



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ"

Υπό

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΜΑΓΓΑΝΑ

Ακτινοδιαγνώστη

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. Δρ. Λιάσης Νικόλαος, Ακτινολόγος-Αγγειολόγος, Σμήναρχος (Υ.Ι)ε.α., Διευθυντής της Ευρωιατρικής Ψυχικού (επιβλέπων)**
- 2. Δρ. Γιαννούκας Αθανάσιος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Διευθυντής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Λάρισας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**
- 3. Δρ. Καρδούλας Δημήτριος, Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης**
- 4. Δρ. Κούβελος Γεώργιος, Αγγειοχειρουργός, Επικουρικός Επιμελητής Π.Γ.Ν. Λάρισας (αναπληρωματικό μέλος)**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά,

Τον Καθηγητή κ. Γιαννούκα Αθανάσιο, για την ευκαιρία που μου έδωσε μέσω ενός εξαιρετικού μεταπτυχιακού προγράμματος να αναβαθμίσω ιδιαίτερα τις γνώσεις μου στους αγγειακούς υπερήχους.

Τον Δρ. Λιάση Νικόλαο, επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας, για την καθοδήγηση, τις συμβουλές, τις υποδείξεις και την τόσο ωφέλιμη κριτική.

Τον Καθηγητή κ. Γιαννούκα Αθανάσιο, τον Δρ. Καρδούλα Δημήτριο και τον Δρ. Κούβελο Γεώργιο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, για τις επισημάνσεις και τον τόσο χρήσιμο σχολιασμό τους.

Τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για το κορυφαίο επίπεδο των μαθημάτων.

Την γραμματεία του μεταπτυχιακού προγράμματος για την αποτελεσματική υποστήριξη.

Την οικογένειά μου για την υποστήριξη και την υπομονή τους.

Περιεχόμενα

<i>Περίληψη</i>	5
<i>Abstract</i>	6
<i>Εισαγωγή</i>	7
<i>Σκοπός</i>	11
<i>Μεθοδολογία</i>	12
<i>Αποτελέσματα</i>	13
<i>Συζήτηση</i>	19
<i>Συμπεράσματα</i>	27
<i>Βιβλιογραφία</i>	28

Περίληψη

Εισαγωγή Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως . Η πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι εξαιρετικής σημασίας . Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας / Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας ο υπολογισμός του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ως ισχυρή ένδειξη στην εκτίμηση κινδύνου για το πρώτο επεισόδιο αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου . Διάφορες απεικονιστικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την μελέτη της αθηρωματικής πλάκας , την εκτίμηση των χαρακτηριστικών της , την ανάδειξη πιθανών μεταβολών , και εν τέλει την αναγνώριση της ευάλωτης δυνητικά επικίνδυνης αθηρωματικής πλάκας . Ο στόχος της παρούσης ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση δημοσιευμένων στοιχείων για την ακρίβεια , υπεροχή , αποτελεσματικότητα και κλινική σημασία της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης των καρωτίδων .

Μεθοδολογία Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των δημοσιεύσεων σε διάφορες βάσεις δεδομένων . Στην ανασκόπηση μας συμπεριελήφθησαν 39 άρθρα για την κλινική σημασία της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης των καρωτίδων και 21 άρθρα για την ευαισθησία , την ακρίβεια και επαναληψιμότητα της μεθόδου .

Αποτελέσματα Αναλύονται μελέτες που αφορούν την τρισδιάστατη υπερηχογραφική απεικόνιση των καρωτίδων. Οι μελέτες δεν συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών .

Συζήτηση Η μέτρηση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι σημαντική στην εκτίμηση κινδύνου του καρδιαγγειακού ασθενή . Η μέτρηση της μεταβολής του όγκου της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί αξιόπιστο δείκτη ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή . Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι μέθοδος ακριβής , ευαίσθητη , μη επεμβατική , με ικανοποιητική επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα . Χρειαζόμαστε περισσότερες και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μελέτες για πιο ασφαλή συμπεράσματα .

Abstract

Introduction Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide . Early diagnosis and treatment of cardiovascular disease is of paramount importance. According to the American College of Cardiology / American Heart Association , the calculation of IMT should not be used in the clinical practice as a strong indication in the risk assessment for the first episode of atherosclerotic cardiovascular disease . Several imaging techniques are used to study the atherosclerotic plaque , assess its characteristics , highlight possible changes , and ultimately recognize the vulnerable potentially dangerous atherosclerotic plaque. The aim of this review is to gather published data on the accuracy , superiority , efficacy and clinical relevance of the 3D ultrasound imaging of carotid arteries.

Methods Publications in various databases have been investigated . Our review included 39 articles on the clinical significance of 3D carotid ultrasound imaging and 21 articles on the sensitivity, accuracy and repeatability of the method.

Results Studies on the three-dimensional ultrasound imaging of carotid arteries are analyzed . Studies do not include a large number of patients.

Discussion Measuring the volume of atherosclerotic plaque with three-dimensional ultrasound is important in the risk assessment of the cardiovascular patient . Measuring the change in the volume of atherosclerotic plaque is a reliable marker of response to medication . Three-dimensional ultrasound is a precise, sensitive, non-invasive method, with satisfactory repeatability and reproducibility . More trials with more patients are needed for safer results .

Εισαγωγή

Τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ^{1,2} είναι αποκαλυπτικά :

- Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως . Περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από καρδιαγγειακά νοσήματα συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη αιτία .
- Το 2015 υπολογίζονται 17,7 εκατομμύρια θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα, αντιπροσωπεύοντας το 31% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως .
- Πάνω από τα τρία τέταρτα των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια συνέβησαν σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος .
- Στην πρόληψη των περισσότερων καρδιαγγειακών νοσημάτων θα οδηγηθούμε με αλλαγές της συμπεριφοράς και του τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος , υγιεινή διατροφή , ελάττωση σωματικού βάρους , ρύθμιση αρτηριακής πίεσης , υπερλιπιδαιμία) .
- Ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αλλά και αυτοί που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (λόγω της παρουσίας ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση , ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπερλιπιδαιμία) χρειάζονται πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση .
- Διακοπή του καπνίσματος , ελάττωση κατανάλωσης αλατιού , κατανάλωση φρούτων και λαχανικών , φυσική άσκηση και αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ , ελαττώνουν των κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων . Επιπρόσθετα φαρμακευτική ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου , της υπέρτασης και της τιμής των λιπιδίων στο αίμα , μπορεί να είναι αναγκαία για την ελάττωση των καρδιαγγειακών κινδύνων και την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων .
- Εάν προσεγγίσουμε το πρόβλημα κοινωνικοοικονομικά τα «αίτια των αιτίων» θα πρέπει να αναζητηθούν σε κοινωνικές , οικονομικές και πολιτισμικές αλλαγές , ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν, η παγκοσμιοποίηση , η αστικοποίηση , η γήρανση του πληθυσμού , η φτώχεια , το στρες , η μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή καθώς και κληρονομικοί παράγοντες .

Σε μακροοικονομικό επίπεδο τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μεγάλο βάρος για τα εθνικά συστήματα υγείας και κοινωνικής πρόνοιας^{1,2}. Σε οικογενειακό επίπεδο τα καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να ευθύνονται για σημαντική επιβάρυνση του οικογενειακού προϋπολογισμού. Ασθενείς χωρών με χαμηλό και μέσο εισόδημα έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε αποτελεσματικά διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα με επακόλουθο η διάγνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων να αργεί και οι ασθενείς να χάνουν την ζωή τους νωρίτερα, συνήθως στις πιο παραγωγικές τους ηλικίες².

Το 2013 όλα τα κράτη μέλη του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (194 χώρες) συμφωνήσαν σε μηχανισμούς μείωσης της επίπτωσης των μη μεταδιδόμενων νοσημάτων έως το 2020 κατά 25% μέσω επίτευξης 9 στόχων³. Δύο από τους εννέα συνολικά στόχους αφορούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο πρώτος στόχος είναι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <140/90 mmHg. Το 2015 το 24,1 % των ανδρών και το 20,1 % των γυναικών είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση από τον ανωτέρω στόχο ενώ παράλληλα από το 1975 έως το 2015 διπλασιάστηκαν οι υπερτασικοί ασθενείς (από 593 εκατομμύρια σε 1,13 δισεκατομμύρια)². Ο δεύτερος στόχος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας αναφέρει ότι τουλάχιστον το 50% των κατάλληλων ασθενών οφείλουν να υποβληθούν σε φαρμακευτική θεραπεία και συμβουλευτική με στόχο την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει αποδειχτεί πιο οικονομικά αποτελεσματική (cost effective) από την θεραπεία των ασθενών μετά από καρδιαγγειακά επεισόδια τόσο σε οικογενειακό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψιν την συνολική οικονομική επιβάρυνση που προκύπτει λόγω νοσηρότητας και θνησιμότητας^{2,3}.

Η υπερηχογραφική μελέτη των καρωτίδων είναι μια από τις απεικονιστικές μεθόδους που επιτρέπουν με μη επεμβατικό τρόπο την εκτίμηση της αγγειακής ανατομίας και λειτουργίας⁶. Η χρήση των υπερήχων επιτρέπει την μέτρηση πολλαπλών παραμέτρων όπως είναι η διάμετρος του αγγείου, η παρουσία αθηρωματικής πλάκας και τα χαρακτηριστικά της, το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα (IMT), ενώ συμπεριλαμβάνοντας και την τεχνική του έγχρωμου Doppler μπορούν να υπολογιστούν ταχύτητες ροής και χαρακτηριστικά ροής¹¹.

Στην κλινική πράξη η ανωτέρω τεχνική εφαρμόζεται καθημερινά για την απεικόνιση των καρωτίδων , της αθηρωματικής πλάκας , την εκτίμηση του βαθμού στένωσης των καρωτίδων , την μέτρηση του IMT και εμμέσως για την αξιολόγηση συνολικά της πιθανότητας καρδιαγγειακού επεισοδίου ^{9,31}. Έως πρόσφατα στην υπερηχογραφική μελέτη των καρωτίδων θεωρούσαμε ιδιαίτερα σημαντικό δείκτη το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα της καρωτίδας IMT ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ¹¹. Ωστόσο το 2013 οι κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας/ Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (ACC/AHA) αναφέρουν ότι το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα (IMT) της καρωτίδας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ως ισχυρή ένδειξη (class III evidence) στην εκτίμηση κινδύνου για το πρώτο επεισόδιο αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) ^{4,14}.

Έπειτα από αυτά τα νεότερα δεδομένα αμφισβήτησης της αξίας της παρακολούθησης του IMT , απ' όλο το πλήθος των πληροφοριών που μας παρέχει απλόχερα η υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων ίσως η σημαντικότερη είναι η μελέτη της αθηρωματικής πλάκας ^{31,36}. Στη μελέτη της αθηρωματικής πλάκας συμπεριλαμβάνονται η μέτρηση των διαστάσεων της , η εξέταση της επιφάνειας της πλάκας για την ανάδειξη ελκών , η εκτίμηση της υφής της . Τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας έχουν εξαιρετική σημασία στην διαστρωμάτωση κινδύνου (risk stratification) των ασθενών ^{23,31}. Η ανάδειξη της ευάλωτης και δυνητικά επικίνδυνης αθηρωματικής πλάκας πιθανώς να τροποποιήσει την θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς . Για τον λόγο αυτό έχουν εφαρμοστεί και συνεχώς παρουσιάζονται και νέα μοντέλα . Έτσι μετά από την μέτρηση του έσω – μέσου χιτώνα (IMT) ¹¹ , ο καθηγητής A. Nicolaidis με την ομάδα του ανέπτυξαν το λογισμικό υπολογισμού του Grey Scale Median (GSM) . Προτάθηκε ο υπολογισμός των Juxtaluminal Black Areas (JBA) ⁸⁵ και ο υπολογισμός των Discrete White Areas (DWA) ⁹ ώστε να μπορέσουμε να αναγνωρίσουμε τις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες και τελικά τους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου .

Άλλοι ερευνητές χρησιμοποίησαν τεχνικές μοριακής απεικόνισης με χορήγηση 18F Fluorodeoxyglucose (FDG) και απεικόνιση της μεταβολικής δραστηριότητας της αθηρωματικής πλάκας σε PET ή PET/CT ώστε να αναδείξουν μεταβολικά ενεργείς ύποπτες πλάκες ¹⁷.

Άλλη προσπάθεια ανάδειξης των ύποπτων πλακών πραγματοποιείται με υπερηχογραφική απεικόνιση με σκιαγραφικά μέσα υπερήχων CEUS (Contrast Enhanced Ultrasound) με μικροφουσαλίδες, οι οποίες στοχεύουν και αναδεικνύουν ενδοθηλιακή φλεγμονή ή νεοαγγείωση μέσα σε καρωτιδικές πλάκες^{102,45}.

Ρόλο στην απεικόνιση της δυνητικά επικίνδυνης αθηρωματικής πλάκας αναζητά και ο μαγνητικός τομογράφος μέσω της ανάδειξης της ενδοπλακικής αιμορραγίας και της εκτίμησης των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας^{64,13,50}.

Τέλος προκειμένου να συλλέξουμε ακόμα περισσότερες και ακριβέστερες πληροφορίες μέσω της υπερηχογραφικής απεικόνισης των καρωτίδων χρησιμοποιήθηκαν και οι νεότερες τεχνικές των υπερήχων: Η τεχνική τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης 3DUS και η τεχνική B-flow.^{70,18,103,57}

Σκοπός

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς της ιατρικής απεικόνισης είναι η απεικόνιση σε δύο διαστάσεις δομών οι οποίες στην πραγματικότητα έχουν τρεις διαστάσεις. Τρισδιάστατη είναι η ανατομία του καρωτιδικού διχασμού καθώς επίσης και οι στενώσεις και οι αθηρωματικές πλάκες.

Στην καθημερινή κλινική πράξη καλούμαστε να κατανοήσουμε την συνολική εικόνα των καρωτίδων , την πορεία τους καθώς επίσης και να λάβουμε σημαντικές θεραπευτικές αποφάσεις στηριζόμενοι σε εικόνες δύο διαστάσεων των καρωτίδων και ακόμα σημαντικότερο των αθηρωματικών πλακών.

Για τους ανωτέρω λόγους τις τελευταίες δεκαετίες γίνονται προσπάθειες βελτίωσης της τρισδιάστατης υπερηχοτομογραφικής απεικόνισης (3DUS) του καρωτιδικού διχασμού.

Στόχος της παρούσης έρευνας είναι η συλλογή δημοσιευμένων πληροφοριών για την κλινική σημασία του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος των καρωτίδων σε αυτό το τόσο σημαντικό θέμα που είναι η απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας καθώς επίσης και η συλλογή πληροφοριών για την ευαισθησία , την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα αυτής της σχετικά νεότερης υπερηχοτομογραφικής μεθόδου.

Μεθοδολογία

Για την συγγραφή της παρούσης μελέτης πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ψηφιακές πλατφόρμες PubMed , Medline , Google Scholar και Cochrane Review Database . Οι λέξεις που χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορους συνδυασμούς στις αναζητήσεις ήταν οι ακόλουθες : 3D , 3 dimension , carotid , ultrasound , ultrasonography , 3DUS.

Τα αποτελέσματα της έρευνας της βιβλιογραφίας στις ανωτέρω ψηφιακές πλατφόρμες ανέδειξαν 563 αναφορές. Μετά την ανάγνωση των τίτλων και σε ορισμένες περιπτώσεις και των περιλήψεων των άρθρων που βρέθηκαν , αποκλείστηκαν αυτά που δεν ήταν σχετικά , αυτά που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα καθώς επίσης τα άρθρα που αποτελούσαν ήδη ανασκοπήσεις.

Τελικά για την μελέτη μας αξιοποιήθηκαν 91 άρθρα.

Διάγραμμα των μελετών κατά την διαδικασία της ανασκόπησης.

Τίτλοι που βρέθηκαν και ερευνήθηκαν : 563

Τίτλοι που αποκλείστηκαν (μη σχετικοί , ανασκοπήσεις , γλώσσα διαφορετική από αγγλική, κ.α.) : 472

Τίτλοι που χρησιμοποιήθηκαν λόγω γενικότερων πληροφοριών : 31

Τίτλοι σχετικοί με την εργασία μας

- Άρθρα για την κλινική σημασία της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης του καρωτιδικού διχασμού (3DUS) : 39
- Άρθρα για την ευαισθησία , την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της μεθόδου : 21

Αποτελέσματα

Οι περισσότερες μελέτες με κλινικό ενδιαφέρον εστιάζουν στον υπολογισμό του όγκου της αθηρωματικής πλάκας^{16,80,81}. Διάφοροι μελετητές προσεγγίζουν με ξεχωριστούς τρόπους τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας και έχουν προταθεί διαφορετικές μέθοδοι υπολογισμού του όγκου, όπως ο συνολικός όγκος της αθηρωματικής πλάκας (total plaque volume TPV) και το αθηρωματικό φορτίο (plaque burden)¹⁰⁰. Σε νεότερες μελέτες αναφέρεται υπολογισμός του όγκου του τοιχώματος του αγγείου (vessel wall volume VWV)⁷⁵.

Σε πολλές περιπτώσεις το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα των καρωτίδων 3DUS και ο υπολογισμός του όγκου της αθηρωματικής πλάκας αποδείχθηκαν καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες συγκριτικά με την κλασική μέτρηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα (intima – media thickness IMT) . Συγκεκριμένα οι Riccio κ.α. το 2006³⁵, σε μελέτη 170 ασυμπτωματικών ασθενών ανάδειξαν συσχέτιση του συνολικού όγκου της αθηρωματικής πλάκας TPV με τον σακχαρώδη διαβήτη, ενώ δεν επιβεβαιώθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα IMT . Σε άλλη ανάλογη μελέτη οι Pollex κ.α. το 2005¹⁰¹ σε 98 εξεταζόμενους αναφέρουν αυξημένο συνολικό όγκο αθηρωματικής πλάκας TPV σε διαβητικούς ασθενείς, χωρίς αντίστοιχη αύξηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα IMT, συγκριτικά με εξεταζόμενους με φυσιολογικές τιμές σακχάρου.

Οι Sillesen κ.α.¹⁰⁰ σε μελέτη του 2012 υπολόγισαν σε 6101 υποκλινικούς ασθενείς το καρωτιδικό αθηρωματικό φορτίο (carotid plaque burden) και το συνέκριναν με τα αποτελέσματα άλλων εξετάσεων για υποκλινική αθηρωματική νόσο . Η τρισδιάστατη υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων 3DUS είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη συνολικά περισσότερων αθηρωματικών πλακών . Επίσης το καρωτιδικό αθηρωματικό φορτίο εμφάνισε ισχυρότερη συσχέτιση με την τιμή ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (carotid artery calcium score CACS) συγκριτικά με το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα IMT .

Το 1999 οι Griewing κ.α.⁹⁸ αναφέρουν μελετώντας 90 γυναίκες ασθενείς μεγαλύτερη αύξηση του συνολικού όγκου αθηρωματικής πλάκας TPV σε εκείνες οι οποίες δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συγκριτικά με τις γυναίκες οι οποίες λάμβαναν ορμονικά υποκατάστατα , ενώ ταυτόχρονα δεν παρατήρησαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ των δυο αυτών ομάδων στο πάχος του έσω – μέσου χιτώνα .

Σε μελέτη σε 349 ασθενείς οι Wannarong κ.α.²³ το 2013 αναφέρουν πως η αύξηση του συνολικού αθηρωματικού όγκου της καρωτίδας TPV λειτούργησε ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων , δεν ίσχυσε το ίδιο όμως και με την αύξηση του IMT .

Το δεύτερο σημαντικότατο πλεονέκτημα της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης των καρωτίδων και του υπολογισμού συγκεκριμένα της μεταβολής του όγκου της αθηρωματικής πλάκας είναι η εκτίμηση της ανταπόκρισης σε διάφορες θεραπείες . Αρκετές μελέτες αναφέρουν ελάττωση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας έπειτα από φαρμακευτική θεραπεία με στατίνες .

Οι Schminkeet κ.α.⁸⁶ το 2002 μελετώντας 31 ασθενείς αναφέρουν ελάττωση του συνολικού όγκου της αθηρωματικής πλάκας TPV σε υποηχογενείς πλάκες μετά από θεραπεία με στατίνες .

Οι Stumpe κ.α.⁶⁶ το 2007 εξετάζουν 165 ασθενείς και αναφέρουν ελάττωση του συνολικού όγκου αθηρωματικής πλάκας TPV και του πάχους έσω – μέσου χιτώνα IMT ύστερα από χορήγηση ολμεσαρτάνης.

Οι Egger κ.α.⁹⁰ το 2008 μελετώντας 8 ασθενείς και οι Krasinski κ.α.²⁷ μελετώντας 35 ασθενείς το 2009 αναφέρουν ελάττωση του όγκου του τοιχώματος του αγγείου VWV μετά την χορήγηση στατινών σε μεγάλες δόσεις .

Η ανταπόκριση στην θεραπεία με στατίνες γίνεται προσπάθεια να εκτιμηθεί και από αλλαγές στην ηχογένεια της αθηρωματικής πλάκας .

Οι Awad κ.α.⁹⁵ το 2010 εξετάζοντας 38 ασθενείς αναφέρουν ότι τα χαρακτηριστικά της ηχοδομής και της υφής της αθηρωματικής πλάκας βελτιώνουν την ευαισθησία του όγκου του τοιχώματος του αγγείου της καρωτίδας VWV στην ανάδειξη της αλλαγής της αθηρωματικής πλάκας

και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης σε θεραπεία με χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών (επιθετική στατινοθεραπεία) .

Η σημασία της αλλαγής του όγκου της αθηρωματικής πλάκας και της αλλαγής της υφής της , απεικονίζεται επίσης σε μελέτη των Engelen κ.α. ³⁹ του 2014 σε 298 ασθενείς . Συγκεκριμένα σύμφωνα με την ανωτέρω μελέτη η αλλαγή στον συνολικό όγκο αθηρωματικής πλάκας TPV και η αλλαγή της υφής της πλάκας μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Σε αντίστοιχα αποτελέσματα καταλήγει μελέτη των van Engelen κ.α. ¹⁰⁸ του 2014 : εξετάστηκαν 298 ασθενείς υψηλού κίνδυνου με 3DUS και υπολογίστηκε σε βάθος χρόνου 5 ετών η αλλαγή στον όγκο της αθηρωματικής πλάκας και η αλλαγή στην υφή της αθηρωματικής πλάκας. Τα συμπεράσματα της μελέτης αναφέρουν ότι η αλλαγή του όγκου και της υφής της αθηρωματικής πλάκας αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κίνδυνου.

Επίσης προγνωστικό παράγοντα των αγγειακών επεισοδίων αποτελεί σύμφωνα με την μελέτη των Kuk κ.α. ⁶³ του 2014 ο όγκος του έλκους της αθηρωματικής πλάκας . Σ' αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 313 ασθενείς και πραγματοποιήθηκε με 3D – real time υπερηχογραφία . Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η παρουσία ελκών με όγκο μεγαλύτερο από 5mm³ υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων .

Οι Madani κ.α. ⁵⁵ το 2011 πραγματοποίησαν μελέτη 253 ασθενών με την χρήση τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος 3DUS και διακρανιακού doppler υπερηχογραφήματος (TCD) . Ασθενείς με πάνω από 3 έλκη ανά αθηρωματική πλάκα στο 3DUS και με ανάδειξη εμβόλων στο TCD , είχαν τελικά περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια . Ο αριθμός και το μέγεθος των ελκών στις αθηρωματικές πλάκες σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες εμφανίζεται σημαντικός .

Οι Heliopoulos κ.α.⁶¹ το 2011 μελετώντας 62 ασθενείς και συγκρίνοντας το υπερηχογράφημα 2DUS με το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα των καρωτίδων 3DUS αναφέρουν ανάδειξη περισσότερων ελκών με το 3DUS.

Μελέτη των Spence JD κ.α.¹⁰⁷ το 2017 σε 4512 ασθενείς καταγράφει την μεταβολή της τιμής της LDL χοληστερόλης και της αθηρωματικής επιφάνειας στις καρωτίδες σε διάστημα ενός έτους. Αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν ανθεκτική αθηρωμάτωση και ενώ είχαν χαμηλές τιμές LDL χοληστερόλης δεν παρατηρήθηκε υποστροφή της αθηρωμάτωσης. Για το λόγο αυτό αντί να βασιζόμαστε σε μέτρηση της τιμής της LDL χοληστερόλης προτείνεται ο υπολογισμός του αθηρωματικού φορτίου ο οποίος θα μπορούσε να είναι πιο χρήσιμος στην εκτίμηση της ανταπόκρισης σε θεραπεία, ειδικά σε ασθενείς με ανθεκτική αθηρωμάτωση.

Προσπάθειες γίνονται για την αξιοποίηση του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος 3DUS στον υπολογισμό του βαθμού στένωσης της έσω καρωτίδας . Μελέτες συγκρίνουν τα αποτελέσματα του 3DUS με τις λοιπές μεθόδους υπολογισμού του βαθμού στένωσης . Συγκεκριμένα κάποιες μελέτες συγκρίνουν τα αποτελέσματα του 3DUS με το σύνηθες υπερηχογράφημα δύο διαστάσεων 2DUS και άλλες με την ψηφιακή αγγειογραφία (DSA)⁵⁹ . Νεότερες μελέτες συγκρίνουν τα αποτελέσματα του 3DUS με χειρουργικά ευρήματα ή με τα αποτελέσματα της μαγνητικής αγγειογραφίας (MRA)⁷⁷ . Οι Bucek κ.α.⁴⁹ το 2003 σε μελέτη 48 ασθενών αναφέρουν απόλυτα συγκρίσιμα αποτελέσματα στον υπολογισμό του βαθμού στένωσης ανάμεσα σε 3DUS και 2DUS .

Αντίθετα οι Wessels κ.α.⁵⁹ το 2004 σε μελέτη 62 ασθενών συγκρίνοντας το 3DUS με το σύνηθες υπερηχογράφημα 2DUS και με την ψηφιακή αγγειογραφία DSA αναφέρουν υποεκτίμηση του βαθμού στένωσης σε σημαντικές στενώσεις από το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα .

Σε άλλη μελέτη το 2009 οι Pfister κ.α.⁶² σε 25 συμπτωματικούς ασθενείς συνδύασαν το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα 3DUS με άλλες νεότερες τεχνικές και συνέκριναν τα αποτελέσματα με τα χειρουργικά ευρήματα . Συγκεκριμένα έγινε συνδυασμός του 3DUS με την τεχνική B-flow και σε ορισμένες περιπτώσεις και με χρήση σκιαγραφικού μέσου υπερήχων (CEUS) . Ο ανωτέρω συνδυασμός είχε καλύτερα αποτελέσματα στον υπολογισμό του βαθμού στένωσης των καρωτίδων οι οποίες είχαν αποτιτανωμένες αθηρωματικές πλάκες λόγω των τεχνικών δυσκολιών και

περιορισμών που προκαλούν στις συνήθεις μεθόδους υπερηχογραφικής απεικόνισης οι αποτιτανώσεις (ακουστική σκιά). Επίσης ο συνδυασμός 3DUS με τις τεχνικές B-flow και CEUS είχε αντίστοιχα αποτελέσματα στον υπολογισμό του βαθμού στένωσης με τα χειρουργικά ευρήματα .

Μελέτη του 2015 από τον Igase κ.α.⁷⁷ σε 58 ασθενείς αναφέρει υπεροχή του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος σε απεικόνιση ήπιων στενώσεων οι οποίες δεν αναδεικνύονται στην μαγνητική αγγειογραφία (MRA) .

Προϋπόθεση ώστε να θεωρηθεί ασφαλής μια διαγνωστική μέθοδος είναι τα αποτελέσματα της μεθόδου να επαναλαμβάνονται με ακρίβεια τόσο από τον ίδιο όσο και από διαφορετικούς εξεταστές . Για τον λόγο αυτό αντικείμενο μελέτης πολλών εργασιών αποτελεί και η επαναληψιμότητα και η αναπαραγωγιμότητα του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος 3DUS^{43,47,21,69}. Η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου (εξέταση από διαφορετικούς εξεταστές) φαίνεται να εμφανίζει σημαντικές στατιστικές αποκλίσεις .^{41,43,8}

Ωστόσο νεότερες μελέτες οι οποίες αναφέρονται στην νεότερη τεχνική Real time 3DUS όπως αυτή των Yamaguchi κ.α.⁵² του 2014 σε 16 ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση και της επαναληψιμότητας και της αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου . Σε άλλες μελέτες εμφανίζεται βελτίωση σε επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου με την εφαρμογή αυτοματοποιημένων συστημάτων καταγραφής θέσης.

Σε μελέτη των Kumar κ.α.³² του 2016 ακολουθείται μια διαφορετική προσέγγιση σύγκρισης των αποτελεσμάτων του τρισδιάστατου υπέρηχου 3DUS με αυτά της μαγνητικής τομογραφίας MRI και με τα χειρουργικά ευρήματα . 22 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή και μετρήθηκε ο πραγματικός όγκος του χειρουργικού παρασκευάσματος. Στη συνέχεια τα παρασκευάσματα απεικονίστηκαν με μαγνητικό τομογράφο MRI 3T και με 3DUS το οποίο διέθετε αισθητήρες καταγραφής θέσης μέσω τεχνολογίας GPS . Υπήρξε απόλυτη συμφωνία των μετρήσεων του όγκου του παρασκευάσματος με το 3DUS, με τον μαγνητικό τομογράφο και με τον πραγματικό όγκο του χειρουργικού παρασκευάσματος .

Μελέτη των Vicenzini κ.α. ⁵⁸ του 2012 σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού ανέδειξε υπεροχή του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος 3DUS συγκριτικά με το έγχρωμο doppler υπερηχογράφημα (CDUS) . Συγκεκριμένα εξετάστηκαν με CDUS και με 3DUS , 40 φυσιολογικοί εξεταζόμενοι , 45 εξεταζόμενοι με παραλλαγές της πορείας των καρωτίδων (ελικώσεις και γωνιώσεις) και 35 ασθενείς με διάφορων βαθμών στενώσεις των έσω καρωτίδων . Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι το 3DUS είναι τεχνικά εφικτό , βελτιώνει την συνολική απεικόνιση των καρωτίδων « με μια ματιά » , αποκαλύπτει παραλλαγές στη διάμετρο του αυλού και στην πορεία των αγγείων και αναδεικνύει τις στενώσεις συνολικά καλύτερα σε σχέση με το CDUS.

Συνοπτικά η τρισδιάστατη υπερηχογραφική απεικόνιση του καρωτιδικού διχασμού:

- Ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων, ιδίως συνδυάζοντας την μεταβολή του όγκου της αθηρωματικής πλάκας με την μεταβολή της σύστασης της πλάκας.
- Αναδεικνύει περισσότερες αθηρωματικές πλάκες, ανάδειξη περισσότερων ασυμπτωματικών – υποκλινικών ασθενών λόγω αυξημένης ευαισθησίας.
- Ακριβής δείκτης παρακολούθησης ανταπόκρισης σε θεραπεία, ιδίως σε ανθεκτική αθηρωμάτωση.
- Ανάδειξη περισσότερων ελκών στην αθηρωματική πλάκα.
- Ικανοποιητική εκτίμηση του βαθμού στένωσης σε μικρού και μέτριου βαθμού στενώσεις, υποεκτίμηση σημαντικών στενώσεων.
- Συνολική απεικόνιση « με μια ματιά ».
- Ικανοποιητική επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα.
- Ακρίβεια μετρήσεων της αθηρωματικής πλάκας.
- Σε συνδυασμό με χρήση σκιαγραφικού μέσου υπέρηχων και τεχνικής B-flow μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια αγγεία με σημαντική τεχνική δυσκολία λόγω αποτιτανώσεων.

Συζήτηση

Η ιατρική απεικόνιση αποδίδει σε δύο διαστάσεις σύνθετες και συχνά πολύπλοκες τρισδιάστατες δομές όπως είναι ο καρωτιδικός διχασμός και η αθηρωματική πλάκα. Η ανάγκη για καλύτερη κατανόηση από τους εξεταστές της σύνθετης ανατομίας και παθοφυσιολογίας οδήγησε στις προσπάθειες για τρισδιάστατη απεικόνιση, ήδη από την δεκαετία του 1990.

Από τότε έως σήμερα έχει πραγματοποιηθεί μεγάλη πρόοδος στην τεχνική της 3D υπερηχογραφικής απεικόνισης λόγω των τεχνολογικών εξελίξεων και κυρίως λόγω της αύξησης της υπολογιστικής ισχύος. Η τρισδιάστατη απεικόνιση του καρωτιδικού συστήματος μας βοηθά στην καλύτερη κατανόηση της ανατομίας « με μια ματιά ». ⁵⁸

Αν και η τεχνική λοιπόν της 3D απεικόνισης είναι διαθέσιμη πλέον πάνω από δύο δεκαετίες δεν έχει ακόμα καταφέρει να αποτελέσει εξέταση ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολλοί ερευνητές και εμπορικές εταιρείες ανέπτυξαν αποτελεσματικά τρισδιάστατα συστήματα απεικόνισης των υπερήχων και τα χρησιμοποίησαν σε μια ευρεία ποικιλία εφαρμογών. Έχουν αναπτυχθεί δύο τύποι συστημάτων, χρησιμοποιώντας είτε μια σειρά 2D εικόνων που παράγονται από 1D συστοιχίες, είτε 2D συστοιχίες για την παραγωγή 3D εικόνων άμεσα. Για πιο ακριβή αποτελέσματα πρέπει να πληρούνται δύο κριτήρια:

- Η σχετική θέση και η γωνία των 2D εικόνων πρέπει να είναι γνωστές με ακρίβεια και,
- Οι εικόνες πρέπει να αποκτηθούν γρήγορα λόγω αναπνευστικής, καρδιακής και ακούσιας κίνησης.

Τα συστήματα 3DUS μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτά με μηχανική συναρμογή (mechanical assembly) στην ηχοβόλο κεφαλή και σε αυτά άνευ (free hand). Μπορούν επίσης να διαθέτουν ανίχνευση θέσης (position tracking) ή και όχι. Η ανίχνευση θέσης πραγματοποιείται με διάφορες τεχνικές: με χρήση μικροφώνων για καταγραφή ήχων, με σύνδεση της κεφαλής με έναν μηχανικό βραχίονα ώστε να

πραγματοποιείται καταγραφή θέσης ή μέσω μαγνητικού πεδίου που θεωρείται και ο πιο ακριβής τρόπος . Όταν η εξέταση πραγματοποιείται χωρίς μηχανική συναρμογή και χωρίς ανίχνευση θέσης, η κίνηση του υποβολέα από τον εξεταστή και η γωνία λήψης των εικόνων μπορεί να μην είναι σταθερές και ακριβείς και για τον λόγο αυτό δεν θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις αποστάσεων ή όγκου . Η χρήση μηχανικής συναρμογής παρουσιάζει πλεονεκτήματα καθώς τα διαστήματα μεταξύ ψηφιοποιημένων εικόνων μπορούν να ρυθμιστούν για σωστή δειγματοληψία και η ανασύνθεση των εικόνων μπορεί να γίνει ακριβής. Στην πράξη ωστόσο και αυτή η τεχνική εμφανίζει δυσκολίες γιατί οι μηχανικές συναρμογές είναι ογκώδεις και δύσχρηστες συγκριτικά με την free-hand τεχνική .^{105,106}

Βελτίωση της επαναληψιμότητας και αναπαραγωγιμότητας περιγράφεται επίσης συνδυάζοντας την τρισδιάστατη υπερηχογραφία με συσκευές καταγραφής μέσω ηλεκτρομαγνητικού πεδίου ή μέσω τεχνολογίας GPS καθώς επίσης και με την λήψη περισσότερων πληροφοριών - περισσότερων τομών ώστε να επιτυγχάνεται λεπτομερέστερη 3D ανασύνθεση των εικόνων .⁴¹

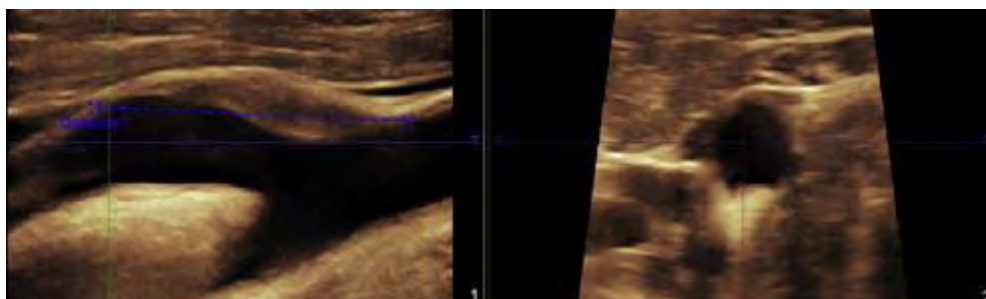
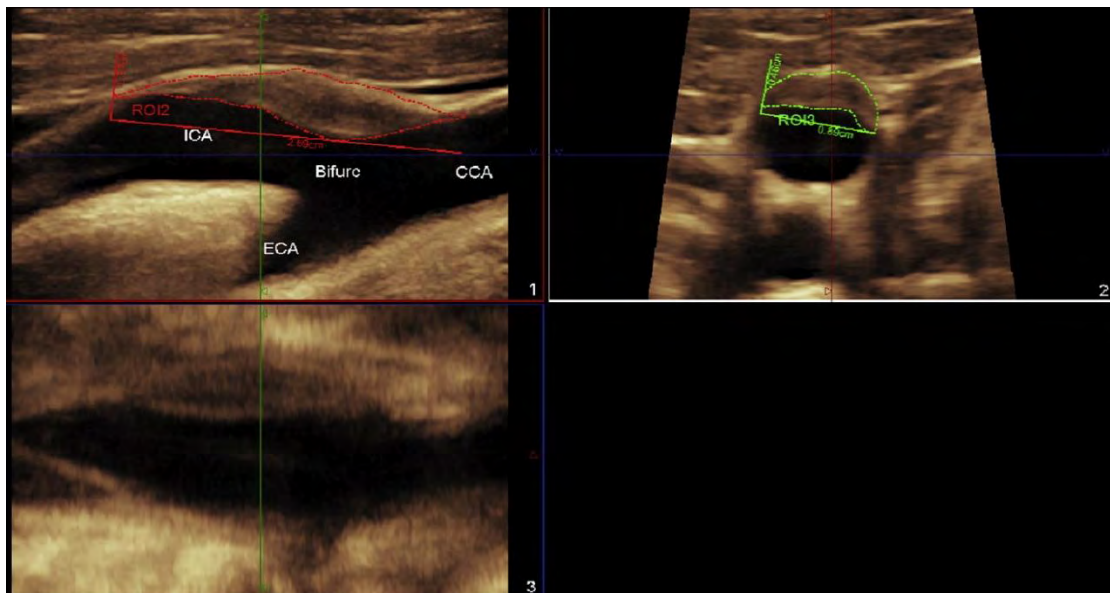
Ύστερα από την επιτυχημένη λήψη των 2D εικόνων ακολουθεί η 3D ανασύνθεση η οποία αναφέρεται στη δημιουργία μιας 3D εικόνας από ένα ψηφιοποιημένο σύνολο 2D εικόνων. Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο προσεγγίσεις:

- 3D μοντέλο επιφάνειας (ικανοποιητική απόδοση 3D , χάνονται πληροφορίες)
- 3D πλέγμα (δεν χάνονται πληροφορίες , μεγάλα αρχεία δεδομένων)^{105,106}.

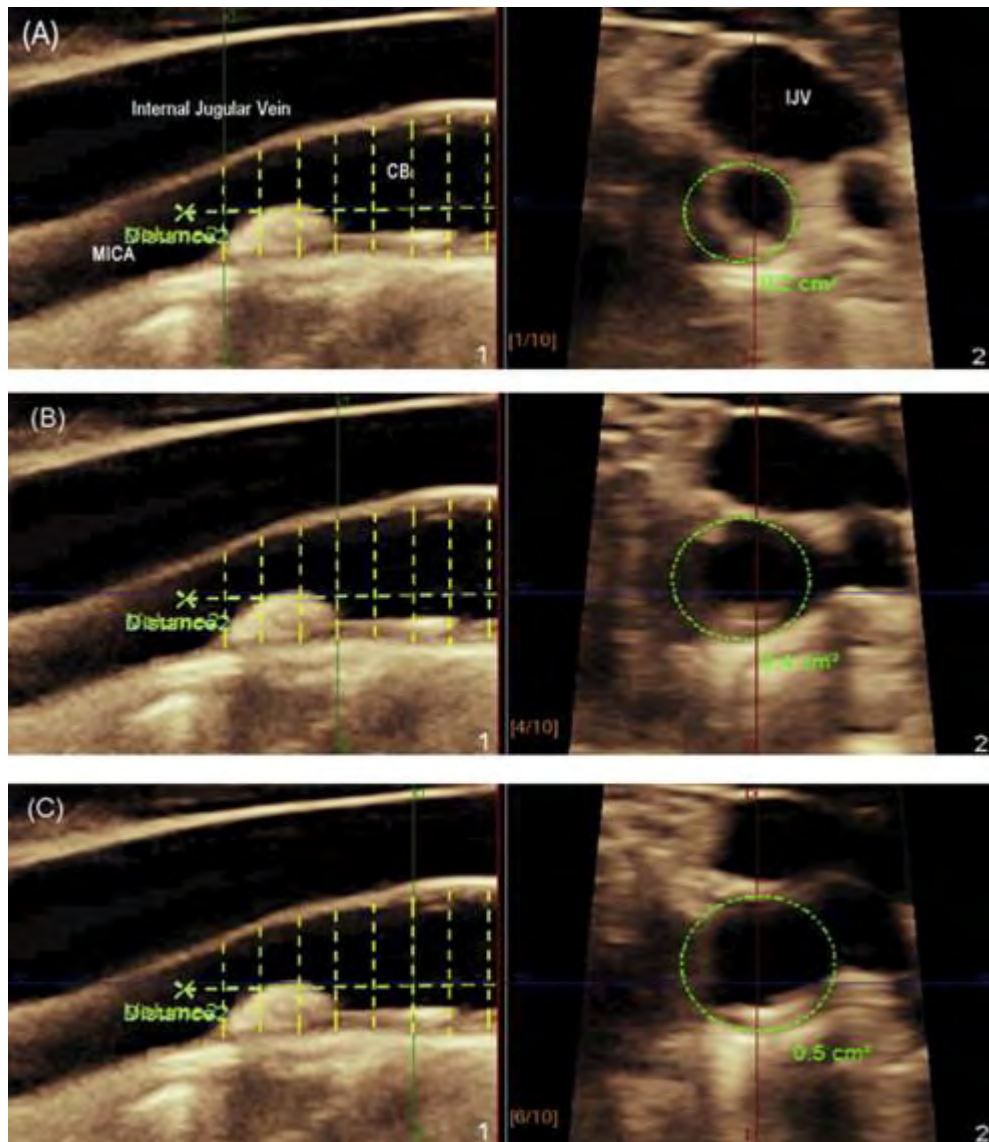
Ανασταλτικός παράγοντας για την διάδοση της μεθόδου αποτέλεσε το αυξημένο κόστος . Επίσης στις παλιότερες μελέτες αναφέρονται σχετικά μικρά ποσοστά επαναληψιμότητας της μεθόδου . Η μέθοδος ήταν χρονοβόρα και οι λιγότερο ισχυροί υπολογιστές απαιτούσαν μεγαλύτερους χρόνους επεξεργασίας των δεδομένων.⁶⁹

Οι εξελίξεις όμως έχουν οδηγήσει στην real time 3D υπερηχογραφία ή 4D υπερηχογραφία όπως καταχρηστικά ονομάζεται. Το υψηλό κόστος παραμένει και στα καινούρια συστήματα , έχει όμως

βελτιωθεί σημαντικά ο χρόνος της εξέτασης ⁸. Σε πρόσφατες μελέτες όπου χρησιμοποιούνται ειδικές 3D ηχοβόλες κεφαλές, ο ηχοβολέας τοποθετείται σε μια σταθερή θέση παράλληλα με τον άξονα του αγγείου και σε χρόνο λιγότερο από 2 sec ολοκληρώνεται η λήψη των πληροφοριών για την κοινή καρωτίδα, τον καρωτιδικό βολβό και το εγγύτερο τμήμα της έσω καρωτίδας ¹⁰⁴. Εξακολουθεί να χρειάζεται βέβαια στην συνέχεια διαχείριση των δεδομένων για την πραγματοποίηση των διάφορων μετρήσεων.

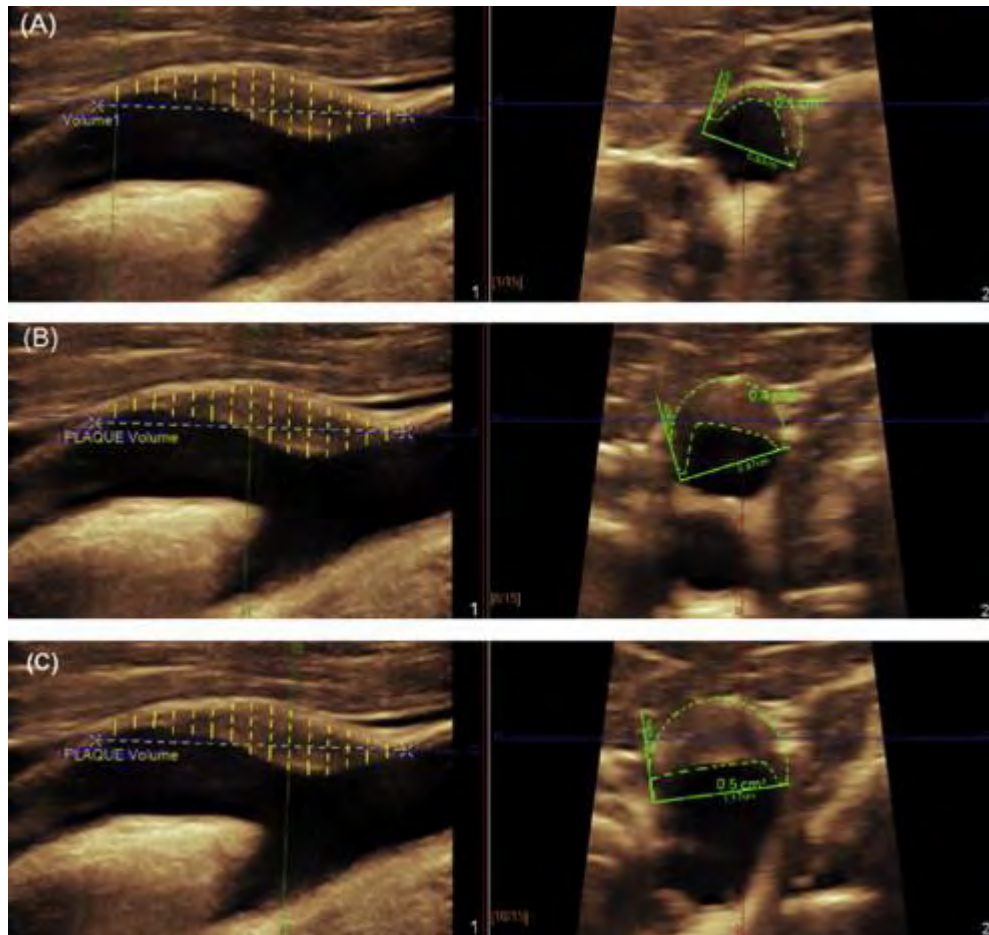


Εικόνες 1 και 2: 3D ανασυνθέσεις του καρωτιδικού διχασμού¹⁰⁴



Εικόνα 3: Τμηματική ογκομετρική μέτρηση της αρτηρίας¹⁰⁴

Οι τεχνολογικές εξελίξεις φαίνεται να έχουν βελτιώσει την επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου σε τέτοιο βαθμό ώστε τελικά να αποτελεί ασφαλές εργαλείο για την καθημερινή πράξη σε συνδυασμό με την νεότερη προτεινόμενη πλέον μέτρηση του όγκου του τοιχώματος του αγγείου (VWV) ⁷⁵ , δηλαδή της μέτρησης όχι μόνο της αθηρωματικής πλάκας αλλά και του έσω – μέσω χιτώνα (IMT).



Εικόνα 4: Μέτρηση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας ¹⁰⁴

Η σημαντικότερη πληροφορία που προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι η ικανότητα της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στον υπολογισμό με ακρίβεια του όγκου της αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα και συνεπώς και η ευαισθησία της μεθόδου στην μέτρηση της μεταβολής του όγκου ^{23,7,68,78}.

Με δεδομένα τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας /Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA) ^{4,14} για την ανεπάρκεια της μέτρησης του έσω – μέσου χιτώνα IMT στην εκτίμηση κίνδυνου του πρώτου επεισοδίου αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου και με την ολοένα και μεγαλύτερη στροφή προς φαρμακευτική συντηρητική αντιμετώπιση της

αθηρωματικής πλάκας , η απεικόνιση των μικρών αλλαγών του όγκου της αθηρωματικής πλάκας και η ανάδειξη των ύποπτων για καρδιαγγειακά επεισόδια πλακών , αποκτά ιδιαίτερη αξία στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων ^{9,23,31,39,63,72,79}.

Σε πολλές μελέτες άλλωστε ο υπολογισμός του όγκου της αθηρωματικής πλάκας , αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη συγκριτικά με την μέτρηση του έσω – μέσου χιτώνα ΙΜΤ ^{23,98,35,101}.

Όπως είδαμε και νωρίτερα , μελέτες όπως των Egger κ.α. ⁹⁰ του 2008, και των Krasinski κ.α. ²⁷ του 2009 , ανέδειξαν μείωση του συνολικού όγκου του τοιχώματος του αγγείου (VWV) μετά από χορήγηση κανονικών θεραπευτικών δόσεων στατινών ⁸⁶ καθώς και μετά από επιθετική στατινοθεραπεία , καταδεικνύοντας και την μεγάλη θεραπευτική αξία των στατινών.

Η μέτρηση λοιπόν του συνολικού όγκου του τοιχώματος του αγγείου (VWV) μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό δείκτη μέτρησης της ανταπόκρισης του ασθενούς στην φαρμακευτική θεραπεία και στην αλλαγή του τρόπου ζωής ^{72,73,79}. Ποια μεταβολή του όγκου της αθηρωματικής πλάκας όμως θεωρείται στατιστικά σημαντική ; Σύμφωνα με μελέτη των Landry κ.α. ⁸¹, στατιστικά σημαντικές θεωρούνται αλλαγές 10-20% για μεγαλύτερες αθηρωματικές πλάκες (>100mm³) , ή αλλαγές 20-30% για μικρότερες αθηρωματικές πλάκες (<100mm³) . Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να αναγνωρίσουμε και να κατηγοριοποιήσουμε ασθενείς που ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και παρουσιάζουν υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας , εκείνους που εμφανίζουν στασιμότητα και για τους οποίους πιθανώς θα χρειαστεί να τροποποιήσουμε την δοσολογία των φαρμάκων ή να αντικαταστήσουμε την φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή και τέλος ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική επιδείνωση – αύξηση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας ^{26,86}.

Η μεταβολή του όγκου της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να συνδυαστεί και με άλλες σημαντικές πληροφορίες του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος οι οποίες θα μας επιτρέψουν να τροποποιήσουμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την θεραπευτική προσέγγιση και να βελτιώσουμε την πρόγνωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στις πληροφορίες αυτές συμπεριλαμβάνεται το μέγεθος (όγκος) του έλκους της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με την μελέτη των Kuk κ.α. ⁶³ και ο

αριθμός των ελκών στην αθηρωματική πλάκα ⁵⁵ για την ανάδειξη των οποίων το 3DUS εμφανίζει αυξημένη ευαισθησία . Άλλο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων , αποτελεί η ηχοδομή - η υφή της αθηρωματικής πλάκας ^{95,71,67,108}.

Η ευαισθησία της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας εμφανίζεται μεγαλύτερη συγκριτικά με άλλες μεθόδους καθώς αναγνωρίζει περισσότερους ασυμπτωματικούς – υποκλινικούς ασθενείς¹⁰⁰. Απεικονίζει επίσης συγκριτικά με το υπερηχογράφημα δυο διαστάσεων περισσότερα έλκη στην αθηρωματική πλάκα ⁶¹. Ταυτόχρονα οι μετρήσεις του όγκου της αθηρωματικής πλάκας αποδεικνύονται ακριβείς και συγκρίσιμες με τα χειρουργικά παρασκευάσματα ³². Ο συνδυασμός όλων των ανωτέρων πληροφοριών θα μας βοηθήσει να λάβουμε τις βέλτιστες θεραπευτικές αποφάσεις .

Στον υπολογισμό του βαθμού στένωσης η τρισδιάστατη υπερηχογραφία των καρωτίδων σε κάποιες μελέτες εμφανίζεται ακριβής με αντίστοιχα αποτελέσματα με τα αποτελέσματα της μαγνητικής αγγειογραφίας και με τα χειρουργικά ευρήματα. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ωστόσο υποεκτίμηση των σημαντικών στενώσεων σε σχέση με την ψηφιακή αγγειογραφία και με το έγχρωμο doppler υπερηχογράφημα ⁵⁹. Παρουσιάζει όμως εξαιρετική απεικόνιση μικρών στενώσεων οι οποίες δεν αναδεικνύονται στην μαγνητική αγγειογραφία MRA⁷⁷. Συνολικά δηλαδή η μέθοδος εμφανίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα και θα μπορούσε να εφαρμόζεται για τον υπολογισμό μικρού και μέτριου βαθμού στενώσεων.

Τέλος , ο συνδυασμός του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος με την τεχνική B-Flow και με την χρήση σκιαγραφικού μέσου υπερήχων CEUS , μπορεί να απεικονίσει ικανοποιητικά καρωτίδες με τεχνικές δυσκολίες λόγω της παρουσίας αποτιτανώσεων και να επιτρέψει τελικά ακόμα και σε υπερηχογραφικά τεχνικά δύσκολα να απεικονιστούν αγγεία τον υπολογισμό του βαθμού στένωσης με επιτυχία (σε παραβολή με τα χειρουργικά ευρήματα) ⁶².

Που ακριβώς όμως βρισκόμαστε σήμερα σχετικά με τον αριθμό και την ποιότητα των μελετών για το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα του καρωτιδικού διχασμού; Οι έως σήμερα μελέτες δεν είναι πολλές , ούτε συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών . Είναι βέβαιο ότι η περαιτέρω

διερεύνηση της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης του καρωτιδικού διχασμού είναι απαραίτητη και ότι πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες, ειδικά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, ώστε να οδηγηθούμε σε ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με την μέτρηση της μεταβολής του όγκου, της υφής και των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας και την κλινική τους σημασία στην διαστρωμάτωση κίνδυνου και στην θεραπευτική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα

Οι καρδιαγγειακοί ασθενείς ακόμα και οι ασυμπτωματικοί υποκλινικοί ασθενείς , δηλαδή ένα ιδιαίτερα μεγάλο τμήμα του συνολικού πληθυσμού θα μπορούσαν να επωφεληθούν σημαντικά από την εισαγωγή στην καθημερινή κλινική πράξη του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος του καρωτιδικού διχασμού .

Η ανατομία και η παθοφυσιολογία του καρωτιδικού συστήματος γίνονται πιο εύκολα κατανοητές « με μια ματιά » . Ο υπολογισμός του όγκου της αθηρωματικής πλάκας , η ηχογένεια και η υφή της αθηρωματικής πλάκας , ο αριθμός και το μέγεθος των ελκών , αποτελούν σπουδαίους προγνωστικούς δείκτες για τον καρδιαγγειακό ασθενή . Η μέτρηση της μεταβολής του όγκου της αθηρωματικής πλάκας με το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα αποτελεί σημαντικό δείκτη στην εκτίμηση της ανταπόκρισης της πλάκας στην φαρμακευτική θεραπεία . Η τρισδιάστατη υπερηχογραφική εξέταση της καρωτίδας είναι μέθοδος ασφαλής , χωρίς επιβάρυνση για την υγεία του ασθενούς , ευαίσθητη , ακριβής , μη επεμβατική , εύκολα επαναλαμβανόμενη , με ικανοποιητική επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα .

Παρ' όλα τα θετικά τους αποτελέσματα , οι έως σήμερα μελέτες δεν φαίνονται αρκετές και κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περισσότερες ειδικά σχεδιασμένες και με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ασθενών μελέτες , οι οποίες θα οδηγήσουν σε ασφαλέστερα συμπεράσματα και θα καταστήσουν αποδεκτή τη μέθοδο στην καθημερινή κλινική πράξη .

Βιβλιογραφία

1. WHO Cardiovascular diseases (CVD's) fact sheet , updated May 2017
2. WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control Policies, strategies and interventions 2011
3. SIXTY-SIXTH WORLD HEALTH ASSEMBLY Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases WHA66.10 27 May 2013
4. David C. Goff, Donald M. Lloyd-Jones, Glen Bennett, Sean Coady, Ralph B. D'Agostino, Raymond Gibbons, Philip Greenland, Daniel T. Lackland, Daniel Levy, Christopher J. O'Donnell, Jennifer Robinson, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Paul Sorlie, Neil J. Stone, Peter W.F. Wilson 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation. 2013;01
5. Jarauta E, Villa-Pobo R, Langarita R, Leon-Latre M, Antonio Casanovas J, Civeira F. Association of carotid and femoral plaques evaluated by 2D and 3D ultrasound with coronary artery calcium in men with intermediate cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:e56
6. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 20
7. Cheng J, Ukwatta E, Shavakh S, Chow TWS, Parraga G, Spence JD, Chiu B. Sensitive three-dimensional ultrasound assessment of carotid atherosclerosis by weighted average of local vessel wall and plaque thickness change. *Med Phys*. 2017 Oct;44(10):5280-5292
8. Macharzina RR, Kocher S, Messé SR, Rutkowski T, Hoffmann F, Vogt M, Vach W, Fan N, Rastan A, Neumann FJ, Zeller T. 4-

Dimensionally Guided 3-Dimensional Color-Doppler Ultrasonography Quantifies Carotid Artery Stenosis With High Reproducibility and Accuracy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul 13. pii: S1936-878X(17)30398-4.

9. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010 Dec;52(6):1486–96.e1–5.

10. Shimada Y, Oikawa K, Fujiwara S, Ogasawara Y, Sato Y, Narumi S, Kato T, Oura K, Terayama Y, Sasaki M, Fujimoto K, Yoshida J, Ogasawara K. Comparison of Three-Dimensional T1-Weighted Magnetic Resonance and Contrast-Enhanced Ultrasound Plaque Images for Severe Stenosis of the Cervical Carotid Artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Sep;26(9):1916-1922

11. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jun 2;379(9831):2053–62.

12. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, Sánchez-González J, Mendiguren JM, Ibáñez B, Fernández-Ortiz A, Sanz J, Fuster V. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 18;70(3):301-313.

13. Xia J, Yin A, Li Z, Liu X, Peng X, Xie N. Quantitative Analysis of Lipid-Rich Necrotic Core in Carotid Atherosclerotic Plaques by In Vivo Magnetic Resonance Imaging and Clinical Outcomes. *Med Sci Monit*. 2017 Jun 6;23:2745-2750.

14. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Dec;45(12):3754–832.

15. Spence JD. 3D Ultrasound for Imaging and Quantifying Carotid Ulcers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May;38(5):E34-E36.
16. Khan AA, Koudelka C, Goldstein C, Zhao L, Yokemick J, Dux M, Sikdar S, Lal BK. Semiautomatic quantification of carotid plaque volume with three-dimensional ultrasound imaging. *J Vasc Surg*. 2017 May;65(5):1407-1417
17. Moon SH, Cho YS, Noh TS, Choi JY, Kim B-T, Lee K-H. Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;8(8):949–56.
18. Al-Shali K, House AA, Hanley AJG, Khan HMR, Harris SB, Mamakeesick M, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):319–25.
19. Kim GH, Youn HJ. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? *Korean Circ J*. 2017 Jan;47(1):1-8
20. Pelz JO, Weinreich A, Karlas T, Saur D. Evaluation of Freehand B-Mode and Power-Mode 3D Ultrasound for Visualisation and Grading of Internal Carotid Artery Stenosis. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0167500.
21. Leong SS, Vijayanathan A, Yaakup NA, Shah N, Ng KH, Acharya UR, Bilgen M. Observer performance in characterization of carotid plaque texture and surface characteristics with 3D versus 2D ultrasound. *Comput Biol Med*. 2016 Nov 1;78:58-64
22. Cheng J, Pike D, Chow TW, Kirby M, Parraga G, Chiu B. Three-dimensional ultrasound measurements of carotid vessel wall and plaque thickness and their relationship with pulmonary abnormalities in ex-smokers without airflow limitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;32(9):1391-1402
23. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Jul;44(7):1859–65.

24. Cheng J, Li H, Xiao F, Fenster A, Zhang X, He X, et al. Fully automatic plaque segmentation in 3-D carotid ultrasound images. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Dec;39(12):2431–46
25. Chung SW, Shih CC, Huang CC. Freehand three-dimensional ultrasound imaging of carotid artery using motion tracking technology. *Ultrasonics.* 2017 Feb;74:11-20
26. Spence JD. Recent advances in pathogenesis, assessment, and treatment of atherosclerosis. *F1000Res.* 2016 Jul 28;5. pii: F1000 Faculty Rev-1880
27. Krasinski A, Chiu B, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Three-dimensional ultrasound quantification of intensive statin treatment of carotid atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Nov;35(11):1763–72.
28. Zhang M, Zhao Q, Gao Y, Wu X, Wang J. Prediction for rupture risk of carotid artery plaques: A comparative study of 3D-GSM and CAS system. *Eur J Radiol.* 2016 Sep;85(9):1659-65.
29. Tuenter A, Selwaness M, Arias Lorza A, Schuurbijs JCH, Speelman L, Cibis M, van der Lugt A, de Bruijne M, van der Steen AFW, Franco OH, Vernooij MW, Wentzel JJ. High shear stress relates to intraplaque haemorrhage in asymptomatic carotid plaques. *Atherosclerosis.* 2016 Aug;251:348-354.
30. Qiao H, He Q, Chen Z, Xu D, Huang L, He L, Jiang L, Li R, Luo J, Yuan C, Zhao X. Identification of early atherosclerotic lesions in carotid arteries with quantitative characteristics measured by 3D MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Nov;44(5):1270-1276
31. Naqvi TZ, Chao CJ. A perspective in cardiovascular risk stratification: role of vascular ultrasound. *Future Cardiol.* 2016 Mar;12(2):109-14
32. Kumar A, Yang EY, Brunner G, Murray TO, Virani SS, Garami Z, Ballantyne CM, Morrisett JD, Nambi V. Plaque Volume of Carotid Endarterectomy Specimens Measured by 3D Ultrasound Technology. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Sep;9(9):1118-1119

33. Hossain MM, AlMuhanna K, Zhao L, Lal BK, Sikdar S. Semiautomatic segmentation of atherosclerotic carotid artery wall volume using 3D ultrasound imaging. *Med Phys*. 2015 Apr;42(4):2029-43
34. Naqvi TZ. Quantifying atherosclerosis by "3D" ultrasound works!: But there is work to be done. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 24;65(11):1075-7.
35. Riccio SA, House AA, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Carotid ultrasound phenotypes in vulnerable populations. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:44.
36. AlMuhanna K, Hossain MM, Zhao L, Fischell J, Kowalewski G, Dux M, et al. Carotid plaque morphometric assessment with three-dimensional ultrasound imaging. *J Vasc Surg*. 2015 Mar;61(3):690–7.
37. Zetting O, Hengersperger C, Schulte Zu Berge C, Baust M, Navab N. 3D velocity field and flow profile reconstruction from arbitrarily sampled Doppler ultrasound data. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2014;17(Pt 2):611-8.
38. Provost J, Papadacci C, Arango JE, Imbault M, Fink M, Gennisson JL, Tanter M, Pernot M. 3D ultrafast ultrasound imaging in vivo. *Phys Med Biol*. 2014 Oct 7;59(19):L1-L13
39. van Engelen A, Wannarong T, Parraga G, Niessen WJ, Fenster A, Spence JD, et al. Three-dimensional carotid ultrasound plaque texture predicts vascular events. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Sep;45(9):2695–701
40. Yeom E, Nam KH, Jin C, Paeng DG, Lee SJ. 3D reconstruction of a carotid bifurcation from 2D transversal ultrasound images. *Ultrasonics*. 2014 Dec;54(8):2184-92
41. Bar M, Roubec M, Farana R, Ličev L, Tomášková H, Školoudík D. Inter-rater reliability of carotid atherosclerotic plaque quantification by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med*. 2014 Jul;33(7):1273–8.
42. Lorza AM, Carvalho DD, Petersen J, van Dijk AC, van der Lugt A, Niessen WJ, Klein S, de Bruijne M. Carotid artery lumen segmentation in 3D free-hand ultrasound images using surface graph cuts. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2013;16(Pt 2):542-9.

43. Kalashyan H, Shuaib A, Gibson PH, Romanchuk H, Saqqur M, Khan K, Osborne J, Becher H. Single sweep three-dimensional carotid ultrasound: reproducibility in plaque and artery volume measurements. *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):397-402
44. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, Ordovás JM, Mocoroa A, Fernández-Friera L, Laclaustra M, García L, Molina J, Mendiguren JM, López-Melgar B, de Vega VM, Alonso-Farto JC, Guallar E, Sillesen H, Rudd JH, Fayad ZA, Ibañez B, Sanz G, Fuster V. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J*. 2013 Dec;166(6):990-8
45. Hoogi A, Zurakhov G, Adam D. Evaluation of a 3D technique for quantifying neovascularization within plaques imaged by contrast enhanced ultrasound. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:1124-7
46. Kalashyan H, Saqqur M, Shuaib A, Romanchuk H, Nanda NC, Becher H. Comprehensive and rapid assessment of carotid plaques in acute stroke using a new single sweep method for three-dimensional carotid ultrasound. *Echocardiography*. 2013 Apr;30(4):414-8
47. Græbe M, Entekin R, Collet-Billon A, Harrison G, Sillesen H. Reproducibility of two 3-D ultrasound carotid plaque quantification methods. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Jul;40(7):1641–9.
48. Harloff A, Zech T, Wegent F, Strecker C, Weiller C, Markl M. Comparison of blood flow velocity quantification by 4D flow MR imaging with ultrasound at the carotid bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jul;34(7):1407-13
49. Bucek RA, Reiter M, Dirisamer A, Haumer M, Fritz A, Minar E, et al. Three-dimensional color Doppler sonography in carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Aug;24(7):1294–9.
50. Selwaness M, van den Bouwhuijsen QJ, Verwoert GC, Dehghan A, Mattace-Raso FU, Vernooij M, Franco OH, Hofman A, van der Lugt A, Wentzel JJ, Witteman JC. Blood pressure parameters and carotid intraplaque hemorrhage as measured by magnetic resonance imaging: The Rotterdam Study. *Hypertension*. 2013 Jan;61(1):76-81

51. Johri AM, Chitty DW, Matangi M, Malik P, Mousavi P, Day A, Gravett M, Simpson C. Can carotid bulb plaque assessment rule out significant coronary artery disease? A comparison of plaque quantification by two- and three-dimensional ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jan;26(1):86-95
52. Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, Mori K, Narumi S, Katsura N, et al. Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque imaging. *Neuroradiology*. 2012 Sep;54(9):939-45.
53. Koyama S, Hashimoto T, Umahara T, Akai T, Watanabe D, Akimoto J, Nagao T, Uchihara T, Haraoka J, Iwamoto T. Preoperative prediction of macrophage infiltration by 3-D tomographic ultrasound in endoarterectomized carotid plaques in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Oct;13(4):834-41
54. Chiu B, Shamdasani V, Entekin R, Yuan C, Kerwin WS. Characterization of carotid plaques on 3-dimensional ultrasound imaging by registration with multicontrast magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med*. 2012 Oct;31(10):1567-80
55. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, Munoz C, Spence JD. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):744-50.
56. Ukwatta E, Awad J, Ward AD, Buchanan D, Samarabandu J, Parraga G, Fenster A. Three-dimensional ultrasound of carotid atherosclerosis: semiautomated segmentation using a level set-based method. *Med Phys*. 2011 May;38(5):2479-93.
57. Makris GC, Lavidia A, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):377-83
58. Vicenzini E, Galloni L, Ricciardi MC, Pro S, Sirimarco G, Pulitano P, Mecarelli O, Di Piero V, Lenzi GL. Advantages and pitfalls of three-dimensional ultrasound imaging of carotid bifurcation. *Eur Neurol*. 2011;65(6):309-16

59. Wessels T, Harrer JU, Stetter S, Mull M, Klötzsch C. Three-dimensional assessment of extracranial Doppler sonography in carotid artery stenosis compared with digital subtraction angiography. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 Aug;35(8):1847–51.
60. Nonent M, Ben Salem D, Serfaty JM, Buthion V, Pasco-Papon A, Rotaru C, Bressollette L, Papon X, Pachai C, Fortrat JO, Gouny P, Badra A, Berge J, Le Bras Y, Cottier JP, Gauvrit JY, Douek P. Overestimation of moderate carotid stenosis assessed by both Doppler US and contrast enhanced 3D-MR angiography in the CARMEDAS study. *J Neuroradiol.* 2011 Jul;38(3):148-55
61. Heliopoulos J, Vadikolias K, Piperidou C, Mitsias P. Detection of carotid artery plaque ulceration using 3 - dimensional ultrasound. *J Neuroimaging.* 2011 Apr;21(2):126–31.
62. Pfister K, Rennert J, Greiner B, Jung W, Stehr A, Gössmann H, Menzel C, Zorger N, Prantl L, Feuerbach S, Kasprzak P, Jung EM. Pre-surgical evaluation of ICA-stenosis using 3D power Doppler, 3D color coded Doppler sonography, 3D B-flow and contrast enhanced B-flow in correlation to CTA/MRA: first clinical results. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;41(2):103-16
63. Kuk M, Wannarong T, Beletsky V, Parraga G, Fenster A, Spence JD. Volume of carotid artery ulceration as a predictor of cardiovascular events. *Stroke J Cereb Circ.* 2014 May;45(5):1437–41.
64. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology.* 2009 Aug;252(2):502–8.
65. Harloff A, Zech T, Frydrychowicz A, Schumacher M, Schöllhorn J, Hennig J, Weiller C, Markl M. Carotid intima-media thickness and distensibility measured by MRI at 3 T versus high-resolution ultrasound. *Eur Radiol.* 2009 Jun;19(6):1470-9.
66. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre

Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007 Dec;1(2):97–106.

67. Chiu B, Beletsky V, Spence JD, Parraga G, Fenster A. Analysis of carotid lumen surface morphology using three-dimensional ultrasound imaging. *Phys Med Biol.* 2009 Mar 7;54(5):1149-67

68. Chiu B, Egger M, Spence JD, Parraga G, Fenster A. Quantification of carotid vessel wall and plaque thickness change using 3D ultrasound images. *Med Phys.* 2008 Aug;35(8):3691-710.

69. Ludwig M, Zielinski T, Schremmer D, Stumpe KO. Reproducibility of 3-dimensional ultrasound readings of volume of carotid atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:42.

70. Denzel C, Balzer K, Merhof D, Lang W. 3D cross sectional view to investigate the morphology of internal carotid artery plaques. Is 3D ultrasound superior to 2D ultrasound? *Ultraschall Med.* 2009 Jun;30(3):291-6

71. Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, Artemis D, Tripsianis G, Piperidou C, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2008 May;198(1):129–35.

72. Chiu B, Egger M, Spence JD, Parraga G, Fenster A. Quantification of progression and regression of carotid vessel atherosclerosis using 3D ultrasound images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:3819-22.

73. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2014 Apr;59(4):956–67.

74. Landry A, Ainsworth C, Blake C, Spence JD, Fenster A. Manual planimetric measurement of carotid plaque volume using three-dimensional ultrasound imaging. *Med Phys.* 2007 Apr;34(4):1496-505.

75. Egger M, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Validation of 3D ultrasound vessel wall volume: an imaging phenotype of carotid atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Jun;33(6):905–14.

76. Clevert DA, Johnson T, Michaely H, Jung EM, Flach PM, Strautz TI, Clevert DA, Reiser M, Schoenberg SO. High-grade stenoses of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. *Eur J Radiol.* 2006 Dec;60(3):379-86
77. Igase K, Kumon Y, Matsubara I, Arai M, Goishi J, Watanabe H, et al. Utility of 3-dimensional ultrasound imaging to evaluate carotid artery stenosis: comparison with magnetic resonance angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2015 Jan;24(1):148–53.
78. Fenster A, Blake C, Gyacskov I, Landry A, Spence JD. 3D ultrasound analysis of carotid plaque volume and surface morphology. *Ultrasonics.* 2006 Dec 22;44 Suppl 1:e153-7
79. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD. 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke J Cereb Circ.* 2005 Sep;36(9):1904–9.
80. Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke.* 2004 Apr;35(4):864–9.
81. Landry A, Spence JD, Fenster A. Quantification of carotid plaque volume measurements using 3D ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Jun;31(6):751–62.
82. Flis V, Teticovic E, Breznik S, Stirn B, Matela J, Miksić K. The measurement of stenosis of the internal carotid artery: comparison of doppler ultrasound, digital subtraction angiography and the 3D CT volume rendering technique. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116 Suppl 2:51-5.
83. Egger M, Krasinski A, Rutt BK, Fenster A, Parraga G. Comparison of B-mode ultrasound, 3-dimensional ultrasound, and magnetic resonance imaging measurements of carotid atherosclerosis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2008 Sep;27(9):1321–34.
84. Treece GM, Prager RW, Gee AH, Berman L. Correction of probe pressure artifacts in freehand 3D ultrasound. *Med Image Anal.* 2002 Sep;6(3):199-214.

85. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaidis AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013 Mar;57(3):609–18.e1; discussion 617–8.
86. Schminke U, Hilker L, Motsch L, Griewing B, Kessler C. Volumetric assessment of plaque progression with 3 - dimensional ultrasonography under statin therapy. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2002 Jul;12(3):245–51.
87. Schminke U, Motsch L, Hilker L, Kessler C. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 Jul;31(7):1651–5.
88. Kozàková M, Morizzo C, Andreucetti F, Palchetti P, Parenti G, Palombo C. Quantification of extracranial carotid artery stenosis by ultrafast three-dimensional ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2001 Dec;14(12):1203–11.
89. Friese S, Krapf H, Fetter M, Klose U, Skalej M, Küker W. Ultrasonography and contrast-enhanced MRA in ICA-stenosis: is conventional angiography obsolete? *J Neurol*. 2001 Jun;248(6):506-13.
90. Egger M, Chiu B, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Mapping spatial and temporal changes in carotid atherosclerosis from three-dimensional ultrasound images. *Ultrasound Med Biol*. 2008 Jan;34(1):64–72.
91. Keberle M, Jenett M, Beissert M, Jahns R, Haerten R, Hahn D. Three-dimensional power Doppler sonography in screening for carotid artery disease. *J Clin Ultrasound*. 2000 Nov-Dec;28(9):441-51.
92. Palombo C, Kozakova M, Morizzo C, Andreuccetti F, Tondini A, Palchetti P, et al. Ultrafast three-dimensional ultrasound: application to carotid artery imaging. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Aug;29(8):1631–7.
93. Gill JD, Ladak HM, Steinman DA, Fenster A. Accuracy and variability assessment of a semiautomatic technique for segmentation of the carotid arteries from three-dimensional ultrasound images. *Med Phys*. 2000 Jun;27(6):1333-42.

94. Allott CP, Barry CD, Pickford R, Waterton JC. Volumetric assessment of carotid artery bifurcation using freehand-acquired, compound 3D ultrasound. *Br J Radiol.* 1999 Mar;72(855):289-92.
95. Awad J, Krasinski A, Parraga G, Fenster A. Texture analysis of carotid artery atherosclerosis from threedimensional ultrasound images. *Med Phys.* 2010 Apr;37(4):1382–91.
96. Delcker A, Tegeler C. Influence of ECG-triggered data acquisition on reliability for carotid plaque volume measurements with a magnetic sensor three-dimensional ultrasound system. *Ultrasound Med Biol.* 1998 May;24(4):601-5.
97. Griewing B, Schminke U, Morgenstern C, Walker ML, Kessler C. Three-dimensional ultrasound angiography (power mode) for the quantification of carotid artery atherosclerosis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 1997 Jan;7(1):40–5
98. Griewing B, Römer T, Spitzer C, Lüdemann J, Günther A, Kessler C. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: carotid intima-media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. *Maturitas.* 1999 May 31;32(1):33–40.
99. Delcker A, Diener HC. Quantification of atherosclerotic plaques in carotid arteries by three-dimensional ultrasound. *Br J Radiol.* 1994 Jul;67(799):672-8.
100. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entekin R, Garcia M, Falk E, Fuster V. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Jul;5(7):681-9
101. Pollex RL, Spence JD, House AA, Fenster A, Hanley AJG, Zinman B, et al. A comparison of ultrasound measurements to assess carotid atherosclerosis development in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:15.
102. Alonso A, Artemis D, Hennerici MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(1):5-12.

103. M. Reiter, R. Horvat, S. Puchner, W. Rinner, P. Polterauer, J. Lammer, E. Minar and R.A Bucek Plaque Imaging of the Internal Carotid Artery—Correlation of B-Flow Imaging with Histopathology *American Journal of Neuroradiology* January 2007, 28 (1) 122-126;
104. Hayrapet Kalashyan, Ashfaq Shuaib, Patrick H. Gibson, Helen Romanchuk, Maher Saqqur, Khurshid Khan, Jonathon Osborne Single sweep three-dimensional carotid ultrasound: Reproducibility in plaque and artery volume measurements *Atherosclerosis* February 2014, 232: 397-402
105. Fenster A., Downey D. B., Cardinal H. N. Three-dimensional ultrasound imaging. *Phys. Med. Biol.* 2001 46, R67–R99.
106. Fenster A., Downey D. B. Three-dimensional ultrasound imaging. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2000 2, 457–475.
107. Spence JD, Solo K. Resistant Atherosclerosis: The Need for Monitoring of Plaque Burden. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1624-1629.
108. van Engelen A., Wannarong T., Parraga G., Niessen WJ., Fenster A., Spence JD., de Bruijne M. Three-dimensional carotid ultrasound plaque texture predicts vascular events. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2695-701.