



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

ΑΝΤΙΟΛΙ ΝΤΑΒΙΔΙ

Ειδικευόμενου Ακτινολογίας

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:

Στέφανος Φοινίσης, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. **Στέφανος Φοινίσης**, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. **Θωμάς Τέγος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. **Σταύρος Κάκκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας

Αναπληρωματικό μέλος:

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Ultrasound elastography as the imaging modality of the carotid atherosclerotic plaque

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τον Επίκουρο Καθηγητή Ακτινολογίας, κ. Στέφανο Φοινίτση, επιβλέποντα της παρούσης διπλωματικής εργασίας για την πολύτιμη καθοδήγηση καθ'όλη τη διάρκεια της ολοκλήρωσής της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, κύριο Αθανάσιο Γιαννούκα, Διευθυντή του ΜΠΣ, καθώς και όσους με επέλεξαν να παρακολουθήσω αυτό το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κύριο Ε. Δεσάνη, Διευθυντή Ε.Σ.Υ., Τμήματος Υπερήχων του Ακτινολογικού Εργαστηρίου του Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α., στο τμήμα υπερήχων του οποίου εκπονήθηκε μέρος της μελέτης.

Αντιολί Νταβίδι

Περίληψη

Η υπερηχογραφική ελαστογραφία αποτελεί μία μέθοδο απεικόνισης η οποία τα τελευταία χρόνια αρχίζει και βρίσκει όλο και περισσότερες εφαρμογές. Έχει βοηθήσει σημαντικά στον χαρακτηρισμό βλαβών οργάνων όπως ο θυρεοειδής, ο μαστός και το ήπαρ. Όσο καλύτερα κατανοούμε τις δυνατότητες της τόσο περισσότερες εφαρμογές της τεχνικής αυτής θα ανευρίσκονται. Έτσι, σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι να διερευνηθεί η σημασία της US ελαστογραφίας στην απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας, πραγματοποιώντας μία ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και αναδεικνύοντας την δυνατότητα της ελαστογραφίας στον χαρακτηρισμό μιας πλάκας ως σταθερή ή ασταθή με βάση τη σύστασή της. Επιπρόσθετα, μείζονος σημασίας ερώτημα αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου της US ελαστογραφίας ως ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για τον εντοπισμό των ασυμπτωματικών ασθενών που δυνητικά θα μπορούσαν να εμφανίσουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια οφειλόμενα σε καρωτιδικά έμβολα, συμβάλλοντας έτσι στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Λέξεις- Κλειδιά:

Υπερηχοτομογραφία; ελαστογραφία; καρωτίδα; αθηρωματική πλάκα;

Abstract

Ultrasound elastography is an imaging method that in recent years is finding more and more applications. It has helped significantly in the characterization of lesions of organs such as thyroid, breast and liver. The better we understand its capabilities, the more applications of this unique technique will be found. Thus, the purpose of this thesis is to investigate the importance of US elastography as an imaging modality of the carotid plaque, reviewing the current literature and highlighting the possibility of elastography in characterizing a plaque as stable or unstable based on its composition. In addition, a major question is the role of US elastography as a useful prognostic tool for identifying patients who could potentially develop stroke due to carotid embolism, thus helping to prevent stroke.

Key words: Carotid; plaque; elastography

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Υπερηχοτομογραφική Ελαστογραφία.....σελ.7	
1.1 Αρχές ελαστικότητας.....σελ.7	
1.2 Υπερηχοτομογραφία - Ελαστογραφική απεικόνιση.....σελ.9	
1.3 Μέθοδοι Υπερηχοτομογραφικής Ελαστογραφίαςσελ.12	
1.4 Ενδαρτηριακή Ελαστογραφία.....σελ.18	
Κεφάλαιο 2 Καρωτίδα αρτηρία και καρωτιδική πλάκα.....σελ.20	
2.1 Ανατομία καρωτίδας αρτηρίας και αθηροσκλήρυνση.....σελ.20	
2.2 Παθογένεση αθηρωματικής νόσου καρωτίδας.....σελ.22	
2.3 Σύσταση και εξέλιξη καρωτιδικής πλάκας.....σελ.24	
2.4 Αιμοδυναμικές μεταβολές καρωτιδικού βολβού.....σελ.26	
2.5 Αρχές και αξιοπιστία υπερηχογραφικής ανάλυσης καρωτίδας.....σελ.28	
Κεφάλαιο 3 Ελαστογραφία καρωτιδικής πλάκας.....σελ.31	
3.1 Εισαγωγή.....σελ.31	
3.2 Σκοπός.....σελ.32	
3.3 Μεθοδολογία.....σελ.33	
3.4 Αποτελέσματα.....σελ.35	
3.5 Συζήτηση.....σελ.42	
Βιβλιογραφία.....σελ.45	

Κεφάλαιο 1

Υπερηχοτομογραφική Ελαστογραφία

1.1 Αρχές Ελαστικότητας

Βασικές Ιδιότητες Μηχανικής Συμπεριφοράς Υλικού Μέσου

Τάση (stress): Ορίζεται η δύναμη εκείνη που ασκείται σε ένα υλικό σώμα ανά μονάδα επιφάνειας διατομής του υλικού αυτού. Η εν λόγω δύναμη ευθύνεται για την παραμόρφωση του υλικού.

Παραμόρφωση (strain): Η μεταβολή του σχήματος και του μεγέθους (επιμήκυνση, συμπίεση ή στρέψη) ενός υλικού, έπειτα από άσκηση συγκεκριμένης δύναμης (τάσης) στο υλικό αυτό. Αποτελεί την έννοια της παραμόρφωσης που προκύπτει από αντίστοιχη τάση. Διακρίνεται σε δύο είδη, την ελαστική (**elasticity**) και την πλαστική (**plasticity**) παραμόρφωση.

Ελαστικότητα (elasticity): Αποτελεί την ιδιότητα εκείνη ενός υλικού σώματος να επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση (αρχικό σχήμα και μέγεθος) μετά το πέρας της ασκούμενης δύναμης-τάσης. Τα υγρά εμφανίζουν αντίσταση στη μεταβολή του όγκου τους (volume elasticity), ενώ τα στερεά αντιστέκονται στη μεταβολή και του όγκου αλλά και του σχήματός τους (volume και shear elasticity).

Πλαστικότητα (plasticity): Το είδος εκείνο της παραμόρφωσης που είναι μόνιμη, δηλαδή το υλικό δεν επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση μετά το πέρας της ασκούμενης δύναμης-τάσης. Τότε θεωρείται ότι έχει υποστεί μόνιμη, μη αναστρέψιμη παραμόρφωση.

Μέτρο ελαστικότητας: Το μέτρο ελαστικότητας αποτελεί μία από τις βασικότερες μηχανικές ιδιότητες των υλικών σωμάτων. Εκφράζει την αντίσταση που προβάλλει το υλικό σε ελαστική παραμόρφωση και ορίζεται ως ο λόγος της τάσης προς την παραμόρφωση. Η συσχέτιση της τάσης με την παραμόρφωση είναι γνωστή ως νόμος γραμμικής ελαστικότητας (Νόμος Hooke):

$$\sigma = E \varepsilon$$

όπου σ = τάση, E = σταθερά, ε = παραμόρφωση

Το μέτρο ελαστικότητας είναι σταθερό σε κάθε υλικό σώμα και εξαρτάται από το ίδιο το υλικό το οποίο παραμορφώνεται αλλά και το είδος της παραμόρφωσης. Όταν ένα υλικό εντείνεται, το πλάτος του μπορεί να συμπιέζεται όσο το μήκος του αυξάνεται (λόγος Poisson):

$$\nu = \frac{\text{Πλευρική συστολή}}{\text{Διαμήκης επιμήκυνση}}$$

Διακρίνονται τρεις κατηγορίες παραμόρφωσης που χαρακτηρίζονται από διαφορετικά μέτρα ελαστικότητας:

- *Μέτρο Young (διαμήκης ελαστικότητα):*

$$\text{σταθερά αναλογίας } E = \frac{\text{Τάση}}{\text{Παραμόρφωση}}$$

Ισούται με την τάση που εφαρμόζεται σε ένα υλικό το οποίο και παραμορφώνει κατά μήκος προς την μεταβολή του μήκους του.

- *Μέτρο στρέψης ή διάτμησης: G*

Αποτελεί ιδιότητα τρισδιάστατων υλικών σωμάτων στα οποία μεταβάλλεται το σχήμα τους αλλά όχι ο όγκος τους. Ισούται με την τάση που εφαρμόζεται στο σώμα προς την διατμητική παραμόρφωση (shear strain).

- *Μέτρο ελαστικότητας όγκου: K*

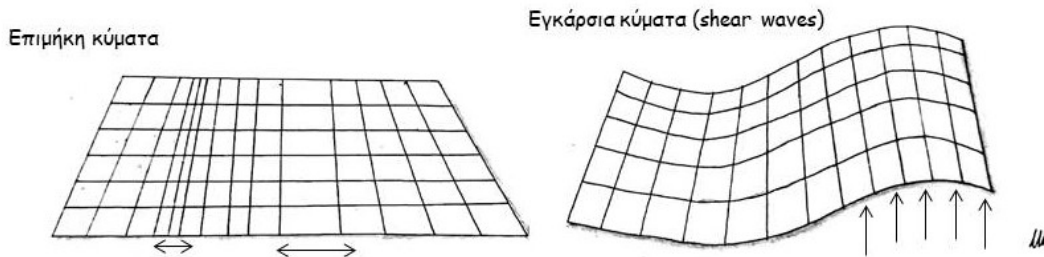
Χαρακτηρίζει τρισδιάστατα υλικά σώματα στα οποία μετά την άσκηση τάσης μεταβάλλεται ο όγκος τους. Ισούται με την τάση που εφαρμόζεται στο σώμα και το παραμορφώνει προς την μεταβολή του όγκου του σώματος (1,2)

Είδη Μηχανικών Κυμάτων

Υπάρχουν δύο είδη μηχανικών κυμάτων, τα εγκάρσια και τα διαμήκη (Εικόνα 4).

Εγκάρσια ονομάζονται τα κύματα τα οποία κατά τη διάδοσή τους σε ένα υλικό μέσο προκαλούν μετατοπίσεις των στοιχείων του μέσου κάθετες προς τη διεύθυνση διάδοσης του κύματος.

Διαμήκη ονομάζονται τα κύματα τα οποία κατά τη διάδοσή τους σε ένα υλικό μέσο προκαλούν μετατοπίσεις των στοιχείων του μέσου κατά την ίδια διεύθυνση με τη διεύθυνση διάδοσης του κύματος (3).



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση επιμήκων κυμάτων και shear waves, μετά την άσκηση εξωτερικής δύναμης (stress).

1.2 Υπερηχοτομογραφία - Ελαστογραφική απεικόνιση

Βασικές αρχές υπερηχοτομογραφίας

Η Υπερηχοτομογραφία, εδώ και δεκαετίες αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο απεικόνισης των διαφόρων ιστών του σώματος με αρκετά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Χρησιμοποιεί βραχείες ηχητικές δέσμες οι οποίες μεταδίδονται διαμέσου των ιστών. Η ταχύτητα διάδοσης είναι σταθερή για το κάθε είδος ιστού και δεν επηρεάζεται από την συχνότητα ή το μήκος κύματος του παλμού που παράγεται από την κεφαλή του υπερήχου. Όσο πιο συσσωρευμένα είναι τα μόρια ή τα άτομα ενός στερεού σώματος τόσο μεγαλύτερη η ταχύτητα. Έτσι, στους βιολογικούς ιστούς η ταχύτητα των υπερήχων θα είναι χαμηλότερη στον αέρα, μεγαλύτερη στα υγρά, ακόμη μεγαλύτερη σε ιστούς υφής μαλακών μορίων και μέγιστη στα οστά. Ενδεικτικά, η μέση ταχύτητα διάδοσης σε ιστό υφής μαλακών μορίων έχει υπολογιστεί περί τα 1540 m/s (4).

Οι ηχητικοί παλμοί των υπερήχων που διαδίδονται στα όργανα εμφανίζουν συγκεκριμένες συμπεριφορές ανάλογα με τον τύπο του ιστού που συναντούν κατά την διάδοσή τους. Έτσι, θα προκληθεί είτε ανάκλαση, είτε διάθλαση, είτε διασκορπισμός, είτε απορρόφηση των παλμών αυτών. Η ανάκλαση και ο διασκορπισμός της ηχητικής δέσμης προκύπτουν όποτε η δέσμη συναντά διαχωριστικές επιφάνειες ιστών διαφορετικής ακουστικής αντίστασης (Z). Η τελευταία αποτελεί προϊόν της ταχύτητας διάδοσης των ηχητικών παλμών (c) αλλά και της πυκνότητας (d) του ιστού που η ηχητική δέσμη συναντά. Ορίζεται από την

σχέση $Z = d \cdot c$. Όσο μεγαλύτερη η ακουστική αντίσταση τόσο πιο πυκνό είναι το υλικό. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά της μεταξύ δύο ιστών διαφορετικής πυκνότητας τόσο πιο ανακλαστική θα είναι η διαχωριστική τους επιφάνεια. Έτσι, θα έχουμε πολύ υψηλή ακουστική αντίσταση μεταξύ αέρα και ιστών διαφόρων πυκνοτήτων ή μεταξύ οστού και ιστών διαφόρων πυκνοτήτων του ανθρώπινου σώματος οδηγώντας έτσι σε αδυναμία συλλογής πληροφοριών για τα σημεία πίσω από αυτές τις διαχωριστικές επιφάνειες. Επιπρόσθετα, η ακουστική αντίσταση προσδιορίζει και την φωτεινότητα των ιστών. Θα είναι μεγαλύτερη σε ιστούς περισσότερο πυκνούς και άκαμπτους και η απεικόνιση πιο φωτεινή (4). Συμπερασματικά, ιστοί ή υλικά με χαμηλή ακουστική αντίσταση θα εμφανίζουν στον υπέρηχο υπο- ή αν-ηχοϊκή (σκοτεινή) απεικόνιση (λ.χ. αίμα σε αυλό αγγείου, ρευστό σε κύστη), ενώ αντίθετα, ιστοί ή υλικά με μεγάλη ακουστική αντίσταση θα εμφανίζονται υπερηχοϊκά (φωτεινά) και με αδυναμία απεικόνισης των ιστών που βρίσκονται πίσω τους (λ.χ. οστά, μέταλλα).

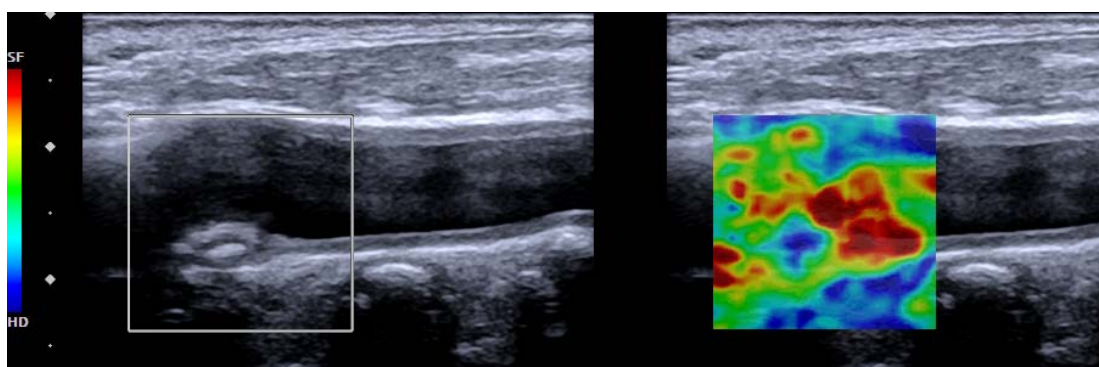
Για την υπερηχογραφική απεικόνιση των αγγείων χρησιμοποιείται το φαινόμενο Doppler, το οποίο ορίζεται ως η μεταβολή στην παρατηρούμενη συχνότητα και στο μήκος κύματος δέσμης υπερήχων εξαιτίας σχετικής κίνησης μεταξύ της πηγής παραγωγής αυτών και του στόχου (5).

Όταν υψηλής συχνότητας κύματα προσπίπτουν σε σταθερή επιφάνεια, η ανακλώμενη δέσμη υπερήχων έχει την ίδια συχνότητα ή μήκος κύματος με τα προσπίπτοντα κύματα. Αν η ανακλώσα επιφάνεια κινείται όπως λ.χ. τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην περίπτωση της υπερηχογραφικής απεικόνισης των αγγείων, η συχνότητα του ήχου που οπισθοσκεδάζεται, μεταβάλλεται. Η μεταβολή της συχνότητας είναι ανάλογη της ταχύτητας της ανακλώσας επιφάνειας - των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην περίπτωσή μας - και ονομάζεται μετατόπιση ή φαινόμενο Doppler (6).

Βασικές αρχές ελαστογραφικής υπερηχογραφικής απεικόνισης

Εστιακές βλάβες ή διάχυτες παρεγχυματικές νόσοι οργάνων, πολλές φορές, διαφέρουν από το φυσιολογικό παρέγχυμα του οργάνου που εντοπίζονται όσον αφορά την εγγενή τους σύσταση και υφή. Η ελαστογραφία καταφέρνει και εκμεταλλεύεται διαγνωστικά τις διαφορές αυτές. Στόχος της ελαστογραφίας αποτελεί η αξιολόγηση της ελαστικής παραμόρφωσης ενός υλικού μετά από άσκηση εξωτερικής πιεστικής δύναμης. Ιστοί και αλλοιώσεις μαλακής σύστασης εμφανίζουν τη μεγαλύτερη ελαστική παραμόρφωση, ενώ ιστοί και αλλοιώσεις σκληρότερης υφής εμφανίζουν μικρότερη ελαστική παραμόρφωση. Για την αξιολόγηση της ελαστικής παραμόρφωσης, όλες οι τεχνικές ελαστογραφίας χρησιμοποιούν το ίδιο σκεπτικό: άσκηση εξωτερικής δύναμης στην υπό εξέταση πλάκα και παρατήρηση της ελαστικής παραμόρφωσης της απεικονίζοντάς την στην οθόνη του υπερήχου (6).

Η έννοια της ελαστικής παραμόρφωσης μπορεί να απεικονιστεί και θεωρείται ως μία λειτουργία ιστικής μετατόπισης από την εξωτερική δύναμη που ασκείται. Η απεικόνιση πραγματοποιείται με βάση μία χρωματική κλίμακα με τα χρώματα να κυμαίνονται ανάλογα με το πόσο ελαστικό ή όχι είναι ο υπό εξέταση ιστός. Οι χρωματικοί αυτοί χάρτες καλούνται *ελαστογράμματα*. Απεικονίζουν σε real time την grey-scale εικόνα του υπερήχου (Εικόνα 1). Τα ελαστογράμματα προκύπτουν από την επεξεργασία των δεδομένων της μεταβολής των συχνοτήτων των ηχητικών κυμάτων πριν και μετά την παραμόρφωση του ιστού. Στην περίπτωση μίας αλλοίωσης σκληρής σύστασης συγκριτικά με τον υπό μελέτη ιστό, η αλλοίωση αυτή θα “παραμορφωθεί” λιγότερο σε σχέση με τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό.



Εικόνα 1. Ελαστογράμματα καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας με τον χρωματικό χάρτη να προσδιορίζει ποιοτικά την σύσταση της πλάκας. Στην εν λόγω περίπτωση, όσο πιο ψυχρά τα χρώματα (πράσινο, μπλε), τόσο πιο σκληρής σύστασης είναι η πλάκα. (Ευγενική παραχώρηση από Τμήμα Υπερήχων Ακτινολογικού Εργαστηρίου Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.)

Τα ελαστογράμματα, όταν εμφανιστούν στην οθόνη του υπερήχου ως έγχρωμες εικόνες, έχουν εύρος χρωμάτων από το μπλε – “σκληρές” μάζες – μέχρι το κόκκινο – “μαλακές” μάζες. Ωστόσο, μπορεί να απεικονιστούν και με ανεστραμμένο τον χρωματικό αυτό χάρτη ή ακόμα και ασπρόμαυρα.

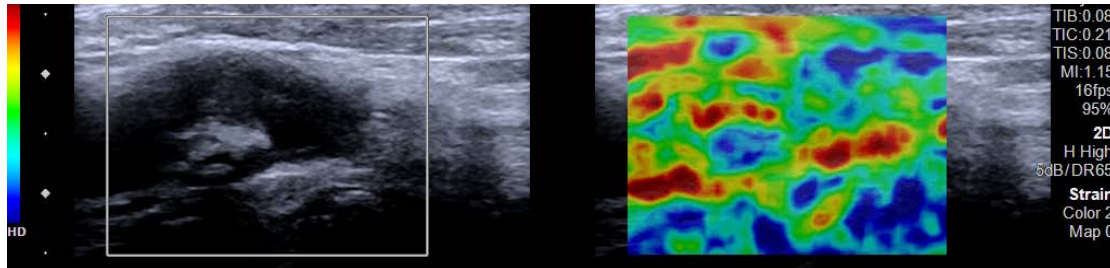
Με την ποσοτικοποίηση την ελαστικής παραμόρφωσης ενός ιστού και, γενικότερα, με την χρήση και των υπόλοιπων μηχανικών ιδιοτήτων των υλικών σωμάτων, η ελαστογραφία επιτυγχάνει να παραλληλιστεί με την κλινική δεξιότητα της ψηλάφησης εμφανίζοντας παρόμοια και ίσως μεγαλύτερη διαγνωστική αξία (7). Η συσχέτιση της ελαστογραφίας με την ψηλάφηση δίνει την δυνατότητα της χρήσης της μεθόδου αυτής στον χαρακτηρισμό βλαβών επιφανειακών οργάνων όπως του μαστού ή του θυρεοειδούς. Γενικότερα, όπου η ψηλάφηση έχει κλινική αξία, η ελαστογραφία μπορεί να θεωρηθεί ως το αντίστοιχο εργαλείο διάγνωσης. Βέβαια, η ελαστογραφία πλέον χρησιμοποιείται και σε πιο εν τω βάθει όργανα, όπως το ήπαρ και ο προστάτης.

1.3 Μέθοδοι Υπερηχοτομογραφικής Ελαστογραφίας

Όλες οι διαθέσιμες μέθοδοι υπερηχογραφικής ελαστογραφίας έχουν ως στόχο την ποσοτικοποίηση της ιστικής παραμόρφωσης. Διαφέρουν μόνο ως προς τον τρόπο που προκαλείται, υπολογίζεται και απεικονίζεται η παραμόρφωση αυτή. Οι κυριότερες τεχνικές ελαστογραφίας που έχουν καθιερωθεί μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες, την ημι-στατική μέθοδο (*quasi-static methods*) και την δυναμική μέθοδο (*dynamic methods*). Οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούν τους υπερήχους για να εντοπίσουν την παραμόρφωση του ιστού η οποία προκαλείται είτε από στατική πίεση μέσω της κεφαλής του ηχοβολέα από τον χειριστή (*quasi-static methods*) είτε μέσω διάδοσης εγκάρσιων κυμάτων εντοπισμένων παλμών (*shear wave*) (*dynamic methods*). Έτσι και οι δύο τεχνικές εμφανίζουν ομοιότητες όσον αφορά την άσκηση δύναμης και την μελέτη της προκαλούμενης παραμόρφωσης του υπό εξέταση ιστού.

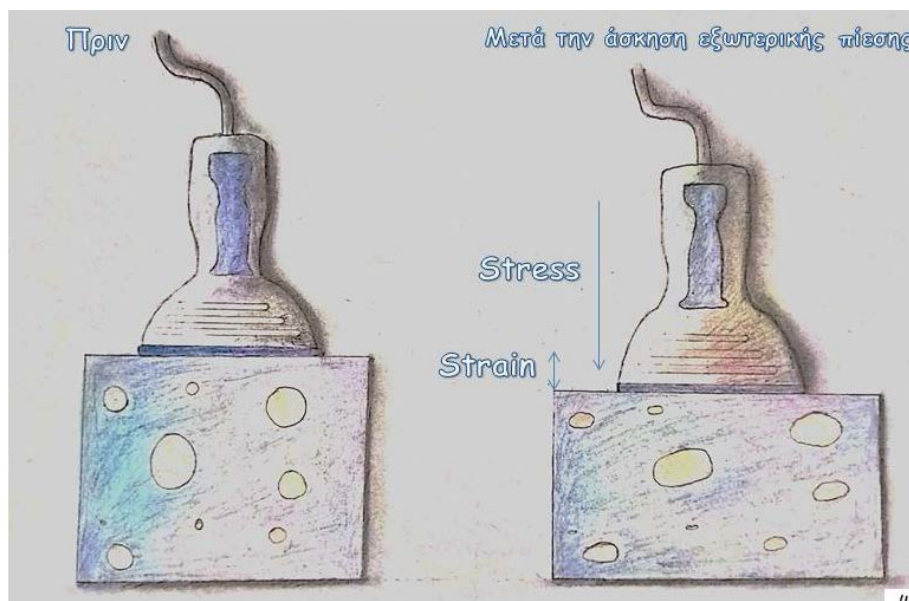
Quasi-static methods

Όπως υποδηλώνει και το όνομά της, βασίζεται στην κατά το ήμισυ στατική παραμόρφωση ενός υλικού μέσου. Κύριος εκπρόσωπός της θεωρείται η *strain* ελαστογραφία η οποία αποτελεί μια ποιοτική απεικόνιση της ελαστικότητας του υπό εξέταση ιστού.



Εικόνα 2. Strain ελαστογραφία καρωτιδικής πλάκας. Ποιοτική απεικόνιση της σκληρής υφής της επασβεστωμένης πλάκας μέσω του χρωματικού χάρτη. (Ευγενική παραχώρηση από Τμήμα Υπερήχων Ακτινολογικού Εργαστηρίου Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.)

Η μέτρηση της αξονικής παραμόρφωσης που προκαλείται από μηχανική πίεση γίνεται σε πραγματικό χρόνο. Μία μηχανική πίεση (stress), με σταθερό ρυθμό και ένταση, εφαρμόζεται στον ιστό και η διαφορά μεταξύ εικόνας αναφοράς και εικόνας μετά την συμπίεση θεωρείται ουσιαστικά η παραμόρφωση που έχει προκληθεί (Εικόνα 3). Η πίεση αυτή ασκείται επί του υπό εξέταση ιστού είτε εξωτερικά με τον ηχοβολέα, από τον χειριστή, είτε από εσωτερικούς παράγοντες του εξεταζόμενου (λ.χ. παλμός αγγείου, αναπνοή, μυϊκές συσπάσεις) (7).



Εικόνα 3. Η ελαστογραφία δημιουργεί μία “εικόνα παραμόρφωσης” υπολογίζοντας τις σχηματικές μεταβολές του κάθε φορά υπό εξέταση ιστού σχετιζόμενες με την εξωτερική τάση που εφαρμόζεται από τον χειριστή μέσω των υπερήχων.

Οι σημαντικότεροι περιορισμοί της strain ελαστογραφίας αποτελούν ο υπολογισμός της ασκούμενης τάσης, η οποία παραμένει operator-dependent, η αδυναμία ποσοτικοποίησης των παραμέτρων της καθώς και η περιορισμένη χρήση της που αφορά κυρίως επιπολείς όργανα. Όλοι αυτοί οι περιορισμοί επεξηγούν τον λόγο της ποιοτικής απεικόνιση της ελαστικότητας των ιστών στην strain ελαστογραφία. Παρ'όλα αυτά εάν θεωρήσουμε, σε ιδανικές συνθήκες, ότι η ένταση της ασκούμενης πίεσης είναι ίδια σε όλο το βάθος του ιστού, τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί μία ημι-ποσοτική ανάλυση της ελαστικότητας (semi-quantitative analysis) με τη χρήση λόγων παραμόρφωσης (strain ratios). Οι λόγοι αυτοί χρησιμοποιούν την φωτεινότητα, στα ασπρόμαυρα ελαστογράμματα, ή το χρώμα στα έγχρωμα για να ορίσουν την ελαστικότητα μίας μάζας σε σύγκριση πάντα με την ελαστικότητα του παρακείμενου φυσιολογικού ιστού. Ωστόσο, τα strain ratios αποτελούν πολλές φορές όχι τόσο αξιόπιστη εκτίμηση της ελαστικότητας αφού η ασκούμενη τάση παραμένει operator dependent και ο υπό εξέταση ιστός δεν είναι εντελώς ομοιογενής (8).

Όμοια με την strain ελαστογραφία είναι η Strain-rate απεικόνιση (SRI), η οποία προσθέτοντας την τεχνική Doppler του υπερήχου καταφέρνει και μελετά συσπάσεις και χαλάσεις μυών. Η χρήση της έχει περιοριστεί στην μελέτη διαταραχών κινητικότητας τοιχώματος οργάνων του γαστρεντερικού σωλήνα (8).

Dynamic methods

Στις μεθόδους αυτές, μία χρονικά μεταβαλλόμενη δύναμη ασκείται στον υπό εξέταση ιστό. Μπορεί να ασκείται είτε ως βραχεία παροδική μηχανική δύναμη είτε ως δύναμη ταλαντώσεων μεικτών συχνοτήτων. Μία τέτοιου είδους μηχανική διαταραχή θα διαδοθεί με την μορφή μηχανικού κύματος το οποίο όταν θα συναντήσει συμπαγές υλικό θα μετατραπεί είτε σε επιμήκη κύματα με περιοχές συμπίεσης και αραιώσης είτε σε εγκάρσια κύματα εντοπισμένων παλμών (*shear waves*). Τα επιμήκη κύματα διαδίδονται ταχύτατα στο ανθρώπινο σώμα (~1500m/s) και σε υψηλές συχνότητες καταφέρνουν και απεικονίζουν τα όργανα του ανθρώπου. Τα εγκάρσια κύματα (*shear waves*) παράγονται μόνο σε χαμηλές συχνότητες (10-2000 Hz) - σε υψηλές συχνότητες προκαλείται απορρόφησή τους – και διαδίδονται

αργά (~1-50 m/s), με την ταχύτητα διάδοσης τους να εξαρτάται από το μέτρο διάτμησης G ($G=\rho \cdot V^2$), όπου ρ η πυκνότητα του υλικού διάδοσης των κυμάτων. Στους βιολογικούς ιστούς, το μέτρο Young υπολογίζεται από την σχέση $E=3G$ (7).

Πρόδηλο είναι το συμπέρασμα της δυνατότητας ποσοτικοποίησης, έτσι, του μέτρου Young μέσω χρήσης της ταχύτητας διάδοσης των shear waves. Οι δυναμικές μέθοδοι της ελαστογραφίας που βασίζονται στην διάδοση των shear waves, παράγουν ποσοτικούς χάρτες του μέτρου Young με καλύτερη ανάλυση συγκριτικά με τις ημι-στατικές μεθόδους ελαστογραφίας.

Οι δυναμικές μέθοδοι, όπως και η Strain ελαστογραφία, χρησιμοποιούν την εκτίμηση της ελαστικής παραμόρφωσης ενός υλικού. Διαφέρουν, ωστόσο, στο είδος της ασκούμενης δύναμης ή στον τρόπο που η παραμόρφωση αυτή καθεαυτή χρησιμοποιείται.

Παρακάτω αναλύονται οι τεχνικές δυναμικής απεικόνισης ελαστογραφίας.

- **Acoustic Radiation Force Impulse Ελαστογραφία (A.R.F.I.)**

Η A.R.F.I. ελαστογραφία αποτελεί μέθοδο εντοπισμένης ιστικής παραμόρφωσης από κύματα ταχέων εντοπισμένων παλμών υπερήχου της τάξης των μsec . Οι συγκεκριμένοι παλμοί προκαλούν την παραγωγή δύναμης που ονομάζεται acoustic radiation force. Η παραμόρφωση που προκύπτει, είναι της τάξης των ελάχιστων μm και διαρκεί μόλις ολίγα msec . Καθώς, λοιπόν, ο ηχοβολέας παραμένει ακίνητος καθ'όλη την διάρκεια της παραγωγής της acoustic radiation force, η παραμόρφωση εξαρτάται πολύ λιγότερο από τον χειριστή περιορίζοντας έτσι κατά πολύ τα artifacts χειρισμού. Μετά την διακοπή της παραγωγής των παλμών εντοπίζεται η παραμόρφωση του υπό εξέταση ιστού σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και μετά από κατάλληλη επεξεργασία των μετρήσεων, απεικονίζεται στην οθόνη του υπερήχου ως ποιοτικό ελαστόγραμμα ή αλλιώς Virtual Touch Imaging (VTI) (8). Η A.R.F.I. ελαστογραφία, ωστόσο, εκτός από την ποιοτική απεικόνιση της ιστικής παραμόρφωσης, επιτυγχάνει και την ποσοτικοποίηση της. Υπολογίζοντας την ταχύτητα των παραγόμενων shear waves

(Virtual Touch Quantification - VTQ) επιτυγχάνεται η μέτρηση του μέτρου Young μέσω της σχέσης

$$E = 3G = 3\rho V^2$$

όπου E= μέτρο Young, G=μέτρο διάτμησης, ρ = πυκνότητα, V=ταχύτητα shear waves

- **One-dimensional (1D) Transient Ελαστογραφία (TE)**

Η TE ελαστογραφία αποτελεί μέθοδο μέτρησης της ταχύτητας των shear waves μετά από παραγωγή κατάλληλης ωθητικής δύναμης. Μία χαμηλών συχνοτήτων (50Hz) ωθητική δύναμη ασκείται με αυτοματοποιημένο τρόπο από συσκευή προσκολλημένη στον ηχοβολέα παράγοντας shear waves στον υπό εξέταση ιστό. Με την τεχνική αυτή υπολογίζεται όχι μόνο η ταχύτητα διάδοσης του κύματος αλλά και η ανισοτροπία και το ιξώδες του υλικού διάδοσης. Ο υπολογισμός της ταχύτητας γίνεται με κατάλληλο λογισμικό, χωρίς ωστόσο να απεικονίζεται ως ελαστόγραμμα, αλλά ως μία αριθμητική τιμή που αντιπροσωπεύει την μέση ελαστικότητα του ιστού κατά την πορεία διάδοσης του εγκάρσιου κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης των παραγόμενων εγκάρσιων κυμάτων είναι ανάλογη της σύστασης του ιστού. Όσο πιο συμπαγής ο ιστός τόσο μεγαλύτερη η ταχύτητα. Η μέθοδος αυτή ελαστογραφίας χρησιμοποιείται σε κίρρωτικούς ασθενείς για την κατάσταση του ηπατικού παρεγχύματος. Επιτυγχάνεται ικανοποιητική αξιολόγηση της ίνωσης του ήπατος αλλά και της εξέλιξής της. Η μέτρηση γίνεται σε 4cm βάθος από το δέρμα σε περιοχή διαμέτρου 1cm περίπου, η οποία είναι 100 φορές μεγαλύτερη από τον ιστό που λαμβάνεται κατά την βιοψία ήπατος. Οι τιμές εμφανίζονται, μετά την μετατροπή της ταχύτητας στο μέτρο Young ($E = 3\rho V^2$), σε kPa (7,9,10).

- **Point shear wave elastography**

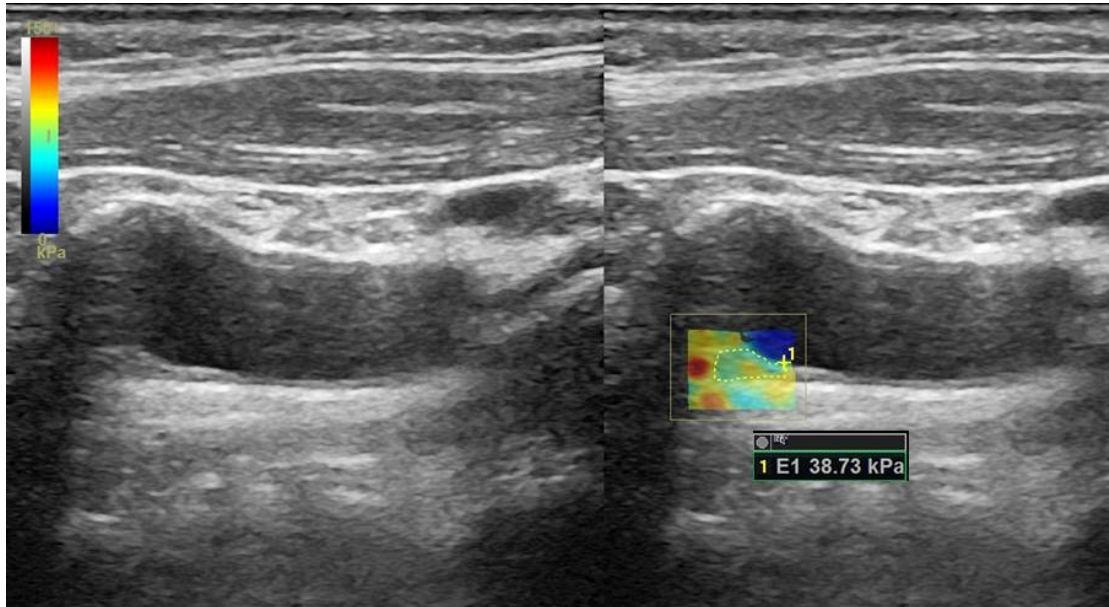
Στην τεχνική αυτή, χρησιμοποιείται η μέθοδος A.R.F.I. για την επίτευξη της παραμόρφωσης ιστού σε εστιακό σημείο. Η διαφορά της, όμως, είναι ότι η παραμόρφωση αυτή καθεαυτή δεν υπολογίζεται. Αντιθέτως, ένα τμήμα των επιμήκων κυμάτων παραγόμενα από την acoustic radiation force της A.R.F.I. μετατρέπεται σε shear waves μέσω της απορρόφησης της παραγόμενης ακουστικής

ενέργειας. Στην συνέχεια υπολογίζεται η ταχύτητα των εγκάρσιων κυμάτων και αποδίδεται είτε ως έχει είτε στη μορφή του μέτρου Young (11).

Πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν, όσον αφορά την μελέτη του ηπατικού παρεγχύματος, συγκριτικά με την TE ελαστογραφία, η χρήση του B-mode του υπερήχου για άμεση επισκόπηση της περιοχής που μελετάται. Επιτυγχάνεται έτσι εύκολα η επιλογή τμήματος του ήπατος χωρίς την παρουσία αγγείων ή χολαγγείων. Επιπλέον, τα εγκάρσια κύματα παράγονται εντός του παρεγχύματος του ήπατος και όχι στην επιφάνεια του δέρματος (TE), δίνοντας ένα σημαντικό πλεονέκτημα στην pSWE σε περιπτώσεις ασκτικής συλλογής ή παχυσαρκίας (12).

- Shear Wave Ελαστογραφία (SWE, 2D, 3D)

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί την acoustic radiation force της A.R.F.I. τεχνικής. Σε αντίθεση, όμως, με τις TE και pSWE, η παραμόρφωση του υπό μελέτη ιστού πραγματοποιείται σε πολλαπλά σημεία (8). Η ταχύτητα της acoustic radiation force κατά τον κατακόρυφο άξονα της δέσμης των ηχητικών κυμάτων του ηχοβολέα είναι μεγαλύτερη απ'ότι η ταχύτητα των εγκάρσιων κυμάτων (shear waves). Επιτυγχάνει, έτσι, την παραμόρφωση του ιστού, σε διαφορετικά επίπεδα, σε όλα τα σημεία κατά μήκος του άξονα, σχεδόν ταυτόχρονα. Αυτό δημιουργεί ένα είδος δέσμης κυμάτων με σχήμα κώνου με αβαθές άκρο, γνωστό ως κώνος *Mach* (7). Το σχήμα αυτό δίνει την ικανότητα στα παραγόμενα κύματα να διαθλώνται λιγότερο και να διαρκούν περισσότερο όσον αφορά την απόσταση που θα διανύσουν. Βέβαια για να επιτευχθεί καλύτερη απεικόνιση, στο *ultrafast imaging mode* που μπορεί να διαθέτει η SWE επιτυγχάνεται η επικέντρωση της acoustic radiation force σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο. Τα εγκάρσια κύματα που παράγονται είναι ευκρινώς εντοπιζόμενα. Στο γεγονός αυτό βοηθά, επιπλέον, η real-time απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας που χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της διάδοσης των εγκάρσιων κυμάτων (13). Στην οθόνη του υπερήχου θα εμφανιστεί το έγχρωμο ελαστόγραμμα με ποσοτικοποίηση της ταχύτητας σε m/s ή η μετατροπή αυτής στο μέτρο Young σε kPa (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Shear Wave ελαστογραφία καρωτιδικής πλάκας κατά την οποία μετά την ημι-αυτόματη κατάτμηση (segmentation) της πλάκας, υπολογίζεται το Young Modulus (E1). Η χαμηλή τιμή του υποδηλώνει την μαλακή σύσταση της πλάκας. (Ευγενική παραχώρηση από Τμήμα Υπερήχων Ακτινολογικού Εργαστηρίου Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.)

1.4 Ενδοαυλικός Υπέρηχος (IVUS) Ελαστογραφίας

Ο ενδοαυλικός υπέρηχος (IVUS) ανήκει στην ομάδα των ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων απεικόνισης. Μέσω ενδοαυλικού καθετήρος, παράγονται real-time εικόνες της ενδοαυλικής επιφάνειας του τοιχώματος των αρτηριών και κατ'επέκταση της μορφολογίας των αθηρωματικών πλακών (14,15). Η IVUS ελαστογραφία έχει προταθεί, από τις αρχές περίπου του 21^{ου} αιώνα, ως μία μέθοδος έρευνας και μελέτης των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος και της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας, με αξιόπιστα αποτελέσματα, με την οποία υπολογίζεται η παραμόρφωση που εμφανίζει η πλάκα μετά από την εφαρμογή κατάλληλης τάσης. Οι μεταβολές που εμφανίζει η αρτηριακή πίεση κατά την διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου χρησιμεύουν ως μία τέτοιου είδους φυσική μορφή τάσης προκαλώντας, έτσι, την παραμόρφωση του τοιχώματος της αρτηρίας και της πλάκας. Επιτυγχάνει την μέτρηση της ακτινωτής παραμόρφωσης του υπο εξέταση ιστού μέσω διεργασίας αλληλοσυσχέτισης ζεύγους σημάτων ραδιοσυχνοτήτων παραγόμενες από τον ενδοαυλικό υπέρηχο. Κάθε σήμα υπολογίζεται από τον ενδοαυλικό καθετήρα σε διαφορετικές ενδοαυλικές πιέσεις (16–19). Η εν λόγω παραμόρφωση απεικονίζεται με το ελαστόγραμμα.

Η IVUS ελαστογραφία φαίνεται να είναι κλινικά εφαρμόσιμη και έχει αποδειχτεί ότι είναι ικανή να εντοπίσει ασταθείς πλάκες *in vitro* με ευαισθησία της τάξης του 88% και ειδικότητα 89%, εμφανίζοντας συγκεκριμένο πρότυπο παραμόρφωσης στο ελαστόγραμμα, αυτό ενός υψηλού βαθμού παραμόρφωσης της πλάκας με χαμηλό βαθμό παραμόρφωσης της επιφάνειας αυτής (20). Σε *in vivo* μελέτες σε ζώα αλλά και σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπους αναδείχτηκε η διάκριση μεταξύ ινωδών και λιπωδών πλακών, καθορίζοντας την μέση τιμή της ακτινωτής παραμόρφωσης της πλάκας (21,22). Σε *in vivo* πειραματικές μελέτες σε ζώα βρέθηκε ότι η παρουσία εστίας υψηλού βαθμού παραμόρφωσης στην επιφάνεια της υπό εξέταση πλάκας εμφάνισε ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 92% στον εντοπισμό της παρουσίας ή μη μακροφάγων. Παρ'όλα αυτά, δεν έχει βρεθεί απόλυτη συσχέτιση μεταξύ της τοπικής ακτινωτής παραμόρφωσης στο ελαστόγραμμα και της σύστασης της πλάκας είτε αυτό αφορά επασβεστώσεις και ινώδη στοιχεία, είτε λιπώδη στοιχεία ή ιστό αποτελούμενο από μακροφάγα. Ο λόγος είναι ότι οι περιοχικές τάσεις που προκαλούν την παραμόρφωση εξαρτώνται από την αναδιαμόρφωση του τοιχώματος της αρτηρίας αλλά και τις μηχανικές ιδιότητες και την γεωμετρία των στοιχείων της πλάκας (23–26).

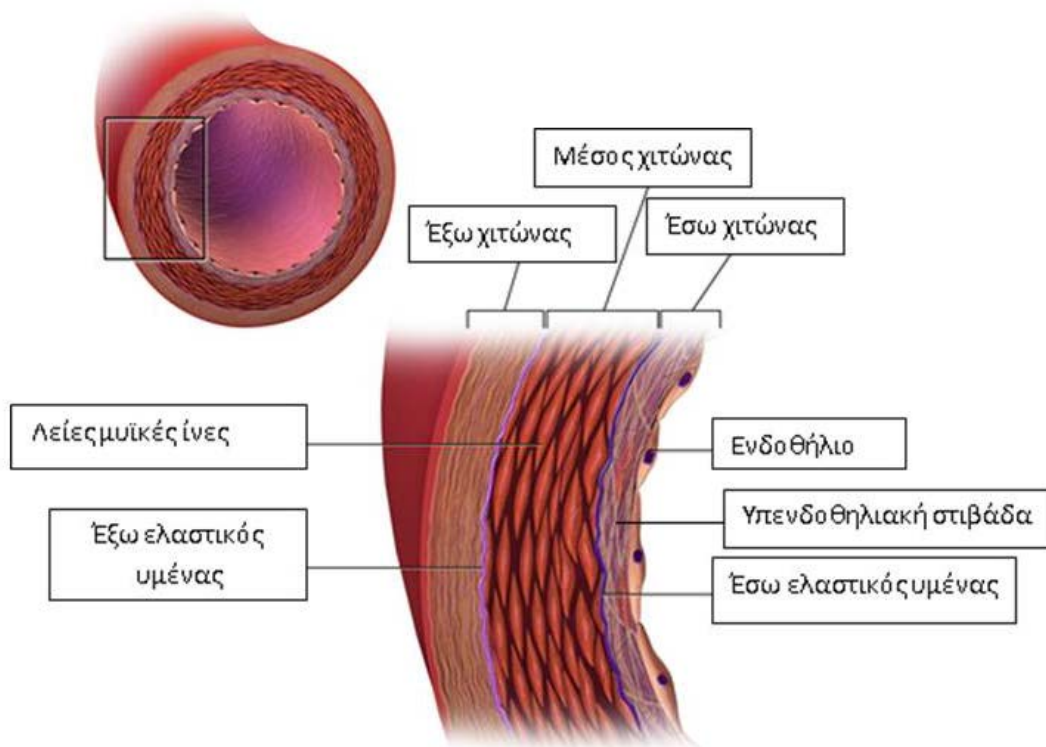
Συμπερασματικά, η ελαστογραφία μέσω ενδοαυλικού υπερήχου φαίνεται να αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για τον προσδιορισμό τοπικών μηχανικών ιδιοτήτων αρτηριοσκληρυντικών πλακών και την ταυτοποίηση και διάκριση του ινώδους και του λιπώδους ιστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Καρωτίδα Αρτηρία και Καρωτιδική Πλάκα

2.1 Ανατομία καρωτίδας αρτηρίας και αθηροσκλήρυνση

Το τοίχωμα της καρωτίδας αρτηρίας εμφανίζει συγκεκριμένη δομή, παρόμοια βέβαια με τις άλλες αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού. Διαθέτει τρεις χιτώνες, οι οποίοι ονομάζονται, από μέσα προς τα έξω, έσω χιτώνας (*intima*), μέσος χιτώνας (*media*) και έξω χιτώνας (*adventitia*) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Ανατομική δομή τοιχώματος καρωτιδικής αρτηρίας

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μία στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, διαφόρου σχήματος - ωσειδή, πολύγωνα ή ατρακτοειδή - μία υπενδοθηλιακή στιβάδα αποτελούμενη κατά πλείστον από συνδετικό ιστό καθώς και από ένα λεπτό δίκτυο ελαστικών ινών, τον έσω ελαστικό υμένα (*internal elastic lamina*).

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από μυϊκό ιστό και χαρακτηρίζεται από την εγκάρσια κατανομή των λείων αυτών μυϊκών ινών, σε αντίθεση με την επιμήκη κατεύθυνση των ινών του έσω χιτώνα. Στις μεγάλες αρτηρίες, όπως η καρωτίδα,

στιβάδες μυϊκών ινών εναλλάσσονται αρκετά συχνά με ελαστικές ίνες και μπορεί να εμφανίζουν μήκος μέχρι και 50μm.

Ο έξω χιτώνας της καρωτίδας αποτελείται από δέσμη συνδετικού ιστού με συνοδό παρουσία ελαστικών ινών. Εδώ ανευρίσκονται και τα *vasa vasorum* αλλά και τα νεύρα που νευρώνουν την αρτηρία. Ο ελαστικός ιστός φαίνεται ότι είναι τοποθετημένος κοντά στον μέσο χιτώνα και ονομάζεται έξω ελαστικός υμένας (*external elastic lamina*).

Η αθηροσκλήρυνση κλινικά υποδηλώνει το σύνολο εκείνο των παθολογικών καταστάσεων που ως αποτέλεσμα έχουν την πάχυνση και απώλεια ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος (27). Η οντότητα αυτή αποτελεί και τον συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας στον Δυτικό κόσμο (28). Εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης αποτελεί η εμφάνιση της αθηρωματικής πλάκας στο τοίχωμα της καρωτίδας αλλά και των άλλων αρτηριών του ανθρώπινου σώματος. Με την ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών συνδέονται, εκτός από την κληρονομικότητα, και αρκετοί παράγοντες κινδύνου από τους οποίους οι πιο σημαντικοί είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστεριναιμία, το κάπνισμα, η αύξηση της LDL, η μείωση της HDL, ο σακχαρώδης διαβήτης (29).

Έχει προταθεί από τα μέσα της δεκαετίας του 90', από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) η ταξινόμηση της αθηρωματικής πλάκας με βάση την σύσταση και μορφολογία τους. Η κατηγοριοποίηση αποτελείται από έξι τύπους: τύπος I, πάχυνση έσω χιτώνα; τύπος II, εναπόθεση λιπώδους στοιχείου στην πλάκα; τύπος III, αλλοιώσεις μεταβατικού ή ενδιάμεσου σταδίου; τύπος IV, αθήρωμα; τύπος V, αθήρωμα με ή χωρίς συνοδό ινώδη κάψα; τύπος VI, επιπλακείσες αθηρωματικές πλάκες με διαταραχή της επιφάνειάς τους, και/ή αιμάτωμα-αιμορραγία και/ή θρόμβωση (Εικόνα 7) (30).

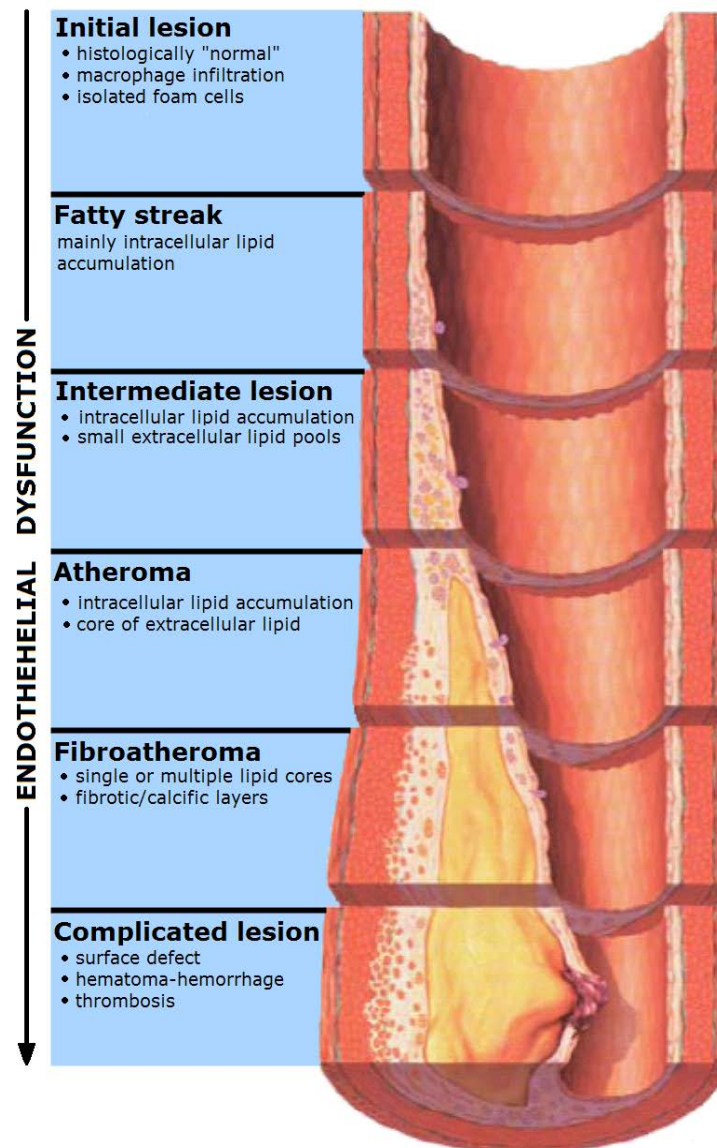
Βέβαια, φαίνεται, τελικά ότι ο τύπος της πλάκας δεν σχετίζεται μόνο με την σύσταση και την μορφολογία της αλλά και με την γενικότερη κλινική εικόνα και πορεία των ασθενών με ισχαιμικό έμφρακτο εγκεφάλου (31).

2.2 Παθογένεση αθηρωματικής νόσου καρωτίδας

Οι μηχανισμοί υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της αθηροσκληρυντικής νόσου της καρωτίδας σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, προκαλούμενη από μεγάλο αριθμό παραγόντων κινδύνου οι οποίοι μεμονωμένα ή συνδυαστικά επιτυγχάνουν την έναρξη της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης.

Ποικίλοι τοξικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Υπό την επίδραση λ.χ. της οξειδωμένης LDL αυξάνει η προσκολλητική ικανότητα των μακροφάγων και των T- λεμφοκυττάρων, τα οποία καταφέρνουν και μετακινούνται υπενδοθηλιακά. Εξαιτίας της ενδοκυττάριας συσσώρευσης λιπιδίων εντός των μακροφάγων, αυτά μετατρέπονται σε ευμεγέθη, *αφρώδη κύτταρα* και μαζί με τα T-λεμφοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα σχηματίζουν τις πρώιμες αθηρωματικές αλλοιώσεις, ή αλλιώς επιστρώσεις λίπους (*fatty streak*). Οι αθηρωματικές αυτές αλλοιώσεις αναπτύσσονται αρχικά μεταξύ του ενδοθηλίου και του έσω ελαστικού πετάλου του αρτηριακού τοιχώματος και στη συνέχεια καταλαμβάνουν και τον μέσο χιτώνα του αγγείου. Οι επηρμένες αυτές ενδοτοχωματικές αλλοιώσεις μετατρέπονται με την πάροδο του χρόνου στις γνωστές ινολιπώδεις και έπειτα ινώδεις αθηρωματικές πλάκες. Ενώ συμβαίνει η σταδιακή αυτή μετατροπή, πραγματοποιείται μεγαλύτερη συσσώρευση κυττάρων όπως μακροφάγων, κάποια από τα οποία πλούσια σε λιπίδια, καταφέρνουν και προκαλούν *ρήξη του φραγμού* των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό συμβαίνει συνήθως στις εκφύσεις και διακλαδώσεις των αρτηριών, όπου η ροή διαταράσσεται και διαχωρίζεται τοπικά με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δευτερευουσών, τριτερευουσών κ.λπ. ροών. Έτσι, η επιφάνεια του ενδοθηλίου στο σημείο της ρήξης μετατρέπεται σε δυνητικά θρομβογενή περιοχή και υπεύθυνη για την ανάπτυξη τοπικά αιμοπεταλιακών θρόμβων. Τέτοιοι θρόμβοι μπορεί να απελευθερώσουν σημαντικό αριθμό ρυθμιστικών - αυξητικών παραγόντων από τα αιμοπετάλια. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η δημιουργία, τοπικά, συμπλέγματος αποτελούμενο από ενεργοποιημένα μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα, T-λεμφοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Το εν λόγω σύμπλεγμα προκαλεί την παραγωγή μεγάλου αριθμού ρυθμιστικών παραγόντων και κυτοκινών, δημιουργώντας συνθήκες παραγωγικής φλεγμονώδους διαδικασίας, αποτέλεσμα της

οποίας αποτελεί η ανάπτυξη της ινώδους και τελικά επιπλεγμένης από εξέλκωση ή και αιμορραγία αθηρωματικής πλάκας (Εικόνα 7) (32).



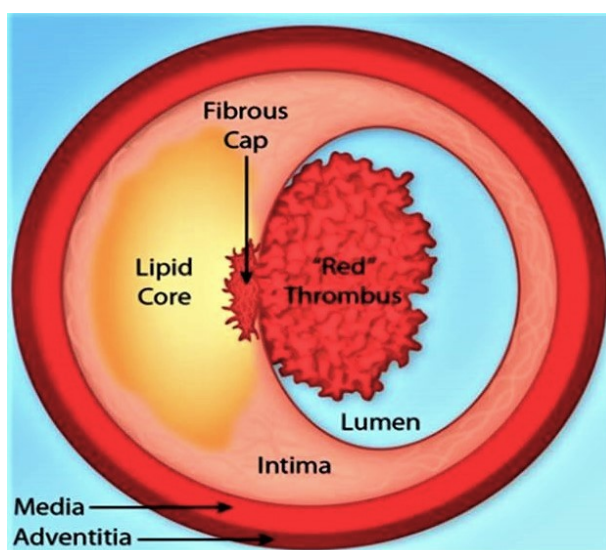
Εικόνα 7. Τύποι αθηρωματικής πλάκας με βάση την σύσταση και μορφολογία της

2.3 Σύσταση και εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας

Η σύσταση της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να διακριθεί σε τρία κύρια στοιχεία:

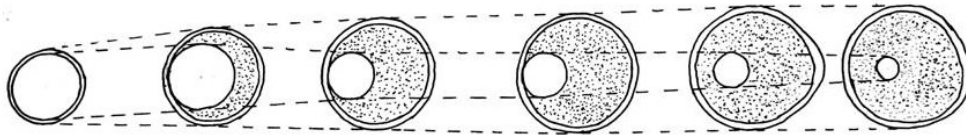
- Το αθήρωμα, μία οξώδης συσσώρευση μαλακής σύστασης, κιτρινωπού λιπώδους υλικού στο κέντρο της πλάκας
- Υποκείμενες περιοχές κρυστάλλων χοληστερόλης
- Επασβεστώσεις στην περιφέρεια των πλακών ή διάσπαρτες στο εσωτερικό πλακών προχωρημένου σταδίου.

Οι πλάκες διακρίνονται με βάση την σύστασή τους σε σταθερές και ασταθείς (33). Η παθοβιολογία της αθηροσκληρυντικής πλάκας δείχνει αρκετά περίπλοκη. Ωστόσο, οι σταθερές πλάκες, που τείνουν να είναι και ασυμπτωματικές, έχουν μία δομή που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ρήξης της. Αντίθετα, οι ασταθείς πλάκες περιέχουν μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, αυξημένη ποσότητα χοληστερόλης, ινική, κολλαγόνο, ελαστίνη ενώ σχηματίζονται και τριχοειδή αγγεία. Επιπρόσθετα, οι πλάκες αυτές διαθέτουν στην περιφέρειά τους μία λεπτή ινώδη κάψα (*fibrous cap*), η οποία και αυτή διαθέτει μακροφάγα, ολίγα μυϊκά κύτταρα, αφρώδη κύτταρα, λεμφοκύτταρα και συνδετικό ιστό. Η εν λόγω κάψα διαχωρίζει την αθηρωματική αλλοίωση από τον αρτηριακό αυλό, ωστόσο είναι αρκετά ευάλωτη και εμφανίζει τάση να ραγεί (34). Η ρήξη της εκθέτει στον αυλό της αρτηρίας θρομβογενές υλικό, όπως κολλαγόνο (35) και ιστικούς παράγοντες με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του πηκτικού μηχανισμού οδηγώντας στον σχηματισμό θρόμβου στο σημείο της ρήξης του αυλού (Εικόνα 8).



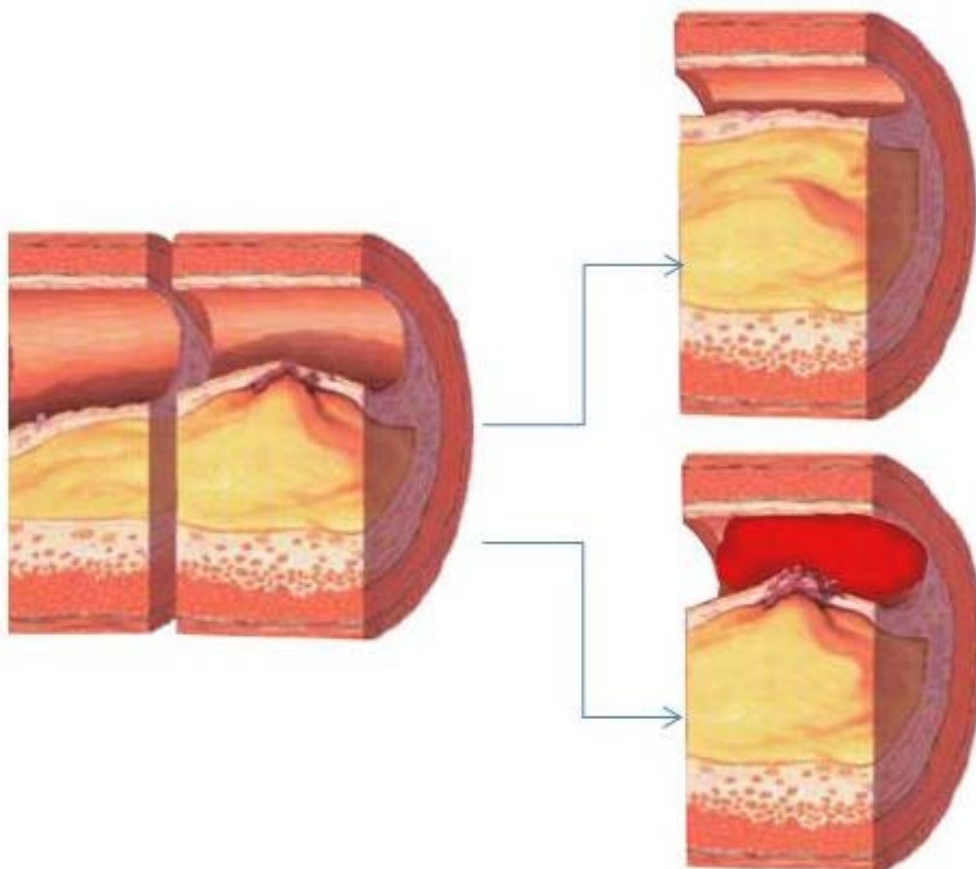
Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση ρήξης ασταθούς πλάκας με σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου και στένωση του αρτηριακού αυλού

Η παρουσία της πλάκας υπενδοθηλιακά, δεν στενεύει αρχικά τον αυλό λόγω της αντιρροπιστικής διαστατικής ικανότητας που εμφανίζουν οι μυϊκές σιβάδες του τοιχώματος της αρτηρίας. Η ικανότητα ωστόσο αυτή του μυϊκού χιτώνα καταργείται όταν η αθηρωματική πλάκα καταλάβει πάνω από το 40% του εμβαδού της αρτηρίας, σε εγκάρσιο επίπεδο, προκαλώντας έτσι την σταδιακή στένωση της (Σχεδ. 1) (36).



Σχεδιάγραμμα 1. Σχηματική απεικόνιση αντιρροπιστικού μηχανισμού σε στενώσεις <40%

Κατά την εξέλιξη της πλάκας (Εικόνα 9) μπορεί να επέλθει στένωση και μηχανική απόφραξη του αρτηριακού αυλού, εξέλκωση, θρόμβωση, ρήξη ή ακόμα και *θρομβοεμβολικά επεισόδια* (λ.χ. ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια από αποκόλληση θρομβωτικού υλικού από ασταθή καρωτιδική πλάκα).



Εικόνα 9. Εξέλιξη της ραγίσας αθηρωματικής πλάκας

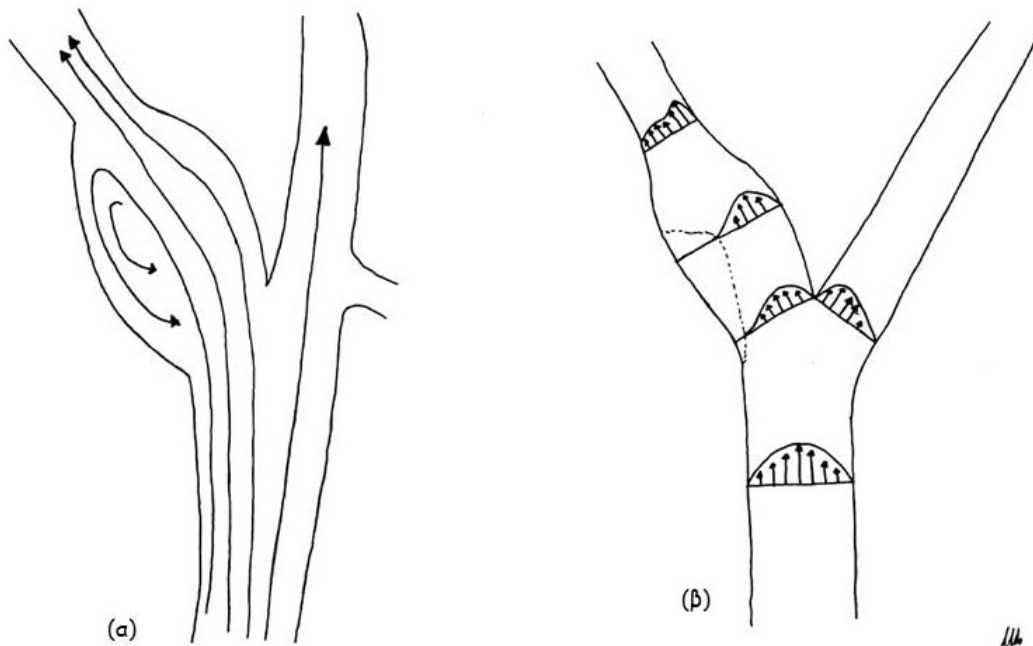
2.4 Αιμοδυναμικές μεταβολές καρωτιδικού βολβού

Με βάση τις αρχές της ρευστομηχανικής, είναι εύκολο να καταλάβει κανείς ότι μελετώντας την αιμοδυναμική παθοφυσιολογία της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου, παρουσιάζονται ορισμένοι περιορισμοί όσον αφορά την ίδια την φύση της αιματικής ροής. Οι περιορισμοί αυτοί προκύπτουν κυρίως από τη συμπεριφορά του αίματος ως μη Νευτώνειου υγρού, την παλμικότητα της αιματικής ροής και την ελαστικότητα των αγγειακών τοιχωμάτων.

Οι ιστοπαθολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι αθηρωματικές πλάκες αναπτύσσονται κυρίως στους διχασμούς και στις εκφύσεις των αρτηριών. Ταυτόχρονα, η εντόπιση των αθηρωματικών πλακών στις περιοχές αυτές εμφανίζει έκκεντρη κατανομή σχετικά με τον κύριο άξονα ροής εντός τον αγγείου (32).

Κατά τη ροή ενός υγρού στις διακλαδώσεις, στις κυρτώσεις και στους διχασμούς κυλινδρικών αγωγών, οι συνθήκες ροής είναι διαφορετικές από αυτές οι οποίες αναπτύσσονται στα ευθυτενή αγγεία. Συγκεκριμένα, στις περιοχές αυτές δημιουργούνται συνθήκες διαχωρισμού της ροής, υψηλών και χαμηλών ταχυτήτων ροής, υψηλών και χαμηλών διατμητικών τάσεων αλλά και υψηλών και χαμηλών στατικών πιέσεων (37).

Πειραματικά μοντέλα μελέτης των φαινομένων ροής που προσομοίαζαν την ροή αίματος στον διχασμό της καρωτίδας αρτηρίας έδειξαν ότι η ταχύτητα ροής είναι μεγαλύτερη καθώς πλησιάζουμε προς το έσω τοίχωμα του καρωτιδικού βολβού, ενώ προς το έξω τοίχωμα η κατανομή των ταχυτήτων γίνεται επίπεδη και εμφανίζεται αναστροφή και διαχωρισμός της ροής με πολύ μικρές ταχύτητες ροής (Σχεδιάγραμμα 2). Βέβαια στα περισσότερα από αυτά τα μοντέλα, υπήρχαν αρκετοί περιορισμοί, όπως η σταθερή και ανεξάρτητη του χρόνου ροή του ρευστού, τα ανένδοτα τοιχώματα του κυλινδρικού αγωγού ροής και η χρήση ενός “Νευτώνειου” υγρού (38).



Σχεδιάγραμμα 2. Σχηματική απεικόνιση των γραμμών ροής υγρού (α) κατά τον κύριο άξονα ροής καθώς και η κατανομή των αξονικών ταχυτήτων ροής (β) στον διχασμό πειραματικού μοντέλου υάλινου αγωγού ο οποίος προσομοιάζει τον διχασμό της κοινής καρωτίδας αρτηρίας

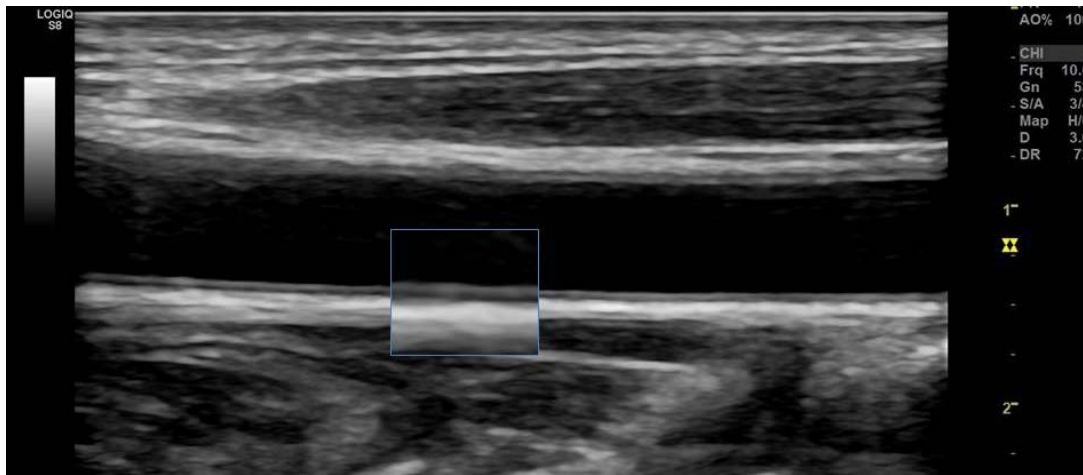
Πάρα ταύτα, τα πειραματικά μοντέλα δεν απέχουν πολύ από την πραγματικότητα των κλινικών εφαρμογών. Η παρουσία του καρωτιδικού βολβού φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Συγκεκριμένα, κατά την έγχρωμη με Doppler υπερηχογραφική απεικόνιση του φυσιολογικού καρωτιδικού βολβού, παρατηρείται στροβιλισμός του αίματος (διαχωρισμός και αναστροφή ροής) στην περιοχή αυτή της απότομης διεύρυνσης, ευρήματα που είναι σχεδόν παρόμοια με αυτά των πειραματικών μοντέλων. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες το μέγεθος του καρωτιδικού βολβού μειώνεται από την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, χωρίς να δημιουργείται αιμοδυναμικά σημαντική στένωση, τα φαινόμενα του διαχωρισμού και της αναστροφής της ροής εξαφανίζονται και η ροή ομαλοποιείται (39).

Παρατηρούμε, επομένως, ότι, ακόμα και σε πραγματικές συνθήκες, όπου η ροή του αίματος είναι παλμική, το αίμα δεν είναι Νευτώνειο και τα τοιχώματα των αγγείων είναι ελαστικά, κατά τη ροή του αίματος στον καρωτιδικό διχασμό αναπτύσσονται τοπικά συνθήκες διαχωρισμού και αναστροφής ροής, συνθήκες χαμηλών και υψηλών ταχυτήτων ροής και, συνεπώς, χαμηλών και υψηλών διατμητικών τάσεων (39).

2.5 Αρχές και αξιοπιστία υπερηχογραφικής ανάλυσης καρωτίδας

Η υπερηχογραφική ανάλυση της καρωτίδας αρτηρίας αποτελεί μία ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο για την αξιολόγηση και διάγνωση πολλαπλών παθολογιών αφού σε παρουσία νοσηρότητας, λ.χ. αθηρωματικής νόσου, η καρωτίδα υπόκειται σε μορφολογικές διαταραχές –όπως εναπόθεση αθηρωματικής πλάκας και στένωση – προκαλώντας μεταβολές στην φυσιολογική αιματική ροή. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς αντιπροσωπεύει έναν δείκτη κινδύνου για αρκετές σοβαρές παθήσεις όπως το οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πάχυνση του τοιχώματος της κοινής καρωτίδας συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων (27).

Οι αρχές και η αξιοπιστία της υπερηχογραφικής ανάλυσης της καρωτίδας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Pignoli et al. (40). Παρατηρώντας τις B-mode εικόνες του υπερήχου το τοίχωμα της κοινής καρωτίδας, θα απεικονιστεί μία δομή αποτελούμενη από δύο υπερηχογενείς γραμμές. Η πρώτη δημιουργείται εξαιτίας της διαφοράς ηχογένειας μεταξύ αυλού και έσω χιτώνα ενώ η δεύτερη προκύπτει λόγω της διαφοράς ηχογένειας μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα. Η συσκευή του υπερήχου δίνει την δυνατότητα στον χρήστη να μετρήσει την απόσταση μεταξύ των δύο αυτών γραμμών υπολογίζοντας έτσι το πάχος του έσω και μέσου χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας, το λεγόμενο IMT (*Intima-Media Thickness*) (Εικόνα 10). Ο δείκτης αυτός αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την παρουσία ή μη αθηροσκληρυντικής νόσου αλλά και στην παρακολούθηση της εξέλιξης, σταθεροποίησης ή υποχώρησης της αθηροσκλήρυνσης (41).



Εικόνα 10. Υπερηχογραφική απεικόνιση του IMT κοινής καρωτίδας αρτηρίας. (Ευγενική παραχώρηση από Τμήμα Υπερήχων Ακτινολογικού Εργαστηρίου Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.)

Παρά το γεγονός ότι ο IMT θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (42), η μεταβολή των τιμών του σε βάθος χρόνου δεν φαίνεται να παίζει προγνωστικό ρόλο για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια (43,44) και έτσι η χρήση του ως ένας βιο-δείκτης (*biomarker*) που θα χρησιμοποιείται για να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων ή θα βοηθά στην λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου είναι ακόμη συζητήσιμη (43).

Υπερηχογραφική ανάλυση καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών

Η βάση όλων των σύγχρονων τεχνικών υπερηχογραφικής κατηγοριοποίησης (λ.χ. ταξινόμηση κατά Geroulakos-Nikolaides) των καρωτιδικών πλακών αποτελεί η ταξινόμηση κατά Gray-Weale (45). Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή, οι πλάκες ταξινομούνται ως εξής:

- Πλάκες κυρίως υποηχοϊκές, με λεπτή υπερηχογενή (ινώδη) κάψα – **Τύπος I**
- Πλάκες υποηχοϊκές, με μικρές περιοχές υπερηχογένειας (<25%) – **Τύπος II**
- Πλάκες υπερηχογενείς, με μικρές περιοχές υποηχογένειας (<25%) – **Τύπος III**
- Πλάκες εξ ολοκλήρου υπερηχογενείς – **Τύπος IV**

Η ιστοπαθολογική αντιστοιχία της ταξινόμησης αυτής δείχνει την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ τύπων I και II με εξελκώσεις των πλακών και ενδοπλακικές αιμορραγίες ενώ οι Τύποι III και IV συσχετίζονται περισσότερο με το ινώδες περιεχόμενο της πλάκας (27).

Συμπερασματικά, η αντικειμενική και ποσοτικοποιημένη εκτίμηση του καρωτιδικού τοιχώματος αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στην καθημερινή κλινική πράξη που στόχο έχει τον εντοπισμό των πρώιμων σημείων της αθηροσκληρυντικής νόσου, την παρακολούθηση των ήδη υπαρχόντων βλαβών στο καρωτιδικό τοίχωμα καθώς και την επιλογή της σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Ελαστογραφία Καρωτιδικής Πλάκας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρωτιδική αθηρωματική πλάκα και, δη, η ρήξη αυτής αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων (46). Για τον λόγο αυτό, ο ποσοτικός προσδιορισμός της σύστασης μίας πλάκας και ο χαρακτηρισμός αυτής ως ασταθής ή σταθερή πριν την εμφάνιση νευρολογικού ελλείμματος αποτελεί καίριο θέμα έρευνας με τελικό σκοπό την πρόληψη αλλά και την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Είναι ευρέως γνωστό ότι πλάκες με μεγάλο λιπώδη νεκρωτικό πυρήνα επικαλυμμένο με μία λεπτή ινώδη κάψα ή η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας ή ακόμα και η νεοαγγείωση ή μία φλεγμονώδη διεργασία, αποτελούν στοιχεία που κάνουν την αθηρωματική πλάκα επιρρεπή σε φαινόμενα μερικής ή πλήρους ρήξης (34,47). Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί μία φθηνή, ευρέως διαθέσιμη και ταχεία μέθοδο απεικόνισης των καρωτίδων με αποτέλεσμα την προσπάθεια ανάπτυξης τεχνικών βασισμένες σε αυτήν που στόχο έχουν την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό των ασταθών πλακών. Συνεπώς, η εκτίμηση, μέσω υπερηχογραφικής απεικόνισης, των μηχανικών ιδιοτήτων των καρωτιδικών πλακών βασισμένες στην παρεκτόπιση και παραμόρφωση αυτής αποτελεί έναν υπό μελέτη τρόπο αξιολόγησης της αθηρωματικής πλάκας.

Η ελαστογραφία της καρωτίδας έχει προταθεί ως μία τεχνική αξιολόγησης ιστικής παραμόρφωσης, εκτιμώντας την κατανομή της παραμόρφωσης της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας. Παραμορφώσεις της πλάκας, με διάφορα πρότυπα παρεκτόπισης, έχουν παρατηρηθεί σε ασταθείς πλάκες (48–50). Βέβαια, τα κύρια στοιχεία μιας πλάκας εμφανίζουν διαφορετικές μεταξύ τους μηχανικές ιδιότητες με το λιπώδες στοιχείο να χαρακτηρίζεται ως πιο μαλακό σε σύγκριση με το ινώδες στοιχείο (51,52). Γι' αυτόν τον λόγο η παραμόρφωση που θα προκύψει στις πλάκες με μαλακή σύσταση (λ.χ. μεγάλο λιπώδες πυρήνα, ενδοπλακικές αιμορραγίες) θα είναι μεγαλύτερη. Η βασική αρχή της καρωτιδικής ελαστογραφίας είναι το γεγονός ότι η μεταβολή του σχήματος της πλάκας και η παραμόρφωση της μπορεί να προκληθούν από δυνάμεις όπως φυσιολογικές μεταβολές της αρτηριακής

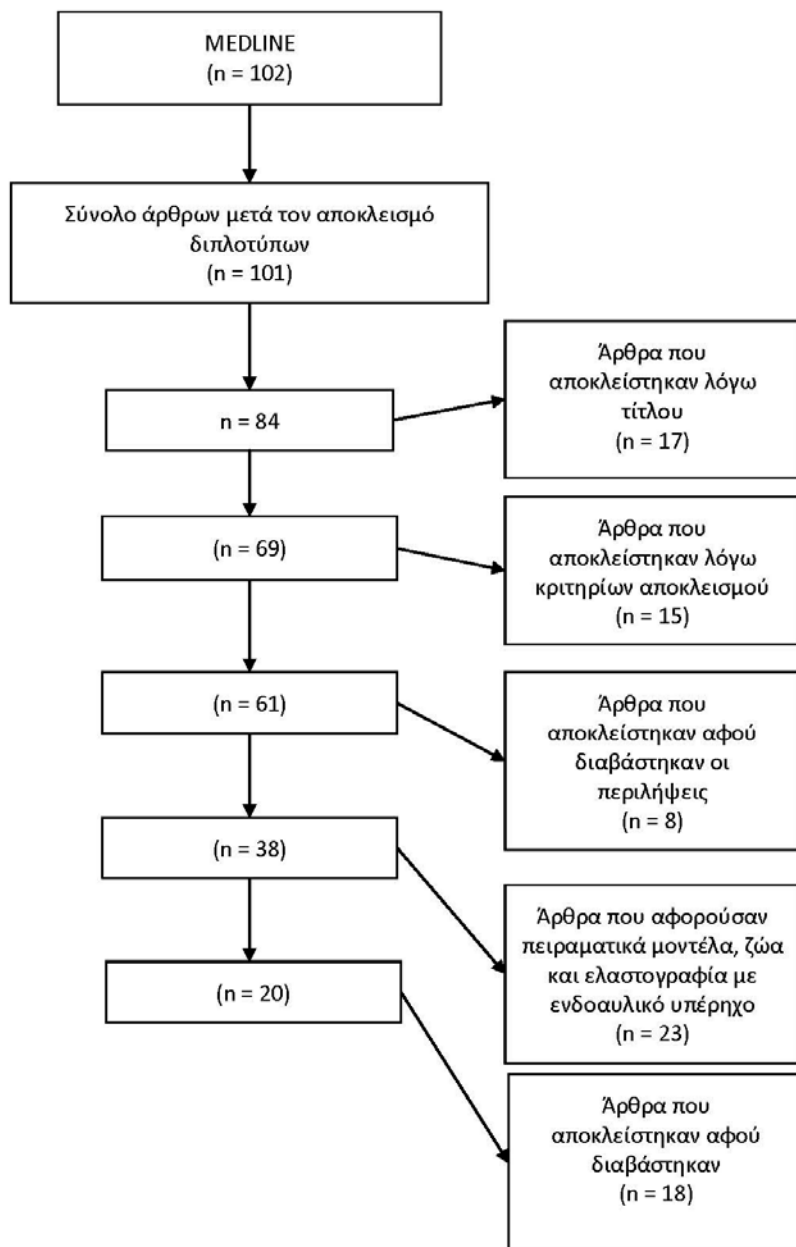
πίεσης και μέσω αλγορίθμων εκτίμησης παραμόρφωσης (μέθοδοι αλληλοσυσχέτισης ή οπτικής ροής) να υπολογίζονται παράμετροι όπως παρεκτόπιση, ταχύτητες παρεκτόπισης ή ρυθμοί παραμόρφωσης (strain rate). Πληθώρα ερευνητικών μελετών έχουν αναδείξει την ελαστογραφία ως μία μέθοδο που επιτυγχάνει τον χαρακτηρισμό της καρωτιδικής πλάκας αλλά και την κατηγοριοποίησή της με βάση τον κίνδυνο ρήξης της (53–59). Η κατανομή της παραμόρφωσης της πλάκας συσχετίζεται άμεσα με την κατά τόπους σύστασή της ενώ έχει βρεθεί επίσης ότι ακόμα και εστιακά στην πλάκα μπορεί να ανευρεθούν υψηλότερες τιμές παραμόρφωσης (53,54,60). Επειδή οι ασταθείς πλάκες είναι, γενικά, πιο μαλακές από τις σταθερές (54,61), υπάρχει δυνατότητα ποσοτικοποίησης της σύστασης μέσω διαφόρων δεικτών αξιολόγησης. Οι εν λόγω δείκτες συσχετίζονται με το μέγεθος της παραμόρφωσης της πλάκας (56). Ενδείξεις χρησιμότητας της ελαστογραφίας υπάρχουν, επιπλέον και λόγω της προοπτικής χρήσης της στην αξιολόγηση της ελαστικής ή στοιχειώδους ετερογένειας της πλάκας (62,63). Επιπλέον, η ανώμαλη και πολύπλοκη παραμόρφωση που έχει παρατηρηθεί (48–50), είναι δυνατόν να οφείλεται στο πρότυπο ετερογένειας που εμφανίζει η σύσταση της πλάκας αλλά και από την ανομοιογενή τάση που ασκείται από τις διαφορές των αρτηριακών πιέσεων και την πολύπλοκη δομή της.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι να διερευνηθεί η σημασία της US ελαστογραφίας στην απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας, πραγματοποιώντας μία ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας που αναδεικνύει την δυνατότητα της ελαστογραφίας στον χαρακτηρισμό μιας πλάκας ως σταθερή ή ασταθή με βάση την σύστασή της. Επιπρόσθετα, μείζονος σημασίας ερώτημα αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου της US ελαστογραφίας ως ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για τον εντοπισμό των συμπτωματικών ασθενών που δυνητικά θα μπορούσαν να εμφανίσουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια οφειλόμενα σε καρωτιδικά έμβολα, συμβάλλοντας έτσι στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στο MEDLINE μέσω της μηχανής αναζήτησης PUBMED. Η αναζήτηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε στις 19 Νοεμβρίου 2020. Εφαρμόστηκαν οι παρακάτω λέξεις κλειδιά: “carotid” AND “plaque” AND “ultrasound” AND “elastography”. Η αρχική λίστα αποτελούνταν από 102 άρθρα. Με βάση το τίτλο του άρθρου αποκλείστηκαν 17 ενώ άλλο ένα αποκλείστηκε λόγω διπλοτυπίας. Για τα λοιπά άρθρα, τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν: editorials, case reports με λιγότερους από 5 ασθενείς, letter to editor, ανασκοπήσεις βιβλιογραφιών και άρθρα που αφορούσαν την βελτιστοποίηση των μαθηματικών σχέσεων των παραμέτρων της ελαστογραφίας. Επιπρόσθετα, μετά το διάβασμα των περιλήψεων, αποκλείστηκαν άρθρα που δεν σχετίζονταν με τον σκοπό της παρούσης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ενώ ένα άρθρο αποκλείστηκε αφού εμφάνισε διπλοτυπία στην ομάδα των ασθενών. Τέλος, περιλήφθηκαν μόνο πρωτότυπα άρθρα, στα αγγλικά, που αφορούσαν τις δυνατότητες της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας και τις παραμέτρους της που συμβάλλουν στον χαρακτηρισμό μιας πλάκας ως σταθερή ή ασταθή με βάση την σύστασή της σε ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς ασθενείς με νευρολογική σημειολογία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Για την διαδικασία της ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε το διάγραμμα ροής PRISMA 2009 (Σχεδιάγραμμα 3).



Σχεδιάγραμμα 3. Διάγραμμα ροής PRISMA 2009

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 20 άρθρα που συμπεριλήφθησαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση εξήχθησαν τα εξής δεδομένα: α) τύπος άρθρου, β) σύνολο ασθενών, γ) σύνολο των υπο μελέτη πλακών, δ) μέθοδος ελαστογραφίας, ε) μέθοδος σύγκρισης των ευρημάτων, στ) συμπεράσματα (Πίνακας 1).

Όλα τα ερευνητικά άρθρα που συμπεριλήφθησαν στην εν λόγω ανασκόπηση αφορούσαν συγκριτικού τύπου μελέτες και ανέφεραν ότι είναι δυνατόν η εφαρμογή της ελαστογραφίας ως μέθοδο εκτίμησης και αξιολόγησης των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών. Η σύγκριση αφορούσε παραμέτρους της μη επεμβατικής ελαστογραφίας (Non-Invasive Vascular Elastography - NIVE) – strain ή SWE/A.R.F.I. – οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με τελικό στόχο την χρήση της ελαστογραφίας, είτε σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους είτε μόνη της, ως μέθοδο απεικόνισης ικανή να εντοπίσει τις ασταθείς καρωτιδικές πλάκες και να τις διακρίνει από τις σταθερές, σε ασθενείς με ή χωρίς συμπτωματολογία ισχαιμικού εμφράκτου. Οι μέθοδοι σύγκρισης ήταν τόσο κλινικοεργαστηριακοί, όσο και απεικονιστικοί, ενώ υπήρξαν, επίσης, άρθρα που σύγκριναν τις παραμέτρους της ελαστογραφίας με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της καρωτιδικής πλάκας.

Όσον αφορά την strain ελαστογραφία, 11 άρθρα μελέτησαν την ημι-ποσοτική μορφή αυτής. Από αυτά, 3 ερευνητικές μελέτες (64–66) αφορούσαν την εγκυρότητα της ελαστογραφίας σε σύγκριση με την νευρολογική ισχαιμική σημειολογία των ασθενών. Τα άρθρα αυτά ανέφεραν ότι η συσχέτιση συγκεκριμένων παραγόντων (maximum strain indices) της strain ελαστογραφίας με την νευρολογική συμπτωματολογία είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$), υποδηλώνοντας έτσι την ικανότητα των παραγόντων αυτών να αξιολογήσουν τις νευρολογικές γνωσιακές δυσλειτουργίες ασθενών με καρωτιδικές πλάκες (65). Όσο πιο υψηλές είναι οι τιμές των υπό μελέτη παραγόντων της strain (axial, lateral strain indices), τόσο μεγαλύτερη η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών των ασθενών (66). Βέβαια, μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών με καρωτιδικές πλάκες, στους συμπτωματικούς παρατηρούνται χαμηλότερες τιμές των μέγιστων τιμών των παραγόντων αυτών (axial strain, axial shear strain) (64).

Οι ερευνητικές μελέτες που αφορούσαν την strain ελαστογραφία και τα ευρήματα της πλάκας στην MRI ήταν πέντε (67–71). Σε μία από αυτές επικυρώνεται η αναπαραγωγικότητα - interoperator reproducibility - της ελαστογραφίας ως μεθόδου ανίχνευσης των ασταθών καρωτιδικών πλακών. Χρησιμοποιώντας συγκεκριμένη παράμετρο της strain (axial strain rate – ASR) αναδείχτηκε σημαντική ευαισθησία (71.4%), ειδικότητα (87.1%) και ακρίβεια (82.2%) της μεθόδου (71). Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν και άλλες παράμετροι της strain ελαστογραφίας (local strain rate, cumulated axial strain/cumulated axial translation, axial strain) των οποίων οι υψηλές τιμές ανέδειξαν την αστάθεια των υπό μελέτη πλακών εντοπίζοντας μεγάλο βαθμού παραμορφώσεις, εστιασμένες ή στο σύνολο της πλάκας, καθώς και υψηλού βαθμού ετερογένεια στις παραμορφώσεις αυτές (67–69). Ένα άρθρο εξ αυτών αντιστοίχισε τις παραμέτρους της strain με τα στοιχεία της ανάλυσης της υφής (textural analysis) μίας πλάκας στον συμβατικό Υπέρηχο, αναδεικνύοντας ακόμα περαιτέρω την εφικτότητα της ελαστογραφίας όσον αφορά την διάκριση των αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών (67). Βέβαια, υπήρξε μία μελέτη η οποία ανέφερε χαμηλότερες τιμές παραμέτρων της strain ελαστογραφίας για τις ασταθείς καρωτιδικές πλάκες (70). Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν μπόρεσε να διακρίνει ούτε τους συμπτωματικούς ασθενείς ούτε τις ασταθείς πλάκες.

Την άποψη των υψηλών τιμών της strain ελαστογραφίας στις ασταθείς καρωτιδικές πλάκες ενισχύουν και οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν ως μέθοδο σύγκρισης την εξέταση εκλογής για τον χαρακτηρισμό μίας πλάκας, αυτή της ιστοπαθολογικής εξέτασης της πλάκας. Έτσι, εντοπίστηκαν αυξημένες τιμές παραμέτρων της strain ελαστογραφίας σε ασταθείς πλάκες ή αφοριζόμενες περιοχές αυτών, σύμφωνα και με την ιστολογική ανάλυση, ενώ χαμηλές τιμές παρατηρήθηκαν σε πλάκες πλούσιες σε ινώδες ιστό και κολλαγόνο (72). Συγκρίνοντας την strain ελαστογραφία με τον συμβατικό υπέρηχο, παρατηρήθηκε ότι ο υπέρηχος, τελικά, υπολείπεται αυτής στην διάκριση των ασταθών πλακών, με την ελαστογραφία να δείχνει ευαισθησία 50%, ειδικότητα 100% και ακρίβεια 89.4% ($k=0.612$, $p=0.004$) (71). Τέλος, συγκρίνοντας την ελαστογραφία με τον CEUS σε μία αναδρομική μελέτη, παρατηρήθηκε ότι οι πλάκες περιείχαν περισσότερη μαλακή σύσταση και εμφάνιζαν μεγαλύτερη ελαστική ετερογένεια όσο μεγαλύτερο ποσοστό ενδοπλακικής νεοαγγείωσης διέθεταν (73).

Οι υπόλοιπες εννέα μελέτες, αφορούσαν ερευνητικά άρθρα που χρησιμοποίησαν ποσοτικές παραμέτρους της shear wave ελαστογραφίας (SWE), εκ των οποίων τρία άρθρα μελετούσαν παραμέτρους της ARFI ενώ μία πραγματοποιούσε όχι μόνο ποσοτική αλλά και ποιοτική εκτίμηση της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Μελετώντας την πιο σημαντική παράμετρο της SWE, το Young's modulus (YM) ή αλλιώς σταθερά E, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές της μέσης τιμής αυτού σε πλάκες συμπτωματικών με ισχαιμική νευρολογική σημειολογία ασθενών σε σύγκριση με αυτών των ασυμπτωματικών (74,75). Το ίδιο βρέθηκε όταν μελετήθηκαν άλλες παράμετροι της SWE όπως η ταχύτητα (SWV) με την οποία μεταδίδονται τα shear waves. Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες μέσες τιμές SWV στους συμπτωματικούς ασθενείς ενώ χαμηλότερες τιμές SWV εντοπίστηκαν και στις υποηχοϊκές καρωτιδικές πλάκες σε σύγκριση με τις υπερηχοϊκές (76). Η SWV μελετήθηκε, επίσης, σε σύγκριση με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στον ορό ασθενών με ισχαιμικό, μίας ουσίας η οποία θεωρείται βιο-δείκτης (biomarker) ισχαιμικών εμφράκτων. Ανευρέθηκε αρνητικός συσχετισμός (negative correlation) μεταξύ της SWV και της ομοκυστεΐνης. Όσο η ομοκυστεΐνη ορού αυξανόταν τόσο χαμηλότερες τιμές εμφάνιζε η SWV στις πλάκες ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό έμφρακτο (76).

Η SWE και κατ'επέκταση η A.R.F.I. ελαστογραφία συγκρίθηκε επίσης με τα ευρήματα της MRI. Δύο νέοι βιοδείκτες προτάθηκαν (group velocity, frequency-dependent phase velocities) (77), οι οποίοι κατάφεραν να διακρίνουν τις ασταθείς πλάκες, ιδιαίτερα τις τύπου IV κατά AHA, από τις λοιπές καρωτιδικές πλάκες. Επίσης, όσον αφορά την ARFI ελαστογραφία, οι περιοχές της πλάκας πλούσιες σε λιπώδες στοιχείο στην MRI, στην ARFI ελαστογραφία αναδείχθηκαν σε περιοχές με αύξηση των ιστικών παρεκτοπίσεων αναδεικνύοντας έτσι την ικανότητα της να εντοπίζει τις ασταθείς πλάκες (78,79).

Οι εναπομείναντες ερευνητικές μελέτες σύγκριναν την SWE με τα ευρήματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης των πλακών μετά ενδαρτηρεκτομής. Η ιστοπαθολογική ανάλυση των καρωτιδικών πλακών έχει την δυνατότητα να ταξινομήσει τις πλάκες κατά AHA. Το πιο σημαντικό, όμως, είναι το γεγονός ότι διακρίνει την σύσταση της πλάκας, δηλ. την ύπαρξη ή όχι αιμορραγίας, θρόμβου, ινώδους ιστού, λιπώδους πυρήνα, φλεγμονώδους διεργασίας, νεοαγγείωσης,

αφρωδών κυττάρων, ινώδους κάψας και ρήξης αυτής καθώς επίσης και την έκταση των στοιχείων αυτών διακρίνοντας έτσι εύκολα τις ασταθείς πλάκες. Έτσι, χαμηλές τιμές του YM βρέθηκαν σε πλάκες που πρωτύτερα είχαν χαρακτηριστεί ιστολογικά ως ασταθείς (80). Στις εν λόγω πλάκες βρέθηκαν, επίσης, χαμηλότερες μέσες τιμές YM σε σύγκριση με τις τιμές στις σταθερές καρωτιδικές πλάκες. Η μέτρηση του πάχους της ινώδους κάψας μέσω της ARFI ελαστογραφίας θεωρείται αξιόπιστη όταν το πάχος της κάψας βρεθεί μεγαλύτερο από 0.5mm (79). Η ARFI ελαστογραφία εμφανίζει επίσης την δυνατότητα να διαφοροποιήσει τα σχεδόν παρόμοιας σύστασης στοιχεία της πλάκας. Μέσω συγκεκριμένης παραμέτρου, $\log(\text{VoA})$, επιτυγχάνει την διάκριση μεταξύ ινώδους ιστού και επασβεστώσεων αλλά και μεταξύ λιπώδους νεκρωτικού πυρήνα και ενδοπλακικής αιμορραγίας τα οποία αποτελούν και στοιχεία των ασταθών πλακών (81). Τέλος, σύμφωνα με τα ιστολογικά κριτήρια, η SWE εμφανίζει υψηλή ευαισθησία (87.1%) και υψηλότερη ειδικότητα σε σύγκριση με το CEUS (66.7% έναντι 58.3%) στο να εντοπίζει τις επικίνδυνες για ρήξη καρωτιδικές πλάκες (82).

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Σύνολο ασθενών	Σύνολο υπό μελέτη πλακών	Μέθοδος Ελαστογραφίας	Μέθοδος σύγκρισης	Συμπεράσματα
Wang et al., 2016	Συγκριτικού τύπου	75	75	Strain elastography; semi- quantitative	Νευρολογική σημειολογία	Στατιστικά σημαντικά συσχέτιση ($p < 0.05$) μεταξύ max τιμών των strain δεικτών με την νευρολογική σημειολογία, υποδηλώνοντας την ικανότητα τους για αξιολόγηση των γνωσιακών δυσλειτουργιών ασθενών με ισχαιμικό.
Wang et al., 2014	Συγκριτικού τύπου	24	24	Strain elastography, semi- quantitative	Νευρολογική σημειολογία	Αρνητική συσχέτιση παραμέτρων της strain (axial, lateral strain indices) με την νευρολογική συμπεριφορά ασθενών με ισχαιμικό έμφρακτο.
Cloutier et al., 2018	Συγκριτικού τύπου	66	132	Strain elastography; semi- quantitative	Νευρολογική σημειολογία	Χαμηλότερες μέγιστες τιμές παραμέτρων της strain (axial strain, axial shear strain indices) σε ασθενείς με ισχαιμική συμπτωματολογία συγκριτικά με εκείνες στους ασυμπτωματικούς. Βελτιστοποίηση της απόδοσης της ελαστογραφίας όταν συνδυάζεται με τα ευρήματα του συμβατικού υπερήχου.
Naim et al., 2013	Συγκριτικού τύπου	31	31	Strain elastography; semi-quantitative	MRI	Σημαντικά χαμηλότερες τιμές των strain δεικτών στις πλάκες με λιπόδη πυρήνα, χωρίς να μπορεί να γίνει διάκριση των συμπτωματικών ασθενών ή των ασταθών πλακών. Ευαισθησία και ειδικότητα κυμαίνεται στο 77%-100% και 57 %-79 %, αντίστοιχα.
Huang et al., 2015	Συγκριτικού τύπου	197	46	Strain elastography; semi- quantitative	MRI	Υψηλές τιμές της strain και ανομοιογενής η κατανομή της στις ασταθείς πλάκες.
Roy-Cardinal et al., 2017	Συγκριτικού τύπου	31	31	Strain elastography, semi- quantitative	MRI	Ο λόγος μεταξύ δύο παραμέτρων της strain (cumulated axial strain / cumulated axial translation) σημαντικός παράγοντας διάκρισης των ασταθών πλακών (τιμές AUC=0.886).
Huang et al., 2017	Συγκριτικού τύπου	52	80	Strain elastography, semi- quantitative	MRI	Αυξημένες τιμές παραμόρφωσης σε τμήματα της πλάκας και αύξηση της ετερογένειας περισσότερο πιθανά ευρήματα σε ασταθείς πλάκες.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων στην ανασκόπηση άρθρων (Συνέχεια)

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Σύνολο ασθενών	Σύνολο υπό μελέτη πλακών	Μέθοδος Ελαστογραφίας	Μέθοδος σύγκρισης	Συμπεράσματα
Liu et al., 2019	Συγκριτικού τύπου	32	53	Strain elastography; semi-quantitative	MRI	Επικύρωση της αναπαραγωγιμότητας της ελαστογραφίας ως μεθόδου ανίχνευσης ασταθών καρωτιδικών πλακών. Ευαισθησία strain 71.4%, ειδικότητα 87.1%, ακρίβεια 82.2%.
Zhang et al., 2015	Συγκριτικού τύπου	29	38	Strain elastography; semi-quantitative	CEUS	Πλάκες με αυξημένη ενδοπλαστική νεοαγγείωση εμφανίζουν αυξημένη ετερογένεια της ελαστικότητας και περισσότερο μαλακή σύσταση.
Liu et al., 2014	Συγκριτικού τύπου	19	19	Strain elastography; semi-quantitative	Ιστολογική ανάλυση; US	Ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της ελαστογραφίας της τάξης του 50%, 100% και 89.4%, αντίστοιχα, όσον αφορά την διάκριση των ασταθών πλακών. Ο σχετικός λόγος της strain στις ινώδεις πλάκες βρέθηκε σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τις αθηροσκληρωτικές πλάκες και τις πλάκες με αιμορραγία και θρομβώσεις.
Hansen et al., 2016	Συγκριτικού τύπου	34	34	Strain elastography; semi-quantitative	Ιστολογική ανάλυση	Εστιακά αυξημένες τιμές της strain σε ασταθείς ιστολογικά περιοχές, σε αντίθεση με τις χαμηλότερες τιμές σε περιοχές με ινώδη, πλούσιο σε κολλαγόνο.
Lou et al., 2017	Συγκριτικού τύπου	61	271	SWE; quantitative	Νευρολογική σημειολογία	Μέσες τιμές του YM χαμηλότερες σε πλάκες ασθενών με ισχαιμική συμπτωματολογία σε σύγκριση με πλάκες ασυμπτωματικών ασθενών.
Shang et al., 2018	Συγκριτικού τύπου	142	129	SWE; quantitative	Νευρολογική σημειολογία; Ομοκυστεϊνή ορού	Χαμηλότερες τιμές SWV στις υποηχοϊκές πλάκες σε σύγκριση με τις υπερηχοϊκές. Χαμηλότερες μέσες τιμές της SWV σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο. Αρνητική συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεϊνης με την SWV.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων στην ανασκόπηση άρθρων (Συνέχεια)

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Σύνολο ασθενών	Σύνολο υπό μελέτη πλακών	Μέθοδος Ελαστογραφίας	Μέθοδος σύγκρισης	Συμπεράσματα
Ramnarine et al., 2014	Συγκριτικού τύπου	81	52	SWE; quantitative	Νευρολογική σημειολογία	Μέσες τιμές του Young modulus βρέθηκαν χαμηλότερες σε πλάκες ασθενών με ισχαιμική συμπτωματολογία σε σύγκριση με πλάκες ασυμπτωματικών ασθενών.
Marlevi et al., 2020	Συγκριτικού τύπου	20	27	SWE; quantitative	MRI	Οι ασταθείς πλάκες τύπου VI κατά AHA δείχνουν αυξημένες τιμές βιοδεικτών της SWE (group and phase velocity) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες πλάκες.
Doherty et al., 2015	Συγκριτικού τύπου	5	5	A.R.F.I.; quantitative	MRI	Αυξημένες τιμές παρεκτόπισης στην ARFI ελαστογραφία σε περιοχές καρωτιδικών πλακών πλούσιες σε λιπώδες στοιχείο.
Torres et al., 2019	Συγκριτικού τύπου	25	25	A.R.F.I.; quantitative	Ιστολογική ανάλυση	Διάκριση μεταξύ παρόμοιας υφής στοιχείων της πλάκας (λιπώδες νεκρωτικό πυρήνα από ενδοπλακική αιμορραγία, ινώδης ιστός από επασβεστώσεις) μέσω νέας παραμέτρου της ARFI (log(VoA))
Czernuszewicz et al., 2017	Συγκριτικού τύπου	25	17	A.R.F.I.; qualitative, quantitative	Ιστολογική ανάλυση	Η ARFI ελαστογραφία ικανή να διακρίνει στοιχεία μαλακής σύστασης από στοιχεία σκληρής σύστασης της πλάκας με δυνατότητα υπολογισμού, αξιόπιστά, του πάχους της ινώδους κάψας σε περιπτώσεις με πάχος > 0.5mm
Garrard et al., 2015	Συγκριτικού τύπου	25	25	SWE; quantitative	Ιστολογική ανάλυση	Οι μέσες τιμές του YM στις ασταθείς πλάκες στατιστικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις τιμές στις σταθερές πλάκες. YM χαμηλότερο σε πλάκες με ιστολογικά χαρακτηριστικά αστάθειας. Αδυναμία εύρεσης συσχέτισης του YM με το GSM.
Di Leo et al., 2018	Συγκριτικού τύπου	43	43	SWE; quantitative (Multiparametric US)	Ιστολογική ανάλυση; CTA	Υψηλή ευαισθησία (87.1%) της SWE αλλά χαμηλότερη ειδικότητα της σε σύγκριση με την CTA (66.7%) στον εντοπισμό των ασταθών πλακών.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων στην ανασκόπηση άρθρων

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της σύστασης μίας πλάκας και ο χαρακτηρισμός αυτής ως ασταθής ή σταθερή πριν την εμφάνιση νευρολογικού ελλείμματος αποτελεί καίριο θέμα έρευνας με σκοπό την πρόληψη αλλά και την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Πλάκες με μεγάλο λιπώδη νεκρωτικό πυρήνα επικαλυμμένο με μία λεπτή ινώδη κάψα ή η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας ή νεοαγγείωσης ή ακόμα και μία φλεγμονώδη διεργασία, αποτελούν στοιχεία που κάνουν την αθηρωματική πλάκα επιρρεπή σε φαινόμενα ρήξης (34,47). Η εκτίμηση, μέσω υπερηχογραφικής απεικόνισης, των μηχανικών ιδιοτήτων των καρωτιδικών πλακών βασισμένες στην παρεκτόπιση και παραμόρφωση αυτής αποτελεί έναν υπό μελέτη τρόπο αξιολόγησης της αθηρωματικής πλάκας. Η ελαστογραφία της καρωτίδας έχει προταθεί ως μία τεχνική αξιολόγησης ιστικής παραμόρφωσης, εκτιμώντας το μέγεθος και την κατανομή της παραμόρφωσης της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας. Πληθώρα ερευνητικών μελετών την έχουν αναδείξει ως μία μέθοδο που επιτυγχάνει τον χαρακτηρισμό της καρωτιδικής πλάκας αλλά και την κατηγοριοποίησή της με βάση τον κίνδυνο ρήξης (21,54,73,55–59,65–67). Η κατανομή της παραμόρφωσης της πλάκας συσχετίζεται άμεσα με την κατά τόπους σύστασή της ενώ ακόμα και σε μαλακές εστιακές περιοχές της υπολογίζονται υψηλότερες τιμές παραμόρφωσης (53,54,60). Με βάση τα ως άνω, πραγματοποιήθηκε η εν λόγω ανασκόπηση, να ελεγχθούν δηλ. οι δυνατότητες της ελαστογραφίας και να διερευνηθεί η πιθανότητα να εισαχθεί ως άλλη μια μέθοδος εκτίμησης της καρωτιδικής πλάκας και της αστάθειας αυτής.

Όλες οι μελέτες που ασχολήθηκαν με την εφαρμοσιμότητα της ελαστογραφίας στον εντοπισμό των ασταθών πλακών, ανέφεραν ότι είναι δυνατόν η εφαρμογή της ως μέθοδος εκτίμησης και αξιολόγησης των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών. Το τοπίο είναι πιο ξεκάθαρο όσον αφορά τις παραμέτρους της SWE σε σύγκριση με αυτές της strain ελαστογραφίας. Οι παράμετροι της SWE που μελετήθηκαν, YM και SWV κυρίως, έδειξαν αξιοπιστία της μεθόδου και ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μία μέθοδος εκτίμησης της καρωτιδικής πλάκας, με όποια μέθοδο σύγκρισης (κλινικοεργαστηριακή, απεικονιστική, ιστολογική) και αν μελετήθηκαν. Επίσης, κάποιες από τις παραμέτρους (SWV) εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με εργαστηριακούς δείκτες ισχαιμίας, όπως την ομοκυστεϊνη ορού (76), ενώ άλλες έδειξαν ότι μέσω της ARFI ελαστογραφίας μπορεί αξιόπιστα να

υπολογιστεί ακόμα και το πάχος της ινώδους κάψας, με τον περιορισμό, βέβαια, το πάχος αυτής να είναι μεγαλύτερο του 0.5mm (79). Ο περιορισμός οφείλεται στο γεγονός ότι η εν λόγω ερευνητική μελέτη είχε μικρό αριθμό δειγμάτων για πάχος ινώδους κάψας <0.5mm (μεγαλύτερος κίνδυνος ρήξης όσο μικρότερο το πάχος της κάψας). Σημαντική ικανότητα διάκρισης των ασταθών πλακών επέδειξε η ARFI ελαστογραφία, η οποία φαίνεται να μπορεί να διαχωρίζει ακόμα και τα στοιχεία της πλάκας παρόμοιας υφής όπως λιπώδες πυρήνα από ενδοπλακική αιμορραγία (81).

Όσον αφορά την strain ελαστογραφία, η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της με την νευρολογική συμπτωματολογία υποδηλώνει την δυνατότητά της στην αξιολόγηση των καρωτιδικών πλακών σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (65). Επίσης, η αρνητική συσχέτιση των παραμέτρων της strain με την νευρολογική λειτουργία των ασθενών με ισχαιμική συμπεριφορά (66) ενισχύει σημαντικά την άποψη της άμεσης συσχέτισης της ελαστογραφίας με τις νευρολογικές γνωσιακές διαταραχές ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό.

Η σύγκριση των ευρημάτων της strain ελαστογραφίας με τους δείκτες αστάθειας των καρωτιδικών πλακών των απεικονιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν (MRI, CEUS), δείχνει ότι οι ελαστογραφικοί strain δείκτες φαίνονται ικανοί να ανιχνεύσουν τις ασταθείς πλάκες διακρίνοντας εστίες της πλάκας ή ολόκληρες πλάκες με αυξημένες τιμές παραμόρφωσης (68), αύξηση της ετερογένειας της ελαστικότητας τους και αυξημένη αναλογία της μαλακής σύστασης (73). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από την σύγκριση των strain ελαστογραφικών δεικτών με τα ευρήματα σε πλάκες χαρακτηριζόμενες ιστολογικά ως ασταθείς.

Σε αντιδιαστολή με τα προαναφερθέντα έρχονται τα ευρήματα των Cloutier et al. (64) οι οποίοι συμπέραναν ότι οι μέγιστες τιμές των strain δεικτών που μελέτησαν ήταν χαμηλότερες στους συμπτωματικούς παρά στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η εν λόγω μελέτη, όμως, ερεύνησε πλάκες με μικρές εστίες λίπους σε ασθενείς οι οποίοι εξετάστηκαν υπερηχογραφικά 3 εβδομάδες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων επηρεάζοντας τις τιμές των strain δεικτών στους συμπτωματικούς ασθενείς. Επιπλέον, ο Naim et al. (70) ανέφερε χαμηλότερες τιμές strain δεικτών σε πλάκες με λιπώδες πυρήνα σε σύγκριση με αυτές χωρίς λιπώδες πυρήνα. Ωστόσο,

στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε μία μη εμπορικά διαθέσιμη μέθοδος μέτρησης της strain. Επίσης, το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση, όχι μόνο με τις προαναφερθέντες μελέτες, αλλά και με μελέτες που χρησιμοποίησαν τον ενδοαυλικό υπέρηχο ελαστογραφίας (83). Το γεγονός της ετερογένειας της αξιολόγησης των τιμών της strain δημιουργεί κάποιες επιφυλάξεις ως προς την αποδοτικότητα της strain ελαστογραφίας να εκτιμήσει με ημι-ποσοτικό τρόπο την καρωτιδική αθηρωματική πλάκα. Τα παραπάνω αντιφατικά ευρήματα δείχνουν την έλλειψη ομοφωνίας που υπάρχει όσον αφορά την εκτίμηση των καρωτιδικών πλακών με την strain ελαστογραφία.

Επομένως, οι ερευνητικές μελέτες εμφάνισαν ετερογένεια και τα αποτελέσματα ήταν σε κάποια άρθρα αντικρουόμενα (64,70). Μέχρι στιγμής δεν έχουν πιστοποιηθεί όρια τιμών (cut-off values) για την ελαστογραφία καρωτιδικής πλάκας και, έτσι, οι τιμές μεταξύ διαφορετικών κατασκευαστικών εταιρειών των υπερηχογραφικών μηχανημάτων δύναται να είναι διαφορετικές. Επιπρόσθετα, ο αριθμός των ασθενών ήταν διαφορετικός μεταξύ των άρθρων αλλά και μικρός ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ελαστογραφίας στην κλινική πράξη.

Η πραγματοποίηση μεγαλύτερων προοπτικών ελεγχόμενων ερευνητικών μελετών αποτελεί ουσιώδους σημασίας στόχος όπως επίσης και η χρήση της τεχνικής αυτής σε κλινικές μελέτες εκτίμησης αποδοτικότητας νέων φαρμάκων στην μείωση της πλάκας. Μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο follow-up θα μπορέσουν να προσθέσουν περισσότερες πληροφορίες τόσο στην ανάπτυξη της καρωτιδικής πλάκας όσο και στις τιμές της strain και shear wave ελαστογραφίας.

Συμπερασματικά, παρά τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, η μη επεμβατικού τύπου ελαστογραφία διαθέτει πολλά πλεονεκτήματα. Είναι εύκολα προσβάσιμη, ακίνδυνη για τον ασθενή, εύκολη τεχνικά μέθοδος, με υψηλή ευαισθησία και μεγαλύτερη ειδικότητα συγκριτικά με τον συμβατικό υπέρηχο όσον αφορά την διάκριση των ασταθών καρωτιδικών πλακών. Η υπερηχογραφική ελαστογραφία αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο εκτίμησης και αξιολόγησης της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας και φαίνεται δυνατή η εφαρμογή της στην διάκριση των ασταθών καρωτιδικών πλακών σε ασθενείς με ή χωρίς νευρολογική σημειολογία ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Βιβλιογραφία

1. Πρασιανάκης ΙΝ, Κουρκουλής ΣΚ. Εργαστήρια Πειραματικής Αντοχής των Υλικών. Συμμετρία, Εκδόσεις; 1999.
2. Nash WA. Theory and Problems of Strength of Materials. The McGraw-Hill Companies; 1977.
3. Serway RA, John W. Jewett J. Physics for Scientists and Engineers. Vol. 34, Choice Reviews Online. 1997. 34-3910-34-3910 p.
4. Γεωργοσοπούλου ΜΑ. Εγχρωμη Απεικόνιση Doppler - Βασικές Αρχές. Εθνικο Καποδιστριακο Πανεπιστημιο Αθηνών; p. 1-18.
5. Γιαννουκας ΑΔ, Labropoulos Ν. Υπερηχογραφική Διερεύνηση Των Αγγειακών Παθήσεων. 1st ed. Παρισιάνου Α.Ε.; 2013. 328 p.
6. Hertzberg BS, Middleton WD. Ultrasound: The Requisites [Internet]. Third. Elsevier; 2016.
7. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013 May;94(5):487-95.
8. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):169-84.
9. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987-2006.
10. Arinc Ozturk, Joseph R. Grajo, Manish Dhyana, Brian W. Anthony and AES. Principles Of Ultrasound Elastography. *Abdom Radiol*. 2018;43(4):773-85.
11. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical use of ultrasound elastography part 2: Clinical applications. *Ultraschall der Medizin*. 2013;34(3):238-53.
12. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1161-79.
13. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29.
14. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation*. 1990 May;81(5):1575-85.
15. Saijo Y, Steen AFW van der. *Vascular Ultrasound*. 1st ed. Springer Japan; 2003. 328 p.
16. de Korte CL, Schaar JA, Mastik F, Serruys PW, van der Steen AF. Intravascular elastography: from bench to bedside. *J Interv Cardiol*. 2003 Jun;16(3):253-9.
17. Brusseau E, Fromageau J, Rognin NG, Delachartre P, Vray D. Investigating elastic properties of soft biological tissues. *IEEE Eng Med Biol Mag Q Mag Eng Med Biol Soc*. 2002;21(4):86-94.
18. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Tissue velocity imaging of coronary artery by rotating-type intravascular ultrasound. *Ultrasonics*. 2004 Apr;42(1-9):753-7.
19. Perrey C, Braeker G, Bojara W, Lindstaedt M, Holt S, Ermert H. Strain imaging with intravascular ultrasound array scanners: validation with phantom experiments. *Biomed Tech (Berl)*. 2003 May;48(5):135-40.
20. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Boersma E, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*. 2003 Nov;108(21):2636-41.
21. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman HA, Bom N. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation*. 2000 Aug;102(6):617-23.
22. de Korte CL, Siervogel MJ, Mastik F, Strijder C, Schaar JA, Velema E, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. *Circulation*. 2002 Apr;105(14):1627-30.
23. Baldevising RA, de Korte CL, Schaar JA, Mastik F, van der Steen AFW. Finite element modeling and intravascular ultrasound elastography of vulnerable plaques: parameter variation. *Ultrasonics*. 2004 Apr;42(1-9):723-9.
24. Korte CL De, Cespedes EI, Steen AFW Van der, Lancee CT. Image artifacts in intravascular elastography. In: *Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 1996. p. 861-2 vol.2.
25. Korte CL De, Cespedes EI, Steen AFW Van Der. Influence of catheter position on estimated

- strain in intravascular elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1999;46(3):616–25.
26. Ophir J, Cespedes I, Garra B, Ponnekanti H, Huang Y, Maklad N. Elastography: Ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo. *Eur J Ultrasound [Internet]*. 1996;3(1):49–70.
 27. Chang R-F, Fenster A, Kathuria C, Molinari F. *Advances in Diagnostic and Therapeutic Ultrasound Imaging*. Artech; 2008.
 28. Collaborators G 2013 M and C of D. Global, regional, and national age 2013;sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet [Internet]*. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
 29. M. GS, Richard P, Philip G, Sidney S, Valentin F. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations . *Circulation [Internet]*. 1999 Sep 28;100(13):1481–92. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.13.1481>
 30. C. SH, Bleakley CA, E. DR, Valentin F, Seymour G, William I, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis . *Circulation [Internet]*. 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
 31. el-Barghouti N, Nicolaides AN, Tegos T, Geroulakos G. The relative effect of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovascular disease. *Int Angiol*. 1996 Dec;15(4):300–6.
 32. Κατσαμούρης Αστέριος Ν. ΧΝΣ. Αιμοδυναμική των αγγειακών παθήσεων. 1st ed. Athens: Σταμούλη Α.Ε.; 2001. 385 p.
 33. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med [Internet]*. 1999 Jan 14;340(2):115–26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
 34. Finn A V, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Jul;30(7):1282–92.
 35. Didangelos A, Simper D, Monaco C, Mayr M. Proteomics of acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep*. 2009 May;11(3):188–95.
 36. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May;316(22):1371–5.
 37. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*. 1983 Oct;53(4):502–14.
 38. Bharadvaj BK, Mabon RF, Giddens DP. Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part II--laser-Doppler anemometer measurements. *J Biomech*. 1982;15(5):363–78.
 39. Perktold K, Rappitsch G. Mathematical modeling of arterial blood flow and correlation to atherosclerosis. *Technol Heal care Off J Eur Soc Eng Med*. 1995 Dec;3(3):139–51.
 40. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399–406.
 41. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 May;5(5):280–8.
 42. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan;115(4):459–67.
 43. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec;56(24):2006–20.
 44. Lorenz M, Polak J, Kavousi M, Mathiesen E, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Apr 26;379:2053–62.
 45. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988;29(6):676–81.
 46. Mendel T, Popow J, Hier DB, Czlonkowska A. Advanced atherosclerosis of the aortic arch is uncommon in ischemic stroke: an autopsy study. *Neurol Res*. 2002 Jul;24(5):491–4.
 47. Erling F, K. SP, Valentin F. Coronary Plaque Disruption. *Circulation [Internet]*. 1995 Aug 1;92(3):657–71. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.3.657>
 48. Kume S, Hama S, Yamane K, Wada S, Nishida T, Kurisu K. Vulnerable carotid arterial plaque

- causing repeated ischemic stroke can be detected with B-mode ultrasonography as a mobile component: Jellyfish sign. *Neurosurg Rev.* 2010;33(4):419–30.
49. Meairs S, Hennerici M. Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke.* 1999;30(9):1807–13.
 50. Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Kitaguchi M, Kaga S, Sugawara T, Tokuda K, Kaneko S, Kashiwaba T. Sonographic Detection Of Abnormal Plaque Motion Of The Carotid Artery : Its Usefulness In Diagnosing High-Risk Lesions Ranging From Plaque Rupture To Ulcer Formation. *Ultrasound Med Biol.* 2015;1–7.
 51. Chai CK, Akyildiz AC, Speelman L, Gijsen FJH, Oomens CWJ, van Sambeek MRHM, et al. Local axial compressive mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques-characterisation by indentation test and inverse finite element analysis. *J Biomech [Internet].* 2013;46(10):1759–66.
 52. Lee RT, Geoffrey Richardson S, Loree HM, Grodzinsky AJ, Gharib SA, Schoen FJ, et al. Prediction of mechanical properties of human atherosclerotic tissue by high-frequency intravascular ultrasound imaging an in vitro study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1992;12(1):1–5.
 53. De Korte CL, Pasterkamp G, Van Der Steen AFW, Woutman HA, Bom N. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation.* 2000;102(6):617–23.
 54. Hiroshi K, Hideyuki H, Masataka I, Fumiaki T, Yoshiro K. Elasticity Imaging of Atheroma With Transcutaneous Ultrasound. *Circulation [Internet].* 2003 Jun 24;107(24):3018–21.
 55. Korukonda S, Doyle MM. Visualizing the radial and circumferential strain distribution within vessel phantoms using synthetic-aperture ultrasound elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2012 Aug;59(8):1639–53.
 56. Maurice RL, Ohayon J, Frétnigny Y, Bertrand M, Soulez G, Cloutier G. Noninvasive vascular elastography: theoretical framework. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004 Feb;23(2):164–80.
 57. Ribbers H, Lopata RGP, Holewijn S, Pasterkamp G, Blankensteijn JD, de Korte CL. Noninvasive two-dimensional strain imaging of arteries: validation in phantoms and preliminary experience in carotid arteries in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Apr;33(4):530–40.
 58. Shapo BM, Crowe JR, Erkamp R, Emelianov SY, Eberle MJ, O'Donnell M. Strain imaging of coronary arteries with intraluminal ultrasound: experiments on an inhomogeneous phantom. *Ultrason Imaging.* 1996 Jul;18(3):173–91.
 59. Shi H, Mitchell CC, McCormick M, Kliewer MA, Dempsey RJ, Varghese T. Preliminary in vivo atherosclerotic carotid plaque characterization using the accumulated axial strain and relative lateral shift strain indices. *Phys Med Biol [Internet].* 2008;53(22):6377–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/22/008>
 60. Bonnefous O, Brevannes L, Denis E, Sananes JC, Montaudon M, Laurent FH, et al. New noninvasive echographic technique for arterial wall characterization. In: *Radiology. Radiological Soc North Amer 20th And Northampton Sts, Easton, Pa 18042; 1996.* p. 1129.
 61. de Korte CL, Hansen HHG, van der Steen AFW. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface Focus [Internet].* 2011 Aug 6;1(4):565–75. Available from: <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0024>
 62. Box LC, Angiolillo DJ, Suzuki N, Box LA, Jiang J, Guzman L, et al. Heterogeneity of atherosclerotic plaque characteristics in human coronary artery disease: a three-dimensional intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2007 Sep;70(3):349–56.
 63. Tracqui P, Broisat A, Toczek J, Mesnier N, Ohayon J, Riou L. Mapping elasticity moduli of atherosclerotic plaque in situ via atomic force microscopy. *J Struct Biol [Internet].* 2011;174(1):115–23.
 64. Cloutier G, Cardinal MR, Giroux M, Lanthier S, Soulez G, Cloutier G, et al. Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis. *AJR.* 2018;(October):1–9.
 65. Xiao Wang, Daren C. Jackson, Carol C. Mitchell Tv, Stephanie M. Wilbrand, Brandon G. Rocque, Bruce P. Hermann And Rjd. Classification Of Symptomatic And Asymptomatic Patients With And Without Cognitive Decline Using Non-Invasive Carotid Plaque Strain Indices As Biomarkers. *Ultrasound Med Biol.* 2015;1–10.
 66. Xiao Wang, Daren C. Jackson, Tomy Varghese, Carol C. Mitchell, Bruce P. Hermann, Mark A. Kliewer And Rjd. Correlation Of Cognitive Function With Ultrasound Strain Indices In Carotid Plaque. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(1):78–89.

67. Chengwu Huang, Qiong He, Manwei Huang, Lingyun Huang, Xihai Zhao, Chun Yuan And JI. 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 Med Biol.* 2017;1–14.
68. Chengwu Huang, Xiaochang Pan, Qiong He, Manwei Huang, Lingyun Huang, Xihai Zhao, Chun Yuan, Jing Bai And JI. Ultrasound-Based Carotid Elastography For Detection Of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Validated By Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2015;(Naylor 2012):1–13.
69. Cardinal MR, Heusinkveld MHG, Naim C, Soulez G, Cloutier G, Mh RC, et al. Carotid Artery Plaque Vulnerability Assessment Using Noninvasive Ultrasound Elastography: Validation With MRI. *AJR.* 2017;(July):142–51.
70. Naim C, Cloutier G, Mercure E, Destremes F, Qin Z, El-abyad W. Characterisation of carotid plaques with ultrasound elastography : feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2013;2030–41.
71. Liu Z, Member S, Bai Z, Huang C, Huang M, Huang L. Interoperator Reproducibility of Carotid Elastography for Identification of Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2019;66(3):505–16.
72. Hansen HHG, De Borst GJ, Bots ML, Moll FL, Pasterkamp G, De Korte CL. Validation of noninvasive in vivo compound ultrasound strain imaging using histologic plaque vulnerability features. *Stroke.* 2016;47(11):2770–5.
73. Zhang Q, Li C, Zhou M, Liao Y, Huang C, Shi J, et al. Quantification of carotid plaque elasticity and intraplaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound and image registration-based elastography. *Ultrasonics [Internet].* 2015;1–10.
74. Zhe Lou, Jun Yang, Li Tang, Youhe Jin, Jinsong Zhang, Chao Liu QL. Shear Wave Elastography Imaging for the Features of Symptomatic Carotid Plaques A Feasibility Study. *J UltrasoundMed.* 2017;
75. Ramnarine K V, Garrard JW, Kanber B, Nduwayo S, Hartshorne TC, Robinson TG. Shear wave elastography imaging of carotid plaques : feasible , reproducible and of clinical potential Shear wave elastography imaging of carotid plaques : feasible , reproducible and of clinical potential. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;
76. Shang J, Wang W, Feng J, Luo G, Dang Y, Sun J, et al. 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.
77. Marlevi D, Mulvagh SL, Huang R, Demarco JK, Ota H, Iii JH, et al. Combined spatiotemporal and frequency-dependent shear wave elastography enables detection of vulnerable carotid plaques as validated by MRI. *scientificreports.* 2020;1–13.
78. Doherty JR, Ph D, Dahl JJ, Ph D, Kranz PG, Husseini N El, et al. Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Derived Carotid Plaque Stiffness with Spatially Registered MRI Determined Composition. *IEEE Trans Med Imaging.* 2015;0062(c):1–13.
79. Czernuszcwicz TJ, Homeister JW, Caughey MC, Wang Y, Zhu H, Huang BY, et al. Performance of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging for carotid plaque characterization with histologic validation. *J Vasc Surg [Internet].* 2017;
80. J. W. Garrard¹, P.Ummur¹, S. Nduwayo¹, B. Kanber¹, T. C. Hartshorne², K. P. West³, D. Moore³, T. G. Robinson⁴ KVR. Shear Wave Elastography May Be Superior to Greyscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability : A Comparison with Histology Mögliche Überlegenheit der Scherwellen-Elastografie gegenüber dem medianen Grauwert bei der Identifikation der. *Ultraschall Med.* 2015;386–90.
81. Torres G, Member S, Czernuszcwicz TJ, Homeister JW, Melissa C, Huang BY, et al. Delineation of Human Carotid Plaque Features In Vivo by Exploiting Displacement Variance. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2019;PP(c):1.
82. Leo N Di, Soccio LVV De, Lucchetti VFP, Alagna GCG. Multiparametric ultrasound evaluation with CEUS and shear wave elastography for carotid plaque risk stratification. *J Ultrasound [Internet].* 2018;(0123456789).
83. de Korte CL, Carlier SG, Mastik F, Doyley MM, van der Steen AFW, Serruys PW, et al. Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography. Feasibility study in vivo. *Eur Heart J [Internet].* 2002 Mar 1;23(5):405–13.