



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

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



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΑΥΤΗΣ"**

υπό

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Γ. ΜΠΟΥΡΗ**

Ειδικευόμενου Αγγειοχειρουργικής

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, 2016

## ***ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ***

1. **Δρ. Σπυρίδων Βασδέκης**, *Αν. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Αθηνών - (Επιβλέπων),*
2. **Δρ. Νικόλαος Ρούσας**, *Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β', Π.Γ.Ν.Λάρισας,*
3. **Δρ. Χρήστος Καραθάνος**, *Επικ. Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής, Π.Γ.Ν.Λάρισας*

## ***ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ***

*Ευχαριστώ τον αγαπημένο μου πατέρα που πρόσφατα έχασα. Ήταν ο καθοδηγητής μου στη ζωή...  
Αφιερώνω την εργασία αυτή σε αυτόν καθώς και στην υπόλοιπη οικογένειά μου που με στηρίζει  
πάντα.*

*Βασίλειος Γ. Μπούρης*

## ***Περίληψη***

**Εισαγωγή:** Η υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης και η κλινική της σημασία αποτελεί αντικείμενο μελέτης αρκετών ετών και ίσως παρέχει αρκετές πληροφορίες για την κατηγοριοποίηση και κλινική σταδιοποίηση της νόσου. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να-παρουσιάσει ή δυνατόν όλα τα μέχρι στιγμής δεδομένα σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

**Μεθοδολογία:** Έγινε αναζήτηση στην βάση δεδομένων της Medline/PubMed με τον εξής όρο «duplex AND (quantification OR quantitative OR quantify OR venous insufficiency OR venous reflux)». Αναζητήθηκαν και ανασκοπήθηκαν άρθρα που περιείχαν υπερηχογραφικές ποσοτικές μετρήσεις στην μελέτη της φλεβικής παλινδρόμησης.

**Αποτελέσματα:** Τα πρωτότυπα άρθρα αξιολογήθηκαν και τελικώς 23 από αυτά κρίθηκαν ότι περιέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης και την πιθανή κλινική της σημασία. Μετά την συστηματική ανάλυση και αξιολόγηση των δεδομένων των μελετών διαπιστώθηκε ότι μετρήσεις όπως η διάρκεια (RT = reflux time /TVC = time to valve closure), η ταχύτητα (PFV = peak flow velocity) και ο όγκος (RV = reflux volume) της παλινδρόμησης αξιολογήθηκαν για την κλινική τους σημασία και την διακριτική τους ικανότητα στην διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου από τους μελετητές. Χρήσιμες με σειρά σημαντικότητας για την κλινική τους ανταπόκριση αναδεικνύονται από τους ερευνητές οι RT, PFV και RV ο καθένας σε διαφορετικό κομμάτι της σταδιοποίησης της νόσου.

**Συμπέρασμα:** Περαιτέρω στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για να αποδειχτεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ τους θα ήταν δύσκολο να επιτευχθεί λόγω της μεθοδολογικής ανομοιογένειας των μελετών. Παρά ταύτα, οι υπερηχογραφικά ποσοτικές παράμετροι που μπορούν να μετρηθούν στην περίπτωση της φλεβικής παλινδρόμησης δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την βαρύτητα ή και τη σταδιοποίηση της νόσου κατά CEAP και ίσως βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό να λάβει πιο σωστές αποφάσεις για την επεμβατική ή όχι διόρθωση της νόσου. Πιο σίγουρα αποτελέσματα που θα δράσουν σαν κατευθυντήριες οδηγίες θα μπορέσουν να υπάρξουν με την προσθήκη ακόμα πιο αξιόπιστων δεδομένων από περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες.

# *Abstract*

**Introduction:** Quantification of venous reflux and its clinical significance is under study for many years and it may be providing useful evidence for the stratification and staging of venous insufficiency. Aim of this study is to present all the evidence to date through a systematic literature review.

**Methods:** PubMed Database was searched for authentic articles with the exact term “duplex AND (quantification OR quantitative OR quantify OR venous insufficiency OR venous reflux)”. Studies that contained duplex quantification measurements were taken into account.

**Results:** All authentic articles were evaluated and only 23 were suitable for inclusion as they were containing data relevant to duplex quantification of venous reflux and its possible clinical correlation. After the above studies being analyzed systematically data about duplex quantification parameters such as reflux duration (RT = reflux time /TVC = time to valve closure), reflux velocity (PFV = peak flow velocity) and reflux volume (RV = reflux volume) was found to have been evaluated for the accuracy in diagnosing and staging venous insufficiency. PFV, RT and RV seem to be the most valuable quantitative parameters for the researchers in different aspects and stages of venous insufficiency.

**Conclusion:** A statistical analysis of the result seems to be impossible due to methodological heterogeneity of the studies. However, duplex acquired quantitative parameters that are easy to be measured accurately may give significant information about the severity and CEAP stage of the disease. They also may be a great help to practitioners for a better decision making in invasive therapies. More significant and accurate results on the subject are needed through randomized clinical trials.

## Περιεχόμενα

<b>Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία.....</b>	<b>1</b>
<b>ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ .....</b>	<b>2</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	<b>3</b>
<b>Περίληψη</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Εισαγωγή/ Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>Μεθοδολογία/Methods .....</b>	<b>8</b>
<b>Διάγραμμα Ροής - 10/8/16 .....</b>	<b>9</b>
<b>Αποτελέσματα/Results .....</b>	<b>10</b>
Πίνακας 1 .....	12
Πίνακας 2 .....	13
Μέτρηση του χρόνου παλινδρόμησης (RT) .....	15
Μέτρηση ταχύτητας φλεβικής παλινδρόμησης (PFV) .....	17
Μέτρηση όγκου παλίνδρομης ροής (RV).....	19
Μέτρηση της φλεβικής διαμέτρου (D) .....	20
Παλμικό Μοτίβο, Δείκτης επανακυκλοφορίας και φλεβο-αρτηριακός δείκτης ροής (RCI & VAFI) .....	21
<b>Συζήτηση/Discussion .....</b>	<b>22</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>25</b>

## *Εισαγωγή/ Introduction*

Φλεβική ανεπάρκεια ορίζεται η παλινδρόμηση σημαντικής ποσότητας αίματος στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων λόγω πολλών παθοφυσιολογικών παραγόντων με σημαντικότερο την ανεπάρκεια των φλεβικών βαλβίδων. Οι κλινικές εκφάνσεις της νόσου ποικίλουν από την εμφάνιση φλεβικών κιρσών μέχρι τη δημιουργία δερματικών αλλοιώσεων φλεβικής αιτιολογίας.

Εδώ και 20 χρόνια η επικρατούσα διαγνωστική μέθοδος της νόσου είναι η χρήση υπερήχων. Η duplex υπερηχογραφία, λόγω του χαμηλού κόστους και της υψηλής της ακρίβειας, είναι πρώτη μη επεμβατική επιλογή για την λήψη πληροφοριών για την ύπαρξη ή μη φλεβικής παλινδρόμησης που σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου. Συγκρινόμενη δε με άλλες επεμβατικές ή μη μεθόδους θα δώσει ασφαλή συμπεράσματα και περισσότερη πληροφορία στον εξεταστή ταχύτατα και απλά.

Παραδόξως, παρά την αύξηση των δυνατοτήτων των αγγειακών υπερήχων στις μέρες και την πληθώρα των μετρήσιμων παραμέτρων που παρέχεται δεν έχει επιτευχθεί η καθιέρωση ενός πρωτοκόλλου ποσοτικών μετρήσεων που να σχετίζεται άμεσα με κλινικές εκφάνσεις της νόσου. Η προσπάθεια για ποσοτικές παραμέτρους που θα μπορούσαν να αξιολογηθούν για το κλινικό τους αντίκτυπο έχει ξεκινήσει και πληθώρα αποτελεσμάτων έχουν παραχθεί χωρίς όμως ισχυρά δεδομένα μέχρι στιγμής.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα αναλυθούν τα μέχρι στιγμής ευρήματα από διάφορες υπερηχογραφικές μελέτες σε φλεβικά στελέχη ασθενών με φλεβική ανεπάρκεια διαφόρων σταδίων με σκοπό την αναφορά και αξιολόγηση της μέχρι τώρα προόδου στην λήψη ποσοτικών παραμέτρων φλεβικής αιμοδυναμικής. Αναζητήθηκαν για αυτό το λόγο όλες οι κλινικές μελέτες κατά τις οποίες ανακτήθηκαν ή μετρήθηκαν ποσοτικές παράμετροι υπερηχογραφικά και τα αποτελέσματά τους αξιολογήθηκαν με βάση τη διάγνωση και την αξιολόγηση της φλεβικής νόσου των κάτω άκρων. Τελικώς θα αναζητηθεί συνολικά η συσχέτισή τους ή όχι με την οποιαδήποτε κλινική εικόνα της νόσου καθώς και οι ατέλειες στην σχεδίαση και εκπόνηση των εν λόγω ερευνών.

## **Μεθοδολογία/Methods**

Έγινε αναζήτηση σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων (Medline) καθώς και στον παγκόσμιο ιστό. Ο όρος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο εξής: «duplex AND (quantification OR quantitative OR quantify OR venous insufficiency OR venous reflux)». Δεν τέθηκαν χρονικά όρια δημοσίευσης κάποιας μελέτης για αξιολόγηση. Τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 10/8/2016 και απέδωσε 2891 πρωτότυπα επιστημονικά άρθρα. Αξιολογήθηκαν όλα αρχικά με βάση τον τίτλο τους και την σύνοψή τους και αποκλείστηκαν όσα θεωρήθηκαν μη σχετικά με το θέμα της μελέτης και δεν ήταν σε αγγλική γλώσσα. Απέμειναν 95 σχετικά πρωτότυπα άρθρα τα οποία αξιολογήθηκαν μαζί με τις βιβλιογραφικές τους αναφορές πιο αναλυτικά με σκοπό την συμπερίληψή τους στην παρούσα μελέτη. Από αυτά αποκλείστηκαν 74 άρθρα είτε γιατί δεν αναφερόταν σε μετρήσεις μέσω υπερήχων είτε γιατί χρησιμοποιήθηκε υπέρηχος αλλά δεν λήφθηκαν ποσοτικές μετρήσεις μέσω αυτού είτε τέλος γιατί αφορούσαν μετρήσεις σε σκέλη που είχαν δεχθεί κάποιου είδους χειρουργική παρέμβαση πράγμα που ξεφεύγει από τους στόχους της παρούσας μελέτης καθώς δεν αφορούν ποσοτικές μεθόδους διερεύνησης της φλεβικής ανεπάρκειας. Μετά την παραπάνω επεξεργασία και την προσθήκη στην ανάλυση άρθρων από βιβλιογραφικές αναφορές που συμπεριλαμβάνονταν στις πιο πάνω μελέτες και θεωρήθηκαν σχετικές, 23 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αναλύθηκε συστηματικά και διεξοδικά το πλήρες κείμενό τους για τη δημιουργία της παρούσας ανασκόπησης. Συμπεριλήφθηκαν τελικώς άρθρα που αφορούσαν σε κλινικές μελέτες (τυχαιοποιημένες και μη), cohort studies και μελέτες δείκτου ελέγχου χωρίς κατώτερο όριο ασθενών. Όλες οι μελέτες αναφοράς αφορούν την προσπάθεια ποσοτικοποίησης της φλεβικής ανεπάρκειας μέσω duplex υπερήχων με μέτρηση ποσοτικών και αιμοδυναμικών δεδομένων και την ανεύρεση οποιασδήποτε πιθανής συμβολής τους στην κλινική πράξη.

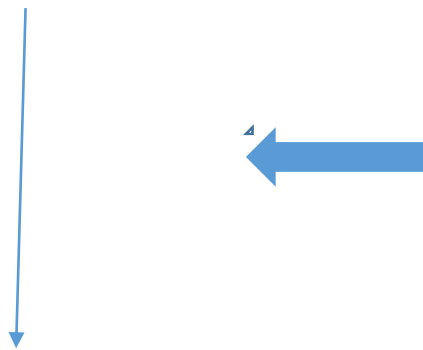


## Διάγραμμα Ποής - 10/8/16

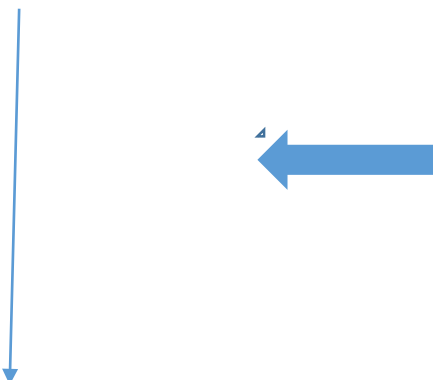
- Αναζήτηση στην βάση δεδομένων της **PubMed** με τον εξής όρο:

**(duplex AND (quantification OR quantitative OR quantify OR venous insufficiency OR venous reflux))**

**2891** πιθανώς σχετικά άρθρα



- **95** επιλέχθηκαν για περεταίρω αξιολόγηση



- **23** επιλέχθηκαν για αξιολόγηση ολόκληρου του κειμένου τους και προστέθηκαν στην μελέτη

- - 2785 εξαιρέθηκαν ως μη σχετικά
  - Αναγνωρίστηκαν και αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα
  - Αφαιρέθηκαν όσα δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα

- - Δεν συμπεριελάμβαναν ποσοτικές μετρήσεις
  - Αφαιρέθηκαν όσα δεν αναφερόταν στον υπέρηχο duplex ως μέθοδο συλλογής των ποσοτικών δεδομένων
  - Αφαιρέθηκαν όσα αναφέρονται σε μετρήσεις μετεγχειρητικά μετά από επεμβατικές μεθόδους αποκατάστασης της φλεβικής νόσου
  - Προστέθηκαν πιθανά σχετικά άρθρα από τις βιβλιογραφικές αναφορές

## **Αποτελέσματα/Results**

Η προσπάθεια για υπερηχογραφική ποσοτική εκτίμηση της φλεβικής νόσου και της κλινικής της σημασίας ξεκινάει από τα τέλη της δεκαετίας του '80 με τις πρώτες κλινικές μελέτες πάνω στο αντικείμενο.<sup>[1, 2]</sup> Οι ποσοτικές μετρήσεις άρχισαν να χρησιμοποιούνται καθώς ο duplex υπέρηχος έδινε την δυνατότητα πλέον υπολογιστικών μετρήσεων και όχι μόνο απεικόνισης. Η λήψη, λοιπόν, αυτών των μετρήσεων και η κρίση της ικανότητάς τους να αντιπροσωπεύουν υπαρκτές κλινικές εικόνες ή να ανιχνεύουν την πιθανότητα εμφάνισής τους κρίθηκε επιβεβλημένη από τους μελετητές.

Οι μελέτες που συγκέντρωσαν υπερηχογραφικά ποσοτικά δεδομένα για την φλεβική παλινδρόμηση παρουσιάζονται με τα ποιοτικά τους χαρακτηριστικά στον Πίνακα 1. Πρόκειται για 23 κλινικά ερευνητικά πρωτόκολλα από το 1989 μέχρι και σήμερα και αποτυπώνονται με χρονολογική σειρά. Ο μέσος όρος μελετώμενων ασθενών είναι 401,1 και ο μέσος όρος μελετώμενων σκελών είναι 558 ανά μελέτη. Η διάμεση τιμή για τις μελέτες είναι 42 ασθενείς και 32 πόδια. Είναι προφανές ότι αυτό οφείλεται στις 3 μεγαλύτερες μελέτες των Valentin, L. I. and W. H. Valentin (1999), Konoeda, H., et al. (2014) και Yamaki, T., et al. (2002) με 5717, 1132 και 2160 σκέλη προς αξιολόγηση.<sup>[3-5]</sup>

Μόνο μία μελέτη των Bemmelen et al (1989) περιορίστηκε σε μετρήσεις σε υγιές πληθυσμιακό δείγμα και μία των Mdez-Herrero et al (2007) διενήργησε μετρήσεις στον γενικό πληθυσμό. Έξι από τις υπόλοιπες μελέτες συμπεριέλαβαν υγιές δείγμα και ασθενείς σε προσπάθεια σύγκρισης αποτελεσμάτων στους δύο πληθυσμούς και εξαγωγής συμπερασμάτων. Οι υπόλοιπες μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο ασθενείς είτε με βάση την κλινική τους εικόνα και συμπτωματολογία, είτε με βάση την διαπίστωση παλινδρόμησης σε κάποιο φλεβικό στέλεχος.

Ως προοπτικές μελέτες εμφανίζονται μόνο 7, ενώ οι υπόλοιπες αφορούν αναδρομική έρευνα ποσοτικών μετρήσεων συνεχόμενων ασθενών προς υπερηχογραφική εξέταση. Παντελής είναι η έλλειψη προοπτικής

τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης που θα παρείχε καλύτερη ποιότητα δεδομένων και πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Διαφορές και ανομοιογένεια εμφανίζονται και ως προς τους τελικούς στόχους κάθε πρωτοκόλλου. Κάθε ερευνητής προσπαθεί να καταλήξει σε διαφορετικά κάθε φορά συμπεράσματα χρησιμοποιώντας βέβαια ποσοτικοποιημένες υπερηχογραφικά παραμέτρους. Η σύγκριση με άλλες ποσοτικές μεθόδους μέτρησης της φλεβικής παλινδρόμησης, όπως η αεροπληθυσμογραφία (APG) είναι υπαρκτή σε αρκετές από τις μελέτες του Πίνακα 1 σύμφωνα με τους στόχους των.

Πίνακας 1

<u>Reference</u>	<u>No. Patients</u>	<u>No. Limbs</u>	<u>Type Of Population</u>	<u>Type of Study</u>	<u>Aim of study</u>
<i>van Bemmelen, P. S., et al. (1989)</i>	32	N/A	Healthy	prospective cohort	Βελτίωση ποσοτικής υπερηχογραφικής εκτίμησης και σύγκριση θέσεων πρόσκτησης παλινδρόμησης
<i>Vasdekis, S. N., et al. (1989)</i>	46	47	CVI	prospective cohort	Υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση και σύγκριση με συμπτώματα
<i>Welch, H. J., et al. (1992)</i>	20	20	mixed	case control	Σύγκριση duplex και APG με φλεβογραφία
<i>Araki, C. T., et al. (1993)</i>	N/A	21	mixed	case control	Μέθοδοι πρόσκτησης παλινδρόμησης και καθορισμός παλινδρόμησης
<i>Weingarten, M. S., et al. (1993)</i>	200	403	CVI	prospective cohort	Υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης
<i>Sarin, S., et al. (1994)</i>	44	88	mixed	case control	Πόσο αναπαράξιμη είναι η διάρκεια παλινδρόμησης και η σχέση της με την φλεβική νόσο
<i>Masuda, E. M., et al. (1994)</i>	30	43	mixed	prospective case control	Σύγκριση μεθόδων παλινδρόμησης και θέσης ασθενούς στην ανάγνωση της παλινδρόμησης
<i>Rodriguez, A. A., et al. (1996)</i>	45	69	CVI	prospective cohort	Σχέση μεταξύ υπερηχογραφικών ποσοτικών παραγόντων και APG
<i>Weingarten, M. S., et al. (1996)</i>	61	122	CVI	prospective cohort	Σύγκριση υπερηχογραφικών ποσοτικών δεδομένων με APG
<i>Welch, H. J., et al. (1996)</i>	320	500	CVI	cohort retrospective	Επαρκώς της παλινδρόμησης στην φλεβική ανεπάρκεια
<i>Valentin, L. I. and W. H. Valentin (1999)</i>	3031	5717	CVI	cohort comparative	Υπερηχογραφικά ποσοτικά δεδομένα και η σχέση τους με την βαρύτητα των συμπτωμάτων
<i>Yamaki, T., et al. (2000)</i>	109	146	CVI with reflux >0.5 sec	cohort retrospective	Ποσοτική εκτίμηση και σύγκριση της με πρόοδο της φλεβικής παλινδρόμησης
<i>Kahle, B., et al. (2002)</i>	163	163	mixed	cohort comparative	Ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης μέσω VAFI
<i>Yamaki, T., et al. (2002)</i>	914	1132	CVI	cohort comparative	Υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης και η σχέση της με την πρόοδο της νόσου
<i>Danielsson, G., et al. (2003)</i>	272	401	CVI	cohort comparative	Διερεύνηση κλινικής συσχέτισης υπερηχογραφικών ποσοτικών παραγόντων
<i>Neglen, P., et al. (2004)</i>	244	182	reflux present	cohort retrospective	Σύγκριση επάρκειας υπερηχογραφικών δεδομένων με APG και πίεση βλάβης
<i>Mdez-Herrero, A., et al. (2007)</i>	N/A	145	general	case control	Διερεύνηση κλινικής συσχέτισης διαμέτρου σαφηνούς και φλεβικής νόσου
<i>Yamaki, T., et al. (2007)</i>	574	686	CVI	cohort prospective	Σύγκριση υπερηχογραφικών ποσοτικών δεδομένων με APG
<i>Kakkos, S. K., et al. (2009)</i>	18	18	mixed	prospective case control	Σύγκριση αεροθαλάμης με γαροκίνητη πρόσκτηση παλινδρόμησης
<i>Lattimer, C. R., et al. (2012)</i>	60	78	CVI	case control	Διερεύνηση συσχέτισης του πλάτους της σαφηνούς με παλινδρόμηση και κλινική βαρύτητα της νόσου.
<i>Konoeda, H., et al. (2014)</i>	1823	2160	superficial only reflux present	cohort retrospective	Υπερηχογραφικά ποσοτικά δεδομένα και η σχέση τους με την πρόοδο των συμπτωμάτων στην επιπολής φλεβική νόσο
<i>Raju, S., et al. (2015).</i>	N/A	119	reflux present	cohort retrospective	Διερεύνηση παθολογίας της ανώτερης της γαστροκνημίας
<i>Lattimer, C. R., et al. (2016)</i>	16	16	CVI	cohort prospective	Χρήση κυκλικού αεροθαλάμης πίεσης και ποσοτικοποίηση παλινδρόμησης μέσω του RCI

CVI = χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, APG = αεροπληθυσμογραφία, VAFI = Φλεβοαρθριακός δείκτης ροής, RCI = Δείκτης επανακυκλοφορίας

## Πίνακας 2

Reference	No Limbs	Compression Method	Quantitative Data Acquired	Compared With Other Methods	Clinical Correlation	Recommended For Use	Negative Look to Parameter
<i>van Bemmelen, P. S., et al. (1989).</i>	N/A	Valsalva + distal manual + pneumatic cuff	TVC, RT	yes	yes	RT	-
<i>Vasdekis, S. N., et al. (1989)</i>	47	pneumatic cuff	D, RT, RV, PFV	no	yes	RV	-
<i>Welch, H. J., et al. (1992)</i>	20	pneumatic cuff	TVC, tTVC	yes	yes	tTVC	-
<i>Araki, C. T., et al. (1993)</i>	21	Valsalva + distal manual + proximal manual + pneumatic cuff	PFV, TVC, RT, tRT	no	yes	-	-
<i>Weingarten, M. S., et al. (1993)</i>	403	pneumatic cuff	RT	no	yes	tRT	-
<i>Sarin, S., et al. (1994)</i>	88	manual compression	RT	no	yes	RT	-
<i>Masuda, E. M., et al. (1994)</i>	43	Valsalva + pneumatic cuff	PFV, TVC	no	no	-	-
<i>Rodriguez, A. A., et al. (1996).</i>	69	pneumatic cuff	D, PFV, TVC, RT, RV	yes	no	-	-
<i>Weingarten, M. S., et al. (1996)</i>	122	pneumatic cuff	RT	yes	yes	-	-
<i>Welch, H. J., et al. (1996)</i>	500	pneumatic cuff	TVC	no	yes	TVC	-
<i>Valentin, L. I. and W. H. Valentin (1999)</i>	5717	pneumatic cuff	D, PFV, RT, RV	no	yes	PFV	-
<i>Yamaki, T., et al. (2000)</i>	146	distal manual	D, PFV, RT, RV	yes	yes	PFV	-
<i>Kahle, B., et al. (2002)</i>	163	N/A	D, PFV, RV	yes	yes	-	-
<i>Yamaki, T., et al. (2002)</i>	1132	distal manual	PFV, RT, RV	no	yes	PFV, RV	-
<i>Danielsson, G., et al. (2003)</i>	401	Valsalva + distal manual	PFV, RT	no	yes	PFV	-
<i>Neglen, P., et al. (2004)</i>	182	pneumatic cuff	PFV, TVC, RT, RV	no	yes	-	RT
<i>Mdez-Herrero, A., et al. (2007).</i>	145	Valsalva + Parana + distal manual	D	no	yes	D	-
<i>Yamaki, T., et al. (2007).</i>	686	distal manual	PFV, RT, RV	yes	yes	PFV	RT
<i>Kakkos, S. K., et al. (2009).</i>	18	Valsalva + pneumatic cuff	PFV, TVC	no	no	-	-
<i>Lattimer, C. R., et al. (2012).</i>	78	distal manual	D, PULSE PATTERN	no	yes	-	-
<i>Konoeda, H., et al. (2014).</i>	2160	pneumatic cuff	D, PFV, TVC, RT, RV	no	yes	PFV	RT, D
<i>Raja, S., et al. (2015).</i>	1119	pneumatic cuff	D, RV	yes	no	-	D
<i>Lattimer, C. R., et al. (2016).</i>	16	manual + mechanic cyclic	D, PFV, RT, RV, RCI	no	no	RCI (?)	-

*D = vein diameter, PFV = Peak Flow Velocity, RT = Reflux Time, RV = Reflux Volume, TVC = Time to Valve Closure, tTVC = total TVC, tRT = total RT, CVI = Chronic Venous Insufficiency, RCI = Recirculation Index*

Παρουσιάζονται επίσης συγκεντρωτικά οι μελέτες ως προς τις μετρήσεις τους και το κλινικό τους αντίκτυπο στον Πίνακα 2. Με χρονολογική σειρά αναφέρονται οι ποσοτικές μετρήσεις που ελήφθησαν από τους ερευνητές, με πιο μεθοδολογία έγινε καταγραφή των δεδομένων αλλά και ποια από τα ποσοτικά δεδομένα συγκεντρώθηκαν κάθε φορά. Η ύπαρξη οποιασδήποτε κλινικής συσχέτισης των υπερηχογραφικών ποσοτικών μετρήσεων από τα συμπεράσματα των ερευνητών παρουσιάζεται για κάθε μελέτη ξεχωριστά.

Σε 14 από τις 23 μελέτες χρησιμοποιήθηκε πνευματικός αεροθάλαμος για την πρόκληση παλινδρόμησης. Αποκλειστικά σε 10 μελέτες και στις άλλες 4 βάση σύγκρισης με δοκιμασία Valsalva και χειροκίνητη πίεση της αντλίας της γαστροκνημίας.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η πλειονότητα των μελετών συμπέρανε μια κλινική συσχέτιση των υπερηχογραφικά ποσοτικών της μετρήσεων με το κλινικό αποτέλεσμα και τους στόχους της. Η ποιότητα των αποτελεσμάτων και η ισχύ της συσχέτισης κάθε φορά ποικίλει και είναι συνδεδεμένη με την τοπολογία των μετρήσεων στο φλεβικό σύστημα καθώς και την κλινική έκφανση της νόσου που είναι υπό μελέτη στο πληθυσμιακό δείγμα. Ένα ακόμη στοιχείο μεθοδολογικής ανομοιογένειας που δεν μπορεί να παρακαμφθεί.

Επίσης, η κλινική αυτή συσχέτιση συνδυάστηκε με συγκεκριμένα πολλές φορές συμπεράσματα για την σημασία συγκεκριμένων ποσοτικών μετρήσεων που προτείνονται από τους μελετητές για επιβεβαίωση της αξίας τους σε μελλοντικές μελέτες και πιθανή κλινική εφαρμογή τους με προεξάρχοντες μετρήσεις αυτές των RT και PFV. Από την άλλη καταγράφεται στον πίνακα η αρνητική πρόταση των ερευνητών για τη χρήση ποσοτικών μετρήσεων που κατά τη γνώμη τους αποδεικνύονται αδύναμες στην παραγωγή ποσοτικής κλινικής συσχέτισης και αναλογικής διακριτικής ικανότητας.

Σε 8 μελέτες γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων του υπερήχου με ποσοτικές παραμέτρους άλλων μεθόδων όπως είναι η APG, η φλεβική πίεση βάδισης και η φλεβογραφία. Πράγμα που παρείχε επιβεβαίωση στους ερευνητές για την καταλληλότητα της μεθόδου και την συγκριτική διακριτική της ικανότητα.

Αναλυτικότερα, θα μπορούσαμε να δούμε συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των μελετών ανά ποσοτική μέτρηση. Κάθε μία υπερηχογραφικά ποσοτική μέτρηση της

φλεβικής παλινδρόμησης εξετάζεται με βάση τις μετρήσεις, τα αποτελέσματα και την κλινική συσχέτιση ή μη που της απέδωσαν οι πιο πάνω ερευνητές.

#### Μέτρηση του χρόνου παλινδρόμησης (RT)

Η πρώτη υπερηχογραφική ποσοτική εκτίμηση έγινε από τους van Bemmelen, et al (1989) ο οποίος μελέτησε υγιείς πληθυσμιακό δείγμα και προσπάθησε να υποδείξει την καλύτερη αναπαράξιμη μέθοδο επαγωγής παλινδρομής ροής κατά την υπερηχογραφική εξέταση.<sup>[1]</sup> Πρότεινε την όρθια θέση όπου η παλινδρομη ροή είναι φυσιολογικά μικρότερη λόγω υδροστατικής πίεσης για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, πίεση με αεροθάλαμο που φαίνεται ως πιο αξιόπιστη από τη μέθοδο Valsalva αν οι ασθενείς δεν φέρουν φλεβική βαλβίδα στην λαγόνιο φλέβα. Οι μετρήσεις του αφορούσαν την διάρκεια της παλινδρόμησης (RT ή TVC) μέχρι το θεωρητικό κλείσιμο της βαλβίδας και την παύση της. Στο 95% των μετρήσεων η διάρκεια της παλινδρόμησης ήταν κάτω των 0.5 δευτερολέπτων κάτι που προτάθηκε και ως ουδός για την φυσιολογική φλεβική ροή. Η παρατήρησή του αυτή επιβεβαιώθηκε από άλλες μεταγενέστερες μελέτες των Sarin et al. (1994) όπου η διάρκεια της παλινδρόμησης στα υγιή φλεβικά τμήματα δεν ξεπερνούσε τα 0.5 δευτερόλεπτα στο 99+ % των περιπτώσεων ενώ ήταν αρκετά πάνω από αυτό το όριο σε ανεπαρκούσες φλέβες πασχόντων άκρων.<sup>[6]</sup>

Σε μια ακόμη μελέτη των Welch et al. (1992), δείκτου ελέγχου, όπου μετρήθηκε η διάρκεια παλινδρόμησης μέχρι το κλείσιμο της βαλβίδας φαίνεται να επιβεβαιώνεται η ικανοποιητική αποτελεσματικότητα των 0.5 sec RT. Επεκτείνονται δε οι συγγραφείς σε μέτρηση του χρόνου παλινδρόμησης τμηματικά σε πολλαπλές φλέβες ανά άκρο και εισάγουν την έννοια του tTVC που είναι το άθροισμα της διάρκειας των τμηματικών παλινδρομήσεων. Τιμή tTVC > 4 sec φαίνεται να έχει ποσοτική αξία και να αντιστοιχεί σε σοβαρή φλεβική παλινδρόμηση συνολικά.<sup>[7]</sup> Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μπορεί να βελτιστοποιήσει τις πιθανότητες αποφυγής ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων επίσης.

Οι Araki et al (1992) προσπαθώντας να συγκρίνουν μεθόδους υπερηχογραφικής εξέτασης ασθενών έλαβαν υπερηχογραφικά ποσοτικά δεδομένα από 21 ασθενείς και

φυσιολογικούς εθελοντές για αξιολόγηση των εξεταστικών μεθόδων. Τα δεδομένα που αφορούσαν τον RT ταυτίστηκαν με αυτά των Bemmelen et al (1989).<sup>[1, 8]</sup>

Οι Weingarten et al (1993) δημοσίευσαν μια μελέτη 403 σκελών με φλεβική ανεπάρκεια όπου προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν τον χρόνο παλινδρόμησης.<sup>[9]</sup> Έγινε Μέτρηση του total RT, δηλαδή του αθροίσματος του RT σε πολλά προκαθορισμένα επίπεδα του φλεβικού συστήματος των κάτω άκρων. Βρέθηκε προς υποστήριξη των αποτελεσμάτων των προηγούμενων μελετών, συσχέτιση της εν τω βάθει αυξημένης σε χρόνο παλινδρόμησης ροής με σοβαρότερα φλεβικά έλκη (σε διάρκεια αποθεραπείας και έκταση). Σημείο ελέγχου αυτή τη φορά  $tTVC > 9.66 \text{ sec}$ . Επιπλέον σε νέα τους προοπτική μελέτη Weingarten et al (1996) 122 άκρων με φλεβική ανεπάρκεια επιβεβαιώνει τα προηγούμενα αποτελέσματά του και προχωράει συγκρίνοντας τα ποσοτικά δεδομένα από υπερηχογραφικές μελέτες με τα δεδομένα αεροπληθυσμογραφίας (APG).<sup>[10]</sup> Εξάγει συμπεράσματα με συσχέτιση του VFI της αεροπληθυσμογραφίας και του tVCT (κυρίως όσο αφορά το άθροισμα των TVC των εν τω βάθει φλεβικών στελεχών ή tTVC deep veins και το μέσο όρο όλων των μετρήσεων TVC ή TVC-mean). Ενδιαφέρον έχει η συσχέτιση του μεγάλου tVCT με την εμφάνιση φλεβικών ελκών.

Ακόμη οι Welch et al (1996) σε 500 σκέλη με φλεβική ανεπάρκεια μελέτησαν ποσοτικά δεδομένα TVC ανασκοπικά κατά τα πρότυπα των van Bemmelen et al (1989).<sup>[1, 11]</sup> Έγινε ανάκτηση των RT από 6 φλεβικά στελέχη ανά άκρο και συσχέτιση ανά σημείο με κλινικά αποτελέσματα. Οι χρόνοι παλινδρόμησης (TVC) στην επιπολής μηριαία φλέβα αλλά και στην ιγνυακή φλέβα αυξήθηκαν με την μετάβαση σε σοβαρότερης μορφής φλεβική ανεπάρκεια χωρίς όμως να φτάσουν τα αποτελέσματα αυτά σε στατιστική σημαντικότητα. Παραπλεύρως, επιβεβαιώνοντας ευρήματα άλλων μελετών ανέδειξε την σημασία της εν τω βάθει παλινδρόμησης στην δημιουργία ελκών και στην αλλαγή κλινικού σταδίου φλεβικής ανεπάρκειας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταγενέστερα υπήρξε ταύτιση του αρχικά μετρούμενου χρόνου μέχρι το κλείσιμο της βαλβίδας και της διάρκειας της παλινδρόμησης. Θεωρητικά μια ανεπαρκής βαλβίδα μπορεί να μην κλείσει ποτέ οπότε η μέτρηση αφορά πιο σωστά την διάρκεια της παλινδρόμησης αίματος από την βαλβίδα. Κάτι που υιοθετήθηκε καθολικά.



Αν και αρχικά η διάρκεια της παλινδρόμησης εμφανίστηκε σαν ένας καλός και εύκολα μετρήσιμος ποσοτικός δείκτης φλεβικής νόσου αποδείχθηκε τελικώς από διάφορες μεταγενέστερες μελέτες των Valentin, and Valentin (1999), Neglen et al. (2004), Yamaki et al. (2002), Danielsson et al. (2003), Yamaki et al. (2007) και Konoeda al. (2014) ό τι δεν θα μπορούσε να καταστεί αξιόπιστος ποσοτικός συντελεστής για την βαρύτητα της νόσου.<sup>[3-5, 12-14]</sup> Όλες οι παραπάνω μελέτες μεταξύ άλλων μέτρησαν ικανοποιητικά σε μεγάλο δείγμα ασθενών RT χωρίς ό μως η στατιστική τους ανάλυση να φτάσει στατιστική σημαντικότητα για ποσοτικοποίηση της νόσου μέσω του RT. Η μεγάλη κατακερμάτιση των τιμών του ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου και η μεγάλη ετερογένειά του τον κατέστησαν έναν απλό ποιοτικό δείκτη.

Συμπερασματικά λοιπόν, αποτελεί τον υπερηχογραφικό διακόπτη της διάγνωσης της τμηματικής ή συνολικής φλεβικής ανεπάρκειας του σκέλους με όριο τα 0.5 δευτερόλεπτα παλινδρόμησης ροής στη φασματογραφική ανάλυση (Labropoulos et al., 2003, Lurie et al., 2012).<sup>[15, 16]</sup>

### Μέτρηση ταχύτητας φλεβικής παλινδρόμησης (PFV)

Η ταχύτητα της φλεβικής παλινδρόμησης θεωρήθηκε ένα καλό ποσοτικά μετρήσιμο δεδομένο από πολλούς ερευνητές και σε συνδυασμό με την ευκολία του να μετρηθεί μελετήθηκε εκτενώς τα επόμενα χρόνια. Οι Valentin et Valentin (1999) σε ένα μεγάλο δείγμα μελέτης με πολλαπλές μετρήσεις ανά στάδιο νόσου και ανά φλεβικό στέλεχος μέτρησαν τις περισσότερες ποσοτικές παραμέτρους μέσω υπερήχων.<sup>[3]</sup> Ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά ως προς την σημαντικότητά τους με πιο αποτελεσματική μέθοδο αυτή του PFV για χρήση στην κλινική πράξη καθώς ανταποκρίνεται περισσότερο στην κλινική έκφανση της νόσου και παρέχει διακριτική ικανότητα.<sup>[3]</sup> Ενισχύοντας έτσι τα αποτελέσματα του Vasdekis et al (1989).<sup>[2]</sup> Λιγότερο ποσοτική φαίνεται στη μελέτη τους να είναι η TVC/RT με μεγάλη διακύμανση ανά στάδιο νόσου.

Επιπλέον οι Yamaki et al (2000) έδειξαν σημαντική συσχέτιση του PFV ( $>30\text{cm/s}$ ) με την κλινική ταξινόμηση κατά CEAP.<sup>[17]</sup> Η PFV καθόρισε το κλινικό αποτέλεσμα ως προς την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας ακόμη και με μικρότερης διάρκειας RT. Τα αποτελέσματά τους στηρίχθηκαν σε πληθυσμό 109 ασθενών με μόνο επιπολής φλεβική ανεπάρκεια. Χαρακτηριστικά καταλήγουν ότι η εκρηκτική παλινδρόμηση στην ομάδα ελέγχου με  $\text{PFV} > 30 \text{ cm/sec}$  και  $\text{RT} < 3 \text{ sec}$  συσχετίζεται με την χειρότερη κλινική εικόνα. Οι Yamaki et al (2002) επιβεβαιώνουν τα πρότερα αποτελέσματα σε μια μεγάλης κλίμακας μελέτη 1.132 σκελών από 914 ασθενείς.<sup>[5]</sup> Ελέγχθηκαν οι περισσότερες ποσοτικές παράμετροι μέσω υπερήχων και διακρίθηκε η καλύτερη συσχέτιση του PFV και του RV (στη σαφηνομηριαία συμβολή, την κοινή μηριαία φλέβα και την ιγνυακή φλέβα μόνο από τα φλεβικά στελέχη που εξετάστηκαν υπερηχογραφικά) με την κλινική διάκριση της νόσου. Οι Yamaki et al (2007) διεξάγουν ακόμη μια μελέτη μέτρησης ποσοτικών υπερηχογραφικών δεδομένων σε συνδυασμό και συσχέτιση με APG.<sup>[14]</sup> Σε δείγμα 574 ασθενών και 686 μελών με φλεβική ανεπάρκεια κάθε τοπολογίας και βαρύτητας ελέγχθηκαν οι περισσότερες ποσοτικές παράμετροι μέσω υπερήχων και διακρίθηκε η καλύτερη συσχέτιση του PFV και του RV (στη σαφηνομηριαία συμβολή, την κοινή μηριαία φλέβα και την ιγνυακή φλέβα) με την κλινική διάκριση της νόσου ενισχύοντας τις προηγούμενες του μετρήσεις.

Οι Danielsson et al (2003) συνηγορούν επίσης σε μελέτη που διενέργησαν για την σημασία της ταχύτητας της παλινδρόμησης και την διακριτική της ικανότητα ανάμεσα σε σοβαρή ή όχι νόσο.<sup>[12]</sup> Σε μια μελέτη 401 σκελών μετρώντας PFV και RT καθορίζει τοπολογικά την αξονική εν τω βάθει παλινδρόμηση ως κύριο παράγοντα επιδείνωσης της νόσου. Διαπιστώνεται δε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ταχύτητες παλινδρόμησης στην κατηγορία  $\text{C}_{4-6}$  από την κατηγορία  $\text{C}_{1-3}$ . Από τα ποσοτικά του δεδομένα συμπεραίνει ότι αν είναι να χρησιμοποιηθεί μια ποσοτική παράμετρος για καθορισμό της πιθανής επιδείνωσης της νόσου αυτή είναι η PFV και όχι ο RT. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν απόλυτα σε μια μη προοπτική μελέτη 244 σκελών με φλεβική ανεπάρκεια των Neglen et al. όπου ενισχύεται η άποψη ότι το PRV και RV είναι σημαντικά ως προς τον καθορισμό της έντασης της παλινδρόμησης στο σύνολο του φλεβικού δικτύου του σκέλους.<sup>[13]</sup> Συγκρινόμενα μάλιστα πολλαπλώς με δεδομένα περιπατητικές πίεσης άκρου και πληθυσμογραφικών δεδομένων.

Τέλος σε μια μεγάλη μελέτη των Konoeda et al (2014) σε δείγμα 2160 άκρων με μόνο επιπολής φλεβική ανεπάρκεια συσχετίζει ισχυρά το PRV και τη μέση ταχύτητα παλινδρόμησης από τον φασματογραφικό υπερηχογραφικό έλεγχο της παλινδρόμησης με την σοβαρότητα της νόσου.<sup>[4]</sup> Λιγότερη διακριτική ικανότητα αποδίδει στην διάμετρο της φλέβας ενώ καταρρίπτει εντελώς την συσχέτιση του RT με την διάκριση σταδίων φλεβικής ανεπάρκειας. Εισάγει για πρώτη φορά ιδανικές τιμές ελέγχου με συγκεκριμένες ταχύτητες ροής σε SFJ,GSV,SPJ (27.8cm/s, 47.8cm/s, 36.2cm/s αντίστοιχα) για την μετάβαση από CEAP<sub>1-3</sub> σε CEAP<sub>4-6</sub>.

Γενικώς η ταχύτητα φλεβικής παλινδρόμησης και υπερηχογραφική της μέτρηση διενεργήθηκε σε πολλές μελέτες της φλεβικής νόσου λόγω της ευκολίας απόκτησης των δεδομένων για την τυποποίηση των μετρήσεων και την σύγκριση δεδομένων. Ακόμη και αν δεν μελετήθηκε ως ποσοτικός διαγνωστικός δείκτης. Σε μελέτες των Araki et al (1993), Masuda et al (1994), Kahle et al (2002), Kakkos et al (2009), Lattimer et al (2016) ανευρίσκονται υπερηχογραφικές μετρήσεις ταχυτήτων φλεβικής παλινδρόμησης χωρίς να συσχετίζονται με κλινική εικόνα, κατηγοριοποίηση ή οποιαδήποτε ποσοτικοποίηση της νόσου. <sup>[8, 18-21]</sup>

### Μέτρηση όγκου παλίνδρομης ροής (RV)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής ανεπάρκειας περιέχει πολλούς παραμέτρους σύμφωνα με τις ικανότητες του duplex υπερήχου. Η μέτρηση του όγκου της παλίνδρομης ροής μελετήθηκε ως μια παράμετρος που μπορεί να συνεισφέρει ποσοτικά και μετρήσιμα στην κατηγοριοποίηση της φλεβικής ανεπάρκειας παρακλινικά.

Η πρώτη μέτρηση της παραμέτρου αυτής έγινε από τους Vasdekis et al (1989).<sup>[2]</sup> Σε μια προσπάθεια τυποποίησης της υπερηχογραφικής εξέτασης των ασθενών μελετήθηκαν 47 πάσχοντα άκρα. Υπερηχογραφικά δεδομένα και δεδομένα περιπατητικής πίεσης συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν. Μέσω αυτών οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως ο RV και κατά δεύτερο λόγο η PFV είχαν στατιστικά σημαντική διακριτική ικανότητα ανάμεσα σε φλεβική νόσο με ή χωρίς δερματικές αλλοιώσεις.

Όγκοι παλινδρόμησης μεγαλύτεροι των 10ml/sec ήταν χαρακτηριστικοί βαρύτερης φλεβικής νόσου με την εμφάνιση δερματικών αλλοιώσεων.

Τα αρχικά αυτά δεδομένα φαίνονται να επιβεβαιώνονται από μεταγενέστερες μελέτες όπως των Yamaki et al 2002 όπου σε υπερηχογραφική μέτρηση όγκων παλινδρόμησης 1132 σκελών συμπεραίνει ότι υπάρχει περιθώριο διακριτικής ικανότητας ανάμεσα σε αρχική και σοβαρή φλεβική νόσο μέσω αυτής της μέτρησης ακόμη και αν η τεχνική πρόκλησης παλινδρομής ροής διέφερε και ήταν χειροκίνητη με πίεση της γαστροκνημίας.<sup>[5]</sup> Προς υπεράσπιση αυτής της άποψης διενεργήθηκε και η μελέτη των Neglen et al (2004) με 244 ασθενείς και 182 άκρα να ελέγχονται με ποσοτικές υπερηχογραφικές παραμέτρους.<sup>[13]</sup> Ο όγκος της παλινδρομής ροής όπως και η ταχύτητα που είναι άμεσα συνυφασμένη μαζί του λόγω της συνεισφοράς της στον υπολογισμό φαίνεται να έχουν αρκετή ακρίβεια ανάλογα την αύξησή τους στον καθορισμό μεταξύ μικρής και σοβαρής φλεβικής ανεπάρκειας.

Λιγότερο αποτελεσματική στη διαλεύκανση της χρήσης του όγκου παλινδρόμησης ως αξιόπιστου ποσοτικού δεδομένου είναι η ανασκοπική μελέτη 119 σκελών με παλινδρόμηση μόνο στη μείζονα σαφηνή των Raju et al (2015).<sup>[22]</sup> Με διαφορετικό σχεδιασμό της ανάλυσης και όριο τα 30ml/sec ογκομετρημένης ροής κάνει μια προσπάθεια σύγκρισης της ογκομετρίας με το μέγεθος της σαφηνούς. Συμπεραίνει δε ότι μέχρι την κλινική κατάταξη C5 οι όγκοι είναι κάτω από 30 ml/sec με στατιστική σημαντικότητα αλλά αυτό αλλάζει στην κατηγορία C6 όπου αρκετά σκέλη εμφάνισαν όγκους μικρότερους ή μεγαλύτερους του ορίου χωρίς σαφή διάκριση.

### Μέτρηση της φλεβικής διαμέτρου (D)

Η μέτρηση της διαμέτρου της ανεπαρκούς φλέβας μετρήθηκε από τις περισσότερες εκ των μελετών που παρουσιάζονται πιο πάνω. Κυρίως ως μείζονος σημασίας δεδομένο για την εκτίμηση της παροχής στην παλινδρόμηση και του παρεχόμενου όγκου. Αποτελεί κύρια μέτρηση και εύκολη στην λήψη της εγκάρσια και επιμήκως. Χωρίς κλινική σημασία όμως από όσους προσπάθησαν να της αποδώσουν την οποιαδήποτε κλινική συσχέτιση με την πορεία της νόσου.

Η μόνη μελέτη που δίνει μια κλινική σημασία και συσχετίζει την μεγάλη διάμετρο με την θετικοποίηση των δοκιμασιών Valsalva και Parana αποδίδοντας της ρόλο στην κλινική έκφανση της φλεβικής ανεπάρκειας είναι αυτή των Mdez-Herrero et al (2007).<sup>[23]</sup> Υποστηρίζει ότι η διάμετρος είναι συμπαράγοντας θετικής δοκιμασίας Parana που με τη σειρά του ως γεγονός αυξάνει την πιθανότητα σοβαρής νόσου.

Άλλες μελέτες όπως των Lattimer et al (2016) κάνουν λόγο για την συσχέτιση της διαμέτρου με τον όγκο της παλινδρόμησης και την κλινική του σημασία.<sup>[21]</sup> Κάτι αναμενόμενο όμως καθώς η διάμετρος ( $2 \times$  ακτίνα) είναι μαθηματικός παράγοντας του υπολογισμού του όγκου από τις μαθηματικές σχέσεις που χρησιμοποιεί το μηχάνημα υπερήχων για τη μέτρησή του.

Οι μελέτες των Konoeda et al (2014) και Raju et al (2015) καθαρά αναφέρουν την φτωχή συσχέτιση μόνο της διαμέτρου με την κλινική εικόνα και τη χαμηλή διακριτική της ικανότητα μεταξύ των σταδίων της νόσου υπερηχογραφικά.<sup>[4, 22]</sup>

### Παλμικό Μοτίβο, Δείκτης επανακυκλοφορίας και φλεβο-αρτηριακός δείκτης ροής (RCI & VAFI)

Τελευταίως, κατά την αναζήτηση από τους μελετητές νέων ποσοτικών μετρήσεων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέα απτά αποτελέσματα κλινικής σημασίας, εισήχθησαν προς συζήτηση και επιβεβαίωση δύο πιθανοί δείκτες φλεβικής ανεπάρκειας και της βαρύτητάς της.

Οι Lattimer et al (2012) κάνουν λόγο για την ύπαρξη παλμικού κύματος ορθόδρομης ροής στην μείζονα σαφηνή άσχετος με την αναπνευστική κίνηση και με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.<sup>[24]</sup> Την αποσυνδέει ακόμη και από την περίπτωση ανεπάρκειας τριγωνχίνας που θα μπορούσε να το προκαλέσει. Σε έναν μικρό αριθμό δείγματος 32 σκελών με φλεβική ανεπάρκεια πιθανολογεί τη συσχέτιση αυτού του ευρήματος με την σημαντική αύξηση της διαμέτρου της σαφηνούς και την κλινική εικόνα της νόσου ως δείκτη ποσοτικής υπερηχογραφικής μέτρησης βαρύτητας. Θεωρεί δε από τα δεδομένα του ότι είναι δείκτης βαρύτητας και συμπληρώνει το RT αναγνωρίζοντας τα στάδια C4-6 από τα C1-3.

Η ίδια ομάδα το 2016 σε μια μικρού δείγματος μελέτη με ασθενείς που πάσχουν από μεμονωμένη ανεπάρκεια της μείζονος σαφηνούς μετράται ο δείκτης επανακυκλοφορίας (RCI) που είναι το κλάσμα όγκος παλινδρόμησης/όγκος ορθόδρομης ροής.<sup>[21]</sup> Γίνεται σύγκριση χειροκίνητης και μηχανικής πρόκλησης παλινδρόμησης σε όρθια θέση που διαφέρουν δυστυχώς σημαντικά ογκομετρικά. Τελικώς δεν επιτυγχάνεται κλινική συσχέτιση με την έκφανση της νόσου και αυτό δεν είναι δυνατόν χωρίς να υπάρξει μεγαλύτερο δείγμα μελέτης.

Τέλος οι Kahle et al (2002) σε μία μελέτη 163 σκελών με φλεβική νόσο (μεταθρομβωτική ή πρωτογενής) και υγιών σκελών εισάγει την μέτρηση του κλάσματος αρτηριακής παροχής από την κοινή μηριαία φλέβα προς την παροχή από την μηριαία αρτηρία (VAFI) ως αξιόπιστο ποσοτικά μετρούμενο δείκτη της σοβαρότητας της φλεβικής ανεπάρκειας καθώς αύξησή του συνεπάγεται με σοβαρότερο κλινικό στάδιο της νόσου.<sup>[19]</sup> Δεν υπάρχει άλλη μελέτη που να έχει επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα από τότε.

## **Συζήτηση/Discussion**

Το πεδίο της υπερηχογραφικής ποσοτικοποίησης της φλεβικής ανεπάρκειας και η αναζήτηση συσχέτισής της με την κλινική εικόνα φαίνεται να έχει ενδιαφέρον και ίσως παράξει αποτελέσματα σημαντικά για την κλινική κατηγοριοποίηση της νόσου. Αρκετές μελέτες που ξεκίνησαν με διάφορους τελικούς στόχους κατέγραψαν ποσοτικά δεδομένα μέσω του υπερήχου σχετικά με την φλεβική παλινδρόμηση σε ταχύτητα, ροή, παροχή και όγκους παλινδρόμησης. Αυτό σχετίζεται άμεσα με την ευκολία που δίνει η σύγχρονη duplex υπερηχογραφία και το γεγονός ότι έχει καθιερωθεί ως η καλύτερη και επαρκής μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της φλεβικής νόσου.<sup>[1, 7, 25, 26]</sup>

Έχουμε, λοιπόν, σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ποσοτικούς παραμέτρους της υπερηχογραφικής διερεύνησης του φλεβικού δικτύου. Μπορούμε να είμαστε σχετικά σίγουροι πλέον για το διαφοροδιαγνωστικό αντίκτυπο μερικών όπως η διάρκεια της παλινδρόμησης (RT) στο φλεβικό σκέλος που είναι άμεσος δείκτης παρουσίας μη επαρκούς φλεβικής κυκλοφορίας. Επιβεβαιωμένος από σειρά υπερηχογραφικών μελετών χωρίς όμως περεταίρω κλινική σημασία.

Σημαντικά και πολλά δεδομένα έχουν συγκεντρωθεί για την ταχύτητα της παλινδρόμησης (PFV) και την κλινική της σημασία. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν μια σχετική διακριτική ικανότητα ανάμεσα στο ήπιο (C1-3) και σοβαρό (C4-6) στάδιο της νόσου ανάλογα με την χαμηλή ή υψηλή ταχύτητα της παλινδρομής ροής. Η εφαρμογή τους αφορά το επιπολής αλλά και το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο.

Ίδια φαίνεται να είναι η εικόνα για τον ποσοτικό δείκτη του όγκου της παλινδρόμησης. Εμφανίζεται μια περιορισμένη διακριτική ικανότητα ανάμεσα σε ήπια και σοβαρή φλεβική ανεπάρκεια ανάλογα το ογκομετρικό μέγεθος της παλινδρομής ροής και μάλιστα σχετίζεται καλώς με την πιθανότητα εμφάνισης φλεβικών ελκών σε όγκους μεγαλύτερους των 10 ml/sec στο επιπολής φλεβικό δίκτυο. Επιπρόσθετα δεν υπάρχουν ογκομετρικά δεδομένα που δεν συνεισέφεραν αδρά προς την κατεύθυνση την κλινικής συσχέτισης του όγκου παλινδρόμησης με το στάδιο της νόσου.

Η διάμετρος της σαφηνούς αποδείχθηκε αντιθέτως ένας μη ικανός ποσοτικός δείκτης της φλεβικής νόσου. Μπορεί να σχετίζεται άμεσα μαθηματικά με τον υπολογισμό των όγκων παλινδρόμησης αλλά ο παράγοντας ταχύτητα παλινδρόμησης φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο και να ακυρώνει την συνεισφορά της διαμέτρου στο τελικό αποτέλεσμα και την κλινική του σημασία.

Σημαντική παρατήρηση πολλών συγγραφέων είναι το γεγονός ότι η υπερηχογραφική ποσοτικοποίηση της φλεβικής παλινδρόμησης είναι μόνο ένα κομμάτι της συνολικής εκτίμησης της φλεβικής λειτουργίας των κάτω άκρων. Μεγάλο μέρος της παθοφυσιολογίας και της αιμοδυναμικής της φλεβικής κυκλοφορίας αποδίδεται σε βλάβες στην αντλία της γαστροκνημίας και στην δαιδαλώδη επικοινωνία του επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου. Παράγοντες που επηρεάζουν τις ποσοτικές μετρήσεις και την προσπάθεια σύγκρισής τους σε σημαντικό αλλά μη μετρήσιμο βαθμό. Η αλλοίωση των αποτελεσμάτων δεν μπορεί να τυποποιηθεί και να παραμετροποιηθεί χωρίς εκτεταμένη έρευνα αυτών των παραγόντων.<sup>[22, 27]</sup>

Σε επίπεδο ποιότητας δεδομένων, απούσα είναι μία καλώς τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μεγάλης κλίμακας καθώς τα αποτελέσματα κατηγοριοποιούνται σε level B με τις περισσότερες μελέτες να ζητούν περαιτέρω έρευνα και δεδομένα για επιβεβαίωση των συμπερασμάτων τους.

Υπαρκτή είναι όμως η ομοιογένεια των υπαρχουσών μελετών καθώς ανακύπτουν αρκετά προβλήματα τυποποίησης της μεθόδου απόκτησης των δεδομένων. Πρώτον ο

τρόπος εξέτασης του ασθενούς δεν ήταν ο ίδιος σε όλες τις μελέτες. Η διαφορές ήταν κυρίως στην θέση εξέτασης του ασθενούς, στον τρόπο συμπίεσης της φλεβικής δεξαμενής και πρόκλησης παλινδρόμησης, στην επιλογή των φλεβικών τμημάτων για εξέταση. Όλα αυτά αποτελούν στοιχεία μεθοδολογικής ανομοιογένειας των μελετών. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται στην όρθια θέση και ότι η χειροκίνητη μηχανική πρόκληση παλινδρόμησης με πίεση της γαστροκνημίας είναι ισάξια με τις αυτοματοποιημένες μεθόδους αεροθαλάμων, αν και οι τελευταίες θεωρούνται πιο αξιόπιστες στην παραγωγή πιο αξιόπιστα αναπαράξιμων αποτελεσμάτων. [6, 8, 15]

Δεύτερον η τοπογραφική ομοιογενοποίηση των μετρήσεων καθώς οι μελέτες διαφέρουν ως προς τα φλεβικά τμήματα τα οποία διερεύνησαν. Μετρήσεις σε υγρή ή πάσχοντα σκέλη, στο επιπολής ή στο εν τω βάθει δίκτυο, σε οριοθετημένα φλεβικά τμήματα ή συνολικά είναι διακρίσεις που πρέπει να τυποποιηθούν για να γίνουν τα αποτελέσματα συγκρίσιμα. Η τυποποίηση της μεθόδου μετρήσεων θα ήταν ένα σημαντικό βήμα για την μεγαλύτερη αξιοπιστία και δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων.

Τέλος η προσπάθεια για μία μεταανάλυση των δεδομένων συστηματικά θα μπορούσε να προσφέρει ίσως στην αξιολόγηση των μέχρι τώρα αποτελεσμάτων συνολικά. Θα συνεισέφερε σε ποιότητα δεδομένων και θα καθοδηγούσε τις μελλοντικές έρευνες σε πιο συγκεκριμένες και τυποποιημένες ποσοτικές μετρήσεις και σίγουρα καλύτερα αποτελέσματα. Παρά ταύτα δεν θα ήταν δυνατή με διαπιστωμένη την ύπαρξη μεγάλης μεθοδολογικής ανομοιογένειας μεταξύ των πρωτοκόλλων των μελετών.



## **Βιβλιογραφία**

1. van Bemmelen, P.S., et al., *Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning*. J Vasc Surg, 1989. **10**(4): p. 425-31.
2. Vasdekis, S.N., G.H. Clarke, and A.N. Nicolaides, *Quantification of venous reflux by means of duplex scanning*. J Vasc Surg, 1989. **10**(6): p. 670-7.
3. Valentin, L.I. and W.H. Valentin, *Comparative study of different venous reflux duplex quantitation parameters*. Angiology, 1999. **50**(9): p. 721-8.
4. Konoeda, H., et al., *Quantification of superficial venous reflux by duplex ultrasound-role of reflux velocity in the assessment the clinical stage of chronic venous insufficiency*. Ann Vasc Dis, 2014. **7**(4): p. 376-82.
5. Yamaki, T., et al., *Comparative evaluation of duplex-derived parameters in patients with chronic venous insufficiency: correlation with clinical manifestations*. J Am Coll Surg, 2002. **195**(6): p. 822-30.
6. Sarin, S., et al., *Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb*. British Journal of Surgery, 1994. **81**(11): p. 1591-1595.
7. Welch, H.J., et al., *Comparison of descending phlebography with quantitative photoplethysmography, air plethysmography, and duplex quantitative valve closure time in assessing deep venous reflux*. J Vasc Surg, 1992. **16**(6): p. 913-9; discussion 919-20.
8. Araki, C.T., et al., *Refinements in the ultrasonic detection of popliteal vein reflux*. Journal of Vascular Surgery, 1993. **18**(5): p. 742-748.
9. Weingarten, M.S., et al., *Distribution and quantification of venous reflux in lower extremity chronic venous stasis disease with duplex scanning*. J Vasc Surg, 1993. **18**(5): p. 753-9.
10. Weingarten, M.S., et al., *A correlation of air plethysmography and color-flow-assisted duplex scanning in the quantification of chronic venous insufficiency*. J Vasc Surg, 1996. **24**(5): p. 750-4.
11. Welch, H.J., et al., *Duplex assessment of venous reflux and chronic venous insufficiency: the significance of deep venous reflux*. J Vasc Surg, 1996. **24**(5): p. 755-62.
12. Danielsson, G., et al., *Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease*. J Vasc Surg, 2003. **38**(6): p. 1336-41.
13. Neglen, P., et al., *Hemodynamic and clinical impact of ultrasound-derived venous reflux parameters*. J Vasc Surg, 2004. **40**(2): p. 303-10.
14. Yamaki, T., et al., *Quantification of venous reflux parameters using duplex scanning and air plethysmography*. Phlebology, 2007. **22**(1): p. 20-8.
15. Labropoulos, N., et al., *Definition of venous reflux in lower-extremity veins*. Journal of Vascular Surgery, 2003. **38**(4): p. 793-798.
16. Lurie, F., et al., *Multicenter assessment of venous reflux by duplex ultrasound*. J Vasc Surg, 2012. **55**(2): p. 437-45.
17. Yamaki, T., M. Nozaki, and K. Sasaki, *Quantitative assessment of superficial venous insufficiency using duplex ultrasound and air plethysmography*. Dermatol Surg, 2000. **26**(7): p. 644-8.
18. Masuda, E.M., R.L. Kistner, and B. Eklof, *Prospective study of duplex scanning for venous reflux: Comparison of Valsalva and pneumatic cuff techniques in the reverse*

- Trendelenburg and standing positions*. Journal of Vascular Surgery, 1994. **20**(5): p. 711-720.
19. Kahle, B., et al., *Quantitative venous severity scoring using the venous arterial flow index by duplex sonography*. Dermatol Surg, 2002. **28**(10): p. 937-41.
  20. Kakkos, S.K., et al., *Prospective comparison of the pneumatic cuff and manual compression methods in diagnosing lower extremity venous reflux*. Vasc Endovascular Surg, 2009. **43**(5): p. 480-4.
  21. Lattimer, C.R., et al., *Quantifying saphenous recirculation in patients with primary lower extremity venous reflux*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2016. **4**(2): p. 179-86.
  22. Raju, S., M. Ward, Jr., and T.L. Jones, *Quantifying saphenous reflux*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2015. **3**(1): p. 8-17.
  23. Mdez-Herrero, A., et al., *The relation among the diameter of the great saphenous vein, clinical state and haemodynamic pattern of the saphenofemoral junction in chronic superficial venous insufficiency*. Phlebology, 2007. **22**(5): p. 207-13.
  24. Lattimer, C.R., et al., *Saphenous pulsation on duplex may be a marker of severe chronic superficial venous insufficiency*. J Vasc Surg, 2012. **56**(5): p. 1338-43.
  25. Rosfors, S., S. Bygdeman, and E. Nordstrom, *Assessment of Deep Venous Incompetence: A Prospective Study Comparing Duplex Scanning with Descending Phlebography*. Angiology, 1990. **41**(6): p. 463-468.
  26. Neglen, P. and S. Raju, *A comparison between descending phlebography and duplex Doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: A challenge to phlebography as the "gold standard"*. Journal of Vascular Surgery, 1992. **16**(5): p. 687-693.
  27. Araki, C.T., et al., *The significance of calf muscle pump function in venous ulceration*. Journal of Vascular Surgery, 1994. **20**(6): p. 872-879.