



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DIGENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ."

ΥΠΟ

ΜΠΟΥΓΙΑ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

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

Επιβλέπων:

Μιχάηλ Ξένος, *Επίκουρος Καθηγητής.Τμήμα μαθηματικών,Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιχάηλ Ξένος, *Επίκουρος Καθηγητής .Τμήμα μαθηματικών,Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Κωνσταντίνος Σπανός, *Αγγειοχειρουργός Ακαδημαϊκός Υπότροφος Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, *Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Λάρισας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Investigation of atherosclerotic disease of carotids with magnetic resonance imaging.Comparative assessement with ultrasound ”

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα κ. Ξένο για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθεια κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και την οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία μελετάται η αθηρωματική νόσος καρωτίδων. Αρχικά παρουσιάζεται η νόσος και συγκεκριμένα, οι παράγοντες κινδύνου, ο σχηματισμός της πλάκας και τα στάδια της, η αστάθεια της πλάκας, η επασβέστωση και αναλύονται οι συνέπειές της. Στο επόμενο κεφάλαιο περιγράφονται οι αρχές απεικόνισης του υπερήχου με έμφαση στην απεικόνιση της αθηρωμάτωσης. Εν συνεχεία αναλύονται, στο σημαντικότερο μέρος της εργασίας, οι αρχές του μαγνητικού συντονισμού και οι δυνατότητες που προσφέρει ως προς τη μελέτη της νόσου. Τέλος γίνεται σύγκριση των δύο απεικονιστικών μεθόδων καταλήγοντας ότι η μαγνητική τομογραφία υπερέχει σε ακρίβεια και ευαισθησία έναντι του υπερήχου.

Abstract

This study lies on the atherosclerotic carotid disease. Initially, the disease is described, namely, the risk factors, plaque formation and its stages, plaque instability, calcification and its consequences. The following chapter describes the principles of ultrasound imaging with an emphasis on the visualization of the atherosclerotic plaque. We then proceed to the most important part of this thesis, magnetic resonance imaging and the advanced possibilities offered on the evaluation, prediction and treatment the disease. Finally, the two methods are compared, concluding that MRI in terms of precision, sensitivity and specificity is a much more efficient imaging method.

Keywords: αθηρωματική νόσος καρωτίδων, αθηρωματική πλάκα, MRI, μαγνητική τομογραφία, υπέρηχος, U/S, μαλακή πλάκα, ρήξη πλάκας, κίνδυνος ΑΕΕ, ασταθής πλάκα, τεχνικές απεικόνισης, αθηρογένεση, επασβέστωση, ενδοπλακική αιμορραγία, τινάδες κάλυμμα, ιστοπαθολογικά ευρήματα

Περιεχόμενα

1.Εισαγωγή	6
Ανατομία Καρωτίδων	8
Παράγοντες Κινδύνου	11
Μορφολογία αθηροσκληρυντικής βλάβης	12
Θεωρίες ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης	13
Τα στάδια της αθηρογένεσης	14
Η αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα	16
Μηχανισμοί αθηρογένεσης	16
Κυτταρικοί μηχανισμοί	17
Επασβέστωση και λιπίδια	19
Ρήξη και στένωση	21
Διάκριση Ασυμπτωματικής και συμπτωματικής νόσου καρωτίδων	22
2. Απεικόνιση Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων μέσω Υπερήχου	27
3. Αρχές Μαγνητικής Τομογραφίας	34
4. Απεικόνιση της Αθηρωματικής Νόσου μέσω της Μαγνητικής Τομογραφίας	37
Χαρακτηρισμός πλακών	39
Μετρήσεις ροής	42
Μορφολογικές Μετρήσεις	44
Μετρήσεις Περιοχής	44
Χαρακτηριστικά ιστού πλάκας	45
Ανίχνευση της σύστασης της πλάκας	47
Ποσοτικοποίηση της σύστασης της πλάκας	47
Ενδοπλακική Αιμορραγία	48
Κατάσταση Ινώδους καλύμματος	49
Η εξέλιξη της πλάκας	50
Ύφεση πλάκας	51
Τεχνικές απεικόνισης	53
6.Σύγκριση US και MRI απεικόνισης της Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων	57
7.Μελλοντικές Θεωρήσεις	68
Βιβλιογραφία	72

Συντομογραφίες:

3D: τρισδιάστατος

AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

AHA: American Heart Association

AINE: αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό επεισόδιο

BB-MRI: Black blood MRI.Τεχνική απεικόνισης <<μαύρου αίματος>>

CA: επασβέστωση

CCA: η κοινή καρωτίδα

CEA:Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

CIMT: μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας

CNR: αναλογία αντίθεσης προς θόρυβο

CT: αξονική τομογραφία

DCE: Δυναμική μελέτη με χρήση σκιαγραφικού υλικού

FS: Fat saturation(τεχνική καταστολής του σήματος του κυτταραλιπώδους ιστού)

ICA: η έσω καρωτίδα

ICC:εσωτερική καρωτιδική κυκλοφορία

IMT: πάχος έσω- μέσου χιτώνα

IPH: αιμορραγία εντός της πλάκας

IVMR: ενδοαγγειακή μαγνητική τομογραφία

IVUS: ενδοαγγειακός υπέρηχος

LA: ελάχιστη περιοχή του αυλού

LDL:σωματίδια λιποπρωτεϊνών

LRNC: νεκρωτικός πυρήνας με λιπίδια

MR: μαγνητική τομογραφία

MRI: Μαγνητική τομογραφία

MRA: Μαγνητική Αγγειογραφία

MT: Μαγνητικός Τομογράφος

ORION: δοκιμή απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

PD: πυκνότητα πρωτονίων

SE ή GE: Ακολουθία παλμών Spin echo ή Gradient echo

SI: έντασησήματος

SNR: αναλογία σήματος-θορύβου

TPA: ολική επιφάνεια πλάκας

TPV: ολικός όγκος πλάκας

U/S: υπέρηχος

USPIO: μικρά υπερπαραμαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου

WA: περιοχή τοιχώματος

WT: πάχος τοιχώματος

M/Σ: Μαγνητικός Συντονισμός

MΣΑ: Μέσα Σκιαγραφικής Αντίθεσης

Π.Α.Ι.Ν.Ε: παρατεταμένο αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό επεισόδιο

T1: Χρόνος χαλάρωσης (αποκατάστασης)

T2: Χρόνος χαλάρωσης (απόσβεσης)

TOF: Time of flight (αγγειογραφική τεχνική με MRI)

Γενικό μέρος

1.Εισαγωγή

Ανατομία Καρωτίδων

Οι καρωτίδες είναι κλάδοι της αορτής οι οποίοι πορεύονται μέσα στον τράχηλο προς το κρανίο για να αιματώσουν το πρόσωπο και τον εγκέφαλο. Από το αορτικό τόξο εκφύονται η ανώνυμος αρτηρία που εν συνεχεία θα δώσει την δεξιά καρωτίδα και η αριστερή κοινή καρωτίδα που στη συνέχεια θα διχαστεί για να δώσει την έσω και έξω καρωτίδα.

Πιο συγκεκριμένα, η δεξιά κοινήκαρωτίδα εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία και η αριστερή κοινήκαρωτίδα από το αορτικό τόξο. Στη συνέχεια πορεύεται προς τα άνω, επί του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός. Στο ύψος του άνω χείλους του θυροειδούς χόνδρου του λάρυγγα, διχάζεται στην έσω και την έξω καρωτίδα. Η κοινή καρωτίδα μαζί με την έσω σφαγίτιδα φλέβα και το πνευμονογαστρικό νεύρο περιβάλλονται από κοινό έλυτρο (αγγειονευρώδες δεμάτιο του τραχήλου). Στο δεμάτιο αυτό η αρτηρία βρίσκεται επί τα εντός, η φλέβα επί τα εκτός και το πνευμονογαστρικό νεύρο στη μέση. Η κοινή καρωτίδα δεν παρέχει συνήθως κλάδους.¹

- Η έξω καρωτίδα στην αρχή πορεύεται μέχρι τη γωνία της κάτω γνάθου, στη συνέχεια φέρεται κατά μήκος του οπίσθιου χείλους και τελικά φτάνει στον κόνδυλο της κάτω γνάθου όπου διαιρείται στους δύο τελικούς της κλάδους, την έσω γναθιαία και τηνεπιπολής κροταφική αρτηρία. Οι υπόλοιποι κλάδοι της έξω καρωτίδας, αφορούν την ανιούσα φαρυγγική αρτηρία, την άνω θυροειδική, τη γλωσσική, την έξω γναθιαία, την ινιακή και την οπίσθια ωτιαία αρτηρία.
- Ο καρωτιδικός βολβός είναι μια τοπική διεύρυνση του αρχικού τμήματος της έσω καρωτίδας και αποτελεί την πιο κοινή θέση εντόπισης των αθηρωματικών πλακών, λόγω της στροβιλώδους ροής του αίματος στην περιοχή αυτή.

Η έσω καρωτίδα πορεύεται προς τα άνω, οπισθίωςκαι επί τα εκτός της έξω καρωτίδας και στη συνέχεια επί τα εντός αυτής μέχρι τη βάση του κρανίου,

¹Cronenwett, Rutherford's Vascular Surgery. 7th Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2010.

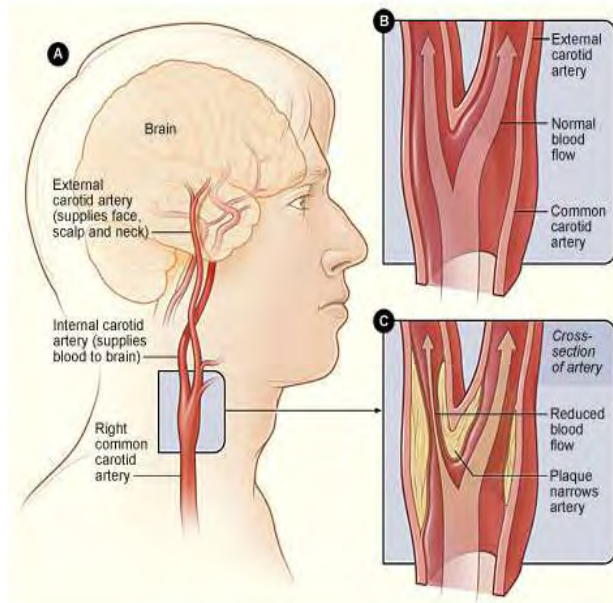
όπου περνά τον καρωτιδικό σωλήνα και εισέρχεται ενδοκρανιακά. Ακολούθως πορεύεται οριζοντίως προς τα πρόσω, διέρχεται διαμέσου του σηραγγώδους κόλπου και αφού διαπεράσει τη σκληρή μήνιγγα, αναδύεται επί τα εντός της πρόσθιας κλινοειδούς απόφυσης. Ακολούθως, διαπερνά την αραχνοειδή μήνιγγα, εισέρχεται στον υπαραχνοειδή χώρο και στρέφεται προς τα πίσω, προς την περιοχή της πρόσθιας διάτρητης ουσίας του εγκεφάλου, κατά το έσω πέρασ της πλάγιας σχισμής του ημισφαιρίου. Εδώ αποσχίζεται στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.²

Η στένωση της έσω καρωτίδαςαρτηρίας μπορεί να μειώσει την παροχή αίματος στο ήμισυ του εγκεφάλου που παρέχει. Αυτή η στένωση που ονομάζεται αθηροσκλήρωση (αθήρωμα = μάζα πλάκας) συμβαίνει λόγω της συσσώρευσης πλάκας στο εσωτερικό του τοιχώματος της αρτηρίας. Η πλάκα αρχίζει ως μια μαλακή, κηρώδης συλλογή χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, αλλά με την πάροδο του χρόνου αρχίζει να σκληραίνει και να ασβεστοποιείται. Συχνά συμβαίνει όταν η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η ροή του αίματος ερεθίζουν την εσωτερική επένδυση της αρτηρίας καθώς επίσης και όταν οι έσω και έξω καρωτίδεςχωρίζονται (είναι διχαλωτές).

Καθώς η καρωτιδική αρτηρία αρχίζει να στενεύει περαιτέρω, η πίεση μέσα στην αρτηρία συνεχίζει να αυξάνεται. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ρήξη της πλάκας, προκαλώντας σχηματισμό θρόμβων αίματος. Ένας μεγάλος θρόμβος μπορεί να αποφράξει πλήρως την αρτηρία και τα κομμάτια της πλάκας μπορούν να μετακινηθούν σε μικρότερες αρτηρίες εντός του εγκεφάλου και να προκαλέσουν διακοπή της παροχής αίματος σε μέρη εγκεφαλικού ιστού.³

²MedicineNet.com,
https://www.medicinenet.com/carotid_artery_disease/article.htm#what_is_carotid_artery_disease,
[ημ.Προσπέλασης: 20/03/2018]

³MedicineNet.com, ό.π.

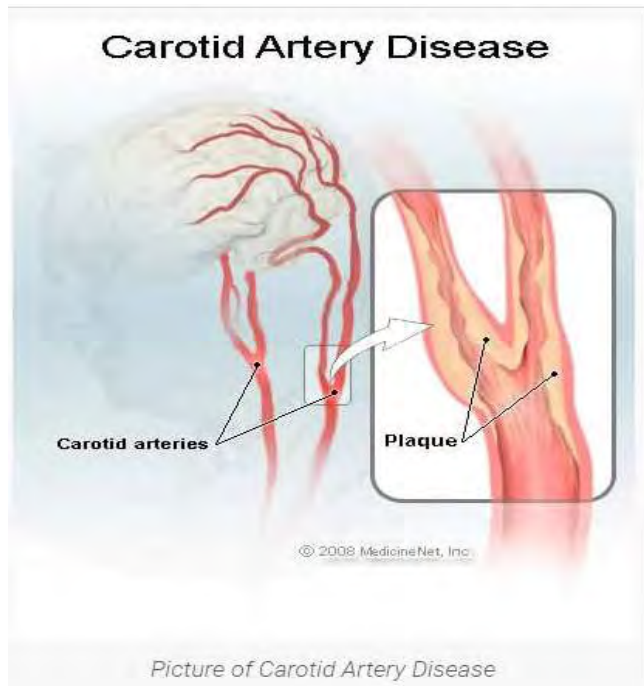


Σχήμα 1: Το σχήμα A δείχνει τη θέση της δεξιάς καρωτιδικής αρτηρίας στην κεφαλή και τον αυχένα. Το σχήμα B δείχνει το εσωτερικό μιας κανονικής καρωτιδικής αρτηρίας που έχει φυσιολογική ροή αίματος. Το Σχήμα Γ δείχνει το εσωτερικό μιας καρωτιδικής αρτηρίας που έχει συσσώρευση πλάκας και μειώνει τη ροή του αίματος.

Η νόσος της καρωτιδικής αρτηρίας προκύπτει λόγω βλάβης στον έσω χιτώνα της αρτηρίας. Πρόκειται για μια σταδιακή διαδικασία που σχετίζεται με το κάπνισμα, την υψηλή αρτηριακή πίεση, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τον κακώς ελεγχόμενο διαβήτη. Όλα αυτά μπορεί να προκαλέσουν μικρές βλάβες στα εσωτερικά τοιχώματα μιας αρτηρίας και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονή και να αρχίσει να σχηματίζεται η πλάκα.

Με την πάροδο του χρόνου, η περιοχή της πλάκας μπορεί να αυξηθεί και να περιορίσει τον αυλό του αγγείου, το κανάλι δηλαδή όπου το αίμα ρέει. Γίνεται ένας φαύλος κύκλος, καθώς ο στενότερος αυλός αυξάνει την πίεση μέσα στο αγγείο και το στροβιλισμό του αίματος, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος και σχηματισμό περισσότερων πλακών.⁴

⁴ Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. The New England journal of medicine. 1986;314(8):488-500.



Εικόνα 1: Καρωτιδικές Αρτηρίες

Παράγοντες Κινδύνου

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την καρωτιδική αρτηριακή νόσο, που παρατίθενται παρακάτω, είναι επίσης οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και περιφερική αρτηριακή νόσο.

- Διαβήτης. Με αυτήν την ασθένεια, το επίπεδο σακχάρου στο αίμα του οργανισμού είναι πολύ υψηλό, επειδή το σώμα δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή δεν χρησιμοποιεί σωστά την ινσουλίνη του. Τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη είναι τέσσερις φορές πιο πιθανό να παρουσιάσουν καρωτιδική αρτηριακή νόσο σε σχέση με άτομα που δεν έχουν διαβήτη.
- Οικογενειακό ιστορικό αθηροσκλήρωσης. Τα άτομα που έχουν οικογενειακό ιστορικό αθηροσκλήρωσης είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρωτιδική αρτηριακή νόσο.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση). Η αρτηριακή πίεση θεωρείται υψηλή αν παραμείνει σε ή πάνω από 140/90 mmHg με την πάροδο του χρόνου. Εάν πάσχει αποδιαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο, η υψηλή αρτηριακή πίεση ορίζεται ως 130/80 mmHg ή μεγαλύτερη.

- Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η υπερβολική καθιστική ζωή (καθιστικός τρόπος ζωής) και η έλλειψη αερόβιας δραστηριότητας μπορούν να επιδεινώσουν άλλους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο της καρωτιδικής αρτηρίας.
- Μεταβολικό σύνδρομο. Το μεταβολικό σύνδρομο απαρτίζεται απομίας ομάδας παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα προβλήματα υγείας, όπως ο διαβήτης και οι καρδιακές παθήσεις. Οι πέντε παράγοντες μεταβολικού κινδύνου είναι κοιλιακή παχυσαρκία, υψηλό επίπεδο τριγλυκεριδίων, χαμηλό επίπεδο χοληστερόλης HDL, υψηλή αρτηριακή πίεση και υψηλό σάκχαρο στο αίμα.
- Μεγαλύτερη ηλικία. Ανάλογα με την ηλικία, ο κίνδυνος για αθηροσκλήρωση αυξάνεται.
- Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία.
- Κάπνισμα. Το κάπνισμα μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία, να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Το κάπνισμα μπορεί επίσης να περιορίσει το οξυγόνο που φθάνει στους ιστούς του σώματος.
- Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Αυτό περιλαμβάνει υψηλή LDL ("κακή") χοληστερόλη και χαμηλή HDL ("καλή") χοληστερόλη.
- Ανθυγιεινή διατροφή. Η ανθυγιεινή διατροφή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρωτιδική αρτηριακή νόσο.⁵

Μορφολογία αθηροσκληρυντικής βλάβης

Ο τρόπος εκδήλωσης της αθηροσκλήρωσης είναι τέτοιος, που επιτρέπει το διαχωρισμό σε τρία στάδια. Κάθε στάδιο χαρακτηρίζεται από τις ανάλογες αθηροσκληρυντικές βλάβες, που καλούνται πρώιμες, εξελισσόμενες, και ώριμες βλάβες. Οι πρώιμες βλάβες χαρακτηρίζονται από τις κονδυλώδεις περιοχές της απόθεσης λιποειδών, οι οποίες μορφολογικά έχουν ονομαστεί "λιπαρές ραβδώσεις". Οι "λιπαρές ραβδώσεις" αντιπροσωπεύουν μακροφάγα κύτταρα γεμάτα με λιποειδή, τα λεγόμενα αφρώδη κύτταρα, και λεία μυϊκά κύτταρα σε εστιακές περιοχές του έσω

⁵ NIH, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/carotid-artery-disease> [ημ. Προσπέλασης: 20/03/2018].

χιτόνα. Αυτές οι πρώιμες βλάβες αναπτύσσονται συνήθως έως την ηλικία των 10 ετών, και αυξάνονται για να καταλάβουν τουλάχιστον το 1/3 της αορτικής επιφάνειας κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής.⁶

Οι εξελισσόμενες βλάβες καλούνται μερικές φορές "μαργαριταρένιες πλάκες" και αντιπροσωπεύουν το επόμενο στάδιο μετά από τις "λιπαρές ραβδώσεις". Μπορούν να βρεθούν αρχικά στις περιοχές των στεφανιαίων αρτηριών, της κοιλιακής αορτής, και σε μερικές πλευρές των καρωτιδικών αρτηριών κατά την τρίτη προς την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Αυτές οι ινώδεις πλάκες είναι θολωτές και σταθερές, και καλύπτονται από ένα ινομυϊκό στρώμα γνωστό ως "ινώδες κάλυμμα".⁷

Τελικά, οι βλάβες μπορούν να αναπτυχθούν σε τέτοιο βαθμό που να γίνουν περίπλοκες και να χαρακτηρίζονται από ασβεστοποιημένες ινώδεις περιοχές της αρτηρίας, με ορατό έλκος. Ο τύπος των βλαβών αυτών συνδέεται συχνά με τα κλινικά συμπτώματα ή την αρτηριακή εμβολή. Παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι η βλάβη των οργάνων και το έμφραγμα οφείλονταν στη βαθμιαία πρόοδο αυτών των βλαβών, αλλά σήμερα γνωρίζουμε ότι διάφορα λειτουργικά συστατικά στο αρτηριακό τοίχωμα είναι επίσης σημαντικοί και καθοριστικοί παράγοντες για μια τέτοια εξέλιξη.⁸ Δηλαδή η διακοπή της ροής του αίματος στο αγγείο από το θρόμβο που προκαλείται μετά από τη ρήξη του τοιχώματος της αθηρωματικής πλάκας, εξαρτάται από τη σύσταση ή καλύτερα από την υφή της πλάκας. Για το λόγο αυτό σήμερα δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη υφή των πλακών και γίνονται προσπάθειες με διάφορα φάρμακα να τροποποιηθεί η υφή, ώστε να μειώνονται οι πιθανότητες ρήξης της πλάκας και σχηματισμού θρόμβου.

Θεωρίες ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης

Για την αθηροσκλήρωση έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Η επικρατούσα θεωρία σήμερα είναι αυτή της φλεγμονής. Η αθηροσκλήρωση συσχετίστηκε με φλεγμονή για πρώτη φορά από τον Rayer το 1823.⁹ Στη θεωρία περί φλεγμονής έδωσε συνέχεια λίγες δεκαετίες αργότερα ο Virchow.¹⁰ Το 1950 οι Saphir και Gore καταθέτουν

⁶Keaney J. F. Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000; 21: 99- 166.

⁷Keaney J., ό.π.

⁸Keaney J., ό.π.

⁹Rayer P. *Arch Gen de Med (Paris)* 1823; 1: 313.

¹⁰Virchow R. *Wien Med Wochenschr* 1856; 6: 825.

αποδείξεις που στηρίζουν τη θεωρία της φλεγμονής¹¹ ενώ το 1977 οι Joris και Majno τονίζουν τις ομοιότητες μεταξύ των διαδικασιών φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης¹².

Τα στάδια της αθηρογένεσης

Η πρώτη βλάβη στο τοίχωμα των αρτηριών είναι η υπενδοθηλιακή άθροιση των λιπιδίων, που είναι γνωστή ως λιπώσης γράμμωση. Ο ακριβής μηχανισμός δια μέσου του οποίου η LDL χοληστερόλη εισέρχεται υπενδοθηλιακά, δεν είναι σαφής. Ενδεχομένως η άθροισή της σε ορισμένες θέσεις των αρτηριών οφείλεται στις μεταβολές της ενδοθηλιακής λειτουργίας που προκαλούνται από τοπικούς αιμοδυναμικούς παράγοντες, οι οποίοι μεταβάλλουν την πίεση διάτμησης. Το επόμενο στάδιο είναι η μερική οξειδωση της LDL χοληστερόλης, η οποία οδηγεί στην έναρξη μιας τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης που εκδηλώνεται ως διέγερση των υπερκειμένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα διεγερμένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν διάφορες ουσίες όπως χημοκίνες, σελεκτίνες και άλλα μόρια που συλλαμβάνουν και προσκολλούν τα φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα στο ενδοθήλιο).¹³

Τα μονοκύτταρα του αίματος, όταν έλθουν σε επαφή με τις παραπάνω ουσίες, προσελκύονται και προσκολλώνται τελικά στην άθικτη ενδοθηλιακή επιφάνεια. Στη συνέχεια σχηματίζουν ψευδοπόδια με τα οποία εισχωρούν στους αρμούς μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά. Τα ενεργοποιημένα υπενδοθηλιακά μονοκύτταρα ωριμάζουν σε μακροφάγα, που να έχουν τη δυνατότητα να προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη και να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση των αφρωδών κυττάρων χαρακτηρίζει τις πρώιμες λιπώδεις γραμμώσεις, οι οποίες αποτελούν και την πρώτη αθηρωματική βλάβη που είναι δυνατόν να αναγνωριστεί μακροσκοπικά.¹⁴¹⁵¹⁶¹⁷

¹¹ Saphir, O. and Gore, I. Arch Pathol 1950; 49: 418.

¹² Joris I., Majno, G. Cell-to-cell herniae in the arterial wall. I. The pathogenesis of vacuoles in the normal media. Am J Pathol 1977; 87: 375-398.

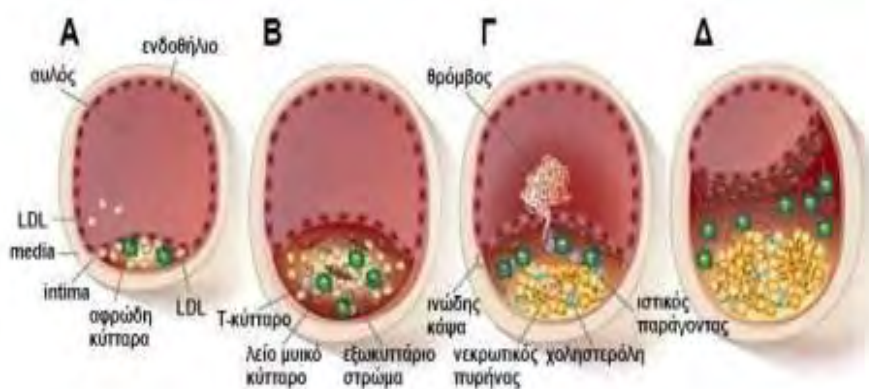
¹³ Berliner JA, Navab M, Foreiman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 1995;91:2488

¹⁴ Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. Biochim Biophys Acta 1990;1044:275.

¹⁵ Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801.

¹⁶ Stary HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regressions. Am J Cardiol 2002;88:16E.

Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα καθώς και τα T λεμφοκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες αυξητικών και χημειοτακτικών παραγόντων. Με τη δράση των παραγόντων αυτών οι λείες μυϊκές ίνες πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα, όπου τελικά μετατρέπονται σε ινοβλάστες. Δημιουργείται έτσι η ινώδης κάψα που χωρίζει τον λιπώδη πυρήνα από τον αυλό της αρτηρίας. Τον πυρήνα αποτελούν λιποσταγονίδια που προέρχονται από τα νεκρωμένα φαγοκύτταρα. Η δημιουργηθείσα αθηρωματική πλάκα αυξάνεται σε μέγεθος με την είσοδο και τον πολλαπλασιασμό περισσότερων λείων μυϊκών κυττάρων και μονοκυττάρων, την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας, τη συσσώρευση λίπους στο νεκρωτικό πυρήνα, τη διάσπαση του ενδοθηλίου και τη δημιουργία ενδοτοιχωματικού θρόμβου. Η ποσότητα του ινώδους έχουν μεγάλη σημασία αφ' ενός μεν για την αύξηση της βλάβης, αφ'ετέρου δε για την αντοχή της κάψας σε ενδεχόμενο ρήξης.¹⁸¹⁹²⁰²¹



Εικόνα 2: Στάδια αθηρογένεσης

¹⁷ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262.

¹⁸ Plutzky J. The vascular biology of atherosclerosis. *Am J Med* 2003; 15(suppl.8A): 555-615.

¹⁹ Astrid Trion, MSc, and Arnoud van de Laarsc, PhD, Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis, *Am Heart J* 2004;147:808-14.

²⁰ SM Schwartz, Smooth muscle migration in vascular development and pathogenesis, *Transplant Immunology* 1997; 5: 255-260.

²¹ Bradford C. Berk, Vascular Smooth Muscle Growth: Autocrine Growth Mechanisms, *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*, Vol. 81, No 3, July 2001.

Η αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα

Η στένωση στην έσω καρωτίδα αποτελεί το σημαντικότερο γνωστό παράγοντα πρόκλησης εγκεφαλικής ισχαιμίας. Εντούτοις, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών με αθηρωμάτωση έχουν προειδοποιητικά συμπτώματα, αφού στην πλειοψηφία τους τα εγκεφαλικά επεισόδια προκαλούνται από ασυμπτωματικές πλάκες στην καρωτίδα.²² Η διάκριση μεταξύ συμπτωματικών, ή ασταθών, και ασυμπτωματικών, ή σταθερών, αθηρωματικών πλακών είναι σημαντική για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η αστάθεια της πλάκας στην καρωτίδα μπορεί να καθοριστεί από παράγοντες όπως ο βαθμός στένωσης του αγγείου^{23,24} και τα χαρακτηριστικά των εικόνων υπερήχων. Σχετίζεται με την παρουσία εμφράκτου στην υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου, ενώ στένωση της διαμέτρου του εσωτερικού της αρτηρίας μεγαλύτερη του 70% σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.²⁵ Επιπλέον, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, οι πλάκες με χαμηλή ηχογένεια σε εικόνες υπερήχων B-mode συνδέονται με εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.²⁶

Μηχανισμοί αθηρογένεσης

Η αθηρογένεση είναι η αναπτυξιακή διαδικασία των αθηρωματικών πλακών. Χαρακτηρίζεται από μια αναδιαμόρφωση των αρτηριών που οδηγεί σε υποενδοθηλιακή συσσώρευση των λιπαρών ουσιών, που ονομάζονται πλάκες. Η συσσώρευση μιας αθηρωματικής πλάκας είναι μια αργή διαδικασία, που αναπτύσσεται συνήθως σε περίοδο πολλών ετών μέσα από πολύπλοκη σειρά

²²Consensus Group, "Consensus statement on the management of patients with asymptomatic atherosclerotic carotid bifurcation lesions", *International Angiology*, vol. 14, 1995, pp. 5-17.

²³North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, "Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis", *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, pp. 1415-1425.

²⁴Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Artery Stenosis, "Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis", *JAMA*, 273, 1995, pp. 1421-1428.

²⁵Polak J.F., Shemanski L., O'Leary D.H., Price T.R., Savage P.J., Brant W.E., Reid C., "Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older", *Radiology*, 208, 1998, pp. 649-654.

²⁶Golemati S., Sassano A., Lever M.J., Bharath A.A., Dhanjil S., Nicolaidis A.N., "Carotid artery wall motion estimated from B-mode ultrasound using region tracking and block-matching", *Ultrasound Med Biol* 2003 (in press).

κυτταρικών γεγονότων που συμβαίνουν επί του αρτηριακού τοιχώματος και σε απόκριση σε μία ποικιλία τοπικών αγγειακών κυκλοφορικών παραγόντων. Το μεγαλύτερο μέρος αυτών των εναποθέσεων αποτελείται από περίσσεια λίπους, κολλαγόνου και ελαστίνης. Αρχικά, καθώς οι πλάκες μεγαλώνουν, πραγματοποιείται μόνο πάχυνση του τοιχώματος χωρίς καμία στένωση. Η στένωση είναι ένα φαινόμενο που εμφανίζεται με καθυστέρηση, το οποίο μπορεί και να μην συμβεί και είναι συχνά το αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων ρήξεων της αθηρωματικής πλάκας και επουλωτικών αποκρίσεων και όχι μόνο αποτέλεσμα της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας.²⁷

Κυτταρικοί μηχανισμοί

Η πρόωμη αθηρογένεση χαρακτηρίζεται από προσκόλληση των μονοκυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) που κυκλοφορούν στο αίμα στην επένδυση του αγγειακού ενδοθηλίου, έπειτα από τη μετανάστευση τους στο υποενδοθηλιακό διάστημα και περαιτέρω ενεργοποίηση μακροφάγων που προέρχονται από μονοκύτταρα.²⁸ Ο αρχικός μηχανισμός αυτής της διαδικασίας είναι τα οξειδωμένα 15 σωματίδια λιποπρωτεϊνών εντός του τοιχώματος, κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αν και οι ανώτερες του φυσιολογικού ή αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης του αίματος παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο και δεν είναι όλοι οι παράγοντες πλήρως κατανοητοί.

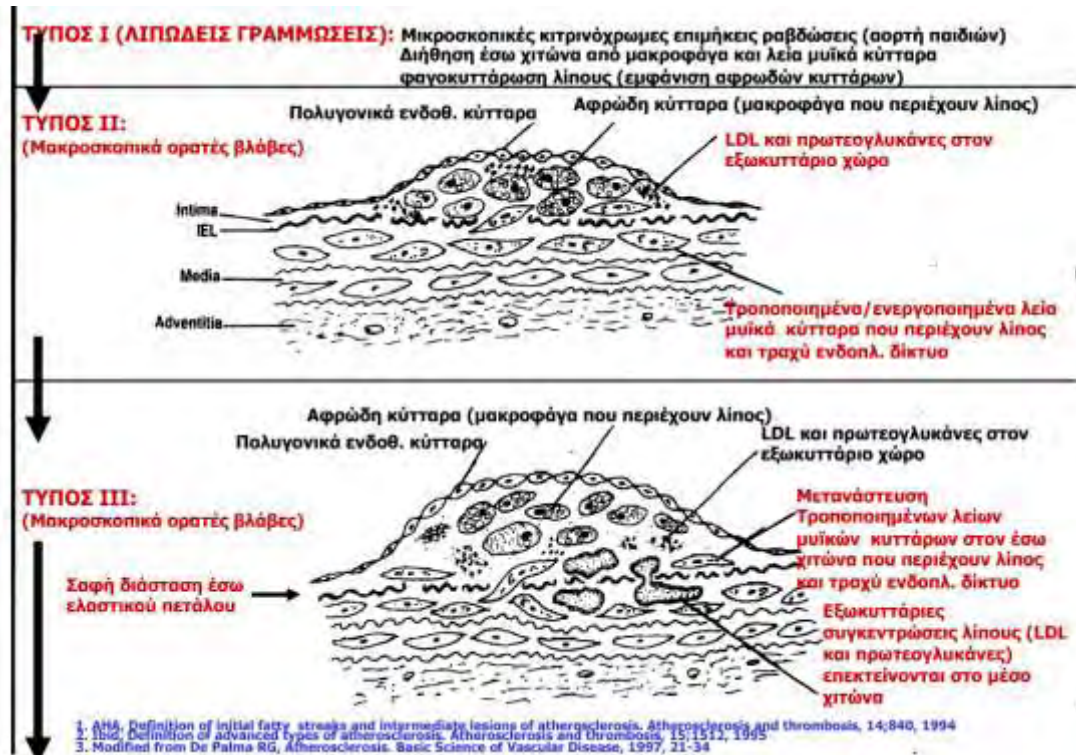
Τα χαμηλής πυκνότητας σωματίδια λιποπρωτεϊνών (LDL) στο πλάσμα του αίματος εναποτίθενται στο ενδοθήλιο και οξειδώνονται, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ένα πολύπλοκο σύνολο βιοχημικών αντιδράσεων ρυθμίζει την οξείδωση της LDL, που περιλαμβάνει ένζυμα (όπως Lp-LpA2) και ελεύθερες ρίζες στο ενδοθήλιο.

Η αρχική βλάβη στο ενδοθήλιο οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση. Τα μονοκύτταρα κυκλοφορούν εντός της αρτηρίας μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, με τα αιμοπετάλια να προσκολλώνται στην περιοχή της φλεγμονής. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία από την κατανάλωση οξειδωμένης LDL, σιγά-σιγά μετατρέπονται σε ευμεγέθη αφρώδη κύτταρα που αποτελούνται από

²⁷ Nicolaidis A., Beach K., Kyriacou E., Pattichis C., "Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis" London, U.K., Springer, 2011.

²⁸ Schwartz C., Valente A., Sprague E., Kelley J., Cayatte A., Mowery J., "Atherosclerosis. Potential targets for stabilization and regression." *Circulation*, 86(6): p.117–123, 1992.

πολύριθμα εσωτερικά κυτταροπλασματικά κυστίδια και εμφανίζουν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια. Τα αφρώδη κύτταρα τελικά πεθαίνουν, και μεταδίδουν περαιτέρω την φλεγμονή. Υπάρχει επίσης πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων και μετανάστευσή τους από το μέσο χιτώνα στον έσω χιτώνα. Αυτό προκαλεί το σχηματισμό μιας ινώδους κάψας που καλύπτει την περιοχή με τα λιπίδια. Το άθικτο ενδοθήλιο θα μπορούσε να αποτρέψει τον πολλαπλασιασμό με την απελευθέρωση νιτρικού οξέος.²⁹



²⁹Schwartz C., Valente A., Sprague E., Kelley J., Cayatte A., Mowery J.,ό.π.



Εικόνα 3: Τύποι Πλάκας

Επασβέστωση και λιπίδια

Η επασβέστωση πραγματοποιείται κυρίως στα μυϊκά κύτταρα που γεινιάζουν με τις επιφάνειες των αθηρωματικών πλακών και των κοντινών τους ιστών.³⁰ Κάποια στιγμή, καθώς τα κύτταρα πεθαίνουν, προκαλούνται εξωκυτταρικές αποθέσεις ασβεστίου μεταξύ του μυϊκού τοιχώματος και του εξωτερικού τμήματος των αθηρωματικών πλακών.³¹ Ενώσω η αθηρωματική πλάκα εμπλέκεται στην ρύθμιση της εναπόθεσης ασβεστίου, η πλάκα συσσωρεύεται και κρυσταλλώνεται.

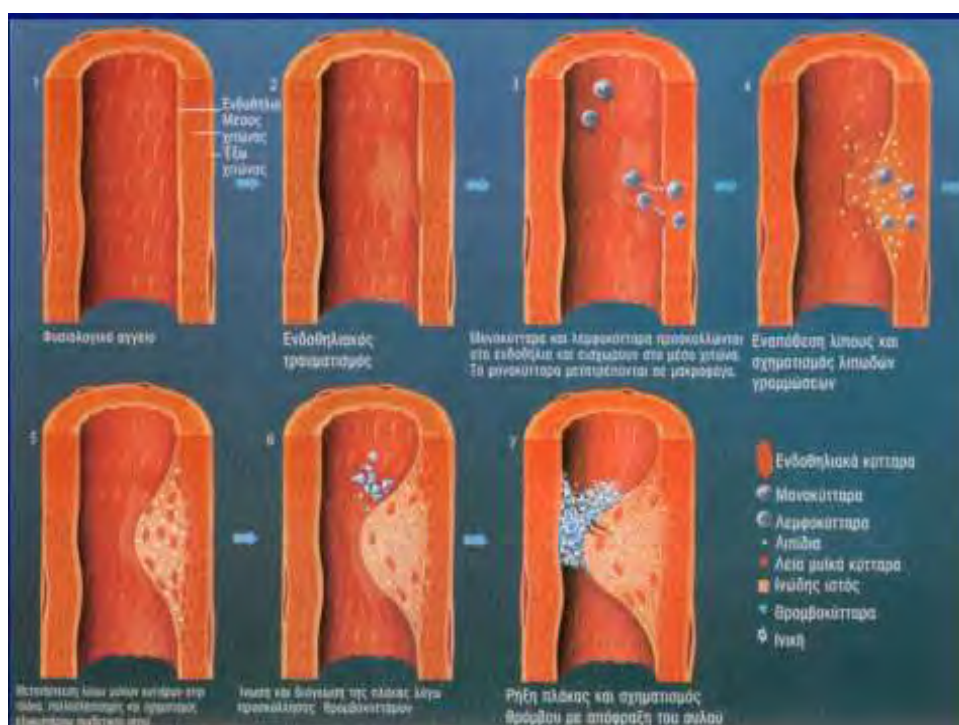
Η χοληστερόλη μεταφέρεται στο τοίχωμα του αγγείου από σωματίδια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) που περιέχουν χοληστερόλη. Για να προσελκύσουν και να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα, η χοληστερόλη πρέπει να απελευθερωθεί από τα σωματίδια LDL και να οξειδωθεί, το οποίο αποτελεί ένα βασικό βήμα για τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η διαδικασία επιδεινώνεται εάν υπάρχει ανεπαρκής ποσότητα λιποπρωτ εΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), το σωματίδιο λιποπρωτεΐνης που απομακρύνει τη χοληστερόλη από τους ιστούς και το μεταφέρει πίσω στο συκώτι.

³⁰ Miller J., "Cardiovascular calcification: Orbicular origins." *Nature Materials*, vol. 12, p. 476-478, 2013.

³¹ Wang J., Michelitsch T., Wunderlin A., Mahadeva R., "Aging as a consequence of Misrepair –a novel theory of aging", 2011.

Τα αφρώδη κύτταρα και τα αιμοπετάλια προάγουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους καταναλώνουν τα λιπίδια, τα οποία αντικαθίστανται από κολλαγόνο και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Ένα προστατευτικό ινώδες κάλυμμα σχηματίζεται μεταξύ των λιπαρών εναποθέσεων και της διαστρωμάτωσης της αρτηρίας (του χιτώνα).

Αυτές οι αυξημένες ποσότητες λιπαρών εναποθέσεων (αθηρώματα) παράγουν ένζυμα που αναγκάζουν την αρτηρία να διευρυνθεί με την πάροδο του χρόνου. Όταν η αρτηρία διευρυνθεί επαρκώς για να αντισταθμίσει το επιπλέον πάχος του αθηρώματος, τότε δεν συμβαίνει στένωση του αυλού. Η αρτηρία διατείνεται με μια εγκάρσια ωοειδήτομή με ένα κυκλικό άνοιγμα. Εάν αυτή η διάταση μεγαλώσει πέραν του πάχους του αθηρώματος, τότε δημιουργείται ανεύρυσμα.³²



Εικόνα 4: Πάχος αθηρώματος

³² Glagov S., Weisenberg E., Zarins C., Stankunavicius R., Kolettis G., “Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries” N. Engl. J. Med., 316(22): p. 1371–5, 1987.

Ρήξη και στένωση

Αν και η διαδικασία της νόσου τείνει να είναι βραδέως εξελισσόμενη με το πέρασμα των δεκαετιών, συνήθως παραμένει ασυμπτωματική μέχρι ένα αθήρωμα να δημιουργήσει έλκος, το οποίο οδηγεί σε άμεση πήξη του αίματος στο σημείο του έλκους. Αυτό πυροδοτεί μια σειρά γεγονότων που οδηγούν σε άμεση πήξη, η οποία μπορεί να εμποδίσει γρήγορα τη ροή του αίματος. Μια πλήρης απόφραξη οδηγεί σε ισχαιμικά επεισόδια.³³

Οι στενώσεις μπορεί να εξελίσσονται αργά, ενώ το έλκος στην πλάκα είναι ένα ξαφνικό γεγονός που συμβαίνει ειδικά σε αθηρώματα με ασθενέστερο ινώδες περίβλημα που έχει γίνει «ασταθές».

Επαναλαμβανόμενα ρήγματα στην πλάκα, από αυτά που δεν καταλήγουν σε ολική απόφραξη του αυλού, τείνουν να σταθεροποιήσουν τον θρόμβο και είναι η διαδικασία που επιφέρει την μεγαλύτερη στένωση με την πάροδο του χρόνου. Οι στενωτικές περιοχές τείνουν να γίνουν πιο σταθερές παρά την αύξηση των ταχυτήτων ροής σε αυτές. Τα πιο σημαντικά γεγονότα παρεμπόδισης της ροής αίματος συμβαίνουν σε μεγάλες πλάκες, οι οποίες, πριν από την ρήξη τους, δημιουργούν πολύ μικρή έως καθόλου στένωση.³⁴

Εάν το ινώδες περίβλημα που χωρίζει ένα μαλακό αθήρωμα από την κυκλοφορία του αίματος μέσα στην αρτηρία διαρραγεί, θραύσματα ιστού εκτίθενται και απελευθερώνονται. Αυτά τα θραύσματα ιστών παράγουν πολύ εύκολα θρόμβους, που περιέχουν κολλαγόνο και παράγοντες του ιστού. Αυτά ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και το σύστημα πήξης. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου (θρόμβος αίματος) που υπέρκειται του αθηρώματος, ο οποίος φράζει έντονα τη ροή του αίματος. Με την απόφραξη της ροής του αίματος, οι ακολουθούντες ιστοί στερούνται οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών.³⁵

³³ Schwartz C., Valente A., Sprague E., Kelley J., Cayatte A., Mowery J., ό.π.

³⁴ Schwartz C., Valente A., Sprague E., Kelley J., Cayatte A., Mowery J., ό.π.

³⁵ Nikita KS, "Atherosclerosis: the evolving role of vascular image analysis." *Comput. Med. Imaging Graph.*, 37(1): p. 1-3, 2013.

Διάκριση Ασυμπτωματικής και συμπτωματικής νόσου καρωτίδων

Η στένωση της καρωτίδας είναι συχνή, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες αγγειακού κινδύνου ή με συνυπάρχουσα παθολογία στεφανιαίων ή περιφερικών αρτηριών.³⁶³⁷ Εδώ και πολλές δεκαετίες η ταξινόμηση μεταξύ της "συμπτωματικής" και της "ασυμπτωματικής" καρωτιδικής στένωσης έχει κυριαρχήσει στη διαχείριση των ασθενών που έχουν προσβληθεί. Η διάκριση αυτή αντιστοιχεί τόσο στο σχεδιασμό και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών όσο και για τη χειρουργική έναντι της συντηρητικής θεραπείας της στένωσης της καρωτίδας, καθώς επίσης και για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης, η διάκριση αυτή αφορά μελέτες που συγκρίνουν τη χειρουργική με τις επεμβατικές διαδικασίες (αγγειοπλαστική με ή χωρίς στεντ).³⁸³⁹

Ωστόσο, η προσεκτική ανασκόπηση αυτών των μελετών, καθώς και οι παρατηρήσεις για πολλές δεκαετίες, δείχνουν ότι η στένωση της καρωτίδας είναι πιο πιθανή ως δείκτης συστημικής αθηροσκλήρωσης παρά εγκεφαλικού επεισοδίου.⁴⁰ Μέσα σε ένα μικρό χρονικό διάστημα, όταν η καρωτιδική στένωση παρουσιάζει εξέλιξη και υψηλή ευπάθεια πλακών, είτε με ή χωρίς κλινικές ενδείξεις ή συμπτώματα, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.⁴¹

Οι πρώτες περιγραφές της καρωτιδικής στένωσης που σχετίζονται με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χρονολογούνται από τον T. Willis (1621-1675) και τον J. J. Wepfer (1620-1695). Ωστόσο, από τη δεκαετία του 1950, χειρουργικές επεμβάσεις

³⁶Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44(6):1046–1050.

³⁷ Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke*. 1981;12(6):750–758.

³⁸North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(7):445–453.

³⁹Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(1):11–23.

⁴⁰ Hennerici M, Hülsbömer HB, Hefter H, et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain*. 1987;110(3):777–791.

⁴¹Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(14):860–865.

στην οξεία φάση του εγκεφαλικού επεισοδίου ή για την πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού αναφέρονται από τους DeBakey και Eastcott.⁴²⁴³

Ασυμπτωματική νόσος καρωτίδων

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Κινητικές Διαταραχές: ημιπάρεση αντίθετης πλευράς (άνω άκρου, κάτω άκρου, προσώπου)
- Αισθητικές Διαταραχές: ημιπαισθησία αντίθετης πλευράς (άνω άκρου, κάτω άκρου, προσώπου)
- Διαταραχές όρασης σύστοιχα: αμαύρωση fugax (σπάνια ομόνυμη ημιανοψία με διατήρηση κεντρικής όρασης)
- Αφασικές Διαταραχές (διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, απραξία, αγνωσία (επικρατούν ημισφαίριο)
- Κώμα, θάνατος

Κλινική Πορεία

Στάδιο I: Ασυμπτωματική Στένωση Καρωτίδων

Στάδιο II: Παροδικά Ισχαιμικά Επεισόδια .Τα συμπτώματα υποχωρούν εντός 24 ωρών. Η παροδική διαταραχή της οράσεως (amaurosisfugax) είναι συνήθης.

Στάδιο III: Προοδευτικό εγκεφαλικό επεισόδιο (εγκεφαλικό σε εξέλιξη) που διαρκεί 6- 48 ώρες.

α) χωρίς ανάνηψη

β) Με ανάνηψη (AINE=αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό επεισόδιο)

γ) Με παρατεταμένη ή καθυστερημένη ανάνηψη (PAINE: παρατεταμένο αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό επεισόδιο)

Στάδιο IV: Πλήρες εγκεφαλικό επεισόδιο με μερική ή ανύπαρκτη ανάνηψη

α) Ελάχιστον εγκεφαλικό, μικρή βλάβη με ελάχιστη αναπηρία

⁴²DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency.Nineteen-year follow-up. *Journal of the American Medical Association*. 1975;233(10):1083–1085.

⁴³Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG.Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *The Lancet*. 1954;267(6846):994–996.

β) Μείζον εγκεφαλικό, μεγάλη βλάβη που καθιστά ανάπηρο τον ασθενή, ανίκανο για εργασία, με ανάγκη νοσηλευτικής φροντίδας.

Η παρουσία νόσου των καρωτίδων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι συχνή. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η επίπτωση της νόσου των καρωτίδων με στένωση στην έσω καρωτίδα >50% στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 7% των ανδρών και το 5% των γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών.⁴⁴ Σε ασθενείς με εκδηλωμένη καρδιακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) ή περιφερική αγγειακή νόσο, περίπου 20-30% πάσχει από στένωση της έσω καρωτίδας > 60%.^{45,46} Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ στο μέλλον σε σχέση με αυτούς που δεν πάσχουν από νόσο καρωτίδων αλλά σαφώς μικρότερο κίνδυνο από αυτούς που πάσχουν από συμπτωματική νόσο καρωτίδων. Η πιθανότητα εκδήλωσης παροδικού ή μείζονος ΑΕΕ στους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων κυμαίνεται από 3.5% για μείζον ΑΕΕ ανά έτος έως 10.1% για το συνδυασμό μείζονος και παροδικού ΑΕΕ ανά έτος.^{47,48} Για τους ασθενείς με αιμοδυναμικές διαταραχές αποδιδόμενες στη στένωση της έσω καρωτίδας ο κίνδυνος υπολογίζεται ως 7πλάσιος αυτού του γενικού πληθυσμού. Γενικότερα οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων έχουν σαφώς υψηλότερο του γενικού πληθυσμού κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.⁴⁹

Η αντιμετώπιση της νόσου της καρωτίδας είναι σήμερα εφικτή με φαρμακευτικές και επεμβατικές παρεμβάσεις. Η επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου επιτυγχάνεται είτε με χειρουργική αφαίρεση της αθηρωματικής πλάκας στο σημείο της στένωσης (ενδαρτηρεκτομή) είτε με την κάλυψη της αθηρωματικής πλάκας με τοποθέτηση αρτηριακής ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική

⁴⁴ O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.

⁴⁵ Hennerici M, et al. (1981), ό.π.

⁴⁶ Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 1992;15(2):313-21; discussion 322-3.

⁴⁷ Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *Jama*. 1987;258(19):2704-7.

⁴⁸ Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(12):1485-90.

⁴⁹ Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR, ό.π.

με μπαλόνι.⁵⁰⁵¹ Και οι δύο μέθοδοι έχουν σαν βασικό σκοπό την διάνοιξη της στενωμένης περιοχής έτσι ώστε να ελαττωθούν οι ταχύτητες ροής διαμέσω της στένωσης και ταυτόχρονα την αφαίρεση ή κάλυψη της αθηρωματικής πλάκας με stent, αντίστοιχα. Τόσο η ενδαρτηρεκτομή όσο και η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα τους σε ασθενείς με συμπτωματική ή ασυμπτωματική σοβαρή στένωση της έσω καρωτίδας.⁵²⁵³



Εικόνα 5: Ασυμπτωματική και συμπτωματική νόσος καρωτίδων

Συμπτωματική νόσος καρωτίδων

- Παρωδικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (TIA)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο με σημαντική ανάρρωση
- Εγκεφαλικό επεισόδιο σε εξέλιξη

⁵⁰Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445-53.

⁵¹Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1415-25.

⁵²Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9270):1729-37.

⁵³Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation.* 2001;103(4):532-7.

- Γενικευμένη ισχαιμία
- Εξελισσόμενη διανοητική δυσλειτουργία

Στη συμπτωματική στένωση (εμφάνιση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή ΑΕΕ), λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής, έχει αποδειχθεί ότι η χειρουργική αντιμετώπιση πλεονεκτεί σημαντικά της συντηρητικής αγωγής για στενώσεις 50-99% (κυρίως για >70%), όχι όμως για <50% ή τη σχεδόν πλήρη απόφραξη. Η πλήρης απόφραξη δεν αποτελεί ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης.⁵⁴

Για τους συμπτωματικούς ασθενείς η ενδαρτηρεκτομή παραμένει η μέθοδος εκλογής καθώς πολλαπλές μελέτες σύγκρισης με την αγγειοπλαστική έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η τελευταία έχει μεγαλύτερο ποσοστό περιεπεμβατικών επιπλοκών (ΑΕΕ και/ή θανάτου), αυξημένου κατά περίπου 60%, σε σχέση με την ενδαρτηρεκτομή.⁵⁵

Ασθενείς υψηλού κινδύνου με επαναστένωση μετά ενδαρτηρεκτομή, ιστορικό ριζικού καθαρισμού τραχήλου ή ακτινοβολίας της περιοχής, ή με υψηλό καρωτιδικό διχασμό ή υψηλή εντόπιση της βλάβης μπορεί να υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, με την προϋπόθεση να αντιμετωπίζονται από ομάδα με χαμηλό ποσοστό επιπλοκών. Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς το όφελος της ενδαρτηρεκτομής είναι μικρό και κυρίως ωφελούνται ασθενείς < 75 ετών με σοβαρή στένωση (>70%).⁵⁶

Σε περιπτώσεις που συνυπάρχει συμπτωματική καρωτιδική και στεφανιαία νόσος, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ επιβάλλει να αντιμετωπιστεί αρχικά η καρωτιδική βλάβη. Σε επιλεγμένους ασθενείς, κατά την κρίση και επιθυμία του χειρουργού, μπορεί να επιλεγεί και η ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση. Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς η αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου θα πρέπει να προηγείται.^{57,58}

⁵⁴ Kakisis J.D. et al; The European Society for Vascular Surgery guidelines for carotid intervention: an updated independent assessment and literature review; Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Sep;44(3):238-43.

⁵⁵ Jordan WD; Carotid artery stenting remains inferior to carotid endarterectomy for most patients; Tex Heart Inst. 2013;40(5):589-90.

⁵⁶ Kakisis J.D. et al, ό.π.

⁵⁷ Rothwell et al.; Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis; Lancet 2003;361:107-16.

⁵⁸ Liapis C. In Cronenwett, Rutherford's Vascular Surgery, 7th Ed.

2. Απεικόνιση Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων μέσω Υπερήχου

Οι υπέρηχοι είναι διαμήκη ελαστικά κύματα με συχνότητα μεγαλύτερη από 20 kHz που είναι το ανώτατο όριο της ανθρώπινης ακοής. Στη διαγνωστική ιατρική χρησιμοποιούνται υπέρηχοι συχνότητας 1-50 MHz. Η βασική αρχή στην οποία στηρίζονται οι διαγνωστικές εφαρμογές των υπερήχων είναι η ανάκλασή τους στις διαχωριστικές επιφάνειες οργάνων, κοιλιοτήτων ή ανατομικών δομών του σώματος. Αυτοί οι ανακλώμενοι υπέρηχοι καταγράφονται και χρησιμοποιούνται για την παροχή των διαγνωστικών πληροφοριών.

Η χρήση της υπερηχογραφίας έχει δύο βασικούς στόχους: αφενός τη λήψη τμηματικών εικόνων και αφετέρου τη μέτρηση ταχυτήτων αιματικής ροής. Η υπερηχογραφία θεωρείται η συχνότερη μέθοδος της ιατρικής απεικόνισης με τις παρακάτω κατηγορίες, A- Mode, B- Mode, M- Mode, Doppler και Color Doppler, με την τελευταία ως την πιο εξελιγμένη μέθοδο και με τις οποίες εξετάζονται και οι καρωτίδες.

Για τον καρωτιδικό υπέρηχο, υπάρχουν δύο επιλογές για τη σχετική θέση μεταξύ του ασθενούς και του εξεταστή. Η μία είναι η θέση πάνω από το κεφάλι του ασθενούς, στην οποία ο εξεταστής χρησιμοποιεί και τα δύο χέρια. Σε αυτή τη θέση, ο εξεταστής πρέπει να χρησιμοποιήσει το δεξί του χέρι για τη δεξιά καρωτιδική αρτηρία και να χρησιμοποιήσει το αριστερό του χέρι για την αριστερή καρωτιδική αρτηρία. Το πλεονέκτημα αυτής της θέσης είναι ότι ο εξεταστής μπορεί να χρησιμοποιήσει και τα δύο χέρια και υπάρχουν πολλές θέσεις για τον υπερηχογραφικό ανιχνευτή. Το ηχητικό παράθυρο μπορεί να γίνει ευρύτερο και να προσφέρει μια σαφή εικόνα της καρωτιδικής αρτηρίας ειδικά από την οπίσθια προβολή. Μια άλλη θέση είναι η συνηθισμένη πλευρική καθιστική θέση, η οποία χρησιμοποιείται για τις περισσότερες εξετάσεις. Ο εξεταστής χρησιμοποιεί το δεξί του χέρι και για τις δύο καρωτιδικές αρτηρίες. Αυτή η θέση διευκολύνει τον έλεγχο του μηχανήματος. Ωστόσο, η δεξιά οπίσθια προβολή είναι λίγο πιο δύσκολη. Μεταξύ αυτών των δύο επιλογών, συνιστάται η πρώτη θέση για τον υπέρηχο της καρωτιδικής αρτηρίας. Η βέλτιστη

θέση της κεφαλής του ασθενή είναι κεκλιμένη περίπου 45 ° μακριά από την αρτηρία που εξετάζεται.⁵⁹

Η μέτρηση του Carotid Intima-media thickness (CIMT) πάχους του έσω-μέσου χιτώνα μελετάται ευρέως ως δείκτης για την ανίχνευση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης για την εκτίμηση κινδύνου και για την παρακολούθηση της προόδου της νόσου με σκοπό την θεραπευτική αντιμετώπιση.^{60,61,62} Σε υπερήχους, η IMT είναι η απόσταση μεταξύ δύο ηχογενών γραμμών που αντιπροσωπεύουν τη διεπαφή lumen-intima και τη διεπαφή media-adventitia του καρωτιδικού αρτηριακού τοιχώματος. Αυτό το εύρημα που επιβεβαιώνεται ιστολογικά σχετίζεται καλύτερα με IMT στο άνω τοίχωμα παρά στο κάτω τοίχωμα.⁶³

Αν και αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το μεγάλο IMT προβλέπει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων⁶⁴, λαμβάνονται αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{65,66} Η χαμηλή προγνωστική αξία του IMT πιθανόν να αποδίδεται στη μεταβλητότητα της μεθοδολογίας μέτρησης, στις διαφορές στα τελικά σημεία της μελέτης, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα προφίλ των παραγόντων του πληθυσμού που μελετήθηκε.^{67,68}

⁵⁹ Whal L., General principles of carotid Doppler ultrasonography, *Ultrasonography*. 2014 Jan; 33(1): 11–17.

⁶⁰ Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.

⁶¹ Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.

⁶² Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213-21.

⁶³ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.

⁶⁴ van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.

⁶⁵ Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917-24

⁶⁶ Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.

⁶⁷ Touboul PJ, Grobbee DE, den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:18-24.

⁶⁸ Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1025-38.

Η λήψη εικόνας IMT διαφέρει στον αριθμό των τμημάτων, πλευρών και γωνιών λήψης μεταξύ των μελετών. Ορισμένες μελέτες εξέτασαν το IMT σε ένα τμήμα κυρίως της κοινής καρωτίδας (CCA) επειδή είναι εύκολα προσβάσιμο.⁶⁹⁷⁰ Το ποσοστό ακρίβειας της μέτρησης IMT στο άνω και κάτω τοίχωμα της CCA είχε αναφερθεί ότι ήταν > 98% και 100% αντιστοίχως, ενώ εκείνης στον βολβό ήταν > 98% και > 99%. Στην έσω καρωτίδα (ICA) η ακρίβεια είναι > 86% και > 98% αντίστοιχα.⁷¹

Ο αριθμός των γωνιών λήψης είναι μια άλλη πτυχή της απόκλισης του IMT. Σε ορισμένες μελέτες έγινε λήψη σε πλάγια θέση 45 μοιρών⁷² ενώ σε άλλες από τρεις γωνίες σε πρόσθια, πλάγια και οπίσθια⁷³ ή από πέντε γωνίες 30 μοιρών αμφοτερόπλευρα.⁷⁴ Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές και επεμβατικές μελέτες.⁷⁵⁷⁶

Ορισμένες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο άνω τοίχωμα της CCA επειδή αντικατοπτρίζουν το πραγματικό πάχος και είναι ακριβέστερες από τις μετρήσεις στο κάτω τοίχωμα.⁷⁷⁷⁸ Σε άλλες μελέτες έγιναν μετρήσεις τόσο από το άνω όσο και το κάτω τοίχωμα⁷⁹, διότι ο συνδυασμός τους είναι πιο ακριβής. Ωστόσο, δεν

⁶⁹ Plichart M. Et al., ό.π.

⁷⁰ Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2011;42:3017-21.

⁷¹ Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee DE, Kastelein JJ, Shear CL, Evans GW, Visseren FL, Bots ML. Radiance 1 and 2 Study Groups. Completeness of carotid intima media thickness measurements depends on body composition: the RADIANCE 1 and 2 trials. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:526-35.

⁷² Lorenz MW. Et al., ό.π.

⁷³ Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, Gottesman RF, Kronmal R, Budoff MJ, Burke GL, Folsom AR, Liu K, Kaufman J, Stein JH. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.

⁷⁴ Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.

⁷⁵ Yeboah J., et al., ό.π.

⁷⁶ Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML; METEOR Study Investigators. Extensive or restricted ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: analysis of completeness rates and impact on observed rates of change over time. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:91-100.

⁷⁷ Pignoli P., et al., ό.π.

⁷⁸ Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.

⁷⁹ Plichart M., et al., ό.π.

υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός αυτός βελτιώνει την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁸⁰

Οι μελέτες συνεχίζονται για την υιοθέτηση εκτεταμένων (πολλαπλών γωνιών, τοιχωμάτων και τμημάτων) ή συντομευμένων πρωτοκόλλων (μονής γωνίας άνω τοιχώματος) μέτρησης του IMT. Οι υποστηρικτές των εκτεταμένων πρωτοκόλλων αναφέρουν ότι παρόλο που αυξάνουν το χρόνο εξέτασης, τη διάρκεια της εκπαίδευσης των τεχνολόγων και το κόστος, ενισχύεται η επαναληψιμότητα και η ακρίβεια της μεθόδου.⁸¹ Στα προτεινόμενα πρωτόκολλα ραγματοποιείται μέτρηση τόσο το άνω όσο και το κάτω τοίχωμα σε πολλαπλές γωνίες^{82,83} επειδή θα μπορούσαν να παράγουν δεδομένα υψηλότερης ακρίβειας για να αξιολογήσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.⁸⁴ Όμως ο μεγάλος χρόνος εξέτασης, περίπου τριών ωρών, για εκτεταμένο πρωτόκολλο τριών τομέων και πέντε γωνιών είναι κλινικά ανέφικτος σε σύγκριση με ένα σύντομο πρωτόκολλο μισής ώρας.⁸⁵

Έστω και αν οι μετρήσεις του IMT έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την πρόβλεψη κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν έχει τεκμηριωθεί η πρόβλεψη αυτή.^{86,87}

⁸⁰ Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee DE, Kastelein JJ, Shear CL, Evans GW, Visseren FL, Bots ML. Radiance 1 and Radiance 2 Study Groups. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Ann Med* 2010;42:447-64.

⁸¹ Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111; quiz 189-90.

⁸² Dogan S. Et al., ό.π.

⁸³ Peters SA, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML. The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time: the METEOR study. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:784-95.

⁸⁴ Polak JF. Sancta simplicitas! *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1137-9.

⁸⁵ Polak JF., 2012, ό.π.

⁸⁶ Bots ML, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension* 2014;63:1173-81.

⁸⁷ Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care* 2015;38:1921-9.

Παρ' όλα αυτά, η συμπερίληψη της πλάκας στη μέτρηση IMT έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την πρόβλεψη για καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια.⁸⁸⁸⁹

Η βελτιωμένη προγνωστική αξίαπαρουσίας πλάκας μπορεί να εξηγηθεί από τις πιθανές διαφορές στη μορφολογία της περιοχής και τις ιδιότητες ροής του καρωτιδικού διαχασμού. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το αυξημένο IMT δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικό της αθηρωματικής νόσου και μπορεί να συμβεί σε ασθενείς χωρίς αθηροσκλήρωση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αθηροσκλήρωση αφορά αποκλειστικά το έσω στρώμα του τοιχώματος, ενώ το αυξημένο IMT μπορεί να οφείλεται σε υπερτροφία του εσω-μέσω χιτώνα.⁹⁰ Επίσης, η καρωτιδική πλάκα δημιουργείται σε περιοχές όπου η διατμητική τάση είναι χαμηλή, όπως το εξωτερικό τοίχωμα της ICA και του καρωτιδικού βολβού.⁹¹ Ωστόσο, αυτά τα τμήματα συνήθως αποκλείονται από τις τυπικές μετρήσεις IMT, εξηγώντας γιατί οι μετρήσεις αυτές είναι λιγότερο ευαίσθητες στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Για να ενισχυθεί η προγνωστική αξίαπαρουσίας πλάκας, η ποσοτικοποίηση του όγκου έχει αναπτυχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση ως προς τη μέτρηση IMT. Ο όγκος της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να μετρηθεί είτε ως ολική επιφάνεια πλάκας (TPA) με δισδιάστατο (2D) υπέρηχο σε επιμήκη λήψη ή ως ολικός όγκος πλάκας (TPV) με τρισδιάστατο (3D) υπέρηχο. Κατά τη σύγκριση της χρησιμότητας του TPA και του TPV, η εξέλιξη του TPV προβλέπει σημαντικά τα συμπτώματα της καρδιαγγειακής νόσου ενώ η TPA το κάνει ελάχιστα.⁹²

Τα χαρακτηριστικά της πλάκας μέσω υπερήχου μπορούν να είναι ενδεικτικά για εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια.⁹³ Παρόλο που οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες καθιέρωσαν τον βαθμό καρωτιδικής στένωσης ως κύρια ένδειξη του κινδύνου

⁸⁸ Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.

⁸⁹ Gepner AD et al., (2015), ό.π.

⁹⁰ Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:2442-7.

⁹¹ Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1018-31.

⁹² Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, Spence JD. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke* 2013;44:1859-65.

⁹³ Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:165-74.

εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδεχόμενης επέμβασης, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι οι ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες είναι πιο επιρρεπείς σε εγκεφαλικά επεισόδια ανεξάρτητα από το βαθμό στένωσης⁹⁴ και υψηλό ποσοστό αυτών πιθανότατα οφείλονται σε ρήξη ή διάβρωση μη-στενωτικών, ασταθών πλακών.⁹⁵ Ο υπέρηχος της καρωτίδας, με την ηχογένεια και τη μορφολογία της πλάκας, παρέχει μια ένδειξη για τη διαφοροποίηση των ευπαθών και μη πλακών και μπορεί να βοηθήσει στη κατηγοριοποίηση και τη θεραπεία. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι αρκετά ηχογραφικά χαρακτηριστικά των σύνθετων πλακών, όπως η υποηχοηκότητα, νεοαγγείωση και η εξέλκωση, βρέθηκαν να συνδέονται με εγκεφαλικά ισχαιμικά συμπτώματα.⁹⁶

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας υιοθετείται παγκοσμίως για τη κατηγοριοποίηση ασθενών και για την επιλογή θεραπείας. Επί του παρόντος, η αγγειογραφία MR και CT αγγειογραφία υψηλής ανάλυσης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στην ανίχνευση ευπαθών πλακών. Η μαγνητική τομογραφία είναι το «χρυσό» εργαλείο στην απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας για την αναγνώριση της αιμορραγίας (IPH), της εξέλκωσης, της LRNC, της νεοαγγείωσης και της φλεγμονής, αλλά περιορίζεται από τη μεγάλη χρονική διάρκεια εξέτασης ενώ το CT είναι αξιόπιστο για την ανίχνευση εξέλκωσης και επασβέστωσης αλλά δεν είναι ευαίσθητο στη διαφοροποίηση IPH από LRNC. Σε σύγκριση με τη μαγνητική και την αξονική τομογραφία, ο υπέρηχος υπολείπεται ως προς τον εντοπισμό εξέλκωσης,^{97,98} αλλά είναι σχετικά ευαίσθητος για την ανίχνευση LRNC και IPH που εμφανίζονται υποηχοϊκές περιοχές.⁹⁹ Με τη βοήθεια της χρήσης σκιαγραφικών, η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπερήχου για την ανίχνευση της εξέλκωσης και της νεοαγγείωσης

⁹⁴ Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* 2016;124:27-42.

⁹⁵ Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, Bamberg F, Linn J, Reiser M, Yuan C, Nikolaou K, Dichgans M, Saam T. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:397-405.

⁹⁶ Brinjikji W, Rabinstein AA, et al., ό.π.

⁹⁷ Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1061-6.

⁹⁸ Watanabe Y, Nagayama M, Suga T, Yoshida K, Yamagata S, Okumura A, Amoh Y, Nakashita S, Van Cauteren M, Dodo Y. Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlation: vascular wall MR imaging vs. color Doppler ultrasonography (US). *J Magn Reson Imaging* 2008;28:478-85.

⁹⁹ Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, Nakakuki T, Fukuda S, Satoh-Asahara N, Tsukahara T. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. *Acta Neurochir Suppl* 2011;112:15-9.

μπορεί να αυξηθεί.¹⁰⁰ ¹⁰¹ Επομένως, ο καρωτιδικός υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πέρα από τη μέτρηση της στένωσης του αυλού.

¹⁰⁰ Xiong L, Deng YB, Zhu Y, Liu YN, Bi XJ. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology* 2009;251:583-9.

¹⁰¹ ten Kate GL, van Dijk AC, van den Oord SC, Hussain B, Verhagen HJ, Sijbrands EJ, van der Steen AF, van der Lugt A, Schinkel AF. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2013;112:292-8.

Ειδικό μέρος

3. Αρχές Μαγνητικής Τομογραφίας

Ικανή και αναγκαία συνθήκη για τη λήψη εικόνων στην μαγνητική τομογραφία, είναι η πραγματοποίηση των ακόλουθων συμβάντων:

1. Τοποθέτηση του ασθενούς στο ΜΤ. Συνέπεια αυτού ο προσανατολισμός των πυρήνων του Υδρογόνου σε σχέση με τις μαγνητικές γραμμές του στατικού μαγνητικού πεδίου.
2. Διέγερση των πρωτονίων με ραδιοκύματα.
3. Χαλάρωση της μαγνήτισης στην θέση ισορροπίας.
4. Λήψη του σήματος που προέρχεται από την επιστροφή των πυρήνων H^+ στην θέση ισορροπίας.
5. Επεξεργασία των δεδομένων για την δημιουργία της εικόνας.

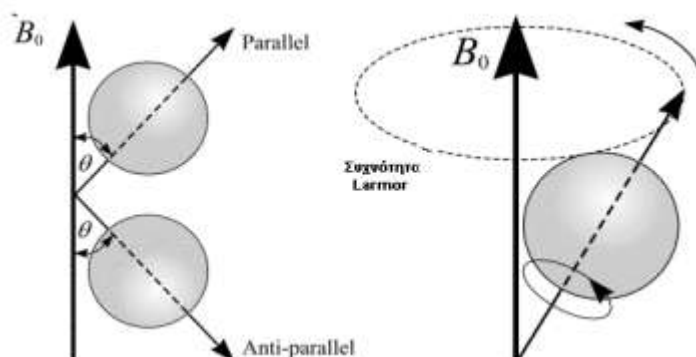
Ο μαγνητικός συντονισμός (Μ/Σ) βασίζεται στην αρχή ότι ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο έχει κάποια δράση πάνω στα πρωτόνια των πυρήνων των στοιχείων. Οι πυρήνες των ατόμων που έχουν περιττό αριθμό πρωτονίων π.χ. 1H , ^{13}C , ^{23}Na , συμπεριφέρονται σαν μαγνητικά δίπολα. Οι σημερινές εφαρμογές του Μ/Σ βασίζονται στη χρησιμοποίηση των πυρήνων του υδρογόνου (H), οι οποίοι έχουν ένα πρωτόνιο και βρίσκονται σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα, που περιέχει H_2O σε μεγάλο ποσοστό. Η διαδικασία που ακολουθείται για την δημιουργία της εικόνας είναι¹⁰²:

I. Τα πρωτόνια των πυρήνων H στα μόρια του σώματος περιστρέφονται διαρκώς σαν «σβούρες» προς όλες τις κατευθύνσεις. Αν το σώμα βρεθεί μέσα σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο (B_0), οι «σβούρες» ευθυγραμμίζονται με κατεύθυνση παράλληλη (parallel) ή αντιπαράλληλη (anti-parallel) προς τον άξονα του μαγνητικού πεδίου. Ο αριθμός των πυρήνων που παίρνουν παράλληλη θέση είναι λίγο μεγαλύτερος και σ' αυτόν οφείλεται η δημιουργία μαγνήτισης (M) κατά τη φορά του πεδίου.

Τα πρωτόνια που βρίσκονται σε μαγνητικό πεδίο εκτελούν περιστροφική κίνηση γύρω από τον άξονά τους και γύρω από τον άξονα του στατικού μαγνητικού πεδίου.

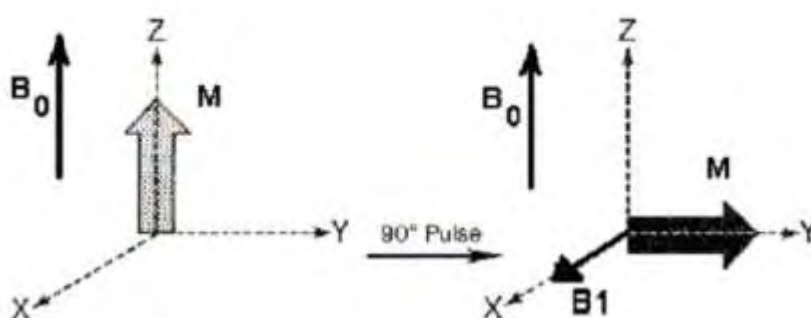
¹⁰² Μπενάκη Β., Εισαγωγή στην Ακτινοδιαγνωστική Απεικόνιση, Νηρέας, Αθήνα: 1997.

Η συχνότητα περιστροφής γύρω από τον άξονα του στατικού μαγνητικού πεδίου ονομάζεται συχνότητα συντονισμού ή συχνότητα Larmor.



Σχήμα 2: Η κίνηση του πυρήνα του υδρογόνου μέσα σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.

II. Ακολούθως εφαρμόζουμε ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο (B_1), σε επίπεδο κάθετο προς τη διεύθυνση του στατικού μαγνητικού πεδίου και αρχίζουμε διακεκομμένη εκπομπή ραδιοκυμάτων. Όταν η συχνότητα αυτή συμπέσει με τη συχνότητα Larmor, δημιουργείται το φαινόμενο Μαγνητικού συντονισμού. Σε αυτή τη φάση, οι πυρήνες απορροφούν ενέργεια και μεταβάλλου τη γωνία περιστροφής και το επίπεδο μαγνήτισης (M) κατά γωνία 90° , οπότε αυτό καθίσταται κάθετο προς το στατικό μαγνητικό πεδίο.¹⁰³



Σχήμα 3: Το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού

¹⁰³ Μπενάκη Β., ό.π.

III. Όταν σταματήσει η εκπομπή ραδιοκυμάτων (πεδίο B1), τότε απομένει μόνο το στατικό μαγνητικό πεδίο, που υποχρεώνει τους πυρήνες να επανέλθουν στο επίπεδο ισορροπίας. Την ίδια ώρα εκπέμπεται απειροελάχιστη ενέργεια, η οποία ενισχύεται με ειδικό ηλεκτρονικό ενισχυτή και καταγράφεται υπό μορφή σήματος. Με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού υπολογιστή το σήμα μετατρέπεται σε εικόνα της υπό εξέταση περιοχής και δείχνει την κατανομή του H₂O μέσα στο σώμα. Αυτό είναι το κλειδί για την αναγνώριση των ιστών στις εικόνες M/Σ.¹⁰⁴

Στη μαγνητική τομογραφία η αντίθεση της εικόνας εξαρτάται από τις εξής παραμέτρους:

- i. Τις ενδογενείς, που είναι σταθερές για κάθε ιστό:
 - Χρόνος χαλάρωσης (αποκατάστασης). T1
 - Χρόνος χαλάρωσης(απόσβεσης). T2
 - Πυκνότητα πρωτονίων.
- ii. Τις εξωγενείς
 - Χρόνος TR.
 - Χρόνος TE.
 - Ακολουθία παλμών (SE ή GE).
 - Γωνία πρόσπτωσης.
 - ΜΣΑ. (Μέσα Σκιαγραφικής Αντίθεσης)
 - Οι εξωγενείς παράμετροι είναι αυτοί που ουσιαστικά καθορίζουν το ποσοστό εμφάνισης των ενδογενών παραμέτρων στην αντίθεση της εικόνας. Κάθε ιστός έχει δικό του χρόνο χαλάρωσης T1 και δικό του χρόνο χαλάρωσης T2.

Οι κλινικές εφαρμογές της μαγνητικής τομογραφίας

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται κύρια για τον προσδιορισμό:

- Των αιμορραγικών εστιών στον εγκέφαλο.
- Της κατάστασης των ατόμων που υποφέρουν από σκλήρυνση κατά πλάκας.
- Των όγκων του εγκεφάλου.
- Των παθήσεων του νωτιαίου μυελού.
- Της κίρρωσης του ήπατος.
- Των ανευρυσμάτων και θρομβώσεων των αγγείων της κάτω κοιλίας.
- Των παθήσεων της σπονδυλικής στήλης.
- Των παθήσεων των αρθρώσεων του σώματος.

¹⁰⁴ Μπενάκη Β., ό.π.

- Του βαθμού αλλοιώσεων των μυών.

4. Απεικόνιση της Αθηρωματικής Νόσου μέσω της Μαγνητικής Τομογραφίας

Η καρδιαγγειακή νόσο απειλεί σημαντικό μέρος του πληθυσμού παγκοσμίως τουλάχιστον ενός στους τρεις ενήλικες της Βόρειας Αμερικής, με την αθηροσκλήρωση ως την κύρια αιτία καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.¹⁰⁵ Ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που λαμβάνονται από το ιστορικό του ασθενούς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν φυσικές εξετάσεις και βιοχημικοί δείκτες για την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου¹⁰⁶, τα σύνθετα συστήματα ταξινόμησης για καρδιακή νόσο, όπως το μοντέλο ταξινόμησης κινδύνου Framingham δεν προβλέπουν επαρκώς το εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁰⁷. Αυτές οι παραδοσιακές εκτιμήσεις μπορούν επίσης να υποτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων στις γυναίκες¹⁰⁸ και σε άτομα με κοινωνικοοικονομικά προβλήματα¹⁰⁹. Αυτά τα μοντέλα κινδύνου δεν λαμβάνουν επαρκώς υπόψη όλες τις κληρονομικές, ανατομικές και περιβαλλοντικές μεταβλητές που συμβάλλουν σε καρδιαγγειακά συμβάντα¹¹⁰. Η άμεση αθηροσκληρωτική απεικόνιση μπορεί να δώσει μια εικόνα για το συνολικό φορτίο της πλάκας, τη σύνθεση και τη σταθερότητα. Η καρωτιδική μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί χρήσιμο συμπλήρωμα στην επαναταξινόμηση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο.¹¹¹

¹⁰⁵ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK et al (2013) Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131(4):e29–e322.

¹⁰⁶ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM et al (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97(18):1837–1847.

¹⁰⁷ Sabayan B, Gussekloo J, de Ruijter W, Westendorp RG, de Craen AJ (2013) Framingham stroke risk score and cognitive impairment for predicting first-time stroke in the oldest old. *Stroke* 44(7):1866–1871.

¹⁰⁸ Abbasi SH, Kassaian SE (2011) Women and coronary artery disease. *J Tehran Heart Cent* 6(3):109–116.

¹⁰⁹ Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, Hart CL et al (2005) The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract* 55(520):838–845.

¹¹⁰ Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL et al (2012) Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 308(8):788–795.

¹¹¹ Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS et al (2014) Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Radiology* 271(2):381–389.

Ο διχασμός της καρωτίδας είναι μια περιοχή με ιδιαίτερη ευπάθεια. Το σημείο αυτό είναι το επίκεντρο της διατμητικής τάσης. Αυτή η αυξημένη τάση εμφανίζεται στη διασταύρωση μεταξύ της έσω καρωτίδας αρτηρίας, που αρδεύει το εγκεφαλικό παρέγχυμα και της έξω καρωτίδας αρτηρίας που διοχετεύει αίμα στους μύς του προσώπου¹¹². Αυτή η ευπαθής περιοχή είναι κατάλληλη για απεικονιστική αξιολόγηση με μαγνητικό συντονισμό. Επειδή οι καρωτίδες βρίσκονται στην επιφάνεια, μπορούν να ηλαφισθούν εύκολα επιτρέποντας την ακριβή τοποθέτηση των επιφανειακών πηνίων. Σε σύγκριση με τα στεφανιαία αγγεία, οι καρωτιδικές αρτηρίες είναι μεγάλες και σχετικά ακίνητες περιορίζοντας την πιθανότητα μετακίνησης. Έτσι, δεδομένου ότι είναι επιρρεπείς σε πρόιμη αθηρωματική βλάβη, είναι ιδανικές για απεικονιστική μελέτη.

Εξοπλισμός MR

Η βέλτιστη αγγειακή απεικόνιση απαιτεί υψηλού πεδίου συστήματα μαγνητικού συντονισμού τα οποία μπορούν να συζευχθούν με ειδικά πηνία επιφάνειας. Αρκετές μελέτες που συνέκριναν τις τεχνικές μαύρου αίματος T1-, T2- και πυκνότητας πρωτονίων σε 1,5- και 3-T μαγνητικό πεδίο έχουν παρατηρήσει αξιοσημείωτες βελτιώσεις στο λόγο σήματος-θορύβου (SNR) χρησιμοποιώντας το υψηλότερο πεδίο 3T.¹¹³¹¹⁴ Περαιτέρω βελτιώσεις στην ποιότητα της εικόνας μπορούν να επιτευχθούν με τη χρήση ειδικών επιφανειακών πηνίων ενισχύοντας το SNR και ελαχιστοποιώντας την διάδοση των ψευδεικών ροής.¹¹⁵¹¹⁶

Τα επιφανειακά πηνία απαιτούν προσεκτική τοποθέτηση. Η θέση του καρωτιδικού διχασμού μπορεί να κυμαίνεται σημαντικά με την κίνηση του λαιμού. Η κάμψη μπορεί να επιθέσει το οστό της κάτω γνάθου και τους μαλακούς ιστούς πάνω από το διχασμό αυξάνοντας έτσι το βάθος του καρωτιδικού βολβού και μειώνοντας την αποτελεσματικότητα των επιφανειακών πηνίων. Επομένως, η ποιότητα της

¹¹² Malva M, Chandra S, Garcia A et al (2014) Impedance-based outflow boundary conditions for human carotid haemodynamics. *Comput Methods Biomech Biomed Eng* 17(11):1248–1260.

¹¹³ Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, Shimakawa A et al (2006) Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J Magn Reson Imaging* 23(5):691–698.

¹¹⁴ Koktzoglou I, Chung YC, Mani V, Carroll TJ et al (2006) Multislice dark-blood carotid artery wall imaging a 1.5 T and 3.0 T comparison. *J Magn Reson Imaging* 23(5):699–705.

¹¹⁵ Faro SH, Vinitzki S, Ortega HV, Mohamed FB et al (1996) Carotid magnetic resonance angiography: improved image quality with dual 3-inch surface coils. *Neuroradiology* 38(5):403–408.

¹¹⁶ Hayes CE, Mathis CM, Yuan C (1996) Surface coil phased arrays for high-resolution imaging of the carotid arteries. *J Magn Reson Imaging* 6(1):109–112.

εικόνας εξαρτάται τόσο από το υλικό όσο και από την τεχνική εξειδίκευση στη χρήση αυτού του εξοπλισμού.

Χαρακτηρισμός πλακών

Όπως περιγράφεται από τους Glagov et al.¹¹⁷, οι μορφολογικές αλλαγές της αθηρογένεσης ξεκινούν με μια διεύρυνση του αυλού του αγγείου. Όπως ταυτοποιήθηκε αρχικά με τα παθολογικά ευρήματα και αργότερα με τη μαγνητική τομογραφία,¹¹⁸ η αρτηρία υφίσταται αντισταθμιστική διαστολή με έκκεντροανασχηματισμό πριν από την περαιτέρω απόθεση πλάκας προκαλώντας καταστροφή του αυλού.

Ο προσδιορισμός των συστατικών της πλάκας, περιλαμβανομένης της παρουσίας ή της απουσίας ενός λιπιδικού πυρήνα, τουινώδους καλύμματος, των συστατικών του ινώδους ιστού καθώς επίσης και της ελαστικότητας μπορεί να επιτευχθεί μεταβάλλοντας τις παραμέτρους απεικόνισης. Οι μέλετες με βάση τη ροή, την μείωση του T1 χρόνου πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, τις ακολουθίες T2 καθώς και την απεικόνιση πυκνότητας πρωτονίων χρησιμοποιούνται συστηματικά στην αξιολόγηση της καρωτίδας.¹¹⁹¹²⁰¹²¹ Οι ακολουθίες με καταστολή του σήματος του λιπώδους ιστού με βάση τον T1 χρόνο αξιολογούν καλύτερα την αιμορραγία εντός της πλάκας, εκμεταλλευόμενοι τη μεθαιμοσφαιρίνη που συνεπάγεται τον περιορισμό του T1.¹²²¹²³¹²⁴¹²⁵¹²⁶ Ο πίνακας 1 παρέχει μια επισκόπηση των τυπικού πρωτοκόλλου

¹¹⁷ Glagov S, et al., (1987), ό.π.

¹¹⁸ Astor BC, Sharrett AR, Coresh J, Chambless LE et al (2010) Remodeling of carotid arteries detected with MR imaging: atherosclerosis risk in communities carotid MRI study. *Radiology* 256(3):879–886.

¹¹⁹ Watanabe Y, Nagayama M (2010) MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology* 52(4):253–274

¹²⁰ Bitar R, Moody AR, Symons S, Leung G et al (2010) Carotid atherosclerotic calcification does not result in high signal intensity in MR imaging of intraplaque hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(8):1403–1407.

¹²¹ Wasserman BA, Smith WI, Trout HH 3rd et al (2002) Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MRI imaging—initial results. *Radiology* 223(2):566–573

¹²² Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL et al (2003) Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 107(24):3047–3052.

¹²³ Bitar R, Moody AR, Leung G, Symons S et al (2008) In vivo 3D high-spatial-resolution MR imaging of intraplaque hemorrhage. *Radiology* 249(1):259–267.

¹²⁴ Moody AR (2003) Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost* 1(7):1403–1409.

απεικόνισης καρωτίδων με MRI ενώ στον πίνακα 2 γίνεται αναφορά στην ένταση του σήματος των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας στους διαφορετικούς μηχανισμούς αντίθεσης MRI

Οι παράμετροι που περιγράφονται στον Πίνακα 2 μελετήθηκαν εκτεταμένα και συσχετίστηκαν με την ιστοπαθολογία.^{127,128}

Table 1. 1.5-T magnetic resonance carotid plaque imaging protocol

Parameter	T1W (pre- and post-CE)	PDW	T2W	3D TOF
Technique	2D FSE, QIR	2D FSE, DIR	2D FSE, DIR	3D GRE
TR, ms	800	2400	3000	23
Effective TE, ms	11	8.9	50	3
ETL	10	12	12	—
Ti, ms	500	260	230	—
NEX	2	2	2	2
FOV, mm	160 × 120	160 × 120	160 × 120	160 × 120
Matrix	256 × 256	256 × 256	256 × 256	256 × 256
Coverage, slices	12	16	12	56
Slice thickness, mm	2	2	2	1
Interslice spacing, mm	0	0	0	0
Scan time, min	8	3	4	3

2D—two-dimensional; 3D—three-dimensional; CE—contrast-enhanced; DIR—double inversion recovery; ETL—echo train length; FOV—field of view; FSE—fast spin echo; GRE—gradient echo; NEX—number of excitations; PDW—proton density-weighted; QIR—quadruple inversion recovery; T1W—T1-weighted; T2W—T2-weighted; TE—echo time; Ti—inversion time; TOF—time of flight; TR—repeat time.

Πίνακας 1: Επισκόπηση τυπικού πρωτοκόλλου απεικόνισης καρωτίδων με MRI.

¹²⁵ Cappendijk VC, Heeneman S, Kessels AG, Cleutjens KB et al (2008) Comparison of single-sequence T1w TFE MRI with multisequence MRI for the quantification of lipid-rich necrotic core in atherosclerotic plaque. *J Magn Reson Imaging* 27(6): 1347–1355.

¹²⁶ Zhao X, Underhill HR, Yuan C, Oikawa M et al (2010) Minimization of MR contrast weightings for the comprehensive evaluation of carotid atherosclerotic disease. *Invest Radiol* 45(1):36–41.

¹²⁷ Fabiano S, Mancino S, Stefanini M, Chinocchi M et al (2008) High-resolution multicontrast-weighted MR imaging from human carotid endarterectomy specimens to assess carotid plaque components. *Eur Radiol* 18(12):2912–2921.

¹²⁸ Meletta R, Borel N, Stolzmann P et al. (2015) Ex vivo differential phase contrast and magnetic resonance imaging for characterization of human carotid atherosclerotic plaques. *Int J Cardiovasc Imaging* Jul 16. [Epub ahead of print].

	T1 pre	T1 post	T2	PD	TOF
Lipid core	Iso/high	Low		Low	Low
Fibrous cap	Iso	Iso	Mixed	Mixed	Low
Fibrous tissue	Iso/high	v. high	Iso/high	Iso/high	Low
Hemorrhage	v. high		Variable	Variable	Variable
Calcification	Low	Low	Low	Low	Low

Πίνακας 2: ένταση του σήματος των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας στους διαφορετικούς μηχανισμούς αντίθεσης MRI.

Iso.Ισης έντασης σήμα με παρακείμενους μύες.

Ανάλογα με τις παραμέτρους απεικόνισης, ο καρδιακός συγχρονισμός μπορεί να μην είναι πλέον απαραίτητος.¹²⁹ Ωστόσο, αυτές οι τεχνικές καρδιακού συγχρονισμού της ακολουθίας επέκτειναν τον συνολικό χρόνο εξέτασης, με αποτέλεσμα να διακυβεύουν την άνεση του ασθενούς. Πιο πρόσφατα, οι τεχνικές κορεσμού εισόδου και εξόδου έχουν ενσωματωθεί σε τεχνικές μαύρου αίματος, επιτρέποντας την απόκτηση δεδομένων χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα της εικόνας.¹³⁰

Οι παράγοντες αντίθεσης μπορούν να ενισχύσουν τον χαρακτηρισμό του αρτηριακού αυλού και του καρωτιδικού τοιχώματος. Η αγγειογραφία MR με βελτιωμένη δυνατότητα αντίθεσης ενισχύει την ακρίβεια της αξιολόγησης σημαντικού βαθμού στένωσης μέσω της Time of Flight Μαγνητικής Αγγειογραφίας 3D.¹³¹ Η καθυστερημένη λήψη μετά την χρήση σκιαγραφικού παρέχει βελτιωμένη απεικόνιση των χαρακτηριστικών της πλάκας και ενισχύει περιοχές που συνδέονται με εστίες νεοαγγείωσης και φλεγμονές στους ιστούς. Η φλεγμονή απεικονίζεται ακόμη καλύτερα με μικρά υπερπαραμαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO).

¹²⁹ Steinman DA, Rutt BK (1998) On the nature and reduction of plaque-mimicking flow artifacts in black blood MRI of the carotid bifurcation. *Magn Reson Med* 39:635–641.

¹³⁰ Venkatesh M, Itskovich VV, Aguiar SH, Mizsei G et al (2005) Comparison of gated and nongated fast multislice black-blood carotid imaging using rapid extended coverage and inflow/outflow saturation techniques. *J Magn Reson Imaging* 22:628–633.

¹³¹ Platzeck I, Sieron D, Wiggermann P, Laniado M (2014) Carotid artery stenosis: comparison of 3D time-of-flight MR angiography and contrast-enhanced MR angiography at 3T. *Radiol Res Pract* 2014:508715.

Αυτό το υλικό φαγοκυτταρώνεται από μακροφάγα και η επακόλουθη συσσώρευση εντός των φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να ανιχνευθεί ως πτώση σήματος σε T2-σταθμισμένες ακολουθίες.¹³² Αυτά τα σωματίδια χρησιμοποιούνται για να διακρίνουν τα φλεγμονώδη συστατικά της αθηρωματικής πλάκας.¹³³

Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι η ανίχνευση του ενδοαυλικού θρόμβου. Στην περίπτωση οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, χρησιμοποιήθηκε τεχνική μαγνητικής επιδεκτικότητας για τον εντοπισμό του ενδο-αρτηριακού θρόμβου,¹³⁴ επιδεικνύοντας βελτιωμένη ευαισθησία για την ανίχνευση ενδοαυλικής νόσου σε σύγκριση με την Time of flight Μαγνητική Αγγειογραφία¹³⁵ και την απεικόνιση με χρήση σκιαγραφικού.¹³⁶

Μετρήσεις ροής

Οι μελέτες έδειξαν ότι η αθηρωματική πλάκα αναπτύσσεται κυρίως δίπλα στους διαχασμούς και τις κύριες διακλαδώσεις μέσα σε οποιοδήποτε αρτηριακό δίκτυο.¹³⁷ Επιπρόσθετα διαταραχή της γεωμετρίας μεταβάλλει τη δυναμική ροής και συμβάλλει στην αποκόλληση της αθηρωματικής πλάκας.¹³⁸ Η μαγνητική τομογραφία επιτρέπει τον πλήρη χαρακτηρισμό της μορφολογίας του καρωτιδικού βολβού, συμπεριλαμβανομένης της διαμέτρου του αυλού, του πάχους τοιχώματος και της μορφολογίας του αγγείου.¹³⁹ Εντός του καρωτιδικού διαχασμού, δημιουργείται στροβιλώδης ροή και αυξημένη διατμητική τάση, που θεωρητικά ενισχύει την αθηρογένεση. Η διατμητική τάση του τοιχώματος εκτιμήθηκε μέσω του

¹³² Metz S, Beer AJ, Settles M, Pelisek J et al (2011) Characterization of carotid artery plaques with USPIO-enhanced MRI: assessment of inflammation and vascularity as in vivo imaging biomarkers for plaque vulnerability. *Int J Cardiovasc Imaging* 27(6):901–912.

¹³³ Howarth SPS, Tang TY, Trivedi R, Weerakkody R et al (2009) Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: a comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Radiol* 70:555–560.

¹³⁴ Luo S, Yang L, Wang L (2014) Comparison of susceptibility-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the detection of penumbra in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2014.07.002.[Epub ahead of print].

¹³⁵ Radbruch A, Mucke J, Schweser F, Deistung A et al (2013) Comparison of susceptibility weighted imaging and TOF-angiography of the detection of thrombi in acute stroke. *PLoS One* 8(5):e63459.

¹³⁶ Park MG, Yoon CH, Baik SK, Park KP (2015) Susceptibility vessel sign for intra-arterial thrombus in acute posterior cerebral artery infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24(6):1229–1234.

¹³⁷ Glagov S, et al., (1988), ό.π.

¹³⁸ Hingwala D, Kesavadas C, Sylaja P, Thomas B et al (2013) Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: going beyond stenosis. *Indian J Radiol Imaging* 23(1):26–34.

¹³⁹ Bijari PB, Wasserman BA, Steinman DA (2014) Carotid bifurcation geometry is an independent predictor of early wall thickening at the carotid bulb. *Stroke* 45(2):473–478.

συνδυασμού μαγνητικής αγγειογραφίας αντίθεσης φάσης (phasecontrastangiography) και τεχνικών υπολογισμού δυναμικών ροών που ενσωματώνουν πληροφορίες σχετικά με τη γεωμετρία του αγγείου και τις μετρήσεις της ροής.¹⁴⁰

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω για την εκτίμηση σύνθετων μοτίβων ροής. Πρώιμες μελέτες¹⁴¹ ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών ακολουθιών στην απεικόνιση της ροής υπό διάφορες συνθήκες. Η κινηματική απεικόνιση σε τελοσυστολική φάση είναι μια τεχνική που απεικονίζει με τον καλύτερο τρόπο τον αυλό υπό συνθήκες ανύπαρκτης ή αργής ροής. Η τεχνική Timeofflight παράγει καλής ποιότητας εικόνες, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει μέτρια ταχύτητα αίματος και όχι υπερβολική διασπορά φάσης από ταχεία ή κανονική ροή.

Μια άλλη εφαρμογή της MRI αγγειογραφίας είναι η ποσοτική αξιολόγηση του αγγειακού τοιχώματος και η σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας που θα χρησιμοποιηθούν για αιμοδυναμική ανάλυση.¹⁴² Η ρήξη του ινώδους χιτώνα της αθηρωματικής πλάκας συμβαίνει όταν δεν αντιστέκεται στην πίεση και στην διατμητική τάση.¹⁴³ O Li et al απέδειξαν ότι οι μέσες μέγιστες τάσεις ήταν υψηλότερες στις συμπτωματικές πλάκες σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές.¹⁴⁴

Οι Tang D et al έχουν αναπτύξει ένα τρισδιάστατο μοντέλο ανάλυσης τάσης του αγγειακού τοιχώματος που βασίζεται σε δεδομένα MRA και δείχνει ότι οι LRNCs που καλύπτονται από λεπτό κάλυμμα συσχετίζονται τόσο με ακραία μέγιστα όσο και με ελάχιστα (συμπίεση όταν είναι αρνητική) επίπεδα τάσης προσθέτοντας ότι το ινώδες κάλυμμα είναι ένας δείκτης ευπαθούς πλάκας.¹⁴⁵ Επιπλέον, πολύ πρόσφατα, οι Tang TY et al έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βιομηχανικής τάσης και της φλεγμονής που εντοπίζεται από USPIOMR εντός της καρωτιδικής πλάκας, γνωστοί

¹⁴⁰ Cibis M, Potters WV, Gijzen FJ, Marquering H et al (2014) Wall shear stress calculations based on 3D cine phase contrast MRI and computational fluid dynamics: a comparison study of healthy carotid arteries. *NMR Biomed* 27(7):826–834.

¹⁴¹ Zavodni AE, Emery DJ, Wilman AH (2005) Performance of steady-state free precession for imaging carotid artery disease. *J Mag Reson Imaging* 21:86–90.

¹⁴² Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture: Progress, problems, and new frontiers. *Ann Biomed Eng* 2002; 30: 524 – 536.

¹⁴³ Li ZY, Gillard JH. Simulation of the Interaction between blood flow and atherosclerotic plaque. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 1: 1699 – 1702.

¹⁴⁴ Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, U-King-Im JM, Graves MJ, Brown A, et al. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI. *J Biomech* 2006; 39: 2611 – 2622.

¹⁴⁵ Tang D, Yang C, Zheng J, Woodard PK, Sicard GA, Saffitz JE, et al. 3D MRI-based multicomponent FSI models for atherosclerotic plaques. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 947 – 960.

παράγοντες κινδύνου ευπάθειας στην πλάκα.¹⁴⁶ Αυτό υπογραμμίζει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ φυσιολογικών διεργασιών και βιο-μηχανικών μηχανισμών στην ανάπτυξη καρωτιδικών πλακών. Στη μελέτη τους χρησιμοποίησαν μαγνητική τομογραφία για να εντοπιστεί ένα ινώδες κάλυμμα υπό ρήξη σε μια περιοχή υψηλής τάσης του τοιχώματος, οι Groen et al παρέχουν περαιτέρω στοιχεία ότι η ρήξη της πλάκας μπορεί να συνδεθεί με την τάση ροής.¹⁴⁷ Η ικανότητα της MRI να απεικονίζει διαφορετικά συστατικά πλάκας την καθιστά ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο μέτρησης ροής και ανάλυσης των τάσεων που αναπτύσσονται στην καρωτιδική πλάκα.

Μορφολογικές Μετρήσεις

Οι Underhill et al¹⁴⁸ κατέδειξαν την πρώτη σύγκριση μεταξύ μετρήσεων WallThickness (WT) με MRI και υπέρηχο B-mode (US). Οι συγγραφείς βρήκαν έναν πολύ υψηλό συντελεστή συσχέτισης Pearson ($r = 0,93$, $P < 0,001$) του πάχους μέσου – έσω χιτώνα (IMT) μεταξύ B-mode US και της μαγνητικής τομογραφίας, κάτι που δείχνει ότι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την MRI ως εργαλείο για την αξιολόγηση της αθηρωματικής νόσου.¹⁴⁹ Μία σημαντική διαφορά μεταξύ της μαγνητικής τομογραφίας και του υπερήχου είναι η ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας να μετρήσει ολόκληρη την περιφέρεια του τοιχώματος σε οποιαδήποτε θέση της αρτηρίας.

Μετρήσεις Περιοχής τοιχώματος

Η μαγνητική τομογραφία καρωτίδας μπορεί επίσης να παρέχει ακριβείς μετρήσεις του αρτηριακού τοιχώματος. Σε μια μελέτη με 37 ασθενείς με αθηροσκλήρωση που

¹⁴⁶ Tang TY, Howarth SP, Li ZY, Miller SR, Graves MJ, U-King-Im JM, et al. Correlation of carotid atheromatous plaque inflammation with biomechanical stress: Utility of USPIO enhanced MR imaging and finite element analysis. *Stroke* 2008; 39: 2144 – 2147.

¹⁴⁷ Groen HC, Gijzen FJ, van der Lugt A, Ferguson MS, Hatsukami TS, van der Steen AF, et al. Plaque rupture in the carotid artery is localized at the high shear stress region: A case report. *Stroke* 2007; 38: 2379 – 2381.

¹⁴⁸ Underhill H, Kerwin WS, Hatsukami TS, Yuan C. Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: A comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound. *J Magn Reson Imag* 2005; 21: 809 – 817

¹⁴⁹ Mani V, Aguiar SH, Itskovich VV, Weinschelbaum KB, Postley JE, Wasenda EJ, et al. Carotid black blood MRI burden of atherosclerotic disease assessment correlates with ultrasound intima-media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 529 – 534.

υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδοαρτηριοτομή, οι Luoetal¹⁵⁰ συνέκριναν μέγιστη WAμιας εγκάρσιας τομής, την ελάχιστη περιοχή του αυλού (LA) και όγκο τοιχώματος με inκαι ex vivo MRI. Οι αντιστοιχισμένες in vivo και ex vivo μετρήσεις έδειξαν καλή συμφωνία με συντελεστές συσχέτισης 0,90-0,92. Αυτές οι ακριβείς και αναπαραγώγιμες τεχνικές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση του μεγέθους των αλλοιώσεων και την εξέλιξη της πλάκας ή / και την ύφεσή της.

Χαρακτηριστικά ιστού πλάκας

Η ικανότητα της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας να προσδιορίσει της σύνθεσης πλάκας in vivo καθιστά δυνατή την ταξινόμηση της πλάκας σε κατηγορίες που ορίζονται από το AHA. Οι Cai et al¹⁵¹ τροποποίησαν την ταξινόμηση AHA ειδικά για τη μαγνητική τομογραφία. Στο σχήμα ταξινόμησης τους, οι τύποι I και II της ταξινόμησης AHA συνδυάστηκαν στον τύπο I-II. Η τρέχουσα ανάλυση της μαγνητικής τομογραφίας δεν επιτρέπει τη διαφοροποίηση των διακεκριμένων αφρωδών κυττάρων στον τύπο I και των πολλαπλών αφρωδών κυτταρικών στρωμάτων της λιπαρής ράβδου στον τύπο II. Οι τύποι IV και V στην ταξινόμηση AHA συνδυάστηκαν παρομοίως με τον τύπο IV-V, διότι δεν έχει αποδειχθεί η ικανότητα της MRI να διακρίνει μεταξύ της σύνθεσης πρωτεογλυκάνης του καλύμματος τύπου IV και του πυκνού κολλαγόνου του καλύμματος τύπου V δεν έχει αποδειχθεί ακόμα. Οι τύποι VI, VII και VIII διακρίθηκαν εύκολα στη μαγνητική τομογραφία και παρέμειναν ως ξεχωριστές κατηγορίες. Στη μελέτη τους, 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι προκύπτουσες εικόνες MR υψηλής ανάλυσης και τα επακόλουθα ιστολογικά δείγματα αναθεωρήθηκαν και ταξινομήθηκαν ανεξάρτητα. Συνολικά, η ταξινόμηση που προέκυψε από την MRI και τις ταξινομήσεις AHA έδειξε καλή συμφωνία, με Cohen's $\kappa = 0.74$ και βαρύτητα $\kappa = 0.79$. Το σχήμα 1 είναι ένα παράδειγμα αλλοίωσης τύπου VI.

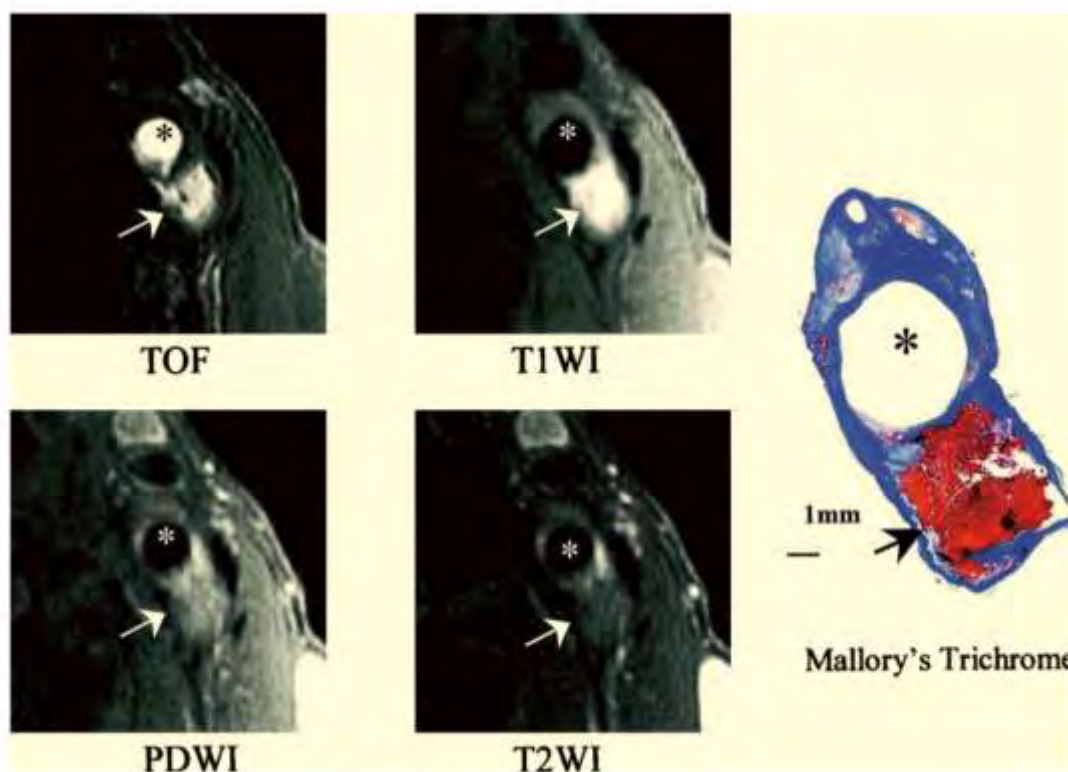
¹⁵⁰ Luo Y, Polissar N, Han C, Yarnykh V, Kerwin WS, Hatsukami TS, et al. Accuracy and uniqueness of three in vivo measurements of atherosclerotic carotid plaque morphology with black blood MRI. *Magn Reson Med* 2003; 50: 75 – 82.

¹⁵¹ Cai JM et al., 2002, ό.π.

Conventional AHA classification	Modified AHA classification for MRI
Type I: initial lesion with foam cells	Type I-II: near-normal wall thickness, no calcification
Type II: fatty streak with multiple foam cell layers	Type III: diffuse intimal thickening or small eccentric plaque with no calcification
Type III: preatheroma with extracellular lipid pools	Type IV-V: plaque with a lipid or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
Type IV: atheroma with a confluent extracellular lipid core	Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus
Type V: fibroatheroma	Type VII: calcified plaque
Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus	Type VIII: fibrotic plaque without lipid core and with possible small calcifications
Type VII: calcified plaque	
Type VIII: fibrotic plaque without lipid core	

AHA—American Heart Association.

Πίνακας 2: Τροποποιημένη Ταξινόμηση του ΑΗΑγια την MRI



Εικόνα 6: Παράδειγμα αλλοιώσεως τύπου VI κοντά στον καρωτιδικό διχασμό σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και αντίστοιχη ιστολογική απεικόνιση (οξεία έως υποξεία μικτή αιμορραγία που ανιχνεύεται με ιστολογική εξέταση). Στις εικόνες MR πολλαπλής αντίθεσης, η οξεία και υποξεία μικτή αιμορραγία έχει υψηλό σήμα(signal intensity-SI) σε αμφότερες τις εικόνες TOF και T1W, iso-SI και ελαφρώς υψηλό SI στις εικόνες PDWI και T2WI (βέλος). *Μονάδα φωτισμού. Αρχική

μεγέθυνση ιστολογίας x 10. SI: ένταση σήματος, T1W:βαρύτητας T1, TOF: Timeofflight.

Ανίχνευση της σύστασης της πλάκας

Η μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να ανιχνεύει συστατικά πλάκας που βρίσκονται κάτω από το ινώδες κάλυμμα από τον μοναδικό συνδυασμό εντάσεων σήματος που εμφανίζονται από κάθε συστατικό σε διαφορετικούς συντελεστές αντίθεσης. Στα αρχικά πειράματα που περιελάμβαναν ex vivo απεικόνιση δειγμάτων ενδαρτηρεκτομής, ανιχνεύθηκαν συστατικά ιστού, συμπεριλαμβανομένης της LRNC, ενδοπλακικής αιμορραγίας και επασβέστωσης (CA), με ευαισθησία και ειδικότητα που κυμαίνονται από 84% έως 100%.¹⁵² Μετάφραση αυτών των ευρημάτων σε in vivo απεικόνιση θα μπορούσε να ταυτοποιηθεί με ευαισθησία 85% και ειδικότητα 92%.¹⁵³

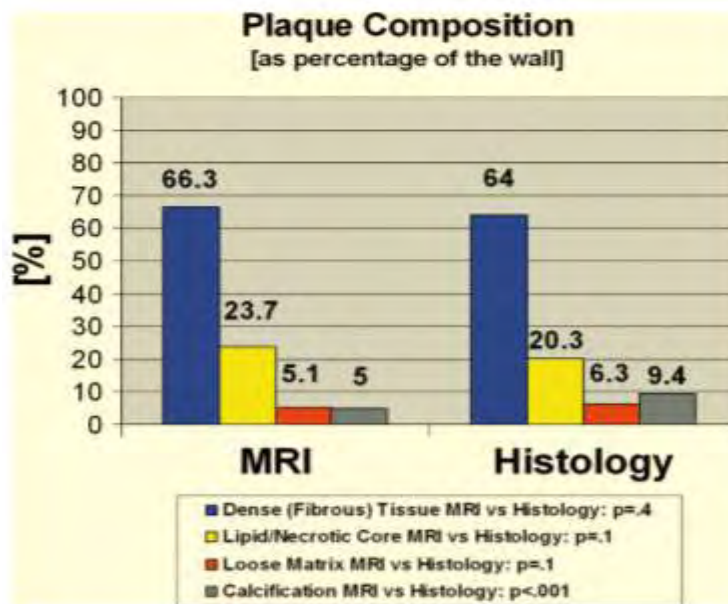
Ποσοτικοποίηση της σύστασης της πλάκας

Οι Saametal¹⁵⁴ κατέδειξαν πρόσφατα την in vivo ικανότητα της MRI να ποσοτικοποιήσει τα κύρια συστατικά της πλάκας συγκρίνοντας τη μέτρηση των συστατικών με τα ιστολογικά ευρήματα. Οι μετρήσεις μαγνητικής τομογραφίας της σύνθεσης της πλάκας ήταν στατιστικά ισοδύναμες με αυτές της ιστολογικής εξέτασης για LRNC, χαλαρή μεσοκυτάρια ουσία και για πυκνό (ινώδη) ιστός. Το CA διέφερε σημαντικά όταν μετρήθηκε σε ποσοστό της WA (9,4 έναντι 5%, $P < 0,001$), πιθανώς λόγω της συρρίκνωσης του CA λιγότερο από τα άλλα συστατικά κατά τη διάρκεια της ιστολογικής επεξεργασίας ή της υποεκτίμησης από τη μαγνητική τομογραφία περιοχών που παρουσιάζουν μειωμένης έντασης σήμα. Η αναπαραγωγικότητα ήταν καλή έως εξαιρετική για όλα τα συστατικά ιστού, με το ICC που κυμαίνονταν από 0,73 έως 0,95 (Σχήμα 2).

¹⁵² Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2756 – 2761.

¹⁵³ Yuan C. et. al., 2001, ό.π.

¹⁵⁴ Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 234 – 239.



Σχήμα 4: Η σύσταση της πλάκας υπολογίζεται ως το ποσοστό της περιοχής του τοιχώματος του αγγείου, υπολογιζόμενη ανά αρτηρία, και στη συνέχεια υπολογίζεται κατά μέσον όρο σε όλες τις αρτηρίες με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και ιστολογικής εξέτασης.

Ενδοπλακική Αιμορραγία

Η in vivo μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να απεικονίσει την καρωτιδική ενδοπλακική αιμορραγία με καλή ευαισθησία και μέτρια έως καλή ειδικότητα.¹⁵⁵¹⁵⁶¹⁵⁷¹⁵⁸ Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η MRI μπορεί να διαφοροποιήσει τις «ηλικίες» αιμορραγίας χρησιμοποιώντας ένα τροποποιημένο κριτήριο για την εγκεφαλική αιμορραγία.¹⁵⁹ Οι συγγραφείς ταξινόμησαν τα 3 στάδια ενδοπλακικής αιμορραγίας: νέο, πρόσφατο και παλιό. Η νέα αιμορραγία (<1 εβδομάδα) αντιστοιχεί στην πρώιμη υποξεία εγκεφαλική αιμορραγία και προκαλεί αύξηση της έντασης του σήματος στις εικόνες T1W / time-of-flight (TOF) και ίση ένταση ή χαμηλότερη στις

¹⁵⁵ Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996; 94: 932 – 938.

¹⁵⁶ Yuan C. et. al., 2001, ό.π.

¹⁵⁷ Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S, Schurink GW, Welten RJ, Kessels AG, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 105 – 110.

¹⁵⁸ Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: A high-resolution MRI study. *Stroke* 2004; 35: 1079 – 1084.

¹⁵⁹ Cappendijk VC. et. al., 2004, ό.π.

εικόνες T2W / PD. Η πρόσφατη αιμορραγία (1-6 εβδομάδες) αντιστοιχεί σε υποξεία εγκεφαλική αιμορραγία και προκαλεί αύξηση στην ένταση του σήματος σε όλες τις εικόνες MRI. Η παλαιά αιμορραγία (> 6 εβδομάδες) αντιστοιχεί σε χρόνιαεγκεφαλική αιμορραγία και προκαλεί χαμηλή έντασησήματοςσε όλους τους συντελεστές αντίθεσης.

Κατάσταση Ινώδους καλύμματος

Αρκετές μελέτες τονίζουν την ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας όχι μόνο να ανιχνεύει την παρουσία ή την απουσία του ινώδους καλύμματος, αλλά και να διαφοροποιεί τους τύπους. Ο Hatsukami et al¹⁶⁰ ήταν ο πρώτος που ανέφεραν τη χρήση μιας τεχνικής απεικόνισης "φωτεινού χρώματος" 3D TOF για να εντοπιστούν τα είδη των ινωδών καλυμμάτων που έχουν υποστεί ρήξη in vivo σε αθηρωματικές καρωτιδικές αρτηρίες. Με τη χρήση προεγχειρητικών εικόνων 22 διαδοχικών ασθενών με ενδοαρτηριοεκτομή, η in vivo κατάσταση του ινώδους καλύμματος χαρακτηρίστηκε με βάση την εμφάνισή του στις εικόνες MR ως ανέπαφη και παχιά, ανέπαφη και λεπτή ή υπό ρήξη. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν υψηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των ευρημάτων MR και της ιστολογικής εξέτασης του ινώδους καλύμματος, με Cohen κ = 0,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,67, 1,00) και βαρύτητας κ = 0,87, με εμφάνισημαύρης περιοχής της αθηρωματικής πλάκας κοντά στον αυλό (juxtaluminalband) που φαίνεται στις εικόνες TOF MR. Μία έρευνα από τους Mitsumori et al¹⁶¹ απέδειξε ότι η MRI έχει in vivo υψηλή ευαισθησία (81%) και ειδικότητα (90%) για την ταυτοποίηση ενός λεπτού ή υπό ρήξη περιβλήματος. Σε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ της in vivo μαγνητικής τομογραφίας έναντι ιστολογικής ανάλυσης οι Trivedi et al.¹⁶² χρησιμοποίησαν εικόνες 2D TOF MR για να αποδείξουν ότι οι ICC μεταξύ των 2 μαγνητικών τομογράφων ήταν 0,94 και 0,88 για την ποσοτικοποίηση των συστατικών ινώδους καλύμματος και των λιπιδικών πυρήνων αντίστοιχα και υπήρχε συμφωνία μεταξύ της MR και της ιστολογικής εξέτασης τόσο του ινώδους καλύμματος όσο και του περιεχομένου του λιπιδικού πυρήνα. Η μέση

¹⁶⁰ Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 959 – 964.

¹⁶¹ Mitsumori LM, et al. (2003), ό.π.

¹⁶² Trivedi RA, U-King-Im J, Graves MJ, Horsley J, Goddard M, Kirkpatrick PJ, et al. Multi-sequence in vivo MRI can quantify fibrous cap and lipid core components in human carotid atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 207 – 213.

διαφορά %για το ινώδες κάλυμμα ήταν 0,75% (\pm 2,86%) και για τον λιπιδικό πυρήνα ήταν 0,86% (\pm 1,76%). Οι Cai et al., χρησιμοποίησαν T1W και T1W με χρήση σκιαγραφικού για να μετρήσουν το ανέπαφο ινώδες κάλυμμα παρουσιάζοντας μια μέτρια έως καλή συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων MR και του ιστολογικού δείγματος: μέγιστο πάχος ($r = 0,78$, $P < 0,001$), μήκος ($r = 0,73$, $P < 0,001$) και εμβαδόν ($r = 0,90$, $P < 0,001$) του ανέπαφου ινώδους καλύμματος.¹⁶³

Η εξέλιξη της πλάκας

Η μη επεμβατική απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα ισχυρή στις διαχρονικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν την ιστορική εξέλιξη της νόσου και τη σύνδεσή της με τα συμπτώματα του ασθενούς ή την ανταπόκριση στα φαρμακευτικά σχήματα. Μια πρόσφατη μελέτη της καρωτιδικής αθηρωμάτωσης δείχνει τον σημαντικό ρόλο της ενδοπλακικής αιμορραγίας στην ρήξη της πλάκας και τα κλινικά συμπτώματα. Οι Takaya et al¹⁶⁴ κατέδειξαν τη χρησιμότητα της MRI υψηλής ανάλυσης σε μια μελέτη συσχέτισης μεταξύ της σύνθεσης της πλάκας και των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που είχαν στένωση 50-79% στην καρωτίδα. Έδειξαν ότι η παρουσία ενός λεπτού ή ραγισμένου ινώδους καλύμματος, ενδοπλακικής αιμορραγίας ή μεγαλύτερης LRNC παρείχε αυξημένο κίνδυνο επακόλουθων ομόπλευρων εγκεφαλικών επεισοδίων σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 38,2 μηνών. Ο κίνδυνος που προκαλείται από το ινώδες κάλυμμα και το LRNC έχει ήδη τεκμηριωθεί, αλλά αυτή η μελέτη δείχνει επίσης ότι η αιμορραγία στο ενδοπλάκες πρέπει να αποτελέσει θέμα έρευνας.

Οι Saam et al¹⁶⁵ κατέδειξαν τις δυνατότητες της *in vivo* μαγνητικής τομογραφίας για να ποσοτικοποιήσουν τις μεταβολές στη μορφολογία των τοιχωμάτων της αθηροσκληρωτικής καρωτιδικής αρτηρίας και να προσδιορίσουν πιθανούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον ρυθμό εξέλιξης στο φορτίο της πλάκας. Σε σύγκριση με τα 68 άτομα στη μελέτη τους, ο μέσος όρος WA αυξήθηκε κατά

¹⁶³ Cai J et al., 2005, ό.π.

¹⁶⁴ Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: A prospective assessment with MRI – initial results. *Stroke* 2006; 37: 818 – 823.

¹⁶⁵ Saam T, Yuan C, Chu B, Takaya N, Underhill H, Cai J, et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2007; 194: e34 – e42.

2,2% ετησίως (P = 0,001) και η μέση τιμή LA μειώθηκε κατά 1,9% ετησίως (P = 0,02). Οι μετρήσεις της θέσης με τη σοβαρότερη ασθένεια, όπως η μέγιστη WA και η ελάχιστη LA, έδειξαν ακόμη μεγαλύτερες μεταβολές (3,2 και -4,3% ετησίως αντίστοιχα), γεγονός που δείχνει ότι η πρόοδος της αθηρωματικής νόσου και η αναδιαμόρφωση βελτιώνονται εστιακά. Δύο παράγοντες σχετίζονταν σημαντικά με μειωμένο ρυθμό εξέλιξης τοιχώματος: θεραπεία με στατίνες (P = 0,01) και μεγαλύτερες αλλοιώσεις, όπως ορίζεται από έναν κανονικοποιημένο δείκτη τοιχώματος (NWI) > 0,64 (P = 0,001). Το NWI ορίζεται ως $WA / (WA + LA)$. Ο ρυθμός εξέλιξης για τη μέση τιμή WA και για το NWI ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερος μεταξύ των ατόμων που δεν έλαβαν στατίνες, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε στατίνη (4,4% έναντι 1,2% ετησίως και 3,6% έναντι 0,8% αντίστοιχα).

Ύφεση πλάκας

Οι επιδράσεις των στατίνων στην προστασία της εξέλιξης της πλάκας έχουν αναφερθεί σε μελέτες στεφανιαίων και καρωτιδικών αρτηριών.¹⁶⁶¹⁶⁷¹⁶⁸ Λόγω της πληροφορίας που παρέχεται από την MRI, είναι επίσης ιδανική για την παρακολούθηση αλλαγών του αγγειακού τοιχώματος υπό θεραπεία. Η απεικόνιση των καρωτίδων με MRI έχει εγκριθεί εκτεταμένα για την ικανότητά της να παρακολουθεί την ύφεση της πλάκας.¹⁶⁹ Ο Corti et al. ήταν οι πρώτοι που ανέδειξαν τη μείωση της πλάκας στην καρωτίδα και την αορτή και την αύξηση του LA μετά από 2 χρόνια μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη.¹⁷⁰ Σε μια μεταγενέστερη έρευνα, επέκτειναν τις παρατηρήσεις τους, σημειώνοντας ότι η εντατική δοσολογία σιμβαστατίνης, σε

¹⁶⁶ Yamada T, Azuma A, Sasaki S, Sawada T, Matsubara H. Randomized evaluation of atorvastatin in patients with coronary heart disease: A serial intravascular ultrasound study. *Circ J* 2007; 71: 1845 – 1850.

¹⁶⁷ Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, Waseda K, Asai K, Wakita Y, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMGCoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J* 2007; 71: 1678 – 1684.

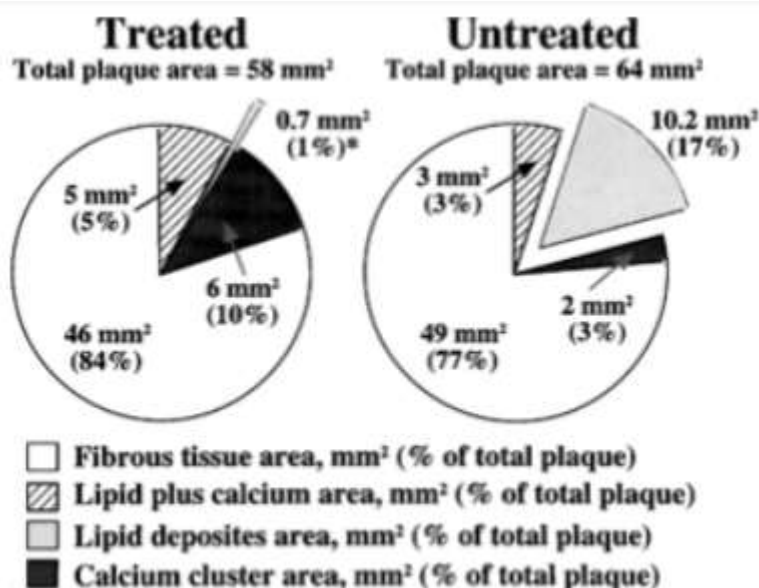
¹⁶⁸ Crouse JR 3rd et al., (2007), ό.π.

¹⁶⁹ Yuan C. et al., 2006, ό.π.

¹⁷⁰ Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249 – 252.

σύγκριση με την παραδοσιακή δοσολογία, δεν είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μεταβολή στο μέγεθος της πλάκας.¹⁷¹

Δύο πρόσφατες κλινικές μελέτες υπογραμμίζουν τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για την ανίχνευση αλλαγών στη σύνθεση του ιστού της πλάκας υπό θεραπεία. Η πρώτη, η Μελέτη Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης (FATS)¹⁷², αφορά 16 ασθενείς: 8 οι οποίοι είχαν λάβει εντατική θεραπεία μείωσης λιπιδίων για 10 χρόνια και 8 που δεν είχαν ποτέ υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα, αλλά έχουν αντίστοιχη ηλικία και την λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και επίπεδα τριγλυκεριδίων. Λήφθηκαν εικόνες MRI και οι ποσοτικές μετρήσεις περιελάμβαναν το εμβαδό της πλάκας, περιοχές ινώδους ιστού και ασβεστίου καθώς επίσης εναπόθεση λιπιδίων. Η μελέτη έδειξε ότι η παρατεταμένη εντατική θεραπεία μείωσης λιπιδίων συνδυάζεται με σημαντικά μειωμένη περιεκτικότητα σε λιπίδια, χαρακτηριστικό της κλινικά σταθερής πλάκας. Το Σχήμα 4 δείχνει τη σύγκριση των συστατικών και της σύνθεσης του ιστού της καρωτιδικής πλάκας από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή έναντι ασθενών χωρίς θεραπεία.



¹⁷¹ Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: Two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884 – 2887.

¹⁷² Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: A case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1623 – 1629.

Σχήμα 6: Σύγκριση των συστατικών και της σύνθεσης του ιστού της καρωτιδικής πλάκας. Οι πλάκες έλαβαν θεραπεία περιείχαν σημαντικά λιγότερα λιπίδια από ότι οι πλάκες χωρίς θεραπεία ($P = 0,01$). Ο ινώδης ιστός, το ασβέστιο και το ασβέστιο μαζί με τα λιπίδια δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ροσουβαστατίνη στο αθήρωμα της καρωτιδικής αρτηρίας: μία δοκιμή απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ORION) ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της ροσουβαστατίνης στον όγκο και στη σύνθεση της καρωτιδικής πλάκας. Η δοκιμή χρησιμοποίησε έναν τομογράφο 1.5T για να απεικονίσει καρωτιδικές αθηροματικές πλάκες κατά την έναρξη και μετά από 24 μήνες θεραπείας. 43 ασθενείς με χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και 16-79% καρωτιδική στένωση τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε χαμηλή (5 mg) είτε υψηλή (40/80 mg) δόση ροσουβαστατίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με ροσουβαστατίνη συσχετίστηκε με μείωση του μεγέθους του LRNC, ενώ το συνολικό βάρος της πλάκας παρέμεινε αμετάβλητο κατά τη διάρκεια των 2 ετών θεραπείας.¹⁷³ Και οι δύο μελέτες υπογράμμισαν τη σημασία της εξέτασης τόσο της μορφολογίας της πλάκας όσο και της σύνθεσης των ιστών προκειμένου να κατανοηθούν πλήρως οι επιδράσεις της θεραπείας στην πρόοδο / ύφεση της αθηρωμάτωσης.

Τεχνικές απεικόνισης

Όσον αφορά λοιπόν την απεικόνιση πλάκας, καταλήξαμε ότι σημαντικές θεωρούνται τρεις πτυχές της μορφολογίας της πλάκας:

- (1) μορφολογία πλακών, όπως το μέγεθος της πλάκας, το πάχος, καμπυλότητα-απόκλιση και κατανομή κατά μήκος του αγγειακού στρώματος.
- (2) σύνθεση ιστού πλακών,
- (3) φλεγμονή της πλάκας.¹⁷⁴

¹⁷³ Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008; 155: 584.e1 – e8.

¹⁷⁴ Yuan C, Kerwin WS, Yarnykh VL, Cai J, Saam T, Chu B, et al. MRI of atherosclerosis in clinical trials. *NMR Biomed* 2006; 19: 636 – 654.

Αυτή η κρίσιμη πληροφορία μπορεί να επιτευχθεί με τεχνικές MRI πολλαπλής αντίθεσης για τη μορφολογία της πλάκας και τα χαρακτηριστικά του ιστού, με χρήση δηλαδή σκιαγραφικού (DCE) και MRI με μικρά υπερπαραμαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO) για τη φλεγμονή της πλάκας.

MRI Πολλαπλής αντίθεσης

Μια τεχνική που έχει καθιερωθεί για τον χαρακτηρισμό της πλάκας είναι η MRI πολλαπλής αντίθεσης σε 1.5 tesla (T), η οποία χρησιμοποιεί διαφορετικούς χρόνους χαλάρωσης για τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό των συστατικών της πλάκας. Η προσέγγιση πολλαπλών αντιθέσεων περιλαμβάνει 3 βασικούς χρόνους χαλάρωσης (T1W, πυκνότητα πρωτονίων (PD), T2W) που μπορούν να ληφθούν με απεικόνιση μαύρου χρώματος και συμπληρωματική απεικόνιση φωτεινού χρώματος (για το ρέον αίμα), αναπαράγοντας αγγειογραφικά δεδομένα.^{175 176 177} Επιπλέον, η χρήση σκιαγραφικού (CE) μπορεί να ποσοτικοποιήσει τη μορφολογία του αγγειακού τοιχώματος και τα συστατικά στοιχεία της πλάκας με εξαιρετική ακρίβεια και αναπαραγωγικότητα.^{178 179} Χρησιμοποιώντας MRI πολλαπλής αντίθεσης μπορούμε να απεικονίσουμε τα βασικά χαρακτηριστικά των καρωτιδικών πλακών, συμπεριλαμβανομένης της διαφοροποίησης της ταξινόμησης της American Heart Association (AHA) για τους τύπους αλλοιώσεων, του πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα (LRNC), της ενδοπλακικής αιμορραγίας, τους ινώδους καλύμματος και άλλων συστατικών της πλάκας, καθώς και το πάχος τοιχώματος αγγείων (WT) και την περιοχή (WA).

MRI με δυναμική μελέτη (dynamic contrast enhanced-DCE)

¹⁷⁵ Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 1368 – 1373.

¹⁷⁶ Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001; 104: 2051 – 2056.

¹⁷⁷ Chu B, Zhao XQ, Saam T, Yarnykh VL, Kerwin WS, Flemming KD, et al. Feasibility of in vivo, multicontrast-weighted MR imaging of carotid atherosclerosis for multicenter studies. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 809 – 817.

¹⁷⁸ Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, Polissar N, Zhang S, Cai J, et al. Contrast enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 62 – 67.

¹⁷⁹ Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Allder S, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 2003; 107: 3047 – 3052.

Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει τη φλεγμονή με την παθογένεση και την αποσταθεροποίηση των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων.¹⁸⁰¹⁸¹¹⁸² Η DCE προσφέρει τη δυνατότητα απεικόνισης βιοδεικτών φλεγμονής της πλάκας. Η απεικόνιση με χρήση σκιαγραφικού (CE) υποδηλώνει την παρουσία αγγειακής παροχής στην πλάκα και την αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα που διευκολύνει την είσοδο του σκιαγραφικού από το πλάσμα αίματος. Επειδή η νεοαγγείωση στην πλάκα και η αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα σχετίζεται με τη φλεγμονή της πλάκας,¹⁸³¹⁸⁴ υποστηρίζεται ότι η ποσοτική μέτρηση της διαπερατότητας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη φλεγμονή.^{185 186} Οι εντάσεις του σήματος που ποικίλουν στο χρόνο μέσα στις πλάκες χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του όγκου του πλάσματος (νρ) και τη σταθερά μεταφοράς του, (Ktrans), σε εξωκυττάριο χώρο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Ktrans συσχετίζεται με ιστολογικούς δείκτες φλεγμονής, υποδεικνύοντας ότι η μέτρηση Ktrans και νρ μέσω της DCE MRI είναι ικανή να απεικονίζει δείκτες φλεγμονής της πλάκας.

USPIOs

Τα σωματίδια USPIO, όταν προσλαμβάνονται από μακροφάγα παράγουν σήματα ορατά στις αλληλουχίες T1W, T2W και T2 * W.¹⁸⁷ Έτσι, η ενισχυμένη με USPIO MRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τον βαθμό της φλεγμονής της πλάκας. Οι Tang et al¹⁸⁸ χρησιμοποίησαν την MRI καρωτίδας ενισχυμένης με USPIO

¹⁸⁰ Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233 – 241

¹⁸¹ Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 126.

¹⁸² O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672 – 682.

¹⁸³ de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: A prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 1999; 41: 443 – 449.

¹⁸⁴ O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 945 – 951.

¹⁸⁵ Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami TS. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med* 2008; 59: 507 – 514.

¹⁸⁶ Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology* 2006; 241: 459 – 468.

¹⁸⁷ Tang T, Howarth SPS, Miller SR, Trivedi R, Graves MJ, King-Im JU, et al. Assessment of inflammatory burden contralateral to the symptomatic carotid stenosis using high-resolution ultrasmall, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Stroke* 2006; 37: 2266 – 2270.

¹⁸⁸ Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, U-Kingim J, et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study: Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2039 – 2050.

για να αξιολογήσουν τις επιδράσεις ατορβαστατίνης χαμηλής δόσης (10 mg) και υψηλής δόσης (80 mg) στην φλεγμονή της καρωτιδικής πλάκας. Επέλεξαν τυχαία 47 ασθενείς με στένωση καρωτίδας > 40% και οι οποίοι εμφάνισαν ενδοπλασματική συσσώρευση USPIO στην MRI είτε με 10 ή 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως για 12 εβδομάδες. Η επιθετική θεραπεία μείωσης των λιπιδίων σε περίοδο 3 μηνών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της φλεγμονής με USPIO.

1.5T έναντι 3.0T MRI

Παρόλο που οι περισσότερες από τις τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας καρωτίδας αναπτύχθηκαν για σαρωτές 1.5T, η νέα γενιά 3T MRI χρησιμοποιείται επί του παρόντος στο κλινικό περιβάλλον. Η μαγνητική τομογραφία στα 3T αναδεικνύει σημαντική βελτίωση στην αναλογία σήματος προς θόρυβο (SNR), στην αναλογία αντίθεσης προς θόρυβο (CNR) και την ποιότητα της εικόνας σε σύγκριση με το 1,5T.^{189,190} Η 3T MRI μπορεί να μειώσει το χρόνο σάρωσης και να αυξήσει την χωρική ανάλυση.¹⁹¹ Ο μικρότερος χρόνος σάρωσης θα επιτρέψει την ευρεία χρήση της MRI στην καρωτιδική πλάκα στην κλινική πράξη. Η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση των συστατικών της πλάκας, καθώς και η μορφολογία του τοιχώματος του αγγείου, αποδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τομογράφων 1.5T και 3T.^{192, 193, 194}

¹⁸⁹ Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, Shimakawa A, Takaya N, Nguyen PK, et al. Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: Comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 691 – 698.

¹⁹⁰ Underhill HR, et al. (2008), ό.π.

¹⁹¹ Yarnykh VL. Et al., 2006, ό.π.

¹⁹² Underhill HR, et al. (2008), ό.π.

¹⁹³ Underhill HR, Yuan C, Terry JG, Chen H, Espeland MA, Hatsukami TS, et al. Differences in carotid arterial morphology and composition between individuals with and without obstructive coronary artery disease: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 31.

¹⁹⁴ Kerwin WS, Liu F, Yarnykh V, Underhill H, Oikawa M, Yu W, et al. Signal features of the atherosclerotic plaque at 3.0 Tesla versus 1.5 Tesla: Impact on automatic classification. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 987 – 995.

6.Σύγκριση US και MRI απεικόνισης της Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων

Ενδεικτική ήταν η έρευνα των Daisuke Arai, Susumu Yamaguchietal., (2011) καθώς σκοπός της ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων υπερήχου της καρωτίδας (καρωτιδικός US), της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού «μαύρου αίματος» (BlackBlood) MRI και των ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Διερεύνησαν συνολικά 25 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CEA από τον Νοέμβριο του 2008 έως τον Ιούνιο του 2010 στο Ιατρικό Κέντρο του Κιότο. Εξέτασαν την καρωτιδική πλάκα σε 17 ασθενείς τόσο με καρωτιδικό US και BB-MRI, 7 ασθενείς με καρωτιδικό US και 1 ασθενή με BB-MRI. Η ηχογένεια της πλάκας αξιολογήθηκε ποιοτικά ως χαμηλή, ενδιάμεση ή υψηλή και η ένταση σήματος MR της καρωτιδικής πλάκας ταξινομήθηκε ως χαμηλή ή υψηλή σε σύγκριση με την ένταση του ομόπλευρου στερνοκλειδομαστοειδούς μυός. Τα δείγματα πλάκας ταξινομήθηκαν μακροσκοπικά και παθοφυσιολογικά σε μαλακή ή σκληρή πλάκα.

Κατά γενικό κανόνα, οι υποηχοϊκές πλάκες στον καρωτιδικό US είναι μαλακές, ενώ οι υπερηχογενείς πλάκες είναι σκληρές λόγω της υψηλότερης περιεκτικότητας σε ινώδη ιστό και επασβέστωσης. Τα αποτελέσματά της έρευνας ήταν σύμφωνα με αυτή την υπόθεση. Εάν η πλάκα απεικονιστεί με ενδιάμεση ηχογένεια στον US, περίπου το 30% ήταν ιστολογικά σκληρό υλικό. Η ενδιάμεση ηχογένεια μπορεί να επηρεαστεί από την υποκειμενική αξιολόγηση του εξεταστή. Αυτός είναι ο περιορισμός της ποιοτικής αξιολόγησης στον καρωτιδικό US.

Η BB-MRI θεωρήθηκε χρήσιμη στη διάγνωση της χημικής σύνθεσης και των φυσικών ιδιοτήτων του ιστού στην καρωτιδική αρτηρία. Είναι δυνατόν να αξιολογηθούν αντικειμενικά τα χαρακτηριστικά των καρωτιδικών πλακών χρησιμοποιώντας την ένταση σήματος MR. Οι αλληλουχίες βαρύτητας T1 χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανίχνευση της ενδοπλακικής αιμορραγίας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα στον περιορισμό του T1 και αντίστοιχα προκαλεί υψηλή ένταση σήματος στις εικόνες MR βαρύτητας T1. Η αιμορραγία στις αθηρωματικές πλάκες πιστεύεται ότι είναι ένα κρίσιμο γεγονός στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης εξαιτίας της εναπόθεσης ελεύθερης χοληστερόλης, διείσδυσης μακροφάγων και μεγέθυνσης του νεκρωτικού πυρήνα που προκαλείται από τη συσσώρευση μεμβρανών ερυθροκυττάρων μέσα σε μια αθηροσκληρωτική πλάκα. Ως

εκ τούτου, η ενδοπλακική αιμορραγία είναι ένας κίνδυνος αποσταθεροποίησης της πλάκας.¹⁹⁵ Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η υψηλή ένταση στο T1WI δείχνει αξιόπιστα την μαλακή πλάκα.¹⁹⁶¹⁹⁷¹⁹⁸¹⁹⁹

Επίσης οι πλάκες με υψηλής έντασης T1WI φαίνεται να είναι ιστολογικά μαλακές. Η διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση μαλακής πλάκας στη BB-MRI ήταν καλύτερη από τον καρωτιδικό US. Η στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας είναι σημαντική αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου και μπορεί να προκαλέσει το 10-20% όλων των περιπτώσεων ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν την επίδραση τόσο της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής όσο και της τοποθέτησης stent καρωτίδας στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με στένωση της καρωτίδας.^{200 201 202 203 204}. Ωστόσο, με την παρουσία μαλακής πλάκας, συνιστάται η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Επομένως, η προεγχειρητική αξιολόγηση της μορφολογίας της καρωτιδικής πλάκας είναι σημαντική.

¹⁹⁵ Kolodgie FD, Gold HK (2003) Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316–2325.

¹⁹⁶ Rothwell PM, Eliasziw M (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915–924.

¹⁹⁷ Saam T, Hatsukami TS (2007) The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology* 244:64–77.

¹⁹⁸ Touze E, Toussaint JF (2007) Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 38:1812–1819.

¹⁹⁹ Yoshida K (2008) Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaque with use of black-blood MR imaging. *Am J Neuroradiol* 29:868–874.

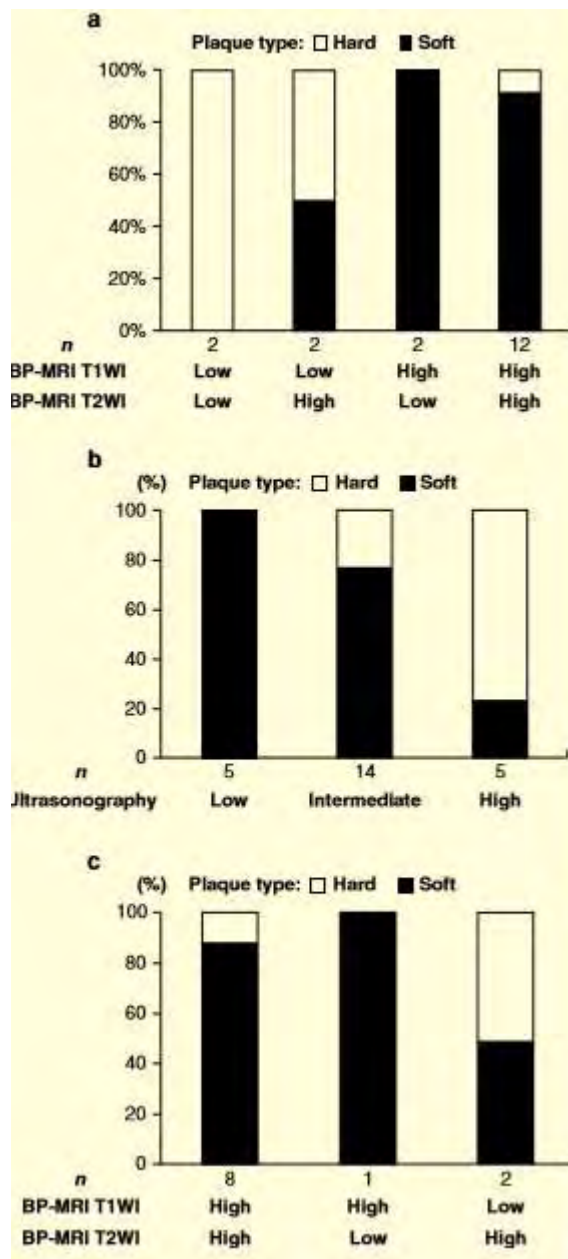
²⁰⁰ Ederle J, Dobson J (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 375:985–997.

²⁰¹ Halliday A, Mansfield A (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 363:1491–1502

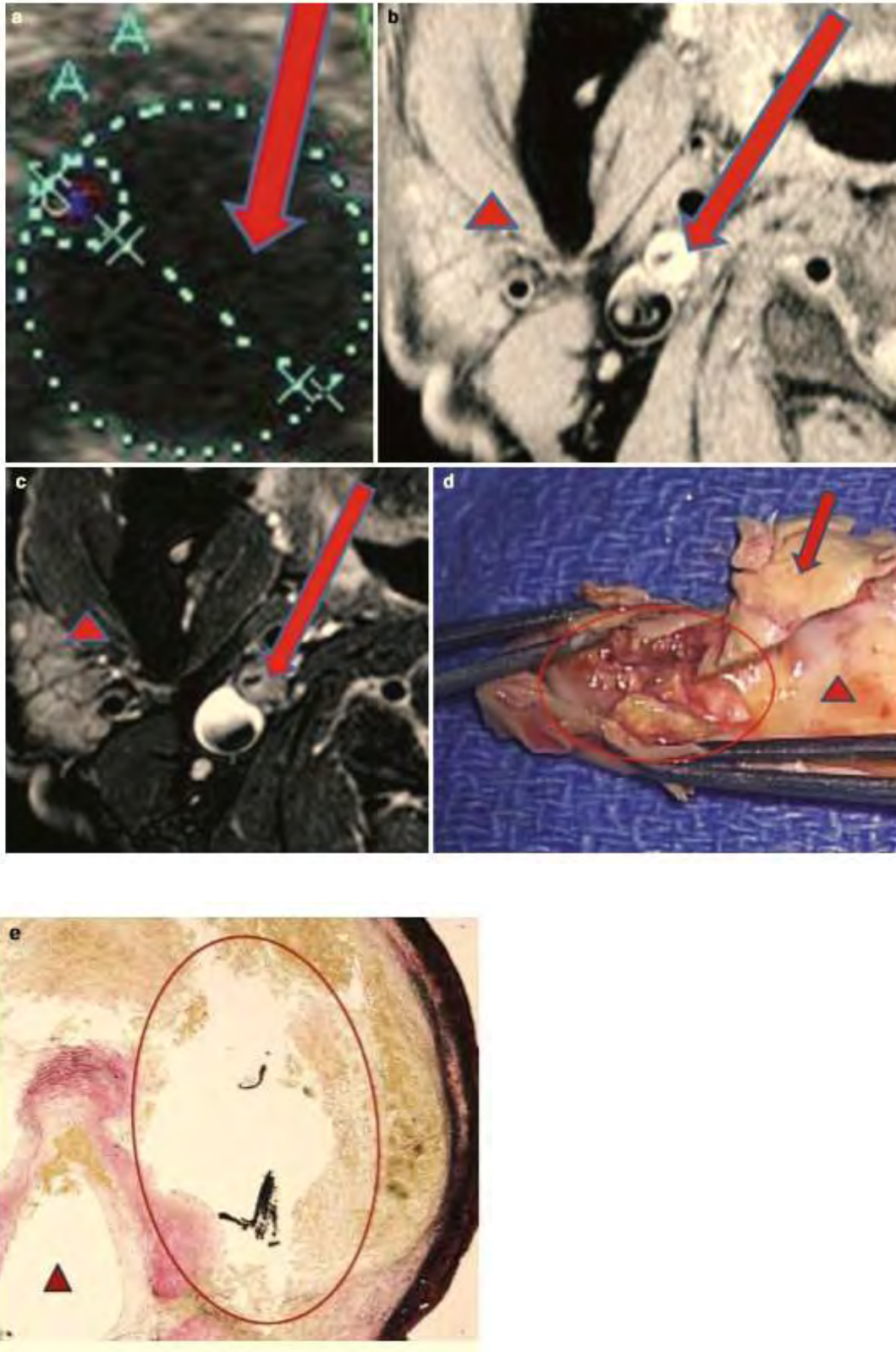
²⁰² Mas JL, Chatellier G (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660–1671

²⁰³ Ringleb PA, Allenberg J (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 36:1239–1247.

²⁰⁴ Yadav JS, Wholey MH (2004) Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351:1493–1501.



Σχήμα 6: Σύγκριση των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας με βάση την προεγχειρητική εξέταση και τα ιστολογικά ευρήματα. (α) Σύγκριση μαγνητικής τομογραφίας μαύρου αίματος και ιστολογικών ευρημάτων (n = 18). Το μαύρο πλαίσιο δείχνει το ποσοστό της μαλακής πλάκας (β) Σύγκριση χαρακτηριστικών βάσει υπερήχου και ιστολογικών ευρημάτων (n = 24). Το μαύρο πλαίσιο δείχνει το ποσοστό της μαλακής πλάκας σε κάθε υπερηχογραφικό εύρημα. (γ) Σύγκριση μεταξύ μαγνητικής τομογραφίας μαύρου αίματος και ιστολογικών ευρημάτων αυτών των πλακών με ενδιάμεσα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά (n = 11). Το μαύρο πλαίσιο δείχνει το ποσοστό της μαλακής πλάκας σε κάθε εύρημα μαγνητικής τομογραφίας.



Εικόνα 7: U/S, μαγνητική τομογραφία και ιστολογικές εικόνες μιας τυπικής μαλακής πλάκας. (a) Εικόνα υπερήχου της καρωτιδικής πλάκας. Το κόκκινο βέλος δείχνει χαμηλής ηχογένειας πλάκα στη δεξιά έσω καρωτίδα. (b) εγκάρσια εικόνα T1 της

δεξιάς εσωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας. Το κόκκινο βέλος δείχνει πλάκα υψηλής έντασης. (c) εγκάρσια T2-σταθμισμένη εικόνα της δεξιάς έσω καρωτίδας. Το κόκκινο βέλος δείχνει πλάκα υψηλής έντασης. Η μύτη του κόκκινου βέλους δείχνει το δεξιό στερνοκλειδομαστοειδή μυ. (d) Μακροσκοπική εικόνα ενός δείγματος που αφαιρείται κατά τη διάρκεια της CEA. Ο κόκκινος κύκλος δείχνει μαλακή πλάκα, το κόκκινο βέλος δείχνει τη δεξιά εξωτερική καρωτιδική αρτηρία και η μύτη του κόκκινου βέλους δείχνει τη δεξιά κοινή καρωτιδική αρτηρία. (e) Η ιστοπαθολογική εύρεση της καρωτιδικής πλάκας που ελήφθη κατά τη διάρκεια της CEA (χρώση ElasticanGieson, X 40) υποδεικνύει έναν λιπιδικό πυρήνα (κόκκινος κύκλος). Το κόκκινο βέλος δείχνει το δεξιό αυλό.

Μία ακόμη σχετική έρευνα των Yuji Watanabe και Masako Nagayama et al. (2008) με τίτλο: «Characterization of Atherosclerotic Plaque of Carotid Arteries With Histopathological Correlation: Vascular Wall MRImaging vs. Color Doppler Ultrasonography (US)» είχε ως σκοπό να διερευνηθεί κατά πόσο η μαγνητική τομογραφία θα διαφοροποιούσε τη μαλακή πλάκα σε κίνδυνο υποτροπής από τη συμπαγή ινώδη πλάκα με την ταυτοποίηση των υγρών συστατικών με μεγαλύτερη ακρίβεια από την έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler (US).

Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 54 καρωτιδικές αρτηρίες σε 54 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Η μαγνητική τομογραφία διεξήχθη με τη χρήση αλληλουχιών TSE T1 και T2 μαύρου αίματος. Συνολικά 68 μεγάλα τμήματα των 54 καρωτιδικών πλακών ομαδοποιήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες MR με βάση το δείκτη έντασης σήματος(signalintensityindex-SII). Τα κριτήρια MR που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ευπάθειας της πλάκας ήταν: μαλακή πλάκα σε κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένου ενός τμήματος υγρού συστατικού (κατηγορία A ή B), στερεάς ινώδους πλάκας (κατηγορία C ή D). Τα ευρήματα MR και US συγκρίθηκαν με ιστοπαθολογικά ευρήματα δειγμάτων ενδαρτηρεκτομής.

Οι κατηγορίες μαγνητικής τομογραφίας που βασίζονται σε συνδυασμό των SII των T1 και T2 εικόνων φαίνεται ότι έχουν μεγάλη δυνατότητα να διαφοροποιούν με ακρίβεια τα υγρά από στερεά συστατικά. Επίσης, η συσχέτισήταν πολύ υψηλή μεταξύ κάθε κατηγορίας MR των τμημάτων πλάκας και του αντίστοιχου ιστολογικού τύπου:

Contents of Plaque Segments by MRI Category vs. Histology

Histological tissue type	MR categories				P value
	A	B	C	D	
Liquid components (N = 28)	8	19	1	0	<0.001
Lipid core (N = 6)	6	0	0	0	<0.001
Hemorrhage-related (N = 22)	2	19	1	0	<0.001
Solid components (N = 40)	0	2	34	4	<0.001
Fibrous tissue (N = 35)	0	2	33	0	<0.001
Calcification (N = 5)	0	0	1	4	<0.001

Πίνακας 3: Σύγκριση ευρημάτων συστατικών της πλάκας MRI vs Ιστολογία.

Αν και η οπτική εκτίμηση της αθηρωματικής πλάκας έχει χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσει τα συστατικά της σε σχέση με γειτονικούς μύες ως πρότυπο αναφοράς^{205 206 207 208} δεν θα ήταν ακριβής η ταυτοποίηση των υγρών συστατικών μόνο με οπτική εκτίμηση. Τα υγρά συστατικά φαίνεται ότι εμφανίζουν υψηλής έντασης σήμα σε σχέση με εκείνη των γειτονικών μυών σε εικόνες βαρύτητας T1 και T2.^{209 210 211 212} Ωστόσο, μερικά από τα στερεά συστατικά που αποτελούνται από ινώδη ιστό θα μπορούσαν να εμφανίζονται ως υψηλής έντασης σήμα σε εικόνες βαρύτητας T1 ή T2. Η εφαρμογή SII ήταν σε θέση να επιτρέψει να διαγνώσουν με ακρίβεια ένα τέτοιο στερεό συστατικό, δεδομένου ότι το 94% των στερεών ινωδών

²⁰⁵ Ouhlous M, Flach HZ, de Weert TT, et al. Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *AJNR Am J Neu-roradiol* 2005;26:1044–1049.

²⁰⁶ Moody RA, Murphy ER, Morgan SP, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 2003;107:3047–3052.

²⁰⁷ Maynor CH, Chatles HC, Herfkens RJ, Suddarth SA, Johnson GA. Chemical shift imaging of atherosclerosis at 7.0 Tesla. *Invest Radiol* 1989;24:52–60.

²⁰⁸ Serfaty JM, Chaabane L, Tabib A, Chevallier JM, Briguet A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging—an in vitro study. *Radiology* 2001;219:403–410.

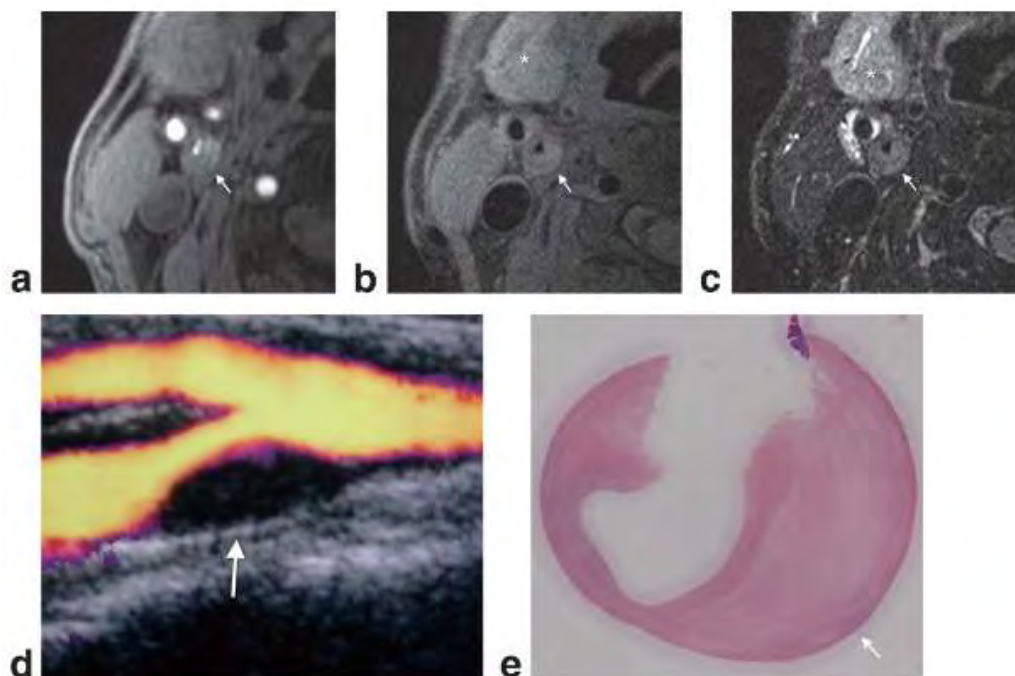
²⁰⁹ Cai JM, Hatsukami ST, Ferguson SM, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:1368–1373.

²¹⁰ Yuan C, et al. (2001), ό.π..

²¹¹ Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001;221:285–299.

²¹² Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004;35:1079–1084.

συστατικών ταξινομήθηκαν σωστά στην κατηγορία MRI. Έτσι, το SII θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των τμημάτων πλάκας μεταξύ στερεού και υγρού συστατικού, ειδικά όταν εμφανίζονται ως σήμα υψηλής έντασης.



Εικόνα 7: Η Αθηρωματική πλάκα αποτελούμενη από στερεό συστατικό ινώδους ιστού (βέλος). Η εικόνα TOF (α) έδειξε την αθηρωματική πλάκα στην καρωτίδα (βέλος) προκαλώντας σοβαρή στένωση του αυλού. Η εικόνα FS βαρύτητας T1 (β) και η εικόνα FS βαρύτητας T2 (c) αποκάλυψαν ότι η πλάκα αποτελούταν από ένα μεγάλο ομοιόμορφο τμήμα (βέλος), το οποίο ανήκει στην κατηγορία CMRI με ενδιάμεσο SII και σε FS T1 (SII=0,78) (β) και FS T2 (SII <0,68) (c) εικόνες σε σύγκριση με τους παρακείμενους υπογνάθιους αδένες (*) (b, c), που υποδηλώνουν στερεή ινώδη πλάκα. Ο Color-Doppler US (d) έδειξε ομοιόμορφα ηχογενή πλάκα (βέλος), η οποία ήταν μια πλάκα τύπου 1 υποδηλώνοντας μαλακή πλάκα υψηλού κινδύνου. Τα ευρήματα του U/S δε συμφωνούν με τα ευρήματα MR. Η & E χρώση του χειρουργικού δείγματος (e) έδειξαν στερεή πλάκα αποτελούμενη από ινώδη ιστό (βέλος).

Οι εικόνες βαρύτητας T1 θεωρήθηκαν χρήσιμες για την ανίχνευση συστατικών όπως η αιμορραγία.^{213 214} Ωστόσο, απαιτούνται επίσης εικόνες βαρύτητας T2 για την

²¹³Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, et al. Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multi-sequence MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005;234:487–492.

²¹⁴Toussaint JF, et al. (1996), ό.π.

ανίχνευση υγρών συστατικών και τη διαφοροποίησή τους από τα στερεά.²¹⁵ Ο λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας χωρίς αιμορραγία θεωρείται ότι ανήκει στην κατηγορία A όπου οι τιμές SII είναι μικρότερες από 1,25 σε εικόνες με καταστολή του σήματος του λίπους (fatsat-FS)βαρύτητας T1 και 1,25 ή υψηλότερες σε εικόνες FS βαρύτητας T2. Μόνο με τις εικόνες βαρύτητας T1, θα μπορούσε να θεωρηθεί λανθασμένα ως στερεό συστατικό αποτελούμενο από ινώδη ιστό. Επομένως, ένας συνδυασμός των εικόνων FS βαρύτητας T1 και T2 θα είναι απαραίτητος για τον ακριβή χαρακτηρισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Η in vivo ταυτοποίηση των υγρών συστατικών μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό ενός σχεδίου θεραπείας για ασθενείς με στένωση καρωτίδας.²¹⁶²¹⁷²¹⁸ Μία στερεή σκληρή πλάκα που προκαλεί στένωση της καρωτίδας μπορεί να αντιμετωπιστεί με ασφάλεια με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση στεντ. Ωστόσο, όταν εφαρμόζεται καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση στεντ για μια μαλακή πλάκα σε κίνδυνο, πιθανή ρήξη μπορεί να προκαλέσει διαρροή παχύρευστου υγρού από την πλάκα. Και το παχύρευστο υγρό μπορεί να διέλθει αλλού και να οδηγήσει σε εμβολή.²¹⁹²²⁰ Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστεί εάν μια καρωτιδική πλάκα περιλαμβάνει ή όχι ένα υγρό συστατικό και εάν ένα τμήμα του υγρού συστατικού είναι μεγάλο ή μικρό. Σε μια περίπτωση μαλακής πλάκας σε κίνδυνο που αποτελείται κυρίως από ένα υγρό συστατικό, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή θα μπορούσε να είναι θεραπεία εκλογής.

²¹⁵Serfaty JM, et al., (2001), ό.π.

²¹⁶Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;29:554–562.

²¹⁷Barnett HJ, et al., (1998), ό.π.

²¹⁸Kirsch EC, Khangure MS, van Schie GP, Lawrence-Brown MM, Stewart-Wynne EG, McAuliffe W. Carotid arterial stent placement: results and follow-up in 53 patients. Radiology 2001;220:737–744.

²¹⁹Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Stroke 1996;27:260–265.

²²⁰McKevitt FM, Macdonald S, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA. Complications following carotid angioplasty and carotid stenting inpatients with symptomatic carotid artery disease. Cerebrovasc Dis 2004;17:28–34.

Ο Doppler US σε συνδυασμό με μια εικόνα με γκρι κλίμακας ήταν μια απλή και μη επεμβατική μέθοδος για την αξιολόγηση της αθηροσκλήρωσης των καρωτιδικών αρτηριών μετρώντας το πάχος του έσω- μέσου χιτώνα, του καρωτιδικού τοιχώματος και το βαθμό στένωση του αυλού.^{221 222} Η ευπάθεια της αθηροσκληρωτικής πλάκας αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα αμερικανικά κριτήρια χρησιμοποιώντας ηχογένεια με υψηλή ακρίβεια.²²³ Ωστόσο, ο DopplerUS έχει αρκετούς περιορισμούς στην αξιολόγηση της καρωτιδικής πλάκας.

Sensitivity, Specificity, and Accuracy Based on the MRI and US Categories

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
MR	96	93	94
US	75	63	69

Πίνακας 4: Ευαισθησία, Εξειδίκευση και Ακρίβεια μεταξύ MRIvsUS.

Πρώτον, μια πλάκα που αποτελείται από σοβαρή επασβέστωση παράγει μια ακουστική σκιά, η οποία διαταράσσει την περαιτέρω αξιολόγηση των εσωτερικών τμημάτων. Δεύτερον, είναι τεχνικά δύσκολο να απεικονιστεί σε πολλούς ασθενείς η έσω καρωτιδική αρτηρία και ο διχασμός σε θέση πολύ υψηλή πάνω από το επίπεδο της γωνίας της κάτω γνώθου. Τρίτον, σε μια σύνθετη αθηροσκληρωτική πλάκα, τα υπερηχητικά κύματα θα μπορούσαν να αντανακλώνται έντονα σε μία διεπιφάνεια μεταξύ μαλακών και σκληρών τμημάτων,²²⁴ γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της ευπάθειας της πλάκας. Τέλος, μια απόλυτα ινώδης πλάκα θα

²²¹ Bucek RA, Reiter M, Dirisamer A, et al. Three-dimensional color Doppler sonography in carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1294–1299.

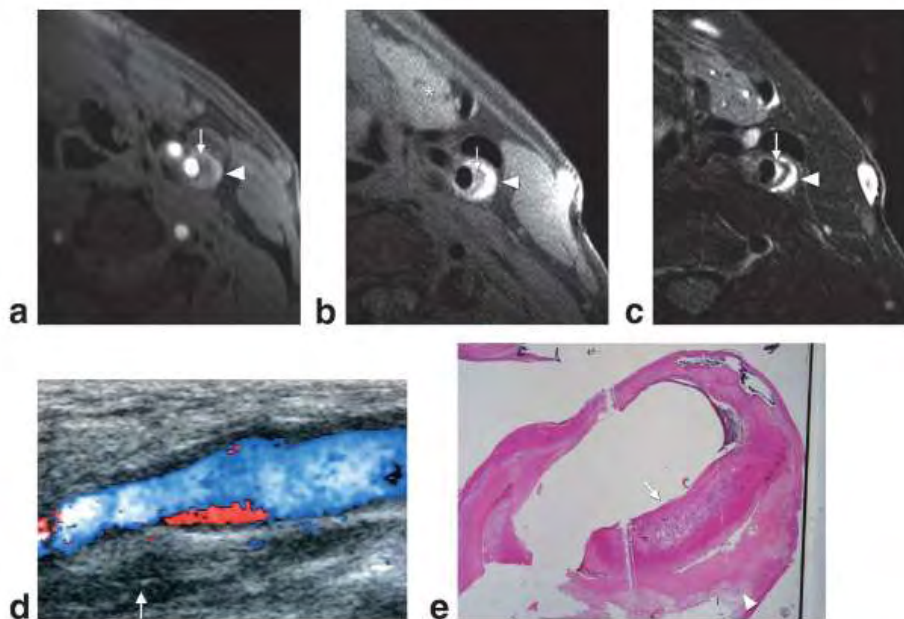
²²² Polak JF, Shemanski L, O’Leary DH, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 1998;208:649–654.

²²³ Polak JF, Shemanski L, et al., ό.π.

²²⁴ Martin AJ, Ryan LK, Gotieb AI, Henkelman RM, Foster FS. Arterial imaging: comparison of high-resolution US and MR imaging with histologic correlation. *Radiographics* 1997;17:189–202.

μπορούσε να παρουσιάσει χαμηλή ηχογένεια,²²⁵ η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως ευαίσθητη μαλακή πλάκα αποτελούμενη από υγρό συστατικό.

Στην παρούσα μελέτη, η ακρίβεια της έγχρωμης Doppler US αποδείχθηκε ότι δεν είναι υψηλή όπως αυτή της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της μαλακής πλάκας σε κίνδυνο. Εκτός αυτού, υπάρχει μεγάλη υποκειμενικότητα στη απεικόνιση των αγγειακών τοιχωμάτων, και των χαρακτηριστικών της πλάκας μέσω υπερήχων.



Εικόνα 8: Αθηρωματική πλάκα αποτελούμενη από δύο κύρια υγρά συστατικά: εσωτερικό τμήμα λιπιδικού πυρήνα αναμεμειγμένο με ελάχιστη αιμορραγία (βέλος) και εξωτερικό τμήμα ενδοπλακικής αιμορραγίας (μύτη βέλους). Η εικόνα TOF (α) δείχνει την καρωτιδική αθηρωματική πλάκα (βέλος και μύτη) προκαλώντας ήπια στένωση του αυλού. Η FS T1 (b) και η FS T2 (c) αποκαλύπτουν ότι η πλάκα αποτελείται από δύο κύρια τμήματα: το εσωτερικό τμήμα (βέλος), που ταξινομήθηκε σε MRI κατηγορίας A με ενδιάμεσο SII (1.11) (β) και υψηλό SII (1,56) στην εικόνα FS T2 (c). Το εξωτερικό τμήμα (μύτη βέλους), που ταξινομήθηκε σε MRI κατηγορίας B με υψηλό SII τόσο σε εικόνες FS T1 (SII = 1.74) (b) και FS T2 (SII = 1.60) εικόνες σε σύγκριση με γειτονικούς υπογονάθιους αδένες (*) (b, c), η οποία υποδηλώνει τη μαλακή πλάκα υψηλού κινδύνου. Η παρεμβαλλόμενη ινώδης ζώνη αναδεικνύεται ως

²²⁵Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. Radiographics 2005;25:1561–1575.

ενδιάμεση ένταση σε FS T1 (b) και χαμηλής έντασης στην FS T2 (c). Ο Color Doppler U/S (d) δείχνει ομοιόμορφα την ηχογενή πλάκα (βέλος), η οποία ήταν μια πλάκα τύπου 4 που υποδηλώνει στερεή ινώδη πλάκα. Τα ευρήματα του U/S διαφώνησαν με τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας. Η H & E χρώση του χειρουργικού δείγματος ε) απέδειξε μαλακή πλάκα υψηλού κινδύνου αποτελούμενη από λιπιδικό πυρήνα αναμειγμένο με ελάχιστη αιμορραγία στο εσωτερικό τμήμα (βέλος) και ενδοπλακική αιμορραγία στο εξωτερικό τμήμα (μύτη βέλους).

Στάδιο	Ορισμός	US	MRI
I	Ενσωμάτωση διάσπαρτων μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα εξαιτίας αθηρογενών λιποπρωτεϊνών	+	+
II	Ανάπτυξη των λιπωδών γραμμώσεων	++	++
III	Εξωκυττάριο λίπος διασπά τις διακυττάριας συνδέσεις μεταξύ των λείων μυϊκών κυττάρων	+	++
IV	Κλασσικό αθήρωμα με λιπώδη νεκρωτικό πυρήνα. Ο αγγειακός αυλός μπορεί να μην είναι στενωμένος μιας και τα αγγεία μπορούν αντισταθμιστικά να διευρύνουν την εξωτερική τους διάμετρο.	++	+++
V	Το στάδιο V υποκατηγοριοποιείται σε τρεις ομάδες. Το Va περιλαμβάνει τις πλάκες που έχουν λιπώδη πυρήνα καθώς και έναν πολυεπίπεδο παχύ ινώδη χιτώνα (ινωαθήρωμα); Το Vb αφορά τις πλάκες που είναι σε μεγάλο βαθμό επασβεστωμένες; Το Vc στάδιο αφορά βλάβες κατά κύριο λόγο ινώδεις	+	++
VI	Σύμπλοκες πλάκες με περιοχές εσωτερικής αιμορραγίας ή εντοπισμένης εναπόθεσης θρόμβου. Αυτές οι πλάκες μπορεί να υφίστανται επαναλαμβανόμενους κύκλους ρήξης, θρόμβωσης και αναδιαμόρφωσης (remodelling).	+	+++

Πίνακας 5: Ταξινόμηση πλάκας κατά AHA και συγκριτική αξιολόγηση απεικονιστικών μεθόδων (US vs MRI)

7.Μελλοντικές Θεωρήσεις

Επί του παρόντος, μια σημαντική μερίδα έρευνας και πόρων δαπανώνται για την ανάπτυξη της απεικόνισης αθηροσκληρωτικής πλάκας με μαγνητική τομογραφία. Κατά τα επόμενα χρόνια, εξαιτίας των προόδων της τεχνολογίας και των μέσων αντίθεσης, τα σημερινά μειονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας πιθανόν να ξεπεραστούν. Προκειμένου να μειωθούν οι μεγαλύτεροι χρόνοι σάρωσης και η αδυναμία κάλυψης πολλαπλών αγγειακών περιοχών, αναπτύσσονται νεότερες αλληλουχίες για να επιτρέψουν ευρύτερη κάλυψη σε μικρότερο χρονικό διάστημα.

Οι υψηλότερης έντασης μαγνήτες, όπως οι 3.0 T και 7.0T μαζί με τις προόδους στα πηνία του δέκτη, πιθανότατα θα βελτιώσουν την αναλογία σήματος προς θόρυβο και θα επιτρέψει έτσι τη βελτίωση της διαφοροποίησης της πλάκας.²²⁶ Περαιτέρω εμπειρία με νεότερα σκιαγραφικά μέσα, όπως υπερπαραμαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO) και μόρια αγγειακής κυτταρικής προσκόλλησης,²²⁷ θα επιτρέψει την απεικόνιση φλεγμονωδών πλακών οι οποίες θεωρούνται ευπαθείς ή με υψηλό κίνδυνο ρήξης. Ήδη, τα USPIO, τα οποία προσλαμβάνονται από μακροφάγα, έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση της δραστηριότητας των μακροφάγων, συνεπώς της φλεγμονής, στην αθηροσκληρωτική πλάκα σε *in vivo* ζωικά μοντέλα²²⁸ καθώς και στους ανθρώπους.^{229,230} Επιπλέον, υπήρξε ενθουσιασμός για την ανάπτυξη παραγόντων αντίθεσης που συγκεκριμένα στοχεύουν σε συστατικά πλάκας όπως ο λιπιδικός πυρήνας ή οθρόμβος.^{231,232} Τέλος, θα αναπτυχθούν νεώτεροι παράγοντες αντίθεσης που στοχεύουν σε συγκεκριμένους υποδοχείς ή πρωτεΐνες κυτταρικής

²²⁶ Leiner T, Gerretsen S, Botnar R, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerosis. *Eur. Radiol.* 2005;15:1087–1099.

²²⁷ Nahrendorf M, Jaffer FA, Kelly KA, et al. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis. *Circulation.* 2006;114:1504–1511.

²²⁸ Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation.* 2001;103:415–422.

²²⁹ Tang T, et al., (2006), ό.π.

²³⁰ Trivedi RA, Mallawarachi C, King-Im JM, et al. Identifying inflamed carotid plaques using *in vivo* USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:1601–1606.

²³¹ Botnar RM, Buecker A, Wiethoff AJ, et al. *In vivo* magnetic resonance imaging of coronary thrombosis using a fibrin-binding molecular magnetic resonance contrast agent. *Circulation.* 2004;110:1463–1466.

²³² Sirol M, Itskovich VV, Mani V, et al. Lipid-rich atherosclerotic plaques detected by gadofluorine-enhanced *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2004;109:2890–2896.

επιφάνειας, οι οποίοι αναμφισβήτητα επιτρέπουν την πιο ευαίσθητη ανίχνευση της αθηροσκληρωτικής πλάκας ενώ ταυτόχρονα ενισχύουν την απεικόνιση πλακών.

Οι περαιτέρω εξελίξεις στην τεχνολογία που δεν σχετίζονται άμεσα με την απόκτηση εικόνων MRI θα διευρύνουν επίσης τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας. Ο περιορισμός των βηματοδοτών, των απινιδωτών και άλλων εμφυτεύσιμων μεταλλικών συσκευών που εισέρχονται στη μαγνητική τομογραφία πιθανότατα να ξεπεραστεί στο εγγύς μέλλον καθώς οι κατασκευαστές διερευνούν επί του παρόντος προϊόντα συμβατά με τη μαγνητική τομογραφία. Με την τρέχουσα τυποποιημένη τεχνολογία μας, οι Nazarian et al²³³ και Sommer et al²³⁴ έχουν αποδείξει ότι η MRI μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε επιλεγμένους ασθενείς που έχουν εμφυτεύσιμο απινιδωτή ή βηματοδότη.

Καθώς η μαγνητική τομογραφία υψηλής ανάλυσης είναι έτοιμη για κλινική πρακτική ρουτίνας, θα είναι απαραίτητη η επεξεργασία εικόνας με ειδικά λογισμικά. Έχουν προταθεί πολλά ημιαυτόματα εργαλεία επεξεργασίας για τον ποσοτικό προσδιορισμό του όγκου της πλάκας. Από την άλλη πλευρά, η αυτοματοποιημένη ταυτοποίηση της σύνθεσης της πλάκας παραμένει προβληματική με πολλά εμπόδια για να ξεπεραστούν. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει αισιοδοξία ότι οι πλατφόρμες που βασίζονται σε υπολογιστές για την ανάλυση της αθηροσκλήρωσης θα γίνουν πραγματικότητα.²³⁵

Εκτός από τις εξελίξεις στην τεχνολογία και τους παράγοντες αντίθεσης που θα διευρύνουν τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην αθηροσκλήρωση, πιθανώς θα αποκαλυφθεί η κλινική σημασία και η εφαρμογή της ανίχνευσης της αθηροσκλήρωσης νωρίτερα από ποτέ και η αναγνώριση της ευπαθούς αθηρωματικής πλάκας. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η μαγνητική τομογραφία είναι κατάλληλη για δοκιμές θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Αναμφισβήτητα, η μαγνητική τομογραφία θα συνεχίσει να χρησιμοποιείται για να μελετήσει τις επιδράσεις των σημερινών και νέων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της

²³³Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation*. 2006;114:1277–1284.

²³⁴Sommer T, Naehle CP, Yang A, et al. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation*. 2006;114:1285–1292.

²³⁵Liu F, Xu D, Ferguson MS, et al. Automated in vivo segmentation of carotid plaque MRI with Morphology-Enhanced probability maps. *Magn Reson Med*. 2006;55:659–668.

αθηροσκλήρωσης. Στο εγγύς μέλλον, οι μελέτες πληθυσμού πιθανόν να εξελιχθούν σε προσπάθειες προσδιορισμού της σημασίας των χαρακτηριστικών της μαγνητικής τομογραφίας της αθηρωματικής πλάκας για την εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου. Ο Takaya et al²³⁶ πρόσφατα έδειξαν ότι ασθενείς με ασυμπτωματική μέτρια στένωση καρωτίδας και χαρακτηριστικά πλάκας υψηλού κινδύνου είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταγενέστερου εγκεφαλικού αγγειακού συμβάντος. Αυτές οι μελέτες θα είναι απαραίτητες για να βοηθήσουν τον ασθενή και τον ιατρό να κατανοήσουν τις κλινικές επιπτώσεις αυτών των πρωτοφανών δεδομένων.

Η ενδοαγγειακή μαγνητική τομογραφία (IVMRI) και η διαοισοφαγική MRI μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση της αθηρωμάτωσης. Αυτές οι δύο τεχνικές, ενώ είναι επεμβατικές, ξεπερνούν ορισμένους από τους περιορισμούς της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας όπως την αναλογία σήματος προς θόρυβο και τη χαμηλότερη χωρική ανάλυση τοποθετώντας το πηνίο απεικόνισης σε στενή γειτνίαση με το τοίχωμα του αγγείου. Ωστόσο, η κίνηση του καθετήρα *in vivo* μπορεί να οδηγήσει σε αμφιλεγόμενα ευρήματα.

Οι Rogers et al²³⁷ χρησιμοποίησαν επιτυχώς IVMRI σε *ex vivo* δείγματα ανθρώπινης καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής για την ταυτοποίηση ιστολογικά επαληθευμένων συστατικών πλάκας. Οι Larose et al²³⁸ επαλήθευσαν τη IVMRI έναντι ιστοπαθολογικών δειγμάτων *ex vivo* για τον ποσοτικό προσδιορισμό και τη διαφοροποίηση της πλάκας στη λαγόνια αρτηρία. Στη συνέχεια, εφάρμοσαν την ίδια προσέγγιση για την αξιολόγηση των ανθρώπινων λαγόνιων αρτηριών *in vivo* και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με IVUS. Είχαν τη δυνατότητα να διαφοροποιούν αξιόπιστα τη σύνθεση πλακών με υψηλό βαθμό συμφωνίας μεταξύ τους, κάτι που δεν συμβαίνει με τον ενδοαγγειακό υπέρηχο (IVUS). Όσον αφορά την *in vivo* απεικόνιση της στεφανιαίας αρτηρίας, τα πρώιμα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι η αξιολόγηση της περιεκτικότητας λιπιδίων της στεφανιαίας αρτηρίας από IVMRI είναι εφικτή και ασφαλής [86]. Τέλος, οι Hillenbrand et al [87] κατέδειξαν σε μοντέλο

²³⁶Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke*. 2006;37:818–823.

²³⁷Rogers WJ, Prichard JW, Hu YL, et al. Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. *Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol*. 2000;20:1824–1830.

²³⁸Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;112:2324–2331.

χοίρου βελτίωση της αποτελεσματικότητας απεικόνισης για τη IVMRI χρησιμοποιώντας γρήγορες αλληλουχίες υψηλής ανάλυσης που παραδοσιακά διατηρήθηκαν για τη μη επεμβατική μαγνητική τομογραφία.

Βιβλιογραφία

1. Abbasi SH, Kassaian SE (2011) Women and coronary artery disease. *J Tehran Heart Cent* 6(3):109–116.
2. Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, Nakakuki T, Fukuda S, Satoh-Asahara N, Tsukahara T. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. *Acta Neurochir Suppl* 2011;112:15-9.
3. Astor BC, Sharrett AR, Coresh J, Chambless LE et al (2010) Remodeling of carotid arteries detected with MR imaging: atherosclerosis risk in communities carotid MRI study. *Radiology* 256(3):879–886.
4. Astrid Trion, MSc, and Arnoud van dee Laarsc, PhD, Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis, *Am Heart J* 2004;147:808-14.
5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1415-25.
6. Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg.* 1992;15(2):313-21; discussion 322-3.
7. Berliner JA, Navab M, Foreiman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488.
8. Bijari PB, Wasserman BA, Steinman DA (2014) Carotid bifurcation geometry is an independent predictor of early wall thickening at the carotid bulb. *Stroke* 45(2):473–478.
9. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special

- writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554–562.
10. Bitar R, Moody AR, Leung G, Symons S et al (2008) In vivo 3D high-spatial-resolution MR imaging of intraplaque hemorrhage. *Radiology* 249(1):259–267.
 11. Bitar R, Moody AR, Symons S, Leung G et al (2010) Carotid atherosclerotic calcification does not result in high signal intensity in MR imaging of intraplaque hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(8):1403–1407.
 12. Botnar RM, Buecker A, Wiethoff AJ, et al. In vivo magnetic resonance imaging of coronary thrombosis using a fibrin-binding molecular magnetic resonance contrast agent. *Circulation*. 2004;110:1463–1466.
 13. Bots ML, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension* 2014;63:1173-81.
 14. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:2442-7.
 15. Bradford C. Berk, Vascular Smooth Muscle Growth: Autocrine Growth Mechanisms, *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*, Vol. 81, No 3, July 2001.
 16. Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, Hart CL et al (2005) The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract* 55(520):838–845.
 17. Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* 2016;124:27-42.

18. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:165-74.
19. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(1):11–23.
20. Bucek RA, Reiter M, Dirisamer A, et al. Three-dimensional color Doppler sonography in carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1294–1299.
21. Cai JM, Hatsukami ST, Ferguson SM, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:1368–1373.
22. Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S, Schurink GW, Welten RJ, Kessels AG, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 105 – 110.
23. Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, et al. Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multi-sequence MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005;234:487– 492.
24. Cappendijk VC, Heeneman S, Kessels AG, Cleutjens KB et al (2008) Comparison of single-sequence T1w TFE MRI with multisequence MRI for the quantification of lipid-rich necrotic core in atherosclerotic plaque. *J Magn Reson Imaging* 27(6): 1347–1355.
25. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(14):860–865.
26. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.

27. Choi CJ, Kramer CM. MR imaging of atherosclerotic plaque. *Radiol. Clin. North. Am.* 2002;40:887–898.
28. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004;35:1079–1084.
29. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: A high-resolution MRI study. *Stroke* 2004; 35: 1079 – 1084.
30. ChuB, ZhaoXQ, SaamT, YarnykhVL, KerwinWS, FlemmingKD, etal. Feasibility of in vivo, multicontrast-weighted MR imaging of carotid atherosclerosis for multicenter studies. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 809 – 817.
31. Cibus M, Potters WV, Gijzen FJ, Marquering H et al (2014) Wall shear stress calculations based on 3D cine phase contrast MRI and computational fluid dynamics: a comparison study of healthy carotid arteries. *NMR Biomed* 27(7):826–834.
32. Consensus Group, "Consensus statement on the management of patients with asymptomatic atherosclerotic carotid bifurcation lesions", *International Angiology*, vol. 14, 1995, pp. 5-17.
33. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249 – 252.
34. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: Two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884 – 2887.

35. Cronenwett, Rutherford's Vascular Surgery. 7th Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2010.
36. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344 – 1353.
37. de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: A prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 1999; 41: 443 – 449.
38. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *Journal of the American Medical Association*. 1975;233(10):1083–1085.
39. Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee DE, Kastelein JJ, Shear CL, Evans GW, Visseren FL, Bots ML. Radiance 1 and 2 Study Groups. Completeness of carotid intima media thickness measurements depends on body composition: the RADIANCE 1 and 2 trials. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:526-35.
40. Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee DE, Kastelein JJ, Shear CL, Evans GW, Visseren FL, Bots ML. Radiance 1 and Radiance 2 Study Groups. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Ann Med* 2010;42:447-64.
41. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *The Lancet*. 1954;267(6846):994–996.
42. Ederle J, Dobson J (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International

- Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 375:985–997.
43. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9270):1729-37.
 44. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Artery Stenosis, "Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis", *JAMA*, 273, 1995, pp. 1421-1428.
 45. Fabiano S, Mancino S, Stefanini M, Chinocchi M et al (2008) High-resolution multicontrast-weighted MR imaging from human carotid endarterectomy specimens to assess carotid plaque components. *Eur Radiol* 18(12):2912–2921.
 46. Faro SH, Vinitzki S, Ortega HV, Mohamed FB et al (1996) Carotid magnetic resonance angiography: improved image quality with dual 3-inch surface coils. *Neuroradiology* 38(5):403–408.
 47. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44(6):1046–1050.
 48. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, Bamberg F, Linn J, Reiser M, Yuan C, Nikolaou K, Dichgans M, Saam T. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:397-405.
 49. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, Gottesman RF, Kronmal R, Budoff MJ, Burke GL, Folsom AR, Liu K, Kaufman J, Stein JH. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015.8.

50. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R et al (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316(22):1371–1375.
51. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN (1988) Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med Heart* 112(10): 1018–1031.
52. Golemati S.,Sassano A.,Lever M.J., Bharath A.A., Dhanjil S., Nicolaidis A.N., “Carotid artery wall motion estimated from B-modeultrasound using region tracking and block-matching”, *Ultrasound Med Biol* 2003 (in press).
53. Groen HC, Gijzen FJ, van der Lugt A, Ferguson MS, Hatsukami TS, van der Steen AF, et al. Plaque rupture in the carotid artery is localized at the high shear stress region: A case report. *Stroke* 2007; 38: 2379 – 2381.
54. Halliday A, Mansfield A (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 363:1491–1502.
55. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 959 – 964.
56. Hayes CE, Mathis CM, Yuan C (1996) Surface coil phased arrays for high-resolution imaging of the carotid arteries. *J Magn Reson Imaging* 6(1):109–112.
57. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke*. 1981;12(6):750–758.
58. Hennerici M, Hülsbömer HB, Hefter H, et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain*. 1987;110(3):777–791.

59. Hingwala D, Kesavadas C, Sylaja P, Thomas B et al (2013) Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: going beyond stenosis. *Indian J Radiol Imaging* 23(1):26–34.
60. Howarth SPS, Tang TY, Trivedi R, Weerakkody R et al (2009) Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: a comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Radiol* 70:555–560.
61. Jordan WD; Carotid artery stenting remains inferior to carotid endarterectomy for most patients; *Tex Heart Inst.* 2013;40(5):589-90.
62. Joris I., Majno, G. Cell-to-cell herniae in the arterial wall. I. The pathogenesis of vacuoles in the normal media. *Am J Pathol* 1977; 87: 375-398.
63. Kakisis J.D. et al; The European Society for Vascular Surgery guidelines for carotid intervention: an updated independent assessment and literature review; *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Sep;44(3):238-43.
64. Keaney J. F. Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000; 21: 99- 166.
65. Kerwin WS, Liu F, Yarnykh V, Underhill H, Oikawa M, Yu W, et al. Signal features of the atherosclerotic plaque at 3.0 Tesla versus 1.5 Tesla: Impact on automatic classification. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 987 – 995.
66. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology* 2006; 241: 459 – 468.
67. Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami TS. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med* 2008; 59: 507 – 514.
68. Kirsch EC, Khangure MS, van Schie GP, Lawrence-Brown MM, Stewart-Wynne EG, McAuliffe W. Carotid arterial stent placement: results and follow-up in 53 patients. *Radiology* 2001;220:737–744.

69. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
70. Koktzoglou I, Chung YC, Mani V, Carroll TJ et al (2006) Multislice dark-blood carotid artery wall imaging a 1.5 T and 3.0 T comparison. *J Magn Reson Imaging* 23(5):699–705.
71. Kolodgie FD, Gold HK (2003) Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316–2325.
72. Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;112:2324–2331.
73. Leiner T, Gerretsen S, Botnar R, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerosis. *Eur. Radiol*. 2005;15:1087–1099.
74. Li ZY, Gillard JH. Simulation of the Interaction between blood flow and atherosclerotic plaque. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 1: 1699 – 1702.
75. Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, U-King-Im JM, Graves MJ, Brown A, et al. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI. *J Biomech* 2006; 39: 2611 – 2622.
76. Liapis C. In Cronenwett, Rutherford's Vascular Surgery, 7th Ed.
77. Liu F, Xu D, Ferguson MS, et al. Automated in vivo segmentation of carotid plaque MRI with Morphology-Enhanced probability maps. *Magn Reson Med*. 2006;55:659–668.
78. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care* 2015;38:1921-9.

79. Luo S, Yang L, Wang L (2014) Comparison of susceptibility-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the detection of penumbra in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2014.07.002. [Epub ahead of print].
80. Luo Y, Polissar N, Han C, Yarnykh V, Kerwin WS, Hatsukami TS, et al. Accuracy and uniqueness of three in vivo measurements of atherosclerotic carotid plaque morphology with black blood MRI. *Magn Reson Med* 2003; 50: 75 – 82.
81. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233 – 241.
82. Malva M, Chandra S, Garcia A et al (2014) Impedance-based outflow boundary conditions for human carotid haemodynamics. *Comput Methods Biomech Biomed Eng* 17(11):1248–1260.
83. Mani V, Aguiar SH, Itskovich VV, Weinshelbaum KB, Postley JE, Wasenda EJ, et al. Carotid black blood MRI burden of atherosclerotic disease assessment correlates with ultrasound intima-media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 529 – 534.
84. Martin AJ, Ryan LK, Gotieb AI, Henkelman RM, Foster FS. Arterial imaging: comparison of high-resolution US and MR imaging with histologic correlation. *Radiographics* 1997;17:189–202.
85. Mas JL, Chatellier G (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660–1671.
86. Maynor CH, Chatles HC, Herfkens RJ, Suddarth SA, Johnson GA. Chemical shift imaging of atherosclerosis at 7.0 Tesla. *Invest Radiol* 1989;24:52–60.
87. McKeivitt FM, Macdonald S, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA. Complications following carotid angioplasty and carotid stenting in patients with symptomatic carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:28–34.
88. MedicineNet.com,
https://www.medicinenet.com/carotid_artery_disease/article.htm#what_is_carotid_artery_disease, [ημ. Προσπέλασης: 20/03/2018]

89. Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *Jama*. 1987;258(19):2704-7.
90. Meletta R, Borel N, Stolzmann P et al. (2015) Ex vivo differential phase contrast and magnetic resonance imaging for characterization of human carotid atherosclerotic plaques. *Int J Cardiovasc Imaging* Jul 16. [Epub ahead of print].
91. Metz S, Beer AJ, Settles M, Pelisek J et al (2011) Characterization of carotid artery plaques with USPIO-enhanced MRI: assessment of inflammation and vascularity as in vivo imaging biomarkers for plaque vulnerability. *Int J Cardiovasc Imaging* 27(6):901–912.
92. Miller J., “Cardiovascular calcification: Orbicular origins.” *Nature Materials*, vol. 12, p. 476-478, 2013.
93. Mitsumori LM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Cai J, Yuan C. In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 410 – 420.
94. Moody AR (2003) Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost* 1(7):1403–1409.
95. Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL et al (2003) Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 107(24):3047–3052.
96. Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Allder S, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 2003; 107: 3047 – 3052.

97. Moody RA, Murphy ER, Morgan SP, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 2003;107:3047–3052.
98. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK et al (2013) Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131(4):e29–e322.
99. Nahrendorf M, Jaffer FA, Kelly KA, et al. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis. *Circulation*. 2006;114:1504–1511.
100. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.
101. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1025-38.
102. Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation*. 2006;114:1277–1284.
103. Nicolaides A., Beach K., Kyriacou E., Pattichis C., “Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis” London, U.K., Springer, 2011.
104. Nikita KS, “Atherosclerosis: the evolving role of vascular image analysis.” *Comput. Med. Imaging Graph.*, 37(1): p. 1-3, 2013.

105. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(12):1485-90.
106. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, "Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis", *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, pp. 1415-1425.
107. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(7):445-453.
108. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 945 – 951.
109. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672 – 682.
110. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
111. Ouhlous M, Flach HZ, de Weert TT, et al. Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *AJNR Am J Neu-roradiol* 2005;26:1044-1049.

- 112.Park MG, Yoon CH, Baik SK, Park KP (2015) Susceptibility vessel sign for intra-arterial thrombus in acute posterior cerebral artery infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24(6):1229–1234.
- 113.Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275.
- 114.Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML; METEOR Study Investigators. Extensive or restricted ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: analysis of completeness rates and impact on observed rates of change over time. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:91-100.
- 115.Peters SA, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML. The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time: the METEOR study. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:784-95.
- 116.Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
- 117.Platzek I, Sieron D, Wiggermann P, Laniado M (2014) Carotid artery stenosis: comparison of 3D time-of-flight MR angiography and contrast-enhanced MR angiography at 3T. *Radiol Res Pract* 2014:508715.
- 118.Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917-24.

- 119.Plutzky J. The vascular biology of atherosclerosis. *Am J Med* 2003; 15(suppl.8A): 555-615.
- 120.Polak J.F., Shemanski L., O' Leary D.H., Price T.R., Savage P.J., Brant W.E., Reid C., "Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older", *Radiology*, 208, 1998, pp. 649-654.
- 121.Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2011;42:3017-21.
- 122.Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213-21.
- 123.Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 1998;208:649–654.
- 124.Polak JF. Sancta simplicitas! *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1137-9.
- 125.Radbruch A, Mucke J, Schweser F, Deistung A et al (2013) Comparison of susceptibility weighted imaging and TOF-angiography of the detection of thrombi in acute stroke. *PLoS One* 8(5):e63459.
- 126.Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture: Progress, problems, and new frontiers. *Ann Biomed Eng* 2002; 30: 524 – 536.

127. Ringleb PA, Allenberg J (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 36:1239–1247.
128. Rogers WJ, Prichard JW, Hu YL, et al. Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1824–1830.
129. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 126.
130. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801.
131. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *The New England journal of medicine.* 1986;314(8):488-500.
132. Rothwell et al.; Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis; *Lancet* 2003;361:107–16.
133. Rothwell PM, Eliasziw M (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915–924.
134. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996;27:260–265.
135. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation.* 2001;103(4):532-7.

136. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:415–422.
137. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 234 – 239.
138. Saam T, Hatsukami TS (2007) The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology* 244:64–77.
139. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1061-6.
140. Sabayan B, Gussekloo J, de Ruijter W, Westendorp RG, de Craen AJ (2013) Framingham stroke risk score and cognitive impairment for predicting first-time stroke in the oldest old. *Stroke* 44(7):1866–1871.
141. Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, et al. Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:1961–1969.
142. Schwartz C., Valente A., Sprague E., Kelley J., Cayatte A., Mowery J., “Atherosclerosis. Potential targets for stabilization and regression.” *Circulation*, 86(6): p.117–123, 1992.
143. Serfaty JM, Chaabane L, Tabib A, Chevallier JM, Briguet A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted

- high-spatial-resolution MR imaging—an in vitro study. *Radiology* 2001;219:403–410.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2756 – 2761.
145. Sirol M, Itskovich VV, Mani V, et al. Lipid-rich atherosclerotic plaques detected by gadofluorine- enhanced in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;109:2890–2896.
146. SM Schwartz, Smooth muscle migration in vascular development and pathogenesis, *Transplant Immunology* 1997; 5: 255-260.
147. Sommer T, Naehle CP, Yang A, et al. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation*. 2006;114:1285–1292.
148. Stary HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regressions. *Am J Cardiol* 2002;88:16E.
149. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111; quiz 189-90.

150. Steinman DA, Rutt BK (1998) On the nature and reduction of plaque-mimicking flow artifacts in black blood MRI of the carotid bifurcation. *Magn Reson Med* 39:635–641.
151. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics* 2005; 25:1561–1575.
152. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, Waseda K, Asai K, Wakita Y, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMGCoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J* 2007; 71: 1678 – 1684.
153. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke*. 2006;37:818–823
154. Tang D, Yang C, Zheng J, Woodard PK, Sicard GA, Saffitz JE, et al. 3D MRI-based multicomponent FSI models for atherosclerotic plaques. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 947 – 960.
155. Tang T, Howarth SP, Miller SR, et al. Assessment of inflammatory burden contralateral to the symptomatic carotid stenosis using high-resolution ultrasmall, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Stroke*. 2006;37:2266–2270.
156. Tang TY, Howarth SP, Li ZY, Miller SR, Graves MJ, U-King-Im JM, et al. Correlation of carotid atheromatous plaque inflammation with biomechanical stress: Utility of USPIO enhanced MR imaging and finite element analysis. *Stroke* 2008; 39: 2144 – 2147.
157. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, U-King-Im J, et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of

- Macrophage Activity) Study: Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2039 – 2050.
158. ten Kate GL, van Dijk AC, van den Oord SC, Hussain B, Verhagen HJ, Sijbrands EJ, van der Steen AF, van der Lugt A, Schinkel AF. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2013;112:292-8.
159. Touboul PJ, Grobbee DE, den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:18-24.
160. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996; 94: 932 – 938.
161. Touze E, Toussaint JF (2007) Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 38:1812–1819.
162. Trivedi RA, Mallawarachi C, King-Im JM, et al. Identifying inflamed carotid plaques using in vivo USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:1601–1606.
163. Trivedi RA, U-King-Im J, Graves MJ, Horsley J, Goddard M, Kirkpatrick PJ, et al. Multi-sequence in vivo MRI can quantify fibrous cap and lipid core components in human carotid atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 207 – 213.

164. Underhill H, Kerwin WS, Hatsukami TS, Yuan C. Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: A comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound. *J Magn Reson Imag* 2005; 21: 809 – 817.
165. Underhill HR, Yamykh VL, Hatsukami TS, Wang J et al (2008) Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5- and 3.0-T magnetic field strengths. *Radiology* 248(2):550–56.
166. Underhill HR, Yuan C, Terry JG, Chen H, Espeland MA, Hatsukami TS, et al. Differences in carotid arterial morphology and composition between individuals with and without obstructive coronary artery disease: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 31.
167. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008; 155: 584.e1 – e8.
168. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
169. Venkatesh M, Itskovich VV, Aguiar SH, Mizsei G et al (2005) Comparison of gated and nongated fast multislice black-blood carotid imaging using rapid extended coverage and inflow/outflow saturation techniques. *J Magn Reson Imaging* 22:628–633.

170. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262.
171. Wang J, Michelitsch T, Wunderlin A, Mahadeva R, “Aging as a consequence of Misrepair –a novel theory of aging”, 2011.
172. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, Spence JD. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke* 2013;44:1859-65.
173. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH 3rd et al (2002) Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MRI imaging—initial results. *Radiology* 223(2):566–573.
174. Watanabe Y, Nagayama M (2010) MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology* 52(4):253–274.
175. Watanabe Y, Nagayama M, Suga T, Yoshida K, Yamagata S, Okumura A, Amoh Y, Nakashita S, Van Cauteren M, Dodo Y. Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlation: vascular wall MR imaging vs. color Doppler ultrasonography (US). *J Magn Reson Imaging* 2008;28:478-85.
176. Whal L., General principles of carotid Doppler ultrasonography, *Ultrasonography*. 2014 Jan; 33(1): 11–17.
177. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM et al (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97(18):1837–1847.

178. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
179. Xiong L, Deng YB, Zhu Y, Liu YN, Bi XJ. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology* 2009;251:583-9.
180. Yadav JS, Wholey MH (2004) Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351:1493–1501.
181. Yamada T, Azuma A, Sasaki S, Sawada T, Matsubara H. Randomized evaluation of atorvastatin in patients with coronary heart disease: A serial intravascular ultrasound study. *Circ J* 2007; 71: 1845 – 1850.
182. Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, Shimakawa A et al (2006) Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J Magn Reson Imaging* 23(5):691–698.
183. Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, Shimakawa A, Takaya N, Nguyen PK, et al. Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: Comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 691 – 698.
184. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL et al (2012) Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 308(8):788–795.
185. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.

186. Yoshida K (2008) Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaque with use of black-blood MR imaging. *Am J Neuroradiol* 29:868–874.
187. Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, Polissar N, Zhang S, Cai J, et al. Contrast enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 62 – 67.
188. Yuan C, Kerwin WS, Yarnykh VL, Cai J, Saam T, Chu B, et al. MRI of atherosclerosis in clinical trials. *NMR Biomed* 2006; 19: 636 – 654.
189. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001;221:285–299.
190. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001;104:2051–2056.
191. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001; 104: 2051 – 2056.
192. Zavodni AE, Emery DJ, Wilman AH (2005) Performance of steady-state free precession for imaging carotid artery disease. *J Mag Reson Imaging* 21:86–90.
193. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS et al (2014) Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident

- cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA).
Radiology 271(2):381–389.
194. Zhao X, Underhill HR, Yuan C, Oikawa M et al (2010) Minimization of MR contrast weightings for the comprehensive evaluation of carotid atherosclerotic disease. Invest Radiol 45(1):36–41.
195. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: A case-control study. ArteriosclerThrombVascBiol 2001; 21: 1623 – 1629.
196. Μπενάκη Β., Εισαγωγή στην Ακτινοδιαγνωστική Απεικόνιση, Νηρέας, Αθήνα: 1997.
197. NIH, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/carotid-artery-disease> [ημ. Προσπέλασης: 20/03/2018].