



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
σε συνεργασία με το  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

# "Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ"

υπό

**ΣΠΗΛΙΩΤΗ Μ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ**

ΙΑΤΡΟ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση  
των αγγειακών παθήσεων»*

*Λάρισα, 2018*

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**1. Επιβλέπων: Δρ. Ματσάγκας Μιλτιάδης, MD, PhD, FEBVS  
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών  
Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αγγειοχειρουργική Κλινική  
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας**

**2. Κούβελος Γεώργιος, MD, MSc, PhD Αγγειοχειρουργός, Επικουρικός  
Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού  
Νοσοκομείου Λάρισας**

**3. Σπανός Κωνσταντίνος, MD, MSc, PhD Αγγειοχειρουργός  
Ακαδημαϊκός Υπότροφος, τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία αποτελεί την διπλωματική μου εργασία για το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων».

Θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες τόσο στον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Γιαννούκα για την δυνατότητα που μου έδωσε να συμμετέχω στον εν λόγω πρόγραμμα όσο και στον Καθηγητή κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την άμεση και ουσιαστική βοήθεια που μου παρείχε κατά την διάρκεια εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας ως επιβλέπων Καθηγητής μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες σε όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος καθώς μέσω της εμπειρίας τους μου μετέδωσαν όλες της απαραίτητες γνώσεις πάνω στο αντικείμενο του αγγειακού υπερήχου.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξη κατά την διάρκεια αυτής της προσπάθειας.

## Περίληψη

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας ενώ ευθύνη σε μεγάλο ποσοστό φέρει η αθηρωματική νόσος του καρωτιδικού διχασμού γεγονός που τονίζει την αξία της έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσής της.

Η βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία με ή χωρίς κάποια επεμβατική αντιμετώπιση αποτελούν τις εναλλακτικές της θεραπευτικής απόφασης η οποία στηρίζεται ως τώρα στην κλινική εικόνα και στο υπολογιζόμενο ποσοστό στένωσης.

Η υπερηχογραφία αποτελεί αξιόπιστη διαγνωστική τεχνική για τον προσδιορισμό του ποσοστού στένωσης της καρωτίδος ενώ η λήψη θεραπευτικής απόφασης στηριζόμενη στα υπερηχογραφικά κριτήρια προϋποθέτει σωστή εκπαίδευση και εμπειρία του χειριστή.

Η δυνατότητα όμως του υπερήχου να προσδιορίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της πλάκας έφερε νέα δεδομένα στην διαχείριση των ασθενών καθώς πλέον είναι δυνατή η εύρεση αθηρωματικών πλακών ευάλωτων σε επικείμενη ρήξη. Αυτή η υπερηχογραφική ικανότητα είναι που γεννά πολλά ερωτηματικά στην λήψη θεραπευτικής απόφασης αποκλειστικά και μόνο με το υπολογιζόμενο ποσοστό στένωσης ιδιαίτερα στην ομάδα των ασθενών με χαμηλού βαθμού στένωση και χαρακτηριστικά πλάκας που προσδίδουν ευαισθησία σε ρήξη.

Η ανάγκη διενέργειας μελετών που θα εμπεριέχουν στον αλγόριθμο της θεραπευτικής απόφασης τα χαρακτηριστικά της πλάκας ως ανεξάρτητο παράγοντα θεωρείται επιβεβλημένη υπογραμμίζοντας ταυτόχρονα και τον ιδιαίτερο ρόλο που διαδραματίζει η υπερηχογραφία στην διαχείριση των ασθενών με καρωτιδική νόσο.

## **Abstract**

Stroke has been one of the most common causes of death and disability while carotid atherosclerotic disease is responsible for a great deal which is a fact that highlights the value of timely and accurate diagnosis.

The optimal pharmaceutical treatment, with or without an invasive treatment have been the alternatives to the therapeutic decision which currently is based on the clinical picture and the calculated degree of stenosis.

While ultrasound is a reliable diagnostic technique for determining the carotid stenosis rate, we need to take in account the operator's expertise and experience so we can have the best decision-making strategy based on the ultrasound criteria.

The ability of the ultrasound which allows to determine the specific characteristics of the plaque has brought new data into patient management as it is now possible to identify atherosclerotic plaques that are close to rupture. This ultrasound ability has generated many questions in regards with the therapeutic decision when it is based solely and only on the calculated degree of stenosis especially within a group of patients with low degree of stenosis and plaque characteristics that indicate sensitivity to rupture.

The need for further studies where the characteristics of the plaque will be included as an independent factor in the algorithm of the therapeutic decision is considered to be necessary, while emphasizing the special role played by ultrasound in the management of patients with a carotid disease.

*Στην Οικογένεια μου*

## Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	9 <b>Σφάλμα!</b>

**Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..**

### 1.1 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ

ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....	9 <b>Σφάλμα!</b> Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..
----------------	--

### 1.2 ΚΑΡΩΤΙΑΙΚΗ

ΝΟΣΟΣ.....	11 <b>Σφάλμα!</b> Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..
------------	---

### 1.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΡΩΤΙΑΙΚΗΣ

ΝΟΣΟΥ.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης. 13.
------------	---

### 1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΜΕΣΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΑΙΚΗ ΝΟΣΟ.....14.

### 1.5 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΚΑΡΩΤΙΑΙΚΗΣ

ΑΡΤΗΡΙΑΣ.....	15 <b>Σφάλμα!</b> Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..
---------------	--

Κεφάλαιο	2	Σκοπός	και
----------	---	--------	-----

Μεθοδολογία.....	17 <b>Σφάλμα!</b> Δεν έχει οριστεί <b>σελιδοδείκτης..</b>
------------------	--

### 2.1 ΣΚΟΠΟΣ

ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΟΣ.....	17 <b>Σφάλμα!</b> Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..
-------------------	---

### 2.2

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	Σφάλμα
------------------	--------

! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης. 18.

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ



Κεφάλαιο 3 Η Σημασία της υπερηχογραφίας στην καρωτιδική νόσο .....**Σφάλμα!**

**Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.19.**

### **3.1 ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΟ**

**ΣΤΕΝΩΣΗΣ.....Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.19.**

### **3.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

**ΠΛΑΚΑΣ.....Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.22.**

### **3.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ**

**ΝΟΣΟ.....24Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..**

### **3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....25**

Κεφάλαιο 4 Λήψη θεραπευτικής απόφασης για την καρωτιδική νόσο.....**Σφάλμα!**

**Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.26.**

### **4.1 ΟΔΗΓΙΕΣ ΛΗΨΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ**

**.....Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.26.**

### **4.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ**

**ΠΛΑΝΟ.....30Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..**

### **4.3**

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....Σφάλμα!**

**Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.38.**

**Συμπεράσματα.....40**

**βιβλιογραφία..... 41-46**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή/ Introduction**

### **1.1 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο**

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου και το σημαντικότερο αίτιο νευρολογικής αναπηρίας και έκπτωσης των εγκεφαλικών λειτουργιών.

Ορίζεται ως μία οξεία διαταραχή της εύρυθμης εγκεφαλικής δραστηριότητας, εστιακού χαρακτήρα και αγγειακής προέλευσης, χωρίς κάποια άλλη φαινομενική αιτία.

Στην Ευρώπη υπολογίζεται πως η επίπτωση του ΑΕΕ είναι περίπου 95-290 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ περίπου 1 στους 4 πεθαίνει τον 1<sup>ο</sup> μήνα.<sup>(1)</sup> Στην Ελλάδα πρόσφατη δημοσιευμένη προοπτική μελέτη βασισμένη σε συγκεκριμένο πληθυσμό (Evros Stroke Registry) αναφέρει αυξημένη επίπτωση ΑΕΕ σε σύγκριση με τις ευρωπαϊκές μελέτες τονίζοντας την ανάγκη βελτίωσης της πρόληψης και της διαχείρισης των ασθενών.<sup>(2)</sup> Παρόλο που την τελευταία δεκαετία η θνητότητα από ΑΕΕ παρουσιάζει μείωση σε ποσοστό περίπου 20%, γεγονός που αντανακλά και την μεγάλη προσπάθεια της ιατρικής κοινότητας για αποτελεσματική θεραπεία, η επίπτωση της νόσου αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 40% τα επόμενα 50 χρόνια εξαιτίας της αύξησης του μέσου όρου ηλικίας του πληθυσμού τονίζοντας την ανάγκη βελτίωσης της πρωτογενούς πρόληψης.<sup>(3) (4)</sup>

Παθοφυσιολογικά, διακρίνουμε δύο τύπους ΑΕΕ, το ισχαιμικό που αποτελεί το 85% των περιπτώσεων και το αιμορραγικό το υπόλοιπο 15% αντιστοίχως. Ο μηχανισμός πρόκλησης πρωτοπαθούς ισχαιμίας είναι είτε αιμοδυναμικός λόγω αθηροθρομβωτικής αποφράξεως είτε εμβολικός. Συνήθεις πηγές εμβόλων αποτελούν ο αριστερός κόλπος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η αριστερή κοιλία σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια και η ύπαρξη αθηρώματος στην έσω καρωτίδα ή στο σπονδυλοβασικό σύστημα.

Η συμπτωματολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας διαφέρει και βρίσκεται σε απόλυτη εξάρτηση και συνάφεια με την περιοχή που ισχαιμεί. Όταν οφείλεται στην καρωτιδική κυκλοφορία τότε οι συνηθέστερες εκδηλώσεις είναι η ημιπάρεση, η ημιπληγία, η ημιυπαισθησία και η ετερόπλευρη τύφλωση. Σε περίπτωση ανεπάρκειας του σπονδυλοβασικού συστήματος προεξάρχουν συμπτώματα όπως αυτά της διαταραχής της ισορροπίας, της αταξίας, της δυσarthρίας της ημιανοψίας και της φλοιώδους τύφλωσης.

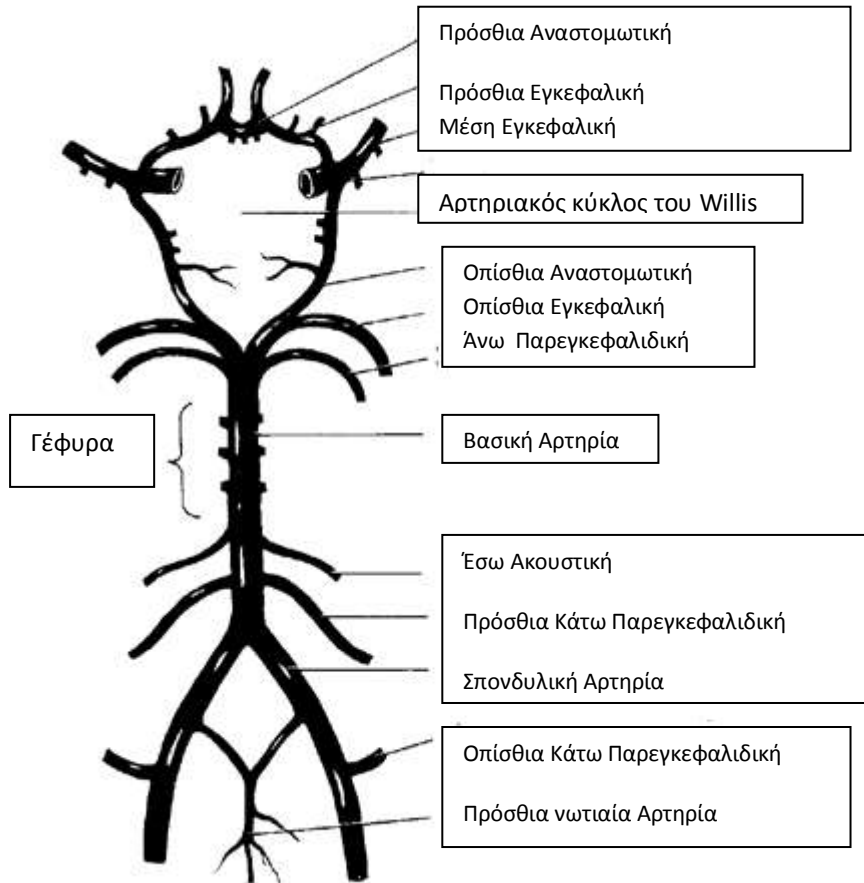
Αναλόγως της χρονικής διάρκειας των ισχαιμικών επεισοδίων, αυτά διακρίνονται σε παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια όπου η διάρκεια τους είναι εξ ορισμού κάτω από 24 ώρες και δεν επιφέρουν μόνιμο

νευρολογικό έλλειμμα και σε πλήρη ΑΕΕ με συμπτώματα που υπερβαίνουν τις 24 ώρες και η όποια επακόλουθη ύφεση δεν είναι πλήρης. Στις περιπτώσεις όπου η διάρκεια της συμπτωματολογίας ξεπεράσει το 24ωρο αλλά η ύφεση είναι πλήρης ονομάζεται αναστρέψιμη ισχαιμική νευρολογική συνδρομή, ενώ όταν χαρακτηρίζεται είτε από προοδευτική και συνεχή επιδείνωση είτε από υφέσεις και εξάρσεις με προοδευτική επιδείνωση της νευρολογικής κλινικής εικόνας ονομάζεται ΑΕΕ εν εξελίξει (stroke in evolution και crescendo TIAs αντίστοιχα).

## 1.2 Καρωτιδική Νόσος

Η αιμάτωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος πραγματοποιείται από την δεξιά κοινή καρωτίδα, κλάδο της ανώνυμης αρτηρίας, από την αριστερή κοινή καρωτίδα, που εκφύεται άμεσα από το αορτικό τόξο και από τις σπονδυλικές αρτηρίες, κλάδοι των υποκλειδίων αρτηριών, που ενώνονται και δημιουργούν την βασική αρτηρία.

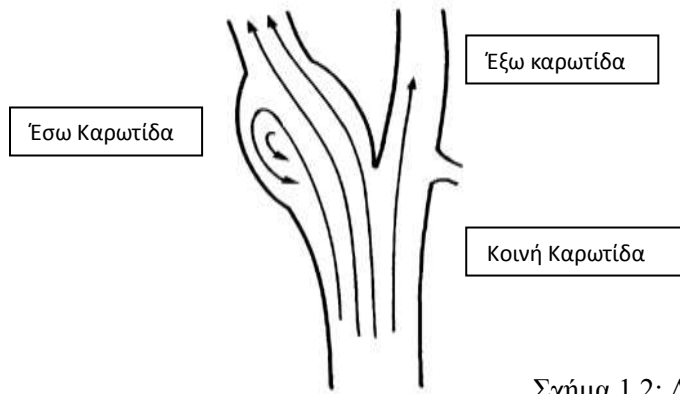
Η πρόσθια κυκλοφορία του εγκεφάλου (καρωτίδες) και η οπίσθια (σπονδυλικές) επικοινωνούν μεταξύ τους με τον «κύκλο του Willis», περιοχή που περιβάλλει το τούρκικο εφίππιο στην βάση του εγκεφάλου. Όταν η αιμάτωση του εγκεφάλου είναι ανεπαρκής από τις έσω καρωτίδες υπάρχουν παράπλευροι οδοί που αναπληρώνουν την έλλειψη αίματος.



Σχήμα 1.1: Ο κύκλος του Willis

Σε στένωση ή απόφραξη της έσω καρωτίδας το κυριότερο παράπλευρο δίκτυο είναι η ετερόπλευρη καρωτίδα μέσω του κύκλου του Willis ενώ το δεύτερο σε σημαντικότητα είναι το σπονδυλοβασικό, μέσω του ίδιου κύκλου. Λιγότερης σημασίας αλλά άξια αναφοράς είναι η επικοινωνία της έσω καρωτίδας με την έξω μέσω περικογχικών παραπλεύρων κλάδων ή αναστομωτικών κλάδων της έξω καρωτίδας με την οφθαλμική αρτηρία στο έδαφος του κόγχου. Η επάρκεια αυτού λοιπόν του παράπλευρου συστήματος καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την πιθανότητα ΑΕΕ «αιμοδυναμικού» χαρακτήρα σε περίπτωση στενώσεως ή αποφράξεως της έσω καρωτίδας.

Παθοφυσιολογικά, στενώσεις αναπτύσσονται στην έκφυση της έσω καρωτίδας καθώς ο διαχωρισμός της ροής, η στάση και η χαμηλή διατμητική τάση (shear stress) προδιαθέτουν στην δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.



Σχήμα 1.2: Διαγραμματική αναπαράσταση της στρωματικής ροής

Περίπου ένας στους έξι ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ πάσχει από καρωτιδική νόσο. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρωτιδικής νόσου αποτελούν το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, το ανδρικό φύλο, η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος<sup>(5)</sup>

Η διάκριση σε συμπτωματική καρωτιδική νόσο ή ασυμπτωματική, γεγονός που διαδραματίζει ρόλο καίριας σημασίας στην λήψη θεραπευτικής απόφασης, έγκειται στην ύπαρξη επεισοδίου εστιακής συμπτωματολογίας από το σύστοιχο ημισφαίριο ή τον οφθαλμό 6 μήνες πριν την επέμβαση, μετά από νευρολογική εκτίμηση.

Αξίζει να σημειωθεί επίσης η ύπαρξη μη αθηρωματικών νόσων του καρωτιδικού συστήματος που μπορεί να προκαλέσουν ΑΕΕ. Η ινομυική δυσπλασία, οι αρτηρίτιδες, τα ανευρύσματα και οι διαχωρισμοί της καρωτίδας αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα μη αθηρωματικής καρωτιδικής νόσου.

### 1.3 Θεραπευτική Προσέγγιση Καρωτιδικής Νόσου

Στους ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία η αρχική θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, τη τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και τον αποκλεισμό σημαντικής συννοσηρότητας.

Παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπευτική στρατηγική, η εύρεση της αιτιοπαθογένειας ενός ισχαιμικού ΑΕΕ αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Στην περίπτωση της καρωτιδικής νόσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η χειρουργική παρέμβαση. Η διάκριση των ασθενών με βάση την κλινική τους εικόνα σε ασυμπτωματικούς και σε συμπτωματικούς σε συνδυασμό με το υπολογιζόμενο βαθμό στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας αποτελούν στοιχεία καίριας σημασίας για την λήψη θεραπευτικής χειρουργικής απόφασης.

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (Carotid Endarterectomy-CEA) αποτελεί εδώ και δεκαετίες την αναμφισβήτητη μέθοδο εκλογής της χειρουργικής θεραπείας της καρωτιδικής νόσου, ενώ τα τελευταία χρόνια εναλλακτικά η καρωτιδική αγγειοπλαστική με χρήση ενδονάρθηκα (Carotid Artery Stenting-CAS) αντιπροσωπεύει έναν ελάχιστα επεμβατικό τρόπο ενδαγγειακής χειρουργικής στο πλάνο της θεραπευτικής απόφασης.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες 2017 της ESVS αλλά και δημοσιεύσεις πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή υπερτερεί της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής τόσο στην πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ/Θανάτου πρώιμα εντός 30 ημερών όσο και μεταγενέστερα εντός 5 ετών ενώ συνδέεται και με μικρότερα ποσοστά επαναστένωσης.<sup>(6) (7) (8) (9)</sup>

#### 1.4 Διαγνωστικά Απεικονιστικά Μέσα για την Καρωτιδική Νόσο

Λαμβάνοντας υπόψη την επίπτωση της καρωτιδικής νόσου όπως επίσης και το

υψηλό κόστος νοσηλείας ασθενών με ΑΕΕ κατανοούμε την μεγάλη σημασία της διάγνωσης και κατ' επέκταση της απεικόνισης τυχόν βλαβών στην περιοχή της καρωτιδικής αρτηρίας. Σήμερα στην φαρέτρα της η ιατρική κοινότητα έχει τις εξής επεμβατικές και μη-επεμβατικές μεθόδους:

1. Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography-DSA)
2. CTA (Computer Tomographic Angiography)
3. MRA (Magnetic resonance Angiography)
4. Υπέρηχος (Doppler, B-Mode, duplex, color-flow)

Στην βιβλιογραφία αναφέρεται και περαιτέρω διαχωρισμός των εν λόγω απεικονιστικών μεθόδων σε τεχνικές «πλήρωσης» (filling) ,όπου γίνεται χρήση σκιαγραφικού με αποτέλεσμα να πληρούται ο αυλός του αγγείου και έτσι να συλλέγουμε τις απαραίτητες πληροφορίες και σε τεχνικές «εξαρτώμενες από την ροή» (flow-dependent), όπου λόγω της ροής του αίματος συλλέγουμε και επιπρόσθετες πληροφορίες για την κατάσταση του τοιχώματος εμμέσως παρατηρώντας την ροή και υπολογίζοντας τις ταχύτητες.<sup>(13)</sup>

Όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές απεικόνισης έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ωστόσο επικρατεί η άποψη της επιλογής της λιγότερο επεμβατικής μεθόδου που ταυτόχρονα μπορεί να καταδείξει με ασφάλεια και λεπτομέρεια την όποια παθολογία, γεγονός που καθιστά την υπερηχογραφία μία από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές μελέτης της αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού διχασμού.

## 1.5 Υπολογισμός Ποσοστού Στένωσης Καρωτιδικής Αρτηρίας

Μία στένωση χαρακτηρίζεται ως αιμοδυναμικώς σημαντική όταν η διάμετρος του αγγείου μειώνεται στο ήμισυ, οπότε το εμβαδόν του ελαττώνεται κατά 75%.

Εξέταση εκλογής του παρελθόντος για την εκτίμηση του βαθμού της καρωτιδικής στένωσης αποτελούσε η κλασική αγγειογραφία. Υπάρχουν δύο τρόποι υπολογισμού του εν λόγω ποσοστού. Στην Αμερικάνικη μελέτη NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), η διάμετρος του υπολειμματικού αυλού στο σημείο της μέγιστης στένωσης συγκρίνεται με την διάμετρο της έσω καρωτίδας στο περιφερικό φυσιολογικό τμήμα της, με αποτέλεσμα μία ελαφρά υποεκτίμηση της στένωσης.<sup>(11)</sup>

Στην Ευρωπαϊκή μελέτη ECST (European Carotid Surgery Trial), η διάμετρος του υπολειμματικού αυλού στο σημείο της μέγιστης στένωσης συγκρίνεται με την διάμετρο της έσω καρωτίδας στο σημείο της στένωσης, με αποτέλεσμα μία ελαφρά υπερεκτίμηση της στένωσης.<sup>(12)</sup>

Με την πάροδο των ετών ο υπολογισμός της στένωσης κατά NASCET επικράτησε σαν πιο εύκολος και συγκρίσιμος μεταξύ των μελετών.

Το υπερηχογράφημα των καρωτίδων από την άλλη παρέχει την δυνατότητα προσδιορισμού του ποσοστού στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας με άμεσο και έμμεσο τρόπο.

Αναφορικά με την απευθείας μέτρηση της καρωτιδικής στένωσης αυτήν χρησιμοποιείται για στενώσεις <50% και πραγματοποιείται με την Color Doppler τεχνική σε εγκάρσιες και επιμήκεις τομές με τον ηχοβολέα κάθετα και αντίστοιχα παράλληλα στο σημείο της στένωσης. Η B-Mode απεικόνιση καλό είναι να αποφεύγεται στον άμεσο τρόπο υπολογισμού καθώς χαμηλής ηχογένειας πλάκες είναι δυνατό να ληφθούν ως τμήματα του αυλού. Από την άλλη μεγάλη προσοχή απαιτείται στην διαφοροδιάγνωση στένωσης και εκτεταμένης πάχυνσης του τοιχώματος η οποία λαθεμένα μπορεί να σημειωθεί ως πραγματική στένωση.

Ο έμμεσος τρόπος υπολογισμού του ποσοστού στένωσης γίνεται χρησιμοποιώντας κριτήρια ταχύτητας και απεικόνιση B-Mode σε συνδυασμό με B-flow και έγχρωμη τεχνική σε εγκάρσιες και επιμήκεις τομές υπολογίζει με τρόπο ακριβή και αναπαράξιμο το ποσοστό στένωσης. Απαραίτητη προϋπόθεση η μέτρηση των ταχυτήτων προστενωτικά, στο σημείο της στένωσης και μεταστενωτικά. Ο εν λόγω τρόπος προσδιορισμού του ποσοστού στένωσης παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες σε στένωση >50% καθώς σε μικρότερου ποσοστού στενώσεις δεν σημειώνονται αξιόλογες μεταβολές αιμοδυναμικού χαρακτήρα.



Στένωση %		Duplex Κριτήρια Ταχύτητας			
NASCET	ECST	PSVic	EDVic	PSVic/PSVcc	
Normal	Normal	<125	<40	<2	
<50	<70	<125	<40	<2	*παρούσα πλάκα
50-69	70-82	125-230	40-100	2-4	
70-79	83-89	230-400	100-125	3.2-4	
80-89	90-94	230-400	>125	>4	
90-99	95-99	>400	>125	>4	

PSV: peak systolic Velocity,

EDV: end diastolic Velocity. <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup>

## **Κεφάλαιο 2: Σκοπός, Μεθοδολογία**

### 2.1 Σκοπός Συγγράμματος

Σκοπός του εν λόγω συγγράμματος είναι να αναδείξει την σημασία της υπερηχογραφικής μελέτης στην λήψη θεραπευτικής απόφασης (decision making) σχετικά με την αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού.

Αναλυτικότερα ανατρέχοντας στην ως τώρα επίσημη βιβλιογραφία θα καταγράψουμε εκείνες τις δημοσιεύσεις που αναφέρονται στον ρόλο της υπερηχογραφίας στο θεραπευτικό πλάνο και στην διαχείριση των ασθενών (patient management) με καρωτιδική νόσο, συμπτωματική ή ασυμπτωματική.

Δευτερογενώς θα μελετήσουμε την ευαισθησία και την ειδικότητα του υπερήχου ως μέσο απεικόνισης της καρωτιδικής νόσου (ποσοστό στένωσης και είδος πλάκας) στους συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς, αναφέροντας συγχρόνως μελέτες σύγκρισης με τις υπόλοιπες απεικονιστικές μεθόδους και αναδεικνύοντας τα πλεονεκτήματα αλλά και τους περιορισμούς του.

Επιπρόσθετα, θα προσπαθήσουμε μέσω της βιβλιογραφίας να παρουσιάσουμε τις οδηγίες λήψης της θεραπευτικής απόφασης προκειμένου να κατανοήσουμε και την επίδραση της υπερηχογραφίας σε αυτές ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον κατέχει και η παρουσίαση των άρθρων που αναφέρουν πως ο προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών δύναται να στηρίζεται μόνο στον υπέρηχο δίχως περαιτέρω ακτινολογικό μέσο.

Τέλος αξίζει να σημειώσουμε ακόμα και τον ρόλο που διαδραματίζει η υπερηχογραφική μελέτη στις περιπτώσεις επαναστένωσης μετά από προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση (CEA ή CAS) καθώς και τα κριτήρια εκείνα που μας βοηθούν στην λήψη πρόσθετης θεραπευτικής απόφασης.

## 2.2 Μεθοδολογία

- Αναζήτηση: Pubmed, Medline

(καταγραφή βιβλιογραφίας με όνομα συγγραφέα, τίτλο άρθρου, περιοδικό δημοσίευσης και ημερομηνία)

- Key words: Carotid Stenosis, Carotid Artery Disease  
Ultrasound, Doppler, Duplex, Sonographie  
Decision making, Patient management  
Asymptomatic Carotid Stenosis  
Criteria, diagnose, velocity  
CEA, CAS
  
- Filter: Full Text  
Humans  
English Language
  
- Conflict of Interest (COI): No potential

## **ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

### **Κεφάλαιο 3: Η σημασία της υπερηχογραφίας στην καρωτιδική νόσο**

Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί εδώ και δεκαετίες αποδεκτό τρόπο αντιμετώπισης της αθηρωματικής νόσου της καρωτιδικής αρτηρίας. Η ακρίβεια της μέτρησης του ποσοστού στένωσης διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση ιδιαίτερα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Από τα διαγνωστικά απεικονιστικά μέσα ιδιαίτερη πλέον θέση κατέχει ο υπέρηχος όχι μόνο λόγω της μη επεμβατικής του φύσης και του χαμηλού του κόστους αλλά επιπρόσθετα λόγω της μηδενικής επιβάρυνσης σε ακτινοβολία και της εύκολης αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων.

### 3.1 Ακρίβεια του Υπερήχου και Ποσοστό Στένωσης

Ωστόσο για να μελετήσουμε την σημασία του στην λήψη θεραπευτικής απόφασης αρχικά θα προβούμε σε έλεγχο της βιβλιογραφίας σχετικά με την ακρίβεια του στην ανεύρεση του ποσοστού στένωσης πάντα συγκριτικά με τις λοιπές απεικονιστικές μεθόδους.

Το 2005 οι Jahromi AS et al. παρουσίασαν μία συστηματική επισκόπηση και μία μετα-ανάλυση σχετικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα του υπερήχου στον υπολογισμό της καρωτιδικής στένωσης χρησιμοποιώντας δημοσιευμένα δεδομένα από το 1966 ως το 2003 συγκρίνοντας τα με τα αγγειογραφικά αποτελέσματα κατά NASCET. 43 άρθρα μελετήθηκαν με τα εξής αποτελέσματα: Τιμή PSV >130cm/sec παρουσιάζει ευαισθησία 98% και ειδικότητα 88% στην αναγνώριση στένωσης >50% αγγειογραφικά ενώ τιμή PSV >200cm/sec παρουσιάζει ευαισθησία 90% και ειδικότητα 94% στην αναγνώριση στένωσης >70% αγγειογραφικά. Στον επίλογο του τονίζει την σημασία της υπερηχογραφικής μελέτης στην καρωτιδική νόσο υπογραμμίζοντας όμως πως οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τους περιορισμούς αυτής της μεθόδου ειδικά όταν στηρίζονται αποκλειστικά σε αυτήν για την λήψη θεραπευτικής απόφασης.<sup>(18)</sup>

Ένα χρόνο νωρίτερα οι Koelemay et al. δημοσίευσαν μια συστηματική επισκόπηση 28 μελετών με 864 ασθενείς από 1990 ως το 2003 όπου μελέτησαν την ευαισθησία και την ειδικότητα της CTA στον υπολογισμό της στένωσης της καρωτίδος σε σχέση με την DSA καταλήγοντας στα εξής αποτελέσματα: Η ευαισθησία και η ειδικότητα της CTA ήταν 85% και 93% αντίστοιχα για

αναγνώριση στένωσης 70-99% ενώ 97% και 99% αντίστοιχα για την αναγνώριση απόφραξης.<sup>(19)</sup>

Συγκριτικά λοιπόν παρατηρούμε πως η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπέρηχου για διάγνωση στένωσης 70-99% είναι παρόμοια με αυτήν της CTA.

Το 2006 οι Netuka et al. δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη 123 περιστατικών όπου το μέγεθος του ιστολογικού παρασκευάσματος συγκρίνονταν με προεγχειρητικές μετρήσεις της στένωσης υπολογιζόμενες με DSA και υπέρηχο. Κατατάσσοντας τους ασυμπτωματικούς ασθενείς σε δύο ομάδες (στένωση <59%, >60%) και τους συμπτωματικούς ασθενείς σε 3 ομάδες (στένωση 30-49%, 50-69%, 70-99%) συμπέρανε πως ο υπέρηχος οδηγεί σε πιο ακριβή κατάταξη των ασθενών στις εν λόγω ομάδες σε σχέση με την DSA.<sup>(16)</sup>

10 χρόνια μετά οι ίδιοι δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη 152 ασθενών όπου η μέγιστη διάμετρος του ιστολογικού παρασκευάσματος μετά από CEA μετά από κατάλληλες ιστολογικές μετρήσεις συγκρίνονταν με προεγχειρητικές μετρήσεις με την βοήθεια CTA, MRA, DSA και υπέρηχο. Το συμπέρασμα τους: Η CTA υποεκτιμά την ιστολογική μέτρηση κατά 2,4 % σύμφωνα με την ECST και 11,9 % σύμφωνα με την NASCET, η DSA υποεκτιμά αντίστοιχα κατά 7% και 12,2% ,ενώ η MRA υπερεκτιμά κατά 2,4% και ο υπέρηχος κατά 1,8%. Βέβαια αξίζει να σημειώσουμε πως στην εν λόγω μελέτη οι μετρήσεις των ιστολογικών παρασκευασμάτων ήταν 152 ενώ κατά αντιστοιχία οι μετρήσεις με CTA, DSA, MRA και DUS ήταν 152, 138, 107 και 88.<sup>(17)</sup>

Το 2006 οι Wardlaw JM et al. υπογραμμίζοντας την μεγάλη σημασία της καρωτιδικής απεικόνισης στην δευτεροπαθή πρόληψη του ΑΕΕ, δημοσίευσαν μία μετα-ανάλυση 41 μελετών (2541 ασθενείς, 4876 καρωτίδες) από 1980 ως το 2004 συγκρίνοντας τις μη-επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές με την DSA (κατά NASCET) για την διάγνωση της συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης. Η contrast-Enhanced MRA ήταν περισσότερο ευαίσθητη (0.94) και ειδική (0.93) από τον υπέρηχο (ευαισθησία 0.89 ειδικότητα 0.84) και την CTA (ευαισθησία 0.76 ειδικότητα 0.94) για την αναγνώριση στένωσης 70-99%. Για στένωση 50-69% τα δεδομένα είχαν μεγάλη ετερογένεια και οι συγγραφείς προτείνουν την μελέτη περισσότερων δεδομένων ιδιαίτερα όταν μάλιστα και το όφελος της χειρουργικής επέμβασης για αυτά τα ποσοστά στένωσης είναι υπό ερώτηση.<sup>(20)</sup>

Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν πως αν και η CE-MRA είναι η απεικονιστική μέθοδος με την μεγαλύτερη ακρίβεια, λόγω περιορισμών στην

διαθεσιμότητα της παραμένει στην δεύτερη θέση μετά την υπερηχογραφία η οποία αποτελεί την προτεινόμενη μέθοδο διάγνωσης ασθενών με στένωση 70-99%.<sup>(82)</sup>

Το 2009 οι Champell et al. δημοσίευσαν μία μετα-ανάλυση με σκοπό την μελέτη της ειδικότητας και της ευαισθησίας των μη-επεμβατικών μεθόδων απεικόνισης στην περίπτωση σοβαρής (70-99%) και μέτριας (50-69%) καρωτιδικής στένωσης. Η μελέτη αυτή που περιλάμβανε 1074 ασθενείς, συμπτωματικούς και μη, έδειξε πως για στένωση 70-99% η ευαισθησία και η ειδικότητα αντίστοιχα της CE-MRA είναι 0.85 και 0.85, για το Doppler US είναι 0.85 και 0.54, για την CTA 0.65 και 0.56 ενώ για την απλή MRA 0.79 ΚΑΙ 0.70. Και σε αυτήν την μελέτη για στένωση 50-69% η ευαισθησία ήταν μικρή με την CE-MRA στο 0.44, τον Doppler-US στο 0.31 και την CTA στο 0.41. Αντίθετα όμως η ειδικότητα για τον υπέρηχο και την CTA ήταν στο 0.84 ενώ για την MRA ΣΤΟ 0.82, τονίζοντας ότι οι εν λόγω ασθενείς είναι πιθανό να καταλήξουν σε λάθος διάγνωση με τον υπέρηχο να υπερεκτιμά και την CE-MRA να υποεκτιμά το πραγματικό ποσοστό στένωσης γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη καθώς σύμφωνα με την NASCET ένα ποσοστό των ασθενών με 50-69% στένωση μπορεί να επωφεληθεί από την χειρουργική αντιμετώπιση.<sup>(21)</sup>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες 2017 της ESVS αναφέρεται πως η υπερηχογραφία έχει ευαισθησία 94% και ειδικότητα 92% για την διάγνωση ποσοστού στένωσης της καρωτίδος 60-99%, τονίζοντας ακόμα τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η εμπειρία του χειριστή.<sup>(9)</sup>

### 3.2 Υπερηχογραφικά Χαρακτηριστικά Πλάκας

Εκτός από την ακρίβεια του υπέρηχου να προσδιορίζει το ποσοστό στένωσης ιδιαίτερο ρόλο στην σημαντικότητα της εν λόγω απεικονιστικής μεθόδου σχετικά με την αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού διαδραματίζει και η ικανότητά του να παρέχει πληροφορίες για την «υφή» της αθηρωματικής πλάκας.

Ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '80 πολλοί συγγραφείς ασχολήθηκαν με την υπερηχογραφική μελέτη της υφής της πλάκας και την ταξινόμησαν σύμφωνα με την ηχογένεια της σε 5 τύπους: 1) κυρίως υποηχογενής, 2) σχετικά υποηχογενής με <50% υπερηχογενή περιοχή, 3) σχετικά υπερηχογενή με <50% υποηχογενή περιοχή, 4) κυρίως υπερηχογενή 5) αταξινόμητη λόγω σοβαρού βαθμού επασβέστωσης ή ακουστικής σκιάς.<sup>(22) (23) (24) (25)</sup> Αυτή η κατάταξη σύμφωνα με την ηχογένεια λίγο αργότερα συνδέθηκε και με τον κίνδυνο για νευρολογικό συμβάν αποτελώντας έτσι ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ρήξης της αθηρωματικής πλάκας γεγονός που ασκεί και μεγάλη επίδραση όπως θα αναλύσουμε παρακάτω στο όποιο θεραπευτικό πλάνο.

Το 2001 οι Gronholdt et al δημοσίευσαν μία ενδιαφέρουσα μελέτη 246 ασθενών, συμπτωματικών και ασυμπτωματικών, στους οποίους έγινε υπερηχογραφική καταγραφή τόσο του ποσοστού στένωσης όσο και της ηχογένειας της εκάστοτε πλάκας καταλήγοντας πως οι υποηχογενείς πλάκες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικού ΑΕΕ ακόμα και σε μη-σοβαρού βαθμού στένωση.<sup>(26)</sup>

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι Dlugosz et al. το 2008 μελετώντας 300 ασθενείς τονίζοντας πως ο υπερηχογραφικός χαρακτηρισμός της πλάκας σε συνδυασμό με το ποσοστό στένωσης ίσως βελτιώσουν την επιλογή των ασθενών για δευτερογενή πρόληψη.<sup>(27)</sup>

Έτσι λοιπόν οι υποηχογενείς πλάκες θεωρούνται πιο ασταθείς και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ρήξη και περιφερικό εμβολισμό ενώ οι υπερηχογενείς και οι ασβεστοποιημένες σταθερές και κατ'επέκταση λιγότερο επικίνδυνες για ρήξη.

Ιστολογικές και βιοχημικές μελέτες δειγμάτων ενδαρτηρεκτομής έδειξαν πως οι εν λόγω ασταθείς πλάκες χαρακτηρίζονται συχνότερα από ενδοπλακική αιμορραγία, εξέλκωση και αύξηση του λιπώδους πυρήνα σε σχέση με την ινώδη κάψα ενώ αντίθετα οι σταθερές από πλούσιο δίκτυο ινών κολλαγόνου.<sup>(28)</sup>  
(29)

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε πως πολλοί είναι οι συγγραφείς που αναφέρουν πως η μελέτη της ηχογένειας των αθηρωματικών πλακών πρέπει να γίνεται με ακριβή και αντικειμενικό τρόπο τονίζοντας έτσι την χρήση προγραμμάτων μέτρησης των βαθμίδων του γκρι με την βοήθεια ηλεκτρονικού

υπολογιστή. Αναλυτικότερα, η τεχνική περιλαμβάνει την εξέταση των πλακών με B-mode και την εισαγωγή των αποτελεσμάτων σε ειδικό λογισμικό που υπολογίζει την μέση τιμή φωτεινότητας (Gray-Scale Median-GSM). Το GSM ορίζεται αριθμητικά από το 0 (μαύρο) ως το 255(άσπρο). Τιμές <32 παρατηρήθηκαν 5 φορές πιο συχνά σε ασθενείς με «σιωπηλό-silent» ΑΕΕ. <sup>(10)</sup>  
(30) (31) (32) (33)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον φέρει η δημοσίευση των Matsagas MI et al το 2000 τονίζοντας την σημασία της υπερηχογραφικής μελέτης με την χρήση του GSM στην βελτίωση των κριτηρίων λήψης θεραπευτικής απόφασης ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλού βαθμού στένωση. Αναλυτικότερα μελετώντας την ηχογένεια πλακών με την χρήση του GSM σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% , συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς και ελέγχοντας ταυτόχρονα με CT το εγκεφαλικό παρέγχυμα για παρουσία εμφράκτου αναφέρουν πως οι συμπτωματικές πλάκες είναι περισσότερο υποηχογενείς από τις ασυμπτωματικές και πως οι πλάκες που συνδέονται με έμφρακτο έχουν μικρότερη ηχογένεια. Παράλληλα η ιστολογική μελέτη των παρασκευασμάτων ενδαρτηρεκτομής έδειξε πως οι ασβεστοποιημένες πλάκες είναι κυρίως ηχογενείς. <sup>(10)</sup>

### 3.3 Περιορισμοί του Υπερήχου στην Καρωτιδική Νόσο

Στα 2 προηγούμενα κεφάλαια παρουσιάσαμε την σημασία της υπερηχογραφικής μελέτης στην αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού τόσο στον υπολογισμό του ποσοστού στένωσης όσο και στον χαρακτηρισμό της πλάκας. Ωστόσο σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε και τους περιορισμούς (limitations) αυτής της απεικονιστικής τεχνικής αναφορικά με την νόσο της καρωτιδικής αρτηρίας.



Αναλυτικότερα ο Leonardo G. Et al. στην προσπάθειά του να μελετήσει την ακρίβεια του υπερήχου στην απεικόνιση της καρωτιδικής νόσου με δείγμα 489 ασθενών και 978 καρωτίδων δημοσίευσε πως η εν λόγω τεχνική περιορίζεται στις περιπτώσεις με άπω στένωση, γωνίωση και μεγάλη ακουστική σκιά (συνολικά 32,2% των περιστατικών) γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην θεραπευτική απόφαση<sup>(34)</sup>

Επιπρόσθετα πολλοί συγγραφείς ασχολήθηκαν με την δυνατότητα του υπερήχου να διαφοροδιαγνώσει την απόφραξη της έσω καρωτίδας από την σοβαρού βαθμού στένωση.<sup>(35) (36)</sup> Χαρακτηριστικά ενώ οι Dreisbach et al. αναφέρουν πως η ευαισθησία της υπερηχογραφίας στην παραπάνω διαφοροδιάγνωση είναι 82,6% και η θετική προγνωστική αξία 90,4% ,οι Mattos et al. δημοσίευσαν μελετώντας πολύ μεγαλύτερο δείγμα με Color flow Duplex ευαισθησία 94%,ειδικότητα 99% και θετική προγνωστική αξία 93% τονίζοντας πως για τα όποια διαγνωστικά λάθη ευθύνη φέρει ο υποκειμενικός χαρακτήρας του υπερήχου που εξαρτάται σημαντικά από την εμπειρία και την εκπαίδευση του χειριστή.

### 3.4 Συζήτηση

Ο ρόλος της υπερηχογραφίας στην απεικόνιση της αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού διχασμού είναι αναμφισβήτητα μεγάλος. Στον μη-επεμβατικό του χαρακτήρα, στο χαμηλό κόστος και στην μηδενική επιβάρυνση του με ακτινοβολία έρχονται να προστεθούν και η μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα

που παρουσιάζει σχετικά με την διάγνωση της καρωτιδικής στένωσης. Η δυνατότητα του να χαρακτηρίζει και την πλάκα ανάλογα με την ηχογένεια της αποτελεί από πολλούς συγγραφείς ανεξάρτητο παράγοντα στον αλγόριθμο λήψης της θεραπευτικής απόφασης γεγονός που τονίζει πλέον την ανάγκη για περαιτέρω εκπαίδευση όλων των ιατρών που πραγματοποιούν υπέρηχο στις μεθόδους αντικειμενικής εκτίμησης των αποχρώσεων του γκρι με την συνδρομή υπολογιστή. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως ο ρόλος της υπερηχογραφικής μελέτης είναι αξιοσημείωτος στα χέρια έμπειρου και κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού που γνωρίζει καλά και τους περιορισμούς στην λειτουργία του αλλά και τα σημεία εκείνα που ίσως απαιτούν επιπρόσθετη απεικονιστική τεχνική.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟ**

Όπως έχουμε αναφέρει ήδη στην εισαγωγή η διάκριση των ασθενών με βάση την κλινική τους εικόνα σε ασυμπτωματικούς και σε συμπτωματικούς σε συνδυασμό με το υπολογιζόμενο βαθμό στένωσης αποτελούν στοιχεία καίριας σημασίας για την λήψη θεραπευτικής χειρουργικής απόφασης. Αρχικά η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η χορήγηση στατινών και η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της συντηρητικής αγωγής ενώ η CEA και η CAS αποτελούν τις δύο εναλλακτικές μεθόδους χειρουργικής αντιμετώπισης.

#### 4.1 Οδηγίες Λήψης Θεραπευτικής Απόφασης

Η επιλογή συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας για την αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού αποτέλεσε ήδη εδώ και δεκαετίας αντικείμενο έντονης μελέτης.

Το 1995 η American Heart Association (AHA) δημοσίευσε οδηγίες για την λήψη θεραπευτική απόφασης <sup>(37)</sup> αναφέροντας σαν αποδεδειγμένη ένδειξη ενδαρτηρεκτομής για χειρουργούς με surgical mortality rate <6% τους συμπτωματικούς ασθενείς (παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό [TIA] ή μέτριας σοβαρότητας ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες) και στένωση > ή = με 70%. Σαν αποδεκτή αλλά μη αποδεδειγμένη ένδειξη αναφέρει τον συνδυασμό TIA ή μέτριας σοβαρότητας ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες και στένωση 50-69%. Για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς αναφέρει πως αποδεδειγμένη ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση δεν υπάρχει την στιγμή της δημοσίευσης αλλά αναμένοντας την ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) προτείνει ως αποδεκτή αλλά μη αποδεδειγμένη την χειρουργική αντιμετώπιση στένωσης > ή = 75%. Σε αυτήν την κατηγορία ασθενών το surgical mortality rate του χειρουργού πρέπει να είναι <3%.

Το 1997 οι οδηγίες από την Canadian Neurosurgical society έρχονται να επιβεβαιώσουν τις προαναφερθείσες οδηγίες αναφέροντας πως 1) χειρουργική

ένδειξη υπάρχει για τους συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $> \text{ή} = 70\%$  2) δεν υπάρχει χειρουργική ένδειξη για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $< 60\%$  και 3) για συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $< 70\%$  και για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $> 60\%$  δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη και ο θεράπων θα πρέπει να λάβει υπόψη του Α. το status του ασθενούς Β. τα χαρακτηριστικά της πλάκας Γ. άλλες στενώσεις σε εγκεφαλικές αρτηρίες και Δ. τα ποσοστά επιπλοκών του συγκεκριμένου κέντρου. <sup>(38)</sup>

Το 2008 η Society of Vascular Surgery (SVS) δημοσιεύει οδηγίες για την αθηρωματική νόσο της καρωτίδας και συγκεκριμένα αναφέρει ως ενδεικνυόμενο και αποδεκτό:

Α. συντηρητική θεραπεία για συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $< 50\%$  και για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $< 60\%$ .

Β. CEA και φαρμακευτικά θεραπεία για συμπτωματική στένωση  $> 50\%$ .

Γ. CEA και φαρμακευτική θεραπεία για ασυμπτωματική στένωση  $> 60\%$  σε ασθενείς χαμηλού διεγχειρητικού κινδύνου.

Σαν «ασθενώς προτεινόμενο» (weak recommendation) προτείνουν:

Α. CAS σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση  $> 50\%$  υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου

Β. η CAS είναι ακατάλληλη τεχνική αντιμετώπισης της ασυμπτωματικής στένωσης με πιθανή εξαίρεση στένωση  $> 80\%$  και ανατομία που δεν επιτρέπει την CEA. <sup>(39)</sup>

Την επόμενη χρονιά (2009) πραγματοποιείται η δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών από την ESVS (European Society of Vascular Surgery) που αναφέρει τα εξής:

1) η CEA προτείνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $> 50\%$  αν ο διεγχειρητικός κίνδυνος ΑΕΕ/θανάτου  $< 6\%$  και συστήνεται μέσα σε 2 εβδομάδες από την τελευταία συμπτωματολογία του.

2) η CEA προτείνεται επίσης στους ασυμπτωματικούς άνδρες  $< 75$  ετών με στένωση 70-99% και διεγχειρητικό κίνδυνο  $< 3\%$

3) το όφελος σε ασυμπτωματικές γυναίκες είναι πιο μικρό από ότι σε άνδρες ωστόσο η CEA θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε νέες κατά τα άλλα υγιείς

γυναίκες.

4) ασπιρίνη 75-325mg και στατίνες θα πρέπει να δίνονται πριν την CEA

5) η CAS θα πρέπει να διεξάγεται μόνο σε υψηλού κινδύνου για CEA ασθενείς και σε κέντρα με καταγεγραμμένο χαμηλό κίνδυνο ΑΕΕ/θανάτου διεγχειρητικά. Πάντα θα πρέπει να διενεργείται κάτω από διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή.<sup>(40)</sup>

Το 2011 οι Ricotta et al. δημοσίευσαν ένα update των οδηγιών της SVS αναφέροντας

1) για συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση <50% και για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση < 60% ένδειξη έχει η συντηρητική θεραπεία.

2) ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση >60% έχουν ένδειξη για CEA

3) η CEA προτιμάται της CAS σε ασθενείς >70 ετών, με >15mm βλάβη, πρό-αποφρακτική, πλούσια σε λιπίδια σε ασθενείς χωρίς ακτινοβοληθέν τράχηλο.

4) η CAS προτιμάται της CEA σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση >50% και τραχειόστομα, προηγηθέν χειρουργείο στην περιοχή, προηγηθείσα ακτινοβολία και βλάβη που εκτείνεται πέραν του α2 σπονδυλικού σώματος. Επιπρόσθετα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή/και καρδιακή ανεπάρκεια.

5) Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν πως η CAS ενδείκνυται για πρωτοπαθή αντιμετώπιση ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση 70-99% χωρίς ωστόσο να την αποκλείουν δε εξειδικευμένα κέντρα<sup>(41)</sup>

Οι τελευταίες και πιο σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την ESVS, δημοσιεύτηκαν το 2017 και αναφέρουν τα εξής:

1) συντηρητική θεραπεία για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση <60%, για συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση <50% και για ασθενείς με απόφραξη.

2) ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση >60% έχουν ένδειξη για CEA όταν το προσδοκώμενο ζωής είναι >5 έτη και υπάρχει καταγεγραμμένος διεγχειρητικός κίνδυνος ΑΕΕ/Θανάτου <3% στο συγκεκριμένο κέντρο.

3) συμπτωματικοί ασθενείς με στένωση >50% έχουν ένδειξη για CEA.

- 4) η CEA υπερτερεί της CAS τόσο στην πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ/θανάτου εντός 30 ημερών όσο και στα πρώτα 5 έτη.
- 5) η CAS ίσως θα πρέπει να συστήνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για CEA.
- 6) η χειρουργική θεραπεία πρέπει πάντα να συνδυάζεται με την ιδανική φαρμακευτική θεραπεία .

Όπως μπορούμε να κατανοήσουμε στις μέχρι τώρα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιλαμβάνονται άλλα χαρακτηριστικά της καρωτιδικής νόσου παρά μόνο η στένωση.

#### 4.2 Ο Ρόλος της Υπερηχογραφίας στο Θεραπευτικό Πλάνο

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέραμε πως η υπερηχογραφία αποτελεί πλέον αναπόσπαστο στοιχείο της διαγνωστικής της καρωτιδικής αθηρωματικής

νόσου και αυτό γιατί πρόκειται για ένα αρκετά ευαίσθητο και ειδικό απεικονιστικό εργαλείο αναφορικά με τον προσδιορισμό του ποσοστού στένωσης ενώ συγχρόνως παρέχει πολύ σημαντικές πληροφορίες για την «υφή» της πλάκας προσδιορίζοντας την ηχογένεια της και κατ'επέκταση τον κίνδυνο πιθανής ρήξης.

Ποιος είναι όμως ο ρόλος της στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών;

Εδώ και 4 δεκαετίες περίπου πολλοί συγγραφείς ασχολήθηκαν με την επίδραση αυτής της απεικονιστικής τεχνικής στην λήψη θεραπευτικής απόφασης τονίζοντας την μεγάλη επιρροή του στο management των ασθενών και αναφέροντας την κυρίαρχη θέση του στο μέλλον στην διάγνωση της καρωτιδικής νόσου.<sup>(43) (44) (45)</sup>

Έτσι λοιπόν ήδη το 1985 οι Weintraub et al. στηριζόμενοι στα παλαιότερα άρθρα μελέτησαν την υπερηχογραφική μελέτη με την αγγειογραφία και δημοσίευσαν σε μία μικρή σειρά αναφέροντας πως αν η χειρουργική απόφαση στηρίζονταν μόνο στα αγγειογραφικά αποτελέσματα περίπου το 50% των ασθενών θα λάμβανε λάθος θεραπεία, τονίζοντας πως ο υπέρηχος αξίζει να είναι το νέο gold standard της διάγνωσης.<sup>(46)</sup>

Και ενώ υπήρχαν άρθρα που υποστήριζαν πως ο υπέρηχος θα έπρεπε να χρησιμοποιείται ως μέσο επιλογής των ασθενών που τελικά θα υποβληθούν σε αγγειογραφία<sup>(47) (49)</sup> από την άλλη υπήρχαν μελέτες που υποστήριζαν την ανωτερότητά του τόσο σε ευαισθησία, όσο και σε ανίχνευση έλκους και ανωμαλιών της έσω επιφάνειας της πλάκας σε συμπτωματικούς ασθενείς.<sup>(48)</sup>

Επιπρόσθετα δημοσιεύθηκε λίγο αργότερα μία ανασκόπηση όπου αναφέρεται πως ο ρόλος της υπερηχογραφίας στην επιλογή ασθενών για CEA είναι καίριας σημασίας με την αγγειογραφία να είναι απαραίτητη μόνο στις περιπτώσεις όπου υπερηχογραφικά υποπτευόμαστε απόφραξη.<sup>(50)</sup>

Στο ίδιο μοτίβο σκέψης και η ομάδα του Dawson που περιγράφει μέσω προοπτικής μελέτης 94 ασθενών την σημασία του υπέρηχου στην λήψη θεραπευτικής απόφασης με διαγνωστική ακρίβεια 93% και προτείνει την αγγειογραφία μόνο σε περιπτώσεις μη τυπικού υπερηχογραφήματος ενώ ο Young et al. αναφέροντας την δική του εμπειρία με προεγχειρητικό έλεγχο υπέρηχο και μαγνητική τονίζει πως ο συνδυασμός αυτός είναι επιτυχής και η

θέση της αγγειογραφίας υπάρχει μόνο στις περιπτώσεις σημαντικά διαφορετικών αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο εν λόγω τεχνικών.<sup>(51) (53)</sup>

Και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς περιγράφεται η μεγάλη σημασία της υπερηχογραφίας στην θεραπευτική προσέγγιση της καρωτιδικής νόσου καθώς πέρα από την ακρίβεια της τεχνικής, η αγγειογραφία φέρει και 1.2% πρόσθετο κίνδυνο ΑΕΕ λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα.<sup>(52)</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοπτική μελέτη των Erdoes et al. οι οποίοι με δείγμα 103 ασθενών, συμπτωματικών και μη, αναφέρουν πως η θεραπευτική απόφαση μπορεί να στηριχθεί μόνο στην υπερηχογραφία τονίζοντας πως η MRA είναι απίθανο να επηρεάσει την θεραπευτική απόφαση και πως η αγγειογραφία σε ένα 30% των ασθενών βοηθάει στην θεραπευτική επιλογή. Αυτό το ποσοστό αφορά αποφράξεις, πιθανές μη αθηροσκληρυντικές παθήσεις και borderline στενώσεις με μη τυπική κλινική εικόνα.<sup>(54)</sup>

Ξεκάθαρα πλέον αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως μετά από την κατάλληλη κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και στα χέρια έμπειρων χειριστών, η υπερηχογραφία αποτελεί το πλέον αξιόπιστο απεικονιστικό μέσο, ικανό χωρίς την συνδρομή περαιτέρω απεικόνισης για την λήψη θεραπευτικής απόφασης της καρωτιδικής νόσου.<sup>(55) (56) (57)</sup>

Από την άλλη μεριά υπάρχουν συγγραφείς που αναφέρουν πως ο ρόλος του υπερήχου στην λήψη της θεραπευτικής απόφασης είναι καίριας σημασίας μόνο όταν έχει προηγηθεί σωστή συσχέτιση (correlation) με τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι Elmore et al. περιγράφουν πως χωρίς το σωστή προεγχειρητική συσχέτιση μεταξύ υπερήχου και αγγειογραφίας σε ένα καλό δείγμα από τους ίδιους χειριστές προκύπτει σφάλμα στην λήψη θεραπευτικής απόφασης βασιζόμενη στα κριτήρια ταχύτητας καθώς το 7,6% των ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση 60-99% δεν θα οδηγηθεί στο χειρουργείο ως όφειλε.<sup>(58)</sup>

Δεν λείπουν βέβαια και μελέτες που βρίσκονται στον αντίποδα και μετά από περίπου 10 χρόνια δημοσιευμένων ερευνών διατηρούν επιφυλακτική στάση απέναντι στην υπερηχογραφία ως μέσο λήψης θεραπευτικής απόφασης. Συγκεκριμένα οι Bain DJ et al υποστήριξαν πως ο υπέρηχος οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των ασθενών που θα οδηγηθούν στο χειρουργικό τραπέζι μελετώντας 272 ασθενείς. Επιπρόσθετα γράφουν ξεκάθαρα πως ο υπέρηχος



από μόνος του δεν είναι κατάλληλος για το decision making καθώς δεν προσφέρει ικανοποιητικές πληροφορίες σχετικά με την ανατομία και την έκταση της αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού διχασμού<sup>(59) (66)</sup>

Το 2003 δημοσιεύθηκε μία προοπτική μελέτη 133 συμπτωματικών ασθενών, η οποία αναφέρει πως ο υπέρηχος αποτελεί στρατηγικής σημασίας απεικονιστικό μέσο για την λήψη θεραπευτικής απόφασης αναφορικά με την καρωτιδική νόσο μόνο όταν έχουμε συλλέξει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τα ενδοκράνια αγγεία καθώς σε ποσοστό περίπου 7% η ενδοκράνια νόσος είναι σοβαρότερη. Ακόμα τονίζεται για ακόμα μία φορά η αμφιβολία σχετικά με την ακρίβεια της υπερηχογραφίας στην ανίχνευση απόφραξης.<sup>(60)</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε την επόμενη χρονιά η δημοσίευση της πολυκεντρικής μελέτης CARMEDAS η οποία μελέτησε το βαθμό συσχέτισης 3 μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων της αθηρωματικής νόσου της καρωτίδας και των συνδυασμό τους σε ένα δείγμα 150 ασθενών με συμμετοχή για πρώτη φορά μεγάλου αριθμού ασυμπτωματικών ασθενών (100) στην κλινική πράξη θέλοντας να δείξει την θέση του στην διαχείριση των ασθενών.

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 96 ενδαρτηρεκτομές σε 29 συμπτωματικούς και 67 ασυμπτωματικούς ασθενείς και μία αποκατάσταση με ενδονάρθηκα. Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης ο προεγχειρητικός έλεγχος των ασυμπτωματικών ασθενών θέλει ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός DUS-CTA καθώς παρουσιάζει βαθμό συσχέτισης 79,1% σε σύγκριση με τον συνδυασμό DUS-MRA(92,5%). Επιπρόσθετα αναφέρεται πως στην διαχείριση ασθενών η CTA μόνη της θα “έχανε” 11/64 ασυμπτωματικούς ασθενείς που έπρεπε να χειρουργηθούν ενώ η MRA 3/67 και ο υπέρηχος 1/66 καταδεικνύοντας για άλλη μία φορά την σημασία της υπερηχογραφίας στην λήψη απόφασης.<sup>(61)</sup>

Στο έλεγχο των ασυμπτωματικών ασθενών δίνουν έμφαση και οι Kennedy J. Et al. με την δημοσιευμένη μελέτη του τονίζοντας πως ο μη επεμβατικός απεικονιστικός τρόπος λήψης θεραπευτικής απόφασης είναι αξιόπιστος μόνο στις σοβαρού βαθμού στενώσεις πάντα με κύριο γνώμονα το κλινικό σενάριο. Αναφορικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς τονίζεται από συγγραφείς πως χαρακτηριστικά της πλάκας σε B-Mode που

καταδεικνύουν ροπή προς ρήξη πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στον θεραπευτικό αλγόριθμο των εν λόγω περιστατικών <sup>(62) (65) (67)</sup>

Η ανάγκη πρόληψης ΑΕΕ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς καθώς και ο μεγάλος αριθμός ασυμπτωματικών ασθενών που πλέον χειρουργούνται (ΗΠΑ: 75% των 117.000 CEA που εκτελούνται) δημιούργησε την ανάγκη προεγχειρητικού προσδιορισμού του ρίσκου επιπλοκών. Έτσι οι Linda-Calvillo King et al. δημοσίευσαν μελέτη 6553 ασθενών προτείνοντας το CEA-8 risk score ως κλινικό προγνωστικό δείκτη επιπλοκών ασυμπτωματικών ασθενών μετά από CEA και κατ'επέκταση ως σημαντικό παράγοντα λήψης θεραπευτικής απόφασης.

Σύμφωνα λοιπόν με αυτόν τον δείκτη (female, non-white, heart failure, CAD, valvular heart disease, cerebrovascular disease, severe disability, non-operated stenosis >50%) υπάρχει και το ποσοστό στένωσης της έσω καρωτίδας υπολογιζόμενο είτε με DSA είτε με DUS, δείχνοντας έτσι και την θέση της υπερηχογραφίας στην λήψη θεραπευτικής απόφασης. <sup>(68)</sup>

Ισχυρός υπέρμαχος του υπερήχου ως μοναδικό μέσο προεγχειρητικού ελέγχου της καρωτιδικής στένωσης και λήψης θεραπευτικής απόφασης είναι η μονοκεντρική μελέτη των Gutwirth et al. με 36 ασθενείς και αποτέλεσμα 97% σωστής λήψης απόφασης, ενώ μία τυφλή πολυκεντρική μελέτη 350 ασθενών αναφέρει πως η προτεινόμενη τεχνική απεικόνισης των συμπτωματικών ασθενών που συνδυάζει υψηλή ευαισθησία και cost-effectiveness είναι ο υπέρηχος. <sup>(63) (64)</sup>

Παρά την πληθώρα μελετών σχετικά με τον ρόλο της υπερηχογραφίας στην διαχείριση των ασθενών πρόσφατες μονοκεντρικές μελέτες θέτουν την σημασία του σε σοβαρού βαθμού στένωση ή απόφραξη υπό ερωτηματικά. Αναλυτικότερα οι Giurgea et al. αναφέρουν σημαντική διαφορά στον υπολογισμό στένωσης 288 ασθενών μεταξύ εξωτερικών ιατρείων και ενός αγγειολογικού κέντρου ιδιαίτερα σε περιπτώσεις απόφραξης και σοβαρού βαθμού στένωσης υπογραμμίζοντας πως θα πρέπει να το λάβουμε υπόψη μας στην περίπτωση λήψης θεραπευτικής απόφασης με βάση των υπέρηχο. <sup>(70)</sup>

Δεν είναι λίγες οι μελέτες που προτείνουν CTA στις περιπτώσεις απόφραξης ή σοβαρού βαθμού στένωσης τονίζοντας πως η αξονική είναι το ίδιο ευαίσθητη με την DSA στους εν λόγω ασθενείς με χαμηλότερο κόστος ενώ αρκετοί συγγραφείς ασχολήθηκαν και με την βελτίωση των κριτηρίων

ταχύτητας προκειμένου να αυξήσουν την ακρίβεια της υπερηχογραφίας.<sup>(71)(72)</sup>

Στηριζόμενοι σε αυτές τις προσπάθειες οι Hicks et al. δημοσίευσαν μελέτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της μετρίου βαθμού ασυμπτωματικής στένωσης της καρωτίδας με βάση των λόγο PSV(ica/ccca). Αναλυτικότερα λόγος >2,5 σχετίζεται με 10% πιθανότητα εξέλιξης της νόσου τα δύο επόμενα χρόνια ενώ λόγος >3,8 με 30% γεγονός που αφενός πρέπει να ληφθεί υπόψη στο θεραπευτικό πλάνο αφετέρου καταδεικνύει και την σημασία της υπερηχογραφίας στην διαχείριση των ασθενών.<sup>(74)</sup>

Το 2013 οι Quirk K. et al. με την δημοσιευμένη μελέτη τους αναφέρουν πως πλέον ο υπέρηχος αποτελεί την προτεινόμενη απεικονιστική τεχνική για την διάγνωση της αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού διχασμού για την λήψη θεραπευτικής απόφασης είτε αυτή είναι συντηρητική είτε χειρουργική είτε περαιτέρω απεικόνιση αλλά και για την παρακολούθηση ασθενών και για το follow-up.<sup>(73)</sup>

Οι δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 αναφορικά με την διαχείριση των ασθενών με αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού αναφέρουν πως η σημασία της υπερηχογραφίας ως διαγνωστική απεικονιστική μέθοδο είναι αναμφισβήτητη σε ένα σωστά πιστοποιημένο εργαστήριο υπέρηχου. Τονίζουν πως σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση 50-99% και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση 70-99% η υπερηχογραφική μελέτη αρκεί για την λήψη χειρουργικής θεραπευτικής απόφασης. Για στενώσεις 50-69% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και όταν θέλουμε να μελετήσουμε την κατάσταση των αγγείων εγγύς και άπω του καρωτιδικού διχασμού δεύτερη απεικονιστική τεχνική πάντα σε συνδυασμό με τον υπέρηχο είναι απαραίτητη.<sup>(83)</sup>

Για στενώσεις λοιπόν 50-69% στους ασυμπτωματικούς ασθενείς επιβάλλεται και περαιτέρω απεικόνιση ενώ στους συμπτωματικούς μία θετική υπερηχογραφική μελέτη είναι αρκετή λόγω της υψηλής ειδικότητας ενώ μία αρνητική λόγω της χαμηλής ευαισθησίας οφείλει να ακολουθηθεί από άλλη απεικόνιση.

Ο ρόλος της υπερηχογραφικής μελέτης στην διαχείριση των ασθενών με καρωτιδική νόσο αναφέρεται και στις τελευταίες και πιο πρόσφατες (2017) κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS. Αναλυτικότερα αναφέρεται πως ο υπέρηχος ενδείκνυται σαν πρώτης γραμμής διαγνωστικό απεικονιστικό μέσο.

Όταν η θεραπευτική απόφαση στρέφεται προς την ενδαρτηρεκτομή συστήνεται ως τρόπος ενίσχυσης της διάγνωσης δεύτερη απεικόνιση με CTA ή MRA ή δεύτερο υπερηχογράφημα από άλλο χειριστή ενώ όταν κατευθυνόμαστε προς την CAS θεωρείται απαραίτητη επιπρόσθετη απεικόνιση προκειμένου να αντλήσουμε πληροφορίες για το αορτικό τόξο και την ενδοκράνια κυκλοφορία. Επίσης τονίζεται πως η DSA θα πρέπει να διενεργείται μόνο στις περιπτώσεις όπου υπάρχει έλλειψη όλων των άλλων απεικονιστικών τεχνικών.<sup>(10)</sup>

Πέρα όμως από το ποσοστό στένωσης, η δυνατότητα του υπερήχου να προσφέρει πληροφορίες σχετικές με την υφή και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας τονίζει και τον ιδιαίτερο ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η εν λόγω απεικονιστική τεχνική στην διαχείριση των ασθενών με καρωτιδική νόσο και ιδιαίτερα αυτών με οριακά χαμηλού-μέτριου βαθμού στενώσεις. Άραγε μπορεί αυτή η δυνατότητα της υπερηχογραφικής μελέτης να αλλάξει την θεραπευτική απόφαση;

Η μελέτη των Mahmud Mossa-Bascha et al. τονίζει το παραπάνω ερώτημα αναφέροντας πως αν και οι μεγαλύτερες δημοσιευμένες μελέτες δεν υποστηρίζουν την χειρουργική επέμβαση σε χαμηλού βαθμού στενώσεις ωστόσο χαρακτηριστικά της πλάκας μπορούν να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για ρήξη και κατ'επέκταση για ΑΕΕ τονίζοντας τον ρόλο των απεικονιστικών μεθόδων στην λήψη θεραπευτικής απόφασης σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>(88)</sup>

Η μελέτη των von Reutern GM et al αναφέρει πως η προσέγγιση των ασθενών με την συνδρομή του υπερήχου στηριζόμενη σε πολλούς παραμέτρους και όχι μόνο στο ποσοστό στένωσης φαίνεται πως αυξάνει και την αξιοπιστία του αναφορικά με την λήψη απόφασης. Μορφολογικά χαρακτηριστικά αποτελούν τα κύρια στοιχεία αξιολόγησης σε μικρού και μέτριου βαθμού στένωση, ενώ η ύπαρξη παράπλευρου δικτύου και η έκταση της διαταραχής της ροής μεταστενωτικά λειτουργούν επικουρικά στην ορθή λήψη θεραπευτικής απόφασης.<sup>(69)</sup>

Στο ίδιο μοτίβο σκέψης και η μελέτη των Brinjiki et al. που αναφέρει πως η σταδιοποίηση των ασθενών με καρωτιδική νόσο πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στο ποσοστό στένωσης αλλά και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της πλάκας όπως η ενδοπλακική αιμορραγία, η παρουσία έλκους ή νεοαγγείωσης και η αύξηση του λιπώδους πυρήνα σε σχέση με την ινώδη κάψα γεγονός που

μπορεί να αλλάξει και το θεραπευτικό πλάνο. Χαρακτηριστικά τονίζουν πως η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας σε ασθενείς με χαμηλού βαθμού στένωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας χωρίς χειρουργική επέμβαση <sup>(84)</sup>

Το 2014 οι Ballotta et al. αναφέροντας το έλλειμμα στην βιβλιογραφία σχετικά με τους συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση <50% αλλά υπερηχογραφικά ασταθή πλάκα υποστηρίζουν πως η CEA αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο για την αντιμετώπισή τους και τονίζουν τον ανεξάρτητο ρόλο της ασταθούς πλάκας στην λήψη θεραπευτικής απόφασης. <sup>(85)</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Yoshida K. et. Al. όπου αναφέρεται πως οι συμπτωματικές πλάκες που προκαλούν χαμηλού βαθμού στένωση και φέρουν χαρακτηριστικά που προσδίδουν ασταθή συμπεριφορά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ ενώ φαίνεται πως δεν ανταποκρίνονται ακόμα και σε επιθετική θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά και με ασφάλεια με CEA γεγονός που πρέπει να τονιστεί στην λήψη της θεραπευτικής απόφασης, <sup>(89)</sup>

Μελέτη-σταθμός αποτέλεσε η πολυκεντρική μελέτη ACSRS το 2003 η οποία τονίζει πως τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της πλάκας μπορούν να υποδηλώσουν μία υποομάδα ασυμπτωματικών ασθενών που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ παρά την χαμηλού βαθμού στένωση. <sup>(75) (76)</sup>

Αναλυτικότερα οι Nicolaidis et al. αναφέρουν πως τα χαρακτηριστικά ηχογένειας της πλάκας (GSM, DWA, Plaque Area) μπορούν να προσδιορίσουν μία υποομάδα των ασυμπτωματικών ασθενών με 4.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΑΕΕ σε σύγκριση με τους υπολοίπους με ίδιο ποσοστό στένωσης και χαρακτηριστικά πλάκας που δεν υποδηλώνουν κίνδυνο ρήξης, τονίζοντας την επίδραση του υπερήχου στην διαχείριση των ασθενών και στην λήψη θεραπευτικής απόφασης. <sup>(77)</sup>

Επίσης αναφέρουν πως πλάκες τύπου 1-3 συνδέονται με κίνδυνο 14% για ΑΕΕ τα επόμενα 7 χρόνια ενώ πλάκες τύπου 4-5 με κίνδυνο 0,9% ανεξάρτητα μάλιστα από τον βαθμό στένωσης. <sup>(77)</sup>

Την σημασία προσδιορισμού των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της πλάκας τονίζουν και με μελέτη τους οι Kyriacou et al. και οι Kakkos et al. υπογραμμίζοντας τον ιδιαίτερο ρόλο που διαδραματίζει ο τύπος της πλάκας στον θεραπευτικό αλγόριθμο <sup>(78) (79) (80)</sup>

Το 2010 σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη οι Nicolaidis et al. αναφέρουν πως χαρακτηριστικά της πλάκας όπως χαμηλό GSM, αυξημένο PA (Plaque Area) και η παρουσία DWAs (Discrete White Areas) χωρίς ακουστική σκιά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της πλάκας τονίζοντας για άλλη μία φορά την σημασία της υπερηχογραφίας στα χέρια έμπειρου χειριστή. <sup>(81)</sup>

Την ανάγκη δημιουργίας μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να ληφθούν σοβαρά υπόψη τα χαρακτηριστικά της πλάκας στο θεραπευτικό πλάνο τονίζουν οι Nordestgaard et al. αναφέροντας πως οι υποηχογενείς πλάκες που συνδέονται με αυξημένο περιεχόμενο λιπιδίων, μακροφάγων και πιθανόν αιμορραγικών στοιχείων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης. <sup>(86)</sup>

Η δυνατότητα αυτήν του υπέρηχου να προσδιορίζει τα χαρακτηριστικά της πλάκας αλλά και ο ρόλος του στην διαχείριση των ασθενών οδήγησε και στην εξέλιξη του τόσο με την υπερηχογραφική μελέτη με την βοήθεια σκιαγραφικού μέσου για την αντίχνευση της νεοαγγείωσης όσο και με τον τρισδιάστατο υπέρηχο για την καλύτερη μελέτη της μορφολογίας της πλάκας. <sup>(87)</sup>

### 4.3 Συζήτηση

Ο ρόλος της υπερηχογραφικής μελέτης στην λήψη θεραπευτικής απόφασης είναι αναμφισβήτητος και καίριας σημασίας.

Η ευαισθησία και η ειδικότητά του στην εύρεση του ποσοστού στένωσης σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς (συμπτωματικός ή μη)

αποτελούν τα σημεία-κλειδιά στην διαχείριση των ασθενών με νόσο του καρωτιδικού διχασμού.

Στους συμπτωματικούς ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού στένωση (50-99%) και στους ασυμπτωματικούς με σοβαρού βαθμού στένωση (70-99%) προτείνεται από την βιβλιογραφία η χρήση του υπερήχου ως μοναδικού προεγχειρητικού απεικονιστικού μέσου εκτίμησης και περαιτέρω διαχείρισης των ασθενών. Η ακρίβεια της διάγνωσης καλό είναι να πιστοποιηθεί από δεύτερο υπέρηχο (από άλλον χειριστή) ή άλλη απεικονιστική μέθοδο.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στα «δύο άκρα», δηλαδή σε περιπτώσεις απόφραξης όπου ο χειριστής πρέπει να διαθέτει μεγάλη εμπειρία και πιστοποιημένα σωστά αποτελέσματα και σε περιπτώσεις μετρίου βαθμού στένωσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Στην τελευταία αυτήν κατηγορία χρειάζεται πάντα πρόσθετη απεικόνιση για την λήψη θεραπευτικής απόφασης συνήθως με CTA λόγω της διαθεσιμότητας της αν και από την βιβλιογραφία προτείνεται σαν ακριβέστερη η μαγνητική αγγειογραφία.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των χαρακτηριστικών της πλάκας ιδιαίτερα σε χαμηλού βαθμού στενώσεις καθώς από πολλές βιβλιογραφικές αναφορές δύναται να αλλάξει την θεραπευτική απόφαση. Οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζονται μόνο στο ποσοστό στένωσης με αποτέλεσμα να γεννώνται πολλά ερωτηματικά σχετικά με τους ασθενείς με οριακού βαθμού στενώσεις και χαρακτηριστικά ασταθούς πλάκας. Πρόκειται λοιπόν για ένα πεδίο που παρουσιάζει ακόμα βιβλιογραφικό έλλειμμα και όπως προτείνουν πολλοί συγγραφείς επιβάλλεται η περαιτέρω συστηματική μελέτη του. Αυτή η δυνατότητα του υπερήχου να προσδιορίζει και χαρακτηριστικά της πλάκας είναι που υπογραμμίζει την μεγάλη σημασία που έχει αυτή η απεικονιστική μέθοδος στο θεραπευτικό πλάνο.

Σε περιπτώσεις όπου σκεφτόμαστε την CAS ως μέθοδο χειρουργικής αντιμετώπισης και στις περιπτώσεις όπου τα κλινικά σημεία δεν συνοδεύονται από τα αντίστοιχα υπερηχογραφικά οφείλουμε να ερευνήσουμε παραπάνω με επιπρόσθετη απεικονιστική τεχνική.

## **Συμπεράσματα**

- Ο υπέρηχος αποτελεί αξιόπιστο απεικονιστικό εργαλείο για την διάγνωση του ποσοστού στένωσης της καρωτίδος.
- Η δυνατότητα του υπερήχου να χαρακτηρίζει την πλάκα με βάση την ηχογένειά της και να προσδιορίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ( PA, DWAs,



κ.α) υπογραμμίζει τον ρόλο του στην διαχείριση των ασθενών.

- Η χρήση του υπερήχου ως μέσου λήψης θεραπευτικής απόφασης προϋποθέτει κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία του χειριστή.
- Στις μέχρι τώρα κατευθυντήριες γραμμές δεν περιλαμβάνονται άλλα χαρακτηριστικά της πλάκας παρά μόνο η στένωση.
- Η δυνατότητα του υπερήχου να προσδιορίζει χαρακτηριστικά της πλάκας τονίζει και την ιδιαίτερη σημασία του κυρίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλού-μετρίου βαθμού στενώσεις.
- Από πολλούς συγγραφείς αναφέρεται πως τα χαρακτηριστικά της πλάκας δύναται να αλλάξουν την θεραπευτική απόφαση που στηρίζεται μόνο στο ποσοστό στένωσης.
- Απαραίτητη κρίνεται η δημιουργία μεγαλύτερων δημοσιευμένων μελετών που θα χρησιμοποιούν τα χαρακτηριστικά της πλάκας ως ανεξάρτητο παράγοντα στον αλγόριθμο της θεραπευτικής απόφασης.

## Βιβλιογραφία

- (1) **Bejot Y. et al**, Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21<sup>st</sup> century. *Presse Med.* 2016 Dec; 45:e391-e398
- (2) **Tsivgoulis G. et al**. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke* 2018 Jan 15 Vol49 Issue1
- (3) **Hitzl W et al**, Projected Numbers of Ischemic strokes recorded in the Austrian stroke-unit from 2012 to 2075 *J Clin Neurol* 2016 Oct; 12(4):441-445
- (4) **Niessen LW et al**. Stroke trends in an aging population. The technology Assessment Methods Project team. *Stroke* 1993 Jul 24(7); 931-9
- (5) **Woo SY, et al**. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque .A Population-based screening study *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96(4)
- (6) **Brott TG, et al**. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid stenosis. *N Engl. J Med* 2010; 363:11-23
- (7) **Carotid Stenting Trialists Collaboration**. Short term outcome after stenting versus cea for Symptomatic carotid stenosis: preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376:1062-73
- (8) **Economopoulos KP, .et al**. CAS versus CEA: Comprehensive meta-analysis of short- and long term outcomes. *Stroke* 2011; 42:687-92
- {9} **2017 ESVS Carotid Guidelines**. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;1-79
- {10} **M.I. Matsagas et al**. Computer-Assisted Ultrasonographic Analysis of Carotid Plaques in Relation to Cerebrovascular Symptoms, Cerebral Infraction, and Histology. *Ann Vasc Surg* 2000; 14:130-137
- (11) **Et al**. North American Symptomatic Carotid Endarectomy Trial. Methods, patient, Characteristics and progress. *STROKE* 1991
- (12) **Warlow CP**. The European Carotid Surgery Trial (ECST). *J Mal Vasc* 1993;18(3):198-201
- (13) **Douglas Ph**. CT Angiography and MR angiography in the evaluation of extracranial carotid vascular disease. *Radiol Clin N Am* 40 (2002) 783-789
- (14) **Nicolaidis AN et al**. Angiographic and duplex grading of duplex of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J. Endovasc Surg* 1996;3:158-65
- (15) **Filis KA et al**. Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2002;16:413-421
- (16) **D.Netuka et.al**. Accuracy of angiography and Doppler ultrasonography in the detection of carotid stenosis. A histopathological study of 123 cases. *Acta Neurochirurgica* May 2006 148:511-520

- (17) **D.Netuka et al.** Detections of carotid artery stenosis using histological specimens: a comparison of CTA angiography, magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography and Doppler ultrasonography. *Acta Neurochirurgica* August 2016 vol 158:1505-1514
- (18) **Jahromi AS et al.** Sensitivity and specificity of CUD measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Vasc Surg* 2005 Jun;41(6):962-72
- (19) **Koelemay MJ et al.** Systematic review of CTA for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004 Oct;35(10):2306-12
- (20) **Prof JM Wardlaw et al.** Non invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *The Lancet* May 2006 vol.367 no9521,p1503-1512
- (21) **Champell F et al.** Carotid artery stenosis: Accuracy of noninvasive Tests-Individual Patient Data Meta-analysis. *Eur Radiol.* 2009 Sep;19(9):2204-16.
- (22) **Gray-Waele et al.** Carotid atheroma: comparison of B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988;26:676-681
- (23) **Langsfeld et al.** The role of plaque Morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 1989;9:548-559
- (24) **Geroulakos G et al.** Charakterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high resolution real-time Ultrasonography. *BR J. Surg* 1993;80:1274-77
- (25) **European Carotid plaque Study Group.** Carotid artery plaque composition-relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur. J Vasc Endovasc Surg.* 1995;10:23-30
- (26) **Gronholdt ML et al.** Ultrasonic Echolusent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001 Jul3;104(1):68-73
- (27) **Dlugolsz et al.** Echolusent carotid plaques are a risk factor for stroke. *Neuro neurochir Pol* 2008 Mar-April 42(2):91-8
- (28) **Weinberger J, . J et al:** Atherosclerotic plaque at the carotid artery bifurcation: Correlation of ultrasonographic imaging with morphology *Ultrasound Med* 1987;6:363-366.
- (29) **Sterpetti AV et al:** Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988;104:652-660.
- (30) **EI-Atrozy T, et al:** The effect of B-mode image standardization on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol* 1998; 17:179-86.
- (31) **Tegos TJ et al:** Comparability of the ultrasonic tissue characteristics of carotid plaques. *J Ultrasound Med* 2000; 14: 399-407. [100]
- (32) **Sabetai MM, et al:** Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity. *Stroke* 2000; 31: 2189-96.
- (33) **EI-Barghouty NM, et al:** The identification of high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Surg* 1996; 11: 470-8.

- (34) **Leonardo G. et al.** Improvement in accuracy of diagnosis of carotid artery stenosis with duplex ultrasound scanning with combined use of linear array 7.5MHz and convex array 3.5MHz probes:validation versus 489 arteriographic procedures. *J Vasc Surg* 2003 Jun;37(6):1240-7
- (35) **Mattos MA. Et al.** Identifying total carotid occlusion with colour flow duplex scanning. *Eur J. Vasc Surg* 1992 Mar; 6 (2);204-10
- (36)**Dreisbach et al.** Duplex sonography in the evaluation of carotid artery disease. *AJNR Am J Neuroradiol.*May-Jun ;4(3):678-80
- (37) **AHA,** Guidelines for Carotid Endarterectomy.Amultidisciplinary Consensus Statement. *Stroke*1995;26:188-201
- (38) **Findlay et al.**Guidlines for the use of carotid endarterectomy:current recommendations of the Canadian Neurosurgical Society.*CMAJ* 1997 Sep 15;157(6):653-659
- (39) **ESVS** Management of atherosclerotic carotid artery disease:Clinical practise Guidelines of the Society of Vascular Surgery.*JVS* Aug 2008 vol 48(2):480-486
- (40) **Liapis et al.**ESVS Guidelines.Invasive treatment for carotid stenosis;Indikastions,techniks.*ESVS Joyrnal* April 2009;37(4):1-19
- (41) **Ricotta et al.**updated Society for Vascular Surgery Society Guidelines management for extracranial carotid disease *JVS* SEP 2011;54(3):e1-e31
- (43) **Breslau et al.** The influence of ultrasonic Duplex scanning on the management of carotid artery disease. *BJS* May1983;70(5):264-266
- (44) **Farber R. et al.**B-mode real time ultrasonic carotid imaging:impact on decision making and prediction of surgical findings. *Neurology* 1984 April;34(4):541-4
- (45) **Flanigan DP et al.** The role of carotid duplex scanning in surgical decision making.*J Vasc Surg* 1985 Jan; 2(1):15-25
- (46) **Weintraub et al.**Carotid Ultrasonography-The new Gold standard surgical and angiographic correlation. *Angiology* 1985 Jan;36(1);19-22
- (47) **Bandyk et al.** Classification of carotid bifurcation disease using quantitative Doppler spectrum analysis.*Arch Surg* 1985 Mar;120(3);306-14
- (48) **Goodson SF et al.** Can carotid Duplex scanning supplant arteriography in patients with focal carotid territory symptoms? *J Vasc Surg* 1987 April5(4):551-7
- (49) **Gueder JV et al .** Is Duplex scanning sufficient evaluation before carotid endarterectomy? *J.Vasc Surg* 1989 Feb;9(2):193-201
- (50) **Farmilo et al.** Role of Duplex Scanning in the selection of patient for carotid endarterectomy. *Br J Surg*1990 April 77(4):388-390
- (51) **Dawson et al.** The role of Duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy:a prospective study. *J Vasc Surg.*1993 Okt.;18(4):673-680

- (52) **Kunzt et al.** Carotid endarterectomy in asymptomatic patient—is contrast angiography necessary? a morbidity analysis. *J Vasc Surg* 1995 Dec;22(6):706-714
- (53) **Young et al.** Noninvasive carotid imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 April;60(4):463-4
- (54) **Erdoes LS et al.** The relative contribution of carotid duplex scanning, MRA, and cerebral arteriography to clinical decision making: a prospective study in patients with carotid occlusive disease. *J. Vasc Surg* 1996 May;23(5):950-6
- (55) **Muto et al.** Evaluation of carotid artery stenosis. Is duplex sonography sufficient? *J Vasc Surg* 1996 Jul;24(1):17-22
- (56) **Shifrin EG et al.** Carotid endarterectomy without angiography. *Br J Surg*.1996 Aug;83(8):1107-9
- (57) **Colledge J. et al.** Colour-coded Duplex assessment alone before endarterectomy.*Br J Surg* 1996 Sep;83(9):1234-7
- (58) **Elmore et al.** Carotid endarterectomy:the mandate for high Quality Duplex. *Ann Vasc Surg*1998 Mar;12(2):156-62
- (59) **Bain DJ et al.** Role of Angiography in the selections of patients for carotid endarterectomy. *Br J Surg*1998 Jun ;85(6):768-70
- (60) **Paciaroni M et.** Is Ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion? *Cerebrovasc Dis* 2003;15(3):173-6
- (61) **CARMEDAS study.** Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice:results of CARMEDAS multicenter study. *Stroke* 2004 March;35(3):682-6
- (62) **Kennedy J. et al.** Importance of the imaging modality in decision making about carotid endarterectomy. *Neurology* 2004 Mar23;62(6):901-4
- (63) **Gutwirth et al.** Colour duplex echography in atherosclerotic carotid artery disease. *Acta Chir Belg* 2004 Feb;104(1):35-41
- (64) **Buskens et al.**Imaging of carotid arteries in symptomatic patient:cost- effectiveness of diagnostic strategies.*Radiology* 2004 Oct ;233(1):101-112
- (65) **Grogan GK et al.** B-Mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients.*J Vasc Surg* 2005 Sep42(3):435-41
- (66) **Collins P. et al.** Is carotid duplex scanning as the sole investigation prior to carotid endarterectomy? *Br J Radiology*2005 Nov78(935):1034-7
- (67) **U-King-Im et al** Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patient at risk of stroke. *Lancet Neurol* 2009 Jun;8(6):569-580
- (68) **Lida-Calvillo King et al.** Predicting risk of perioperative Death and Stroke after Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patient: Derivation and Validation of clinical Risk score.*Stroke* 2010 Dec;41(12):2786-2794

- (69) **von Reutern GM et al.** Grading carotis stenosis using ultrasonic methods. *Stroke* 2012 Mar;43(3):916-21
- (70) **Giurgea GA et al.** Poor agreement in carotid artery stenosis detection by ultrasound between external offices and a vascular center. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Nov;124(21-22): 769-74
- (71) **Brown DL et al.** Ct angiography is cost effective for confirmation of internal carotid artery occlusions. *J. Neuroimaging* 2008 Oct;18(4):355-9
- (72) **Carnocelli AP. Et al.** Predictive multivariate regression to increase the specificity of carotid duplex ultrasound for high grade stenosis in asymptomatic patients. *Ann Vasc Surg* 2014 Aug 28(6):1548-55
- (73) **Quirk K. et al.** Interpretation of carotid duplex testing. *Semin Vasc Surg* 2013 Jun-Sep 26(2-3):72-85
- (74) **Hicks CV et. Al.** Development of a Duplex-derived velocity risk prediction model of disease progression in patients with moderate asymptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2014 Dec ;60(6):1585-1592
- (75) **Nicolaidis, A.N., et al.** The asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study (ACSRS). Aims and results of quality control. *Int Angiol* 2003 Sep ;22(3):263-272
- (76) **Nicolaidis, A.N., et al.** Severity of Asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results of the ACSRS study. *Eur J. Vasc Endovasc Surg.* 2005 Sep;30(3):275-84
- (77) **Nicolaidis, A.N., et al.** Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular.* 2005; 13: 211–221
- (78) **Kyriacou E. et al.** Multiscale morphological analysis of the atherosclerotic carotid plaque. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; 2:1626-9.
- (79) **Kakkos SK et. Al.** Factors associated with mortality in patients with asymptomatic Carotid stenosis: results from the ACSRS study. *Int Angiol.* 2005 Sep;24(3):221-30.
- (80) **Kyriacou E et al.** Prediction of high risk asymptomatic carotid plaques on ultrasonic image features. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2012 Sep;16(5):966-73
- (81) **Nicolaidis et al.** Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010 Dec ;52(6):1486-96
- (82) **Wardlaw, J.M., et al.** Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. (iii-iv, ix-x, 1-182) *Health Technol Assess.* 2006; 10
- (83) **Ricotta et al.** Updated Society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery* Sep 2011;54(3):1-31
- (84) **Brinjikji et al.** Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* 2016 Jan 2016(1):27-42

(85) **Ballotta et al.** Carotid endarterectomy for symptomatic low-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014 Jan; 59(1):25-31

(86) **Nordestgaard BG et al.** Echolucent rupture-prone plaques. *Curr Opin Lipidol* 2003 Oct; 14(5):505-12

(87) **Johri AM et al.** Novel Ultrasound Methods to investigate Carotid Artery Plaque Vulnerability. *J Am Soc Echocardiogr* 2017 Feb; 30(2):139-148

(88) **Mahmud Mosa-Basa et al.** Low grade carotid stenosis: Implication of MRI imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016 Feb; 26(1):129-45

(89) **Yoshida K. et al.** Symptomatic low grade carotid stenosis with intraplaque Hemorrhage and expansive arterial remodeling is associated with a high relapse rate refractory to medical treatment. *Neurosurgery* 2012 May; 70(5):1143-50

## Εικόνες

Διδακτορική Διατριβή κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα , « Υπερηχογραφική ποσοτική ανάλυση αθηρωματικών βλαβών των καρωτίδων αρτηριών με την βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή» Αθήνα 1997