



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**



***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

***" Η συμβολή της υπερηχογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση μετά από stenting των  
καρωτίδων "***

υπό

**ΓΕΩΡΓΙΟ Α. ΔΗΜΟΥ**

Ειδικευόμενου Ακτινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Υπερηχογραφική λειτουργική απεικόνιση για  
την πρόληψη και διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2025

**Επιβλέπων:** *Κωνσταντίνος Γ. Μουλακάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας*

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. *Κωνσταντίνος Γ. Μουλακάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας (Επιβλέπων)*
2. *Ιωάννης Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*
3. *Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

The Role of Ultrasound Imaging in Monitoring Carotid Arteries Following Stenting

## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| Περίληψη .....                                               | Σελίδα 4  |
| Abstract .....                                               | Σελίδα 5  |
| Συνοτμεύσεις .....                                           | Σελίδα 6  |
| Σκοπός - Μεθοδολογία .....                                   | Σελίδα 7  |
| Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή .....                                   | Σελίδα 8  |
| Κεφάλαιο 1.1: Ανατομία.....                                  | Σελίδα 8  |
| Κεφάλαιο 1.2: Καρωτιδική Αποφρακτική Νόσος.....              | Σελίδα 9  |
| Κεφάλαιο 1.3: Υπέρηχος.....                                  | Σελίδα 10 |
| Κεφάλαιο 1.4: Θεραπευτικές προσεγγίσεις .....                | Σελίδα 15 |
| Κεφάλαιο 1.4.1: Ενδαγγειακή Επαναιμάτωση με stent (CAS)..... | Σελίδα 17 |
| Κεφάλαιο 1.4.2: Είδη ενδοπροθέσεων.....                      | Σελίδα 18 |
| Κεφάλαιο 1.4.3: Επιπλοκές CAS .....                          | Σελίδα 19 |
| Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα.....                                | Σελίδα 23 |
| Κεφάλαιο 2.1:Υπερηχογραφικός έλεγχος επαναστένωσης.....      | Σελίδα 23 |
| Κεφάλαιο 2.2:Παράγοντες ανάπτυξης επαναστένωσης.....         | Σελίδα 27 |
| Κεφάλαιο 3: Συζήτηση.....                                    | Σελίδα 30 |
| Συμπεράσματα.....                                            | Σελίδα 32 |
| Βιβλιογραφία .....                                           | Σελίδα 33 |

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον αξιότιμο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κύριο Αθανάσιο Γιαννούκα, για την ευκαιρία που μου προσέφερε να συμμετάσχω σε αυτό το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών. Η συμβολή του υπήρξε καθοριστική στην εμβάθυνση των γνώσεών μου στον τομέα της υπερηχογραφικής μελέτης των αγγειακών παθήσεων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κύριο Κωνσταντίνο Μουλακάκη, Αναπληρωτή Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, για την εξαιρετική συνεργασία, την καθοδήγηση και την πολύτιμη υποστήριξή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους διακεκριμένους διδάσκοντες του προγράμματος για τη γενναιόδωρη προσφορά των γνώσεών τους, που υπήρξε πηγή έμπνευσης και εξέλιξης για εμένα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους οικείους μου και την οικογένειά μου για την αμέριστη στήριξη, την ενθάρρυνση και την αγάπη τους, που αποτέλεσαν κινητήριο δύναμη για την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η αθηρωματική νόσος των καρωτίδων, και ιδιαίτερα η στένωση των έσω καρωτίδων, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχει διεκπεραιώσει τις τελευταίες δεκαετίες εκτενείς μελέτες, με στόχο την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, την ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων διάγνωσης και την αξιολόγηση σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τα τελευταία χρόνια, η διαδερμική αγγειοπλαστική καρωτίδων με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (Carotid Artery Stenting - CAS) έχει αναδειχθεί ως μια εναλλακτική και ασφαλής θεραπευτική μέθοδος έναντι της κλασικής ενδαρτηρεκτομής καρωτίδων (Carotid Endarterectomy - CEA), ειδικά για ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler, ως μία μη επεμβατική, αξιόπιστη και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος απεικόνισης, χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως κατέχοντας πρωτεύοντα ρόλο τόσο για την διάγνωση της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων όσο και για την ανάδειξη επιπλοκών μετά την ενδαγγειακή παρέμβαση.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων όπως το PubMed-Medline, το Scopus και το Google Scholar, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά, όπως έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, CAS, παρακολούθηση και κριτήρια επαναστένωσης, με σκοπό την απομόνωση των πληρέστερων και πιο πρόσφατων δεδομένων σχετικά με την χρήση της υπερηχογραφίας μετά από CAS. Συνολικά εξετάστηκαν 87 επιστημονικά άρθρα.

**Αποτελέσματα/Συζήτηση:** Η χρήση του έγχρωμου Doppler για την παρακολούθηση ασθενών μετά από stenting καρωτίδων, αποτελεί μία μη επεμβατική αξιόπιστη μέθοδο, που δύναται να αναδείξει τόσο πρώιμες επιπλοκές όσο και το βαθμό επαναστένωσης, συμβάλλοντας στην λήψη σημαντικών θεραπευτικών αποφάσεων. Λόγω του χαμηλού κόστους και της υψηλής ευαισθησίας, παραμένει η μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από CAS. Ωστόσο, λόγω της ετερογένειας των τρεχόντων ερευνητικών δεδομένων στην βιβλιογραφία, προκύπτει η αναγκαιότητα θέσπισης καθολικά αποδεκτών κριτηρίων επαναστένωσης.

**Λέξεις-κλειδιά:** έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, στένωση καρωτίδων, CAS, παρακολούθηση μετεπεμβατικά, κριτήρια επαναστένωσης

## **Abstract**

**Introduction:** Carotid atherosclerotic disease, and particularly internal carotid artery stenosis, constitutes one of the most significant risk factors for the occurrence of cerebrovascular accidents (CVAs). Over the past decades, the global scientific community has conducted extensive research aiming to understand the pathophysiology of the disease, develop effective diagnostic methods, and evaluate modern therapeutic approaches. In recent years, carotid artery stenting (CAS) has emerged as an alternative and safe therapeutic method compared to traditional carotid endarterectomy (CEA), especially for patients considered high-risk for open surgical procedures. Color Doppler ultrasound, as a non-invasive, reliable, and widely available imaging method, is now extensively used, having a primary role both in diagnosing carotid atherosclerotic disease and in detecting complications following endovascular intervention.

**Methodology:** A literature review was conducted across multiple databases, including PubMed-Medline, Scopus, and Google Scholar, using keywords such as color Doppler ultrasound, CAS, follow-up, and restenosis criteria, aiming to isolate the most comprehensive and recent data regarding the use of ultrasound after CAS. In total, 87 scientific articles were reviewed.

**Results/Discussion:** The use of color Doppler ultrasound for the follow-up of patients after carotid artery stenting is a non-invasive and reliable method capable of identifying both early complications and the degree of restenosis, contributing to critical therapeutic decision-making. Due to its low cost and high sensitivity, it remains the method of choice for monitoring patients post-CAS. However, due to the heterogeneity of current research data in the literature, the necessity arises for the establishment of universally accepted criteria for restenosis.

**Keywords:** color Doppler ultrasound, carotid stenosis, CAS, post-procedural follow-up, restenosis criteria

## Συντομεύσεις

AEE = Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

TIA= Transient Ischemic Attack

CVA= cerebrovascular accident

CAS= Carotid Artery Stenting

ESVS= European Society of Vascular Surgery

GSM= Gray Scale Median

IMT= Intima-media thickness

CPD= Cerebral Protection Devices

DUS= Doppler Ultrasound

PSV= Peak Systolic Velocity

CCA= Common Carotid Artery

ISR= Intrastent Restenosis

EDV= End Diastolic Velocity

ICA= Internal Carotid Artery

U/S= Ultrasound

DSA= Digital Subtraction Angiography

CTA= Computerized Tomographic  
Arteriography

MRA= Magnetic Resonance Angiography

CEUS = Contrast Enhanced Ultrasound

PSV = Peak Systolic Velocity

EDV = End-diastolic Velocity

EPD = Embolic Protection Devices

TR-CAS = Trans-radial Carotid Stenting

TCAR = Transcarotid Artery  
Revascularization

ACST = Acute Carotid Stent Thrombosis

DLS = Dual-Layer Stent

DSA = Digital Subtraction Angiography

## **Σκοπός – Μεθοδολογία**

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στον ρόλο του υπερηχογραφήματος Doppler στην παρακολούθηση ασθενών μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στις καρωτίδες (stenting). Για την επίτευξη αυτού του στόχου, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, με ανάλυση και αξιολόγηση πρόσφατων, σχετικών επιστημονικών ερευνών και άρθρων.

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε βάσεις δεδομένων, όπως το PubMed-Medline, το Scopus και το Google Scholar, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά, όπως έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, στένωση καρωτίδων, CAS, παρακολούθηση μετεπεμβατικά, κριτήρια διάγνωσης, κριτήρια επαναστένωσης, επιπλοκές CAS.

Συνολικά εξετάστηκαν περίπου 87 επιστημονικές πηγές και ενσωματώθηκαν στην μελέτη, για να αναδείξουν τον ρόλο του Doppler ως εργαλείο παρακολούθησης της εξέλιξης της καρωτιδικής στένωσης μετά από ενδαγγειακή αποκατάσταση, των λοιπών επιπλοκών αλλά και τον ρόλο του στην πρόληψη εμφάνισής τους.

## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

### 1.1 Ανατομία

Η κοινή καρωτίδα αρτηρία αποτελεί έναν βασικό αρτηριακό κλάδο που παρέχει αίμα στην κεφαλή και στον τράχηλο. Η δεξιά κοινή καρωτίδα εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία, ενώ η αριστερή προέρχεται απευθείας από το αορτικό τόξο, με αποτέλεσμα η δεύτερη να είναι συχνότερα μεγαλύτερη σε μέγεθος, καθώς αποτελείται όχι μόνο από τραχηλική αλλά και ενδοθωρακική μοίρα.

Η τραχηλική πορεία της κοινής καρωτίδας αμφοτερόπλευρα ξεκινά από το ύψος της στερνοκλειδικής διάρθρωσης και κινείται σχεδόν κατακόρυφα προς τα πάνω, πίσω από τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Στη συνέχεια, εισέρχεται στο καρωτιδικό τρίγωνο, όπου βρίσκεται ο διχασμός της καρωτίδας, στο ύψος του άνω χείλους του θυρεοειδούς χόνδρου (περίπου στο ύψος του A4 σπονδύλου). Στο σημείο αυτό, η κοινή καρωτίδα διχάζεται σε δύο κλάδους: την έσω και την έξω καρωτίδα. Στη θέση του διχασμού παρατηρείται διεύρυνση του αυλού της καρωτίδας, που ονομάζεται καρωτιδικός κόλπος, ο οποίος συχνά επεκτείνεται και στο αρχικό τμήμα της έσω καρωτίδας.

Η έξω καρωτίδα ανέρχεται μέσα στο καρωτιδικό τρίγωνο μέχρι το κάτω χείλος του σώματος της κάτω γνάθου, όπου συνεχίζει παράλληλα με το οπίσθιο χείλος του κλάδου της κάτω γνάθου και διεισδύει στην παρωτίδα. Στο επίπεδο του αυχένα της κονδυλοειδούς απόφυσης της κάτω γνάθου, η έξω καρωτίδα διακλαδίζεται στους δύο τελικούς κλάδους της: την έσω γναθιαία και την επιπολής κροταφική αρτηρία, οι οποίοι παρέχουν αίμα σε διάφορες περιοχές του προσώπου και του τράχηλου.

Η έσω καρωτίδα ανέρχεται προς την βάση του κρανίου, ακολουθώντας την συνέχεια της πορεία κοινής καρωτίδας στα πλάγια του τράχηλου. Εισέρχεται στο κρανίο μέσω του καρωτιδικού σωλήνα, διέρχεται από τη σκληρή μήνιγγα και συνεχίζει μέσω του σηραγγώδους κόλπου στην καρωτιδική αύλακα του σφηνοειδούς οστού. Στη συνέχεια, η έσω καρωτίδα διακλαδίζεται στην μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, που συνεισφέρουν στον κύκλο του Willis, έναν κλειστό αρτηριακό δακτύλιο στη βάση του εγκεφάλου, ο οποίος επιτρέπει την αλληλοεπικάλυψη της αιμάτωσης του εγκεφάλου και παρέχει εναλλακτικές οδούς σε περίπτωση απόφραξης ή στένωσης αρτηριών ετερόπλευρα. [1,2]

## **1.2 Καρωτιδική Αποφρακτική Νόσος**

Η παθογένεια της καρωτιδικής νόσου περιλαμβάνει συσσώρευση λιπιδίων, ινώδους ιστού και φλεγμονωδών κυττάρων στο έσω τοίχωμα του αγγείου, οδηγώντας σε σχηματισμό πλάκας. Κυριότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή βλάβη αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οποίοι προάγουν τη συσσώρευση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), οι οποίες υπόκεινται σε οξειδωτικό stress και προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση. Απώτερο αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας και στένωσης του αυλού που μπορεί να προκαλούν αιμοδυναμικά σημαντική στένωση. Ανάλογα με τη σύστασή της, μία ασταθής πλάκα μπορεί να ραγεί δημιουργώντας έμβολα που ανέρχονται στον εγκέφαλο, προκαλώντας το ισχαιμικό επεισόδιο. Η φλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στον σχηματισμό των πλακών όσο και στην αποσταθεροποίηση αυτών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρωτιδικής νόσου εμφανίζουν ευρύ φάσμα από ασυμπτωματική έως σημαντικά νευρολογικά ελλείμματα. Σε πρώιμα στάδια, συχνότερα είναι ασυμπτωματική. Όταν υπάρχει, η συμπτωματολογία των ασθενών αυτών εξαρτάται από το τμήμα του εγκεφαλικού παρεγχύματος που ισχαιμεί. Τα περισσότερα εμβολικά επεισόδια εντοπίζονται στην μέση εγκεφαλική αρτηρία και προκαλούν τυπικά ημισφαιρικά συμπτώματα, με διαταραχές αισθητικότητας ή κινητικότητας, όπως ημιπάρεση, υπαισθησία ετερόπλευρα, πτώση γωνίας στόματος, δυσαρθρία κ.α. Σημαντική είναι η διάκριση μεταξύ της κεντρικής ζώνης νέκρωσης (umbra) και της περιφερικής ζώνης νέκρωσης (penumbra) μέσω της χρήση τεχνικών perfusion σε αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο, καθώς στη δεύτερη η ισχαιμία μπορεί να αποκατασταθεί μέσω παράπλευρης κυκλοφορίας ή θεραπευτικών χειρισμών. Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από νευρολογική συμπτωματολογία λόγω ελάττωσης της εγκεφαλικής παροχής αίματος όπως διαταραχές ομιλίας, διαταραχές όρασης και μυϊκή αδυναμία, ωστόσο αποδράμουν εντός 24 ωρών. Αποτελούν σημαντικό παράγοντα για μελλοντικά ΑΕΕ. [3,4,5]

Η ενδαρτηρεκτομή (CEA) και η διαδερμική αγγειοπλαστική καρωτίδων με τοποθέτηση stent (CAS) αποτελούν ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της στένωσης των καρωτίδων. Οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση είναι ο βαθμός της στένωσης και η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων. [6,7,8]

### **1.3 Υπέρηχος**

Το πρωτόκολλο της υπερηχογραφικής εξέτασης των καρωτίδων περιλαμβάνει δύο δυνατές θέσεις του εξεταστή σε σχέση με τον ασθενή, η μία πάνω από το κεφάλι του ασθενή και η δεύτερη στα πλάγια αυτού. Ιδανική θέση του εξεταζόμενου περιλαμβάνει χαλαρή θέση του τραχήλου και κλίση περίπου 45° αντίθετα με την εξεταζόμενη αρτηρία. [9]. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των καρωτίδων αποτελεί μία μη επεμβατική και ευρέως διαθέσιμη μέθοδο για την διερεύνηση της αθηρωματικής νόσου. Όλοι οι ασθενείς ύποπτοι για καρωτιδική στένωση πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογραφικό έλεγχο σαν απεικονιστική μέθοδο πρώτης γραμμής. [5]

Ένα πρώιμο εύρημα της αθηροσκληρυνσης αποτελεί η υπερτροφία του έσω-μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος (intima-media thickness - IMT), που μπορεί να εκτιμηθεί αξιόπιστα με την δισδιάστατη κλίμακα (B-mode) των υπερήχων. Επιπλέον εκτιμάται η παρουσία αθηρωματικών πλακών, η εντόπισή τους και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους. [9]

Σύμφωνα με την συναίνεση του Mannheim για το καρωτιδικό IMT και την αθηρωματική πλάκα, προκύπτουν οι ορισμοί:

1. «Το IMT είναι ένα μοτίβο διπλής γραμμής που απεικονίζεται με υπερηχογραφία και στα δύο τοιχώματα των κοινών καρωτίδων σε μια επιμήκη εικόνα. Διαμορφώνεται από δύο ανατομικά όρια, τη διεπιφάνεια μέσου χιτώνα – κοιλότητας και την διεπιφάνεια έσω χιτώνα – αυλού».
2. «Πλάκα αποτελεί μία εστιακή δομή που προβάλλει στον αγγειακό αυλό τουλάχιστον 0,5χιλ ή 50% της παρακείμενης τιμής IMT, ή παρουσία IMT >1,5χιλ.» [10]

Υπερτροφία του έσω-μέσου χιτώνα >0,9χιλ αποτελεί δείκτη αθηροσκληρυντικής νόσου και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, ανεξάρτητα από την παρουσία λοιπών καρδιαγγειακών επιβαρυντικών παραγόντων. Η παρουσία αθηρωματικών πλακών έχει υψηλή ανεξάρτητη προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά συμβάματα. [11]

Τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας που μελετώνται με B-mode περιλαμβάνουν την ηχογένειά της, την μορφολογία της ενδοαυλικής επιφάνειάς της καθώς και το μέγεθος της και παρατίθενται στον Πίνακα 1. [12]

| Χαρακτηριστικά Πλάκας          | Ορισμός                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ετερογενής ηχοδομή             | Μίγμα υποηχοϊκών, ισοηχοϊκών και υπερηχοϊκών βλαβών και/ή ετερογένεια σε τιμές Gray-Scale-Median με μίγμα υπερηχοϊκών, υποηχοϊκών και ισοηχοϊκών βλαβών. |
| IPM (ενδοπλακώδης κινητή μάζα) | Παρουσία κινητών στοιχείων εντός της πλάκας ή στην επιφάνεια της πλάκας.                                                                                 |
| Ακανόνιστη επιφάνεια           | Ακανόνιστη επιφάνεια πλάκας με κοιλότητες μικρότερες από 2 mm σε βάθος.                                                                                  |
| Ηχογένεια πλάκας               | Τύπος I, ομοιόμορφα ανηχοϊκή ή Τύπος II, κυρίως υποηχοϊκή ή ανηχοϊκή με λιγότερο από 50% ηχογενείς περιοχές ή τιμή Gray-Scale-Median κάτω από 30.        |
| Νεοαγγείωση πλάκας             | Ενίσχυση πλάκας με χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού ή περιοχές ενδοπλακώδους σήματος Doppler ή σήμα power Doppler συμβατό με νεοαγγείωση.                  |
| Έλκος                          | Κοιλότητα στην επιφάνεια της πλάκας με μέγεθος 2 mm ή περισσότερο ή κοίλωμα με ηχογενή γραμμή στη βάση της πλάκας.                                       |
| Σύνθετη πλάκα                  | Οποιοδήποτε από τα παραπάνω χαρακτηριστικά απεικόνισης                                                                                                   |

(Πίνακας 1. Ανατύπωση από Brinjikji, W., Rabinstein, A. A., Lanzino, G., et al. (2015).

Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques. Cerebrovasc Dis, 40(3–4), 165–174)

Οι αθηρωματικές πλάκες αποτελούν τόσο σταθερές όσο και ασταθείς βλάβες. Η σύσταση των ασταθών πλακών, συμπεριλαμβανομένου της παρουσίας πυρήνα λιπιδίων, την αιμορραγία εντός της πλάκας και την ανώμαλη ινώδη κάψα, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνιση ΑΕΕ. Η μη σημαντική στένωση των καρωτίδων μπορεί να προκαλέσει συμπτωματολογία στα πλαίσια υποάρδευσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω προοδευτικής επιδείνωσης και μη επαρκή παράπλευρη παροχή αίματος, αλλά και ανάλογα με την σύσταση της πλάκας, εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια λόγω απελευθέρωσης νεκρωτικού υλικού από το εσωτερικό της σε περιπτώσεις ρήξης. Η παρουσία υποηχοϊκών πλακών φαίνεται να σχετίζεται με εγκεφαλικά συμβάματα ανεξάρτητα με τον βαθμό στένωσης. [13,14]

Ανάλογα με την ηχογένειά της, που αντικατοπτρίζει την σύστασή της σε λιπίδια και την παρουσία επασβεστώσεων, χαρακτηρίζεται ως ηχογενής, ισο-ηχογενής, υποηχοϊκή και ετερογενής. Σύμφωνα με την ταξινόμηση Gray-Weale και την ταξινόμηση Νικολαΐδη-Γερουλάκου αναγνωρίζονται πέντε τύποι πλάκας, ενώ νέα συστήματα ταξινόμησης έχουν προταθεί όπως τα Plaque-RADS . Παρότι η ακριβής συσχέτιση της χαμηλής ηχογένειας των ασταθών πλακών με την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χαμηλής ηχογένειας και φλεγμονωδών διεργασιών που συμβάλλουν στην αποσταθεροποίησή της, με τα μακροφάγα να παίζουν σημαντικό ρόλο. Χαρακτηριστικά ενδεικτικά αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας αποτελούν ο μεγάλος, πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας, η αιμορραγία εντός της πλάκας και λέπτυνση της ινώδους κάψας στην ενδοαυλική επιφάνεια της πλάκας. [15,16,17,18]

Παράλληλα, η μελέτη CREST ανέδειξε ότι τα περιεπεμβατικά ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά από το CAS, σε ασθενείς των οποίων το μήκος της βλάβης ήταν >13 χιλ και υπήρχαν διαδοχικές αλλοιώσεις που επεκτείνονταν απομακρυσμένα από τη κύρια εστία στένωσης. [19]

Μία άλλη τεχνική για τον υπολογισμό του συνολικού όγκου της αθηρωματικής πλάκας και των μορφολογικών της χαρακτηριστικών είναι η τρισδιάστατη (3D) υπερηχογραφία. Η 3D υπερηχογραφία έχει αποδειχθεί περισσότερο ευαίσθητη για την αξιολόγηση της προόδου της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου συγκριτικά με τον IMT. [20]

Η νεοαγγείωση της αθηρωματικής πλάκας, που μπορεί να ελεγχθεί μόνο με μηχανήματα υπερήχων τελευταίας τεχνολογίας, φαίνεται να σχετίζεται με αστάθεια και αγγειακή υποξία. Στα συμβατικά μηχανήματα υπερήχων, η χαμηλών ταχυτήτων ροή σε αυτά τα νεόδητα αγγεία συνήθως δεν είναι δυνατόν να εντοπιστεί. [21]

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με τη χρήση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας (CEUS) κερδίζει συνεχώς έδαφος ως μία χρήσιμη μέθοδος που ενισχύει την ικανότητα των υπερήχων για την απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος. Τα σκιαγραφικά των υπερήχων αποτελούνται από σταθερές μικροφουσαλίδες 1-8 μικροχιλιοστών που διαθλούν την υπερηχογραφική δέσμη. Παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την νεοαγγείωση των αθηρωματικών πλακών και διαγιγνώσκει ελκωτικές βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα με μεγαλύτερη ακρίβεια από τον συμβατικό υπέρηχο. [22]

Η Superb Microvascular Imaging (SMI) αποτελεί μία νέα υπερηχογραφική τεχνολογία αγγειακής απεικόνισης, που καθιστά δυνατό τον έλεγχο αιματικής ροής χαμηλών ταχυτήτων και μικροαγγείωσης. Μέσω πολύπλοκων αλγορίθμων, παρέχει την δυνατότητα απεικόνισης αγγειακών δομών και των κλάδων τους που έως τώρα ήταν δυνατόν να αναδείξει μόνο ο CEUS, χωρίς την ανάγκη για χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. [23]

Η καταγραφή των στοιχείων αυτών στον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη και περαιτέρω θεραπεία. [24]

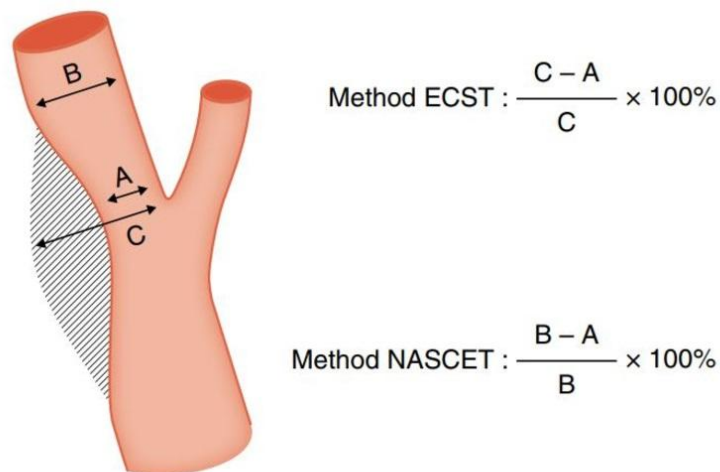
### **Υπερηχοτομογραφία Doppler (DUS)**

Ένα ακόμη σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της καρωτιδικής αποφρακτικής νόσου αποτελεί το Doppler υπερηχογράφημα, στο οποίο αναδεικνύονται διαταραχές της αιματικής ροής. Η συνήθης φυσιολογική ταχύτητα της ροής του αίματος στην κοινή καρωτίδα αρτηρία είναι 30-40cm/sec. Δεδομένου πως η αιματική ροή εντός του αγγείου είναι συνεχής, σε περιοχές στένωσης αναγνωρίζεται αύξηση ταχύτητα ροής και με την έγχρωμη απεικόνιση περιοχές aliasing και αλλαγής του χρώματος, που αντανακλά τη τυρβώδη ροή στο αγγείο.

Αρχικά γίνεται ο εντοπισμός τέτοιων περιοχών και στην συνέχεια εκτιμάται η ακριβής ταχύτητα ροής με την χρήση του Doppler παλμικού κύματος. Σε αυτή την τεχνική, η μέτρηση της ταχύτητας γίνεται με την χρήση ενός μικρού όγκου δείγματος στο κέντρο του αγγείου στο σημείο της στένωσης. Η μέγιστη αύξηση των ταχυτήτων ανευρίσκεται στο σημείο ή αμέσως περιφερικότερα της μέγιστης ανατομικής στένωσης. Η βέλτιστη ρύθμιση των τεχνικών παραμέτρων του υπερηχογράφου

είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις που δεν αναδεικνύεται αγγειακή ροή σε κάποιο σημείο στένωσης, για να διαφοροδιαγνωστεί η πλήρης απόφραξη αυτού από την πολύ μεγάλου βαθμού στένωση (near occlusion). [25,26]

Ο υπολογισμός της ανατομικής στένωσης έχει εδραιωθεί να μετράται σύμφωνα με δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, την NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) και την ECST (European Carotid Surgery Trial), με διαφορετικές τεχνικές. Στην μελέτη NASCET η στένωση υπολογίζεται μετρώντας την διάμετρο του αμέσως περιφερικότερου τμήματος της έσω καρωτίδας από την μέγιστη στένωση καθώς και το εύρος του αυλού στο οποίο αναγνωρίζεται αιματική ροή στο σημείο της μέγιστης στένωσης. Στην μελέτη ECST, ο υπολογισμός της στένωσης γίνεται μετρώντας το συνολικό εύρος του αυλού και την διάμετρο του υπολειπόμενου αυλού στο σημείο της μέγιστης στένωσης, όπως παρατίθεται στην Εικόνα 1. [27,28]



(Εικόνα 1 Ανατύπωση από Bradac, G. (2011). Cerebral angiography. Springer-Verlag Berlin Heidelberg)

Παρότι ο υπολογισμός της ανατομικής στένωσης δίνει δομικές πληροφορίες για την κατάσταση του αγγείου, ο έλεγχος με Doppler παρέχει πληροφορίες για τις αιμοδυναμικές μεταβολές στο σημείο της στένωσης που επηρεάζουν την αιματική ροή περιφερικότερα. Μία σημαντική ανατομική στένωση μπορεί να μην επηρεάζει την ταχύτητα της αιματικής ροής λόγω αντιρροπιστικής παράπλευρης αγγείωσης, αλλά μία όχι μεγάλου βαθμού ανατομική στένωση να οδηγεί σε σημαντικές αιμοδυναμικές

διαταραχές λόγω έντονης τυρβώδους ροής. Οι μετρήσεις για τον υπολογισμό της στένωσης στο Doppler περιλαμβάνουν την μέγιστη συστολική ταχύτητα (PSV) και την τελοδιαστολική ταχύτητα (EDV) τόσο στο σημείο της στένωσης στην έσω καρωτίδα αλλά και στο περιφερικό τμήμα της κοινής καρωτίδας, περίπου δύο εκατοστά κεντρικότερα του διχασμού της.

Εκτενώς στην βιβλιογραφία ως βέλτιστος δείκτης υπολογισμού της καρωτιδικής στένωσης αναγνωρίζεται ο λόγος ταχυτήτων στην κοινή και έσω καρωτίδα, ελαχιστοποιώντας τεχνικά σφάλματα που μπορεί να προκύψουν από την μέτρηση της ταχύτητας μόνο στο σημείο μέγιστης στένωσης, όπως για παράδειγμα οι μεταβολές στην συστηματική αρτηριακή πίεση του εξεταζόμενου. [29] Τα ισχύοντα αιμοδυναμικά κριτήρια στένωσης με το Doppler παρατίθενται στην **Εικόνα 2**.

| Angiographic diameter stenosis |       | Duplex velocity criteria  |                           |                                              |                                              |                                        |
|--------------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|
| N (%)                          | E (%) | PSV <sub>IC</sub> (19,20) | EDV <sub>IC</sub> (18-20) | PSV <sub>IC</sub> /PSV <sub>CC</sub> (21-23) | PSV <sub>IC</sub> /EDV <sub>CC</sub> (24,25) | EDV <sub>IC</sub> /EDV <sub>CC</sub> * |
| 12                             | 50    | <120                      | <40                       | <1.5                                         | <7                                           |                                        |
| 30                             | 60    |                           |                           |                                              |                                              | <2.6                                   |
| 47                             | 70    | 120-150                   | 40-80                     | 1.5-2                                        | 7-10                                         |                                        |
| 60                             | 77    |                           | 80-130                    | 2-3.2                                        |                                              |                                        |
| 65                             | 80    | 150-250                   |                           |                                              |                                              |                                        |
| 70                             | 83    |                           | >130                      | 3.2-4                                        | 10-20                                        | 2.6-5.5                                |
| 82                             | 90    | >250                      |                           | >4                                           | 20-30                                        |                                        |
| 90                             | 95    |                           |                           |                                              | >30                                          | >5.5                                   |
| 99                             | 99    |                           |                           | Trickly flow                                 |                                              |                                        |

Published with permission from 5. Minimum false positive and false negative tests. N, NASCET; E, ECST; PSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; IC, internal carotid; CC, common carotid.

\* Baker JD. Standardized imaging and Doppler criteria for cerebrovascular diagnosis using duplex sonography. Presented at AIUM, Las Vegas, NV, 1986.

(**Εικόνα 2** Ανατύπωση από Walker, J., & Naylor, A. (2006). Ultrasound-Based Measurement of Carotid Stenosis >70%: UK Audit. Eur J Vasc Endovasc Surg, 31(5), 487-490)

## 1.4 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Όπως οι λοιπές παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, η προσαρμογή του τρόπου ζωής μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο συμβαμάτων που σχετίζονται με την αποφρακτική νόσο των καρωτίδων. Αυτές περιλαμβάνουν την διακοπή του καπνίσματος, απώλεια σωματικού βάρους, τακτική άσκηση και ισορροπημένη διατροφή και αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπεία τόσο της συμπτωματικής όσο και της ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου. [30]

Ως θεραπεία πρώτης γραμμής, η χρήση τριπλής θεραπευτικής αγωγής που περιλαμβάνει αντι-υπερτασικό, στατίνη και αντιθρομβωτικό παράγοντα σε ασθενείς με ασυμπτωματική και συμπτωματική καρωτιδική νόσο ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και λοιπών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι στατίνες, που συχνά συγχορηγούνται με εξετιμίμπη, ρυθμίζουν ικανοποιητικά τα

επίπεδα LDL ώστε να βρίσκονται σε συγκέντρωση  $<70\text{mg/dl}$ , σταθεροποιώντας την αθηρωματική πλάκα. Τα αντιυπερτασικά ασκούν αγγειοπροστατευτική δράση ενώ η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης, ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να συστήνεται σε πρόσφατα συμπτωματικούς ασθενείς προς αποφυγή περαιτέρω ΑΕΕ. [31]

Η ενδαρτηρεκτομή (CEA) παραμένει το gold-standard για την θεραπεία της συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης σε ασθενείς  $>70$  ετών με ετερόπλευρη στένωση έσω καρωτίδας  $>70\%$ , ειδικά όταν πραγματοποιείται εντός δύο εβδομάδων από την εμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου, όπου ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης ισχαιμίας. Για την ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο, η ενδαρτηρεκτομή προτείνεται σε ασθενείς με προσδόκιμο ζωής μεγαλύτερο από 5 έτη, που εμφανίζουν χαμηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο και ικανοποιητική ανατομία τραχήλου. Η CAS αποτελεί λιγότερο επεμβατική μέθοδο που παρουσιάζει συγκρίσιμα μακροχρόνια αποτελέσματα με την CEA, ωστόσο εμφανίζει μεγαλύτερο περιεπεμβατικό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, και δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής για ηλικιωμένους ασθενείς  $>70$  ετών. Αντιθέτως ενδείκνυται για ασθενείς με αυξημένο περιεγχειρητικό κίνδυνο λόγω συνοσηροτήτων όπως καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Παρά την πρόοδο στα υλικά των μοσχευμάτων και την χρήση συσκευών εγκεφαλικής προστασίας (Embolic Protection Devices), εμφανίζει αυξημένη συσχέτιση με περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρότι όχι απόλυτες αντενδείξεις, οι ασθενείς με ιστορικό ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης στην περιοχή του τραχήλου εμφανίζουν συχνότερα παροδική βλάβη κρανιακών νεύρων κατά την CEA και αυξημένο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και επαναστένωσης μετά από CAS. Επίσης σχετικές αντενδείξεις διενέργειας αγγειοπλαστικής αποτελούν η σύνθετη αγγειακή ανατομία με έντονες ελικώσεις της κοινής και έσω καρωτίδας, καθώς και οι στενώσεις σε μήκος  $>2\text{εκ}$ , η πολύ μεγάλου βαθμού στένωση ( $>99\%$ ) ή η συνύπαρξη ανευρυσμάτων της έσω καρωτίδας. [5]

Η πολυκεντρική μελέτη Carotid Revascularization Endarectomy versus Stenting Trials (CREST) ανέδειξε πως η CEA και το CAS είχαν παρόμοια συχνότητα όσο αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως επαναστένωση, ισχαιμία μυοκαρδίου, όψιμη εμφάνιση ΑΕΕ και θανάτους. Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν υψηλότερος στην CEA ενώ η συχνότητα εμφάνισης περιεπεμβατικών ΑΕΕ ήταν υψηλότερη στην CAS. [32]

Η μελέτη ACST-2 επιβεβαιώνει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη ΑΕΕ και συγκρίσιμα ποσοστά θνητότητας, ισχαιμία του μυοκαρδίου και μεγάλου ΑΕΕ μεταξύ των δύο προσπελάσεων, με την CAS ωστόσο να εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ελάσσονων ΑΕΕ. [33]

Λόγω της σύνθετης φύσης της νόσου και της ποικίλης κλινικής συμπτωματολογίας που μπορεί να προκαλέσει, προκύπτει η ανάγκη συνεργασίας διάφορων ειδικοτήτων για την διαχείριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου σχετιζόμενο με καρωτιδική στένωση. Ο αγγειοχειρουργός, σε συνεργασία με αναισθησιολόγο, μπορούν να εκτιμήσουν την καταλληλότητα του ασθενή για την διενέργεια χειρουργικής επέμβασης, ο επεμβατικός την ασφαλή τοποθέτηση stent και ο νευρολόγος τη συσχέτιση της καρωτιδικής νόσου με τα κλινικά ευρήματα, με απώτερο σκοπό τη λήψη απόφασης για φαρμακευτική, χειρουργική ή ενδαγγειακή θεραπευτική προσπέλαση. Σε αντίθεση με τα περιστατικά οξέων ΑΕΕ όπου ‘‘ο χρόνος είναι εγκέφαλος’’, στους ασυμπτωματικούς ασθενείς υποψήφιους για CAS, η ομάδα των ειδικών θα πρέπει να διασφαλίζει πως οι κίνδυνοι της επέμβασης είναι χαμηλοί και δικαιολογημένοι συγκριτικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ μακροπρόθεσμα με χορήγηση μόνο τριπλής φαρμακευτικής αγωγής. [34]

#### **1.4.1 Ενδαγγειακή Επαναιμάτωση με stent (CAS)**

Η CAS εμφανίστηκε για πρώτη φορά ως εναλλακτική της ενδαρτηρεκτομής το 1994. Οι παράγοντες που καθιστούν την CAS επέμβαση υψηλού κινδύνου διακρίνονται σε κλινικούς (ηλικία >75, διαταραχές στον μηχανισμό πήξης, σοβαρή αορτική στένωση, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, άνοια) και σε ανατομικούς (σοβαρή αθηρωμάτωση αορτικού τόξου, τύπου II/III αορτικό τόξο, ελικοειδής πορεία και γωνιώσεις αγγείων, κυκλοτερείς επασβεστώσεις, παρουσία θρόμβου στην αθηρωματική πλάκα, δυσχερής μηριαία προσπέλαση). Από αυτούς τους παράγοντες αυτός που φαίνεται κυρίως να αυξάνει τον κίνδυνο της επέμβασης είναι η ηλικία >75 έτη, όπως ανέδειξαν τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για συμπτωματικούς ασθενείς αλλά και η μελέτη CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial) που συμπεριλάμβανε 1,181 ασυμπτωματικούς ασθενείς. [35,36,37]

Υπάρχουν δύο τύποι συσκευών εγκεφαλικής προστασίας (Embolic Protection Devices - EPD) που χρησιμοποιούνται σήμερα, προστασία από την εγγύς πλευρά του αγγείου με αναστροφή της ροής και φίλτρα τύπου ‘‘ομπρέλας’’ στην περιφερική πλευρά του αγγείου. Η πρώτη επιτυγχάνει προστασία αναστρέφοντας την αιματική ροή ώστε να αποτρέψει την μετακίνηση εμβόλων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία ενώ η δεύτερη τοποθετείται περιφερικότερα της στένωσης και συλλαμβάνει θραύσματα

που αποσπώνται κατά την διάρκεια της επέμβασης. Η μελέτη των Nazari et al. του 2021 σε 1200 ασθενείς ανέδειξε τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης περιεπεμβατικού ΑΕΕ μετά από CAS στα περιστατικά που δεν είχε χρησιμοποιηθεί EPD σε σύγκριση με αυτά που είχε χρησιμοποιηθεί. [38]

Η διακερκιδική (Transradial – TR) πρόσβαση για τοποθέτηση ενδοπρόθεσης είναι μία ευρέως εφαρμοζόμενη τεχνική όταν η μηριαία (transfemoral – TF) πρόσβαση δεν είναι δυνατή, για παράδειγμα σε περιστατικά σοβαρής αορτολαγονίου αποφρακτικής νόσου, σε παχύσαρκους ασθενείς, αλλά και σε μη ευνοϊκή ανατομία του αορτικού τόξου (τύπου ΙΙΙ). Η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως και προσφέρει λιγότερες επιπλοκές σχετιζόμενες με το σημείο παρακέντησης, χαμηλότερο κόστος και είναι πιο ανεκτή από τους ασθενείς, με ίδια υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας και συστήνεται σε ασθενείς με αορτικό τόξο τύπου ΙΙ και ΙΙΙ. Ωστόσο σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά έκθεσης σε ακτινοβολία. [39,40]

Η διακαρωτιδική επαναγγείωση της καρωτίδας (Transcarotid Artery Revascularization – TCAR) περιλαμβάνει την δημιουργία τομής για πρόσβαση στην κοινή καρωτίδα αρτηρία η οποία αναστομώνεται με περιφερικό φλεβικό κλάδο, συνήθως την μηριαία φλέβα, δημιουργώντας αναστροφή της ροής και αποφυγή μετατόπισης εμβόλων στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Εν συνεχεία η αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent διενεργείται κανονικά. Το μεγάλο πλεονέκτημα της τεχνικής είναι η αποφυγή χειρισμών στο αορτικό τόξο. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν στενώσεις πολύ κοντά στο ύψος της κλείδας, ελικοειδής πορεία της καρωτίδας και σοβαρού βαθμού στένωση στην κοινή καρωτίδα, που καθιστά την πρόσβαση δύσκολη. Η μέθοδος εμφανίζει μεγάλα ποσοστά επιτυχίας και χαμηλή συχνότητα επιπλοκών, με ποσοστό εμφάνισης ΑΕΕ περιεπεμβατικά στο 2,5% των συμπτωματικών και στο 1,2% των ασυμπτωματικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε αυτή. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια ως εναλλακτική της CAS με μηριαία προσπέλαση σε ασθενείς με μη ευνοϊκή ανατομία αορτολαγονίων αγγείων ή αορτικού τόξου. [41,42,43]

#### **1.4.2 Είδη Ενδοπροθέσεων**

Η επιλογή κατάλληλου είδους ενδονάρθηκα σε ασθενείς υποψήφιους για ενδαγγειακή καρωτιδική επαναγγείωση απαιτεί την γνώση των χαρακτηριστικών, των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων του κάθε stent.

Ανάλογα με τη δομή τους οι ενδοπροθέσεις διακρίνονται σε ανοιχτών, κλειστών κυψελών, υβριδικά, από ανοξείδωτο ατσάλι και νιτινόλης. Τα μοσχεύματα αυτά διαφέρουν όχι μόνο στην σύσταση, στον τρόπο σύνδεσης στις δοκίδες αλλά και στο εύρος της ελεύθερης περιοχής μεταξύ του μεταλλικού πλέγματος. Η επιλογή του κατάλληλου είδους stent εξαρτάται κυρίως από τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή λαμβάνοντας υπόψιν τα ανατομικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων αλλά και τη μορφολογία των αθηρωματικών πλακών. Μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση ενδοπρόθεσης κλειστών κυψελών συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά ΑΕΕ περιεπεμβατικά και θανάτων, συγκριτικά με τη χρήση ανοιχτών κυψελών και συγκεκριμένα με εύρος ελεύθερης περιοχής >7,5χιλ. Σε βλάβες με υψηλό κίνδυνο εμβολικότητας προτιμώνται ενδοπρόθεσεις κλειστών κυψελών προς ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου. Σε ασθενείς με περίπλοκη ανατομία προτιμώνται stent ανοιχτών κυψελών λόγω της μεγαλύτερης ευελιξίας τους και της καλύτερης καθήλωση στο αγγειακό τοίχωμα. [44]

### **1.4.3 Επιπλοκές της CAS**

Οι επιπλοκές κατά την CAS μπορούν να διακριθούν ανάλογα με τη χρονική εμφάνισή τους σε περιεπεμβατικές, πρώιμες και όψιμες αλλά και ανάλογα με τη βαρύτητά τους σε ελάσσονες και μείζονες.

Ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται η παρουσία νέου νευρολογικού ελλείματος που δεν προϋπήρχε, διάρκειας >24ωρών. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ την ίδια ημέρα με την επέμβαση ανέρχεται στο 4,7%, με επιπλέον κίνδυνο 2,5% κατά τον πρώτο μήνα μετεπεμβατικά. Η πλειοψηφία είναι ισχαιμικής αιτιολογίας λόγω μετακίνησης εμβόλου, θρόμβωση εντός του stent, διαχωρισμού κοινής ή έσω καρωτίδας, και αφορά κυρίως εγκεφαλική αλλοίωση ομόπλευρα με την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης αλλά και αιμορραγικής αιτιολογίας. Η εμφάνιση παροδικών ισχαιμικών συμβαμάτων, που είναι αυτοπεριοριζόμενα και δεν αφήνουν μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα, αποτελούν την

συχνότερη επιπλοκή της CAS. Η CAS σχετίζεται έντονα με εμβολικά επεισόδια, με υψηλότερη συχνότητα περιεπεμβατικών και πρώιμων μετεπεμβατικών (έως 30 ημέρες), τα οποία είναι επί το πλείστον ελάσσονα και ομόπλευρα συγκριτικά με την ενδαρτηρεκτομή. [45] Η σωστή χρήση συσκευών εγκεφαλικής προστασίας ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο και έχει εδραιώσει την τοποθέτησή τους στην καθημερινή πράξη. [46]

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί μία συχνά θανατηφόρο επιπλοκή της ενδαγγειακής επαναϊμάτωσης και εμφανίζεται περίπου στο 0,3%. Συχνότερα εμφανίζεται ως έντονη κεφαλαλγία και αιφνίδια απώλεια συνείδησης. Επί υποψίας ενδοκράνιας αιμορραγίας η επέμβαση πρέπει άμεσα να διακοπεί, να ρυθμιστεί ο μηχανισμός πήξης και να διενεργηθεί άμεσα Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου. Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνισή της αποτελούν τον συνδυασμό λήψης αντιπηκτικής αγωγής σε μεγάλες δόσεις, μη ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση και η λανθάνουσα παρουσία ενδοεγκεφαλικού ανευρύσματος. [47,48,49] Η εγκεφαλική αιμορραγία σχετιζόμενη με σύνδρομο υπεραγγείωσης εμφανίζεται συχνότερα στην CAS, καθώς αυτή σχετίζεται συχνότερα με περιεπεμβατική υπόταση και αντιροπιστική υπέρταση, που μπορεί να διαλάβει στην μετεπεμβατική περίοδο. [50]

Η υπόταση μετά από CAS αποδίδεται στην απότομη έκθεση των βαρούποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου στην νέα πίεση παλμού, χωρίς την δράση της προηγηθείσας αθηρωματικής πλάκας, προκαλώντας αιμοδυναμική αστάθεια. Εμφανίζεται σε περίπου 19% των περιστατικών και σχετίζεται με ιστορικό ενδαρτηρεκτομής ομόπλευρα, παρουσία επασβεστώσεων, συμμετοχή του καρωτιδικού διχασμού στην στένωση και παρουσία κυκλοτερούς πλάκας. Η αποφυγή διαστολής μετά την τοποθέτηση του stent ελαττώνει το ποσοστό εμφάνισης, ενώ προληπτικά πρέπει να γίνεται σωστή ενυδάτωση του ασθενή, μη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής την ημέρα της επέμβασης καθώς και συνεχής έλεγχος των ζωτικών σημείων και αερίων αίματος κατά την διάρκεια της επέμβασης. Η εμφάνιση υπέρτασης μετά από stenting καρωτίδων σχετίζεται με νευρολογική βλάβη του καρωτιδικού κόλπου και αυξημένη παραγωγή επινεφρίνης/ρενίνης. Χρήζει αντιμετώπισης στο 9,9% των περιστατικών CAS και σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά AEE και θνητότητας περιεπεμβατικά. [51,52]

Το σύνδρομο υπεραϊμάτωσης μετά από CAS μπορεί να εμφανιστεί ως κεφαλαλγία, σύγχυση, ημικρανία, επιληψία, ναυτία, έμετος και δυνητικά εγκατάσταση εστιακού νευρολογικού ελλείμματος, κατά μέσο όρο 12 ώρες μετεπεμβατικά. Εμφανίζεται στο 3% των περιστατικών CAS και αποδίδεται σε εγκεφαλικό οίδημα, ισχαιμία ή αιμορραγία. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν το θήλυ φύλο, η μεγάλη ηλικία, η χρόνια νεφρική βλάβη και η αποκατάσταση της αριστερής καρωτίδας. Απεικονιστικά ελέγχεται με παρουσία αγγειογενούς οιδήματος στον Μαγνητικό Τομογράφο, χωρίς

σαφή απεικόνιση ισχαιμικής αλλοίωσης, αλλά και παρουσία αιμορραγικών στοιχείων στις περιπτώσεις που υπάρχουν. [53,54,55]

Η παθολογεία του περιλαμβάνει υπέρταση των ενδοκράνιων αγγείων και διαταραχή της κατανομής του αίματος στο εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα, λόγω της αυξημένης αρτηριακής παροχής μετά την αποκατάσταση της στένωσης. Εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με σοβαρή στένωση και ανεπαρκή παράπλευρη αγγείωση, ειδικά σε αυτούς με πλήρη ετερόπλευρη απόφραξη της έσω καρωτίδας ή διαταραχές της ανάπτυξης του κύκλου του Willis. Ο μηχανισμός αφορά χρόνια υποαγγείωση που οδηγεί σε διαταραχή της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Η άμεση διάγνωσή του είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή επιπλοκών όπως αιμορραγία. [56,57]

Ο διακρανιακός υπέρηχος (TransCranial Doppler – TCD) φαίνεται πως συμβάλει στην ανάδειξη των ασθενών που δεν θα αναπτύξουν σύνδρομο επαναιμάτωσης σε μελέτες μετά από stenting καρωτίδων. Σε αύξηση ταχυτήτων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας <100%, το 99% των ασθενών δεν αναπτύσσει το σύνδρομο. Παρότι νεότερες μέθοδοι όπως SPECT, CT perfusion έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του συνδρόμου επαναιμάτωσης μετά από CAS, το TCD μετά την ενδαγγειακή επαναιμάτωση ίσως αποτελεί εναλλακτικό εργαλείο χαμηλού κόστους, μεγάλης διαθεσιμότητας και χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία ή ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο. [58,59]

Ο διαχωρισμός της καρωτίδας αποτελεί σπάνια επιπλοκή που εμφανίζεται στο 1-2% των περιστατικών. Σχετίζεται τόσο με την μη ευνοϊκή ανατομία του αγγείου, όπως ελίκωση και γωνιώσεις της καρωτίδας αλλά και με χειρισμούς του θεράποντος κατά την επέμβαση, όπως επιθετική προώθηση του οδηγού σύρματος και του ενδαγγειακού καθετήρα αλλά και την έντονη διαστολή του περιφερικού τμήματος της ενδοπρόθεσης μετά την τοποθέτησή της. Η προσεκτική αγγειογραφική μελέτη της ιδιαίτερης ανατομίας του ασθενούς αυξάνει τον δείκτη υποψίας του θεράποντος προς αποφυγή άσκοπων ή λανθασμένων χειρισμών. Αντιμετωπίζεται με την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης χρησιμοποιώντας το ίδιο σύρμα οδηγό, γι' αυτό και είναι ζωτικής σημασίας αυτός να μην αφαιρείται έως τον τελευταίο αγγειογραφικό έλεγχο μετά το πέρας της επέμβασης. [60]

Εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή αποτελεί η ρήξη της καρωτίδας που έχει περιγραφεί σε ελάχιστες μελέτες, όπου έγινε επιθετική διαστολή του μεσαίου τμήματος του stent με σκοπό την βέλτιστη έκπτυξη αυτού, σε ασθενή με μετακτινική καρωτιδική στένωση. [61]

Μία ακόμη εξαιρετικά σπάνια αλλά δυνητικά καταστροφική επιπλοκή της CAS που μπορεί να εμφανιστεί είτε διεπεμβατικά ή άμεσα μετεπεμβατικά αποτελεί η οξεία θρόμβωση του καρωτιδικού stent (Acute Carotid Stent Thrombosis – ACST), με ποσοστό εμφάνισης 0,05-0,8%. Κύριοι παράγοντες εμφάνισης αποτελούν η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η αντίσταση σε αυτή

καθώς και επίκτητες και συγγενείς διαταραχές του μηχανισμού πήξης. Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση αποτελούν η πρόπτωση της αθηρωματικής πλάκας, η ελίκωση του περιφερικού τμήματος της έσω καρωτίδας, ο διαχωρισμός και η χρήση συσκευής εγκεφαλικής προστασίας, που οδηγούν σε πρώιμη εμφάνιση της θρόμβωσης μετεπεμβατικά. Η χρήση της κατάλληλης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής φαίνεται πως μειώνει τα ποσοστά της θρόμβωσης και κατά συνέπεια της περιεπεμβατικής εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων. Παράγοντες που σχετίζονται με την ενδοπρόθεση και ελαττώνουν το ενδεχόμενο θρόμβωσης περιλαμβάνουν τη χρήση κατάλληλου μεγέθους με σωστή εφαρμογή στο αγγειακό τοίχωμα, αλλά και την καθήλωση του stent σε ‘‘φυσιολογικά’’ αγγειογραφικά όρια στο εγγύς και περιφερικό τμήμα του αγγείου. [62,63,64]

Η εγκεφαλοπάθεια από ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο είναι εξαιρετικά σπάνια (<0.1%) επιπλοκή της επέμβασης. Ορίζεται ως η εμφάνιση παροδικής νευρολογικής σημειολογίας σχετιζόμενης με μία πολύωρη επέμβαση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν μεγάλες ποσότητες σκιαγραφικού. Ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει νευρολογικό έλλειμμα σύστοιχα με την πλευρά επαναγγείωσης, χωρίς σαφή εικόνα ισχαιμίας σε Αξονική Τομογραφία, αλλά με χαρακτηριστική καθήλωση του σκιαστικού στα βασικά γάγγλια και τον εγκεφαλικό φλοιό. Επίσης δεν αναδεικνύονται παθολογικά ευρήματα στον αγγειογραφικό έλεγχο. Η σημασία του έγκειται στο ότι πρέπει άμεσα να διαφοροδιαγνωστεί από ένα μείζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σύνδρομο υπεραιμάτωσης, προς αποφυγή περαιτέρω επιπλοκών. [65]

Όπως με όλες τις ενδαγγειακές επεμβάσεις, επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν στο σημείο πρόσβασης του περιφερικού αγγείου, όπως αιμάτωμα, διαχωρισμός ή ψευδοανεύρυσμα. Αυτές μπορούν να ελαττωθούν με προσεκτική πρόσβαση στο φλεβικό τοίχωμα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, κατάλληλη ρύθμιση του μηχανισμού πήξης περιεπεμβατικά και την χρήση συσκευών σύγκλεισης στο πέρας της επέμβασης για να επιτευχθεί άμεση αιμόσταση. [66]

Τέλος στις επιπλοκές που ανιχνεύονται στον μετεπεμβατικό έλεγχο του αποκατασταθέντος αγγείου και αφορούν την ελάττωση του εύρους του αυλού και την αύξηση της ταχύτητας της αιματικής ροής εντός αυτού, περιλαμβάνονται η υπολειπόμενη στένωση και η επαναστένωση, οι οποίες θα αναλυθούν στην συνέχεια.

## Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα

Η αντιμετώπιση της αποφρακτικής καρωτιδικής νόσου με ενδοπρόθεση αποτελεί σήμερα μία ευρέως εφαρμοζόμενη λιγότερο επεμβατική μέθοδο από την χειρουργική αποκατάσταση, που ωστόσο συνδέεται με μετεπεμβατικές επιπλοκές που δύναται να αυξήσουν την νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών. Για τον λόγο αυτό καθίσταται απαραίτητη η ανάδειξη μίας αποδοτικής μεθόδου μετεπεμβατικής παρακολούθησης.

Όπως προκύπτει από την μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, η υπερηχογραφία συμβάλει καταλυτικά όχι μόνο στην διάγνωση της αποφρακτικής καρωτιδικής νόσου, αλλά και στην έγκαιρη ταυτοποίηση και πρόληψη επιπλοκών μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, με κυριότερη μεταξύ αυτών την επαναστένωση. Τόσο με την μελέτη των ανατομικών χαρακτηριστικών μέσω δισδιάστατης απεικόνισης αλλά και την καταγραφή των κυματομορφών σε έγχρωμο Doppler, ο υπέρηχος αποτελεί ευρέως διαθέσιμη μέθοδο ταυτόχρονου ελέγχου πολλαπλών παραγόντων που σχετίζονται με την μετεπεμβατική πορεία του ασθενούς. Επιπρόσθετα, η πρόοδος των τεχνικών μέσων με την εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων υπερηχογραφικής μελέτης, παρέχουν τη δυνατότητα αναγνώρισης επιπλέον χαρακτηριστικών της επαναστένωσης.

Οι επιστημονικές πηγές που περιελήφθησαν επιλέχθηκαν με βάση την ποιότητά τους και την πρόσφατη διενέργειά τους, και εν συνεχεία παρατίθενται τα κυριότερα σημεία ενδιαφέροντος σχετικά με τον ρόλο του υπερήχου στην έγκαιρη διάγνωση αλλά και προεπεμβατική πρόβλεψη επιπλοκών μετά την CAS.

### **2.1 Υπερηχογραφικός έλεγχος επαναστένωσης**

Η επαναστένωση της ενδοπρόθεσης (In Stent Restenosis - ISR) αποτελεί μία σημαντική επιπλοκή με μεγάλη ετερογένεια, κυρίως στην ακριβή διάγνωσή της. Οι διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει ποικίλες συχνότητες εμφάνισης, με εύρος μεταξύ 2,7% έως 33%. [67]

Συχνά ορίζεται ως μόνιμη στένωση του αγγειακού αυλού μεγαλύτερη από 50% (σε σύγκριση με ένα αγγείο αναφοράς) που συμβαίνει μετά το πέρας 30 ημερών από την επέμβαση. Η σημασία της

έγκαιρης διάγνωσης έγκειται στην επανεμφάνιση αυξημένου κινδύνου για τον ασθενή για υποτροπιάζοντα μείζονα ΑΕΕ και εγκατάσταση μόνιμου νευρολογικού ελλείματος.

Παθοφυσιολογικά προκαλείται από την αλληλεπίδραση δύο κύριων διεργασιών, της νεοενδοθηλιακής υπερπλασίας, που προκαλείται από ενδοθηλιακή βλάβη και οδηγεί σε πάχυνση του έσω χιτώνα, και της αγγειακής αναδιαμόρφωσης, που αποτελεί μεταβολή στο μέγεθος του αγγείου. Κατά την ενδαγγειακή αποκατάσταση, η βλάβη του επιθηλίου προκαλεί την υπερπλασία του νεοενδοθηλίου μέσω ενεργοποίησης μηχανισμών της φλεγμονής. [68]

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί αποτελούν το οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ και η ηλικία <65 έτη, ενώ άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες αποτελούν το γυναικείο φύλο, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία [69,70,71]

Η επαναστένωση μπορεί να προκύπτει από ανεπαρκή επαναιμάτωση λόγω τεχνικής της επέμβασης, και τότε ορίζεται ως υπολειπόμενη στένωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπιάζουσα στένωση. Υποτροπιάζουσα στένωση ορίζεται η απουσία υπολειμματικής στένωσης στον ένα μήνα, με ανάπτυξης μεταγενέστερα στένωσης >50% ή απόφραξης.

Η υπολειμματική στένωση μετά από CAS αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ISR. [72,73]

Η πρόπτωση της αθηρωματικής πλάκας διαμέσω της ενδοπρόθεσης φαίνεται να σχετίζεται με την περιεπεμβατική εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ομόπλευρα με το θεραπευθέν αγγείο και επηρεάζει αρνητικά τα κλινικά αποτελέσματα της CAS με εμφάνιση επαναστένωσης. Αυτό δημιούργησε την ανάγκη κατασκευής ενδοπροθέσεων νέας τεχνολογίας, τα dual layer stents (DLS), που αποτελούνται από ενδοπρόθεση νιτινόλης σε συνδυασμό με ένα πλέγμα, που δυνητικά εγκλωβίζει θραύσματα της αθηρωματικής πλάκας και θρόμβους μεταξύ του stent και του αρτηριακού τοιχώματος. Στην μελέτη IRONGUARD 2 μελετήθηκαν 733 ασθενείς, εκ των οποίων 131 ήταν συμπτωματικοί πριν την επέμβαση, και πραγματοποιήθηκε follow-up σε 30 ημέρες και 12 μήνες μετεπεμβατικά, αναδεικνύοντας πως ο κίνδυνος για εμφάνιση μείζονος ΑΕΕ στον ένα χρόνο ήταν 0,68%, αλλά και το ποσοστό επαναστένωσης <1%. Παρόμοια αποτελέσματα αναδεικνύονται και από άλλες μελέτες με τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ στον ένα χρόνο <1,9% και επαναστένωσης <1%. [74,75]

Μία πρώτη υπερηχογραφική μελέτη μετά την CAS διενεργείται για την παρακολούθηση της κατάστασης του stent, όχι για έλεγχο της μη θεραπευθείσας ετερόπλευρης καρωτίδας. Συνεπώς, εάν αυτή δεν παρουσιάζει σημαντικού βαθμού στένωση, δύναται να πραγματοποιηθεί ετερόπλευρη μόνο απεικόνιση της θεραπευθείσας καρωτίδας (targeted US).

Τις πρώτες 6 με 12 εβδομάδες ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να αναδείξει την νεοενδοθηλιακή υπερπλασία στο εσωτερικό ή ακόμη και κυκλοτερώς επί τα εκτός του stent. Κατά τον πρώτο χρόνο μετεπεμβατικά, η διενέργεια της νεοεπιθηλιακής υπερπλασίας έχει σταματήσει και η παρουσία στένωσης αποδίδεται σε πρόοδο της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου.

Η υπερηχογραφική μελέτη μετά την τοποθέτηση ενδονάρθηκα θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για την θέση αυτού στο αγγείο. Όλη η έκταση της στένωσης πρέπει να καλύπτεται από τον ενδονάρθηκα, ώστε αποτελεσματικά να “φυλακίζεται” το αθήρωμα. Με το Doppler υπερηχογράφημα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις στην μεσότητα της κοινής καρωτίδας, στο εγγύς τμήμα του stent στην κοινή καρωτίδα/καρωτιδικό διχασμό, εντός του stent στην εγγύς έσω καρωτίδα, στο περιφερικότερο τμήμα του ενδονάρθηκα, στην αμέσως περιφερικότερη έσω καρωτίδα μετά τον ενδονάρθηκα καθώς και στην έξω καρωτίδα. Στο εγγύς τμήμα του stent συχνά αναδεικνύεται αύξηση της ταχύτητας χωρίς μεταβολή της διαμέτρου του αγγείου, που αποδίδεται σε αναντιστοιχία της ευενδοτότητας μεταξύ ελεύθερου και τμήματος αγγείου καλυμμένου από τον ενδονάρθηκα. Το αμέσως περιφερικότερο τμήμα της έσω καρωτίδας αποτελεί σημείο ανάπτυξης στενώσεων και επιπλοκών όπως διαχωρισμός. [76]

Όπως προαναφέρθηκε το Doppler υπερηχογράφημα δίνει την δυνατότητα αξιολόγησης του βαθμού στένωσης μέσω της ανάλυσης των ταχυτήτων. Συνεπώς συμβάλει καθοριστικά στον εντοπισμό στένωσης της ενδοπρόθεσης μετά την επεμβατική αποκατάσταση. Τα κριτήρια της στένωσης εντός του stent διαμορφώνονται διαφορετικά από τα αντίστοιχα προεπεμβατικά.

Αναγνωρίζεται ετερογένεια στην υπάρχουσα βιβλιογραφία για τον βέλτιστο προσδιορισμό των ακριβέστερων τιμών μεταβολής ταχυτήτων.

Οι R.Pizzolato et al. το 2014 πραγματοποίησαν μελέτη συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας στην οποία συμπεριλήφθηκαν πολλαπλές μεγάλες έρευνες (NASCET, ACAS, ECST, ACST, SAPHIRE) και συμπέραναν πως μέτρηση PSV 300-350cm/sec προβλέπει με ικανοποιητική ευαισθησία την υψηλού βαθμού επαναστένωση της ενδοπρόθεσης. [77]

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Αγγειοχειρουργικής του 2023 για την διαχείριση της αθηροσκληρωτικής καρωτιδικής νόσου, αποδεκτές τιμές αποτελούν  $PSV \geq 220 \text{ cm/sec}$  ( $ICA/CCA \text{ ratio} \geq 2.5$ ) για την διάγνωση επαναστένωσης  $\geq 50\%$  και  $PSV \geq 300 \text{ cm/sec}$  ( $EDV \geq 90 \text{ cm/sec}$ ,  $ICA/CCA \text{ ratio} \geq 3.8$ ) για την διάγνωση της επαναστένωσης  $\geq 70\%$ .

Επίσης, καθώς η ενδοπρόθεση εκπύσσεται επί τα εντός των υπαρχουσών αθηρωματικών πλακών, διάγνωση της υπολειπόμενης στένωσης  $>20\%$  μπορεί να τεθεί με αύξηση του PSV  $\geq 150 \text{ cm/sec}$  ( $PSV_{\text{stent}}/PSV_{\text{cca}} \geq 2.15$ ) [5,78]

Πολλαπλές εκτεταμένες έρευνες έχουν διεξαχθεί για να μελετηθεί η έκβαση της ελάχιστα επεμβατικής ενδαγγειακής αποκατάστασης της σοβαρού βαθμού στένωσης των καρωτίδων με την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (CAS), και να αναδειχθούν οι όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Κοινό σημείο των ερευνών αυτών, που αποτελούν ορόσημα της σχετικής βιβλιογραφίας, είναι το γεγονός πως η μέθοδος που επιλέχθηκε για την παρακολούθηση των ασθενών είναι η Doppler Υπερηχοτομογραφία.

Δεν υπάρχει σαφής βιβλιογραφία που στηρίζει την ανάγκη τακτικού επανελέγχου μετά την CAS. Δόκιμο θεωρείται οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική βλάβη, γυναίκες, καπνιστές) να υποβάλλονται σε παρακολούθηση για δύο έτη, καθώς μία ασυμπτωματική επαναστένωση >70% αποτελεί ένδειξη επανεπέμβασης. [5]

Η δευτερογενής ανάλυση της μελέτης CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) του 2012, αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες μελέτες σύγκρισης των διαθέσιμων μεθόδων αντιμετώπισης της καρωτιδικής στένωσης. Μελετήθηκαν με τη διενέργεια υπερήχου 2191 ασθενείς, σε τακτικά διαστήματα μετά από ενδαγγειακή επαναιμάτωση και ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας. Επιπλοκή με τη μορφή επαναστένωσης της ενδοπρόθεσης (ISR), αναδείχθηκε εντός διαστήματος δύο ετών στο 6% των ασθενών. Οι συγγραφείς προτείνουν πως ο επανέλεγχος μετά από CAS είναι πολύ σημαντικός για τον έλεγχο της προόδου της νόσου σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση >50%. Παράλληλα αναδείχθηκε η αξιοπιστία των μετρήσεων του υπερήχου συγκριτικά με τα αντίστοιχα αγγειογραφικά ευρήματα, τονίζοντας το ρόλο του στην ακριβή ανάδειξη των επιπλοκών. [70]

Στη μελέτη των Liu et al. του 2023 αξιολογήθηκε η ακρίβεια των υπερηχογραφικών κριτηρίων επαναστένωσης. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 103 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε CAS μεταξύ 2017 και 2018. Στον επανέλεγχό τους κάθε 12 μήνες διενεργήθηκε τόσο υπερηχογράφημα αλλά και ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography - DSA), με στόχο την αξιολόγηση της συνάφειας των ευρημάτων των δύο τεχνικών σχετικά με την εμφάνιση επαναστένωσης, αλλά και της βαρύτητας αυτής. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως το όριο για επαναστένωση >50% ήταν PSV 195cm/sec ενώ για στένωση >80% το PSV>280cm/sec με μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία, ενώ η μέτρηση του PSV είχε μεγαλύτερη θετική προγνωστική αξία από τον EDV και PSV ICA/CCA σε στενώσεις >50% και >80%.

Εξάγεται λοιπόν το συμπέρασμα πως η υπερηχοτομογραφία Duplex αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο προσδιορισμού της επαναστένωσης, με την μέτρηση του PSV στο σημείο στένωσης να κατέχει

μεγάλη σημασία, αλλά και την ανάγκη ενίσχυσης των επιστημονικών δεδομένων σε ό,τι αφορά τα ισχύοντα κριτήρια αιμοδυναμικής στένωσης. [79]

## **2.2 Παράγοντες ανάπτυξης επαναστένωσης**

Όπως έχει προαναφερθεί η επαναστένωση της ενδοπρόθεσης μετά από CAS οφείλεται πρώιμα στην νεοενδοθηλιακή υπερπλασία και εν συνεχεία στην αθηροσκλήρυνση, που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική στένωση και ανάγκη περαιτέρω παρέμβασης. Το 2007 οι Lal et al. μελέτησαν τα μοτίβα της δημιουργίας στένωσης εντός της ενδοπρόθεσης με στόχο την πρόβλεψη βλαβών που θα χρειαστούν μελλοντικά επανεπέμβαση. Έτσι οι πλάκες ανάλογα με το μέγεθός τους και την εντόπισή τους ταξινομήθηκαν σε 4 τύπους. Τύπου I: εστιακές αλλοιώσεις μήκους <10χιλ με επέκταση εκτός των ορίων της ενδοπρόθεσης, Τύπου II: εστιακή βλάβη >10χιλ εντός του stent, Τύπου III: διάχυτες βλάβες με επέκταση εκτός του stent και Τύπου IV: πλήρης απόφραξη. Διορθωτική επέμβαση πραγματοποιήθηκε στο 27,3% των ασθενών με πλάκα τύπου III και στο 58.8% των ασθενών με πλάκα τύπου IV. Ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Η μελέτη αναδεικνύει την δυνατότητα εντόπισης αυτών των προτύπων ISR με τον υπέρηχο, με στόχο την αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο επαναστένωσης οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται στενά προς αποφυγή επιπλοκών όπως ΑΕΕ. [80]

Οι Tao et al. 2021 μελέτησαν τη συσχέτιση των χαρακτηριστικών της αθηρωματική πλάκας και του είδους της ενδοπρόθεσης με την πιθανότητα εμφάνισης υπολειπόμενης στένωσης.

Η μελέτη συμπεριλάμβανε 570 ασθενείς με αποφρακτική καρωτιδική νόσο που υπεβλήθησαν σε CAS μεταξύ 2013 και 2016, 159 με closed loop και 411 με open loop stent, στους οποίους μελετήθηκαν αναδρομικά οι προ- και μεταεπεμβατικοί απεικονιστικοί έλεγχοι με υπερηχογράφημα. Υπερηχογραφικός έλεγχος διενεργήθη 1 εβδομάδα προ- και μεταεπεμβατικά και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν σε διαστήματα 3,6,12,18,24 και 36 μηνών. Η εμφάνιση υπολειπόμενης στένωσης ήταν συχνότερη σε ασθενείς με closed loop stent (29.5%) συγκριτικά με ασθενείς με open loop stent (20.2%) (P=0.017). Η στατιστική ανάλυση επίσης ανέδειξε πως το closed loop stent, η ανώμαλη παρυφή της πλάκας και η παρουσία επασβεστώσεων σε αυτή αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπολειπόμενης στένωσης μετά από CAS, με την θέση και το μήκος της στένωσης να μην έχουν σημαντική επίδραση σε αυτή. Στον επανέλεγχο σε ένα χρόνο στους ασθενείς

με υπολειπόμενη στένωση παρατηρήθηκε συχνότερα επαναστένωση (13.1%) έναντι των λοιπών ασθενών (2%).

Συνεπώς η μελέτη ανέδειξε παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση υπολειπόμενης στένωσης αλλά και το ρόλο αυτής στην περαιτέρω επαναστένωση της ενδοπρόθεσης. [81]

Οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η υπερηχογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο (CEUS) και της Superb Microvascular Imaging (SMI), μπορούν να δώσουν περαιτέρω πληροφορίες όσο αφορά τη πρόβλεψη της ISR.

Ο CEUS αυξάνει την διακριτική ικανότητα του συμβατικού υπερήχου στην απεικόνιση των αγγειακών δομών. Συνδυάζει την υψηλή χωρική ανάλυση των υπερήχων με λειτουργικές πληροφορίες της αιμάτωσης με χαμηλό κόστος και ελάχιστες επιπλοκές, αναδεικνύοντας με μεγαλύτερη ακρίβεια τις αγγειακές παθήσεις. [82,83,84] Το ενδιαφέρον των μελετών στράφηκε στην ικανότητα του CEUS να αναδείξει πιο αξιόπιστα την ISR στον τακτικό επανέλεγχο των ασθενών μετά από CAS. Οι Clevert, D-A et al. σε μία μελέτη τους μεταξύ 2006 και 2010 αξιολόγησαν την μετεπεμβατική πορεία 30 ασθενών μετά από CAS με την χρήση CEUS. Συνολικά, σε 5 ασθενείς αναδείχθηκε ISR, ενώ σε 2 περιστατικά η επιβεβαίωση αυτής ήταν μόνο δυνατή με την χρήση CEUS. Από αυτούς τους ασθενείς, δύο αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με διαδερμική ενδοαυλική αγγειοπλαστική. Το πρωτόκολλο επανελέγχου ασθενών με ISR αφορούσε επανέλεγχο κάθε 6 μήνες. Ο CEUS διαπιστώθηκε ανώτερος στην απεικόνιση της ροής εντός του αγγείου σε σχέση με το B-mode και το Doppler υπερηχογράφημα, χωρίς blooming artifacts και artifacts παλμικότητας. Παρότι η παρουσία επασβεστώσεων στις αθηρωματικές πλάκες που έχουν αντιμετωπιστεί με stenting καθιστά τον επανέλεγχο δυσχερή, η ικανότητα του υπερήχου να αναδείξει ροή χωρίς την βέλτιστη γωνία απεικόνισης 90° και την εξάλειψη των artifacts, καθιστά τον CEUS πιο διαγνωστικό στους ασθενείς αυτούς. Επίσης κρίθηκε καταλληλότερος για τον επανέλεγχο μετά από ISR καθώς επιτρέπει την διαφοροδιάγνωση μεταξύ τοιχώματος της ενδοπρόθεσης και υποηχοϊκών θρόμβων του αγγειακού αυλού και παρουσίαζε λιγότερα artifacts ακόμη και σε σύγκριση με το Doppler και Power Doppler υπερηχογράφημα. Παρέχει επίσης την δυνατότητα ελέγχου της προστενωτικής, ενδοστενωτικής και μεταστενωτικής αιματικής ροής ταυτόχρονα, ελέγχοντας τις διάφορες ταχύτητες του αίματος χωρίς ανάγκη προσαρμογής της γωνίας απεικόνισης. Καθώς η καθιέρωση σαφών κριτηρίων Doppler για την επαναστένωση αποτελεί ακόμη θέμα έρευνας και συζήτησης, ο CEUS αποτελεί μία μη επεμβατική, γρήγορη, καλώς ανεχόμενη και επαναλήψιμη μέθοδο, που όπως προκύπτει μπορεί να αναδείξει την επαναστένωση με μεγάλη

ευαισθησία. [85]

Η Superb micro-vascular imaging (SMI) αποτελεί μία νέα Doppler τεχνική για την απεικόνιση της νεοαγγείωσης εντός της αθηρωματικής πλάκας χωρίς την ανάγκη χορήγησης ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας, εμφανίζοντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. [86]

Στην μελέτη των Hagiwara et al του 2022 διερευνήθηκε η συσχέτιση της παρουσίας προεπεμβατικά νεοαγγείωσης στις αθηρωματικές αλλοιώσεις με την εμφάνιση ISR σε επανέλεγχο 6 μήνες μετά την επέμβαση σε 19 ασθενείς. Οι ασθενείς ελέχθηκαν προεπεμβατικά με υπερηχογράφημα, CT και MRI και με αγγειογραφικό έλεγχο στους 6 μήνες προς αναγνώριση ISR. Η νεοαγγείωση ήταν μόνο δυνατή με την SMI και διέλαθε πλήρως με τον συμβατικό υπέρηχο Doppler. Η SMI ανέδειξε 100% ευαισθησία και 60% ειδικότητα στην πρόβλεψη επαναστένωσης. Παρά τους σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης, όπως ο χαμηλός αριθμός ασθενών, φαίνεται πως η νέα τεχνολογία αυτή μπορεί να αναγνωρίσει αξιόπιστα την νεοαγγείωση της πλάκας, που συνδέεται με επαναστένωση του stent και δυνητικά ανάγκη για περαιτέρω θεραπευτικούς χειρισμούς. [87]

### Κεφάλαιο 3: Συζήτηση

Λαμβάνοντας υπόψιν τις πηγές που εξετάστηκαν, καθίσταται σαφές πως η υπερηχοτομογραφία Duplex (DUS) αποτελεί αναπόσπαστο εργαλείο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών που έχουν υποβληθεί σε stenting καρωτίδων.

Η αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης αποτελεί ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που κερδίζει διαρκώς έδαφος έναντι της ανοιχτής θεραπευτικής προσέγγισης (ενδαρτηρεκτομής), ειδικά σε ασθενείς υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου. Χαρακτηρίζεται ωστόσο από δυνητικά καταστροφικές επιπλοκές, όπως η νεοενδοθηλιακή υπερπλασία, που δύνανται να οδηγήσουν σε επαναστένωση και συνοδά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα. Καθίσταται συνεπώς εμφανής η αναγκαιότητα της συστηματικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης της ενδοπρόθεσης, γεγονός που υποστηρίζεται από εκτεταμένες ερευνητικές μελέτες όπως η CREST.

Η υπερηχοτομογραφία συνδυάζει πολλαπλά πλεονεκτήματα για το συστηματικό follow-up των ασθενών, καθώς αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο που δεν συνοδεύεται από ιονίζουσα ακτινοβολία. Είναι επιπλέον ευρέως διαθέσιμη σε λιγότερο εξειδικευμένα κέντρα και χαρακτηρίζεται από χαμηλό κόστος. Επιτρέπει την αξιολόγηση τόσο των ανατομικών όσο και των λειτουργικών χαρακτηριστικών της ενδοπρόθεσης, με αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη έως και μεγαλύτερη από τις λοιπές διαθέσιμες μεθόδους, όπως την αξονική (CTA) και μαγνητική αγγειογραφία (MRA).

Τα τρέχοντα ερευνητικά δεδομένα εμφανίζουν σχετική ετερογένεια ως προς τα ακριβή κριτήρια προσδιορισμού της επαναστένωσης μετά από CAS. Εκτός της άμεσης απεικόνισης του αγγείου στο B -mode, η υπερηχοτομογραφία επιτρέπει τον λειτουργικό προσδιορισμό της στένωσης μέσω της αιμοδυναμικής ανάλυσης των ταχυτήτων, το οποίο αποτελεί το βασικό σημείο συζήτησης στην βιβλιογραφία. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα όπως αυτά περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της European Society for Vascular Surgery (ESVS) από τους Naylor et al. (2023), αποδεκτό όριο προσδιορισμού της σοβαρού βαθμού επαναστένωσης >70%, είναι η μέγιστη συστολική ταχύτητα > 300 cm/sec ενδοαυλικά της ενδοπρόθεσης.

Ο συστηματικά δομημένος επανέλεγχος των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε CAS είναι μείζονος σημασίας για την πρόωμη ανάδειξη των επιπλοκών που έχουν προαναφερθεί και συνεπώς και την έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Στις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η διενέργεια ενός πρώτου επανελέγχου εντός του πρώτου μετεγχειρητικού μήνα για προσδιορισμό του baseline του ασθενούς, με επανάληψη της εξέτασης ανά εξάμηνο για τα δύο πρώτα έτη. Σύμφωνα με αυτό το

πρωτόκολλο, καθίσταται εφικτή, εφόσον χρειαστεί, η αναγνώριση ασθενών που χρήζουν εκ νέου παρέμβαση.

Επιπρόσθετα, νέες υπερηχογραφικές μέθοδοι όπως η χρήση του CEUS και η SMI δημιουργούν νέες προοπτικές στην πρόβλεψη της εμφάνισης επιπλοκών, παρέχοντας πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας προεπεμβατικά. Πιο συγκεκριμένα, η αναγνώριση αγγείωσης εντός της αθηρωματικής πλάκας και ο ακριβέστερος έλεγχος της ενδοαυλικής επιφάνειας αυτής, φαίνεται πως αποτελούν βιοδείκτες με προγνωστική αξία για την πρόβλεψη της επαναστένωσης και του αγγειακού εγκεφαλικού συμβάματος μεταγενέστερα. Τα παραπάνω δημιουργούν νέες προοπτικές για τις εφαρμογές του υπερήχου, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω ερευνητικά δεδομένα προκειμένου να διαπιστωθεί η χρησιμότητά τους στην διαχείριση ασθενών με CAS. Παρά το γεγονός πως με τη συμβολή των σύγχρονων τεχνικών μέσων η υπερηχογραφική παρακολούθηση έχει ενισχυθεί, είναι δεδομένο πως αυτή εξακολουθεί να υπόκειται σε σημαντικούς περιορισμούς αναφορικά με τη μελέτη των αποκατασταθέντων με ενδοπρόθεση αγγείων. Το παραπάνω πρωτίστως αφορά περιπτώσεις ασθενών όπου καθίσταται δυσχερής η απεικόνιση αδρά επασβεστωμένων ενδοπροθέσεων και οι νέες αυτές εφαρμογές του υπερήχου μπορούν να συνεισφέρουν αποτελεσματικά.

Επιπρόσθετα, η χρήση του TCD άμεσα μετεπεμβατικά φαίνεται να συμβάλει καθοριστικά στην αναγνώριση ασθενών που θα εμφανίσουν σύνδρομο υπεραιμάτωσης, που εμφανίζει υψηλά ποσοστά θνητότητας και συνδέεται με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, με στόχο την άμεση αντιμετώπιση.

Σε περίπτωση ασαφών αποτελεσμάτων από την εξέταση με υπέρηχο, εναλλακτικές μέθοδοι όπως η CTA και η MRA παραμένουν σημαντικές στην επίλυση του διαγνωστικού προβλήματος. Αν και το παραπάνω αναδεικνύεται σε αρκετές συγκριτικές μελέτες των απεικονιστικών μεθόδων, παραμένει αδιαμφισβήτητη η υπεροχή του Duplex, η οποία και έγκειται στο γεγονός πως παρέχει άμεσες λειτουργικές πληροφορίες για το αγγείο, μέσω της μέτρησης των ταχυτήτων.

## Συμπεράσματα

Ο DUS αποτελεί αναπόσπαστο εργαλείο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών μετά από CAS καταδεικνύοντας αξιόπιστα τις μετεπεμβατικές επιπλοκές. Παράλληλα κατέχει σημαντικό ρόλο και προεπεμβατικά παρέχοντας δεδομένα που θα μπορούσαν να προβλέψουν τις επιπλοκές αυτές. Το χαμηλό κόστος, η επαναληψιμότητα, ο μη επεμβατικός χαρακτήρας και η απουσία έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, τον καθιστούν μέθοδο πρώτης γραμμής στην κλινική πράξη. Η σημασία του αναδεικνύεται και στην ανάπτυξη και εφαρμογή νέων τεχνολογιών με στόχο να παρέχει πιο λεπτομερείς λειτουργικές πληροφορίες. Παρόλα αυτά, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την θέσπιση καθολικά αποδεκτών κριτηρίων επαναστένωσης, γεγονός που δημιουργεί την ανάγκη περαιτέρω μελλοντικής έρευνας.

## Βιβλιογραφία

1. Sethi, Danielle, et al. “Anatomy, Head and Neck: Carotid Arteries.” StatPearls, StatPearls Publishing, 24 July 2023.
2. Cobiella, R., Quinones, S., Konschake, M., Aragones, P., León, X., Vazquez, T., Sanudo, J., & Maranillo, E. (2021). The carotid axis revisited. *Scientific Reports*, 11(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-93397-0>
3. Saini, V., Guada, L., & Yavagal, D. R. (2021). Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic stroke Interventions. *Neurology*, 97(20\_Supplement\_2).  
<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012781>
4. Johnson, C. O., Nguyen, M., Roth, G. A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abraha, H. N., Abu-Rmeileh, N. M., Adebayo, O. M., Adeoye, A. M., Agarwal, G., Agrawal, S., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Alahdab, F., Ali, R., . . . Murray, C. J. L. (2019b). Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 439–458.  
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30034-1)
5. Naylor, R., Rantner, B., Ancetti, S., De Borst, G. J., De Carlo, M., Halliday, A., Kakkos, S. K., Markus, H. S., McCabe, D. J., Sillesen, H., Van Den Berg, J. C., De Ceniga, M. V., Venermo, M. A., Vermassen, F. E., Committee, N. E. G., Antoniou, G. A., Goncalves, F. B., Bjorck, M., Chakfe, N., . . . Stone, D. H. (2022e). Editor’s choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 65(1), 7–111.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.011>
6. Bir, S. C., & Kelley, R. E. (2022). Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circulation*, 8(3), 127–136.  
[https://doi.org/10.4103/bc.bc\\_36\\_22](https://doi.org/10.4103/bc.bc_36_22)
7. Hassani, S., & Fisher, M. (2021). Management of Atherosclerotic Carotid Artery Disease: A brief Overview and update. *The American Journal of Medicine*, 135(4), 430–434.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.09.027>

8. Dossabhoy, S., & Arya, S. (2021). Epidemiology of atherosclerotic carotid artery disease. *Seminars in Vascular Surgery*, 34(1), 3–9. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.02.013>
9. Lee, W. (2013b). General principles of carotid Doppler ultrasonography. *ULTRASONOGRAPHY*, 33(1), 11–17. <https://doi.org/10.14366/usg.13018>
10. Touboul, P., Hennerici, M., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Fatar, M., Hernandez, R. H., Kownator, S., Prati, P., Rundek, T., Taylor, A., Bornstein, N., Csiba, L., Vicaud, E., Woo, K., & Zannad, F. (2004). Mannheim Intima-Media thickness consensus. *Cerebrovascular Diseases*, 18(4), 346–349. <https://doi.org/10.1159/000081812>
11. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., . . . Wood, D. A. (2013b). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34(28), 2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>
12. Brinjikji, W., Rabinstein, A. A., Lanzino, G., Murad, M. H., Williamson, E. E., DeMarco, J. K., & Huston, J., III. (2015b). Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*, 40(3–4), 165–174. <https://doi.org/10.1159/000437339>
13. Buon, R., Guidolin, B., Jaffre, A., Lafuma, M., Barbieux, M., Nasr, N., & Larrue, V. (2018). Carotid Ultrasound for Assessment of Nonobstructive Carotid Atherosclerosis in Young Adults with Cryptogenic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(5), 1212–1216. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.043>
14. Grønholdt, M. M., Nordestgaard, B. G., Schroeder, T. V., Vorstrup, S., & Sillesen, H. (2001). Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 104(1), 68–73. <https://doi.org/10.1161/hc2601.091704>
15. Gray-Weale, A C et al. “Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology.” *The Journal of cardiovascular surgery* vol. 29,6 (1988): 676-81.
16. Geroulakos, G., Ramaswami, G., Nicolaides, A., James, K., Labropoulos, N., Belcaro, G., & Holloway, M. (1993). Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *British Journal of Surgery*, 80(10), 1274–1277. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800801016>

17. Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L., Alexandrov, A. V., Baker, J. D., Bluth, E. I., Carroll, B. A., Eliasziw, M., Gocke, J., Hertzberg, B. S., Katanick, S., Needleman, L., Pellerito, J., Polak, J. F., Rholl, K. S., Wooster, D. L., & Zierler, R. E. (2003). Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 229(2), 340–346. <https://doi.org/10.1148/radiol.2292030516>
18. Saba, L., Cau, R., Murgia, A., Nicolaidis, A. N., Wintermark, M., Castillo, M., Staub, D., Kakkos, S. K., Yang, Q., Paraskevas, K. I., Yuan, C., Edjlali, M., Sanfilippo, R., Hendrikse, J., Johansson, E., Mossa-Basha, M., Balu, N., Dichgans, M., Saloner, D., . . . Saam, T. (2023). Carotid Plaque-RADS. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 17(1), 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.09.005>
19. Gonzales, N. R., Burke, J. L., Rinaldi, M., Elmore, J. R., Weaver, F. A., Narins, C. R., Foster, M., Hodgson, K. J., Shepard, A. D., Meschia, J. F., Bergelin, R. O., Voeks, J. H., . . . Brott, T. G. (2012). Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 11(9), 755–763. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70159-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70159-x)
20. Landry, A., Spence, J. D., & Fenster, A. (2004). Measurement of carotid plaque volume by 3-Dimensional ultrasound. *Stroke*, 35(4), 864–869. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000121161.61324.ab>
21. Zhou, Y., Xing, Y., Li, Y., Bai, Y., Chen, Y., Sun, X., Zhu, Y., & Wu, J. (2013). An assessment of the vulnerability of carotid plaques: a comparative study between intraplaque neovascularization and plaque echogenicity. *BMC Medical Imaging*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2342-13-13>
22. Coli, S., Magnoni, M., Sangiorgi, G., Marrocco-Trischitta, M. M., Melisurgo, G., Mauriello, A., Spagnoli, L., Chiesa, R., Cianflone, D., & Maseri, A. (2008). Contrast-Enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(3), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.082>
23. Zamani, M., Skagen, K., Scott, H., Lindberg, B., Russell, D., & Skjelland, M. (2019). Carotid plaque neovascularization detected with superb microvascular imaging ultrasound without using contrast media. *Stroke*, 50(11), 3121–3127. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025496>
24. Mughal, M. M., Khan, M. K., DeMarco, J. K., Majid, A., Shamoun, F., & Abela, G. S. (2011). Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(10), 1315–1330. <https://doi.org/10.1586/erc.11.120>

25. Filis, K. A., Arko, F. R., Johnson, B. L., Pipinos, I. I., Harris, E. J., Olcott, C., & Zarins, C. K. (2002). Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Annals of Vascular Surgery*, 16(4), 413–421. <https://doi.org/10.1007/s10016-001-0175-8>
26. Adlova, R., & Adla, T. (2015). Multimodality imaging of carotid stenosis. *International Journal of Angiology*, 24(03), 179–184. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556056>
27. Ferguson, G. G., Eliasziw, M., Barr, H. W. K., Clagett, G. P., Barnes, R. W., Wallace, M. C., Taylor, D. W., Haynes, R. B., Finan, J. W., Hachinski, V. C., & Barnett, H. J. M. (1999). The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*, 30(9), 1751–1758. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.9.1751>
28. “Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST).” *Lancet* (London, England) vol. 351,9113 (1998): 1379-87.
29. Walker, J., & Naylor, A. (2006b). Ultrasound Based Measurement of ‘Carotid Stenosis >70%’: An Audit of UK Practice. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 31(5), 487–490. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.11.029>
30. Hackam, D. G. (2021). Optimal medical management of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 52(6), 2191–2198. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.033994>
31. Paraskevas, K. I., Mikhailidis, D. P., Veith, F. J., & Spence, J. D. (2015). Definition of best medical treatment in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenosis. *Angiology*, 67(5), 411–419. <https://doi.org/10.1177/0003319715624526>
32. Müller, M. D., Lyrer, P., Brown, M. M., & Bonati, L. H. (2020b). Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Library*, 2020(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000515.pub5>
33. Halliday, A., Bulbulia, R., Bonati, L. H., Chester, J., Craddock-Bamford, A., Peto, R., Pan, H., Halliday, A., Bulbulia, R., Bonati, L. H., Peto, R., Pan, H., Potter, J., Eckstein, H. H., Farrell, B., Flather, M., Mansfield, A., Mihaylova, B., Rahimi, K., . . . Ramsey-Williams, V. (2021b). Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *the Lancet*, 398(10305), 1065–1073. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01910-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01910-3)
34. Musialek, P., Bonati, L. H., Bulbulia, R., Halliday, A., Bock, B., Capoccia, L., Eckstein, H., Grunwald, I. Q., Lip, P. L., Monteiro, A., Paraskevas, K. I., Podlasek, A., Rantner, B., Rosenfield, K., Siddiqui, A. H., Sillesen, H., Van Herzeele, I., Guzik, T. J., Mazzolai, L., . . . Lip, G. Y. H.

- (2023b). Stroke risk management in carotid atherosclerotic disease: a clinical consensus statement of the ESC Council on Stroke and the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Cardiovascular Research*. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad135>
35. White, C. J., Brott, T. G., Gray, W. A., Heck, D., Jovin, T., Lyden, S. P., Metzger, D. C., Rosenfield, K., Roubin, G., Sachar, R., & Siddiqui, A. (2022). Carotid Artery Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(2), 155–170. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.007>
36. Howard, G., Roubin, G. S., Jansen, O., Hendrikse, J., Halliday, A., Fraedrich, G., Eckstein, H., Calvet, D., Bulbulia, R., Bonati, L. H., Becquemin, J., Algra, A., Brown, M. M., Ringleb, P. A., Brott, T. G., & Mas, J. (2016). Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *The Lancet*, 387(10025), 1305–1311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01309-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01309-4)
37. Voeks, J. H., Howard, G., Roubin, G. S., Malas, M. B., Cohen, D. J., Sternbergh, W. C., Aronow, H. D., Eskandari, M. K., Sheffett, A. J., Lal, B. K., Meschia, J. F., & Brott, T. G. (2011). Age and Outcomes After Carotid Stenting and Endarterectomy. *Stroke*, 42(12), 3484–3490. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.624155>
38. Nazari, P., Golnari, P., Hurley, M., Shaibani, A., Ansari, S., Potts, M., & Jahromi, B. (2021). Carotid Stenting without Embolic Protection Increases Major Adverse Events: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *American Journal of Neuroradiology*, 42(7), 1264–1269. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a7108>
39. Ruzsa, Z., & Sasko, K. (2016). Transradial/Transbrachial carotid artery stenting with proximal or distal protection. *Journal of Endovascular Therapy*, 23(4), 561–565. <https://doi.org/10.1177/1526602816648422>
40. Jaroengarmsamer, T., Bhatia, K. D., Kortman, H., Orru, E., & Krings, T. (2019). Procedural success with radial access for carotid artery stenting: systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(1), 87–93. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-014994>
41. Galyfos, G. C., Tsoutsas, I., Konstantopoulos, T., Galanopoulos, G., Sigala, F., Filis, K., & Papavassiliou, V. (2021). Editor's Choice – Early and Late Outcomes after Transcarotid Revascularisation for Internal Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 61(5), 725–738. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.01.039>

42. Paraskevas, K. I., Antonopoulos, C. N., Kakisis, J. D., & Geroulakos, G. (2020). An updated systematic review and meta-analysis of results of transcervical carotid artery stenting with flow reversal. *Journal of Vascular Surgery*, 72(4), 1489-1498.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.501>
43. Sfyroeras, G. S., Moulakakis, K. G., Markatis, F., Antonopoulos, C. N., Antoniou, G. A., Kakisis, J. D., Brountzos, E. N., & Liapis, C. D. (2013b). Results of carotid artery stenting with transcervical access. *Journal of Vascular Surgery*, 58(5), 1402–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.111>
44. Texakalidis, P., Giannopoulos, S., Kokkinidis, D. G., & Lanzino, G. (2018). Effect of Open- vs Closed-Cell Stent Design on Periprocedural Outcomes and Restenosis After Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *Journal of Endovascular Therapy*, 25(4), 523–533. <https://doi.org/10.1177/1526602818783505>
45. Kedev, S. (2023). Carotid artery interventions - endarterectomy versus stenting. *AsiaIntervention*, 9(2), 172–179. <https://doi.org/10.4244/aij-d-23-00009>
46. Batchelder, A. J., Saratzis, A., & Naylor, A. R. (2019b). Editor's choice – Overview of primary and secondary analyses from 20 randomised controlled trials comparing carotid artery stenting with carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 58(4), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.06.003>
47. McDonald, R. J., Cloft, H. J., & Kallmes, D. F. (2011). Intracranial hemorrhage is much more common after carotid stenting than after endarterectomy. *Stroke*, 42(10), 2782–2787. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.618769>
48. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Subarachnoidal hemorrhage following carotid stenting with the distal-balloon protection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54(4):521-3.
49. Chamorro, A., Vila, N., Obach, V., Macho, J., & Blasco, J. (2000). A case of cerebral hemorrhage early after carotid stenting. *Stroke*, 31(3), 791–799. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.3.791-a>
50. Hussain, M. A., Alali, A. S., Mamdani, M., Tu, J. V., Saposnik, G., Salata, K., Nathens, A. B., De Mestral, C., Bhatt, D. L., Verma, S., & Al-Omran, M. (2018). Risk of intracranial hemorrhage after carotid artery stenting versus endarterectomy: a population-based study. *Journal of Neurosurgery*, 129(6), 1522–1529. <https://doi.org/10.3171/2017.8.jns171142>

51. Mylonas, S. N., Moulakakis, K. G., Antonopoulos, C. N., Kakisis, J. D., & Liapis, C. D. (2013b). Carotid Artery Stenting–Induced Hemodynamic instability. *Journal of Endovascular Therapy*, 20(1), 48–60. <https://doi.org/10.1583/12-4015.1>
52. Liu, J., Xu, Z., Yi, X., Wang, Y., & Zhou, H. (2018b). A study on related factors of hemodynamic depression in carotid artery stenting. *PubMed*, 22(16), 5255–5263. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_201808\\_15724](https://doi.org/10.26355/eurev_201808_15724)
53. Abou-Chebl, A., Reginelli, J., Bajzer, C. T., & Yadav, J. S. (2007b). Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 69(5), 690–696. <https://doi.org/10.1002/ccd.20693>
54. García, A. G., Moniche, F., Escudero-Martínez, I., Mancha, F., Tomasello, A., Ribó, M., Delgado-Acosta, F., Ochoa, J. J., De Las Heras, J. A., López-Mesonero, L., González-Delgado, M., Murias, E., Gil, J., Gil, R., Zamarro, J., Parrilla, G., Mosteiro, S., Fernández-Couto, M. D., De Alarcón, L. F., . . . Montaner, J. (2019). Clinical predictors of hyperperfusion syndrome following carotid stenting. *КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА*, 12(9), 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.01.247>
55. Moulakakis, K. G., Mylonas, S. N., Sfyroeras, G. S., & Andrikopoulos, V. (2009). Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of Vascular Surgery*, 49(4), 1060–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.11.026>
56. Naylor, A., & Ruckley, C. (1995). The post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 9(4), 365–367. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(05\)80001-2](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(05)80001-2)
57. Farooq, M. U., Goshgarian, C., Min, J., & Gorelick, P. B. (2016). Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13231-016-0021-2>
58. Moniche, F., Escudero-Martínez, I., Mancha, F., Tomasello, A., Ribó, M., Delgado-Acosta, F., Ochoa, J. J., Gil, J., Gil, R., González-Delgado, M., Murias, E., Luna, A., Gil, A., Mosteiro, S., Fernández-Couto, M. D., De Alarcón, L. F., Ramírez-Moreno, J. M., Zamarro, J., Parrilla, G., . . . García, A. G. (2020). The Value of Transcranial Doppler Sonography in Hyperperfusion Syndrome after Carotid Artery Stenting: A Nationwide Prospective Study. *Journal of Stroke*, 22(2), 254–257. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.00682>

59. Abumiya, T., Katoh, M., Moriwaki, T., Yoshino, M., Aoki, T., Imamura, H., Aida, T., Scichinohe, H., Nakayama, N., Kazumata, K., & Houkin, K. (2013). Utility of Early Post-treatment Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging to Predict Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(5), 896–901. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.028>
60. Aru, R. G., Abularrage, C. J., Macdonald, S., & Hicks, C. W. (2024). Management of iatrogenic carotid artery dissection during transcarotid artery revascularization. *Annals of Vascular Surgery - Brief Reports and Innovations*, 4(2), 100274. <https://doi.org/10.1016/j.av surg.2024.100274>
61. Cremonesi, Alberto et al. “Carotid angioplasty and stenting: lesion related treatment strategies.” *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* vol. 1,3 (2005): 289-95.
62. Iancu, A., Grosz, C., & Lazar, A. (2010). Acute carotid stent thrombosis: review of the literature and long-term follow-up. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 11(2), 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2009.02.008>
63. Moulakakis, K. G., Mylonas, S. N., Lazaris, A., Tsivgoulis, G., Kakisis, J., Sfyroeras, G. S., Antonopoulos, C. N., Bruntzos, E. N., & Vasdekis, S. N. (2016b). Acute carotid stent thrombosis. *Vascular and Endovascular Surgery*, 50(7), 511–521. <https://doi.org/10.1177/1538574416665986>
64. Murray, N., Wolman, D. N., Marks, M., Dodd, R., M, H., DO, Lee, J. T., & Heit, J. J. (2020b). Endovascular treatment of acute carotid stent occlusion: aspiration thrombectomy and angioplasty. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.7997>
65. Torvik, A., & Walday, P. (1995). Neurotoxicity of Water-Soluble contrast Media. *Acta Radiologica*, 36(399\_suppl), 221–229. <https://doi.org/10.1177/0284185195036s39927>
66. Hetrodt, J., Engelbertz, C., Gebauer, K., Stella, J., Meyborg, M., Freisinger, E., Reinecke, H., & Malyar, N. (2021). Access Site Related Vascular Complications following Percutaneous Cardiovascular Procedures. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(11), 136. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110136>
67. Stilo, F., Montelione, N., Calandrelli, R., Distefano, M., Spinelli, F., Di Lazzaro, V., & Pilato, F. (2020). The management of carotid restenosis: a comprehensive review. *Annals of Translational Medicine*, 8(19), 1272. <https://doi.org/10.21037/atm-20-963>
68. Goel, S. A., Guo, L., Liu, B., & Kent, K. C. (2012). Mechanisms of post-intervention arterial remodelling. *Cardiovascular Research*, 96(3), 363–371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs276>

69. Ladowski, J. S., Shinabery, L. M., Peterson, D., Peterson, A. C., & Deschner, W. P. (1997). Factors contributing to recurrent carotid disease following carotid endarterectomy. *The American Journal of Surgery*, 174(2), 118–120. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)90067-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)90067-2)
70. Lal, B. K., Beach, K. W., Roubin, G. S., Lutsep, H. L., Moore, W. S., Malas, M. B., Chiu, D., Gonzales, N. R., Burke, J. L., Rinaldi, M., Elmore, J. R., Weaver, F. A., Narins, C. R., Foster, M., Hodgson, K. J., Shepard, A. D., Meschia, J. F., Bergelin, R. O., Voeks, J. H., . . . Brott, T. G. (2012). Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 11(9), 755–763. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70159-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70159-x)
71. Bonati, L. H., Ederle, J., McCabe, D. J., Dobson, J., Featherstone, R. L., Gaines, P. A., Beard, J. D., Venables, G. S., Markus, H. S., Clifton, A., Sandercock, P., & Brown, M. M. (2009). Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology*, 8(10), 908–917. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70227-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70227-3)
72. Arquizan, C., Trinquart, L., Touboul, P., Long, A., Feasson, S., Terriat, B., Gobin-Metteil, M., Guidolin, B., Cohen, S., & Mas, J. (2011). Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy. *Stroke*, 42(4), 1015–1020. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.589309>
73. Xin, W., Li, M., Li, K., Li, Q., Zhao, Y., Wang, W., Gao, Y., Wang, H., & Yang, X. (2019). Systematic and Comprehensive Comparison of Incidence of Restenosis Between Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in Patients with Atherosclerotic Carotid Stenosis. *World Neurosurgery*, 125, 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.118>
74. Sirignano, P., Stabile, E., Mansour, W., Capoccia, L., Faccenna, F., Intrieri, F., Ferri, M., Saccà, S., Sponza, M., Mortola, P., Ronchey, S., Praquin, B., Grillo, P., Chiappa, R., Losa, S., Setacci, F., Pirrelli, S., Taurino, M., Ruffino, M. A., . . . Speziale, F. (2021). 1-Year results from a prospective experience on CAS using the CGuard Stent system. *КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА*, 14(17), 1917–1923. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.045>
75. Bosiers, M., Deloose, K., Torsello, G., Scheinert, D., Maene, L., Peeters, P., Müller-Hülsbeck, S., Sievert, H., Langhoff, R., Bosiers, M., & Setacci, C. (2016). The CLEAR-ROAD study: evaluation of a new dual layer micromesh stent system for the carotid artery. *EuroIntervention*, 12(5), e671–e676. [https://doi.org/10.4244/eijy16m05\\_04](https://doi.org/10.4244/eijy16m05_04)

76. Swinnen, J. (2010). Carotid duplex ultrasound after carotid stenting. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, 13(3), 20–22. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2010.tb00159.x>
77. Pizzolato, R., Hirsch, J. A., & Romero, J. M. (2013). Imaging challenges of carotid artery in-stent restenosis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 6(1), 32–41. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010618>
78. Lal, B. K., Hobson, R. W., Tofighi, B., Kapadia, I., Cuadra, S., & Jamil, Z. (2008). Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *Journal of Vascular Surgery*, 47(1), 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.038>
79. Liu, Zhen et al. “Predictive Value of Quantitative Duplex Ultrasound Analysis for In-stent Carotid Artery Restenosis.” *Alternative therapies in health and medicine* vol. 29,1 (2023): 52-57.
80. Lal, B. K., Kaperonis, E. A., Cuadra, S., Kapadia, I., & Hobson, R. W. (2007). Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: Classification and implications for long-term outcome. *Journal of Vascular Surgery*, 46(5), 833–840. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.07.022>
81. Tao, Y., Hua, Y., Jia, L., Jiao, L., & Liu, B. (2021). Risk factors for residual stenosis after carotid artery stenting. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606924>
82. Greis, C. (2009). Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 43(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.3233/ch-2009-1216>
83. Sidhu, P. S., Allan, P. L., Cattin, F., Cosgrove, D. O., Davies, A. H., D, D., DO, Karakagil, S., Langholz, J., Legemate, D. A., Martegani, A., Llull, J., Pezzoli, C., & Spinazzi, A. (2006). Diagnostic efficacy of SonoVue®, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *British Journal of Radiology*, 79(937), 44–51. <https://doi.org/10.1259/bjr/23954854>
84. Clevert, D.-., Johnson, T., Jung, E. M., Clevert, D.-., Flach, P. M., Strautz, T. I., Ritter, G., Gallegos, M. T., Kubale, R., Becker, C., & Reiser, M. (2006). Color Doppler, power Doppler and B-flow ultrasound in the assessment of ICA stenosis: Comparison with 64-MD-CT angiography. *European Radiology*, 17(8), 2149–2159. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0488-7>
85. Clevert, D., Sommer, W., Helck, A., & Reiser, M. (2011). Duplex and contrast enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of in-stent restenosis after carotid stenting. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 48(1–3), 199–208. <https://doi.org/10.3233/ch-2011-1400>
86. Oura, K., Kato, T., Ohba, H., & Terayama, Y. (2018). Evaluation of intraplaque neovascularization using superb microvascular imaging and Contrast-Enhanced ultrasonography.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 27(9), 2348–2353.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.023>

87. Hagiwara, Y., Takao, N., Usuki, N., Yoshie, T., Takaishi, S., Shimizu, T., Ueda, T., Hasegawa, Y., & Yamano, Y. (2022). Carotid ultrasound using superb microvascular imaging to identify patients developing In-Stent restenosis after CAS. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(8), 106627. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106627>