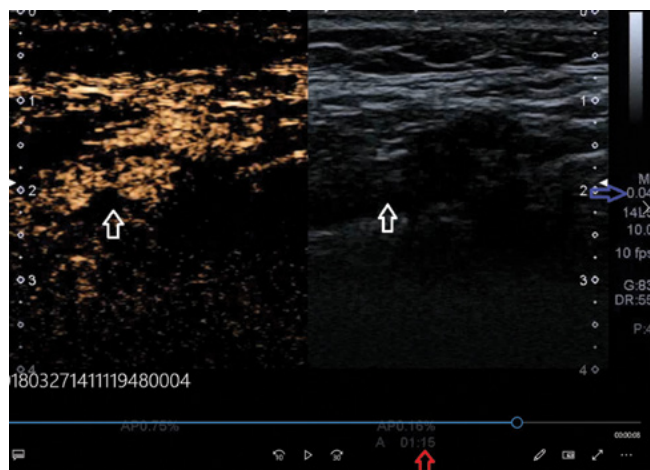
Faza obserwacji propagacji ultrasonograficznego środka kontrastującego (UEA) w świetle naczynia

1. **Faza tętnicza (do 30–45 s od podania środka kontrastującego)** pozwala na ocenę granicy światła naczynia/blaszka miażdżycowa poprzez dokładne obrysowanie badanego obiektu.

Ocena granicy światła /blaszka może zostać utrudniona w badaniu z wykorzystaniem algorytmu klasycznego – z bolusem UEA – poprzez zbyt intensywne wypełnienie światła naczynia mikrosferami. Granica ta jest najlepiej widoczna przy wykorzystaniu techniki z użyciem zjawiska TMIP (*temporal maximum intensity projection*, metody *transient*, *flash*). W technice tej każda mikrosfera, wchodząc w rezonans po zastosowaniu impulsu dopplera mocy, pozostawia swój osobny „śląd ruchu” powielany przez kolejne „mikrobąbelki” dostające się w zakres działania



Ryc. 10. Badanie CEUS – faza tętnicza, wypełnienie światła naczynia – dobrze widoczna granica światła naczynia–blaszka; strzałka czerwona – neowaskularyzowane naczynie blaszki; strzałka żółta – wartość indeksu mechanicznego (material własny)



Ryc. 11. Badanie CEUS – faza żylna, wypełnienie światła naczynia – zatarta granica światło naczynia–blaszka; strzałka niebieska – wartość MI, strzałka biała ↗ – obszar badanej blaszki (material własny)

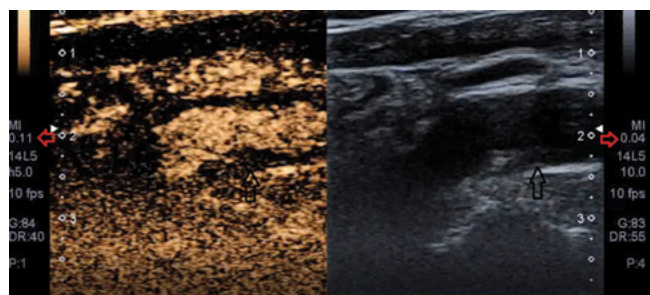
sondy z ustawioną opcją *flash*. Autorzy^(38,39,42) tłumaczą to jako obraz „otwartej migawki”, gdzie kolejne ślady ruchu mikrosfer są śledzone w zadanym czasie – w przypadku opcji *flash* najczęściej to 100 msek, i pozostają widoczne przez kilka sekund w związku z własnościami fizycznymi monitora⁽³⁴⁾ (Ryc. 10).

2. Faza żylna (do 60–90 s od podania środka kontrastującego) pozwala na uwidocznienie narastania wzmocnienia kontrastowego obrazu naczyń neowaskularyzujących blaszkę z efektem nadmiernego wzmocnienia z „wypłynięciem” UEA poza naczynia; zjawisko opisywane jako artefakt „kwitnięcia” – *blooming effect* (Ryc. 11).

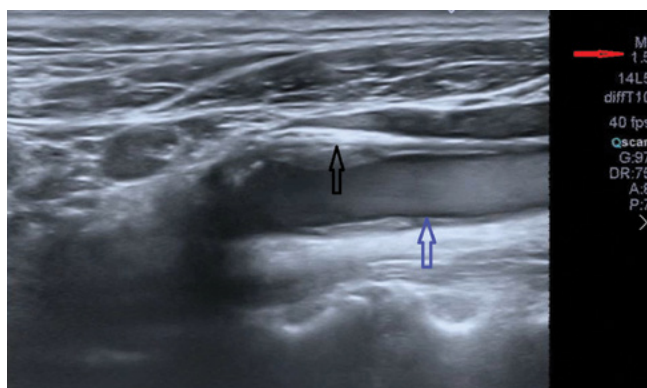
Fazy tętnicza i żylna oceniane są jako fazy *wash-in*.

3. Faza mikrokrążenia (90–180 s od podania UEA) to faza utrzymywania się wzmocnienia kontrastowego z wypłukiwaniem nadmiernej ilości UEA z ROI (Region of Interest).

W fazie tej naczynia neowaskularyzujące blaszkę międzycową są wypełnione krwią, o echu wzmocnionym bezpośrednio przez nieuszkodzone mikrosfery UEA bądź też przez wzrost ekstynkcji spowodowany (po rozbiciu mikrobąbelków) pojawieniem się cząsteczek gazu. Mikrosfery



Ryc. 12. Badanie CEUS – faza mikrokrążenia. Zatarta granica światła naczynia – blaszka; strzałka czarna – obszar badanej blaszki, strzałka czerwona – wartość MI (material własny)



Ryc. 13. Faza późna – badanie *replenish-mode*, strzałka czarna – granica blaszka–ściana naczynia, strzałka niebieska – granica blaszka–światło naczynia, strzałka czerwona – wartość MI (material własny)

oraz gaz pozostający po rozbiciu mikrobąbelków – zależnie od metody – są wypłukiwane ze światła dużych naczyń, co pozwala na dokładną obserwację oraz ewentualny pomiar wzmocnienia w obrębie blaszki (Ryc. 12).

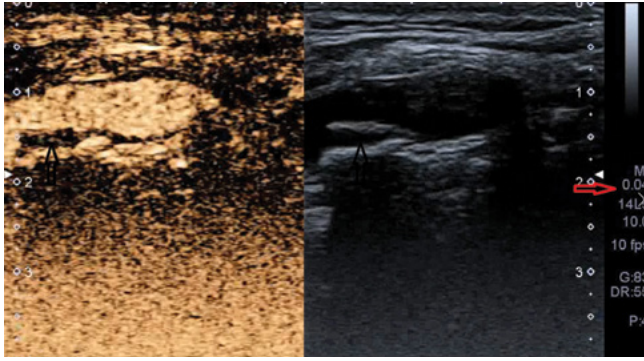
4. Faza późna (ponad 180 s po podaniu środka kontrastującego), czyli faza wymywania UEA z naczyń blaszki.

Pozwala na obserwację elementów wyraźnie hipoechogenicznych, w warunkach fizjologicznych niemożliwych do odróżnienia od światła naczynia. Są to: „obszary czarne blaszki” – JBA [*juxtaluminal black area* – obszary wybitnie hipoechogeniczne, określane jako zmiany o echogeniczności <25 j. w skali GSM, bez obecności „czapeczki włóknistej”, definiowane histologicznie jako elementy nekrotyczne lub fragmenty jądra lipidowego uszkodzonej blaszki bądź też interpretowane jako blaszki klasy I w skali GWN, wyrażane jako „blaszki o cienkiej czapeczce włóknistej” – TCAP (*thin-cap atheromatic plaque*), niemożliwe do jednoznacznego uwidocznienia w badaniu *B-mode*] oraz tzw. elementy ruchome (opisywane jako *jelly-fish sign*; elementy o obrazie odpowiadającym JBA, ulegające przemieszczaniu – balotowaniu w czasie czynności serca). Można także ocenić ruchomość obszarów jako „zawartość międzyblaszkowa” (*intraplaque contents, IC*), (*motion of intraplaque contents, MIC*)^(43,44), czyli ruchomość obszarów opisywanych jako JBA, niezależną od czynności serca. Należy bowiem zauważyć, że MIC powoduje zafałszowanie obrazu subiektywnego wzmocnienia kontrastowego blaszki niestabilnej⁽⁴⁴⁾ (Ryc. 13).

Fazy mikrokrążenia i późna są opisywane jako faza wymywania (*wash-out*).

Jaką zastosować technikę podania środka kontrastującego?

Wybór techniki podania środka kontrastującego zależy od struktury badanego obiektu oraz od aspektu, w którym została zaplanowana obserwacja. W związku z tym należy rozważyć, czy obserwacji zostanie poddana sama blaszka międzycowa, granica światła naczynia i blaszki międzycowej czy też ogólny obraz jej waskularyzacji. Technika podania środka kontrastującego powinna być więc dobrana pod kątem maksymalnie efektywnego jego użycia.

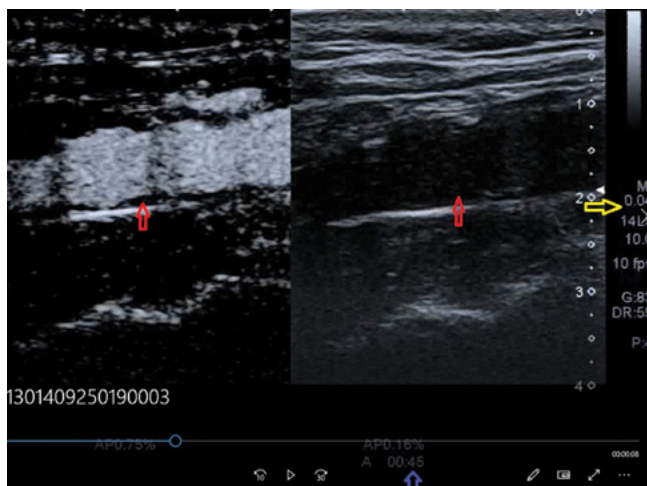


Ryc. 14. Badanie CEUS metodą klasyczną – widoczne echa mikrosfery środka kontrastującego w topografii blaszki miażdżycowej na tylnej ścianie naczynia; strzałka czarna – obraz blaszki z echemi UEA, strzałka czerwona – wartość MI (materiał własny)

Obecnie stosowane metody pozwalają na złożone obserwacje przy odpowiednim sposobie wykorzystania zalet i możliwości środka kontrastującego. Przy badaniu blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych stosuje się kombinację opisanych poniżej metod.

1. Klasyczna – podanie środka kontrastującego w bolusie, z przepłukaniem solą fizjologiczną.

W systemie ultrasonograficznym należy ustawić niskie parametry indeksu mechanicznego (MI – do 0,4). W czasie badania wykorzystuje się środek kontrastujący jako modyfikator impedancji tkanek – dzięki niskiemu indeksowi mechanicznemu fali dźwiękowej nie dochodzi do rozbicia mikrosfery (mikropęcherzyki przedostają się przez światło naczyń dostępnych dla ich wymiarów). W czasie badania istnieje możliwość obserwacji echa pojawiających się w topografii blaszki miażdżycowej, zgodnie z fazami *wash-in* i *wash-out*. Metoda pozwala na stwierdzenie obecności naczyń w obserwowanej blaszce miażdżycowej. Ze względu na niską rozdzielczość uzyskiwanego w niej obrazu wizualizowane są stosunkowo szerokie naczynia oraz niewielka ilość środka



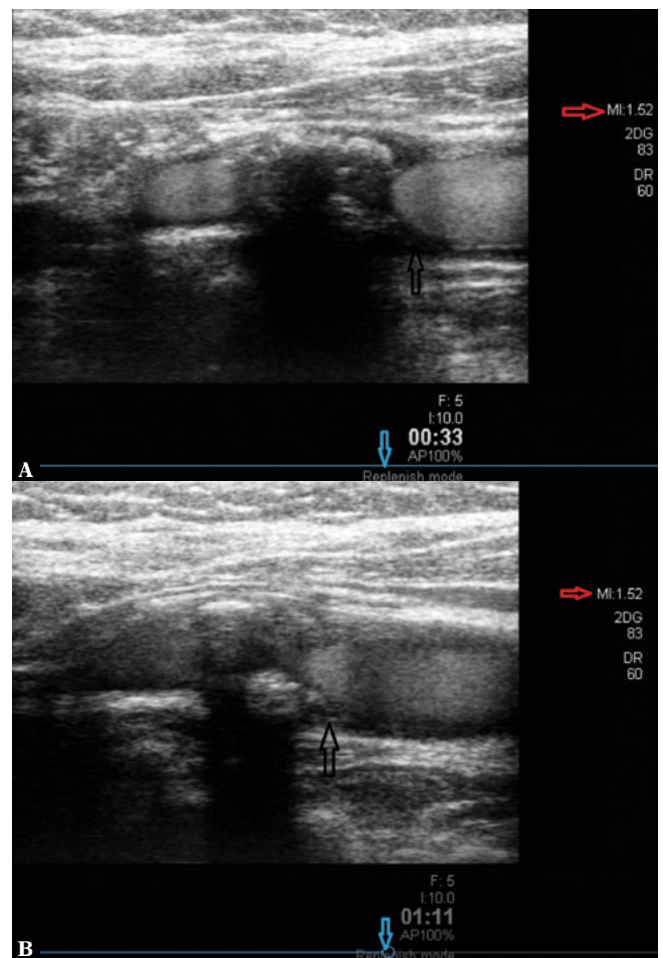
Ryc. 15. Badanie CEUS metodą klasyczną – modyfikowaną; strzałki czerwone – blaszka miażdżycowa, strzałka niebieska – czas podawania środka kontrastującego, strzałka żółta – wartość MI (materiał własny)

kontrastującego dostającego się do neowaskularyzowanej blaszki. W metodzie tej możliwa jest jedynie ocena subiektywna z obserwacją zakontrastowanych ewentualnie elementów blaszki miażdżycowej (Ryc. 14). Ilość podawanego UEA wynosi od min. 4 ml (Clevart) do 8 ml (Feinstein).

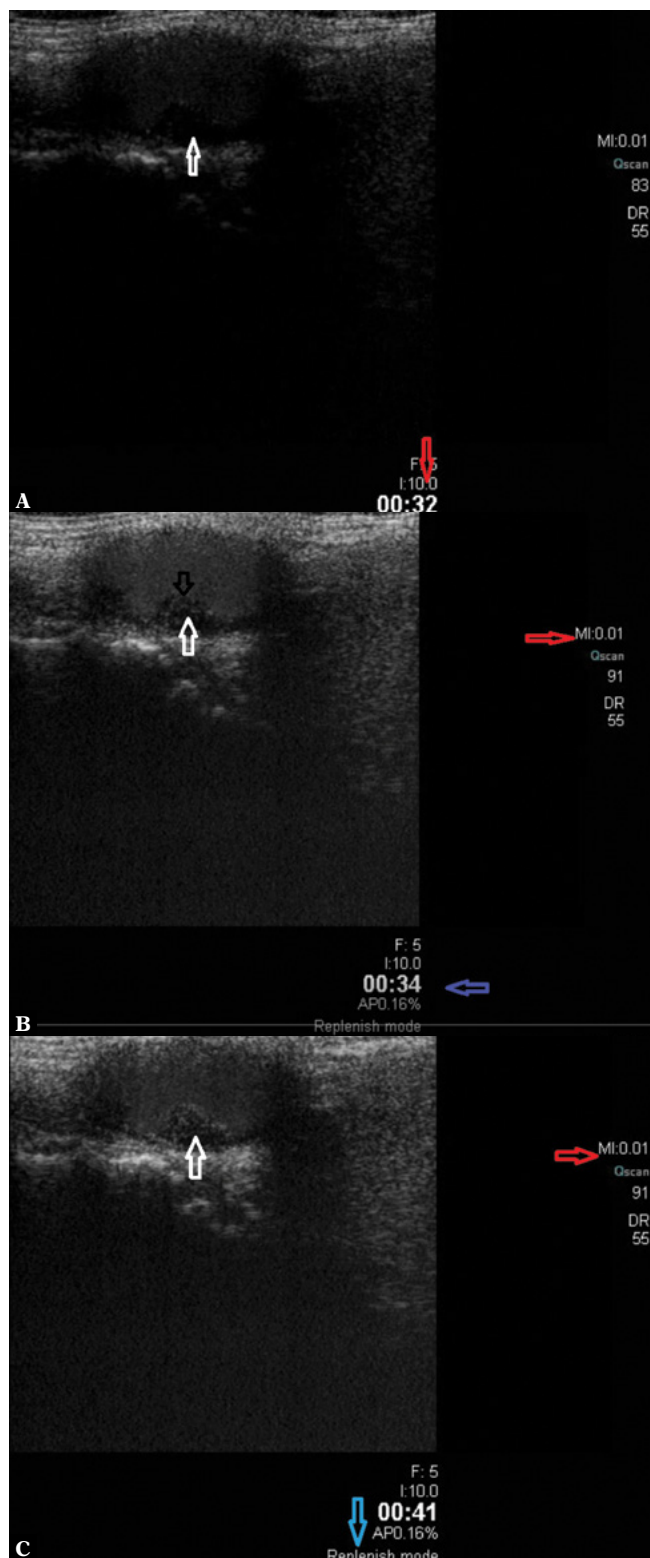
2. Klasyczna modyfikowana – podanie środka kontrastującego w sposób frakcjonowany. Należy podać połowę pojedynczej dawki w bolusie, przepłukać solą fizjologiczną, a następnie podać pozostałą ilość środka kontrastującego.

W systemie należy ustawić niski poziom MI (do 0,5). Metoda pozwala na dłuższe utrzymanie się mikrosfery środka kontrastującego w neowaskularyzowanej blaszce. Nie ma jednak możliwości oceny fazy *wash-out* (Ryc. 15). Ilość podawanego UEA to 8 ml we frakcjonowanym (jw.) podaniu.

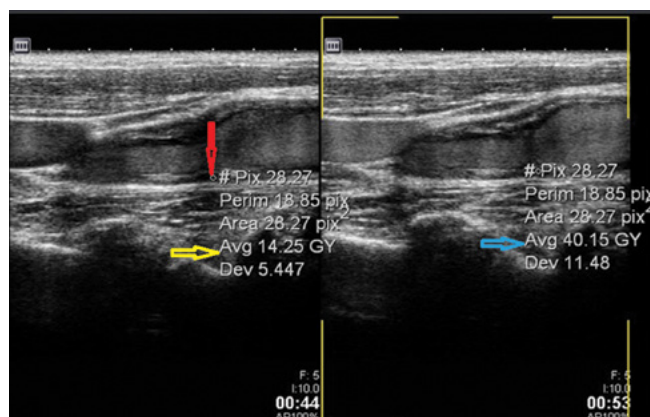
3. *Transient* – podanie środka kontrastującego w postaci bolusa, z przepłukaniem solą fizjologiczną.



Ryc. 16. Badanie CEUS metodą transient – widoczne echa środka kontrastującego w topografii blaszki miażdżycowej na tylnej ścianie naczynia, blaszka okrężna typu (klasy) III G-W/N. **A.** Czas: 33 s od podania. **B.** Czas: 111 s od podania UEA; strzałka czarna – obszar blaszki z echemi środka kontrastującego, strzałka niebieska – obraz metody, strzałka czerwona – MI (materiał własny)



Ryc. 17. Badanie CEUS metodą TMIP replenish-flash mode – widoczne echa środka kontrastującego w topografii blaszki miażdżycowej na tylnej ścianie naczynia, blaszka typu (klasy) I G-W/N. **A.** Przed podaniem impulsu PD. **B.** W czasie impulsu. **C.** Po podaniu impulsu PD; strzałka biała – blaszka miażdżycowa z echemi środka kontrastującego; strzałka czerwona – wartość MI w czasie badania; strzałka niebieska – oznaczenie metody (materiał własny)



Ryc. 18. Ocena zmiany wysycenia blaszki środkiem kontrastującym w skali GSM. Strzałka czerwona – ROI, strzałka żółta i niebieska – wartości w skali GSM (materiał własny)

Konieczne ustawienie systemu ultrasonograficznego z wysokimi ustawieniami indeksu mechanicznego. $MI > 1,2^{(31)}$ (wg innych to 0,8)⁽⁴⁵⁾. Metoda pozwala na rozbitcie mikrosfer bezpośrednio po ich dotarciu do badanego obszaru. W czasie badania, dzięki wyraźnie zwiększonej ekstynkcji ośrodka, można dokładniej ocenić granicę blaszka/światło naczynia. Metoda ta częściowo wykorzystuje zjawisko TMIP (Ryc. 16). Ilość podawanego UEA to min. 4 ml.

4. *Replenish mode, flash-mode* – podanie środka kontrastującego w powolnym wlewie, z następowym przepłukaniem solą fizjologiczną.

Konieczne jest ustawienie niskich parametrów indeksu mechanicznego ($MI < 0,4$). W chwili wypełnienia naczynia środkiem kontrastującym następuje użycie funkcji dopplera kolorowego – *replenish mode* (Ryc. 17). Metoda pozwala na kontrolowane rozbitcie powierzchni mikrosfer z uwolnieniem gazu, umożliwiające dokładne wypełnienie światła zarówno tętnic szyjnych, jak i naczyń rewaskularyzujących blaszkę miażdżycową. Metoda ta wykorzystuje zjawisko TMIP. Wynik badania można ocenić przy pomocy skali GSM⁽⁴⁶⁾. Skala ta prezentuje medianę częstości rozkładu tonalnego pikseli w zakresie od 0 (tony czarne) do 256 (tony białe). Wartościom najniższym odpowiada w USG obraz płynu (krew ma 0–5 w skali GSM). Wartościom najwyższym w obrazie USG odpowiadają tkanki lite (przydanka ma 180–200 w skali GSM)⁽⁴⁷⁾. Oceny wzmocnienia w fazie tętnicznej oraz w fazie *wash-out* dokonuje się przy pomocy tzw. długiej pętli – obserwacji badania w czasie co najmniej 240 s. Jako zmienną uznaje się różnicę co najmniej 20 j. GSM pomiędzy wartościami wysycenia blaszki przed podaniem środka kontrastującego i po nim. Ilość podawanego UEA wynosi min. 8 ml (Burns).

Ocena neowaskularyzacji blaszki miażdżycowej

W publikowanych dotychczas pracach badanie CEUS blaszek miażdżycowych oceniano na podstawie różnych protokołów. Najprostszą metodą oceny wypełnienia naczyń neowaskularyzujących blaszkę miażdżycową

jest proponowana przez Feinsteina⁽²⁶⁾ obserwacja pętli nagranych w czasie rejestracji badania. Najbardziej rozpowszechniony, polecany przez Iezzi i wsp.^(26,27), jest protokół uwzględniający badanie dynamiczne. Jest to obserwacja wysycenia ROI w czasie badania, w fazach *wash-in* i *wash-out*. Protokół ten uwzględnia fazę późną, rejestrowaną w czasie 6 min od momentu podania środka kontrastującego po użyciu opcji *flash-mode*, rozbiciu pęcherzyków środka kontrastującego przy pomocy impulsu dopplera mocy. Protokół ten wymaga ciągłej rejestracji badania na podstawie zegara programu CEUS, przypisanego do ustawienia w systemie ultrasonograficznym.

Protokół z późną fazą *wash-out*, z rejestrowaniem krzywej wymywania UEA pozwala na obserwację neowaskularyzowanych naczyń z uniknięciem artefaktów związanych z „bloomiנגiem” mikrosfer wymywanych z tętnic.

Podobnego protokołu użyto w badaniach Clevert i wsp. oraz Coli i wsp.^(25,30), gdzie oprócz badania z oceną subiektywną oceniano na podstawie pełnego zapisu badania z 280–360-sekundowej pętli.

Zdaniem autorów artykułu proponowany także przez Hoogi⁽⁴⁸⁾ protokół badania polegający na wielokrotnej ocenie wysycenia blaszki w zadanym ROI wydaje się dokładnie opisywać stopień unaczynienia blaszki miażdżycowej w czasie badania, zmniejszając nieco rolę subiektywnej oceny na korzyść obiektywizacji – z oceną wysycenia offline, za pomocą skali GSM (Ryc. 18).

Inną metodą obiektywizacji jest zaproponowana przez Akkus^(49,50) „punktowa” ocena wysycenia blaszki miażdżycowej w przewidywanych fazach tętniczej, żyłnej i miażdżycowej z zastosowaniem skali GSM (*gray-scale median analysis*).

Piśmiennictwo

1. Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Górna K: Zapadalność, śmiertelność i umieralność z powodu udarów mózgu – aktualne tendencje i prognozy na przyszłość. *Przeegl Epidemiol* 2010; 64: 439–442.
2. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1057–1062.
3. De Blois J, Stranden E, Jogestrand T, Henareh L, Agewall S: Echogenicity of the carotid intima-media complex and cardiovascular risk factors. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012; 32: 400–403.
4. Degnan AJ, Young VE, Gillard JH: Advances in noninvasive imaging for evaluating clinical risk and guiding therapy in carotid atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 37–53.
5. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ: Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1988; 29: 676–681.
6. Kawasaki M: An integrated backscatter ultrasound technique for the detection of coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Sensors (Basel)* 2015; 15: 979–994.
7. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–2075.
8. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, Kappelle LJ, Visseren FL, van der Graaf Y *et al.*: Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke* 2013; 44: 1002–1007.
9. Dweck MR, Fayad ZA: Multitarget Vulnerable Plaque Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10.
10. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R: Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1282–1292.
11. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD *et al.*: Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 941–955.
12. Virmani R, 2006.
13. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD: Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 349–356.
14. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A: Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 267–272.
15. Calcagno C, Robson PM, Ramachandran S, Mani V, Kotys-Traughber M, Cham M *et al.*: SHILO, a novel dual imaging approach for simultaneous HI-/Low temporal (Low-/Hi-spatial) resolution imaging for vascular

Podsumowanie

Obraz blaszki miażdżycowej w badaniu ultrasonograficznym pozwala wyciągnąć wnioski co do dalszych jej losów, a co ważniejsze – daje asumpt do rozważania dalszych losów pacjenta.

Warunkiem jednak jest stwierdzenie jednoznaczności wyników badania, tj. kompleksowa ocena sytuacji klinicznej i prawidłowa kwalifikacja do odpowiedniej grupy rokowniczej. Biorąc pod uwagę definicję miażdżycy jako procesu zmiennego, postępującego w czasie, z obrazem dynamicznego przechodzenia blaszki miażdżycowej od formy stabilnej do niestabilnej, należy bardzo ostrożnie oceniać bieżący obraz stanu chorobowego wraz z zagrażającymi bądź występującymi powikłaniami. Badanie ultrasonograficzne jest bowiem badaniem wybitnie subiektywnym, którego wynik zależy w znacznej mierze od doświadczenia badającego oraz jakości sprzętu, którym on dysponuje. Badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem środka kontrastującego (CEUS) pozwala obiektywnie stwierdzić obecność neowaskularyzacji – wykazując tym samym jednoznacznie obecność czynnego stanu zapalnego będącego nieodłączną cechą charakteryzującą blaszkę niestabilną (ranliwą). Obecne próby obiektywizacji CEUS z wykorzystaniem sztucznej inteligencji (*artificial intelligence*, AI) w przyszłości pozwolą na jednoznaczną ocenę stabilności blaszki miażdżycowej, a co za tym idzie – prawidłową ocenę zagrożenia CVA.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

- dynamic contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance: numerical simulations and feasibility in the carotid arteries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 42.
16. Carra G, Visonà A, Bonanome A, Lusiani L, Pesavento R, Bortolon M *et al.*: Carotid plaque morphology and cerebrovascular events. *Int Angiol*, 2003; 22: 284–289.
 17. Constantinides P: Overview of studies on regression of atherosclerosis. *Artery* 1981; 9: 30–43.
 18. Constantinides P: Cause of thrombosis in human atherosclerotic arteries. *Am J Cardiol* 1990; 66: 37G–40G.
 19. Di Stefano R, Felice F, Balbarini A: Angiogenesis as risk factor for plaque vulnerability. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1095–1106.
 20. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R *et al.*: Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110: 2843–2850.
 21. Marques JS, Pinto FJ: The vulnerable plaque: current concepts and future perspectives on coronary morphology, composition and wall stress imaging. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 101–110.
 22. Kolodgie FD, Narula J, Yuan C, Burke AP, Finn AV, Virmani R: Elimination of neangiogenesis for plaque stabilization: is there a role for local drug therapy? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2093–2101.
 23. Kashiwazaki D, Yoshimoto T, Mikami T, Muraki M, Fujimoto S, Abiko K *et al.*: Identification of high-risk carotid artery stenosis: motion of intraplaque contents detected using B-mode ultrasonography. *J Neurosurg* 2012; 117: 574–578.
 24. Lechareas S, Yanni AE, Golemati S, Chatziioannou A, Perrea D: Ultrasound and biochemical diagnostic tools for the characterization of vulnerable carotid atherosclerotic plaque. *Ultrasound Med Biol*, 2016; 42: 31–43.
 25. Clevert DA, Paprottka P, Sommer WH, Helck A, Reiser MF, Zengel P: The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013; 34: 204–212.
 26. Feinstein SB: Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 236–243.
 27. Iezzi R, Petrone G, Ferrante A, Lauriola L, Vincenzoni C, la Torre MF *et al.*: The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in visualizing atherosclerotic carotid plaque vulnerability: which injection protocol? Which scanning technique? *Eur J Radiol* 2015; 84: 865–871.
 28. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, West K, Moore D, Nicolaides A *et al.*: Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 118–125.
 29. Bokor D: Diagnostic efficacy of SonoVue. *Am J Cardiol* 2000; 86: 19G–24G.
 30. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, Marrocco-Trischitta, Melisurgo G, Mauriello A *et al.*: Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 223–230.
 31. Droste DW: Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound in neurosonology. *Eur Neurol* 2008; 59 Suppl 1: 2–8.
 32. Fürst G, Sitzer M, Hofer M, Steinmetz H, Hackländer T, Mödder U: [Contrast-enhanced color-coded duplex ultrasound of high grade carotid stenoses]. *Ultraschall Med* 1995; 16: 140–144.
 33. Shah F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M *et al.*: Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med* 2007; 12: 291–297.
 34. Tremblay-Darveau C, Sheeran PS, Vu CK, Williams R, Zhang Z, Bruce M *et al.*: The role of microbubble echo phase lag in multipulse contrast-enhanced ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2018; 65: 1389–1401.
 35. van Gils MJ, Vukadinovic D, van Dijk AC, Dippel DW, Niessen WJ, van der Lugt: Carotid atherosclerotic plaque progression and change in plaque composition over time: a 5-year follow-up study using serial CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1267–1273.
 36. Varetto G, Gibello L, Castagno C, Quaglino S, Ripepi M, Benintende E *et al.*: Use of contrast-enhanced ultrasound in carotid atherosclerotic disease: limits and perspectives. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 293163.
 37. Averkiou MA, Bruce MF, Powers JE, Sheeran PS, Burns PN: Imaging methods for ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2020; 46: 498–517.
 38. Rafailidis V, Chrysosgonidis I, Xerras C, Nicolau I, Tegos T, Kouskouras K *et al.*: A comparative study of color Doppler imaging and contrast-enhanced ultrasound for the detection of ulceration in patients with carotid atherosclerotic disease. *Eur Radiol* 2019; 29: 2137–2145.
 39. Rafailidis V, Huang DY, Yusuf GT, Sidhu PS: General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography* 2020; 39: 22–42.
 40. Artas H, Okcesiz I: Three-dimensional ultrasonographic evaluation of carotid artery plaque surface irregularity. *Arch Med Sci* 2020; 16: 58–65.
 41. Calogero E, Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Ghiadoni L, Di Stefano R *et al.*: Three-dimensional echographic evaluation of carotid artery disease. *J Cardiovasc Echogr* 2018; 28: 218–227.
 42. Rafailidis V, Chrysosgonidis I, Tegos T, Kouskouras K, Charitanti-Kouridou A: Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging* 2017; 8: 213–225.
 43. Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Kitaguchi M, Kaga S *et al.*: Sonographic detection of abnormal plaque motion of the carotid artery: its usefulness in diagnosing high-risk lesions ranging from plaque rupture to ulcer formation. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 358–364.
 44. Ohyama H, Mizushige K, Takahashi T, Hosomi N, Kohno M: Plaque rupture on the carotid artery observed by Doppler ultrasonography – a case report. *Angiology* 2001; 52: 867–869.
 45. Rübenthaler J, Reiser M, Clevert DA: Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography* 2016; 35: 289–301.
 46. Jashari F, Ibrahim P, Johansson E, Grönlund C, Wester P, Henein MY: Carotid IM-GSM is better than IMT for identifying patients with multiple arterial disease. *Scand Cardiovasc J* 2018; 52: 93–99.
 47. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G *et al.*: Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* 2005; 36: 741–745.
 48. Hoogi A, Adam D, Hoffman A, Kerner H, Reisner S, Gaitini D: Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 431–436.
 49. Akkus Z, Hoogi A, Renaud G, van den Oord AC, Ten Kate GL, Schinkel AF *et al.*: New quantification methods for carotid intra-plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 25–36.
 50. Akkus Z, van Burken G, van den Oord, Schinkel AF, de Jong N, van der Steen AF *et al.*: Carotid intraplaque neovascularization quantification software (CINQS). *IEEE J Biomed Health Inform* 2015; 19: 332–338.