



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***“Απεικόνιση καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας με τη
βοήθεια της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας”***

υπό

ΛΕΥΚΟΥ Χ. ΠΕΤΡΟΥ

Ειδικού Ακτινοδιαγνώστη του Γ.Ν. Βόλου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γιαννούκας Α.
2. Τέγος Θ.
3. Κούβελος Γ.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Carotid artery plaque imaging using ultrasound elastography

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην οικογένειά μου, στους φίλους μου και στη σύντροφο μου Ήρα που με κάνουν να θέλω να γίνομαι καλύτερος άνθρωπος, αλλά και στους δάσκαλους μου που κάθε φορά μου υπενθυμίζουν την ομορφιά του ταξιδιού της γνώσης.

Η πιο μεγάλη άρετή τοῦ ἀνθρώπου, εἶναι νὰ ἔχει καρδιά.

*Μὰ ἡ πιο μεγάλη ἀκόμα, εἶναι ὅταν χρειάζεται
νὰ παραμερίσει τὴν καρδιά του.*

Τ. Λειβαδίτης

Περίληψη

Η παρούσα εργασία συνιστά μία ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μελέτη της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας με τη χρήση της ελαστογραφίας των υπερήχων. Η καρωτιδική αθηρωματική νόσος αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας λόγω της συσχέτισης της με αγγειακά συμβάματα. Γίνεται αναφορά στις δύο κύριες τεχνικές της ελαστογραφίας, τη shear wave και τη strain και στο κατά πόσο μπορούν να εκτιμήσουν την ευαλωτότητα του καρωτιδικού αθηρώματος. Οι μέχρι στιγμής διεξαγόμενες έρευνες καταλήγουν σε ενθαρρυντικά συμπεράσματα συγκριτικά με άλλες μεθόδους απεικόνισης. Συγκεκριμένα, η ελαστογραφία αποδεικνύεται ανώτερη μέθοδος απεικόνισης από το απλό υπερηχογράφημα, από τη μέτρηση του GSM και από το υπερηχογράφημα με χρήση σκιαστικού μέσου, ενώ υπολείπεται σε ειδικότητα από την αξονική τομογραφία. Ταυτόχρονα βγαίνουν και χρήσιμα συμπεράσματα που αφορούν την ευαλωτότητα των καρωτιδικών αθηρωμάτων τόσο σε σχέση με σύσταση τους όσο και με το βαθμό καρωτιδικής στένωσης. Τα περιθώρια περαιτέρω μελέτης και βελτίωσης της μεθόδου στο μέλλον είναι μεγάλα και μπορούν να συσχετισθούν με την ανάπτυξη της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης, τον συνδυασμό της με το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα, αλλά και με τον καθορισμό κατευθυντήριων οδηγιών ώστε να αποκτήσει κλινική αξία η χρησιμοποίησή της.

Λέξεις- Κλειδιά:

αγγειακή ελαστογραφία, αγγειακός υπέρηχος, ελαστογραφία καρωτίδων, ευάλωτη καρωτιδική αθηρωματική πλάκα, καρωτιδικό αθήρωμα, ελαστογραφία καταπόνησης, διατμηματική ελαστογραφία

Abstract

This paper is a review of the up-to-date literature regarding the study of carotid atheromatic plaques by means of ultrasound elastography. Atherosclerotic disease of the carotid artery is an important cause of morbidity because of its association with stroke. The current studies on this subject have been providing encouraging results regarding the contribution of vascular elastography in comparison with other imaging examinations. More specifically, elastography has proven to be superior in comparison to ultrasound, GSM measurement and contrast enhanced ultrasound but less specific than CT angiography. Moreover, it can provide useful information regarding the vulnerability of atheromatous plaques, their consistence and the stenosis degree of the vessel of interest. Further study and development of this field seems very promising and is mainly associated with the progress of 3D ultrasound imaging, its combination with endovascular u/s and finally with the establishment of proper guidelines which would give the use of vascular carotid elastography great clinical value.

Key words:

shear wave elastography, strain elastography, ultrasound vascular elastography, vulnerable carotid plaque, atheromatic plaque imaging, carotid elastography

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	6
Κεφάλαιο 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	7
1.2 ΕΥΑΛΩΤΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ.....	7
1.3 ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ.....	9
Κεφάλαιο 2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	11
2.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ.....	11
Κεφάλαιο 3 Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ	12
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ	12
3.2 SWEAR WAVE ELASTOGRAPHY ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ	12
3.3 STRAIN ELASTOGRAPHY ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ	15
Κεφάλαιο 4 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΥΑΛΩΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ	19
4.1 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΠΛΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ.....	19
4.2 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ C.E.U.S.	22
4.3 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ.....	23
4.4 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ.....	25
Κεφάλαιο 5 “UP TO DATE” ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ - ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ	27
5.1 3 D ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ IN VIVO	27
5.2 ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	30
6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η καρωτιδική αθηρωματική πλάκα είναι γνωστό ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Παγκοσμίως, κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι 17 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν εξαιτίας καρδιαγγειακών παθήσεων, εκ των οποίων περισσότεροι από 6 εκατομμύρια πεθαίνουν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), καθιστώντας το τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου (FEKKES,2019)¹.

Σε αυτό το πλαίσιο, την τελευταία 15ετία με την πρόοδο των διάφορων απεικονιστικών μεθόδων, μας επιτρέπεται ο χαρακτηρισμός της σε περισσότερο ή λιγότερο ευάλωτη στο να ραγεί και κατ' επέκταση να προκαλέσει αγγειακό σύμβαμα. Ποικίλες απεικονιστικές τεχνικές, όπως το U/S, η MRA, η CTA, το IVUS και το CEUS έχουν χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσουν την αθηρωματική πλάκα, αναλόγως με το βαθμό στένωσης του αυλού και την μορφολογίας της. Ορισμένες από αυτές, είναι είτε ακριβές (MRA), είτε επεμβατικές (IVUS, CEUS), ή απαιτούν έκθεση σε ακτινοβολία (CTA), (Jing Shang, 2018)². Αντιθέτως το υπερηχογράφημα είναι μια μέθοδος μη επεμβατική, χαμηλού κόστους, γρήγορη και προσφέρει απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο.

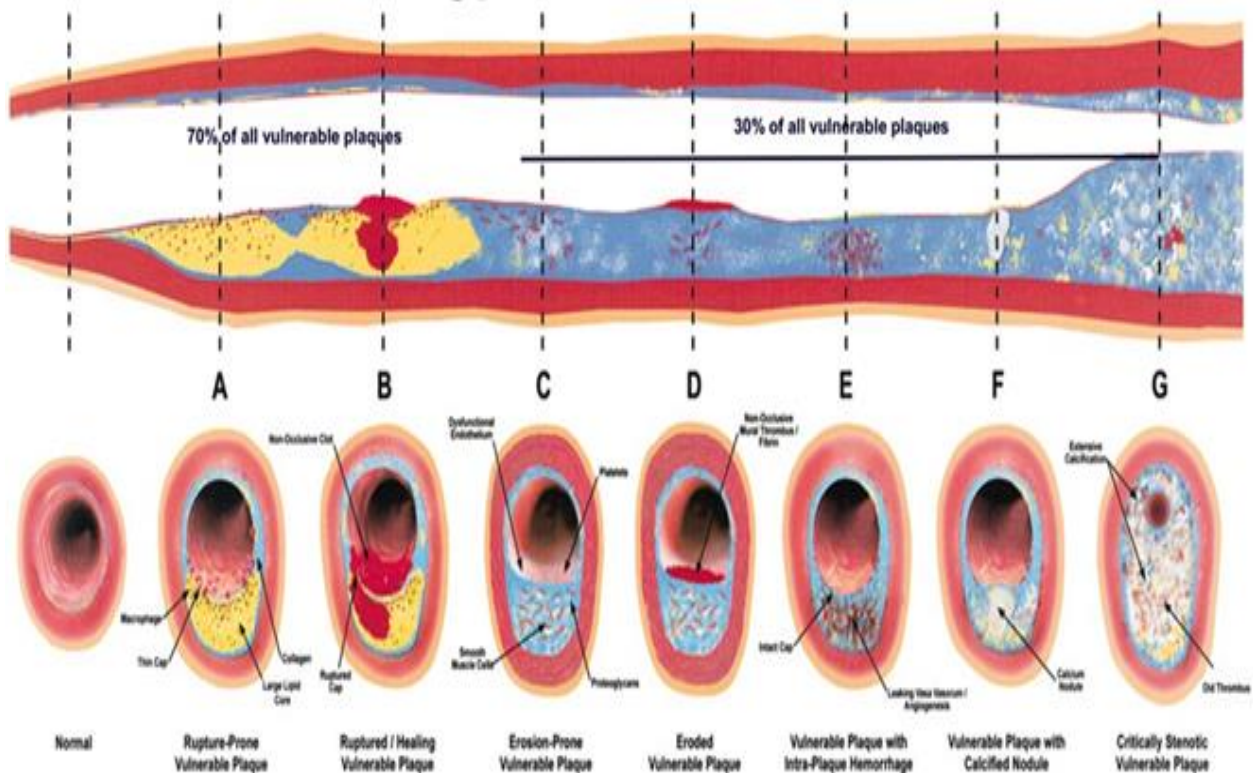
Μια νεώτερη εφαρμογή των υπερήχων είναι η ελαστογραφία, η οποία στηρίζεται στην μελέτη της ελαστικότητας των ιστών και μας δίνει έναν νέο τρόπο εκτίμησης της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Οι δύο κύριες τεχνικές της είναι η strain elastography και η shear wave elastography.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των εργασιών που σχετίζονται με την μελέτη της αθηρωματικής καρωτιδικής νόσου μέσω της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας, καθώς και η εξέταση του κατά πόσο αυτή μπορεί να αποτελέσει μία αξιόπιστη τεχνική χαρακτηρισμού της ασταθούς, άρα και δυνητικά συμπτωματικής καρωτιδικής πλάκας.

1.2 ΕΥΑΛΩΤΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι μία προοδευτική και πολυπαραγοντική διαδικασία στην οποία συντελείται ένας ποικίλος συνδυασμός αλλαγών στο αρτηριακό τοίχωμα, που συνίσταται σε εστιακή συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονωδών κυττάρων, λείων μυϊκών κυττάρων και ινώδους ιστού.

Different Types of Vulnerable Plaque



Εικ.1 : Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών τύπων της εύαλτης αθηρωματικής πλάκας (πηγή: Cyrille Naim, MD, MSc, Maxime Douziech, MD, PhD, _Eric Therasse, MD, Pierre Robillard, MD, Marie-France Giroux, MD, Frederic Arsenault, MD, Guy Cloutier, PhD, Gilles Soulez, MD, MSc , "Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and Magnetic Resonance Imaging: An Overview", Canadian Association of Radiologists Journal 65 (2014) 275e286.)

Ο χαρακτηρισμός της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας ως εύαλτης, άρα και ασταθούς, εξαρτάται τόσο από τις ελαστικές ιδιότητες του τοιχώματος του αγγείου όσο και από την ιστολογική σύσταση του αθηρώματος, τα φλεγμονώδη στοιχεία, τη νεοαγγείωση, την ενδοπλακική αιμορραγία και τα χαρακτηριστικά του ινώδους περιβλήματος (Guy Cloutier, 2018)³, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Cyrille Naim, 2014)⁴.

<u>ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u>	<u>ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u>
Ενεργός φλεγμονή	Επιφανειακός επασβεστωμένος όζος
Λεπτό ινώδες περίβλημα με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα	Έντονο κίτρινο χρώμα πλάκας κατά την «αγγειοσκόπηση» (glistening yellow)
Ενδοθηλιακή απογύμνωση με επιφανειακή συσσώρευση αιμοπεταλίων	Ενδοπλακική αιμορραγία
Πλάκα με μικρό-ρήξεις	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Στένωση > 90 %	Προς τα έξω αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος

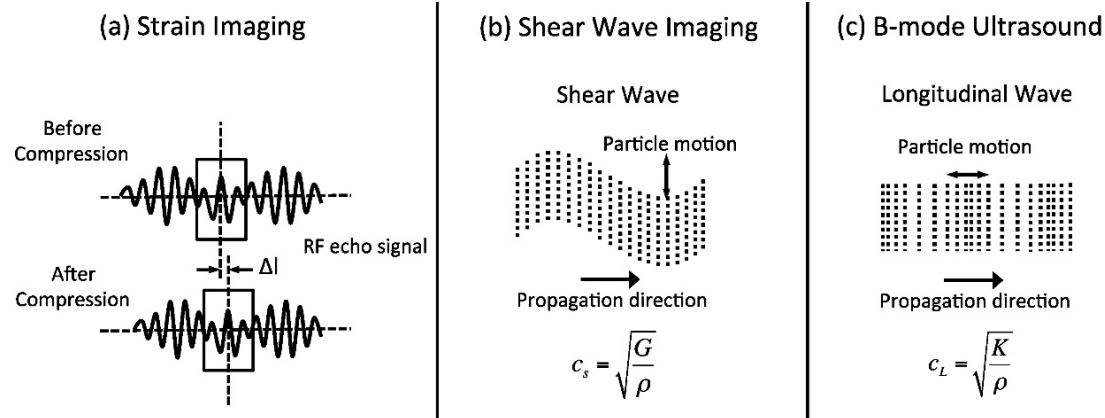
* Η παρουσία τουλάχιστον ενός μείζονος κριτηρίου καθιστά την πλάκα ευάλωτη

Πίνακας 1 : Κριτήρια που χαρακτηρίζουν την ευάλωτη αθηρωματική πλάκα

Συνεπώς, έχει μεγάλη σημασία η ταυτοποίηση όλων αυτών των προαναφερόμενων χαρακτηριστικών με τις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, προκειμένου να προλάβουμε την ρήξη και το επερχόμενο αγγειακό σύμβημα.

1.3 ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Η ελαστογραφία ως νεώτερη απεικονιστική εφαρμογή των υπερήχων εμφανίστηκε στην δεκαετία του 1990 ως ένα εργαλείο αξιολόγησης της ελαστικότητας των ιστών (*Gennisson JL, 2013*)⁵. Από τότε αναπτύσσεται ολοένα και περισσότερο η δυνατότητα της να χρησιμοποιεί νόμους της μηχανικής πάνω στους ανθρώπινους ιστούς, ώστε να ποσοτικοποιεί τον βαθμό «σκληρότητάς τους». Οι μετρήσεις αυτές προκύπτουν ως απάντηση σε μία ασκούμενη δύναμη (συμπίεσης ή τάση διάτμησης). Ανάλογα με τον τρόπο εφαρμογής της δύναμης η ελαστογραφία χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την strain elastography, που χρησιμοποιεί την εσωτερική ή εξωτερική συμπίεση ενώ ακολούθως εκτιμάει τον βαθμό παραμόρφωσης των ιστών και την shear wave elastography, η οποία χρησιμοποιεί κύματα διάτμησης για να ποσοτικοποιήσει το μέγεθος της ελαστικότητας τους (*Rosa M.S. Sigrist, 2017*)⁶.



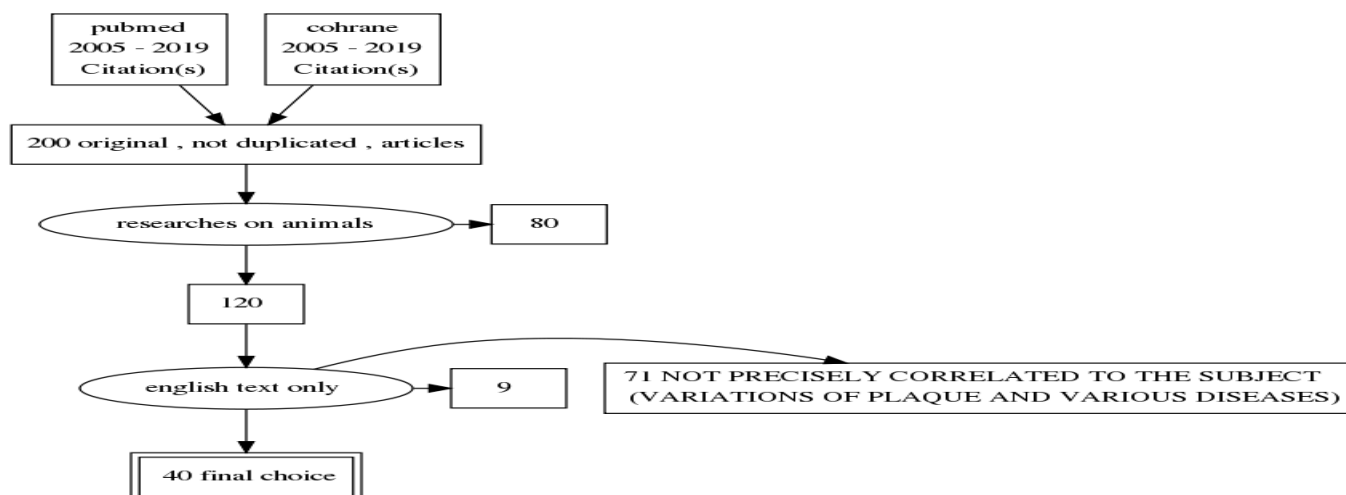
Εικ.2 : *Theranostics* 2017, Vol. 7, Issue 5 , αρχές φυσικής πάνω στις οποίες βασίζεται η λειτουργία της ελαστογραφίας

Η κεντρική ιδέα είναι ότι οι μεταβολές στην ελαστικότητα των ιστών μπορούν να συσχετισθούν με την υποκείμενη παθοφυσιολογία, όπως π.χ. συμβαίνει σε πολλούς συμπαγείς όγκους, οι οποίοι έχουν διαφορετική σκληρότητα από τον περιβάλλοντα υγιή ιστό (Shiina T, 2013)⁷. Αυτή ακριβώς η ιδέα άρχισε να εφαρμόζεται σε μελέτη εστιακών βλαβών σε διάφορα όργανα, όπως το ήπαρ, ο μαστός, ο θυρεοειδής, ο προστάτης. Στη συνέχεια βρήκε εφαρμογή και στην μελέτη διάφορων παρεγχυματικών νόσων και κυρίως στην ηπατική ίνωση. Οι νεώτερες εξελίξεις στο πεδίο της ελαστογραφίας της επιτρέπουν να συμβάλλει στη διάγνωση μυϊκών τραυματισμών, αλλά και στην ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα αρτηριακά τοιχώματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

2.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ

Η παρούσα εργασία αφορά μια εξειδικευμένη εφαρμογή των υπερήχων στη μελέτη της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας και σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα επιχειρήθηκε η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά στην αγγλική γλώσσα, όπως «shear wave elastography, strain elastography, ultrasound vascular elastography, vulnerable carotid plaque, atherotic plaque imaging και carotid elastography». Οι μηχανές αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν για το συγκεκριμένο σκοπό ήταν το «pubmed» κυρίως αλλά και η ηλεκτρονική βιβλιοθήκη «cohrane». Η παραπάνω αναζήτηση οδήγησε στην ανεύρεση 200 επιστημονικών άρθρων. Από αυτά απορρίφθηκαν όσα αφορούσαν χρονολογίες πριν το 2005 και όσα αφορούσαν μελέτες σε ζώα, καταλήγοντας σε 120 άρθρα. Επιλέχθηκε η αγγλική γλώσσα, οπότε η αναζήτηση πλέον αφορούσε 111 άρθρα. Από αυτά εν τέλει απορρίφθηκαν 71 ως μη απολύτως σχετικά με το θέμα (τα περισσότερα αφορούσαν μεταβολές της καρωτιδικής πλάκας σε σχέση με διάφορα νοσήματα, π.χ. παχυσαρκία, Σ.Δ., ηπατίτιδα), οπότε η τελική βιβλιογραφία αφορούσε 40. Η κατηγοριοποίηση τους ανέδειξε ότι τα περισσότερα από αυτά (20) αποτελούσαν πρωτότυπη έρευνα (original research). Επιπλέον, επειδή η ελαστογραφία αποτελεί καινοτόμο εφαρμογή των υπερήχων στη μελέτη της αθηρωματικής πλάκας, τα περισσότερα εξ αυτών (14) αφορούν συγκριτικές μελέτες σε σχέση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Τα υπόλοιπα άρθρα είναι ανασκοπήσεις (6), κλινικές δοκιμές (6), δύο (2) αφορούν γράμματα στον εκδότη, πέντε (5) πιλοτική έρευνα και ένα (1) case report.



Πιν.2 : Σχεδιάγραμμα επιλογής βιβλιογραφίας (Prisma Diagram)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ

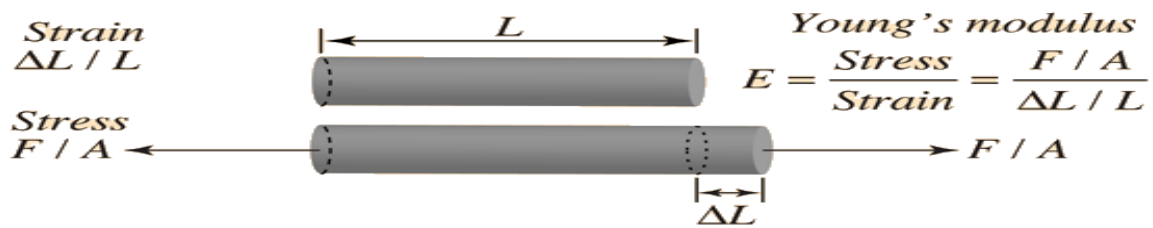
ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αρτηριακή αθηρωμάτωση είναι μία χρόνια εξελικτική διαδικασία που αφορά πολλαπλά όργανα, μέρος της οποίας αποτελεί και ο σχηματισμός του καρωτιδικού αθηρώματος. Σημαντική καθίσταται η ανάγκη μίας γρήγορης και μη επεμβατικής μεθόδου απεικόνισης ώστε να το ταξινομήσει σε «σκληρό» (αποτελούμενο κυρίως από κολλαγόνο και ασβέστιο) ή «μαλακό» (αποτελούμενο από μεγάλο λιπιδικό πυρήνα, ενδοπλακική αιμορραγία, ραγέν ινώδες περίβλημα) και να σχεδιαστεί με ακρίβεια η εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση⁸ (Idil Gunes Tatar 2013). Οι παλαιότερες υπερηχογραφικές τεχνικές έδειξαν αδυναμία στον υπολογισμό των μηχανικών χαρακτηριστικών των συστατικών του αθηρώματος και συνεπώς στην πιθανότητα αυτού να ραγεί, πρόβλημα που καλείται να λύσει η ελαστογραφία. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση θα εξετασθεί ο τρόπος και η αποτελεσματικότητα των δύο κύριων ελαστογραφικών τεχνικών (strain και shear wave elastography) στο να χαρακτηρίσουν τα διαφορετικά στάδια της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου⁹ (Chris L. de Korte, 2016).

3.2 SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

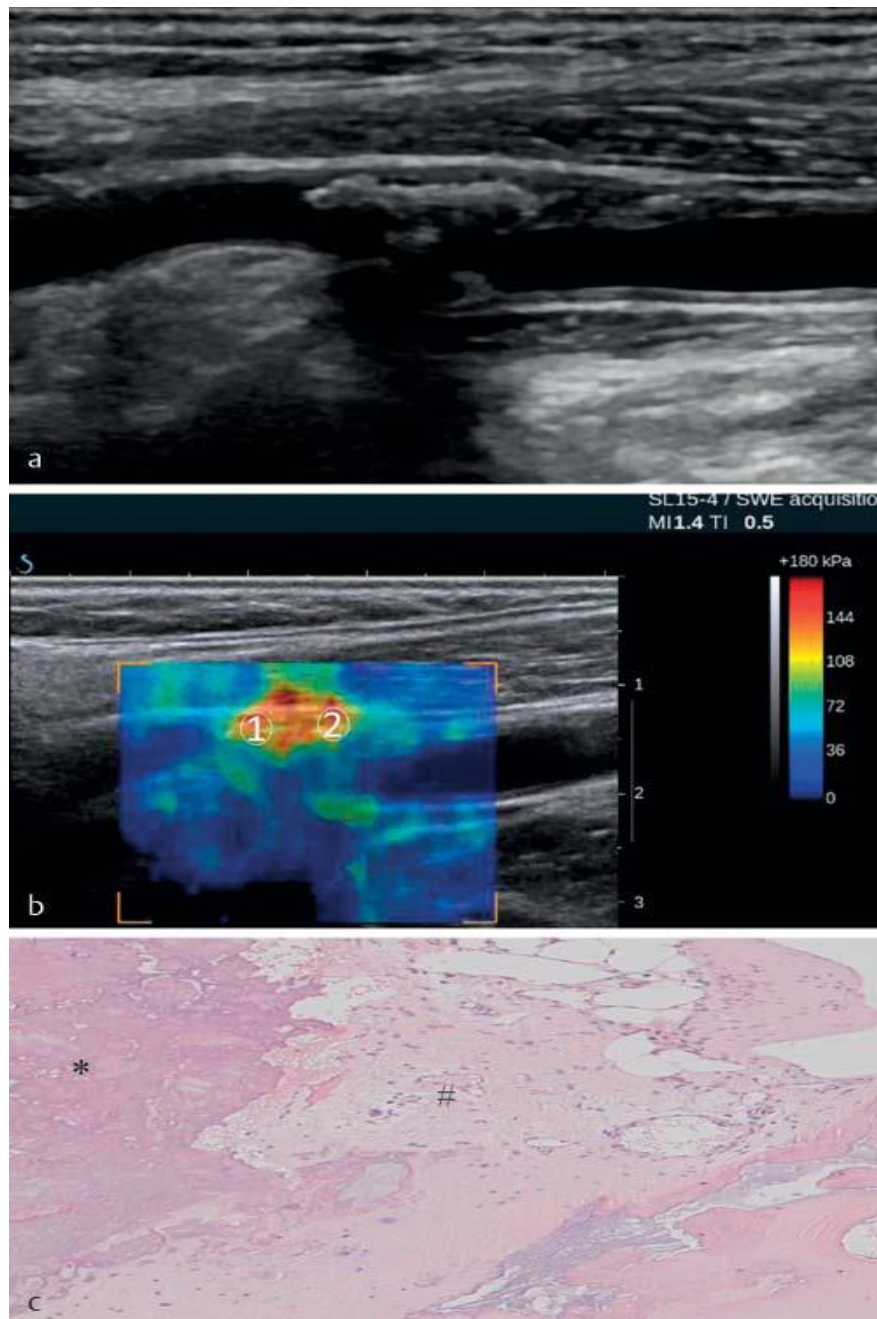
Η τεχνική της shear wave elastography πρωτοαναπτύχθηκε από τον Tanter και τους συνεργάτες του και το πλεονέκτημά της είναι ότι παρέχει ποσοτικές πληροφορίες και σε πραγματικό χρόνο (real time) για τον συντελεστή ελαστικότητας των ιστών. Σε αυτή την τεχνική, μία τάση συμπίεσης ασκείται στον ιστό χρησιμοποιώντας μηχανικές δονήσεις (1D transient elastography, 1D-TE) και ηχητική ακτινοβολία (in point shear wave elastography, pSWE και 2D shear wave elastography, 2D-SWE). Τα κύματα διάτμησης που δημιουργούνται από το ερέθισμα, μετρώνται και η ταχύτητα τους c_s καταγράφεται και υπολογίζεται ο συντελεστής ελαστικότητας E (Young's Modulus)⁶.



Ο συντελεστής ελαστικότητας εκφράζει την κλίση του γραμμικού τμήματος της καμπύλης τάσεως καταπόνησης που βρίσκεται πριν το ελαστικό όριο του υλικού, μετριέται σε Pa, λαμβάνει διαστάσεις πίεσης και αποτελεί χαρακτηριστική ιδιότητα του υλικού, δηλαδή ένα μέτρο αντίστασης κατά την ελαστική του παραμόρφωση. Η ταχύτητα διάδοσης συνδέεται άμεσα με τον συντελεστή ελαστικότητας του ιστού. Αυτό το σύστημα αποδίδει σε πραγματικό χρόνο την ελαστικότητα και την ταχύτητα με την μορφή χρωματικού χάρτη εντός του box της ελαστογραφίας και επιπλέον είναι δυνατή η καταγραφή της σκληρότητας σε απόλυτο αριθμό με μονάδα μέτρησης kPa εντός της περιοχής ενδιαφέροντος. Μία από τις εφαρμογές της SWE, είναι πάνω στη μελέτη της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας και τελευταία ολοένα και περισσότερα ερευνητικά άρθρα ασχολούνται με αυτή.

Μία πρόσφατη πρωτότυπη έρευνα της ομάδας Di Leo et al, το 2018¹⁰ αφορούσε σαράντα τρεις ασθενείς, για τους οποίους είχε προγραμματιστεί ενδαρτηριακτομή. Όλοι τους, υποβλήθηκαν πριν την επέμβαση σε υπερηχογράφημα και εφαρμογή SWE. Η σκληρότητα των αθηρωματικών πλακών εκφράστηκε με κλίμακα τριών βαθμών: ο πρώτος αφορούσε μαλακές πλάκες με τιμές στην ελαστογραφία μεταξύ 11 και 25 kPa, ο δεύτερος μεικτές με τιμές μεταξύ 25 και 65 kPa και ο τρίτος σκληρές πλάκες με απόλυτες τιμές πάνω των 65 kPa. Οι μεικτής ηχογένειας αθηρωματικές πλάκες, στην παρούσα εργασία θεωρήθηκαν και αυτές δυνητικά ευάλωτες. Αφού πραγματοποιήθηκε η χειρουργική αφαίρεση τους, στάλθηκαν για ιστολογική εξέταση, οποία και ανέδειξε ως ευάλωτες τις 27 από τις 31 που είχαν ανιχνευτεί με την βοήθεια της SWE. Από τις 12 που ιστολογικά επιβεβαιώθηκαν ως σκληρές, 4 είχαν βρεθεί ως ευάλωτες στην ελαστογραφία. Τα αποτελέσματα λοιπόν της συγκεκριμένης έρευνας ανέδειξαν ευαισθησία της μεθόδου στο 87,1 % και ειδικότητα της τάξης του 66,7 %.

Μια άλλη πρωτότυπη έρευνα των Garrand και των συνεργατών του, του 2015¹¹ αφορά συγκριτική μελέτη της ποσοτικοποίησης της μαλακής πλάκας με τη χρήση της SWE σε σχέση με τα ιστολογικά αποτελέσματα. Σκοπός της να αναδείξει το κατά πόσο μπορεί να υπάρξει κλινικό όφελος από τη χρήση της για την αναγνώριση των ευάλωτων καρωτιδικών πλακών. Αφορούσε την υπερηχογραφική απεικόνιση με ελαστογραφία 25 ασθενών πριν υποβληθούν σε ενδαρτηριακτομή (Εικ.3).



Εικ. 3 : Garrard JW et al. Shear Wave Elastography ... *Ultraschall in Med* 2015; 36: 386–390 (απεικόνιση αθηρωμάτος με u/s, shear-wave ελαστογραφία και ιστολογικά).

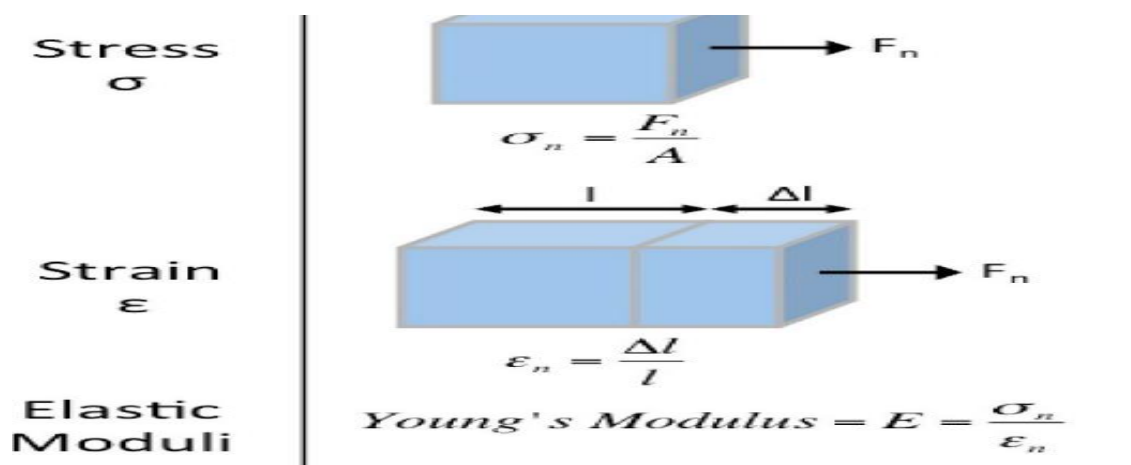
Η ιστολογική ανάδειξη αυξημένων λιποκυττάρων, ενδοπλακικής αιμορραγίας και θρόμβων σχετίστηκε με μειωμένο δείκτη ελαστικότητας ενώ η παρουσία συνδετικού ιστού και επασβεστώσεων, με σημαντικά μεγαλύτερο. Από τις 25 εξετασθείσες αθηρωματικές πλάκες, 9 ταξινομήθηκαν ως ασταθείς. Σε αυτές η μέση τιμή του δείκτη ελαστικότητας ήταν 50 kPa ενώ για τις σταθερές 79 kPa. Επίσης με την βοήθεια των ιστολογικών αποτελεσμάτων αναδεικνύεται ότι μπορεί να υπάρξει ποσοτική διαφορά με τη βοήθεια της SWE και στην εκτίμηση των χαρακτηριστικών της ίδια της εύαλωτης πλάκας με διαφορετικό μέσο όρο απόλυτων τιμών για αυτές που περιέχουν μόνο λιποκύτταρα (16 kPa) συγκριτικά με αυτές που περιέχουν και ενδοπλακική αιμορραγία (48 kPa). Στο τέλος ωστόσο, σημειώνεται ότι υπήρξε και ένα

στατιστικά αξιοσημείωτο δείγμα αλληλοκάλυψης μεταξύ τιμών του δείκτη ελαστικότητας σε ασταθείς και μη, ιστολογικά πλάκες.

Τη συμβολή της SWE στην ανάδειξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας προσπάθησε να αναδείξει και μία αναδρομική μελέτη¹² των Lou και των συνεργατών του, το 2017. Επιλέχθηκαν 61 άτομα που είχαν καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες και συνέχεια χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, σε σχέση με το κατά πόσο εμφάνισαν το προηγούμενο εξάμηνο νευρολογική συμπτωματολογία. Όλοι τους υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική SWE. Ο μέσος όρος του συντελεστή ελαστικότητας στην συμπτωματική υποομάδα ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με την ασυμπτωματική, (81 kPa versus 115 kPa), αποτέλεσμα που ενισχύει την πιθανότητα μελλοντικής κλινικής χρησιμότητας της SWE στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

3.3 STRAIN ELASTOGRAPHY ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΑΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Όσον αφορά τη strain elastography, μια δύναμη τάσης εφαρμόζεται στον ιστό και μετράται η καταπόνηση αυτού ως αποτέλεσμα. Η καταπόνηση (strain) είναι ένα μέτρο παραμόρφωσης, που εκφράζει τη σχετική μετατόπιση (Δl) των σημείων του ιστού σε σχέση με ένα μήκος αναφοράς.

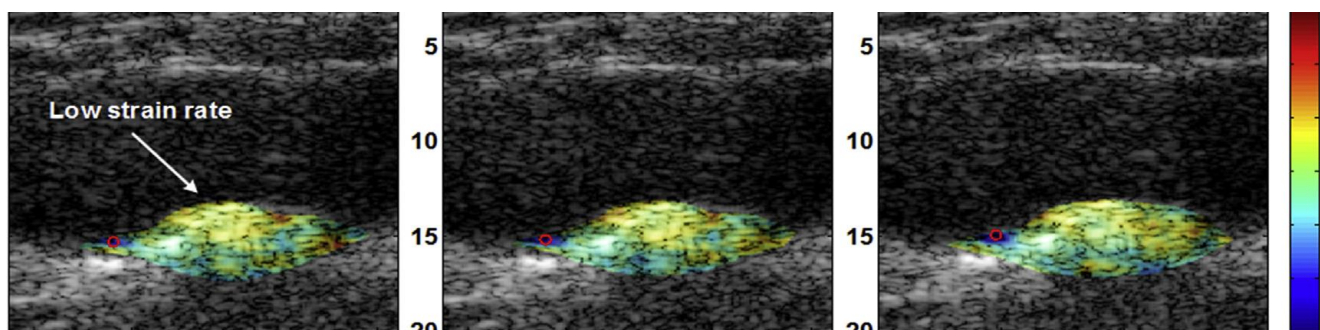


Εικ.4 : Theranostics 2017, Vol. 7, Issue 5 , σχέση δείκτη καταπόνησης και δείκτη ελαστικότητας

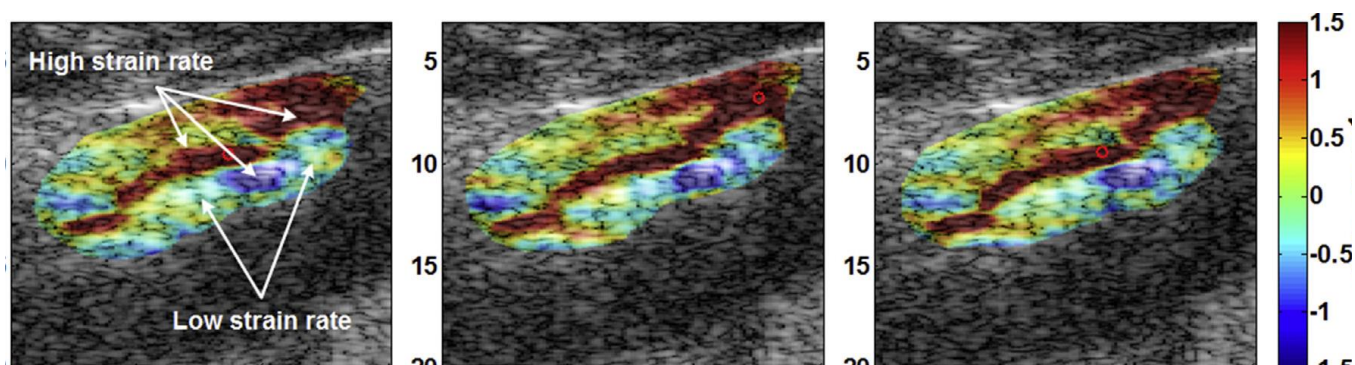
Στις πρώτες εφαρμογές αυτής της τεχνικής, ο χειριστής του υπερήχου ασκούσε χειροκίνητα συμπίεση μέσω του ηχοβολέα. Η εξέλιξη της τεχνικής ωστόσο, επέτρεψε στο μηχάνημα να χρησιμοποιεί τις φυσιολογικές κινήσεις των ιστών (αναπνοή, κίνηση αίματος) ως τρόπο άσκησης πίεσης. Εν συνεχεία η παραγόμενη μετατόπιση του ιστού πάνω στον άξονα της ασκούμενης πίεσης καταμετράται με τη

βοήθεια των ραδιοσυχνοτήτων. Οι μετρήσεις καταπόνησης απεικονίζονται σε ένα χρωματικό χάρτη, το λεγόμενο ελαστογράμμα⁶. Συγκεκριμένα, όσον αφορά την εφαρμογή αυτής στον αγγειακό υπέρηχο, η καταπόνηση της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μετρώντας την μετατόπιση στη διάρκεια προ και μετά της εφαρμογής συμπίεσης με τη βοήθεια της σφυγμικότητας. Η αρχική ιδέα αφορούσε τη μελέτη των αθηρωμάτων στα στεφανιαία αγγεία, γεγονός που συναντούσε αρκετές τεχνικές δυσκολίες κυρίως λόγω της επεμβατικότητας της μεθόδου και εν συνέχεια ξεκίνησε η εφαρμογή της στις καρωτίδες, στην προσπάθεια να συσχετισθεί η υπολογίσιμη καταπόνηση με τη πιθανή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η διαβάθμιση αυτή σχετίζεται με τη σκληρότητα της πλάκας και υψηλότερες τιμές καταπόνησης θεωρητικά αντιστοιχούν σε πιο ευάλωτες περιοχές της πλάκας¹³.

Στο πλαίσιο της εξέλιξης αυτής της τεχνικής δοκιμάστηκαν διάφορες μηχανικές θεωρίες, όπως αυτή της αξιολόγησης του συνδυασμού της αξονικής, αλλά και της πλάγιας μετατόπισης των ελαστογραμμάτων. Μία από τις τελευταίες πρωτότυπες έρευνες αφορά τη μελέτη αθηρωματικών πλακών 18 ασθενών πριν από ενδαρτηριεκτομή με τη βοήθεια της ελαστογραφικής καταπόνησης και εν συνεχεία τη συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με τα ιστολογικά ευρήματα. Το αποτέλεσμα της μελέτης⁹ των De Korte και συνεργατών, το 2016, αναδεικνύει ότι η ευαισθησία της τεχνικής στο να αναγνωρίζει την ύπαρξη μεγάλης λιπιδικής δεξαμενής, λεπτού ινώδους περιβλήματος, καθώς και την παρουσία μακροφάγων ανέρχεται σε 80%, 80 % και 100 % αντιστοίχως.



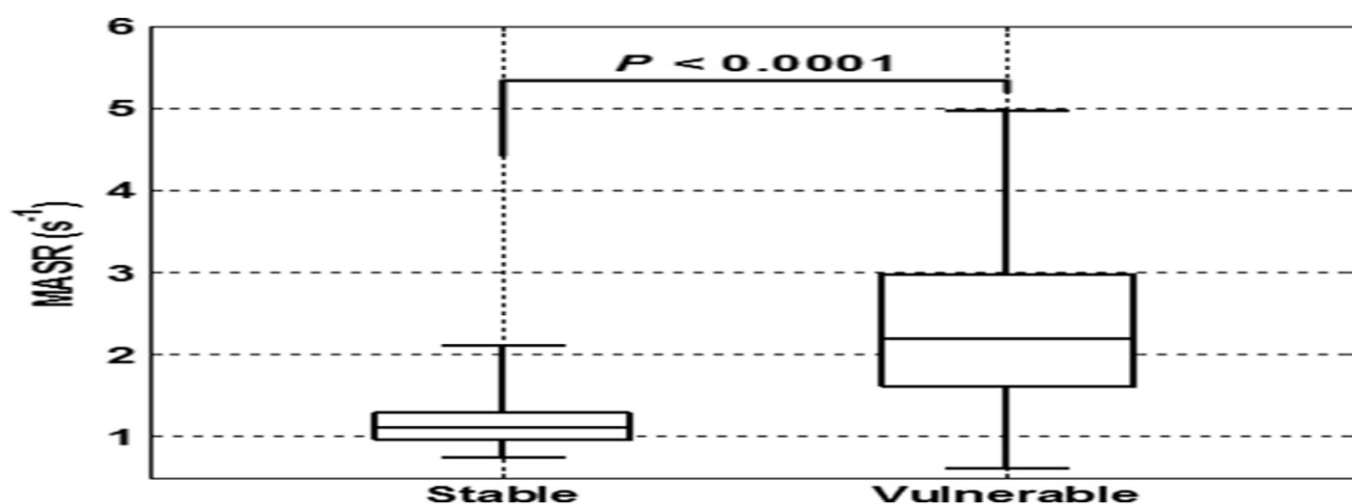
Εικ.5 Απεικόνιση strain rate μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας, "Ultrasound in Medicine and Biology Volume Number,2015"



Εικ 6. Απεικόνιση strain rate ασταθούς πλάκας, "Ultrasound in Medicine and Biology Volume Number,2015"

Μια επόμενη έρευνα¹⁴ των Cardinal και συνεργατών, το 2017, είχε ως σκοπό επίσης να αξιολογήσει την ικανότητα της αγγειακής ελαστογραφίας να αναγνωρίζει το ευάλωτο αθήρωμα, έχοντας ως μέθοδο αναφοράς τα αποτελέσματα της μαγνητικής αγγειογραφίας. Αυτή αφορούσε 31 ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας μεγαλύτερη του 50 %. Η τεχνική υπολόγιζε το χάρτη μετατόπισης μεταξύ συνεχόμενων καρέ της αθηρωματικής πλάκας κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Η αξονική καταπόνηση της πλάκας αφορά τη διάτασή ή συμπίεσή της στην κατεύθυνση του ηχοβολέα, ενώ η διαμητική καταπόνηση αντιστοιχεί στη γωνιώδη αλλαγή του σχήματός της. Εν συνεχεία υπολογίστηκε το κλάσμα της συγκεντρωτικής αξονικής καταπόνησης προς τη συγκεντρωτική αξονική μεταφορά εκφραζόμενο σε ποσοστό επί τοις εκατό ανά χιλιοστό. Η μέση τιμή του κλάσματος των ευάλωτων πλακών υπολογίστηκε σε 63,79 %/mm. ενώ των μη ευάλωτων, αρκετά χαμηλότερα, σε 39,30%/mm.

Ακόμη μία πρωτότυπη έρευνα¹⁵ των Huang και συνεργατών το 2017 προσπάθησε να αποδείξει την ικανότητα της καρωτιδικής ελαστογραφίας στη ταξινόμηση της αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση, ενώ και σε αυτή χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από μαγνητική τομογραφία ως μέθοδος αναφοράς. Στη συγκεκριμένη έρευνα τέθηκε η υπόθεση ότι οι παράγοντες όπως η ενδοπλακική αιμορραγία και ο λιπιδικός πυρήνας καθιστούν την πλάκα πιο μαλακή και άρα αναμένεται η ευάλωτη αυτή πλάκα να έχει υψηλότερη καταπόνηση από ότι η σταθερή. Η έρευνα αφορούσε 197 εξεταζόμενους και χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι μετρήσεις της αξονικής καταπόνησης και στη συνέχεια υπολογίστηκε η μέγιστη τιμή του κλάσματος καταπόνησης, ενός δείκτη που αξιολογεί τη μέγιστη παραμόρφωση εντός της πλάκας και χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των πλακών. Τελικά, η μέγιστη τιμή του κλάσματος καταπόνησης που αφορούσε τις ευάλωτες πλάκες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τις σταθερές, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχεδιάγραμμα (πιν.3).



Πιν 3. : HUANG et al, "Ultrasound in Medicine and Biology Volume Number,2015", σύγκριση μεγίστης τιμής κλάσματος καταπόνησης μεταξύ ευάλωτων και μη αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών

Επιπλέον μία ακόμη σημαντική παρατήρηση πραγματοποιήθηκε από τα στοιχεία της προηγούμενης έρευνας και δημοσιοποιήθηκε το 2017 από τους Huang¹³ και συνεργάτες. Μελετήθηκε όχι μόνο το κλάσμα καταπόνησης, αλλά και τα διαφορετικά πρότυπα κατανομής του σε κάθε πλάκα. Έτσι, βρέθηκε ότι σε 4 ευάλωτες πλάκες συγκριτικά με 4 σταθερές, υπήρχε μεγαλύτερο εύρος κατανομής των τιμών καταπόνησης, γεγονός που αναδεικνύει ότι πιθανώς και η ετερογένεια των δομικών συστατικών της πλάκας να παίζει ρόλο στη βιομηχανική συμπεριφορά της. Αντίθετα, οι σκληρότερες πλάκες δείχνουν να παραμορφώνονται πιο ομοιογενώς. Συνοπτικά η έρευνα σημειώνει ότι η ετερογένεια του κλάσματος καταπόνησης μπορεί να αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της αθηρωματικής πλάκας και συνεπώς υψηλότερη ετερογένεια είναι πιθανότερο να σχετίζεται με ευάλωτα αθηρώματα.

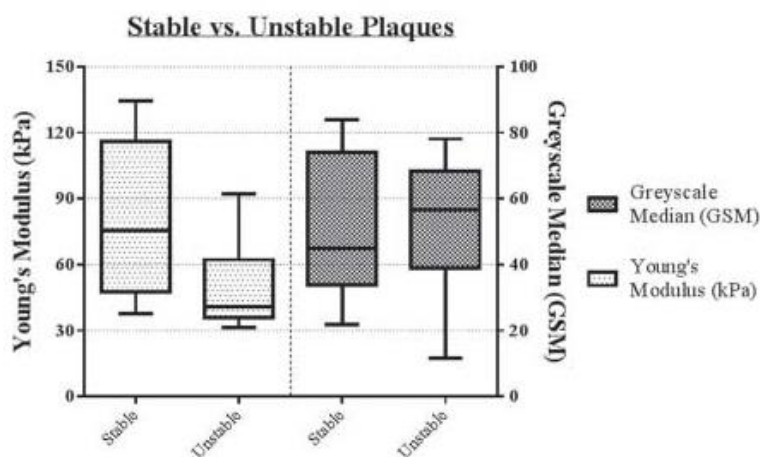
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΥΑΛΩΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

4.1 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΠΛΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το απλό υπερηχογράφημα κατατάσσει τις αθηρωματικές πλάκες σύμφωνα με την ηχογένειά τους σε πέντε (5) κύριες κατηγορίες. Τύπος 1, ομοιόμορφα υποηχογενείς, τύπος 2, κυρίως υποηχογενείς, τύπος 3, κυρίως ηχογενείς, τύπος 4, ομοιόμορφα ηχογενείς και τύπος 5, ηχογενείς με παρουσία επασβεστώσεων που δημιουργούν έντονη ακουστική σκιά. Ο λόγος ταξινόμησης ήταν η συσχέτιση τους με την υποκείμενη ιστολογία και με την πιθανή κλινική τους σημασία. Η υποηχοϊκότητα των πλακών σχετίστηκε με πιθανό ευάλωτο αθήρωμα. Η μέθοδος αυτή ωστόσο ήταν ως ένα σημείο υποκειμενική αφού εξαρτιόταν από τον χειριστή του μηχανήματος. Συνέπεια αυτού ήταν η εύρεση ενός αυτοματοποιημένου συστήματος, του GSM, το οποίο με τη βοήθεια υπολογιστή ποσοτικοποιούσε τις αποχρώσεις του «γκρι» κάθε αθηρωματικής πλάκας. Την τελευταία πενταετία προστέθηκε και η 3D χρήση των υπερήχων στην κατεύθυνση μεγαλύτερης αντικειμενικοποίησης των μετρήσεων ενώ εισήχθη ο όρος TPA (total plaque area) ως νέου δείκτη καρδιαγγειακής πρόγνωσης.

Διάφορες σύγχρονες μελέτες προσπαθούν να συγκρίνουν το κατά πόσο η ελαστογραφία μπορεί να αντικαταστήσει το απλό υπερηχογράφημα και την GSM κλίμακα. Μία τέτοια πρωτότυπη έρευνα είναι του Garrard¹¹ και των συνεργατών του, το 2015 που εξετάζει αθηρωματικές πλάκες 25 ασθενών, μετρώντας το συντελεστή ελαστικότητας και τη GSM τους, συγκρίνοντάς τα αποτελέσματα με αυτά των ιστολογικών εξετάσεων. Η έρευνα καταλήγει ότι ενώ υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά στον δείκτη ελαστικότητας (~ 29 kPa), υπάρχει επικάλυψη των τιμών όσον αφορά τις μετρήσεις του GSM σε ιστολογικά ευάλωτες και μη καρωτιδικές πλάκες (πιν. 4), αποδεικνύοντας την ανωτερότητα της ελαστογραφίας ως μεθόδου απεικόνισης.

Πιν. 4 : Garrard JW et al. Shear Wave Elastography , *Ultraschall in Med* 2015; 36: 386–390 , συγκριτικός πίνακας μεταξύ συντελεστή ελαστικότητας και GSM σε ιστολογικά ευάλωτες και μη αθηρωματικές πλάκες

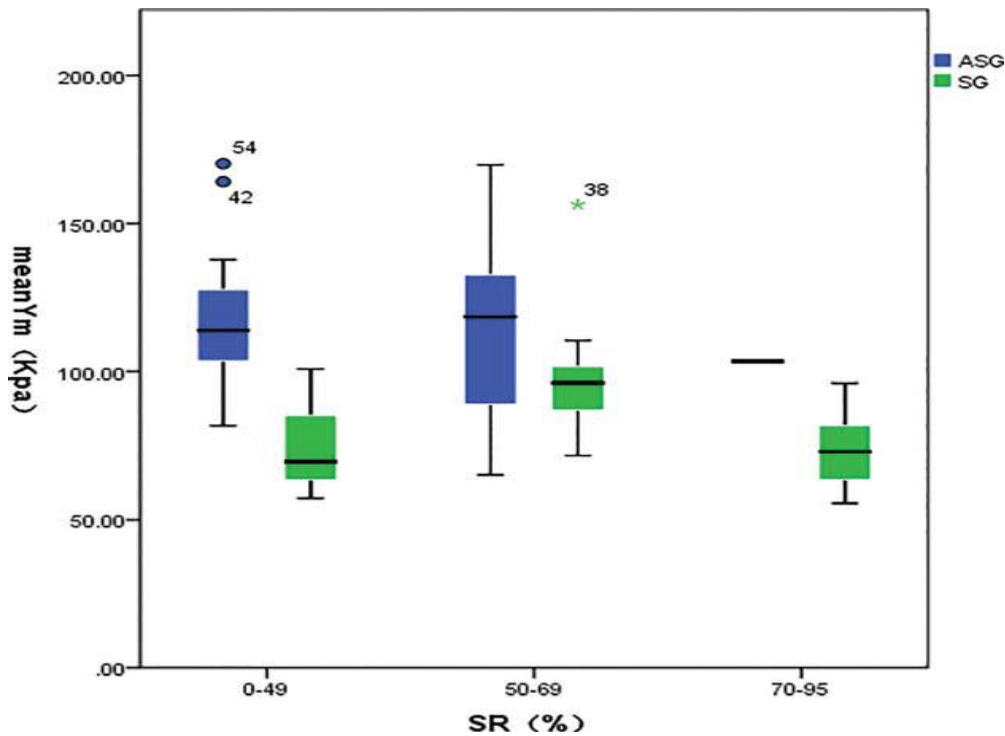


Μία επόμενη πρωτότυπη έρευνα αφορούσε την αναδρομική μελέτη¹⁷ 19 ασθενών με προγραμματισμένη ενδαρτηριακτομή. Ελέχθησαν 250 καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες τόσο με απλό υπέρηχο, όπου και ταξινομήθηκαν με βάση την ηχογένειά τους, όσο και με strain ελαστογραφία, όπου και υπολογίστηκε το σχετικό κλάσμα καταπόνησης (relative strain ratio). Τα αποτελέσματα ευαισθησίας, ειδικότητας και ακρίβειας ήταν για το απλό υπερηχογράφημα, 25%, 100% και 84,2% ενώ για την ελαστογραφία 50%, 100% και 89,4%, αναδεικνύοντας τη μεγαλύτερη ακρίβεια της τελευταίας. Η έρευνα παραθέτει στο τέλος ότι ο συνδυασμός των δύο μεθόδων θα αύξανε τόσο το συνολικό ποσοστό ευαισθησίας σε 62,5% καθώς και τη συνολική ακρίβεια σε 94,7% αντίστοιχα (πιν.5).

Συγκριτική μελέτη των Liu και συνεργατών, <u>Ultrasound Med Biol.</u> , 2015: 41(3):705-12	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)
Ευρήματα με χρήση u/s	25%	100 %
Ευρήματα με χρήση strain ελαστογραφίας	50%	100 %

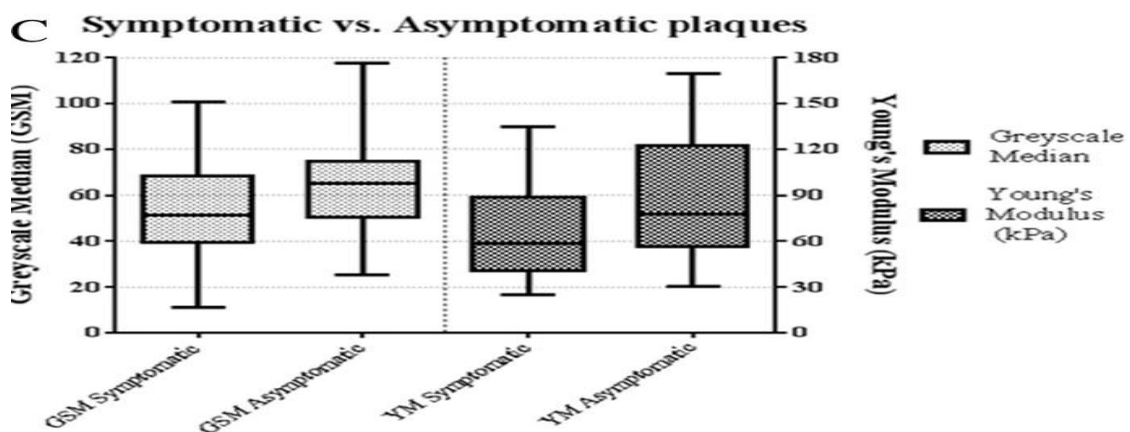
Πιν. 5: Συγκριτική μελέτη μεταξύ απλού υπερηχογραφήματος και ελαστογραφίας ως προς την ιστολογική ανάλυση της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας.

Άλλη μία αναδρομική μελέτη¹⁸ αφορούσε 61 ασθενείς που είχαν καρωτικές αθηρωματικές αλλοιώσεις. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες αναλόγως με το αν παρουσίαζαν νευρολογική σημειολογία μέσα στο προηγούμενο εξάμηνο. Οι πλάκες ταξινομήθηκαν με βάση την ηχογένειά τους με το απλό υπερηχογράφημα, αλλά και υπολογίστηκε ο συντελεστής ελαστικότητάς τους με την βοήθεια της ελαστογραφίας. Η μέση τιμή του τελευταίου ήταν σημαντικά μικρότερη στην συμπτωματική υποομάδα σε σχέση με την ασυμπτωματική (μέση τιμή 81 με 115 kPa). Αντίθετα, δεν υπήρχε μεγάλη διαφορά στην ταξινόμηση Gray–Weale. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η μέση τιμή του συντελεστή ελαστικότητας στην ασυμπτωματική υποομάδα ήταν υψηλότερη από αυτήν της συμπτωματικής ανεξάρτητα από τον βαθμό καρωτιδικής στένωσης (πιν.6), εύρημα που αναδεικνύει ότι πιθανώς η σύσταση του αθηρώματος να παίζει σημαντικό ρόλο ανεξάρτητα από τον βαθμό καρωτιδικής στένωσης και να εξηγεί το πώς αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν μέτρια στένωση μπορούν να γίνουν δυνητικά επικίνδυνες για την υγεία του εξεταζόμενου.



Πιν. 6: J Ultrasound Med 2017; 00:00–00, συγκριτικός πίνακας συμπτωματικής και μη, υπό-ομάδας όσον αφορά τον συντελεστή ελαστικότητας και το βαθμό στένωσης.

Μία παρόμοια έρευνα¹⁹ που αφορούσε 81 ασθενείς και δύο υποομάδες, δηλαδή όσοι είχαν νευρολογική σημειολογία εντός εξαμήνου ή όχι, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Η μέση τιμή του συντελεστή ελαστικότητας σε ασυμπτωματικούς και μη ασθενείς είχε σημαντική διαφορά, (88 kPa έναντι 62) ενώ όχι τόσο όσον αφορά τις μετρήσεις του GSM (62% με 54) έχοντας αρκετές τιμές επικάλυψης (πιν. 7).



Πιν.7 : Ramnarine et al. Cardiovascular Ultrasound 2014, συγκριτικός πίνακας μεταξύ συντελεστή ελαστικότητας και GSM στην συμπτωματική και μη υπό-ομάδα

Μία ακόμη πρωτότυπη έρευνα²⁰ που αφορά τη συσχέτιση των ευρημάτων του GSM και της ελαστογραφίας, εξέτασε 16 ασθενείς και συνολικά 25 καρωτιδικές πλάκες. Και σε αυτήν την έρευνα

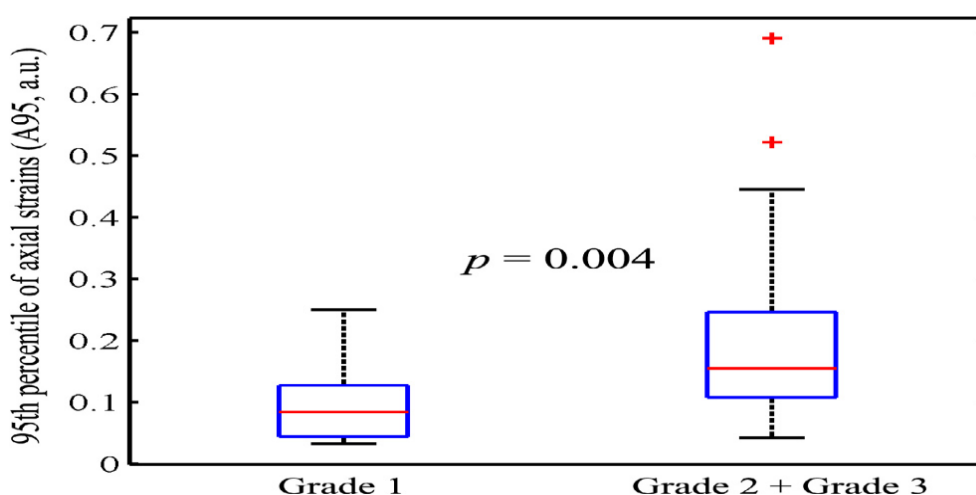
επιβεβαιώνεται ότι πλάκες με επασβεστώσεις και σημαντική ποσότητα κολλαγόνου και συνδετικού ιστού συνδέονται με σκληρότερο ιστό, υψηλότερο ποσοστό GSM, αλλά και υψηλότερο κλάσμα καταπόνησης. Μια σημαντική παρατήρηση της συγκεκριμένης έρευνας αφορά ότι οι σχετικά σκληρότερες πλάκες τείνουν να απεικονίζονται υπερηχογραφικά περισσότερο ομοιογενώς, αλλά και ότι πιθανώς υπάρχει μια τάση οι μικρότερες πλάκες να είναι σχετικά πιο μαλακές (Ξενικού και συνεργάτες, 2015).

4.2 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ C.E.US^{Error!}

Bookmark not defined.

Η τεχνική των υπερήχων που χρησιμοποιεί την ανίχνευση σκιαγραφικού μέσου (C.E.US.) αποτελεί ένα από τα τελευταία εργαλεία στην μελέτη των αγγειακών αθηρωμάτων. Αρκετές έρευνες¹⁶ που αφορούν ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα αναδεικνύουν ότι η ενδοπλακική νεοαγγείωση παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, όσο και στο κατά πόσο ευάλωτη, άρα και δυνητικά επικίνδυνη, είναι για την πρόκληση αγγειακών συμβαμάτων.

Επομένως, έχει σημασία να ερευνηθεί η σχέση της ενδοπλακικής νεοαγγείωσης και τη ελαστικότητα της καρωτιδικής πλάκας. Μία πρόσφατη έρευνα των Q. Zhang²¹ και των συνεργατών του, το 2015 προσπάθησε να συνδυάσει την ταυτόχρονη χρήση των δύο τεχνικών με σκοπό τη συγκριτική μελέτη τους. Ελέγχθησαν 29 ασθενείς και 38 συνολικά πλάκες, ενώ 10 από αυτές αξιολογήθηκαν ιστολογικά ύστερα από ενδαρτηριεκτομή. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι οι πλάκες με ενδοπλακική αιμορραγία είναι μαλακότερες (πιν. 8) αλλά και περισσότερο ανομοιογενείς.



Πιν. 8: Q. Zhang et al., 2015, συγκριτικός πίνακας του βαθμού αξονικής καταπόνησης συγκριτικά με το βαθμό ανίχνευσης νέο-αγγείωσης.

Μία ακόμη πρόσφατη έρευνα¹⁰ των Di Leo και των συνεργατών του, το 2018, θέλησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ελαστογραφίας και της C.E.US. των υπερήχων στην

απεικόνιση των καρωτιδικών αθηρωμάτων, συγκρινόμενες με τα ιστολογικά αποτελέσματα. Αφορούσε τη μελέτη 43 ασθενών πριν από προγραμματισμένη ενδαρτηριεκτομή. Όσον αφορά την ανίχνευση σκιαγραφικού χωρίστηκαν τα αποτελέσματα σε τρεις υποομάδες: απουσία σκιαγραφικού, παρουσία σκιαγραφικού στην περιφέρεια της πλάκας και διάχυτη ενδοπλακική σκιαγράφιση. Ο βαθμός σκληρότητας των καρωτιδικών αθηρωμάτων επίσης χωρίστηκε σε 3 υποομάδες ανάλογα με τις τιμές σε kPa. Μαλακές θεωρήθηκαν αυτές με τιμές 11 έως 25, μεικτής σύστασης αυτές από 26 έως 65 και σκληρές αυτές με τιμές άνω των 65 kPa. Ύστερα από την ιστολογική ανάλυση 27 από τις 31 πλάκες αποδείχτηκαν ευάλωτες. Τα συγκριτικά αποτελέσματα της ελαστογραφίας σε σχέση με την ιστολογικά ευρήματα δείχνουν ευαισθησία της μεθόδου 87,1% και ειδικότητα 66,7% ενώ της τεχνικής C.E.US., παρόμοια ευαισθησία 87,1% και ελαφρώς μικρότερη ειδικότητα 58,3% , (πιν.9).

Συγκριτική μελέτη των Di Leo και συνεργατών, <i>Journal of Ultrasound</i> 2018: 21(4):293-300	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)
Ευρήματα με χρήση C.E.US.	87,1%	58,3%
Ευρήματα με χρήση shear wave ελαστογραφίας	87,1%	66,7%

Πιν. 9 : Συγκριτική μελέτη μεταξύ υπερηχογραφήματος με τη χρήση σκιαγραφικού και ελαστογραφίας ως προς την ιστολογική ανάλυση της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας.

4.3 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η αξονική αγγειογραφία (CTA) είναι μια από τις σημαντικές μεθόδους απεικόνιση της 3D μορφολογίας των αγγείων καθώς και της ανίχνευσης των επασβεστωμένων αθηρωμάτων. Ωστόσο, η ικανότητά της στον διαχωρισμό των μαλακών συστατικών της πλάκας όπως ο λιπιδικός πυρήνας, το ινώδες περίβλημα και οι ενδοπλακικές αιμορραγίες θεωρείται ακόμη αμφιλεγόμενη.

Τα πλεονεκτήματα⁴ αυτής της μεθόδου είναι η εύκολη προσβασιμότητα, το σχετικά χαμηλό κόστος, η ικανότητά της να μετράει την πυκνότητα των ιστών, να αναγνωρίζει και να ποσοτικοποιεί τις επασβεστώσεις με μεγάλη ακρίβεια. Ο ρόλος της στον χαρακτηρισμό των καρωτιδικών πλακών σύμφωνα με τον πίνακα ταξινόμησης της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (πιν.10), δείχνει πολλά υποσχόμενος, αν και υπολείπεται ειδικότητας στην αναγνώριση ορισμένων συστατικών, ενώ υπάρχουν και τεχνικά σφάλματα (artifacts) σχετιζόμενα με τις επασβεστώσεις που αλλοιώνουν τις μετρήσεις των μονάδων HU καθώς και ο εμπλουτισμός μετά την έγχυση σκιαγραφικού εξαρτάται από την αιματική ροή του κάθε εξεταζόμενου.

Τύπος Βλάβης	Χαρακτηριστικά
I-II	Λεπτή πλάκα χωρίς επασβεστώσεις
III	Πλάκα με μικρούς λιπιδικούς πυρήνες και χωρίς επασβεστώσεις
IV-V	Πλάκα με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα καλυπτόμενη από ινώδες περίβλημα
VI	Πλάκα με έλκη, αιμορραγία ή και θρόμβωση
VII	Πλάκα με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα ή ινώδη ιστό και μακροεπασβεστώσεις
VIII	Πλάκα με ινώδη ιστό, χωρίς λιπιδικό πυρήνα, πιθανή παρουσία επασβεστώσεων

Πιν.10: Carotid plaque evaluation by US, CTA, and MRI/Canadian Association of Radiologists Journal 65 (2014) 275e286, Ταξινόμηση καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών με CTA σύμφωνα με την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία

Μία έρευνα¹⁰ των Di Leo και των συνεργατών του, το 2018 προσπάθησε να αναδείξει τη διαγνωστική ακρίβεια της ελαστογραφίας και της αξονικής τομογραφίας συγκρινόμενες με τα ιστολογικά αποτελέσματα για την αξιολόγηση της καρωτιδικής πλάκας. Εξετάστηκαν 42 ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι για ενδαρτηριεκτομή τόσο με SWE όσο και με CTA. Όσον αφορά την ελαστογραφία οι πλάκες ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες, σε μαλακές με τιμές έως 25 kPa, σε μεικτές με τιμές μεταξύ 26 και 65 kPa (οι μεικτές θεωρήθηκαν ευάλωτες) και σε σκληρές με τιμές μεγαλύτερες των 65 kPa.

Για την αξονική τομογραφία ευάλωτες θεωρήθηκαν όσες δεν είχαν επασβεστώσεις με έκταση >50% ή είχαν αρνητικές τιμές HU είτε εμφάνιζαν εμπλουτισμό μεγαλύτερο από 20 μονάδες Hounsfield μετά την έγχυση σκιαστικού μέσου. Μετά την επέμβαση τα καρωτιδικά αθηρώματα στάλθηκαν για ιστολογική ανάλυση. Τα συγκριτικά αποτελέσματα για την ελαστογραφία έδειξαν ευαισθησία 87,1% και ειδικότητα 66,7% ενώ αυτά της Αξονικής Τομογραφίας ευαισθησία 87,1% και ειδικότητα 100%. Η έρευνα επιβεβαίωσε σημαντική συμφωνία στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μεθόδων, αν και η αξονική τομογραφία εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικότητα (Πιν.11).

Συγκριτική μελέτη των Di Leo και συνεργατών, <i>Journal of Ultrasound</i> 2018: 21(4):293-300	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)
Ευρήματα με χρήση C.T.A.	87,1%	100%
Ευρήματα με χρήση shear wave ελαστογραφίας	87,1%	66,7%

Πιν. 11: Συγκριτική μελέτη μεταξύ αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας και ελαστογραφίας ως προς την ιστολογική ανάλυση της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας.

4.4 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) στις μέρες μας θεωρείται η πλέον αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για τον χαρακτηρισμό της σύστασης και της μορφολογίας των καρωτιδικών αθηρωμάτων. Έχει επικρατήσει ως μέθοδος εκλογής (gold standard) λόγω της ικανότητά της να ξεχωρίζει και να ταξινομεί όλα τα σημαντικά χαρακτηριστικά (πιν. 12) της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας. Από την άλλη μεριά ωστόσο πρέπει να σημειωθούν και τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου όπως το υψηλό κόστος εξέτασης, η μεγάλη χρονική διάρκεια και η δύσκολη προσβασιμότητα όλου του πληθυσμού για την πραγματοποίησή της, γεγονός που καθιστά ανέφικτη την υπόθεση να χρησιμοποιηθεί ως εξέταση εκλογής στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου.

Τύπος Βλάβης	Χαρακτηριστικά
I-II	Σχεδόν φυσιολογικό πάχος τοιχώματος, χωρίς επασβεστώσεις
III	Διάχυτη πάχυνση έσω/μέσου χιτώνα, ή μικρή πλάκα χωρίς επασβεστώσεις
IV-V	Πλάκα με λιπιδικό ή νεκρωτικό πυρήνα, περιβαλλόμενο από ινώδη ιστό
VI	Σύνθετη πλάκα με πιθανό τραυματισμό του περιβλήματος, αιμορραγία ή και θρόμβο
VII	Επασβεστωμένη πλάκα
VIII	Ινώδης πλάκα με μικροεπασβεστώσεις και χωρίς λιπιδικό πυρήνα

Πιν. 12 : Carotid plaque evaluation by US, CTA, and MRI/Canadian Association of Radiologists Journal 65 (2014) 275e286, Ταξινόμηση καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών με MRA σύμφωνα με την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία

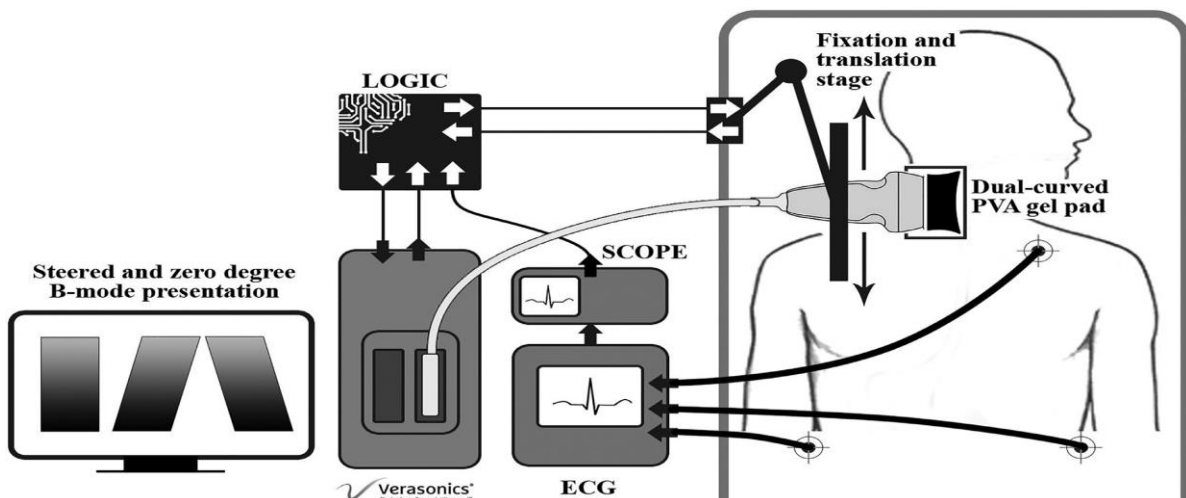
Μελετώντας τη σύγχρονη βιβλιογραφία από το 2000 και μετά, μπορούμε να βρούμε αρκετές έρευνες που αποδεικνύουν την ακρίβεια της μεθόδου συγκριτικά με τα ιστολογικά αποτελέσματα. Μία από αυτές είναι των Yuan²² και των συνεργατών του το 2001, στην οποία η ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας στην ανάδειξη λιπιδικών πυρήνων, ενδοπλακικής αιμορραγίας και νεκρώσεων φτάνει στο 85% και η ειδικότητα στο 92%. Ταυτόχρονα υπάρχει πληθώρα αντίστοιχων ερευνών που συγκρίνουν τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας έχοντας ως μέτρο αναφοράς για το αν η πλάκα είναι τελικά ευάλωτη την ίδια την μαγνητική τομογραφία. Παρόμοιες έρευνες έχουν παρουσιαστεί και στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, όπως π.χ. των Cardinal και των συνεργατών του το 2017¹⁴. Αντιθέτως, δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ ελαστογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας αντιπαραβαλλόμενες με ιστολογικά αποτελέσματα, πεδίο που αξίζει να μελετηθεί στο μέλλον.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 “UP TO DATE” ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ - ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

5.1 3D ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ IN VIVO

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η υπερηχογραφική ελαστογραφία εκτιμάει την παραμόρφωση των αθηρωμάτων τόσο σε επίμηκες όσο και σε εγκάρσιο επίπεδο διαμέσου δυσδιάστατων εικόνων, παρ' όλα αυτά η καρωτίδα είναι μία τρισδιάστατη δομή γεγονός που μπορεί να δημιουργεί περιορισμούς στην εκτίμηση της γεωμετρίας και της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας, αλλά και πιθανώς ορισμένες φορές να διαφύγει το πιο ευάλωτο σημείο της. Αυτό ίσως να μπορεί να ξεπεραστεί χρησιμοποιώντας την αναπτυσσόμενη τεχνολογία 3D των υπερήχων σε συνδυασμό με την ελαστογραφία. Η πλήρως αυτοματοποιημένη εφαρμογή της τρισδιάστατης καρωτιδικής υπερηχογραφικής απεικόνισης εφαρμόστηκε το 2013. Έτσι εισήχθησαν νέοι παράμετροι ποσοτικοποίησης, όπως το ολικό εμβαδό της πλάκας (TPA) αλλά και ο συνολικός όγκος αυτής (TPV). Ήδη υπάρχουν στη πρόσφατη βιβλιογραφία αρκετές έρευνες για την μελέτη της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής ελαστογραφίας πάνω σε εργαστηριακά μοντέλα (phantom) προσομοίωσης (in vitro). Ωστόσο, υπάρχει προς το παρόν μία μόνο έρευνα¹ αυτού του μοντέλου “in vivo” από την ομάδα του Fekkes και των συνεργατών του, δημοσιευμένη το 2019.

Σε αυτήν συμμετείχαν τέσσερις ασυμπτωματικοί εθελοντές, εκ των οποίων ένας είχε γνωστό αθήρωμα πλησίον του καρωτιδικού διχασμού. Χρησιμοποιήθηκε μία καινοτόμος τεχνική που αφορούσε την απόκτηση τρισδιάστατων εικόνων, μήκους ~ 3,5 εκ. και 350 τομών και εν συνεχεία επεξεργασία αυτών καθώς και μέτρηση της ελαστικής παραμόρφωσης των καρωτιδικών τοιχωμάτων (Εικ.7).



Εικ.7 : Απεικόνιση συσκευής 3D ελαστογραφικής απεικόνισης, *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 00, No. 00, pp. 1_16, 2019

Το σύνολο των ογκομετρικών παραμορφώσεων στην περιοχή του καρωτιδικού βολβού, ανέδειξε ετερογενή κατανομή σε όλους του εξεταζόμενους. Ειδικότερα σε αυτόν με την εκ των προτέρων γνωστή αθηρωματική πλάκα, οι συνολικές παραμορφώσεις των αγγειακών τοιχωμάτων ήταν χαμηλότερες, πιθανώς στα πλαίσια αρτηριοσκλήρυνσης. Ταυτόχρονα, οι τιμές της ελαστογραφικής καταπόνησης της αθηρωματικής πλάκας δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με αυτές του υπόλοιπου αρτηριακού τοιχώματος, γεγονός που πιθανολογεί ότι η σύσταση της πλάκας αποτελούνταν κυρίως από συνδετικό ιστό. Η έρευνα καταλήγει ότι προφανώς θα χρειαστούν και άλλες παρόμοιες μελέτες στο μέλλον, ώστε να αξιολογηθεί πως η μετρήσιμη τρισδιάστατη παραμόρφωση μπορεί να αξιοποιηθεί κλινικά για την αξιολόγηση και κατάταξη του βαθμού επικινδυνότητας των καρωτιδικών αθηρωμάτων.

5.2 ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Η μελέτη της πολύ πρόσφατης βιβλιογραφίας όσον αφορά την αγγειακή υπερηχογραφική ελαστογραφία, αναδεικνύει και τους μελλοντικούς ορίζοντες στους οποίους στοχεύουν οι έρευνες. Πρώτον, όπως ήδη αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, σημαντικό ρόλο στην αγγειακή απεικόνιση με τη χρήση υπερήχων θα διαδραματίσει η εφαρμογή της τρισδιάστατης απεικόνισης. Προς την κατεύθυνση αυτή υπάρχουν αρκετές ήδη μελέτες που αφορούν μοντέλα προσομοίωσης (phantoms), οι οποίες χρησιμοποιώντας νόμους της βιομηχανικής προσπαθούν να προβλέψουν τη συμπεριφορά της αθηρωματικής πλάκας *in vitro* (π.χ. των Chayer²³ και των συνεργατών του, το 2019 ή των Poitée²⁴ και συνεργατών, το 2017). Σίγουρα μελλοντικά θα χρειαστεί τα αποτελέσματα των μοντέλων προσομοίωσης να συσχετιστούν τόσο με μελέτες *in vivo* όσο και με μελέτες τρισδιάστατης απεικόνισης.

Ένας άλλος τομέας μελλοντικής μελέτης αφορά τον ενδοαγγειακό υπέρηχο. Προς το παρόν δεν υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά σε ζώντες ασθενείς για χρησιμοποίηση της καρωτιδικής ελαστογραφίας σε συνδυασμό με τον ενδοαγγειακό υπέρηχο. Προφανώς στις μέρες μας το κόστος αλλά και οι όποιοι κίνδυνοι μιας επεμβατικής μεθόδου καθυστερούν την ανάπτυξη της μεθόδου. Βέβαια, ήδη υπάρχουν κάποιες ολιγάριθμες αναφορές για πειραματική χρήση της ελαστογραφίας για την απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός που αφήνει ελπίδες για την εφαρμογή και στον καρωτιδικό υπέρηχο.

Όπως έχει ήδη αναλυθεί στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, οι δύο κύριες ελαστογραφικές τεχνικές είναι η shear wave και η strain. Τα ελαστογράμματα καταπόνησης που προκύπτουν μπορούν να αφορούν διαφορετικούς άξονες. Οι περισσότερες μελέτες ασχολούνται με τις τιμές στον επιμήκη άξονα και λιγότερο στον κάθετο. Ωστόσο, είναι ακόμη θέμα διερεύνησης ποιος άξονας παραμόρφωσης, αλλά και ποιος αλγόριθμος αντανακλά σωστότερα τον βαθμό επικινδυνότητας του αθηρώματος. Έχοντας

πάντα υπ' όψιν ότι μιλάμε για τρισδιάστατες δομές και η αναγωγή στο χώρο γίνεται κατά προσέγγιση μέχρι την πλήρη εφαρμογή της τρισδιάστατης απεικόνισης.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών για την καρωτιδική ελαστογραφία αφορούν μεταβολές των αθηρωματικών πλακών όχι μόνο για την μελέτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και σε σχέση με διάφορες νόσους. Η παρούσα εργασία δεν ασχολήθηκε με αυτήν την κατηγορία της ελαστογραφίας, ωστόσο ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία παρατηρούμε ότι οι μεταβολές σε βάθος χρόνου του καρωτιδικού τοιχώματος ή των αθηρωμάτων μπορεί να σχετίζονται είτε με χρόνιες νόσους (π.χ. Σ.Δ.) είτε με βιοχημικές αιματολογικές μετρήσεις (π.χ. ομοκυστεΐνη) αλλά και σε σχέση με φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές.

Τέλος, η σημαντικότερη μελλοντική πρόκληση, αφορά την κλινική εφαρμογή της μεθόδου. Προς το παρόν δεν υπάρχουν βεβαιωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση της αγγειακής ελαστογραφίας, γεγονός που την καθιστά μία πειραματική μέθοδο η οποία σίγουρα εξαρτάται από την χειριστή του μηχανήματος. Μία πρόσφατη έρευνα (Zhi Liu²⁵ και συνεργατών, το 2018) ανέδειξε ότι η ελαστογραφία μπορεί να μην έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ δύο έμπειρων χειριστών στην εξέταση 53 αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών. Σε αυτήν την κατεύθυνση, ως προς την κλινική εφαρμογή της ελαστογραφίας, υπάρχει μια πρόσφατη πρωτότυπη έρευνα των Eberhardt²⁶ και των συνεργατών του, το 2015, που αφορά την δυνατότητα πρόβλεψης επαναστένωσης μετά από ενδαρτηριεκτομή. Η εργασία αφορούσε 180 ασθενείς, οι οποίοι εξετάστηκαν στους 3, 6, 9 και 12 μήνες μετά το χειρουργείο και χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες με κριτήριο το αν παρατηρήθηκε επαναστένωση ή όχι. Το συμπέρασμα ήταν ότι μεταξύ των δύο ομάδων υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην καταμέτρηση ενός συντελεστή ελαστικότητας που αφορά τα καρωτιδικά τοιχώματα, απόδειξη πως μελλοντικά η ελαστογραφία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη λήψη κλινικών αποφάσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά, η ελαστογραφία ως μέθοδος μελέτης της αθηρωματικής πλάκας διαιρείται σε δύο κατηγορίες, τη shear wave και τη strain ελαστογραφία. Η πρώτη εξ' αυτών υπολογίζει το συντελεστή ελαστικότητας των ιστών και έρευνες αποδεικνύουν την υψηλή ευαισθησία της, ειδικά σε ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία, ενώ μειονέκτημα της αποτελεί η χειροκίνητη τοποθέτηση του ROI (περιοχή ενδιαφέροντος), γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα εξαρτώμενη από τον χειριστή. Η strain ελαστογραφία μετρά την παραμόρφωση των ιστών, λαμβάνοντας ελαστογράμματα συνήθως στον επιμήκη ή στον εγκάρσιο άξονα καταπόνησης. Και αυτή με τη σειρά της εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία ενώ επιπλέον μπορεί και να καταδείξει την αυξημένη εσωτερική ετερογένεια των ευάλωτων αθηρωμάτων συγκριτικά με τα σταθερότερα. Ως μειονέκτημα της μεθόδου παρουσιάζεται μέχρι σήμερα η αβεβαιότητα σχετικά με το ποιος άξονας υπολογισμού της παραμόρφωσης είναι ο καταλληλότερος προς μέτρηση.

Συγκριτικά με τις υπόλοιπες μεθόδους απεικόνισης, οι πρόσφατες έρευνες δείχνουν την ανωτερότητα της ελαστογραφίας σε σύγκριση με τον υπολογισμό του GSM και τη μεγαλύτερη ακρίβεια αυτής από το απλό υπερηχογράφημα. Δύο σημαντικές παρατηρήσεις που προκύπτουν είναι ότι η αστάθεια μίας πλάκας μπορεί να είναι ανεξάρτητη από το βαθμό καρωτιδικής στένωσης και ότι οι μικρότερης έκτασης πλάκες πιθανώς είναι συχνότερα ευάλωτες. Συγκριτικά με το υπερηχογράφημα με χρήση σκιαστικού μέσου (CEUS), η ελαστογραφία εμφανίζει παρόμοια ευαισθησία αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα, ενώ συγκριτικά με την αξονική τομογραφία εμφανίζει παρόμοια ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα. Στη βιβλιογραφία απουσιάζουν μέχρι σήμερα συγκριτικές μελέτες της ελαστογραφίας με τη μαγνητική τομογραφία, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της τελευταίας στην απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας.

Τελευταία υπάρχουν αρκετές έρευνες που αφορούν την προσπάθεια κατασκευής μοντέλων προσομοίωσης (phantoms) της δομής της καρωτίδας και πιθανών αθηρωμάτων σε συνδυασμό με τη χρήση 3D υπερηχογραφικής ελαστογραφίας, αλλά προς το παρόν υπάρχει μόνο μία έρευνα τρισδιάστατης ελαστογραφικής καρωτιδικής απεικόνισης in vivo, αφήνοντας σημαντικό πεδίο προσμονής για το μέλλον. Ακόμη δεν υπάρχουν συνδυαστικές μελέτες της ελαστογραφίας με το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) για τη μελέτη των καρωτιδικών αθηρωμάτων λόγω της επεμβατικότητας της μεθόδου, αν και υπάρχουν κάποιες αναφορές για απεικόνιση στεφανιαίων αγγείων.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των εργασιών που αφορούν την υπερηχογραφική καρωτιδική απεικόνιση με τη βοήθεια της ελαστογραφίας αποδεικνύει πως η χρήση της μελλοντικά μπορεί να αποτελέσει σημαντική βοήθεια στη λήψη αποφάσεων με βάση την επικινδυνότητα ενός αθηρώματος αλλά και στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών για πιθανή επαναστένωση του αγγείου. Ωστόσο, προς το παρόν βρισκόμαστε σε πειραματικό στάδιο, χωρίς συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Το χαμηλό της κόστος, η μη επεμβατική της φύση και η εύκολη προσβασιμότητα της θα ήταν ευχής έργον να την καταστήσουν από μια συμπληρωματική συμβουλευτική μέθοδο σε αξιόπιστο κλινικό εργαλείο.

Βιβλιογραφία

1. S. Fekkes, H. H.G. Hansen, J. Menssen, A. E.C.M. Saris & C. L. De Korte "3-D Strain Imaging of the carotid bifurcation: method and in-human feasibility", *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2019: 00 (00): 1-16.
2. J. Shang, W. Wang, J. Feng, G. Luo, Y. Dang, J. Sun, Y. Yang & L. Ruan, "Carotid Plaque Stiffness Measured with Supersonic Shear Imaging and Its Correlation with Serum Homocysteine Level in Ischemic Stroke Patients", *Korean J Radiol*, 2018:19 (1):15-22
3. G. Cloutier, M. Roy Cardinal, Y. Ju, M. Giroux, S. Lanthier & G. Soulez, "Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis", *AJR.*, 2018: 211(847–855). 0361–803X/18/2114–847.
4. C. Naim, M. Douziech, E. Therasse, P. Robillard, M. Giroux, F. Arsenault, G. Cloutier & G. Soulez, "Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and Magnetic Resonance Imaging: An Overview", *Canadian Association of Radiologists Journal*, (2014):65: 275-286.
5. J.L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink & M. Tanter "Ultrasound elastography: principles and techniques", *Diagn Interv Imaging*, 2013:94 (5):487-95.
6. R. M.S. Sigrist, J. Liau, A. El Kaffas, M. C. Chammas & J. K. Willmann , "Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications", *Theranostics* 2017: 7(5):1303-1329.
7. T. Shiina, K.R. Nightingale, M.L. Palmeri, T.J. Hall, J.C. Bamber, R.G. Barr et al. "WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part I: basic principles and terminology", *Ultrasound in medicine & biology* 2015: (41):1126-47
8. I. G. Tatar*, A. Kurt, B. Hekimoglu, "Ultrasound Elastography: A new era for vulnerable carotid plaque imaging", *Journal-Cardiovascular Surgery* 2013:1(2):20-24
9. C. L. de Korte, S. Fekkes, A.J. Nederveen, R. Manniesing, H. G. Hansen, "Review: Mechanical Characterization of Carotid Arteries and Atherosclerotic Plaques", *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2016:63(10): 1613-1623
10. N. Di Leo, L. Venturini, V. de Soccio, V. Forte, P. Lucchetti, G. Cerone, G. Alagna, M. Caratozzolo, D. Messineo, C. Di Gioia, L. Di Marzo, D. Fresilli, C. De Vito, G. Pugliese, V. Cantisani, F. D'Ambrosio, "Multiparametric ultrasound evaluation with CEUS and shear wave elastography for carotid plaque risk stratification", *Journal of Ultrasound* 2018: 21(4):293-300
11. J. W. Garrard, P. Ummur, S. Nduwayo, B. Kanber, T. C. Hartshorne, K. P. West, D. Moore, T. G. Robinson, K. V. Ramnarine, "Shear Wave Elastography May Be Superior to Greyscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability: A Comparison with Histology", *Ultraschall in Med*, 2015: 36(4): 386-90
12. Z. Lou, J. Yang, L. Tang, Y. Jin, J. Zhang, C. Liu & Q. Li, "Shear Wave Elastography Imaging for the Features of Symptomatic Carotid Plaques", *J Ultrasound Med*, 2017: 36(6):1213-1223.
13. C. Huang, Q. He, M. Huang, L. Huang, X. Zhao, C. Yuan, & J. Luo, "Non-Invasive Identification Of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Using Texture Analysis in Ultrasound Carotid Elastography: An In Vivo Feasibility Study Validated By Magnetic Resonance Imaging", *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2017: 43(4):817-830.
14. M. Cardinal, H. Maarten, G. Heusinkveld, Z. Qin, R. G. P. Lopata, C. Naim, G. Soulez & G. Cloutier, "Carotid Artery Plaque Vulnerability Assessment Using Noninvasive Ultrasound Elastography: Validation With MRI", *AJR* 2017: 209(1):142-151.
15. C. W. Huang, X. Pan, Q. He, M. Huang, L. Huang, X. Chun, Y. Bai, & J. Luo, "Ultrasound-based Carotid Elastography For Detection Of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Validated By Magnetic Resonance Imaging", *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2015: 42(2):365-77.

16. Y. Liu, Y. Hua, W. Feng & B. Ovbiagele, "*Multimodality ultrasound imaging in stroke: current concepts and future focus*", Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2016: 14(12):1325-1333.
17. F. Liu, Q. Yong, Qinyizhang, P. Liu, & Y. Yang, "*Real-time Tissue Elastography for the Detection of Vulnerable Carotid Plaques in Patients Undergoing Endarterectomy: A Pilot Study*", Ultrasound Med Biol., 2015: 41(3):705-12.
18. Z. Lou, J. Yang, L. Tang, Y. Jin, J. Zhang, C. Liu & Q. Li, "*ShearWaveElastography Imaging for the Features of Symptomatic Carotid Plaques*", J UltrasoundMed, 2017: 36(6):1213-1223.
19. V. Kumar, J. Ramnarine, W. Garrard, B. Kanber, S. Nduwayo, T. Hartshorne, T. Robinson, Ramnarine et al, "*Shear wave elastography imaging of carotid plaques: feasible, reproducible and of clinical potential*", Cardiovascular Ultrasound, 2014: 8:(12) :49.
20. M. Xenikou, S. Golemati, A. Gastounioti, M. Tzortzi, N. Moraitis, G. Charalampopoulos, N. Liasis, A. Dedes, N. Besias, & K. S. Nikita,"*Using Ultrasound Image Analysis to Evaluate the Role of Elastography Imaging in the Diagnosis of Carotid Atherosclerosis*", Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc., 2015:63 (13):6.
21. Q. Zhang, C. Li, M. Zhou, Y. Liao, C. Huang, J. Shi, Y. Wang, W. Wang, "*Quantification of carotid plaque elasticity and intraplaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound and image registration-based elastography*", Ultrasonics, 2015:62: 253-262.
22. C. Yuan, L. M. Mitsumori, M. S. Ferguson, N. L. Polissar, D. Echelard, G. Ortiz, R. Small, J. W. Davies, W. S. Kerwin & T. S. Hatsukami, "*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(17):2051-6.
23. B. Chayer, M. Van den Hoven, M. Roy Cardinal,, H. Li, A. Swillens, R. Lopata, G. Cloutier, "*Atherosclerotic carotid bifurcation phantoms with stenotic soft inclusions for ultrasound flow and vessel wall elastography imaging*", Phys. Med. Biol. 2019: 64: 9.
24. J. Porée, B. Chayer, G. Soulez, J. Ohayon & Guy Cloutier, "*Noninvasive Vascular Modulography Method for Imaging the Local Elasticity of Atherosclerotic Plaques: Simulation and In Vitro Vessel Phantom Study*", Ieee Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2017(64): 12.
25. Z. Liu, Z. Bai, C. Huang, M. Huang, L. Huang, D. Xu, H. Zhang, C. Yuan & J. Luo, "*Inter-operator Reproducibility of Carotid Elastography for Identification of Vulnerable Atherosclerotic Plaques*", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 2018:66 (3):505-516.
26. A. Eberhardt, G. Madycki, W. Hendiger, W. Staszkiwicz, A. Lewszuk, "*Elasticity of the carotid artery walls as a prognostic factor for the occurrence of restenosis after a surgery for internal carotid artery stenosis*", Kardiologia Polska 2015: 73(5): 352–359
27. J.W. Garrard, K.V. Ramnarine,"*Shear-Wave Elastography in Carotid Plaques: Comparison with Grayscale Median and Histological Assessment in an Interesting Case*", Ultraschall in der Medizin, 2014 : 35(1): 3-4
28. T. Kawasaki, S. Fukuda, K. Shimada, K. Maeda, K. Yoshida, H. Sunada, H. Inanami, H. Tanaka, S. Jissho, H.Taguchi , M. Yoshiyama, & J.Yoshikawa, "*Direct Measurement of Wall Stiffness for Carotid Arteries by Ultrasound Strain Imaging*", Journal of the American Society of Echocardiography, 2009 : 22(12):1389-95
29. Z. Li1, L. Du, F. Wang & X. Luo, "*Assessment of the arterial stiffness in patients with acute ischemic stroke using longitudinal elasticity modulus measurements obtained with Shear Wave Elastography*", Med Ultrason 2016: 18(2): 182-189
30. H. Li, B. Chayer, M. H. Roy-Cardinal, J. Muijsers, M. Van den Hoven, Z. Qin1, M. Gesnik, G. Soulez, R. G. P. Lopata, and G. Cloutier, "*Investigation of out-of-plane motion artifacts in two-dimensional noninvasive vascular ultrasound elastography*", 2018 Phys. Med. Biol. 2018 Dec, 10:63(24):245003

31. N.H. Meshram¹, C.C. Mitchell, S.M. Wilbrand, R.J. Dempsey, and T. Varghese, "*In vivo carotid strain imaging using principal strains in longitudinal view*", Biomed. Phys. Eng. Express, 2019;5(3) : 035030
32. C. Naim, G. Cloutier, E. Mercure, F. Destrempes, Z. Qin, W. El-Abyad, S. Lanthier, M. Giroux & G. Soulez, "*Characterisation of carotid plaques with ultrasound elastography: feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging*", Eur Radiol, 2013, 23:2030–2041 .
33. T. Z. Naqvi & M. Lee, "*Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment*", Cardiovascular imaging, 2014, 7(10): 1025 – 1038.
34. R. Nayak, S. Huntzicker, J. Ohayon, N. Carson, G. Schifitto, & M. M. Doyley, "*Principal Strain Vascular Elastography: Simulation and Preliminary Clinical Evaluation*", Ultrasound in Medicine and Biology, 2017: 43(3):682-699
35. H. A. Nieuwstadt, S.Fekkes, H. H.G. Hansen, C. L. deKorte, A. VanderLugt, J. J. Wentzel, A. F. W., F. J. H.Gijsen, "*Carotid plaque elasticity estimation using ultrasound elastography, MRI and inverse FEA– A numerical feasibility study*", Medical Engineering and Physics 2015: 37(8):801-7
36. F. Ozkan, D. Ozel, B.D. Ozel," *Letter to the Editor: ShearWave Elastography May Be Superior to Grayscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability: A Comparison with Histology*", Ultraschall in Med 2016: 37: 103–104
37. M. Roy-Cardinal, F. Destrempes, G. Soulez, G. Cloutier, "*Assessment of carotid artery plaque components with machine learning classification using homodyned-K parametric maps and elastograms*", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2019;66(3):493-504
38. C. Schmitt, G. Soulez, R. L. Maurice, M. Giroux & G. Cloutier, "*Non Invasive Vascular Elastography: Toward A Complementary Characterization Tool Of Atherosclerosis In Carotid Arteries*", Ultrasound in Med. & Biol., 2007 :(33) 12: 1841–1858.
39. H. Shi, T. Varghese, R. J. Dempsey, M. S. Salamat and J.& A. Zagzebski, "*Relationship Between Ultrasonic Attenuation, Size And Axial Strain Parameters For ExVivo Atherosclerotic Carotid Plaque*", Ultrasound in Med. & Biol., 2008 :(34) 10: 1666–1677
40. E. Widman, E. Maksuti, D. Larsson, M. W. Urban, A. Bjöllumark & M. Larsson, "*Shear wave elastography plaque characterization with mechanical testing validation: a phantom study*", Phys. Med. Biol. 2015 :(60) 3151–3174