



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" Η συμβολή της υπερηχοτομογραφικής  
μεθόδου στην παρακολούθηση μετά  
από stenting των καρωτίδων "**

υπό

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Α. ΦΑΓΚΡΕΖΟΥ**  
Ειδικευμένου Ιατρού Ακτινοδιαγνωστικής

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, 2021

## **Επιβλέπων:**

Θωμάς Τέγος, Αν. Καθηγητής *Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.*

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. *Θ.Τέγος Αν. Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.*

2. *Α. Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

3. *Ι.Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Αγγειοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, Αθήνα.*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “The contribution of color ultrasound method in the follow-up, post carotid stenting”**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Στη σύζυγο και τα παιδιά μου για την υπομονή τους*

*Δημήτρης Α. Φαγκρέζος*

## Περίληψη

### Σκοπός

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την ανάδειξη της συμβολής της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας στην παρακολούθηση μετά από την ενδοαγγειακή αποκατάσταση στενώσεων των καρωτίδων αρτηριών.

### Μέθοδος

Συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών για την παρακολούθηση μετά από stenting των καρωτίδων αρτηριών στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed/MEDLINE, Embase, CINAHL και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) των τελευταίων 10 ετών.

### Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα κριτήρια κατωφλίου της ESVS η ευαισθησία της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στο σύνολο των 38 εργασιών για τον έλεγχο επαναστένωσης που μελετήθηκαν κυμάνθηκε μεταξύ 92-100% και η ειδικότητα μεταξύ 97-100%.

### Συμπεράσματα

Η χρησιμότητα του έγχρωμου υπερηχοτομογραφικού ελέγχου στην ανίχνευση της νόσου των καρωτίδων αρτηριών είναι καλά τεκμηριωμένη και έχει οδηγήσει στη χρήση της μεγιστοσυστολικής ταχύτητας, της τελοδιαστολικής ταχύτητας και του λόγου των ταχυτήτων της έσω καρωτίδας αρτηρίας προς τις ταχύτητες της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ICA / CCA, είτε κατά μόνας ή σε συνδυασμό, για την παρακολούθηση μετά από stenting των καρωτίδων.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Υπερηχοτομογραφία, στεντ, καρωτίδες.

## **Abstract**

### **Purpose**

A review of the literature to highlight the contribution of color ultrasound to follow-up the patients post endovascular repair of carotid artery stenosis.

### **Method**

Systematic review of published studies for monitoring following carotid artery stenting. in the electronic databases PubMed / MEDLINE, Embase, CINAHL and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) of the last 10 years.

### **Results**

According to the ESVS threshold criteria, the sensitivity of the ultrasound method in the total of 38 studies for in stent restenosis ranged between 92-100% and the specificity between 97-100%.

### **Conclusions**

The usefulness of color ultrasound in the detection of carotid artery disease is well documented and has led to the use of peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) and the ratio of velocities of the internal carotid artery and common carotid artery ICA / CCA, for the follow up following carotid stenting.

**Key words:** Ultrasound, stents, carotid arteries.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b><u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u></b>	<b>7</b>
<b><u>ΣΚΟΠΟΣ</u></b>	<b>8</b>
<b><u>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</u></b>	<b>8</b>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</u></b>	<b>9</b>
<i><u>1.1 ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΚΑΙ STENTING ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ (CAS)</u></i>	<i><u>9</u></i>
<i><u>1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ CAS – ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ CAS</u></i>	<i><u>10</u></i>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</u></b>	<b>14</b>
<i><u>2.1 ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ DUPLEX-US</u></i>	
<i><u>FOLLOW UP</u></i>	<i><u>14</u></i>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</u></b>	<b>21</b>
<i><u>3.1 Ο ρόλος του διακρανιακού Doppler (Transcranial Doppler-TCD) στην αξιολόγηση των μεταβολών της ενδοκρανιακής κυκλοφορίας μετά από Stenting των καρωτίδων αρτηριών</u></i>	<i><u>21</u></i>
<b><u>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u></b>	<b>24</b>
<b><u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u></b>	<b>28</b>
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u></b>	<b>32</b>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική νόσος συνίσταται στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στον καρωτιδικό διχασμό και στην αρχή της υποκλειδίου αρτηρίας όσον αφορά το εξωκράνιο τμήμα αυτών η οποία δρα στη συνέχεια, από τη μια μεριά αιμοδυναμικά, με μείωση της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο και κατ' επέκταση με μείωση της διάχυσης O<sub>2</sub> προς το ευαίσθητο εγκεφαλικό κύτταρο, και κατά δεύτερο λόγο με την ανάπτυξη εμβόλων σε έδαφος θρόμβων και αιμορραγικών ελκών που αναπτύσσονται επί της αθηρωματικής πλάκας.

Ιστορικά η κλασική χειρουργική αποκατάσταση είναι η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA), η οποία αναφέρεται για πρώτη φορά το 1954 από τον Eastcott και συν, και επιχειρήθηκε σε μια γυναίκα η οποία είχε μία αθηρωματική βλάβη στο καρωτιδικό διχασμό και αναφερόμενα επεισόδια παροδικής εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Η χειρουργική προσέγγιση της εγκεφαλοαγγειακής νόσου, στοχεύει στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας και την προφύλαξη από την ανάπτυξη εγκεφαλικών εμφράκτων με την αφαίρεση μιας κριτικής σημασίας βλάβης για την τροφοδότηση με οξυγόνο για τον εγκέφαλο από το σύστημα των εξωκράνιων αρτηριών.

Υπήρξε μια μείζονα διεθνής συζήτηση που αφορούσε την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην προφύλαξη από εγκεφαλικά επεισόδια όταν κάποιος λάβει υπόψη του τον συνδυασμό του περιεγχειρητικού κινδύνου και των απώτερων αποτελεσμάτων όσο αφορά στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής των χειρουργηθέντων ασθενών συγκρινόμενα με εκείνους που ελάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Στις δεκαετίες 1970 και 1980 παρά την δημοσίευση ικανοποιητικών αποτελεσμάτων η συχνότητα της μεθόδου μειώθηκε στις ΗΠΑ από το 1985 έως το 1990 όπου τυχαίοποιημένες μελέτες όπως η NASCET και ACAS έδωσαν μία νέα ώθηση στην εφαρμογή της μεθόδου.

Η διαδερμική αγγειοπλαστική (CAS) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης προσφέρεται ως εναλλακτική μέθοδος της κλασικής χειρουργικής αποκατάστασης των στενώσεων των καρωτιδών τόσο σε συμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθείς ή επαναστενωτικές βλάβες αλλά και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Στόχος των μεθόδων αξιολόγησης μετά την επαναγγείωση της καρωτιδικής αρτηρίας είναι να αποκλείσουν την επαναστένωση. Η τοποθέτηση ενός ενδονάρθηκα (stent) στην καρωτιδική αρτηρία μεταβάλλει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του αγγείου, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αύξηση των μετρήσεων της ταχύτητας στην αξιολόγηση με την έγχρωμη υπερηχοτομογραφία, τόσο σε περίπτωση απουσίας τεχνικού σφάλματος όσο και σε υπολειπόμενη στένωση. Απαιτείται συνεπώς η προσαρμογή των κριτηρίων ταχύτητας για τον προσδιορισμό σημαντικής επαναστένωσης.

Σκοπός της εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την ανάδειξη της συμβολής της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας στην παρακολούθηση μετά από την ενδοαγγειακή αποκατάσταση στενώσεων των καρωτίδων αρτηριών μετά την τοποθέτηση του ενδονάρθηκα (Stent).

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η μεθοδολογία βασίστηκε στην συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed/MEDLINE, Embase, CINAHL και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) των τελευταίων 10 ετών οι οποίες αναφέρονται στην αξιοπιστία και την διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση μετά από stenting των καρωτίδων αρτηριών.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### *1.1 ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΚΑΙ STENTING ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ (CAS)*

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η τρίτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α, με πρώτες αιτίες την καρδιακή νόσο και τις κακοήθειες. Στις αναπτυγμένες βιομηχανικές χώρες το 10 έως 12% όλων των θανάτων οφείλεται στα ΑΕΕ. Σχεδόν 1 στους 4 άντρες και 1 στις 5 γυναίκες ηλικίας 45 ετών με προσδόκιμο επιβίωσης έως την ηλικία των 85 ετών θα έχουν στατιστικά ένα ΑΕΕ.

Μόνο 55% από τους επιζήσαντες θα επιβιώσουν για 6 μήνες και το 1/3 από τους επιζήσαντες έχουν σημαντικά προβλήματα που αφορούν την αυτοεξυπηρέτησή τους. Καθ' όσον ο πληθυσμός γηράσκει ο συνολικός αριθμός των ανθρώπων που πλήττεται θα αυξάνει, εκτός κι αν για κάποιους λόγους οι ρυθμοί υποχωρήσουν στο μέλλον.

Η αιτιολογία του ΑΕΕ είναι πολυπαραγοντική. Τα ισχαιμικού τύπου ΑΕΕ είναι περίπου το 80% του συνόλου, ενώ το 10% οφείλονται σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ενώ το 5% οφείλεται σε υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Από τα ΑΕΕ ισχαιμικού τύπου τα περισσότερα σχετίζονται με επιλοκές των αθηρωματικών πλακών. Η πιο συχνή θέση για μια τέτοια αθηρωματική πλάκα είναι ο καρωτιδικός διχασμός. Αν και η πρόληψη τέτοιων επεισοδίων στον πληθυσμό έχει επικεντρωθεί στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, ένας σημαντικός αριθμός μπορεί να προληφθεί με την πρόωπη αναγνώριση και θεραπεία της καρωτιδικής νόσου, ιδιαίτερα όσο ο πληθυσμός γηράσκει.

Χειρουργικά η ενδαρτηρεκτομή των υψηλών βαθμού στένωσης των καρωτίδων, τόσο της ομάδος των συμπτωματικών όσο και της ομάδος των ασυμπτωματικών ασθενών, έχει αναγνωριστεί ως θεραπεία εκλογής για την προφύλαξη από ΑΕΕ συγκρινόμενη με την καλύτερη φαρμακευτική αντιμετώπιση (μείωση των παραγόντων κινδύνου και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες) όπως αποδείχτηκε από τις δύο μεγάλες μελέτες την NASCET (American symptomatic Carotid endarterectomy trial) και την ACAS (Asymptomatic Carotid atherosclerosis Study).

Μια πιο προσεκτική ματιά στα αντίστοιχα αποτελέσματα των μελετών προτείνουν ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ ή θανάτου ήταν 0,6% όταν κάποιος δεν συμπεριλάβει τον κίνδυνο 1,2% ΑΕΕ προκαλούμενων από την διαγνωστική αρτηριογραφία.

Συνεπώς, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή έχει εφαρμοστεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών και αυτή τη στιγμή αποτελεί την πιο συχνή χειρουργική επέμβαση από τους αγγειοχειρουργούς.

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής στην πρόληψη των ΑΕΕ, μεγάλο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί για την αγγειοπλαστική των καρωτίδων και την τοποθέτηση stent (CAS) ως μία εναλλακτική μέθοδος.

## **1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ CAS – ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ CAS**

Η στένωση της έσω καρωτίδας έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αντιμετωπιστεί με την κλασική ενδαρτηρεκτομή με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα όπως περιγράψαμε νωρίτερα. Η χρήση της αγγειοπλαστικής και των τεχνικών stenting στη στεφανιαία και περιφερική κυκλοφορία, προσέλκυσε το ενδιαφέρον για την εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας στην καρωτιδική κυκλοφορία, ειδικά σε ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για χειρουργική αντιμετώπιση.

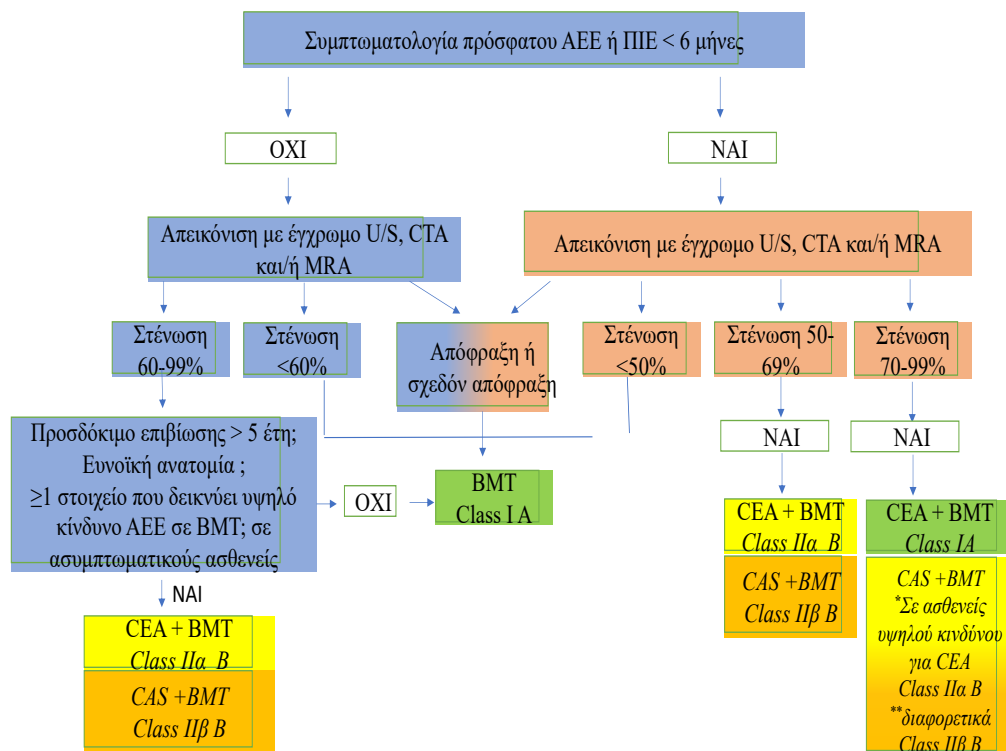
Ο Andreas Gruntzig ήταν ο πρωτοπόρος στην τεχνική της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι την οποία εφάρμοσε στην στεφανιαία κυκλοφορία το 1977 [1]. Από το 1980 υπάρχουν αναφορές για αγγειοπλαστική με μπαλόνι στις καρωτίδες [2,3]. Τα πρώτα stents τοποθετήθηκαν το 1986 [4] για την αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και από το 1990 διάφοροι ερευνητές είχαν αναφέρει την εφαρμογή των stents στην καρωτιδική κυκλοφορία. Από την εποχή εκείνων των πρώιμων αναφορών η μέθοδος έχει αναπτυχθεί και έχει φτάσει στο επίπεδο έρευνας των κλινικών μελετών.

Η CAS αυξήθηκε δραματικά τα τελευταία 30 χρόνια λόγω πλεονεκτημάτων όπως η ευκολία, η ταχεία ανάρρωση οι χαμηλές επιπλοκές και η εισαγωγή συσκευών προστασίας για την πρόληψη του εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Από το 2000, οι ερευνητές έχουν δημοσιεύσει κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας που συγκρίνουν την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή με την αγγειοπλαστική με stent συμπεριλαμβανομένων των: Sapphire, Ενδαρτηρεκτομής έναντι αγγειοπλαστικής σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση καρωτίδας (EVA-3S), SPACE, (ICSS) και της μελέτης (CREST) [5, 6, 7, 8, 9]. Η EVA-3S ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που απέδειξε ότι η CAS με μια συσκευή φίλτρου είναι ισοδύναμη με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή στην ανάπτυξη κλινικών συμβάντων άνω των 3 ετών [5, 6]. Στην πραγματικότητα, σε καθεμία από τις 3 μεγάλες μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη, EVA-3S, SPACE

και ICSS, η αγγειοπλαστική για συμπτωματική στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας έδειξε περισσότερα κλινικά συμβάντα από ό,τι η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή [6, 10, 11]. Ανεξαρτήτως, αυτές οι μελέτες έχουν διάφορους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής εμπειρίας των επαγγελματιών στην ομάδα CAS και της περιορισμένης χρήσης συσκευών προστασίας από αθηρωματικά έμβολα (EPD). Η CREST ήταν η μεγαλύτερη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σε αυτήν τη μελέτη, έμπειροι επεμβατιστές πραγματοποίησαν CAS χρησιμοποιώντας EPD σε περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα του stent ήταν 4,1%, η οποία ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη στην ομάδα της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (2,3%). Ωστόσο, το ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν σημαντικά χαμηλότερο (1,1% έναντι 2,3%), δείχνοντας ότι η συχνότητα των κλινικών συμβάντων μεταξύ των 2 ομάδων ήταν παρόμοια [5, 8].

Διαιρώντας τη συνολική περίοδο της μελέτης CREST (από το 2000 έως το 2008) σε 2 στάδια, το ποσοστό των κλινικών συμβάντων της ομάδας CAS ήταν 5,7% στα αρχικά στάδια της μελέτης, αλλά μειώθηκε στο 1,1% στο τέλος, υποδηλώνοντας ότι η βελτιωμένη ικανότητα των επεμβατιστών μετά από μεγάλο αριθμό επεμβατικών πράξεων αύξησε την εμπειρία τους και μείωσε τον αριθμό των κλινικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της μελέτης προϊόντος του χρόνου. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της CREST, δεν υπήρχαν διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου [8, 12]. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης του μεταεπεμβατικού ομόπλευρου εγκεφαλικού επεισοδίου δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ενδαρτηρεκτομής και της ομάδας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε stenting.

Ο αλγόριθμος για τη λεπτομερή διαχείριση τόσο συμπτωματικών όσο και ασυμπτωματικών ασθενών με αθηρωματική νόσο του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων αρτηριών σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας του 2018 (ESVS) έχει ως εξής [13]:



**Εικόνα 1:** Αλγόριθμος που περιγράφει λεπτομερώς τις στρατηγικές διαχείρισης σε ασθενείς με συμπτωματικές και ασυμπτωματικές αθηροσκληρωτικές στενώσεις του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων αρτηριών. Με πράσινο χρώμα δηλώνονται οι συστάσεις επιπέδου I, με κίτρινο/πορτοκαλί χρώμα δηλώνονται συστάσεις επιπέδου Πα και Ιβ αντίστοιχα.

BMT: Best medical therapy, CAS: carotid artery stenting, CEA: Carotid endarterectomy (Καρωτιδική Ενδαρτηρεκτομή), CTA: computed tomography angiography (Αξονική Αγγειογραφία), MRA magnetic resonance angiography (Μαγνητική αγγειογραφία), TIA: transient ischaemic attack-ΠΙΕ Παροδικό Ισχαιμικό επεισόδιο)

\*υποδηλώνει σύσταση για CAS σε συμπτωματικούς ασθενείς με 70-99% στενώσεις που θεωρούνται «υψηλού κινδύνου για CEA».

\*\*υποδηλώνει σύσταση για CAS σε συμπτωματικούς ασθενείς με 70-99% στενώσεις που θεωρούνται «μέσου κινδύνου για CEA».

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) είναι η προτιμώμενη θεραπεία για συμπτωματικούς [14, 15] και ασυμπτωματικούς [16, 17] ασθενείς με υψηλού βαθμού στένωση του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων σε σύγκριση με την καλύτερη φαρμακευτική συντηρητική θεραπεία. Ο μεγάλος αριθμός των CEA που έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως έχει οδηγήσει σε μια σειρά από περιπτώσεις επαναστένωσης μετά τη CEA. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι η αγγειοπλαστική με stent (CAS) είναι τεχνικά εφικτή και ασφαλής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για CEA που απαιτούν διάνοιξη αυτών των στενώσεων των καρωτίδων αρτηριών [18,19,20,21].

Με την έγκριση του CAS στις Ηνωμένες Πολιτείες για συμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για CEA με σημαντική καρωτιδική στένωση (>70%) και νευρολογικά συμπτώματα (ετερόπλευρο εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και αμάρωση fugax), είναι πιθανό ο αριθμός των διαδικασιών CAS να συνεχίσει να αυξάνεται. Αυτό θα οδηγήσει σε αύξηση και των περιπτώσεων επαναστένωσης μετά την CAS.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **2.1. ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ DUPLEX-US FOLLOW UP**

Η τοποθέτηση stent εντός της έσω καρωτίδας μπορεί να σχετίζεται με αγγειογραφικές και μορφολογικές αλλαγές στην αρτηρία. Οι Berkefeld και συνεργάτες [22] εκτίμησαν αναδρομικά μορφολογικές αλλαγές και παρεκκλίσεις σε έσω καρωτίδες στις οποίες είχαν τοποθετηθεί stents. Αυτή η ομάδα καθόρισε τον όρο «ICA offset» ως την μέγιστη σε ένταση στρέβλωση από τον άξονα της κοινής καρωτίδας. Μία ευθεία πορεία της έσω καρωτίδας σχετίστηκε με χαμηλές offset τιμές γωνίωσης, ενώ μία στρεβλωμένη έσω καρωτίδα συσχετίστηκε με υψηλές offset τιμές γωνίωσης. Ανάλογα με τη σκληρότητα του stent, τα stent έτειναν, μετά την τοποθέτησή τους, να αυξήσουν τη γωνία μεταξύ της κοινής καρωτίδας αρτηρίας και της έσω καρωτίδας. Σε πέντε περιπτώσεις τοποθέτησης self-expanding wallstents τα στρεβλωμένα τμήματα της έσω καρωτίδας απλά «μετατέθηκαν» σε υψηλότερο επίπεδο από το επίπεδο τοποθέτησης του stent.

Μορφολογικές αλλαγές συμβαίνουν επίσης στην έξω καρωτίδα αρτηρία (ECA) που ακολουθεί την αγγειοπλαστική με stent. Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, η πλάκα στο εγγύς τμήμα της έσω καρωτίδας και στο άπω της CCA συχνά μετακινείται προς την έκφυση της έξω καρωτίδας, προκαλώντας ιατρογενή στένωση. Επιπροσθέτως, πολλά stent μετακινούνται από την έσω καρωτίδα μέσα στην CCA καλύπτοντας την έκφυση της ECA. Σε μια μελέτη των Willfort-Ehringer και συνεργατών [23] σε 112 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CAS με wallstents, ένα ποσοστό στένωσης 17,5% της ECA ακολούθησε μετά την επέμβαση, αυξανόμενο στο 38% στα 2 χρόνια. Καταγράφηκαν 5 αποφράξεις (4,7%) της έξω καρωτίδας στα 2 χρόνια. Αν και όχι τόσο κλινικά αξιοσημείωτο σε αυτήν τη μελέτη, η ECA αποτελεί σημαντικό παράπλευρο δίκτυο στην ενδοκράνια κυκλοφορία, ειδικά σε απόφραξη ή επαναστένωση.

Πολλές από τις αρχικές αναφορές της CAS χρησιμοποιήθηκαν διατεινόμενα με μπαλόνι από ανοξείδωτο ατσάλι stents. Εκείνο το διάστημα ήταν οι μόνες συσκευές διαθέσιμες για χρήση στις περιφερικές αρτηρίες ή στην καρωτιδική κυκλοφορία. Συνεπώς τα wallstents χρησιμοποιήθηκαν αρχικά λόγω της ευκολίας στη διαθεσιμότητά τους στην αγορά, στην ευκολία του συστήματος μεταφοράς τους στην βλάβη –στόχο και τέλος της αυτοδιατεινόμενης φύσης τους.

Αν και η αρχική εμπειρία χρήσης αυτής της τεχνολογίας ήταν πολλά υποσχόμενη αρχικά υπάρχουν πολλές αναφορές για παραμόρφωση του stent μετά την τοποθέτησή του. Ο Wholey και συν. συνεργάτες συνέκριναν ballon-mounted και balloon-expandable stents σε περισσότερους από 500 ασθενείς. Το 48% ποσοστό των 520 stents ήταν bare metal balloon expandable stents. Το υπόλοιπο ήταν αυτοδιατεινόμενα (self expanding). Τα ποσοστά AEE και θανάτου στις 30 ημέρες και 3 χρόνια ήταν σχεδόν ταυτόσημα και για τους δύο τύπους stent. Η δε βατότητα των αγγείων στα 3 χρόνια ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση balloon-expandable stent (96,3% vs 92,0%;P=0,042). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα δύο είδη stent ήταν ικανοποιητικά αλλά λόγω της ευπάθειάς τους στη συμπίεση τα balloon-expandable stents δεν ήταν τόσο προτιμητέα [24].

Οι αρχικές πειραματικές μελέτες με ενδοαγγειακά stent σε καρωτίδες αρτηρίες σκύλων έδειξε ότι το stent το οποίο είναι εγγενώς θρομβογενές αρχικά καλύπτεται από ένα λεπτό στρώμα θρόμβου. Αυτό το στρώμα αντικαθίσταται με την ανάπτυξη κυτταρικής (neointima) μεμβράνης της οποίας το πάχος φτάνει το μέγιστο στις 8 εβδομάδες. Μία εβδομάδα μετά την εμφύτευση τα stent καλύπτονται με στρώμα ανώριμου ενδοθηλίου. Τελικά αυτό το στρώμα γίνεται περισσότερο σκληρωτικό και λιγότερο κυτταρικό. Αυτή η διαδικασία έχει μελετηθεί με την χρήση υπερήχων [25]. Έχουν αναγνωριστεί 3 φάσεις μετά την ενσωμάτωση του stent:

1. μια πρόιμη ασταθής περίοδος αμέσως μετά την εμφύτευση του stent με ένα υπερηχογενές στρώμα θρόμβου.
2. μια 2η φάση η οποία χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη της neointima (1 έως 12 μήνες διάρκεια) και τελικά μια
3. φάση σταθεροποίησης μετά από 2 χρόνια [26].

Η επαναστένωση που ακολουθεί την εμφύτευση του stent τυπικά είναι δευτεροπαθής στην υπερπλασία της έσω ελαστικής μεμβράνης και συχνά συμβαδίζει με το βαθμό τραυματισμού της αρτηρίας. Ο έλεγχος της δεύτερης φάσης της διαδικασίας μπορεί να προλάβει μια κλινικά σημαντική επαναστένωση.

Η επαναστένωση έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα ουσιώδες κλινικό πρόβλημα που ακολουθεί τις εδοαγγειακές τεχνικές σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με προβλήματα συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων και νεφρικών αρτηρίων. Πριν την κλασσική πλέον αντιμετώπιση συνδυασμού αγγειοπλαστικής και stent (CAS) οι Crawley και συν. παρακολούθησαν 12 ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδων που

αντιμετωπίστηκαν μόνο με διαδερμική αγγειοπλαστική (CAS) [27]. Ο Shillinger και συνεργάτες σε μια προοπτικού τύπου μελέτη από 108 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CAS, βρέθηκε επαναστένωση σε πάνω από το 50% του αυλού σε 6 ασθενείς (14%) [28].

Αυξημένα επίπεδα CRP (C-reactive protein) στις 48 ώρες μετά την επέμβαση είναι ενδεικτική συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και σχετίζεται ισχυρά με επαναστένωση στους 6 μήνες ( $P=0,01$ ). Ο Khan και συνεργάτες, αναγνώρισαν σε μια σειρά 222 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επιτυχές stenting καρωτίδων έναν αριθμό από παράγοντες οι οποίοι ήταν προγνωστικοί της επαναστένωσης. Όπως το θήλυ φύλο, η προχωρημένη ηλικία πάνω από τα 75 χρόνια ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για επαναστένωση σε μία μονομεταβλητή στατιστική ανάλυση. Σε πολυμεταβλητή ανάλυση το θήλυ φύλο, η εμφύτευση πολλαπλών stent και το ποσοστό στένωσης μετά την επέμβαση, σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επαναστένωσης [29]. Οι προγνωστικοί παράγοντες για την υπερπλασία του ενδοθηλίου αποτελούν αντικείμενο συνεχούς έρευνας. Ο διαβήτης είναι ένας πολύ γνωστός προγνωστικός παράγοντας της πρώιμης και επιθετικής υπερπλασίας του ενδοθηλίου και της επαναστένωσης μετά από stenting στα στεφανιαία αγγεία [30, 31].

Μία μελέτη παρατήρησε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επαναστένωσης σε ασθενείς με αρρυθμιστο διαβήτη που υποβλήθηκαν σε CAS [32]. Η πολυπαραγοντική ανάλυση της μελέτης CREST έδειξε ότι οι ασθενείς με επαναστένωση (ανεξάρτητα από το αν είχαν υποστεί CAS ή CEA) είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι νεότεροι σε ηλικία, γυναίκες, διαβητικοί και υπερλιπιδαιμικοί [33].

Η επαναστένωση ήταν πιο συχνή στους καπνιστές παρά στους μη καπνιστές που υποβλήθηκαν σε CEA, αλλά δεν εντοπίστηκε διαφορά σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε CAS. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, οι επαναστενωτικές βλάβες συμπεριελάμβαναν ολόκληρο το μήκος του stent (τύπος IV · Εικ.2) και το γεγονός ότι όσοι ασθενείς της μελέτης είχαν ιστορικό διαβήτη, ο διαβήτης θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης υψηλού βαθμού επαναστένωσης και επανεπέμβασης με αγγειοπλαστική (λόγος πιθανότητας-odd ratio 5.1 και 9.7, αντίστοιχα) [34].

Οι Christiaans και συν. ανακάλυψαν ότι η απομάκρυνση του τμήματος του stent που εφάπτεται με το τοίχωμα του αγγείου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επαναστένωσης. Επιπρόσθετα, στις σειρές των ασθενών που μελέτησαν, οι περισσότερες επαναστενώσεις βρέθηκαν στο follow up και ήταν ασυμπτωματικές. Αυτές οι μελέτες προτείνουν ότι ένας αριθμός από παράγοντες σχετιζόμενοι είτε με τους ασθενείς, είτε



με την ίδια την διαδικασία, ευοδώνουν την επαναστένωση που ακολουθεί την CAS [35].

Λόγω της φύσης της τεχνικής CAS όπου η πλάκα δεν αφαιρείται αλλά απλά μετατοπίζεται (συμπιέζεται), τα κριτήρια στένωσης που χρησιμοποιούνται για το follow up των ασθενών που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή (CEA) δεν μπορούν να εφαρμοστούν. Ο Robbin και συν, αναφέρουν ως κριτήρια σημαντικής στένωσης, σε μία σειρά ασθενών με τοποθέτηση 170 stents σε καρωτίδες αρτηρίες, μέγιστη συστολική ταχύτητα πάνω από 125 cm/s, ICA/CCA ratio μεγαλύτερο από το 3 και διπλασιασμό της ταχύτητας εντός του stent. Αν και λίγα stents έδειξαν αξιοσημείωτη επαναστένωση, η υπερηχοτομογραφία αποδεικνύεται ακριβής σχετιζόμενη με τα αγγειογραφικά ευρήματα για την ανάδειξη επαναστένωσης, πάνω στον ένα χρόνο του follow up [36].

Σε τυφλή μελέτη μεταξύ καρωτιδικών αγγειογραφιών μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης CAS και μελετών με τη χρήση duplex ultrasound μετά την πάροδο 24 ωρών από την επέμβαση σε 114 ασθενείς, ο Ringer και οι συνεργάτες του βρήκαν μικρή συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων απεικόνισης. Χρησιμοποιώντας δύο τυπικά κριτήρια για την υψηλού βαθμού στένωση (A, μέγιστη συστολική εντός του stent ταχύτητα >125 cm/sec; B, ICA/CCA >3) και δύο προσαρμοσμένα κριτήρια (C, μέγιστη συστολική εντός του stent ταχύτητα >170 cm/sec; D, ICA/CCA >2), βρήκαν 61 ασθενείς που πληρούσαν τουλάχιστον ένα από αυτά τα κριτήρια για υψηλού βαθμού στένωση αμέσως μετά την επέμβαση CAS. Κανένας από αυτούς τους 61 δεν είχε περισσότερο από 50% υπολειπόμενη στένωση απεικονιζόμενη με αγγειογραφία μετά το πέρας της επέμβασής τους. Εντυπωσιακό είναι πως, σε εκείνους τους ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν επανεμφανιζόμενες στενώσεις κατά την παρακολούθησή τους, οι μέγιστες συστολικές ταχύτητες εντός του stent και ο δείκτης ICA/CCA είχαν αυξηθεί κατά περισσότερο από 80% σε σύγκριση με τον αμέσως μετεγχειρητικό έλεγχό τους. Οι συγγραφείς αυτοί συμπεραίνουν ότι κριτήρια σχετιζόμενα αυστηρά με την ταχύτητα ροής για επαναστένωση είναι λιγότερο αξιόπιστα από μεταβολές της ταχύτητας ροής διαχρονικά. Σαφώς, βασιζόμενοι σ' αυτά τα δεδομένα, ένα αρχικό duplex υπερηχογράφημα αναφοράς μετά την επέμβαση, το οποίο μπορεί να συσχετισθεί με την αγγειογραφία που λαμβάνει χώρα με το πέρας της επέμβασης και παρακολουθείται διαχρονικά, είναι επιτακτικό. Αυτή η πολιτική θα οδηγήσει σε λιγότερες ψευδώς θετικές υπερηχογραφικά τεκμηριωμένες μελέτες [37].

Ο Lal και συν, από το Hobson group του New Jersey, βρήκαν ότι, μεταξύ των υπερηχοτομογραφικών κριτηρίων, η μέγιστη συστολική ταχύτητα μετά την CAS σχετίστηκε πολύ καλά με τα δεδομένα της κλασσικής αγγειογραφίας σε 90 περιπτώσεις ασθενών που είχαν υποβληθεί σε καρωτιδικό stenting. Μία μέση υπολειπόμενη στένωση της τάξης του  $4,2\% \pm 9,7\%$  αγγειογραφικά τεκμηριωμένη σχετίστηκε με μια μέγιστη συστολική ταχύτητα στην ICA της τάξης του  $123 \pm 30 \text{ cm/s}$ . Αυτοί συμπεράναν ότι μια μέγιστη συστολική ταχύτητα  $150 \text{ cm/s}$  ή χαμηλότερη σχετίζεται με φυσιολογική διάμετρο αυλού (0 έως 19% στένωση) που ακολουθεί την CAS [38, 39, 40].

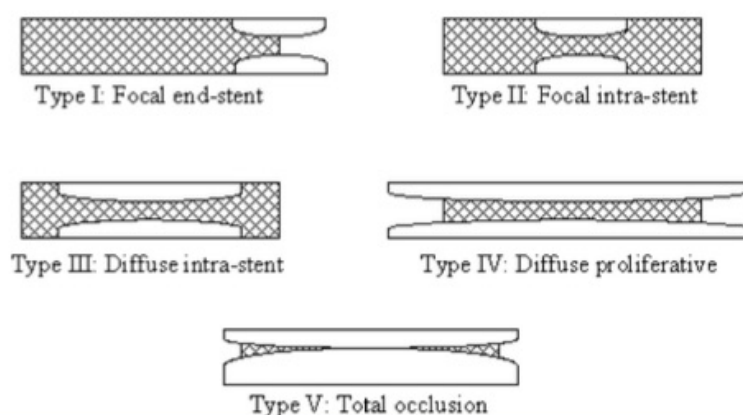
Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα, αναδεικνύονται διάφορες προτάσεις για την παρακολούθηση με υπερήχους ασθενών που έχουν υποβληθεί σε CAS συμπεριλαμβανομένων και των ακόλουθων:

1. Το follow up με τη χρήση της duplex υπερηχοτομογραφίας των καρωτίδων αρτηριών στις οποίες έχουν τοποθετηθεί stents είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αναγνώριση εκείνων των περιπτώσεων που έχουμε επαναστένωση. Πρώιμες επαναστενώσεις είναι τυπικά δευτεροπαθείς στην υπερπλασία της intima.
2. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι μελέτες του follow up της διαδερμικής αγγειοπλαστικής μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν βασισμένες σε κλασσικά κριτήρια μέτρησης ταχυτήτων, μία αρχική μελέτη αναφοράς είναι επιβεβλημένη η οποία πρέπει να συσχετιστεί με το βαθμό της υπολειπόμενης στένωσης στο τέλος της διαδικασίας της CAS.

Οι τρέχουσες ενδείξεις από τις διάφορες μελέτες προτείνουν ότι μια μέγιστη συστολική ταχύτητα της τάξεως του  $150 \text{ cm/s}$  ή χαμηλότερες στην έσω καρωτίδα σχετίζονται με φυσιολογική διάμετρο αυλού (0 έως 19% στένωση). Αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας και στο λόγο ICA/CCA (πάνω από 80% αύξηση) μπορεί να είναι ακόμη πιο σημαντικό κριτήριο επαναστένωσης μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική με stent. Η αναγνώριση με τους υπερήχους μιας υψηλού βαθμού επαναστένωσης δικαιολογεί εύλογα την περαιτέρω εκτίμηση με τη χρήση διαγνωστικής αγγειογραφίας. Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν την επιπλοκή της επαναστένωσης μπορούν να αντιμετωπιστούν ασφαλώς με επαναλαμβανόμενες αγγειοπλαστικές [41, 42].

Συμπερασματικά, δύο μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν την επαναστένωση μετά από διαδικασίες καρωτίδας. Η πρώιμη επαναστένωση (< 24 μήνες) μετά τη επέμβαση αποδίδεται γενικά στην υπερπλασία του ενδοθηλίου. Η επαναστένωση που εμφανίζεται αργότερα μετά από επεμβάσεις στη καρωτίδα πιστεύεται ότι προκαλείται από την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [43].

Τα μοτίβα ανάπτυξης αυτών των υπερπλαστικών αλλοιώσεων του ενδοθηλίου μετά CAS μπορεί να αντικατοπτρίζουν και την επιθετικότητα της υπερπλαστικής ανάπτυξης ενώ μπορεί επίσης να προβλέψουν τη μελλοντική ανάπτυξη υψηλού βαθμού επαναστενώσεων (> 80%) που μπορεί να απαιτούν επανάληψη της αγγειοπλαστικής. Τα μορφολογικά πρότυπα της επαναστένωσης μετα stenting (in-stent restenosis -ISR) μελετήθηκαν με χρήση απεικόνισης B-mode και έχουν περιγραφεί συγκεκριμένα μοτίβα όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στη παρακάτω **εικόνα 2**:



**Εικόνα 2:** Μορφολογικά σχήματα επαναστένωσης ενδοπρόθεσης (ISR- in-stent restenosis) βάσει απεικόνισης B-mode: τύπος I, εστιακές  $\leq 10$  mm, βλάβες τελικού άκρου stent. τύπου II, εστιακές  $\leq 10$  mm, βλάβες εντός του stent. τύπου III, διάχυτες > 10 mm, εντός του stent αλλοιώσεις. τύπος IV, διάχυτες > 10 mm, υπερπλαστικές βλάβες εκτεινόμενες και έξω από το stent. και τύπος V, ολική απόφραξη του stent.

Η χαρτογράφηση αυτών των μοτίβων με DUS μετά το CAS μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της συχνότητας με την οποία οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή μελλοντική επαναστένωση υψηλού βαθμού (high grade restenosis) [34].

Τελικά το stenting έχει αναφερθεί ότι μεταβάλλει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες της καρωτιδικής αρτηρίας με αποτέλεσμα την μείωση της compliance του αγγείου.

Η ενισχυμένη συνεπώς ακαμψία του συμπλέγματος stent-αρτηριακού τοιχώματος καθιστά τη σχέση πίεσης-ροής της καρωτιδικής αρτηρίας πιο κοντά σε αυτήν που παρατηρείται σε έναν άκαμπτο σωλήνα, έτσι ώστε η ενέργεια που εφαρμόζεται κανονικά για τη διάταση της αρτηρίας με τη παρουσία του stent, να έχει ως αποτέλεσμα

αυξημένες ταχύτητες ροής στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Μεταγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το DUS είναι αξιόπιστο στη διάγνωση της επαναστένωσης καρωτίδων μετά CAS, υπό τον όρο ότι γίνονται κατάλληλες προσαρμογές και τροποποιήσεις στα κριτήρια κατωφλίου που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της μείωσης της διαμέτρου του αγγείου στο οποίο υφίσταται και η παρουσία του stent [44,45,46,47,48,49].

Η τεχνική του έγχρωμου υπερηχοτομογραφικού ελέγχου μετά αγγειοπλαστική με stent και ενδαρτηρεκτομής είναι παρόμοια με αυτήν που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της αποφρακτικής νόσου των καρωτίδων με έμφαση κυρίως στην απεικόνιση B-mode. Πραγματοποιείται αμφοτερόπλευρη μελέτη του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων αρτηριών με χρήση γραμμικού υψίσυχνου ηχοβολέα υψηλής ανάλυσης και η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται σε επίπεδα εγκάρσιας και διαμήκους σάρωσης ξεκινώντας από το εγγύς της κοινής καρωτίδας αρτηρίας CCA, προχωρώντας στη συνέχεια στο τμήμα της έσω καρωτίδας αρτηρίας με την ενδοπρόθεση σε όλο το μήκος αυτού (εγγύς, μέσο και άπω τμήμα) καθώς και στο τμήμα της καρωτίδας αρτηρίας μετά το stent.

Το stent μπορεί να διασχίζει την έκφυση της έξω καρωτιδικής αρτηρίας, αλλά η ροή μέσω των πόρων του stent στην έξω καρωτίδα αρτηρία διατηρείται συνήθως. Θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της θέσης του stent σε σχέση με την αθηρωματική πλάκα, την αξιολόγησή της και εκτίμηση του αποτελέσματος της διάνοιξης του αυλού και την πιθανή υπολειπόμενη στένωση του αυλού λόγω της υπερπλασίας του ενδοθηλίου. Η μορφολογία οποιασδήποτε υπερπλαστικής βλάβης μπορεί να χαρτογραφηθεί σύμφωνα με την ταξινόμηση που αναφέρθηκε προηγουμένως (Εικόνα 2). Η μορφολογία των κυματομορφών, οι ταχύτητες και οι μετρήσεις της διαμέτρου του αυλού πρέπει να λαμβάνονται σε πολλές θέσεις εντός του αυλού του stent αλλά και στις περιοχές του αγγείου εγγύς και άπω της περιοχής που έχει αναπτυχθεί το stent. Ο ελάχιστος αριθμός δειγματοληπτικών μετρήσεων θα εξαρτηθεί από την περιοχή και το μήκος του stent. Γενικά θα πρέπει να μετρούνται οι ταχύτητες στο εγγύς, μέσο και άπω τμήμα του stent με επιπρόσθετες μετρήσεις στις περιοχές του αγγείου εγγύς των άκρων του stent καθώς και σε περιοχές άπω του stent. Η μέγιστη συστολική ταχύτητα μέσα στο stent καθώς και ο λόγος των μεγιστοσυστολικών ταχυτήτων στην κοινή καρωτίδα και στην έσω καρωτίδα αρτηρία θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί στις μετρήσεις με τον έγχρωμο υπερηχοτομογραφικό έλεγχο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### *3.1 Ο ρόλος του διακρανιακού Doppler (Transcranial Doppler-TCD) στην αξιολόγηση των μεταβολών της ενδοκρανιακής κυκλοφορίας μετά από Stenting των καρωτίδων αρτηριών.*

Η βέλτιστη στρατηγική θεραπείας ασθενών με σχεδόν απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας εξακολουθεί να είναι θέμα διαμάχης. Μερικοί ερευνητές έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σχεδόν απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας μπορούν επωφεληθούν από την αγγειοπλαστική με stent των καρωτίδων (CAS) ως εναλλακτική λύση της πιο επεμβατικής και με αυξημένους κινδύνους ενδαρτηρεκτομής. Έχει επίσης καλώς καθοριστεί ότι η εγκεφαλική ροή τίθεται σε κίνδυνο (CBF) σε ασθενείς με σχεδόν αποφραγμένη ICA ενώ παρατηρείται και αυξημένη αγγειακή υπεραντιδραστικότητα σε αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών μετά τη CAS. Η πιο σημαντική από τις επιπλοκές αυτές είναι το σύνδρομο εγκεφαλικής υπεράρδευσης (CHS-Cerebral Hyperperfusion syndrome) και αιμοδυναμικής κατάρριψης (HD- Hemodynamic depression) η οποία ορίζεται ως περιφερική υπόταση (BP <90/60 mm Hg) ή βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <50 παλμοί / λεπτό), και μπορεί να επισυμβεί λόγω αιμοδυναμικών αλλαγών που προκύπτουν μετά την αγγειοπλαστική. Μερικοί ερευνητές έχουν αναφέρει ότι το CHS εμφανίζεται εντός έξι ωρών μετά την CAS ενώ αιμοδυναμική κατάρριψη επισυμβαίνει εντός 3 έως 6 ωρών μετά την CAS στις περισσότερες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές αναφορές σχετικά με τις εγκεφαλικές αιμοδυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν στην πρώιμη μεταεπεμβατική φάση και ιδιαίτερα λίγες τέτοιες μελέτες υπάρχουν στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με σχεδόν απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Το διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα (TCD) ή το έγχρωμο διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα (TCCD) αποτελούν εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ρουτίνα κλινικής παρακολούθησης εγκεφαλικών αιμοδυναμικών αλλαγών που συμβαίνουν αμέσως μετά το CAS στην κλίνη του ασθενή. Οι Ziguang Yan et al προκειμένου να αξιολογήσουν τις ασαφείς εγκεφαλικές αιμοδυναμικές διακυμάνσεις σε ασθενείς με και χωρίς σχεδόν, απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας μέσα σε διάστημα ωρών μετά την τοποθέτηση του stent με τη χρήση διακρανιακού Doppler (TCD) μελέτησαν έναν αριθμό 56 ασθενών εκ των οποίων 11 ασθενείς με σχεδόν απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας και 45 ασθενείς με σοβαρή στένωση χωρίς ωστόσο εικόνα σχεδόν απόφραξης οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μονόπλευρη αγγειοπλαστική και τοποθέτηση με stent. Όλοι οι

ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση με διακρανιακό doppler (TCD) ή έγχρωμο διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα πριν από το CAS και σε μία και τρεις ώρες μετά την αγγειοπλαστική. Οι ερευνητές μελέτησαν τη μέγιστη συστολική ταχύτητα αμφοτερόπλευρα των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών (MCA-PSV), τον δείκτη παλμικότητας (Pulsatile Index- PI) και τα δεδομένα της αρτηριακής πίεσης (BP) μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά την ομόπλευρη με την επέμβαση μεγιστοσυστολική ταχύτητα παρατηρήθηκε αύξηση συγκριτικά με τις ταχύτητες προεπεμβατικά στην ομάδα με την σοβαρή στένωση, στη 1 ώρα ( $97 \pm 30$  vs.  $84 \pm 23$  cm/s, 16%,  $P < 0.001$ ) και στις 3 ώρες μετά την αγγειοπλαστική ( $96 \pm 28$  vs.  $84 \pm 23$  cm/s, 15%,  $P < 0.001$ ). Αντίστοιχα στην ομάδα των ασθενών με σχεδόν απόφραξη ήταν ακόμα πιο υψηλές τόσο την 1η ώρα ( $116 \pm 37$  vs.  $80 \pm 29$  cm/s, 51%,  $P < 0.001$ ) όσο και τρεις ώρες μετά την αγγειοπλαστική ( $113 \pm 39$  vs.  $80 \pm 29$  cm/s, 46%,  $P = 0.001$ ). Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε με παρόμοιο τρόπο και στις δύο ομάδες. Ο δείκτης παλμικότητας αυξήθηκε και στις δύο ομάδες, ενώ η μεγιστοσυστολική ταχύτητα της αντίπλευρης μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA-PSV) δεν μεταβλήθηκε. Η CAS μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση του PSV και του PI στην ομόπλευρη MCA εντός τριών ωρών σε ασθενείς με σχεδόν απόφραξη της αρτηρίας ή σε ασθενείς με σοβαρή στένωση αλλά απουσία του φαινομένου της σχεδόν απόφραξης. Η αύξηση της ομόπλευρης MCA-PSV της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με στενώσεις του τύπου της σχεδόν απόφραξης [50].

Μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής, υπάρχει ένας κίνδυνος CHS της τάξης του 3,1-6,8%, ο οποίος είναι πιθανότερο να συμβεί στην πολύ πρόωμη μετά stent περίοδο [51]. Θα αποτελούσε πλεονέκτημα η πρόβλεψη αυτής της επικίνδυνης επιπλοκής νωρίς με κάποια εξέταση παρά την κλίνη του ασθενούς, όπως το TCD ή το TCCD. Το CHS ορίζεται γενικά ως οποιοδήποτε CBF που υπερβαίνει το 100% της αρχικής τιμής πριν την επέμβαση όπως μετράται με TCD ή TCCD [52]. Σε προηγούμενες μελέτες, οι μετρήσεις TCD ή TCCD έχουν δείξει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της CHS [53, 54]. Οι Choi et al. ανέφεραν μετά - CAS συχνότητα υπεράρδευσης σε περίπου 10% των ασθενών με NO (near occlusion) [55]. Στην παρούσα μελέτη, αντιμετώπισαν υπεράρδευση μέσω TCCD σε μόνο δύο ασθενείς από την ομάδα NO (near occlusion). Ένας από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασε ήπια συμπτώματα. Ωστόσο, η επίπτωση της υπεράρδευσης ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στην ομάδα NO (near occlusion) από την ομάδα στένωσης σε αυτή τη μελέτη. Επειδή η CHS μπορεί να οφείλεται στην αποτυχία της φυσιολογικής εγκεφαλικής

αυτορρύθμισης, πρέπει να αναγνωριστεί ο ιδιαίτερος κίνδυνος υπεράρδευσης μετά από CAS σε ασθενείς με NO (near occlusion) [51, 56, 57]. Σύμφωνα με κάποια έρευνα της CEA, η εντατική αιμοδυναμική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της συστηματικής BP και η χρήση του TCD μετεγχειρητικά για την αξιολόγηση των CBF αλλαγών, είναι κρίσιμη για την πρόληψη των περιστατικών CHS [57]. Η μελέτη αυτή ενείχε ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών σε αυτή τη μελέτη περιορίζει την ερμηνεία της αποτελεσματικότητας του CAS στη βελτίωση της εγκεφαλικής αιμοδυναμικής σε ασθενείς με NO (near occlusion) και στην ανίχνευση της σχέσης μεταξύ αυτών των επιπλοκών και των εγκεφαλικών αιμοδυναμικών αλλαγών. Τέλος, σημειώνουμε ότι δεν αναφέρεται καμία μεγαλύτερη ομάδα ασθενών για σύγκριση στη βιβλιογραφία. Το TCD μπορεί να διευκολύνει τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης BP στο αρχικό στάδιο μετά από αγγειοπλαστική των καρωτίδων CAS σε ασθενείς με σχεδόν απόφραξη του αγγείου. Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν πρόσθετες μελέτες.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η χρησιμότητα του έγχρωμου υπερηχοτομογραφικού ελέγχου στην ανίχνευση της νόσου των καρωτίδων αρτηριών είναι καλά τεκμηριωμένη και έχει οδηγήσει στη χρήση της μέγιστοσυστολικής ταχύτητας (Peak systolic velocity- PSV), της τελοδιαστολικής ταχύτητας (End Diastolic Velocity - EDV) και του λόγου των ταχυτήτων της έσω καρωτίδας αρτηρίας προς τις ταχύτητες της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ICA / CCA, είτε κατά μόνας ή με κάποιο συνδυασμό, για την εκτίμηση της φυσιολογικής διαμέτρου του αυλού αλλά και της εκτίμησης της στένωσης του αυλού στα καρωτιδικά αγγεία. Οι ταχύτητες του έγχρωμου υπερηχοτομογραφικού ελέγχου (DUS) συσχετίζονται με τα αποτελέσματα του ποσοστού στενώσεων τα οποία έχουν αξιολογηθεί με άλλες μεθόδους όπως της αγγειογραφίας ενώ έχουν αναλυθεί εκτενώς και οι ταχύτητες κατωφλίου που υποδηλώνουν διαφορετικούς βαθμούς στένωσης [58, 59].

Σε πρόσφατες αναφορές οι μετρήσεις της ταχύτητας DUS συγκρίθηκαν με τη στένωση του αυλού που μετρήθηκε με συμβατική αγγειογραφία ή αξονική αγγειογραφία καρωτίδων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών με CAS (n=310 παρατηρήσεις) [39, 44]. Η ανάλυση χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (ROC) έδειξε τα βέλτιστα κριτήρια κατωφλίου για ISR (in-stent restenosis) που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

<b>Επαναστένωση εντός του Stent % Ελάττωση Διαμέτρου</b>	<b>Κριτήρια Ταχύτητας</b>
$\geq 20$	ΜΣΤ $\geq 150$ cm/s και ΕσΚΑ /ΚΚΑ ratio $\geq 2,15$
$\geq 50$	ΜΣΤ $\geq 220$ cm/s και ΕσΚΑ /ΚΚΑ ratio $\geq 2,7$
$\geq 80$	ΜΣΤ $\geq 340$ cm/s και ΕσΚΑ /ΚΚΑ ratio $\geq 4,15$

ΚΚΑ, Κοινή Καρωτίδα Αρτηρία; ΕσΚΑ, Έσω Καρωτίδα Αρτηρία; ΕσΚΑ /ΚΚΑ ratio, ΜΣΤ στην έσω καρωτίδα αρτηρία με τον ενδονάρηθκα / ΜΣΤ στη σύστοιχη ΚΚΑ; ΜΣΤ, Μέγιστοσυστολική Ταχύτητα ΜΣΤ. Όριο κατωφλίου  $\geq 300$  cm/s χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση στενώσεων  $\geq 70\%$  στη μελέτη (CREST). Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial [33]. Αυτά τα κριτήρια ταχύτητας στη συνέχεια τεκμηριώθηκαν σε πρόσθετες μελέτες [45, 46, 47, 48, 49].



Η επίπτωση της στένωσης εντός της καρωτιδικής ενδοπρόθεσης έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 1% και 30%. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες έχουν σύντομη παρακολούθηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης επαναστένωσης.

Ο Peterson και συν. υιοθέτησαν  $PSV \geq 170$  cm/s και τιμή κατωφλίου EDV 120 cm/s για την ανίχνευση επαναστένωσης του stent ISR (in-stent restenosis)  $\geq 70\%$ , σε συνδυασμό με μια αύξηση στη μέγιστοσυστολική ταχύτητα PSV και τη μέγιστοδιαστολική ταχύτητα (EDV), αντίστοιχα, κατά 50% σε σύγκριση με τις τιμές στην άμεση μεταεπεμβατική περίοδο, αναφέροντας 100% ευαισθησία και 100% ειδικότητα [60].

Ο Chi και συν, χρησιμοποίησαν  $PSV \geq 450$  cm/s για να αναγνωρίσουν  $\geq 70\%$  ISR (in-stent restenosis), με ευαισθησία 67% και ειδικότητα 100%. Παρόμοια ευρήματα ισχύουν για το λόγο ICA/CCA 4,3. Διαπίστωσαν επίσης ότι η EDV είχε ασήμαντη στατιστική σχέση με τα ευρήματα στένωσης του αγγειογραφική ελέγχου [46].

Οι Cumbie και συν, καθόρισαν τα κριτήρια ταχύτητας κατωφλίου για να ανιχνεύσουν ISR (in-stent restenosis)  $\geq 80\%$  χρησιμοποιώντας αναλύσεις καμπύλης χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (ROC). Η  $PSV \geq 205$  cm/s απέδωσε ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 96%, αντίστοιχα, ενώ ο λόγος ICA / CCA  $\geq 2,6$  απέδωσε ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 94%, αντίστοιχα. Διαπίστωσαν επίσης ότι η EDV δεν ήταν καλός προγνωστικός δείκτης για επαναστένωση της τάξης του ISR (in-stent restenosis)  $\geq 80\%$ , ενώ ο συνδυασμός PSV και ICA/CCA απέδωσε 100% ευαισθησία και 97% ειδικότητα [61].

Η αναφορά στην προοπτική μελέτη των Setacci et al. είναι αξιοσημείωτη επειδή είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα, στην οποία συμμετείχαν 814 ασθενείς για πάνω από 6 χρόνια. Επιπλέον, η παρακολούθηση, με την εξέταση DUS διενεργήθηκε στους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12, και στη συνέχεια κάθε χρόνο στο ίδιο αγγειολογικό εργαστήριο, με τα ίδια μηχανήματα υπερήχων. Μόνο ασθενείς με  $MST \geq 200$  cm/s ή τιμή MST μεγαλύτερη από τρεις φορές της αρχικής τιμής υποβλήθηκαν σε CT αγγειογραφία και blinded operators συνέκριναν τα αποτελέσματα όλων των αγγειογραφιών με τα δεδομένα των ταχυτήτων του έγχρωμου υπερηχοτομογραφήματος εντός 48 ωρών, σε σύνολο 6.427 DUS εξετάσεων και 1.123 αγγειογραφιών. Οι ερευνητές πρότειναν μια τιμή  $PSV \geq 300$  cm/s σε συνδυασμό με  $EDV \geq 140$  cm/s και μια αναλογία ICA/CCA  $\geq 3,8$  για την ανίχνευση επαναστένωσης της τάξης του  $\geq 70\%$ . Χρησιμοποιώντας αυτές τις παραμέτρους, οι συγγραφείς εντόπισαν 95 ασθενείς με ISR (in-stent restenosis) (73

με ISR (in-stent restenosis)  $\geq 50\%$ , 22 με ISR (in-stent restenosis)  $\geq 70\%$ ). Διεξήχθη ανάλυση ROC για την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας για τις προσδιορισμένες τιμές κατωφλίου των PSV, EDV και λόγου ICA / κοινής καρωτιδικής αρτηρίας (CCA) στις περιπτώσεις ασθενών με στένωση  $\geq 70\%$ . Ανέφεραν σημαντικές τιμές PSV, EDV και ICA / CCA από τις περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC. Αναλυτικά, η περιοχή κάτω από την καμπύλη για PSV ήταν 0,99, για EDV 0,98 και για ICA / CCA 0,99. Χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό των τριών παραμέτρων, ανέδειξαν ειδικότητα 99% και μια ευαισθησία 98% για ISR (in-stent restenosis) της τάξης του  $\geq 70\%$ .

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (R) μεταξύ των οποιωνδήποτε τιμών και κριτηρίων ταχύτητας (PSV, EDV, ICA/CA) και του ποσοστού επαναστένωσης εκτιμώμενης με αγγειογραφικά κριτήρια ήταν πάντα στατιστικά σημαντικός ( $p = 0,0001$ ) (PSV vs % στένωση:  $R = 0,55$ ; EDV vs % στένωση :  $R = 0,49$ , I/C έναντι % στένωσης:  $R = 0,71$ ). Επιπλέον, μελέτησαν την τάση (ευθείας αναλογίας) της PSV σε σχέση με το ποσοστό αγγειογραφικής στένωσης, αναγνωρίζοντας έναν υποπληθυσμό με ISR (in-stent restenosis)  $\geq 50\%$  (11,7% των ασθενών) με συντελεστή  $R 0,87$  ( $p < 0,0001$ ). Παρά τον μεγάλο αριθμό ασθενών που εξετάστηκαν, το αδύναμο σημείο της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών με υψηλού βαθμού στένωση [48]. Το όριο  $PSV \geq 300$  cm/s χρησιμοποιήθηκε επίσης από τις μελέτες EVA-3S και CREST για τον προσδιορισμό της συχνότητας της ISR (in-stent restenosis)  $\geq 70\%$  [19, 33]. Η μελέτη CAVATAS επέλεξε όριο  $PSV \geq 210$  cm/s ενώ η μελέτη SPACE δεν καθόρισε τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ISR (in-stent restenosis) [7, 62].

Με βάση την τρέχουσα διαθέσιμη βιβλιογραφία, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι μια τιμή  $PSV 300-350$  cm/s θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως σχετικά καλή και ευαίσθητη πρόβλεψη υψηλού βαθμού επαναστένωσης εντός του stent.

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη από τους Ali AbuRahma και συν. ανέλυσε τη συχνότητα  $\geq 50\%$  και  $\geq 80\%$  επαναστένωσης μετά από τοποθέτηση stent, χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικά κριτήρια και τις κλινικές επιπτώσεις αυτής συλλέγοντας δεδομένα από 450 ενδοαγγειακές επεμβάσεις με τοποθέτηση stent. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν με έγχρωμη υπερηχοτομογραφία μετεπεμβατικά, η οποία επαναλήφθηκε στον 1 μήνα, στους 6 μήνες και στη συνέχεια κάθε 6 έως 12 μήνες. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση με τη μέθοδο Kaplan-Meier για τον υπολογισμό

ποσοστών από  $\geq 50\%$  στένωση εντός του stent (Μεγίστη συστολική ταχύτητα έσω καρωτίδας αρτηρίας  $\geq 224$  cm/s) και  $\geq 80\%$  στένωση εντός του stent (Μεγίστη συστολική ταχύτητα έσω καρωτίδας αρτηρίας  $\geq 325$  cm/s).

Με μέση παρακολούθηση 40 μηνών μετά από 450 συνολικά αγγειοπλαστικές με stent καρωτίδων αρτηριών σύμφωνα με τα ευρήματα του έγχρωμου υπερηχοτομογραφικού ελέγχου αρτηρίας, το 23% είχε επαναστένωση  $> 50\%$  και το 7,4% είχε επαναστένωση  $> 80\%$ . Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 4,3%, ενώ ΑΕΕ σημειώθηκε στο 0,7% των ασθενών και τέλος το 5,2% απαιτούσε καθυστερημένη επανεπέμβαση. Η επίπτωση  $\geq 50\%$  επαναστένωσης είναι σχετικά υψηλή. Ωστόσο, τα ποσοστά  $\geq 80\%$  επαναστένωσης και των καθυστερημένων νευρολογικών συμβάντων είναι χαμηλά. Η μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με επαναστένωση καρωτίδας  $\geq 50\%$  μπορεί να αναδείξει υψηλότερη επίπτωση επαναστένωσης  $\geq 80\%$ .

Οι συγγραφείς προτείνουν δε ότι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε καρωτιδικό stenting χρήζουν μακροχρόνιας παρακολούθησης με υπερήχους, ιδιαίτερα στους ασθενείς με στένωση  $> 50\%$  που είναι ασυμπτωματικοί [63].

Τα ανωτέρω δεδομένα υποδηλώνουν την ανάγκη για παρόμοιες αναθεωρήσεις με τα κριτήρια ταχύτητας μετά την CEA. Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν πρόσθετες μελέτες προτού γίνουν αυστηρές συστάσεις [64, 65].

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση στεντ σε στενώσεις κοινών και έσω καρωτίδων αρτηριών αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως εναλλακτική λύση για την ενδοαρτηρεκτομή για τη θεραπεία σημαντικού βαθμού εξωκρανιακής καρωτιδικής νόσου. Η χρήση των στεντ επηρεάζει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος με αποτέλεσμα κυρίως την αυξημένη δυσκαμψία αυτού και ανελαστικότητα. Αυτό σημαίνει ότι οι μετρήσεις της ταχύτητας σε ένα μη στενωτικό τμήμα της αρτηρίας στο οποίο έχει τοποθετηθεί stent θα είναι υψηλότερες από εκείνες σε ένα τμήμα του αγγείου που δεν φέρει ενδονάρθηκα.

Οι Lal και συν. μελέτησαν τους πιθανούς λόγους για αυτές τις μεταβολές που συμβαίνουν μετά την αγγειοπλαστική με stent και πρότειναν κριτήρια για την ανίχνευση στένωσης 20% μετά την επέμβαση. Χρησιμοποιώντας απεικόνιση υπερήχων B-mode και ψηφιακή πλανιμετρία, ανέδειξαν τριπλάσια αύξηση του ελαστικού συντελεστή (ένα μέτρο της διατασιμότητας του αγγείου) και ελάττωση στο ένα τρίτο στην compliance του αγγείου μετά την αγγειοπλαστική. Οι αρχές της μηχανικής ρευστών δείχνουν ότι οι ενεργειακές μεταβολές που δημιουργούνται με κάθε κοιλιακή συστολή στις αρτηρίες εκδηλώνονται με αύξηση της ταχύτητας σε ένα μη διατατό στενωμένο αγγείο [39].

Ο Lal και συν. έχουν προτείνει ότι μια φυσιολογική ταχύτητα μέσω ενός τμήματος αρτηρίας που έχει τοποθετηθεί stent μπορεί να είναι έως 150cm/s. Ενώ 50% επαναστένωση υποδεικνύεται από ταχύτητες  $\geq 220\text{cm/s}$ , και 80% επαναστένωση με ταχύτητες  $\geq 340\text{cm/s}$  [44].

Οι Stanziale και συνεργάτες υιοθέτησαν αυτήν την προσέγγιση προσπαθώντας να εντοπίσουν 50% και 70% στενώσεις μετά από CAS. Διαπίστωσαν ότι για την ανίχνευση αρτηριογραφικής στένωσης 70%, μια PSV  $\geq 350\text{ cm/s}$  είχε 100% ευαισθησία, 96% ειδικότητα, 55% θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value) και 100% αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value). Για τον ίδιο βαθμό στένωσης, ο λόγος ICA/CCA  $\geq 4,75$  είχε 100% ευαισθησία, 95% ειδικότητα, 50% PPV και 100% NPV. Οι τιμές αυτής της ευαισθησίας, της ειδικότητας και των προγνωστικών τιμών πιθανόν να οφείλονται στον μικρό αριθμό ασθενών ( $n = 6$ ) με  $\geq 70\%$  στένωση. Ο συνδυασμός της PSV  $\geq 225\text{ cm/s}$  και ο λόγος ΕΣΚΑ / ΚΚΑ  $\geq 2,5$  είχε ως αποτέλεσμα 95% ευαισθησία, 99% ειδικότητα, 95% PPV και 99% NPV για ανίχνευση επαναστένωσης της τάξης του 50% [45].

Η έγχρωμη υπερηχοτομογραφία είναι μια αναπαραγώγιμη, προσιτή, μη επεμβατική μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ως το αρχικό διαγνωστικό τεστ για την ανίχνευση της αθηροσκληρωτικής νόσου της καρωτιδικής αρτηρίας όσο και για την αξιολόγηση της επαναστένωσης κατά την παρακολούθηση μετά τη διαδικασία CAS. Για την παρακολούθηση και αξιολόγηση της επαναστένωσης, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας (ESVS) έχουν ως εξής:

1. είτε μετά ενδαρτηρεκτομή (CEA) ή αγγειοπλαστική με stent (CAS), συνιστάται παρακολούθηση με έγχρωμη υπερηχοτομογραφία (DUS) κατά την έναρξη και κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια και ετησίως στη συνέχεια έως ότου σταθεροποιηθεί (δηλαδή, έως ότου δεν παρατηρηθεί επαναστένωση ή ISR (in-stent restenosis) σε δύο διαδοχικές ετήσιες σαρώσεις). Ο πρώτος έλεγχος ή το αρχικό DUS θα πρέπει να διενεργηθεί αμέσως μετά τη διαδικασία, κατά προτίμηση εντός 3 μηνών, με στόχο τον καθορισμό τιμών αναφοράς ταχυτήτων αμέσως μετά τη θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τον μικρό κίνδυνο καθυστερημένης επαναστένωσης ή ISR (in-stent restenosis), η παρακολούθηση πρέπει να διατηρηθεί κάποιο διάστημα (π.χ. κάθε 2 χρόνια) για το υπόλοιπο της ζωής του ασθενούς.
2. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε CAS με διαβήτη, επιθετικές μορφές επαναστένωσης εντός του stent ISR (in-stent restenosis) (τύπος IV), προηγούμενη θεραπεία για ISR (in-stent restenosis), προηγούμενη ακτινοβολία της περιοχής του αυχένα ή με εκτεταμένες επασβεστωμένες αλλοιώσεις, εκτός από το αρχικό DUS, συνιστάται παρακολούθηση με DUS κάθε 6 μήνες μέχρι την κλινική σταθεροποίηση του ασθενή και ετησίως μετά
3. Συνιστώνται επίσης οι ακόλουθες μετρήσεις παραμέτρων ταχύτητας DUS μετά την CAS να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα παρακάτω: A. Doppler μέτρηση PSV και EDV στην αυτόχθονη κοινή καρωτίδα αρτηρία (CCA). Στο εγγύς, μέσο και άπω τμήμα του στεντ καθώς και στο άπω τμήμα της έσω καρωτίδας (ICA). Όπως συζητήθηκε προηγουμένως, πρέπει να χρησιμοποιούνται τροποποιημένα κριτήρια ταχύτητας κατωφλίου για την ερμηνεία της σημασίας αυτών των μετρήσεων ταχύτητας μετά το CAS. B. Η λειτουργία B-mode θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη συμπλήρωση και την ενίσχυση της ακρίβειας των κριτηρίων ταχύτητας και για την εκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης του αυλού [66].

Δεδομένων των παρόμοιων ποσοστών επαναστένωσης των CEA και CAS που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CREST, αποτελεί πρακτική το follow up να είναι παρόμοιο αυτό που χρησιμοποιείται μετά από κλασσική ενδαρτηρεκτομή. Η έγχρωμη υπερηχοτομογραφία έχει τεχνικούς περιορισμούς όπως ανατομικές δυσκολίες όπως στην ανάδειξη του άπω άκρου του στεντ. Ωστόσο, λόγω της καλής ευαισθησίας, της μη επεμβατικότητας της μεθόδου και του κόστους-οφέλους, η έγχρωμη υπερηχοτομογραφία παραμένει το πρώτο εργαλείο απεικόνισης για παρακολούθηση μετά αγγειοπλαστική με stent. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι τιμές υψηλής ταχύτητας της καρωτιδικής αρτηρίας με stent μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση. Η άμεση εξέταση με έγχρωμη υπερηχοτομογραφία μετά το stenting παρέχει μια βασική τιμή για μελλοντικές συγκρίσεις παρακολούθησης των ταχυτήτων, προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των ψευδών επαναστενώσεων. Η εξέταση εξαρτάται από το χειριστή και το μηχάνημα. Ως εκ τούτου, η ταχύτητα που καταγράφεται σε ένα εργαστήριο μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άλλα εργαστήρια. Έτσι, κάθε εργαστήριο πρέπει να αναπτύξει τεκμηριωμένα κριτήρια Doppler επί τη βάση αγγειογραφικών μεθόδων. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να αξιολογούνται τα συνιστώμενα όρια Doppler για τη διάγνωση της στένωσης ICA. Μία τιμή PSV 300-350 cm/s ως τιμή καταφλίου για την ανίχνευση υψηλού βαθμού επαναστένωσης μπορεί να εφαρμοστεί σε εργαστήρια που δεν μπορούν να επικυρώσουν τα δικά τους κριτήρια Doppler με αγγειογραφικές μεθόδους.

Εάν οι διαγνωστικές πληροφορίες που λαμβάνονται με την εκτέλεση DUS δεν είναι αξιόπιστες, η αξονική αγγειογραφία CTA μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση μετά stenting. Η CTA είναι μια μη επεμβατική τεχνική με υψηλή ανάλυση και γρήγορους χρόνους απόκτησης δεδομένων. Αποδεικνύει εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα στην εκτίμηση της απόφραξης μεγάλων αγγείων. Είναι η τεχνική απεικόνισης εκλογής σε περίπτωση έντονων ανατομικών παραλλαγών και στρεβλώσεων των καρωτίδων αρτηριών, σοβαρής ασβεστοποίησης, κοντού λαιμού και υψηλού διχασμού των καρωτίδων αρτηριών [67]. Για σοβαρή στένωση ( $\geq 70\%$ ), η CTA βρέθηκε να είναι αξιόπιστη, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 63%. η αρνητική προγνωστική τιμή της CTA για στενώσεις μικρότερες του 70% καρωτίδων ήταν 100% [68]. Σε μια μελέτη σύγκρισης μεταξύ CTA, DUS και κλασσικής ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (DSA) σε καρωτίδες αρτηρίες χωρίς stent, αναδείχθηκε εξαιρετική συσχέτιση των αποτελεσμάτων μέτρησης του βαθμού στένωσης μεταξύ CTA και DSA και στη συνέχεια μεταξύ DUS και DSA [69]. Ωστόσο, η CTA έχει

ορισμένους περιορισμούς όπως η ακτινοβολία και η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών. Επίσης, τεχνικοί περιορισμοί περιλαμβάνουν τη σκλήρυνση της ακτινικής δέσμης λόγω των μεταλλικών στοιχείων του στεντ, γεγονός που μπορεί να κάνει δύσκολη την αξιολόγηση του υπολειμματικού αυλού. Νέες τεχνικές όπως η dual CT καθώς και ισχυρότερα λογισμικά μεταεπεξεργασίας των εικόνων ενδέχεται να επιλύσουν αυτούς τους περιορισμούς.

Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) είναι μια ασφαλής, μη επεμβατική και υψηλής ανάλυσης τεχνική απεικόνισης για της αξιολόγηση της στένωσης των καρωτίδων αρτηριών. Σε μια συγκριτική μελέτη των MRA, DUS και κλασσικής ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (DSA) σε στενώσεις καρωτίδων αρτηριών, οι Nederkoorn και συν. ανέδειξαν ότι η MRA είχε μια συγκεντρωμένη ευαισθησία και ειδικότητα (pooled sensitivity and specificity) της τάξης του 95% και 90%, και η DUS 86% και 87%, αντίστοιχα, στην ανίχνευση στένωσης  $\geq 70\%$  έναντι  $< 70\%$ . Για απόφραξη, η ευαισθησία και η ειδικότητα για την MRA ήταν 98% και 100% και για την έγχρωμη υπερηχοτομογραφία 96% και 100%, αντίστοιχα [70]. Οι δυσκολίες στην απεικονιστική εκτίμηση της MRA της εξωκρανιακής καρωτιδικής νόσου περιλαμβάνουν την υπερεκτίμηση της στένωσης και αδυναμία διάκρισης μεταξύ της σχεδόν απόφραξης (near occlusion) του αγγείου και της πλήρους αρτηριακής απόφραξης (total occlusion). Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) με χρήση παραμαγνητικών ουσιών φαίνεται να ξεπερνά τους περιορισμούς που παρατηρούνται με την απλή time of flight τεχνική της MRA. Τα τεχνικά σφάλματα (artifacts) που προκαλούνται από την παρουσία των μεταλλικών στοιχείων του stent προκαλούν δυσκολίες για την εκτίμηση της επαναστένωσης και για αυτό η CTA υπερέχει στην παρακολούθηση της επαναστένωσης σε περίπτωση που ο έλεγχος της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας για την εκτίμηση της επαναστένωσης δεν είναι ικανοποιητικός [71].

Η επαναστένωση (ISR- in-stent restenosis) μετά από stenting των καρωτίδων αρτηριών είναι μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που σχετίζονται με την CAS. Παρόλο που η υπερεκτίμηση της επαναστένωσης μετά τη CAS αποτελεί έναν δυνητικό κίνδυνο, το DUS παραμένει ένα ευαίσθητο εργαλείο σε αυτόν τον πληθυσμό. Απαιτούνται ωστόσο περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη σωστή διαχείριση της ISR (in-stent restenosis).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Gruntzig A: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1:263, 1978.
- [2] Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL: Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1980;1: 348–349.
- [3] Mullan S, Duda EE, Patronas NJ: Some examples of balloon technology in neurosurgery. *J Neurosurg* 1980;52 (4): 321–329.
- [4] Goy JJ, Eeckhout E: Intracoronary stenting. *Lancet* 1998;351: 1943–1949.
- [5] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;51: 1493-501.
- [6] Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 885-92.
- [7] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 893-902.
- [8] Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES. Carotid endarterectomy vs endovascular stenting: recent results from ICSS and CREST. *Neurosurgery* 2010;66: N12-3.
- [9] George JC, White CJ. Carotid artery stenting lessons from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3: 988-90.
- [10] Mohammed N, Anand SS. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. *Lancet* 2004; 363: 1491–502. *Vasc Med* 2005;10: 77-8.
- [11] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361: 107-16.



- [12] Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;374: 1021-31.
- [13] A.R. Naylor, J.-B. Ricco, G.J. de Borst, S. Debus, J. de Haro, A. Halliday, G. Hamilton, J. Kakisis, S. Kakkos, S. Lepidi, H.S. Markus, D.J. McCabe, J. Roy, H. Sillesen, J.C. van den Berg, F. Vermassen, ESVS Guidelines Committee, P. Kolh, N. Chakfe, R.J. Hinchliffe, I. Koncar, J.S. Lindholt, M. Vega de Ceniga, F. Verzini, ESVS Guideline Reviewers, J. Archie, S. Bellmunt, A. Chaudhuri, M. Koelemay, A.-K. Lindahl, F. Padberg, M. Venermo Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2018) Jan; 55(1): 3-81
- [14] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJ, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325: 445-53.
- [15] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339: 1415-25.
- [16] Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328: 221-7.
- [17] Goldstein MR. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;274: 1505.
- [18] Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363: 11-23.
- [19] Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study. *Stroke* 2011;42: 1015-20.
- [20] Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358: 1572-9.

- [21] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 893-902.
- [22] Berkefeld J, Martin JB, Théron JG, et al: Stent impact on the geometry of the carotid bifurcation and the course of the internal carotid artery. *Neuroradiology* 2002;44: 67–76.
- [23] Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gruber D, et al: Effect of carotid artery stenting on the external carotid artery. *J Vasc Surg* 2003;38: 1039–1044.
- [24] Wholey MH, Wholey MH, Tan WA, et al: A comparison of balloon-mounted and self-expanding stents in the carotid arteries: Immediate and long-term results of more than 500 patients. *J Endovasc Ther* 2003;10: 171–181.
- [25] Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, et al: Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 76:450–457, 1987.
- [26] Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME, et al: Healing of carotid stents: A prospective duplex ultrasound study. *J Endovasc Surg* 2003;10: 636–642.
- [27] Crawley F, Clifton A, Markus H, Brown MM: Delayed improvement in carotid artery diameter after carotid angioplasty. *Stroke* 1997;28: 574–579.
- [28] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al: Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: Association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003;227: 516–521.
- [29] Khan MA, Liu MW, Chio FL, et al: Predictors of restenosis after successful carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 2003;92: 895–897.
- [30] Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 584-9.
- [31] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100: 1872-8.
- [32] Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gessl A, Gschwandtner ME, Haumer A, Lang W, et al. Neointimal proliferation within carotid stents is more pronounced in diabetic patients with initial poor glycaemic state. *Diabetologia* 2004;47: 400-6.

- [33] Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11: 755-63.
- [34] Lal BK, Kaperonis EA, Cuadra S, Kapadia I, Hobson RW 2nd. Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: classification and implications for long-term outcome. *J Vasc Surg* 2007;46: 833-40.
- [35] Christiaans MH, Ernst JMPG, Suttorp MJ, et al: Restenosis after carotid angioplasty and stenting: A follow-up study with duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26: 141–144.
- [36] Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, et al: Carotid artery stents: Early and intermediate follow-up with Doppler US. *Radiology* 1997;205: 749–756.
- [37] Ringer AJ, German JW, Guterman LR, Hopkins LN: Follow-up of stented carotid arteries by Doppler ultrasound. *Neurosurgery* 2002;51: 639–643.
- [38] Lal BK, Hobson RW, Goldstein J, et al: In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: Life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg* 2003;38: 1162–1169.
- [39] Lal BK, Hobson RW, Goldstein J, Chakhtura E: Carotid artery stenting: Is there a need to revise ultrasound velocity criteria? *J Vasc Surg* 2004;39: 58–66.
- [40] Yoshida K, Nozaki K, Kikuta K, et al: Contrast-enhanced carotid color-coded duplex sonography for carotid stenting follow-up assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24: 992–995.
- [41] Leger AR, Neale M, Harris JP: Poor durability of carotid angioplasty and stenting for treatment of recurrent artery stenosis after carotid endarterectomy: An institutional experience. *J Vasc Surg* 2001;33: 1008–1014.
- [42] Chakhtura EY, Hobson RW, Goldstein J, et al: In-stent restenosis after carotid angioplasty: Incidence and management. *J Vasc Surg* 2001;33: 220–226.
- [43] Lal BK. Recurrent carotid stenosis after CEA and CAS: diagnosis and management. *Semin Vasc Surg* 2007;20: 259-66.
- [44] Lal BK, Hobson RW 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg* 2008;47: 63-73.
- [45] Stanziale SF, Wholey MH, Boules TN, Selzer F, Makaroun MS. Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *J Endovasc Ther* 2005;12: 346-53.

- [46] Chi YW, White CJ, Woods TC, Goldman CK. Ultrasound velocity criteria for carotid in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69: 349-54.
- [47] Chahwan S, Miller MT, Pigott JP, Whalen RC, Jones L, Comerota AJ. Carotid artery velocity characteristics after carotid artery angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2007;45: 523-6.
- [48] Setacci C, Chisci E, Setacci F, Iacoponi F, de Donato G. Grading carotid intrastent stenosis, a 6-year follow-up study. *Stroke* 2008;39 :1189-96.
- [49] AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Bensenhaver J, Dean LS, Keiffer T, Emmett M, et al. Optimal carotid duplex velocity criteria for defining the severity of carotid in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 2008; 48:589-94.
- [50] Ziguang Yan, Min Yang, Guochen Niu, Bihui Zhang, Xiaoqiang Tong, and Yinghua Zou, Beijing, China Cerebral Hemodynamic Variations in the Early Stage after Carotid Artery Stenting in Patients with and without Near Occlusion *Ann Vasc Surg* 2019; 59: 5–11
- [51] Huibers AE, Westerink J, de Vries EE, et al. Cerebral hyper- perfusion syndrome after carotid artery stenting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56: 322e33.
- [52] Pennekamp CW, Moll FL, De Borst GJ. Role of transcranial Doppler in cerebral hyperperfusion syndrome. *J Cardiovasc Surg* 2012; 53:765e71.
- [53] Van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4: 877e88.
- [54] Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Pieniazek P, et al. Predictors of cerebral reperfusion injury after carotid stenting: the role of transcranial color-coded Doppler ultrasonography. *J Endovasc Ther* 2010;17: 556-63.
- [55] Choi BS, Park JW, Shin JE, et al. Outcome evaluation of carotid stenting in high-risk patients with symptomatic carotid near occlusion. *Interv Neuroradiol* 2010; 16: 309-16.
- [56] Grunwald IQ, Politi M, Reith W, et al. Hyperperfusion syndrome after carotid stent angioplasty. *Neuroradiology* 2009;51: 169-74.
- [57] Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM* 2007;100: 239-44.
- [58] Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE, et al. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses

- used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 1994; 19: 818-27.
- [59] Beach KW, Leotta DF, Zierler RE. Carotid Doppler velocity measurements and anatomic stenosis: correlation is futile. *Vasc Endovasc Surg* 2012;46: 466-74.
- [60] Peterson BG, Longo GM, Kibbe MR, et al. Duplex ultrasound remains a reliable test even after carotid stenting. *Ann Vasc Surg* 2005;19: 793–7.
- [61] Cumbie T, Rosero EB, Valentine RJ, et al. Utility and accuracy of duplex ultrasonography in evaluating in-stent restenosis after carotid stenting. *Am J Surg*
- [62] Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, et al. CAVATAS Investigators. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8: 908–17.
- [63] Ali F. AbuRahma, , Zachary T. AbuRahma, , Grant Scott, Elliot Adams, , Abe Mata, , Matthew Beasley,, L. Scott Dean, and Elaine Davis, The incidence of carotid in-stent stenosis is underestimated  $\geq 50\%$  or  $\geq 80\%$  and its clinical implications *J Vasc Surg*. 2019 June ;69(6): 1807–1814.
- [64] AbuRahma AF, Stone P, Deem S, Dean LS, Keiffer T, Deem E. Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy with patch closure. *J Vasc Surg* 2009;50: 286-91.
- [65] Benzing T, Wilhoit C, Wright S, McCann PA, Lessner S, Brothers TE. Standard duplex criteria overestimate the degree of stenosis after eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2015;61: 1457-63.
- [66] R. Eugene Zierler, MD, William D. Jordan, MD, Brajesh K. Lal, MD, Firas Mussa, MD, Steven Leers, MD, Joseph Fulton, MD, William Pevec, MD, Andrew Hill, MD, and M.Hassan Murad, MD, MPH, The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures *J Vasc Surg* 2018;68: 256-84.
- [67] Corti R, Ferrari C, Roberti M, et al. Spiral computed tomography: a novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation* 1998;98: 984–9.
- [68] Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* 2004;63: 457–60.

- [69] Link J, Brossmann J, Penselin V, et al. Common carotid artery bifurcation: preliminary results of CT angiography and color-coded duplex sonography compared with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168: 361–5.
- [70] Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34: 1324–32.
- [71] Babiarz LS, Romero JM, Murphy EK, et al. Contrast-enhanced MR angiography is not more accurate than unenhanced 2D time-of-flight MR angiography for determining  $\geq 70\%$  internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30: 761–8.