



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΜΕ ΤΗ
ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ "**

υπό

ΣΠΥΡΙΔΩΝΑ Ν. ΔΕΝΔΙΑ

Ειδικεύομενου Αγγειοχειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων Καθηγητής:

Ανδρέας Μ. Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Ανδρέας Μ. Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας
2. Ιωάννης Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας
3. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Imaging of the carotid plaque with the use of ultrasound elastography

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1 <u>Καρωτιδική Στένωση και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)</u>	7
1.1 Ορισμός ΑΕΕ	7
1.2 Αντιμετώπιση της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων	8
1.3 Σχέση οφελους κινδύνου ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας	11
2 <u>Αθηρωματική Πλάκα</u>	12
2.1 Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας	12
2.2 Ευάλωτη Πλάκα	13
2.3 Ηχογένεια αθηρωματικής πλάκας-Ταξινόμηση κατά Geroulakos	15
2.4 Ταξινόμηση αθηρωματικής πλάκας κατά ΑΗΑ	15
3 <u>Ελαστογραφία</u>	17
3.1 Γενικά στοιχεία	17
3.2 Ελαστογραφία τάσης – Strain Imaging	18
3.3 Ελαστογραφία εγκάρσιων κυμάτων – Shear Wave Elastography	19
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
<u>Ελαστογραφία στην Αθηρωματική Πλάκα της Καρωτίδας</u>	21
1. Εισαγωγή	21
2. Σκοπός	21
3. Μεθοδολογία	21
4. Αποτελέσματα	23
5. Συζήτηση	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	40

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΕΝΔΙΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΘΕΜΑ:

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ

Εισαγωγή: Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και η καρωτιδική αθηρωματική πλάκα και η επακόλουθη καρωτιδική στένωση είναι ένα από τα κυριότερα αίτια των εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική στένωση το όφελος από την επεμβατική αντιμετώπιση της έχει μελετηθεί και αποδειχθεί, ενώ σε ασυμπτωματικές καρωτιδικές στενώσεις ο βαθμός της στένωσης δεν επαρκεί ως κριτήριο. Η υπερηχογραφική ελαστογραφία στην καρωτιδική πλάκα πληροί τις προδιαγραφές για να παρέχει πληροφορίες για ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες

Μέθοδος: Στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τα ΑΕΕ, την καρωτιδική στένωση, τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της, καθώς και δεδομένα σχετικά με την αθηρογένεση και την ευάλωτη αθηρωματική πλάκα. Επίσης, πραγματοποιείται μια σύντομη περιγραφή της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας. Στη συνέχεια, στο ειδικό μέρος πραγματοποιείται βιβλιογραφική ανασκόπηση με θέμα την ελαστογραφία της καρωτιδικής πλάκας, καθώς και μετανάλυση των μελετών εκείνων, των οποίων τα δεδομένα επέτρεπαν την ομαδοποίηση τους .

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν στη βιβλιογραφία και συμπεριλήφθηκαν 24 μελέτες, που εφάρμοσαν την ελαστογραφία σε in vivo καρωτίδες και συνέκριναν τη μέθοδο αυτή με άλλες μεθόδους με σκοπό την απόδειξη της χρησιμότητας της. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αξία της ελαστογραφίας για την απεικόνιση χαρακτηριστικών της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας, τα οποία την καθιστούν υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ. Η μετανάλυση περιλαμβάνει 4 μελέτες, τα δεδομένα των οποίων μπορούσαν να ομαδοποιηθούν και τα αποτελέσματα της ισχυροποιούν την υπόθεση, ότι οι καρωτιδικές πλάκες σε συμπτωματικούς ασθενείς είναι πιο ελαστικές από εκείνες των ασυμπτωματικών ασθενών.

Συμπέρασμα: Η ελαστογραφία είναι μια μέθοδος, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην αθηρωματική νόσο των καρωτίδων. Τόσο η strain όσο και η shear wave ελαστογραφία μπορούν να διακρίνουν ανάμεσα σε σταθερές και ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες, με τη διαφορά ότι η δεύτερη είναι ικανή να προσφέρει και ποσοτικές μετρήσεις.

Λέξεις-Κλειδιά : υπερηχογραφική, ελαστογραφία, καρωτίδα

ABSTRACT

Bachelor's Thesis

Spyridon Dendias

Theme:

Imaging of the carotid plaque with the use of ultrasound elastography

Introduction: Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide and the carotid plaque and the consequential carotid stenosis are common causes of stroke. In patients with symptomatic carotid stenosis the benefit from surgical treatment has been studied and proven, whereas in asymptomatic cases the degree of stenosis alone is not enough to decide the optimal course of treatment. Ultrasound elastography of the carotid plaque meets all the conditions of a method capable to provide useful information on vulnerable carotid plaques.

Methods: Presented in this paper, are general information about stroke, carotid stenosis and its therapeutical options, as well as information about atherogenesis and the vulnerable plaque. Moreover, a brief overview of ultrasound elastography, its physical quantities and its different types are performed. Following the aforementioned is a systematic review of carotid elastography-themed studies, as well as a metanalysis containing these studies, the data of which could be grouped together.

Results: 24 studies were found and included in the systematic review. In these studies carotid ultrasound elastography was used in vivo and was compared with other methods to prove its value. The results confirm the method's usefulness in finding characteristics of the carotid plaque, which characterize it as vulnerable. Additionally, the metanalysis, consisting of 4 studies, whose data were similar enough to be grouped together, strengthens the hypothesis, that vulnerable carotid plaques are more elastic.

Conclusions: The results confirm the value of ultrasound elastography, strain and shear wave, in detecting the carotid plaques, which have higher probability to cause a stroke.

Keywords: elastography, ultrasound, carotid

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως 13,7 εκατομμύρια άνθρωποι βιώνουν εγκεφαλικό επεισόδιο κάθε χρόνο, γεγονός που το καθιστά την δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και αναπηρίας [1]. Περίπου το 80% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ισχαιμικά και το 10% - 20% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων προκαλούνται μετά από ρήξη αθηροσκληρωτικής καρωτιδικής πλάκας [1-2]. Για να μειωθεί ο (επαναλαμβανόμενος) κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, πραγματοποιείται ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (CEA) ή τοποθέτηση καρωτιδικού stent (CAS). Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που θα ωφεληθούν από αυτές τις επεμβάσεις βασίζονται κυρίως στην παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων, τον εντοπισμό στένωσης καρωτίδας > 70% με υπερηχογράφημα ή υπολογιστική τομογραφία αγγειογραφία (CTA), την ηλικία και τη συννοσηρότητα [3]. Ωστόσο, αυτή η επιλογή με βάση το βαθμό στένωσης δεν είναι τέλεια, διότι, για ασυμπτωματικές στενώσεις >70%, κατά μέσο όρο αποτρέπεται μόνο ένα εγκεφαλικό επεισόδιο για κάθε έξι ασθενείς που υποβάλλονται σε CEA. Αυτό είναι σημαντικό γιατί είναι μια μάλλον επικίνδυνη διαδικασία δεδομένου του περιεγχειρητικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου 3% - 8% [3]. Η υπερηχογραφική ελαστογραφία είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την απεικόνιση των μηχανικών ιδιοτήτων της καρωτιδικής πλάκας και την ανίχνευση των πλακών εκείνων, οι οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχει ανάγκη για αξιολόγηση της ελαστογραφίας και της ικανότητας της μεθόδου αυτής να παρέχει πληροφορίες χρήσιμες για τη διάκριση μεταξύ ευάλωτων και σταθερών πλακών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Καρωτιδική Νόσος και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Η καρωτιδική νόσος είναι μια νοσολογική οντότητα που οφείλεται στον προοδευτικό σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στο εξωκράνιο τμήμα των καρωτίδων και έχει ως αποτέλεσμα την στένωση ή και την απόφραξη τμήματος των εν λόγω αρτηριών. Η νόσος αφορά συνηθέστερα τον καρωτιδικό διχασμό, δηλαδή το σημείο μετάπτωσης της κοινής καρωτίδας σε έσω και έξω καρωτίδα, καθώς και το εγγύς τμήμα της έσω καρωτίδας. Η καρωτιδική νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να βρεθεί ως τυχαίο εύρημα ή να εντοπιστεί και να ενοχοποιηθεί ως υποκείμενο αίτιο στο πλαίσιο διερεύνησης ενός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην Ευρώπη συμβαίνουν 1.4 εκατομμύρια εγκεφαλικά επεισόδια ετησίως και είναι το αίτιο θανάτου 1.1 εκατομμυρίων ασθενών κάθε χρόνο [4,5]. Στην Ελλάδα συμβαίνουν 261-319 αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα ανα 100.000 κατοίκους το χρόνο [6].

Ορισμός εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η εστιακή ή πλήρης απώλεια νευρολογικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή οδηγεί στο θάνατο, και οφείλεται σε αγγειακά αίτια. Ένα συμβάν που πληροί τις παραπάνω προϋποθέσεις αλλά έχει διάρκεια μικρότερη από 24 ώρες, αποτελεί ένα Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΤΙΑ). Η αμερικανική καρδιολογική εταιρία (AHA) πρότεινε έναν αναθεωρημένο ορισμό για τα εγκεφαλικά επεισόδια απορρίπτοντας το χρονικό διάστημα των 24 ωρών ως την ειδοποιό διαφορά, μιας και μόνιμη ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη είναι δυνατόν να εγκατασταθεί και σε διάστημα μικρότερο των 24 ωρών. Ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο με βάση την AHA ορίζεται "ένα σύντομο επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας που είναι αποτέλεσμα εστιακής προσωρινής εγκεφαλικής ισχαιμίας, η οποία δεν οφείλεται σε οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο". Ως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται "το επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας, το οποίο προκαλείται από εστιακό εγκεφαλικό ή αμφιβληστροειδικό έμφρακτο, όπου ως έμφρακτο ορίζεται ο εγκεφαλικός ή αμφιβληστροειδικός κυτταρικός θάνατος οφειλόμενος σε ισχαιμία, που αποτυπώνεται σε νευροιστολογικά, νευροαπεικονιστικά ή/και κλινικά ευρήματα μόνιμης βλάβης [7,8]. Περίπου 10-15% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων έχουν ως αίτιο τον αθηροεμβολισμό από μια έως τότε ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση μεγαλύτερη από 50%. [9]

Αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων

Το κύριο κριτήριο για την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης στην καρωτιδική νόσο είναι ο βαθμός στένωσης [10]. Η αρχική εκτίμηση του βαθμού στένωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με υπερηχογράφημα duplex, συνδυάζοντας τη B-mode απεικόνιση με ανάλυση κυματομορφής, χρησιμοποιώντας παλμικό κύμα Doppler [11] είτε με Αξονική ή Μαγνητική Αγγειογραφία.

Οι πολυκεντρικές μελέτες European Carotid Surgery Trial (ESCT)[12] και North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)[13] πρότειναν δυο διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης του βαθμού στένωσης του αυλού της έσω καρωτίδας βασιζόμενες σε αγγειογραφία των καρωτίδων. Οι μέθοδοι που πρότειναν οι δυο μελέτες για τον υπολογισμό της καρωτιδικής στένωσης διαφέρουν και παρουσιάζονται σχηματικά στην εικόνα 1. Παρότι και οι δυο χρησιμοποιούν ως αριθμητή το σημείο μέγιστης στένωσης, η μεν ECST προτείνει μια μέθοδο υπολογισμού της υποθετικής φυσιολογικής διαμέτρου της έσω καρωτίδας στο σημείο της μέγιστης στένωσης (E), ενώ η NASCET τοποθετεί στον παρονομαστή τη διάμετρο της έσω καρωτίδας σε περιφερικότερο σημείο της στένωσης, όπου τα τοιχώματα της καρωτίδας είναι σχεδόν παράλληλα (D).

Method used in NASCET and VA309

$$(1-N/D) \times 100 = \% \text{ stenosis}$$

eg, N=2.5

D=5.0

$$(1-2.5/5.0) \times 100 = 50\%$$

Method used in ECST

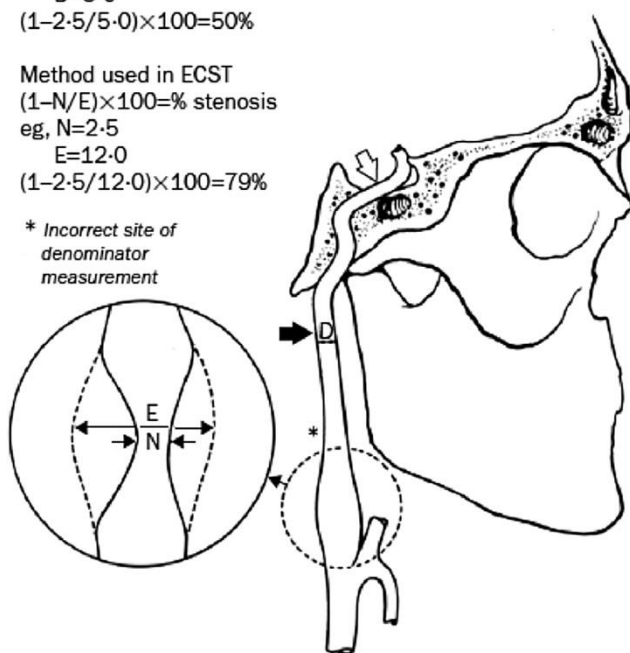
$$(1-N/E) \times 100 = \% \text{ stenosis}$$

eg, N=2.5

E=12.0

$$(1-2.5/12.0) \times 100 = 79\%$$

* Incorrect site of denominator measurement



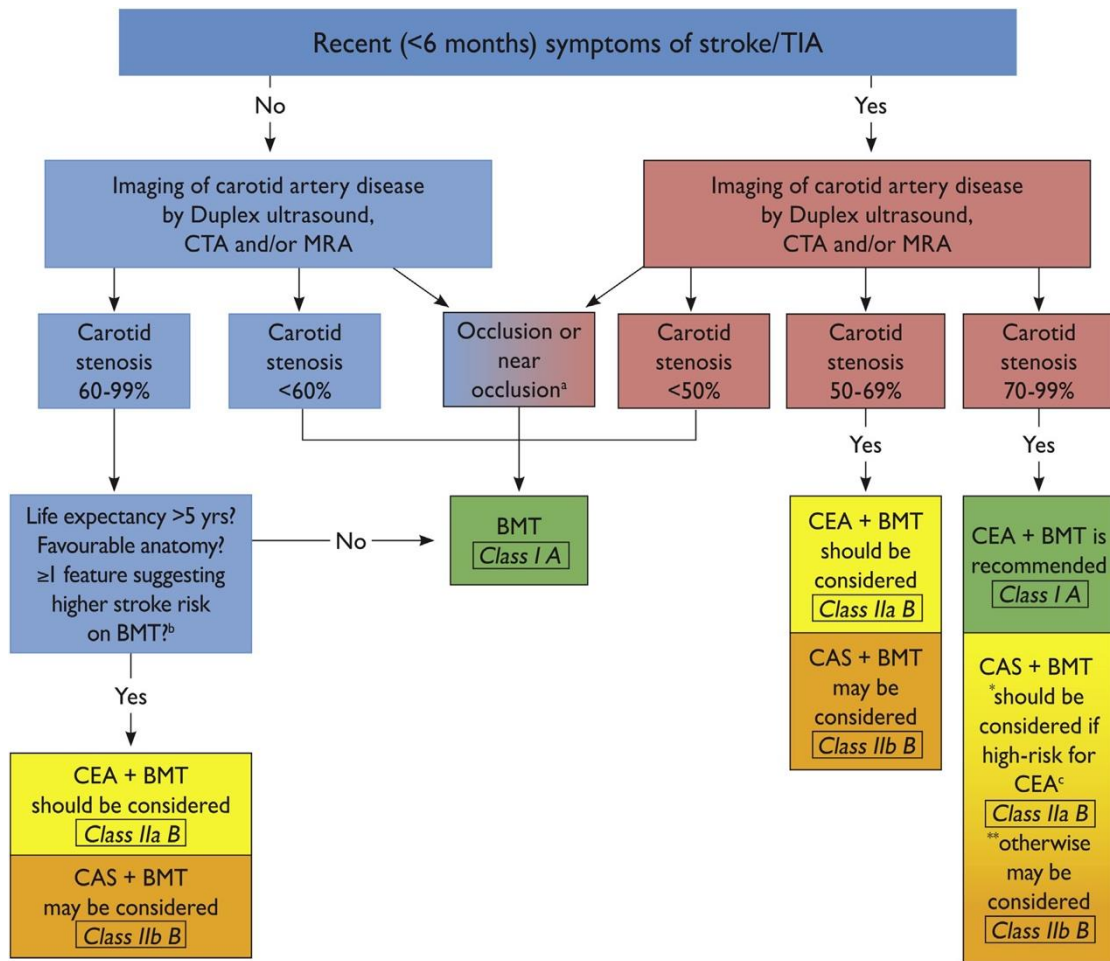
Εικόνα 1

Rothwell PM et al.(14) Υπολογισμός καρωτιδικής στένωσης κατά ESCT και NASCET

Ανάλογα με τη μέθοδο υπολογισμού, ο βαθμός στένωσης υπολογίζεται διαφορετικά. Για παράδειγμα μια στένωση 50% κατά NASCET αντιστοιχεί σε στένωση 75% κατά

ECST και μια στένωση 70% σε 85% αντίστοιχα [14]. Στις οδηγίες που αναφέρονται κάτωθι οι βαθμοί στένωσης αναφέρονται σε μετρήσεις κατά NASCET.

Οι ασθενείς χωρίζονται σε δυο κατηγορίες με βάση την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων [10]. Ασθενείς με πρόσφατο (διάστημα μικρότερο από έξι μήνες) Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΤΙΑ) θεωρούνται συμπτωματικοί και έχουν σχετική ένδειξη για ενδαρτηρεκτομή (CEA) ή τοποθέτηση stent (CAS) για στένωση 50-69% (IIa/B και IIb/B αντίστοιχα) σε συνδυασμό με την χορήγηση Βέλτιστης Φαρμακευτικής Αγωγής (BMT). Ασθενείς με στένωση καρωτίδας 70-99 % έχουν ισχυρή ένδειξη να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (Ia), ενώ για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό ρίσκο εάν υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή, υπάρχει ένδειξη για τοποθέτηση καρωτιδικού stent (IIa/B) . Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση 60-99% για να έχουν ένδειξη να χειρουργηθούν χρειάζεται να έχουν προσδόκιμο ζωής περισσότερο από 5 έτη, η ανατομία τους να μην αυξάνει τον περιεγχειρητικό κίνδυνο και να έχουν τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό που να προδιαθέτει σε υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο υπό φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν πληρούν τα παραπάνω τότε εμπίπτουν στην κατηγορία των ασθενών που έχουν ένδειξη μόνο για χορήγηση της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής. Σε αυτήν την κατηγορία βρίσκονται επίσης οι εξής κατηγορίες ασθενών : α) Ασυμπτωματικοί με στένωση καρωτίδας μικρότερη του 60%, β) ασθενείς των οποίων η καρωτίδα είναι πλήρως ή σχεδόν εξ'ολοκλήρου αποφραγμένη και γ) συμπτωματικοί ασθενείς με στένωση καρωτίδας μικρότερη του 50%. Παρακάτω ο αλγόριθμος σε σχηματική απεικόνιση:



Εικόνα 2 AR Naylor et al (10) Σχηματική απεικόνιση αντιμετώπισης καρωτιδικής στένωσης

Βέλτιστη Φαρμακευτική Αγωγή (Best Medical Treatment)

Η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή βασίζεται στην μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο των καρωτιδίων. Η μείωση των παραγόντων κινδύνου είναι εξίσου σημαντική με την οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή. Διακοπή καπνίσματος, φυσική άσκηση και υγιεινή διαίτα με σκοπό τη μείωση βάρους είναι μέτρα με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη πρόληψη της νόσου [10,15-18]. Συνιστάται επίσης η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-325 mg) καθημερινά είναι η θεραπεία εκλογής για πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη χορηγείται κλοπιδογρέλη 75 mg καθημερινώς. Με σκοπό τη μείωση της ldl σε επίπεδα κάτω από τα 70 mg/dl ή με βάση άλλες έρευνες τη μείωση της κατά 50 % χορηγείται επίσης ημερησίως στατίνη (40-80 mg ατορβαστατίνης ή 20-40 mg ροσουβαστατίνης). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης και εν συνεχεία της πίεσης και του καρωτιδικού παλμού έχει ως αποτέλεσμα την μείωση και του ρυθμού αύξησης της πάχυνσης του έσω μέσου χιτώνα. Για το σκοπό αυτό χορηγείται αντιπερτασική αγωγή με ΑΠ στόχο <140/90 mm Hg. Έχει αποδειχτεί ότι ως αντιπερτασική αγωγή οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μειώνουν πιο αποτελεσματικά την πρόοδο της πάχυνσης του έσω μέσου χιτώνα σε σύγκριση με τα

διουρητικά, τους β-αναστολείς και τους A-MEA [19]. Τέλος ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη χρειάζεται να υποβάλλονται σε αυστηρό έλεγχο των επιπέδων σακχάρου και επιπροσθέτως μειώνεται η τελοδιαστολική αρτηριακή πίεση-στόχος στα 85 mm Hg [10].

Σχέση οφέλους-κινδύνου ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας

Η ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς έχει μελετηθεί από δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, την ACAS και την ACST [20,21]. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στα πέντε χρόνια της τάξης 5.9% και 5.4% για εγκεφαλικό επεισόδιο ομόπλευρα και οποιασδήποτε εντόπισης αντίστοιχα (5.1% και 6.4% μετά από ενδαρτηρεκτομή σε σύγκριση με 11.0% και 11.8% χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου). Οι παλαιότερες όμως αυτές έρευνες υπερεκτίμησαν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω των ξεπερασμένων πλέον δεδομένων στην φαρμακευτική αντιμετώπιση [22]. Η αρτηριακή υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία απαιτούν με τα σημερινά δεδομένα νωρίτερα παρέμβαση είτε αυτή είναι φαρμακευτική είτε σύσταση για αλλαγή των καθημερινών συνηθειών, οι αντιυπερτασικοί παράγοντες και οι στατίνες είναι πιο αποτελεσματικοί και ολοένα και περισσότεροι άνθρωποι απέχουν από το κάπνισμα. Τα παραπάνω έχουν οδηγήσει στη μείωση του κινδύνου για ομόπλευρο εγκεφαλικό επεισόδιο οφειλόμενο σε καρωτιδική πλάκα σε 1% ανά έτος [108], καθιστώντας την επιλογή της ενδαρτηρεκτομής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ως εκ νέου αντικείμενο συζήτησης το οποίο χρήζει μελέτης και εύρεσης νέων μεθόδων αξιολόγησης του κινδύνου των ασθενών αυτών να υποστούν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο υπολογισμός κινδύνου ΑΕΕ, βασιζόμενος εξ'ολοκλήρου στο βαθμό στένωσης δεν προσφέρει εξατομικευμένες πληροφορίες για τον κίνδυνο κάθε ασθενούς με καρωτιδική στένωση για ΑΕΕ. Ως αποτέλεσμα, μελέτες έχουν υπολογίσει ότι μόνο το 10-12% των ασυμπτωματικών ασθενών θα εμφανίσουν συμπτωματικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε διάστημα 5 ετών και ότι στην κατηγορία των ασυμπτωματικών ασθενών απαιτούνται 19 επεμβάσεις για να αποτραπεί ένα ΑΕΕ [20].

Υπάρχει ανάγκη για πιο εξατομικευμένες τεχνικές για τον υπολογισμό του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση με σκοπό την επιλογή της ιδανικής μεθόδου αντιμετώπισης της νόσου ανά ασθενή.

ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πολυπαραγοντική, συστηματική νόσος που προκαλεί πληθώρα επιπλοκών όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια και στεφανιαία νόσο [23]. Η ρήξη αθηρωματικών πλακών και τα επακόλουθα οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [24,25]. Η αθηροσκληρωτική νόσος εμφανίζει ετερογένεια στους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αυτήν με κύριο έναυσμα την υπερχοληστερολαιμία μαζί με έναν αριθμό άλλων παραγόντων όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η παχυσαρκία μεταξύ άλλων [26]. Ένας από τους κυριότερους λόγους της ευρείας κατανομής της αθηροσκλήρωσης είναι η κατά κανόνα αθόρυβη εξέλιξη της έως ότου φθάσει σε προχωρημένα στάδια.

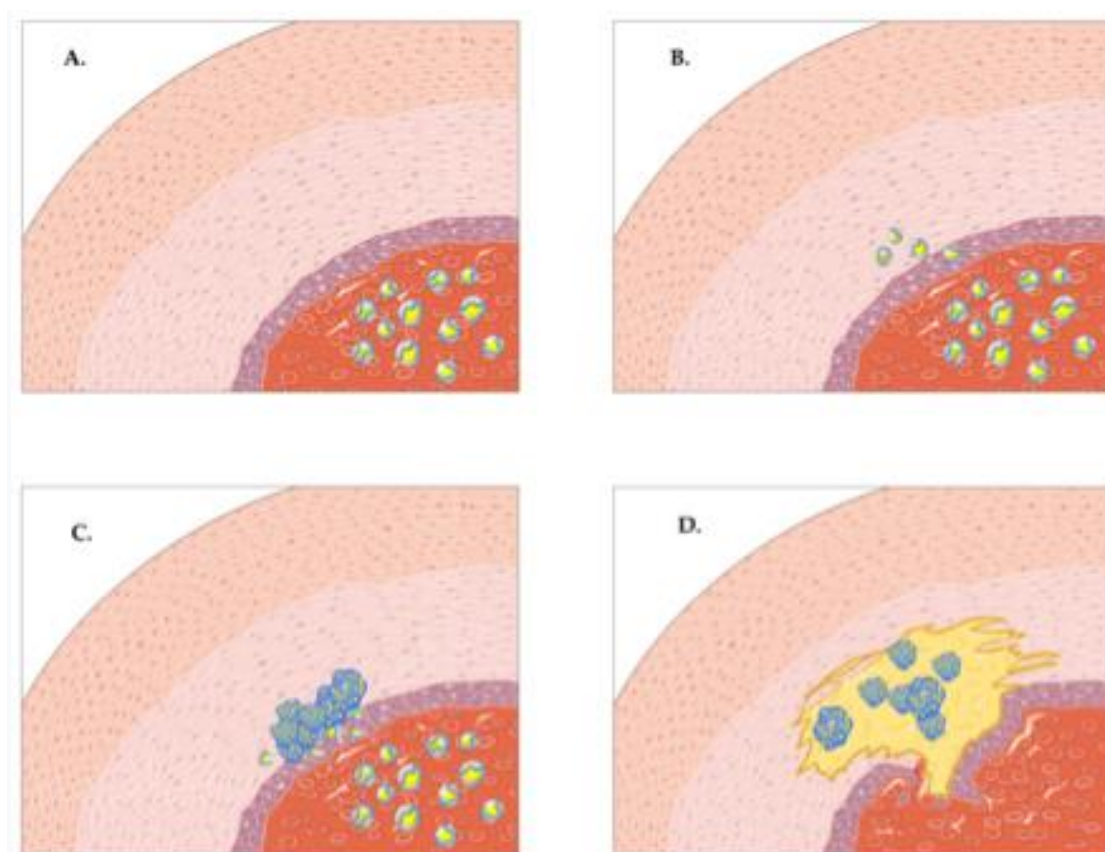
Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην πρωτογενή πρόληψη και τις θεραπευτικές επιλογές η επίπτωση της νόσου συνεχίζει να αυξάνεται [24,26,27]. Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος που τροφοδοτείται από λιπίδια [28] και που η αθηρωματική πλάκα θεωρείται το σήμα κατατεθέν των βλαβών της αθηροσκλήρωσης [26,28]. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της πλάκας, όπου οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής είναι οι βασικοί συντελεστές της θρομβογένεσης της πλάκας [29–31]. Ωστόσο, ο μηχανισμός ρήξης και θρόμβωσης της πλάκας αποτελείται από πολύπλοκες δυναμικές κυτταρικές διαδικασίες [32]. Αυτός ο μηχανισμός περιλαμβάνει διάφορα στάδια κυτταρικής τροποποίησης, ενεργοποίησης και δυσλειτουργίας [33]. Οι γνώσεις μας για τη βιολογία της πλάκας διευρύνονται συνεχώς.

Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας

Η αθηροσκλήρωση συνήθως αναπτύσσεται σε αγγεία που εμφανίζουν χαμηλή διατμηματική τάση με μεταβαλλόμενη ροή αίματος - π.χ. σημεία διακλάδωσης όπως ο καρωτιδικός διχασμός [29,30]. Συγκεκριμένα στην περίπτωση των καρωτίδων, η στρωτή αιματική ροή εντός της κοινής καρωτίδας διαταράσσεται στο σημείο του καρωτιδικού διχασμού. Ως αποτέλεσμα αυτού, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το μεγαλύτερο τμήμα της αθηρωματικής πλάκας εντοπίζεται στο έξω τοίχωμα του εγγύς τμήματος της έσω καρωτίδας, στο σημείο με τη χαμηλότερη τοιχωματική τάση [34].

Σε υγιή άτομα, η ισορροπία μεταξύ της κυκλοφορούμενης χοληστερόλης και της ενδοκυτταρικής-ενδοθηλιακής χοληστερόλης εξασφαλίζει την ομοίωση της LDL χοληστερόλης (Low Density Lipoprotein). Επί αυξημένων επιπέδων της κυκλοφορούσας LDL χοληστερόλης, σε ευένδωτα σημεία όπως ο καρωτιδικός διχασμός τροποποιείται η ενδοθηλιακή διαπερατότητα και η LDL μεταναστεύει στο αρτηριακό τοίχωμα [35] (εικόνα 3. Α και Β). Η LDL οξειδώνεται προς OX-LDL και ενεργοποιεί μέσω του αντιγονικού της χαρακτήρα τα T-λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στην περιοχή. Ως αποτέλεσμα, μακροφάγα καταφθάνουν και

φαγοκυτταρώνουν την OX-LDL σχηματίζοντας αφρώδη μακροφάγα [35-37] (εικόνα 2.C). Η αυξημένη συγκέντρωση LDL στην αιματική κυκλοφορία και η αυξημένη κατανάλωση της από τα μακροφάγα οδηγεί στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν υπό την καθοδήγηση προφλεγμονώδων κυτοκινών και οδηγούν στο σχηματισμό της ινώδους κάψας της πλάκας [35,36](εικόνα 2.D).



Εικόνα 3 Cismaru et al. 2021 [40] Στάδια σχηματισμού αφρώδων μακροφάγων

ΕΥΑΛΩΤΗ ΠΛΑΚΑ

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ενοχοποιείται ως ο κύριος μηχανισμός που ευθύνεται για εμφράγματα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά επεισόδια [24]. Η ορολογία για την περιγραφή της ευάλωτης πλάκας έχει πρόσφατα σχετικά τυποποιηθεί [28,41]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία χρησιμοποιεί συχνά αυτόν τον όρο για να περιγράψει μια πλάκα που είναι πιθανό να ραγεί, οδηγώντας σε εμβολισμό ή θρόμβωση [42]. Πιστεύεται ότι οι όροι «υψηλού κινδύνου» και «επιρρεπής σε θρόμβωση» χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό ως συνώνυμα για να περιγράψουν μια «ευάλωτη πλάκα» [43]. Οι αναδρομικές μελέτες πλακών από νεκροψίες διατυπώνουν την άποψη ότι υπάρχουν διάφορες ιστολογικές κατηγορίες ευάλωτης πλάκας [44]. Οι λεγόμενες ευάλωτες πλάκες αναγνωρίστηκαν αρχικά ως μη αποφρακτικές και σιωπηλές βλάβες των στεφανιαίων που ξαφνικά γίνονται αποφρακτικές και συμπτωματικές [45]. Ο συνδυασμός μιας λεπτής ινώδους κάψας και ενός πυρήνα πλούσιου σε λιπίδια είναι γνωστός ως ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα

(thin cap fibroatheroma ή TCFA), ένα χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας . Η φλεγμονώδης TCFA είναι η πιο κοινή μορφή της λεγόμενης ευάλωτης πλάκας. [44,46].

Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη βλάβη στη διαδικασία σχηματισμού της ευάλωτης πλάκας είναι η πάχυνση του έσω χιτώνα. Η πάχυνση αυτή χαρακτηρίζεται από τα εναπομείναντα λεία μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώνα μέσα σε μια εξωκυττάρια δομή αποτελούμενη από πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο τύπου III και λιπίδια [44,47]. Προοδευτικά, εμφανίζεται το αθήρωμα με ινώδη κάψα (fibrous cap atheroma), το οποίο θεωρείται το πρώτο στάδιο στην προχωρημένη αθηροσκλήρωση. Το χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι η παρουσία νεκρωτικού πυρήνα από αποπτωτικά κύτταρα, ο οποίος περιστοιχίζεται από ινώδη ιστό η αλλιώς την ινώδη κάψα [44]. Η βλάβη αυτή θεωρείται κομβικής σημασίας στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, επειδή μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική στένωση, ενδοπλακική αιμορραγία (IPH), θρόμβωση και ασβεστοποίηση.

Η παρουσία φλεγμονωδών μακροφάγων, ενδοπλακικής αιμορραγίας, λεπτής ινώδους κάψας, ελκωτικής επιφάνειας και τοιχωματικών θρόμβων σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ [48-50]. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει η πυκνότητα του νεοαγγειακού δικτύου εντός της αθηρωματικής πλάκας [51]. Αυτά το δίκτυο νεοαγγείωσης πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία επιπλοκών στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, καθώς στο σημείο αυτό είναι πιο πιθανό να προκληθεί ενδοπλακική αιμορραγία ή φλεγμονή και μπορεί κατά συνέπεια να οδηγήσει σε απώλεια της σταθερότητας της πλάκας. Ο βαθμός της «ωριμότητάς» της νεοαγγειογένεσης είναι ανάλογος με τη μείωση της σταθερότητας της πλάκας καθώς τα αγγεία αυτά είναι πιο ευαίσθητα σε βλάβες, και ως εκ τούτου σε εξαγγείωση αίματος εντός της αθηρωματικής πλάκα, σε σχηματισμό μικροθρομβών και απότομη αύξηση του μεγέθους της πλάκας [51,53]. Η πλάκα μετατρέπεται από σταθερή πλάκα σε πλάκα με αθηρωματική πλάκα με λεπτή ινώδη κάψα/ αθηρωματική πλάκα με λεπτή κάψα (Thin Fibrous Cap Atheroma ή TFCA/thin cap atheromatic plaque ή TCAP) και τέλος σε ασταθή ή ευάλωτη πλάκα [54,55] . Το πάχος της ινώδους κάψας αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό για την ανίχνευση της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας με δυο μελέτες να προτείνουν ως τιμή cut-off τα 165μm (με παρουσία μακροφάγων) και 200μm αντίστοιχα [56,57]. Η ρήξη της καρωτιδικής πλάκας με επακόλουθο σχηματισμό ελκωτικής επιφάνειας θεωρείται ως ο κυριότερος μηχανισμός, που οδηγεί σε σχηματισμό τοιχωματικού θρόμβου και ακολούθως, εμβολισμό και ΑΕΕ [58,59].

Συμπερασματικά, είναι χρήσιμο να προσδιοριστεί σωστά η αστάθεια της πλάκας μέσα στις καρωτιδικές αρτηρίες, αξιολογώντας παραμέτρους και φαινόμενα που σηματοδοτούν έναν καταρράκτη επιπλοκών, οι οποίες τελικά οδηγούν σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αξιολόγηση της αθηρωματικής πλάκας θα πρέπει στη συνέχεια να περιλαμβάνει: πάχος ινώδους κάψας, μέγεθος του λιπώδους νεκρωτικού πυρήνα, ανίχνευση της νεοαγγείωσης της πλάκας, προσδιορισμός της αναδιαμόρφωσης (remodelling) της πλάκας και ανίχνευση βλάβης στην ινώδη κάψα ή κίνδυνος εμφάνισής της.

ΗΧΟΓΕΝΕΙΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο b-mode υπέρηχος παρέχει τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας με βάση την ηχογένεια της. Παρακάτω περιγράφεται συνοπτικά η ταξινόμηση που περιεγράφηκε αρχικά από τους Steffen et al. και τροποποιήθηκε από τους Geroulakos et. al [60,61].

1. Ομοιόμορφα υποηχογενείς πλάκες. Μια λεπτή ηχογενής κάψα στα όρια της πλάκας, όπως είχαν προτείνει οι Steffen et al. δεν αποτελεί κριτήριο για την ταξινόμηση. Η διάγνωση της στένωσης θα μπορούσε να γίνει με βάση την κυματομορφή υψηλής ταχύτητας στο υπερηχογράφημα.
2. Κυρίως υποηχογενείς πλάκες με την περιοχή, που καταλαμβάνουν οι υπερηχογενείς βλάβες να είναι <50%.
3. Κυρίως υπερηχογενείς πλάκες με την περιοχή, που καταλαμβάνουν οι υποηχογενείς βλάβες να είναι <50%
4. Ομοιόμορφα υπερηχογενείς πλάκες .
5. Πλάκες που δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν λόγω της μεγάλης ασβεστοποίησης της πλάκας και των ακουστικών σκιών.[60,61]

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΤΑ ΑΗΑ

Παρακάτω αποτυπώνεται σε μορφή πίνακα η ταξινόμηση τη αθηρωματικής πλάκας κατά την αμερικανική εταιρεία καρδιολογίας. Οι τύποι I-III αντιπροσωπεύουν πρώιμες φάσεις στο σχηματισμό της πλάκας, οι τύποι IV και V εμφανίζουν μορφολογία πρώιμης φάσης ευάλωτης πλάκας και ο τύπος VI περιλαμβάνει τα κατεξοχήν χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας. Τέλος, οι τύποι VII και VIII αντιπροσωπεύουν σταθερές ινωτικές/ασβεστοποιημένες πλάκες με χαμηλό κίνδυνο εμβολισμού [106]

<u>ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ ΑΗΑ</u>	<u>ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΙΑ MRI</u>
<p>ΤΥΠΟΣ I : ΒΛΑΒΗ ΠΡΩΙΜΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΜΕ ΑΦΡΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ</p> <p>ΤΥΠΟΣ II : ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΣΤΡΩΜΑΤΑ ΑΦΡΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ I-II : ΠΑΧΟΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΟΡΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ, ΧΩΡΙΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ</p>
<p>ΤΥΠΟΣ III: ΠΡΟΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ ΜΕ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΛΙΠΟΥΣ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ III: ΔΙΑΧΥΤΗ ΠΑΧΥΝΣΗ ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑ Η ΕΚΚΕΝΤΡΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΠΛΑΚΑΣ ΧΩΡΙΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ</p>
<p>ΤΥΠΟΣ IV: ΑΘΗΡΩΜΑ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΠΥΡΗΝΑ</p> <p>ΤΥΠΟΣ V: ΙΝΟΑΘΗΡΩΜΑ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ IV-V: ΠΛΑΚΑ ΜΕ ΛΙΠΩΔΗ Η ΝΕΚΡΩΤΙΚΟ ΠΥΡΗΝΑ ΠΕΡΙΣΤΟΙΧΙΖΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΙΝΩΔΗ ΙΣΤΟ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ</p>
<p>ΤΥΠΟΣ VI: ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΠΛΑΚΑ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΛΛΕΙΜΑΤΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ Ή ΘΡΟΜΒΟΥ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ VI: ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΠΛΑΚΑ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΛΛΕΙΜΑΤΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ Ή ΘΡΟΜΒΟΥ</p>
<p>ΤΥΠΟΣ VII : ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΛΑΚΑ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ VII : ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΛΑΚΑ</p>
<p>ΤΥΠΟΣ VIII : ΙΝΩΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ ΧΩΡΙΣ ΛΙΠΩΔΗ ΠΥΡΗΝΑ</p>	<p>ΤΥΠΟΣ VIII : ΙΝΩΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ ΧΩΡΙΣ ΛΙΠΩΔΗ ΠΥΡΗΝΑ ΜΕ ΠΙΘΑΝΩΣ ΜΙΚΡΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ</p>

ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

Γενικά Στοιχεία

Η ελαστογραφία είναι μια απεικονιστική μέθοδος ευαίσθητη στην ακαμψία των ιστών που περιεγράφηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1990 [62]. Η περαιτέρω ανάπτυξη και βελτίωση της μεθόδου τα τελευταία χρόνια επέτρεψε όχι μόνο ποιοτικές αλλά και ποσοτικές εκτιμήσεις της δυσκαμψίας των ιστών. Οι μέθοδοι ελαστογραφίας εκμεταλλεύονται τις αλλαγές στην ελαστικότητα των μαλακών ιστών ως αποτέλεσμα συγκεκριμένων παθολογικών ή φυσιολογικών διεργασιών [63].

Οι τεχνικές ελαστογραφίας χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για τον εντοπισμό κακοηθειών, ιδιαίτερα στο μαστό, το ήπαρ, τον προστάτη και τον θυροειδή [64]. Ωστόσο, η εφαρμογή της στην καρωτιδική νόσο παρότι έχει μελετηθεί και αποδειχθεί η αξία της σε διάφορες μελέτες την τελευταία δεκαετία, απέχει αρκετά από την καθιέρωση της ως αξιόπιστο μέσο στον έλεγχο ρουτίνας.

Η ελαστογραφία αξιολογεί την ακαμψία ενός ιστού, δηλαδή την τάση του ιστού να αντιστέκεται στην παραμόρφωση του από μια εφαρμοζόμενη δύναμη, ή να επιστρέφει στο αρχικό του σχήμα μετά της απομάκρυνση της εφαρμοζόμενης δύναμης. Το φυσικό μέγεθος που υπολογίζει την ακαμψία ενός ιστού ονομάζεται συντελεστής Young (Young Modulus – YM) και μετριέται σε kilopascals. Η ελαστογραφία περιλαμβάνει τόσο την απεικόνιση τάσης (strain imaging) όσο και την ελαστογραφία με κύματα διάτμησης (Shear Wave Elastography-SWE). Και στις δυο μεθόδους, οι μεταβολές στον υπό εξέταση ιστό μετά την εφαρμογή του μηχανικού ερεθίσματος-δύναμης αξιολογούνται για να υπολογιστούν οι μηχανικές του ιδιότητες (ακαμψία, ελαστικότητα). Στην strain ελαστογραφία εφαρμόζεται ο νόμος του Χουκ (Hooke) $E = \sigma / \epsilon$, όπου E είναι ο συντελεστής Young, σ η εφαρμοζόμενη δύναμη και ϵ η επαγόμενη καταπόνηση του ιστού. Επειδή η εφαρμοζόμενη δύναμη στην strain ελαστογραφία δεν είναι γνωστή, δεν πραγματοποιούνται ποσοτικές μετρήσεις του συντελεστή Young. Στην shear wave ελαστογραφία ο συντελεστής Young E υπολογίζεται με βάση την εξίσωση $E = 3\rho c_s^2$, όπου το ρ αντιπροσωπεύει την πυκνότητα του ιστού και το c_s την ταχύτητα των κυμάτων διάτμησης. Οι υπολογισμοί γίνονται αυτόματα στα περισσότερα μηχανήματα ελαστογραφίας τόσο σε kPa όσο και σε m/s [64,72].

Η υπερηχογραφική ελαστογραφία είναι μια ταχέως ανερχόμενη τεχνική που ποσοτικοποιεί άμεσα τη μηχανική της πλάκας, δηλαδή την ακαμψία των ιστών και επομένως είναι ένα πιθανό υποψήφιο εργαλείο για την εκτίμηση της ευπάθειας της πλάκας. [65,66].

Ελαστογραφία Τάσης-Strain Imaging

Η ελαστογραφία τάσης (strain elastography) ήταν η πρώτη τεχνική υπερηχογραφικής ελαστογραφίας που χρησιμοποιήθηκε. Αναπτύχθηκε κατά τη δεκαετία του 1970 και ονομάστηκε ελαστογραφία από τον Dr Jonathan Ophir [67]. Με αυτή τη μέθοδο υπολογίζεται η ακαμψία ιστών (stiffness) μέσω άσκησης εξωτερικής πίεσης. Η πίεση αυτή μπορεί να είναι είτε εξωτερική μηχανική πίεση είτε πίεση από εσωτερικές φυσιολογικές κινήσεις (πχ καρδιακός παλμός ή αναπνοή).

Επομένως, η ελαστογραφία τάσης μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω βάσει της μεθόδου διέγερσης:

1) Στην πρώτη μέθοδο, ο χειριστής ασκεί μηχανική πίεση στον ιστό με τον υπερηχογραφικό μετατροπέα [67]. Η χειροκίνητη συμπίεση λειτουργεί αρκετά καλά για επιφανειακούς ιστούς όπως ο μαστός, ο θυρεοειδής αδένας αλλά και οι αρτηριακές αθηρωματικές πλάκες στους περισσότερους ασθενείς, ενώ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με το τρόπο αυτό η ελαστικότητα σε όργανα που εντοπίζονται σε βάθος όπως το ήπαρ [68].

2) Στη δεύτερη μέθοδο διέγερσης, ο μετατροπέας υπερήχων διατηρείται σταθερός και η μετατόπιση δημιουργείται από εσωτερική φυσιολογική κίνηση (π.χ. καρδιαγγειακή, αναπνευστική). Αφού αυτή η μέθοδος δεν εξαρτάται από την επιφανειακή εντόπιση του ιστού που μελετάται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση ιστών, οι οποίοι εντοπίζονται βαθύτερα [62].

Ως αποτέλεσμα της με οποιονδήποτε από τους προαναφερθέντες τρόπους εφαρμοζόμενης πίεσης οι διαστάσεις του ιστού που μελετάται αλλάζουν και η παραμόρφωση αυτή καλείται μετατόπιση ή strain. Το είδος αυτό της ελαστογραφίας βασίζεται στο νόμο του Hooke όπου $E = \sigma / \epsilon$, με σ να είναι η δύναμη που ασκείται έξωθεν στον ιστό και ϵ η παραμόρφωση του. Επομένως, όσο λιγότερο ελαστικός είναι ένας ιστός τόσο λιγότερο παραμορφώνεται, τόσο χαμηλότερο strain και υψηλότερο Young's modulus (E) έχει.

Η επαγόμενη μετατόπιση ιστού που έχει την ίδια κατεύθυνση με την εφαρμοζόμενη πίεση μετράται στη συνέχεια με διάφορες μεθόδους αναλόγως τον κατασκευαστή της συσκευής, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης με βάση τη ραδιοσυχνότητα (RF), επεξεργασία του σήματος Doppler ή και συνδυασμό των δύο μεθόδων.

Η χειροκίνητη ή φυσιολογικά εφαρμοζόμενη καταπόνηση δεν είναι μετρήσιμη, αλλά υποθέτοντας ομοιόμορφη κανονική καταπόνηση σ , το μετρούμενο μέγεθος ϵ παρέχει ένα ποιοτικό μέτρο του συντελεστή E του Young και επομένως της ελαστικότητας των ιστών [69]. Οι μετρήσεις του μεγέθους αυτού εμφανίζονται ως ημιδιαφανής χρωματικός χάρτης που ονομάζεται ελαστόγραμμα, ο οποίος επικαλύπτει την εικόνα B-mode. Συνήθως, η χαμηλή καταπόνηση (σκληρός ιστός) εμφανίζεται με μπλε χρώμα και η υψηλή καταπόνηση (μαλακός ιστός) εμφανίζεται με κόκκινο χρώμα, αν και η χρωματική κλίμακα μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον κατασκευαστή της συσκευής [62,70]. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ψευδοποσοτική μέτρηση που ονομάζεται λόγος καταπόνησης, η οποία είναι η αναλογία της ακαμψίας σε παρακείμενη (συνήθως φυσιολογική) περιοχή ενδιαφέροντος (ROI-region of interest)

προς την ακαμψία του ιστού ενδιαφέροντος. Για τιμές του λόγου > 1 η βλάβη -στόχος συμπιέζεται λιγότερο από τον κανονικό ιστό αναφοράς, υποδεικνύοντας χαμηλότερη καταπόνηση και μεγαλύτερη ακαμψία [71].

Shear Wave Elastography (Ελαστογραφία Εγκάρσιου Κύματος)

Τα ακουστικά κύματα ενός συμβατικού b-mode υπερήχου μεταδίδονται διαμέσου των μαλακών ιστών με υψηλές ταχύτητες της τάξης των 1500 m/s. Αντιθέτως, τα εγκάρσια κύματα της shear wave ελαστογραφίας μεταδίδονται με πολύ μικρότερη ταχύτητα (1-10 m/s). Η ταχύτητα διάδοσης των εγκάρσιων αυτών κυμάτων μέσω των διαφόρων ιστών εξαρτάται από την ελαστικότητα τους. Σκληρότερος ιστός σημαίνει και μεγαλύτερη ταχύτητα διάδοσης [72,73] Ο ηχοβολέας χρησιμοποιείται τόσο για να παράγει τα ακουστικά κύματα όσο και να ακολουθεί την πορεία τους, υπολογίζοντας το Young modulus με βάση την ταχύτητα του εγκάρσιου κύματος.

Η ελαστογραφία εγκάρσιου κύματος μετρά την ταχύτητα διάδοσης των εγκάρσιων κυμάτων, που παράγεται στον ιστό όταν εφαρμόζεται εξωτερική δύναμη. Με βάση το είδος του παλμού που δημιουργεί τα εγκάρσια κύματα, η shear wave ελαστογραφία διακρίνεται σε:

α) **παροδική (transient TE) ελαστογραφία** όπου ένα μηχανικό ερέθισμα χαμηλής συχνότητας (50 Hz) προκαλεί ένα εγκάρσιο κύμα, το οποίο στην συνέχεια αξιολογείται. Κατά τη μέθοδο αυτή μετράται η ακαμψία σε kPa σε μια περιοχή ενδιαφέροντος διαμέτρου 1 εκ. και μήκους 4 εκ. [74]

β) **ελαστογραφία με τεχνικές ακουστικής κρουστικής δύναμης ακτινοβολίας – ARFI acoustic radiation force impulse** κατά την οποία για να προκληθεί παραμόρφωση του ιστού χρησιμοποιείται ένας ακουστικός «παλμός ώθησης», ο οποίος παράγεται από τον ηχοβολέα του υπερηχογραφικού μηχανήματος [73,74]. Η ARFI ελαστογραφία με τη σειρά της χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες

1) στην **point Shear Wave ελαστογραφία** στην οποία ορίζεται μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI- region of interest) μέσα στην οποία υπολογίζεται η ελαστικότητα του υπό μελέτη ιστού με βάση την ταχύτητα των ακουστικών κυμάτων.

2) στην **πολυδιάστατη Shear Wave ελαστογραφία**, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την **Δισδιάστατη (2 Dimensional) Shear Wave ελαστογραφία**, στην οποία εφαρμόζονται ακουστικά κύματα σε πολλαπλά σημεία με αποτέλεσμα μετατόπιση ιστού σε διάφορα σημεία σε σύγκριση με το μονήρες ακουστικό κύμα και την αντίστοιχη μετατόπιση στην point swe. Η περιοχή ενδιαφέροντος-ROI είναι μια έγχρωμη εικόνα που ονομάζεται ελαστόγραμμα, μέσα στην οποία υπολογίζεται η ελαστικότητα των ιστών που περιλαμβάνει. Το ελαστόγραμμα παρέχει σε πραγματικό χρόνο έναν έγχρωμο χάρτη ελαστικότητας πάνω σε εικόνες b-mode συμβατικού υπερήχου [75]. Οι μέγιστες διαστάσεις του ελαστογράμματος ποικίλουν από μήκους 2-3 εκ με χρήση γραμμικού ηχοβολέα έως διαστάσεις 9 x 4 εκ. με χρήση κυρτού. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τόσο ποιοτικές μετρήσεις σε χρωματική κλίμακα όσο και ποσοτικές μετρήσεις είτε ταχύτητας σε m/s είτε του μεγέθους Young Modulus σε kPa.[72]

Είναι ανάγκη να αναπτυχθούν μέθοδοι που να ποσοτικοποιούν αξιόπιστα τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ευάλωτη πλάκα καρωτίδας. Η κλίμακα του γκρι (GSM) και η ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων (SWE) είναι δύο τεχνικές που μπορούν να βελτιώσουν την μεμονωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου πλάκας. Η SWE, το οποίο ποσοτικοποιεί το Young's Modulus (YM) για την εκτίμηση της δυσκαμψίας των ιστών, έχει ερευνηθεί στο ήπαρ, στο στήθος, στον θυρεοειδή και στον προστάτη, αλλά η χρήση του σε καρωτιδικές παθήσεις είναι νέα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ελαστογραφία στην Αθηρωματική Πλάκα της Καρωτίδας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως, περισσότεροι από 13 εκατομμύρια ασθενείς κάθε χρόνο θα υποστούν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), γεγονός που το καθιστά τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και αναπηρίας [1]. Ένα σημαντικό ποσοστό της τάξεως του 10-20% των ΑΕΕ οφείλεται στην αθηρωσκληρωτική νόσο της καρωτίδας [2]. Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση καρωτίδας 50-99% ένα από τα κριτήρια για την επιλογή θεραπευτικού πλάνου είναι η ύπαρξη ευρημάτων συμβατά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτά τα ευρήματα απαιτούν είτε υπολογιστική ανάλυση της αθηρωματικής πλάκας (υπολογισμός εμβαδού της πλάκας), είτε αποτελούν ευρήματα μετά από μαγνητική τομογραφία (αιμορραγία εντός της πλάκας), είτε βασίζονται μόνο στην υποηχογένεια της αθηρωματικής πλάκας σε duplex υπερηχογράφημα. Παρακάτω πραγματοποιείται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την εύρεση στοιχείων σχετικά με την ελαστογραφία με υπέρηχο, ώστε να διαπιστωθεί εάν η μέθοδος αυτή μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την ευάλωτη πλάκα της καρωτίδας. Τέλος, παρουσιάζεται μετανάλυση τεσσάρων μελετών εκ της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, τα δεδομένα των οποίων μπορούσαν να ομαδοποιηθούν ώστε να πραγματοποιηθεί μετανάλυση.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο τη σε βάθος κατανόηση των μέχρι σήμερα αποδεδειγμένων δεδομένων γύρω από την καρωτιδική ελαστογραφία και ισχυροποίησης τους μέσω της μετανάλυσης. Επίσης, σκόπιμο κρίνεται να εξακριβωθεί μέσω της ανασκόπησης και μετανάλυσης αυτής, η δυνατότητα της ελαστογραφίας να αναγνωρίζει ευάλωτες πλάκες στην καρωτίδα και εάν είναι αρκετά αξιόπιστη μέθοδος ώστε να αποτελέσει μέθοδο εκλογής για την επιλογή ασθενών που θα ωφεληθούν από χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης της καρωτιδικής στένωσης.

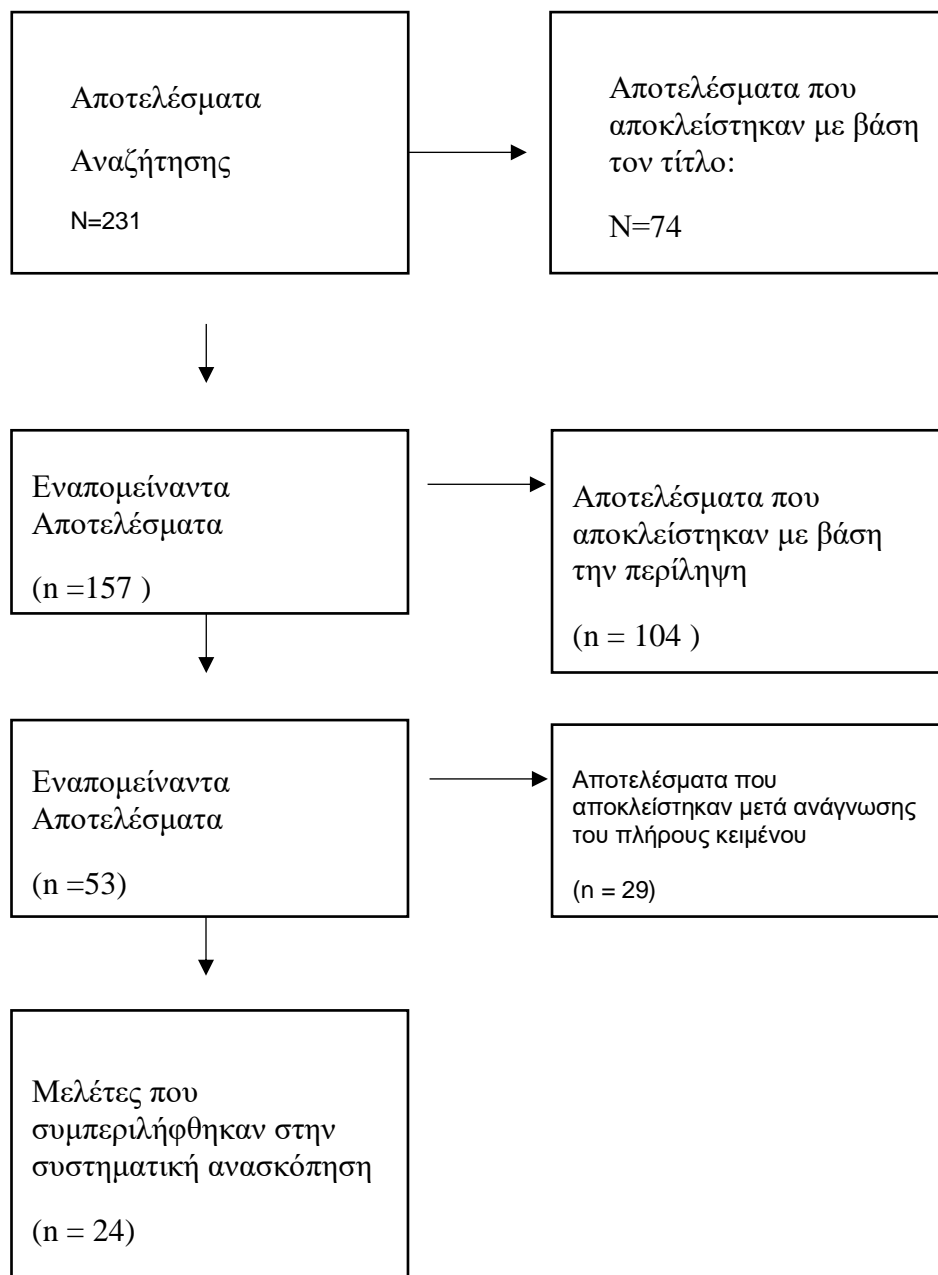
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η ανασκόπηση στη βιβλιογραφία πραγματοποιήθηκε στις 11/11/2021 στο MEDLINE με χρήση της μηχανής αναζήτησης PUBMED. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι εξής:

(elastography and (elasticity imaging techniques)) AND carotid

Με τους ανωτέρω όρους αναζήτησης ανευρέθησαν 231 αποτελέσματα. Με βάση τον τίτλο αποκλείστηκαν 74 μελέτες και με βάση την περίληψη 104. Ακολουθώς, μετά

από ανάγνωση του πλήρους κειμένου αποκλείστηκαν άλλες 29 εργασίες. Οι 24 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι μελέτες της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας in vivo στην καρωτιδική αθηρωματική πλάκα σε ανθρώπους και περιλάμβαναν περισσότερους από έναν ασθενή. Ακολουθεί σχηματική απεικόνιση.



Η μετανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος Review Manager . Από τις τέσσερις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, εξήχθησαν τα εξής δεδομένα : αριθμός συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών, μέση τιμή young modulus για τις πλάκες κάθε κατηγορίας ασθενών , καθώς και οι τιμές σταθερής απόκλισης (standard deviation) για τις τιμές αυτές. Σε μια μελέτη [95] , όπου οι συγγραφείς δεν ανέφεραν τη σταθερή απόκλιση, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο RevMan calculator από την ιστοσελίδα Cochrane training (<https://training.cochrane.org/resource/revman-calculator>) για να υπολογιστεί η σταθερή απόκλιση με βάση το διάστημα εμπιστοσύνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

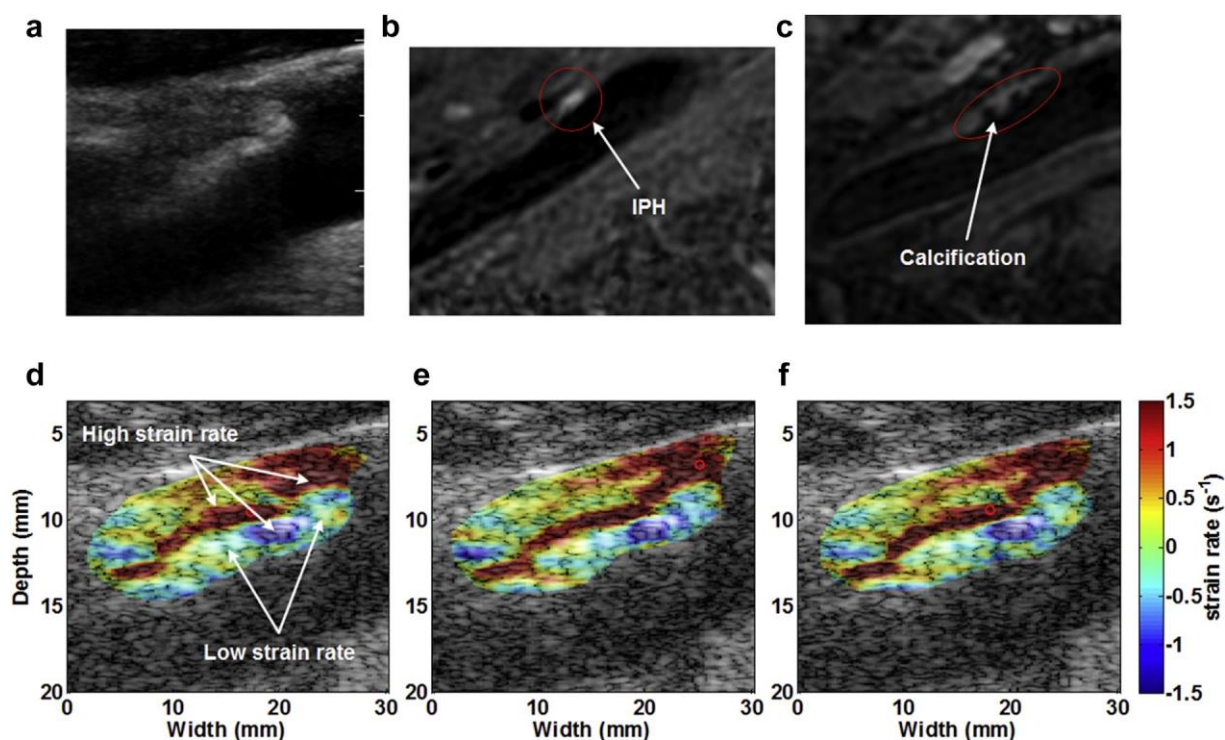
Εφαρμόζοντας τα προαναφερθέντα κριτήρια προέκυψαν 24 επιστημονικά άρθρα από τα οποία εξήχθησαν οι ακόλουθες πληροφορίες : αριθμός ασθενών, αριθμός καρωτιδικών πλακών (όποτε ο αριθμός τους διαφοροποιείται από τον αριθμό των ασθενών), είδος ελαστογραφίας, μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση με τα ευρήματα της ελαστογραφίας καθώς και τα σημαντικότερα συμπεράσματα κάθε έρευνας.

Έρευνες με χρήση ενδοφλέβιας υπερηχογραφικής ελαστογραφίας έχουν επιτύχει την ανεύρεση διαφορετικών τιμών strain για τα διάφορα συστατικά μιας αθηρωματικής πλάκας [78,79]. Τα χαρακτηριστικά εκείνα που καθιστούν μια πλάκα ως ευάλωτη, όπως η ενδοπλακική αιμορραγία και ο λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας, εμφανίζουν υψηλές τιμές strain.

Με αφορμή τη δυσκολία που παρουσιάζει η αναγνώριση των καρωτιδικών πλακών εκείνων, οι οποίες έχουν μεγάλη πιθανότητα να ραγούν, οι Dahl et al. [80] χρησιμοποίησαν το 2009 σε 23 εθελοντές την ARFI ελαστογραφία για να διαπιστώσουν εάν μπορεί η μέθοδος αυτή να παρέχει πληροφορίες χρήσιμες για την αναγνώριση των ευάλωτων καρωτιδικών πλακών. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη μελέτη συγκριτικού τύπου σε ανθρώπους που εξετάζει την αποτελεσματικότητα της μη επεμβατικής ελαστογραφίας στην αναγνώριση χαρακτηριστικών της σύστασης της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφοράς εικόνες από b-mode υπέρηχο και επακόλουθες μετρήσεις όπως το πάχος έσω μέσου χιτώνα, απέδειξαν ότι η ARFI ελαστογραφία είναι μια αποτελεσματική μέθοδος διάκρισης ανάμεσα σε τμήματα καρωτιδικών πλακών αποτιτανωμένα και σκληρά και μαλακά τμήματα ,πλούσια σε λιπίδια. Επομένως, η ελαστογραφία μπορεί in vivo να αναγνωρίσει χαρακτηριστικά μιας καρωτιδικής πλάκας που την καθιστούν ευάλωτη.

Strain ελαστογραφία και MRI

Αρκετές έρευνες χρησιμοποίησαν τη μαγνητική τομογραφία για να επαληθεύσουν και να συγκρίνουν τα ευρήματα της strain ελαστογραφίας. Με διαδοχικές μελέτες οι Huang et al. [81,82] αξιολόγησαν και επιβεβαίωσαν την in-vivo δυνατότητα της strain ελαστογραφίας να εντοπίζει ευάλωτες πλάκες. Χρησιμοποιώντας μετρήσεις των μέγιστων τιμών του λόγου strain ανάμεσα σε διάφορες περιοχές της καρωτιδικής πλάκας, η ευαισθησία και η ειδικότητα βρέθηκαν να είναι 81.48% και 89.47% αντίστοιχα για cut-off value 1.45 sec^{-1} . Γενικότερα οι πλάκες που επιβεβαιώθηκαν από την MRI ότι ήταν ευάλωτες, εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη απόλυτη τιμή λόγου strain. Στην εικόνα σημειώνεται με κόκκινο κύκλο η ενδοπλακική αιμορραγία στην εικόνα b που λήφθηκε από την μαγνητική τομογραφία και στις εικόνες d-f παρατηρείται με κόκκινο χρώμα η περιοχή με τις μεγαλύτερες τιμές λόγου strain. Όσο μεγαλύτερη ετερογένεια εμφάνιζε στο ελαστόγραμμα μια πλάκα τόσο πιθανότερο ήταν να είναι ευάλωτη [82].



Εικόνα 4 [82] Εικόνες από MRI πάνω και ελαστόγραμμα στις αντίστοιχες περιοχές κάτω

Μία μελέτη των Z.Liu et al. [83] με σκοπό τη διερεύνηση της αναπαραγωγιμότητας της strain ελαστογραφίας από διαφορετικούς χειριστές, πρότεινε παρόμοιο cutoff value με τους Huang et al. για το λόγο strain (1.37 sec^{-1} με ευαισθησία 71.4% και ειδικότητα 87.1%) για το διαχωρισμό καρωτιδικών πλακών σε ευάλωτες και μη [81-

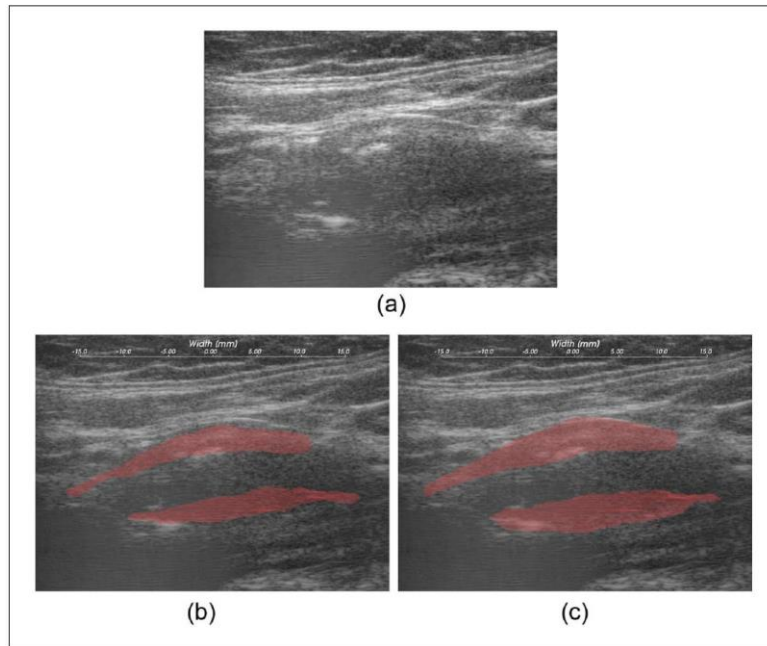
83]. Παράλληλα ανέδειξε καλή αναπαραγωγιμότητα της εξέτασης με συντελεστή συσχέτισης μεταξύ χειριστών (ICC) 0.66.

Έναν παράγοντα που έως τότε δεν είχε ληφθεί υπόψιν, ενσωμάτωσαν στην κατηγοριοποίηση τους οι Roy Cardinal et al. [84] : την νεοαγγείωση. Χώρισαν τις πλάκες σε ευάλωτες, μη ευάλωτες με νεοαγγείωση και μη ευάλωτες χωρίς νεοαγγείωση και ομαδοποιώντας τις ευάλωτες πλάκες μαζί με αυτές με τη νεοαγγείωση βρέθηκε ο λόγος cumulated axial strain προς cumulated axial translation να έχει την μεγαλύτερη ακρίβεια για τον διαχωρισμό ανάμεσα σε ευάλωτες πλάκες/πλάκες με νεοαγγείωση και μη ευάλωτες πλάκες (Μέση τιμή λόγου 39.3%/mm vs 63.79% /mm)(AUC=0.886).

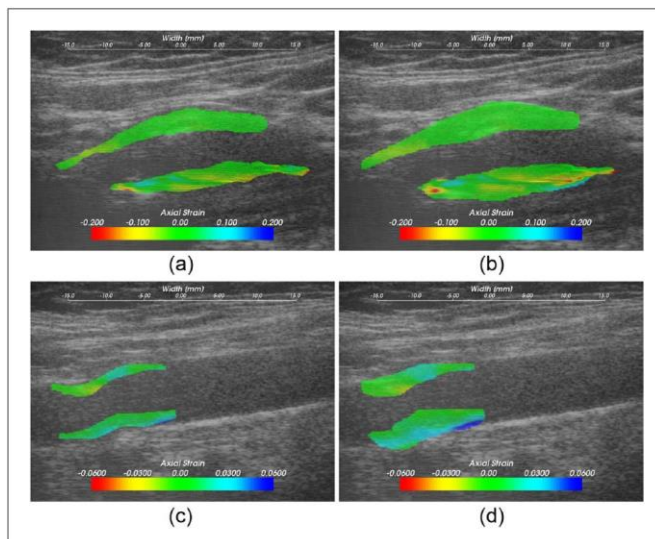
Ενδιαφέρον εμφανίζει η μελέτη των Naim et al. [85], στην οποία ανευρέθη χαμηλότερη τιμή strain σε πλάκες με λιπώδη πυρήνα και μάλιστα με διαφορά στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα με τους συγγραφείς το εύρημα αυτό οφειλόταν στις ετερογενείς πλάκες που περιείχαν εκτός του λιπώδους πυρήνα και μεγάλης έκτασης ασβεστοποίηση, με αποτέλεσμα ο μικρός λιπώδης πυρήνας να λειτουργεί σταθεροποιητικά για την πλάκα. Αρνητικά για την αξιοπιστία της μελέτης λειτουργεί και το γεγονός ότι απέτυχε να διαχωρίσει με βάση το strain ευάλωτες και μη πλάκες. Παρ' όλα αυτά απέδειξε την ικανότητα της strain ελαστογραφίας να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή καρωτιδική στένωση.

Strain ελαστογραφία και Νευροψυχολογική αξιολόγηση-Παρουσία ΑΕΕ

Η δυνατότητα της strain ελαστογραφίας να προβλέψει με αξιοπιστία την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας μελετήθηκε από τους Wang et al. [86,87] χρησιμοποιώντας δοκιμασίες Νευροψυχολογικής αξιολόγησης (RBANS και NINDS-CSN) μέσω των οποίων αποτυπώνεται η γνωστική λειτουργία. Βρέθηκε ότι η συσχέτιση του μέγιστου axial strain και της βαθμολογίας στην Νευροψυχολογική αξιολόγηση ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$) και τα μεγέθη αυτά είχαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ τους. Επιπλέον, εντόπισαν ότι η κατηγορία της αξιολόγησης που αφορούσε τη μνήμη είχε τη σημαντικότερη συσχέτιση με το μέγιστο axial strain στην ομάδα των συμπτωματικών ασθενών. Τα αποτελέσματα των συγγραφέων ισχυροποιήθηκαν όταν στην περιοχή ενδιαφέροντος για το ελαστόγραμμα (ROI) εκτός του συνόλου της πλάκας συμπεριλήφθηκε και το αρτηριακό τοίχωμα στην περιοχή (εικόνες 1,2). Το παραπάνω δοκιμάστηκε από τους συγγραφείς, λαμβάνοντας υπόψιν ότι το αρτηριακό τοίχωμα σχετίζεται με τη δημιουργία θρόμβων και με την προοδευτική μεγέθυνση της αθηρωματικής πλάκας. Αυτό συμβαίνει μετά από ρήξη λεπτοτοιχωματικών αγγείων (vasa vasorum) λόγω τοιχωματικού στρες και έχει ως αποτέλεσμα μικροαιμορραγία εντός της πλάκας.



Εικόνα 5 Λήψη από b-mode υπέρηχο (b):roi που περιλαμβάνει μόνο την αθηρωματική πλάκα, (c):roi μαζί με adventitia [87]



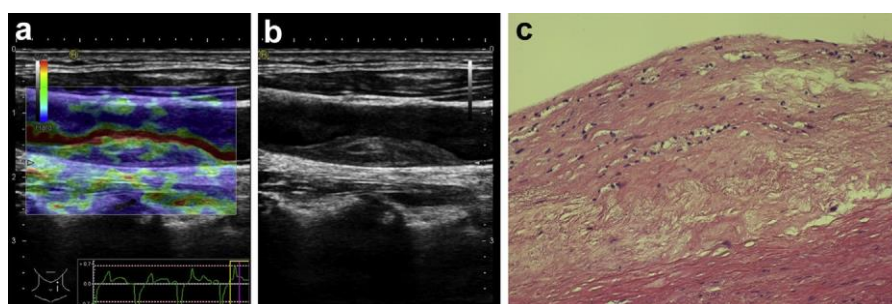
Εικόνα 6 Ελαστογράμματα για τιμές axial strain σε ασυμπτωτικό ασθενή (a) + (c):ROI μόνο πλάκα, (b) + (d): πλάκα και adventitia. [87]

Σε αντικρουόμενα αποτελέσματα με την πλειοψηφία των μελετών που περιγράφονται στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση κατέληξε η μελέτη των Cloutier et al. [88]. Μελετώντας τις καρωτίδες σε συμπτωματικούς και μη, ασθενείς με στένωση > 50% βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές strain για τους συμπτωματικούς ασθενείς. Οι συγγραφείς αποπειράθηκαν να ερμηνεύσουν το αποτέλεσμα αυτό με τις ακόλουθες υποθέσεις. Οι καρωτιδικές πλάκες στους συμπτωματικούς ασθενείς της μελέτης είχαν μικρής έκτασης λιπώδη πυρήνα, ο οποίος σε μια μεγάλου όγκου πλάκα θα μπορούσε να λειτουργεί σταθεροποιητικά. Η ανωτέρω υπόθεση συμφωνεί με εκείνη των Naim

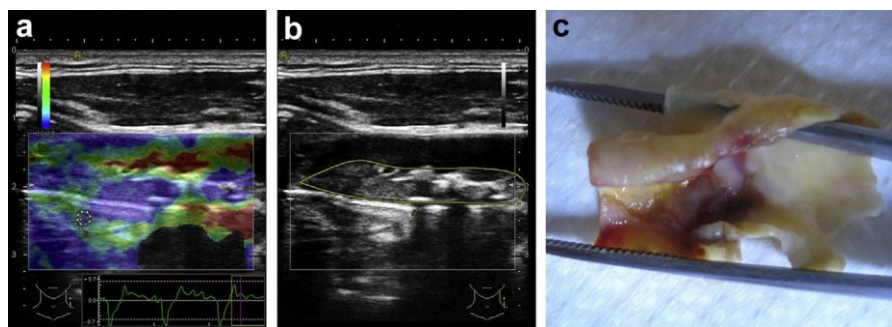
et al. οι οποίοι κατέληξαν σε αντίστοιχο αποτέλεσμα [85]. Επιπροσθέτως, λόγω του διαστήματος, που μεσολάβησε από την εκδήλωση των συμπτωμάτων (ΑΕΕ) έως τη διενέργεια της ελαστογραφίας, επουλωτικές διεργασίες και μηχανικό στρες μπορεί να οδήγησαν σε σταθεροποίηση και remodelling της καρωτιδικής πλάκας. Πέραν των ανωτέρω η μελέτη αυτή απέδειξε την αξία του συνδυασμού της ελαστογραφίας με την ανάλυση της ηχογένειας της πλάκας με τη χρήση συμβατικού υπερήχου.

Strain ελαστογραφία και ιστολογικά ευρήματα

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή μπορούν να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες για την ελαστογραφία στις καρωτίδες, αφού μετά την επέμβαση υπάρχει η δυνατότητα ιστολογικής ανάλυσης της πλάκας με σκοπό τη διασταύρωση των υπερηχογραφικών ευρημάτων. Με τον τρόπο αυτό βρέθηκε ότι περιοχές που καταλαμβάνονται από στοιχεία που σχετίζονται με την ευάλωτη πλάκα, παρουσιάζουν υψηλό strain. Αντιθέτως, πλάκες με ίνωση και πλούσιες σε κολλαγόνο εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο strain στην ελαστογραφία. [89]. Συγκρίνοντας την ελαστογραφία με το συμβατικό b-mode υπερήχο σε ασθενείς προς ενδαρτηρεκτομή, οι Liu et al. ανακάλυψαν ότι ενώ η ελαστογραφία υπερτερεί μεταξύ των δυο (υψηλότερη ειδικότητα με ίδια ευαισθησία), ο συνδυασμός και των δυο μεθόδων εμφάνιζε την καλύτερη αποτελεσματικότητα για ανίχνευση των ευάλωτων πλακών και παρουσίαζε συνέπεια με τα ιστολογικά ευρήματα (ευαισθησία 62,5%, ειδικότητα 100%) [90].



Εικόνα 7 (α) Με πράσινο χρώμα η λεπτή ινώδης κάψα, με πρασινοκίτρινο το λιπώδες περιεχόμενο. (β) με υψηλή ηχογένεια - ανοιχτό γκρι αποτυπώνεται η κάψα στο συμβατικό υπερήχο (c) κάτω από την κάψα στην επιφάνεια εντοπίζονται αφρώδη κύτταρα και στο βάθος νεκρωτικά κύτταρα, εναπόθεση λίπους και θραύσματα χοληστερόλης [89].



Εικόνα 8 (α) με άσπρο μπλε αποτυπώνεται η ασβέστωση (β) ανομοιογενής πλάκα με χαμηλή ηχογένεια στο εσωτερικό της (c) ενδοπλακική αιμορραγία και θρόμβωση εντος της πλάκας [90]

Η νεοαγγειογένεση είναι ένας παράγοντας στο σχηματισμό της ευάλωτης πλάκας, στον οποίο επικεντρώθηκαν οι Zhang et al. Μέσω του δείκτη νεοαγγείωσης (Microvessel Density) βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας νεοαγγείωσης και της ελαστικότητας της καρωτιδικής πλάκας. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαιώθηκε, ότι πλάκες με μεγαλύτερη ενδοπλακική αγγείωση είναι και πιο μαλακές και εύκαμπτες [91].

Shear wave ελαστογραφία

Η shear wave ελαστογραφία (swe), περιλαμβανομένης και της ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) έκφανση της, χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των in vivo μελετών ελαστογραφίας των καρωτιδικών πλακών. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ανωτέρω περιγραφές των δυο ειδών ελαστογραφίας, μπορεί κανείς να αντιληφθεί, ότι η πολυτέλεια των ποσοτικών μετρήσεων, είτε μέσω του δείκτη Young είτε μέσω των ταχυτήτων διάδοσης των κυμάτων, που παρέχει η shear wave ελαστογραφία, προσφέρει πολύ πιο αξιόπιστες πληροφορίες από τις ποιοτικές και ημιποσοτικές σε μορφή λόγου (ratio) μετρήσεις της strain ελαστογραφίας [72].

Η πρώτη συγκριτική μελέτη, που περιγράφει την in vivo μέτρηση του δείκτη Young (YM) με τη χρήση swe σε καρωτιδικές πλάκες πραγματοποιείται απτους Ramnarine et al. σε 81 ασθενείς [92]. Οι πλάκες, οι οποίες ενοχοποιούνται για εστιακή νευρολογική σημειολογία εμφανίζουν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη τιμή YM σε σύγκριση με καρωτιδικές πλάκες σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (62 kPa με 88 kPa, $p=0.01$). Επίσης, ο βαθμός της καρωτιδικής στένωσης βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το YM ($p=0.003$) σε αντίθεση με το GSM της πλάκας ($p=0.46$).

Shear wave και MRI

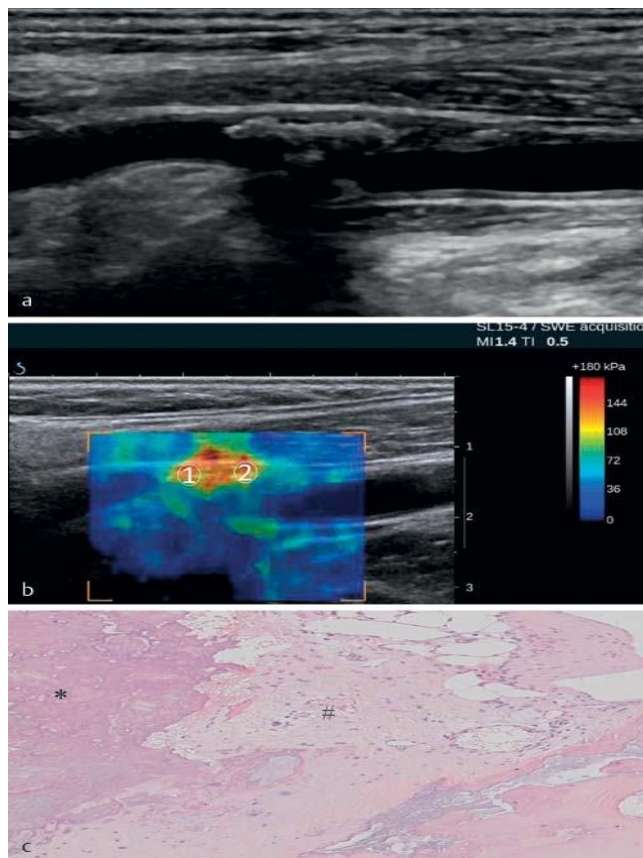
Μια από τις πρώτες μελέτες, που χρησιμοποίησαν την ARFI-shear wave ελαστογραφία in vivo σε καρωτιδικές πλάκες, απέδειξε ότι ο τύπος αυτός της shear wave ελαστογραφίας παρέχει τη δυνατότητα να εντοπιστούν μη επεμβατικά, πλάκες

με ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα [93]. Οι Marlevi et al. [94] αξιοποίησαν την MRI για να ταξινομήσουν κατά AHA τις καρωτιδικές πλάκες των είκοσι ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Ακολούθως, ομαδοποίησαν τα δεδομένα που είχαν ληφθεί από τη διενέργεια arfi ελαστογραφιών στους ασθενείς αυτούς, υπολόγισαν και συσχέτισαν τις ταχύτητες διάδοσης των ακουστικών κυμάτων με τα διάφορα χαρακτηριστικά των καρωτιδικών πλακών, όπως αυτά αποτυπώθηκαν από τη μαγνητική τομογραφία. Συνολικά, ο μέσος όρος ταχυτήτων στις ευάλωτες πλάκες που ταξινομήθηκαν ως τύπου VI κατά AHA ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις πλάκες όλων των υπόλοιπων κατά AHA τύπων [94]. Ιδιαίτερης σημασίας εύρημα αποτελεί και η θετική συσχέτιση της ταχύτητας διάδοσης του shear κύματος με συγκεκριμένα χαρ/κα ευάλωτων πλακών. Πιο συγκεκριμένα, τα χαρακτηριστικά αυτά, τα οποία όσο μεγαλύτερα έκταση καταλάμβαναν εντός της πλάκας, τόσο υψηλότερη ήταν και η ταχύτητα του κύματος, ήταν η ενδοπλακική αιμορραγία, ο πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας και η δομή της ινώδους κάψας.

Shear wave ελαστογραφία και Ιστολογικά ευρήματα

Ασθενείς, που πρόκειται να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή αποτελούν ιδανικό πληθυσμό μελέτης της καρωτιδικής πλάκας. Και τούτο διότι οι καρωτιδικές πλάκες των ασθενών αυτών εμφανίζουν πολλά από τα χαρακτηριστικά των ευάλωτων πλακών, αλλά και υφίσταται η δυνατότητα ιστολογικής μελέτης της πλάκας μετά την εκτομή αυτής.

Στη μελέτη των καρωτιδικών πλακών 25 ασθενών προς ενδαρτηρεκτομή από τους Garrard et al. (2015) βρέθηκε στατιστικά σημαντική χαμηλότερη τιμή του δείκτη Young (YM) σε ασταθείς πλάκες [95]. Σε ασταθείς πλάκες η μέση τιμή του YM ήταν 50 kPa ενώ σε σταθερές 79.1 kPa με $p = 0.027$. Επιπροσθέτως, μετά την ιστολογική ανάλυση βρέθηκε ότι η ενδοπλακική αιμορραγία, η παρουσία θρόμβου και ο υψηλός αριθμός αφρώδων κυττάρων σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερο YM. Η μελέτη αυτή αποπειράθηκε ανεπιτυχώς να συσχετίσει YM και GSM.



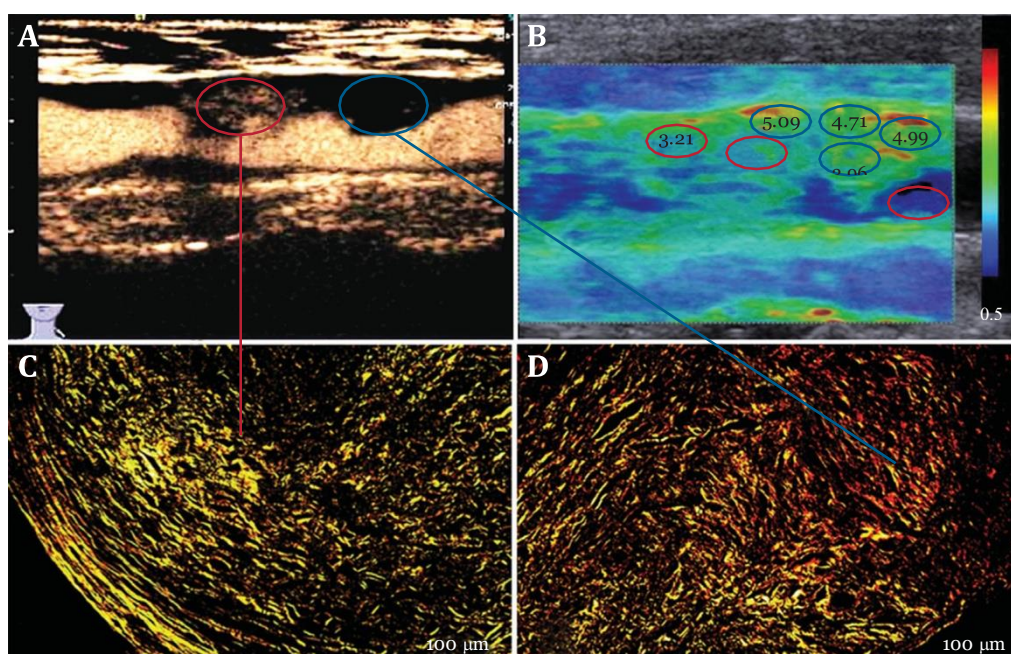
Εικόνα 9 1a Σταθερή ινώδης πλάκα . b SWE ελαστογραμμα με μέση τιμή YM 138 kPa. c Ιστολογική ανάλυση της πλάκας. Με * σημειώνεται ο ασβεστοποιημένος ιστός και με # ο ινώδης. [94]

Η ανίχνευση μαλακών στοιχείων στην καρωτιδική πλάκα με χρήση ARFI ελαστογραφίας αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης για τους Chernuszevicz et al. [96]. Στην εν λόγω μελέτη 3 ακτινολόγοι μπόρεσαν με την ελαστογραφία να διαχωρίσουν μαλακές πλάκες πλούσιες σε λίπος και αιμορραγικές πλάκες (μέση τιμή AUC=0,887), από σκληρές ασβεστοποιημένες και ινωτικές πλάκες (AUC=0.859). Αντιθέτως, δεν επετεύχθη η διάκριση μέσω της ελαστογραφίας ανάμεσα σε στοιχεία παρόμοιας ελαστικότητας, δηλαδή μεταξύ ενδοπλακικής αιμορραγίας και νεκρωτικού πυρήνα, αλλά και μεταξύ ασβεστοποιημένων και ινωτικών στοιχείων, στη διάκριση μεταξύ των οποίων φαίνεται να προσφέρει περισσότερο ο συμβατικός b-mode υπέρηχος. Υποσχόμενα ήταν τα αποτελέσματα της ARFI ελαστογραφίας για μέτρηση του πάχους ινώδους κάψας, παρότι δεν κατέστη δυνατή η μέτρηση του κρίσιμου πάχους των λιγότερο από 0,5 χιλ. λόγω μικρού αριθμού δειγμάτων [96].

Στην δυσκολία να εντοπιστούν με την ελαστογραφία διαφορές ανάμεσα σε στοιχεία παρόμοιας ελαστικότητας, την απάντηση επιχείρησαν να δώσουν οι Torres et al. [97]. Ενώ έως τότε η βασική μεταβλητή για τους διάφορους υπολογισμούς ήταν η μέγιστη μετατόπιση (Peak Displacement) , στην εν λόγω μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο δεκαδικός λογάριθμος του εύρους μετατόπισης ($\log(VoA)$). Εφαρμόζοντας την εν λόγω μέθοδο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όλα τα χαρακτηριστικά της πλάκας μεταξύ τους και πιο συγκεκριμένα ανάμεσα σε λιπώδη νεκρωτικό πυρήνα, ενδοπλακική αιμορραγία, κολλαγόνο και ασβεστοποίηση.

Η shear wave ελαστογραφία (swe), όπως και η strain, υπερτερούν στη σύγκριση με το συμβατικό υπέρηχο [90,98]. Τόσο η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια, όσο και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία βρέθηκαν υψηλότερες στην swe σε σύγκριση με το συμβατικό υπέρηχο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση της swe με την αξονική αγγειογραφία (CTA). Ιστολογικά αναλύθηκαν τέσσερα στοιχεία, τα οποία ήταν η παρουσία ινώδους κάψας < 200 μm, η φλεγμονώδης διήθηση και η ενδοπλακική αιμορραγία και νεοαγγείωση [98]. Εν τέλει, ενώ η SWE βρέθηκε να είναι ελαφρώς υποδεέστερη της CTA για την αναγνώριση της ευάλωτης πλάκας, οι δυο μέθοδοι βρέθηκαν να συμφωνούν σε ποσοστό 81.4%.

Ένας επιπλέον παράγοντας, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ευάλωτη καρωτιδική πλάκα είναι η αναλογία κολλαγόνο τύπου I/III [99]. Η σταθερότητα μιας πλάκας εξαρτάται από την περιεκτικότητα της σε τύπου I κολλαγόνο. Το κολλαγόνο αυτό είναι παχύ και ταξινομείται ως ώριμο τύπου κολλαγόνο. Αντιθέτως, το κολλαγόνο τύπου III αποτελεί εμβρυονικού τύπου κολλαγόνο και εμφανίζει χαμηλή ανθεκτικότητα. Συνήθως εμφανίζεται ως κολλαγονικές ίνες σε αγγειακά τοιχώματα που δεν έχουν πλήρως ωριμάσει. Συμπερασματικά, αυξημένη περιεκτικότητα της καρωτιδικής πλάκας σε τύπου I κολλαγόνο υποδηλώνει σταθερή νόσο, ενώ αυξημένη περιεκτικότητα σε τύπου III ασταθή-προοδευτική νόσο. Ο δείκτης κολλαγόνου I/III είναι βιοχημικά αναγνωρίσιμος και αύξηση του υποδηλώνει πρόοδο της νόσου. Μεταξύ του δείκτη αυτού και της ταχύτητας shear wave βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($p < 0.001$) [99].



Εικόνα 10 :Α:εικόνα από υπέρηχο με σκιαγραφικό Β:εικόνα από SWE .C,D:picrosirius χρώση με κόκκινο χρώμα.

Με κόκκινο σημειούται η υπερηχογενής περιοχή, που αντιστοιχεί σε έφραση κυρίως τύπου III κολλαγόνου ενώ με μπλε η υποηχογενής με κυρίως τύπου I κολλαγόνο [99]

Shear Wave Ελαστογραφία και Νευρολογική Συμπτωματολογία

Η παρουσία νευρολογικής συμπτωματολογίας ως αποτέλεσμα πρόσφατου Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου χρησιμοποιήθηκε από αρκετές μελέτες ως μέτρο σύγκρισης ανάμεσα σε καρωτιδικές πλάκες. Σε μια μελέτη 61 ασθενών βρέθηκε στατιστικά σημαντική χαμηλότερη τιμή YM σε συμπτωματικούς ασθενείς (81 kPa με 115 kPa, $p < 0.01$), καθώς και στατιστικά σημαντική συσχέτιση του GSM με τη μέση τιμή του δείκτη Young [100]. Ο συνδυασμός δε, του μέσου YM με το βαθμό στένωσης εμφάνισε την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση συμπτωματικών καρωτιδικών πλακών [100].

Στη μεγαλύτερη σε αριθμό ασθενών και πλακών μελέτη ανάμεσα σε αυτές, που πραγματεύεται η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, συμμετείχαν συνολικά 142 ασθενείς και μελετήθηκαν 129 καρωτιδικές πλάκες [101]. Η σύγκριση της ταχύτητας των shear κυμάτων (SWV) ανάμεσα σε υπερ- και υποηχογενείς πλάκες ανέδειξε στατιστικά σημαντική την υψηλότερη ταχύτητα στις υπερηχογενείς πλάκες ($p < 0.01$). Το πρωτότυπο όμως εγχείρημα της εν λόγω μελέτης αφορούσε τη συσχέτιση της SWV με τα επίπεδα ομοκυστεϊνης ορού. Προηγούμενες μελέτες είχαν εντοπίσει τη σημαντική συσχέτιση υψηλών επιπέδων ομοκυστεϊνης ορού με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [102-104]. Πράγματι, SWV και επίπεδα ομοκυστεϊνης ορού βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι όπως και η ομοκυστεϊνή ορού έτσι και η SWV της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης για AEE [101].

Η υπερηχογραφική μέθοδος Superb Microvascular Imaging (SMI) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος ανίχνευσης μικροαγγειακής αιματικής ροής χωρίς τη χρήση σκιαγραφικών υπερήχου. Η καλή συμφωνία Contrast Enhanced υπερήχου (CEUS) με την SMI για την αξιολόγηση επιπέδων ενδοπλακικής νεοαγγείωσης έχει αποτυπωθεί σε προηγούμενη μελέτη [105]. Συγκρίνοντας χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας όπως το μέγεθος, η ηχογένεια, η ελαστικότητα και η νεοαγγείωση μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών βρέθηκε ότι η ελαστικότητα της πλάκας και τα επίπεδα νεοαγγείωσης είχαν, ανεξάρτητα η μια από την άλλη, σημαντική συσχέτιση με τις συμπτωματικές πλάκες και ο συνδυασμός των δυο αυτών παραγόντων εμφάνιζε την υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με τις δυο μεθόδους ξεχωριστά.

Τελος, σε μια από τις πιο πρόσφατες μελέτες με χρήση SWE, οι Skoludik et al. (2021) χώρισαν τις καρωτιδικές πλάκες από 97 ασθενείς με καρωτιδική στένωση μεγαλύτερη από 50% σε τρεις κατηγορίες : τις συμπτωματικές, τις ασυμπτωματικές προοδευτικά αυξανόμενες σε όγκο και τις ασυμπτωματικές πλάκες. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ανάμεσα στις τρεις αυτές κατηγορίες δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ηχογένεια, τις ασβεστώσεις, την ομοιογένεια της πλάκας και την εμφάνιση ελκώδους επιφανείας ή ενδοπλακικής αιμορραγίας ($p > 0.05$ για όλα) [106]. Παρόλα αυτά, η μέση τιμή YM ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασυμπτωματικούς ασθενείς σε σύγκριση με τις προοδευτικά αυξανόμενες σε όγκο πλάκες (52.2kPa με 30.4kPa, $p < 0.001$) και με τις συμπτωματικές πλάκες (52.2kPa με 36.4kPa, $p = 0.033$).

Παράλληλα πρότειναν σαν cutoff τιμή ανάμεσα στις ασυμπτωματικές και τις άλλες δυο κατηγορίες την τιμή YM των 25 kPa. Η τιμή αυτή εμφάνισε ευαισθησία 83.6%, ειδικότητα 40.0%, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 75.6% και 52.2% αντίστοιχα.

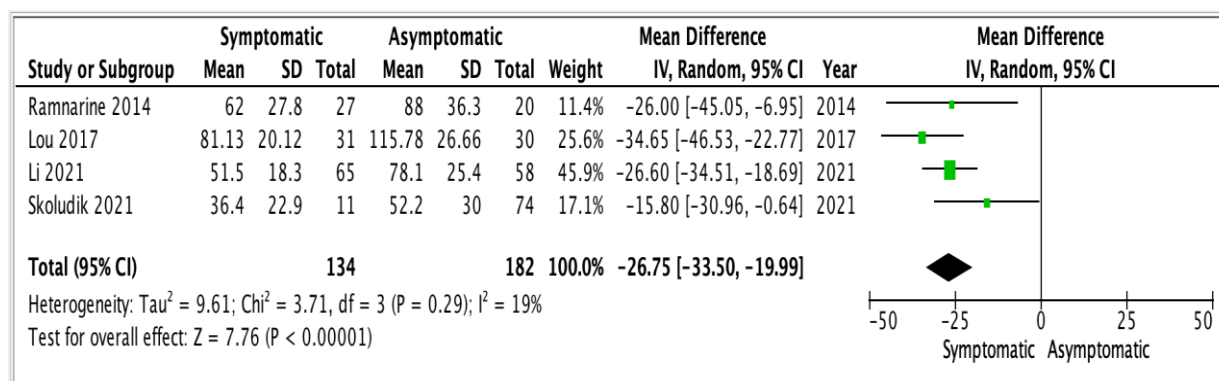
<u>ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ (ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ)</u>	<u>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ/ΠΛΑΚΩΝ</u>	<u>ΕΙΔΟΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ</u>	<u>ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ</u>	<u>ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>
Dahl et al. (2009)	23 εθελοντές	Shear Wave (ARFI)	B-mode U/S	Η ARFI ελαστογραφία μπορεί σε ετερογενείς πλάκες να διακρίνει μεταξύ των διαφόρων διαφορετικών σε σύσταση περιοχών
Naim et al. (2013)	31 ασθενείς με στένωση καρωτίδας >50%	Strain Ελαστογραφία	MRI	Υψηλή ευαισθησία (77-100%) και μέτρια ειδικότητα (55-79%) για ανίχνευση λιπώδους πυρήνα στην καρωτιδική πλάκα
Huang et al. (2016)	29 ασθενείς (46 καρωτιδικές πλάκες)	Strain elastography	MRI	Μέγιστη τιμή του strain rate υψηλότερη στις ασταθείς πλάκες (p<0.0001). 84.78% ακρίβεια στο διαχωρισμό σταθερών και ευάλωτων πλακών για cutoff value του strain rate στο 1.45
Huang et al. (2017)	50 ασυμπτωματικοί ασθενείς με αθηρωματική καρωτιδική νόσο (80 καρωδικές πλάκες)	Strain Elastography	MRI	Μεγαλύτερη ετερογένεια στο strain rate μια πλάκας καθιστά πιθανότερο το χαρακτηρισμό της ως ευάλωτη Μεγαλύτερο axial strain rate (p < .00001) για ευάλωτες πλάκες
Roy Cardinal et al (2017)	31 ασθενείς με στένωση εσω καρωτίδας > 50%	Strain Elastography	MRI	Ο λόγος cumulated axial strain προς cumulated axial translation είχε την μεγαλύτερη ακρίβεια για τον διαχωρισμό ανάμεσα σε ευάλωτες πλάκες/πλάκες με νεοαγγείωση και μη ευάλωτες πλάκες (Μέση τιμή λόγου 39.3%/mm vs 63.79% /mm)(AUC=0.886)
Z.Liu et al (2019)	32 ασθενείς (53 καρωτιδικές πλάκες)	Strain Elastography	MRI	Δυο χειριστές πραγματοποίησαν ελαστογραφίες στους ίδιους ασθενείς με την ακρίβεια στη διαγνωστική τους απόδοση να μην είναι στατιστικά σημαντική και ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ χειριστών (ICC) ήταν 0.66 ,που υποδηλώνει καλή επαναληψιμότητα της εξέτασης. Επίσης η μελέτη ανέδειξε για τη strain ελαστογραφία ευαισθησία 71.4% και ειδικότητα 87.1% για το χαρακτηρισμό των καρωτιδικών πλακών ως ευάλωτες.
Wang et al. (2016)	24 ασθενείς	Strain Elastography	Cognitive assessment Νευροψυχολογική αξιολόγηση	Η γνωστική απόδοση βάσει σκορ (RBANS) βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με τις maximum και peak to peak τιμές strain στον εγκάρσιο και διαμήκη (axial-κάθετη και lateral-παράλληλη) άξονα των πλακών. Η αξιολόγηση του strain έγινε με τη φυσιολογική καταπόνηση της πλάκας από το σφυγμικό κύμα κατά τη διάρκεια δυο καρδιακών κύκλων
Wang et al. (2017)	75 ασθενείς	Strain elastography	Νευροψυχολογική αξιολόγηση	Στατιστικά σημαντική (p<0,05) συσχέτιση δεικτών μέγιστου strain και γνωστικής λειτουργίας. Δείκτες μέγιστου strain φαίνονται να είναι αξιόπιστοι για την πρόβλεψη έκπτωσης νοητικής λειτουργίας.

Cloutier et al (2018)	66 ασθενείς με συμπτωματική (26) ή ασυμπτωματική (40) στένωση καρωτίδας	Strain Elastography	Παρουσία Συμπτωμάτων	Χαμηλότερες τιμές καταπόνησης για συμπτωματικές στενώσεις Μέγιστη ακρίβεια για την ταξινόμηση των πλακών με συνδυασμό των παραμέτρων ελαστικότητας και ηχογένειας (71 και 79% ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα)
F.Liu et al. (2015)	19 ασθενείς προς ενδαρτηρεκτομή	Strain Elastography	Ιστολογικά ευρήματα	Ο συνδυασμός b-mode υπερήχου και real time ελαστογραφίας είχε την καλύτερη ευαισθησία (62.5%), ειδικότητα (100%) και ακρίβεια (94.7%)
Hansen et al (2016)	34 ασθενείς με στένωση καρωτίδας>70%	Strain elastography	Ιστολογικά Ευρήματα	Χαμηλότερες τιμές strain παρατηρήθηκαν για αθηρωματικές πλάκες πλούσιες σε κολλαγόνο σε σύγκριση με εκείνες που είχαν χαρακτηριστικά ευάλωτων πλακών
Zhang et al. (2015)	29 ασθενείς (38 πλάκες) – 10 υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή	Strain elastography	CEUS-Δείκτης Νεοαγγείωσης- Ιστολογικά ευρήματα	Θετική συσχέτιση νεοαγγείωσης μέσω του δείκτη Microvessel Density (Πυκνότητα μικροαγγείων) και ελαστικότητας της πλάκας, καθώς και ετερογένειας ελαστικότητας στην πλάκα. Αδυναμία ανίχνευσης συσχέτισης ελαστικότητας και μεγέθους λιπώδους πυρήνα
Doherty et al. (2015)	5 ασθενείς με καρωτιδική στένωση > 50 %	Shear Wave (ARFI)	MRI	Η ARFI ελαστογραφία μπορεί να ανιχνεύσει την ύπαρξη λιπώδους πυρήνα από την εως 1.8x μεγαλύτερη μέση μετατόπιση μετά το κύμα ακουστικής ώθησης
Marlevi et al (2020)	20 ασθενείς/27 αθηρωματικές πλάκες	Shear wave (ARFI)	MRI (AHA classification)	AHA type VI μεγαλύτερες group και phase (400-500 hz) ταχύτερες από τις υπόλοιπες πλάκες και συσχετίζονται με ενδοπλακικά χαρακτηριστικά (λιπώδης νεκρ. Πυρήνας, ενδοπλακική αιμορραγία, δομή ινώδους κάψας). Phase ταχύτητα σε 300-400 hz είχε αρνητική συσχέτιση με τον όγκο της ενδοπλακικής αιμορραγίας
Garrard et al. (2015)	25 ασθενείς προς CEA	Shear Wave	Ιστολογικά ευρήματα	Μέσο YM μικρότερο σε ασταθείς πλάκες Συσχέτιση ενδοπλακικής αιμορραγίας, θρόμβου και αυξημένου αριθμού αφρωδών κυττάρων με χαμηλό YM
Czernuszevicz et al (2017)	16 ασθενείς προς CEA – 17 αθηρωματικές πλάκες	Shear Wave (ARFI)	Ιστολογικά Ευρήματα	Ακρίβεια εντοπισμού πλακών με νεκρωτικό πυρήνα ή ενδοπλακική αιμορραγία εως 92% (AUC εως 0.92, μέση τιμή 0,887) και για πλάκες ασβεστοποιημένες ή πλούσιες σε κολλαγόνο (median AUC 0.859)
Di Leo et al. (2018)	43 Ασθενείς προς CEA	Shear wave	Ιστολογικά ευρήματα CTA	Ευαισθησία 87.1% (ίδια με CTA), ειδικότητα 66.7% (100% η CTA) και ακρίβεια 76.9% στην ανεύρεση ευάλωτων πλακών Συμφωνία SWE και CTA 81.4%
Torres et al (2019)	25 ασθενείς προς CEA	Shear Wave (ARFI)	Ιστολογικά Ευρήματα	Νέο μέγεθος σύγκρισης μεταξύ πλακών μαλακής και σκληρής σύστασης χρησιμοποιώντας το λογάριθμο του εύρους μετατόπισης πλάκας (log(VoA)) αντί της μέγιστης μετατόπισης (PD)
Zhang et al. (2021)	94 συμπτωματικοί ασθενείς με >70% στένωση καρωτίδας (98 πλάκες)	Shear Wave	Ιστολογικά Ευρήματα	Αρνητική συσχέτιση νεοαγγειογένεσης με ελαστικότητα πλάκας Θετική συσχέτιση ισχυρά στατιστικά σημαντική (p < .001) για shear wave velocity και αναλογία κολλαγόνου τύπου I/III

Ramnarine et al. (2014)	81 ασθενείς (47 με αθηροσκλήρωση) 54 πλάκες με στένωση καρωτίδας > 30% (αμφοτερόπλευρη στένωση σε 7 ασθενείς)	Shear Wave	Νευρολογική Συμπτωματολογία Βαθμός καρωτιδικής στένωση	Πλάκες σε ασθενείς με εστιακή νευρολογική σημειολογία είχαν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη μέση τιμή YM Βελτίωση σε ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόβλεψη συμπτωμάτων συνδυάζοντας Βαθμό στένωσης και μέση τιμή YM Στατιστικά σημαντική συσχέτιση Gray-Weale ταξινόμησης πλάκας και YM
Lou et al. (2017)	61 ασθενείς	Shear Wave	Ηχογένεια πλάκας (GSM) Νευρολογική συμπτωματολογία	Χαμηλότερο μέσο YM στο γκρουπ των συμπτωματικών ασθενών Χαμηλότερες ταχύτητες σε χαμηλότερα gsm Μέγιστη διαγνωστική ακρίβεια επετεύχθη με συνδυασμό YM και Βαθμού Στένωσης
Shang et al. (2018)	142 ασθενείς με AEE – 129 καρωτιδικές πλάκες	Shear Wave (real time Supersonic Shear Imaging)	Ηχογένεια πλάκας Επίπεδα Ομοκυστείνης Νευρολογική συμπτωματολογία	Μεγαλύτερη SWV στις υπερηχογενείς πλάκες Αρνητική συσχέτιση επιπέδων ομοκυστείνης ορού και SWV
Yi Li et al. (2021)	123 ασθενείς με >50% καρωτιδική στένωση	Shear Wave	Νευρολογική συμπτωματολογία	Χαμηλότερο YM σε πλάκες στους συμπτωματικούς ασθενείς Plaque Stiffness σε συνδυασμό με την ανεύρεση Ενδοπλακικής νεοαγγείωσης με τη χρήση superb microvascular imaging (SMI) παρέχει 89% ακρίβεια στην εύρεση συμπτωματικών πλακών
Skoloudik et al (2021)	97 ασθενείς με στένωση καρωτίδας > 50%	Shear-Wave Elastography	Νευρολογική συμπτωματολογία	Υψηλότερο Young Modulus σε ασυμπτωματικές σταθères πλάκες συγκριτικά με ασυμπτωματικές προοδευτικά αυξανόμενες σε όγκο, καθώς και συμπτωματικές (προτεινόμενο cut-off value 26 kPa με ευαισθησία 83.6 %, ειδικότητα 40% , θετική και αρνητική διαγνωστική αξία 75.6% και 52.5% αντίστοιχα

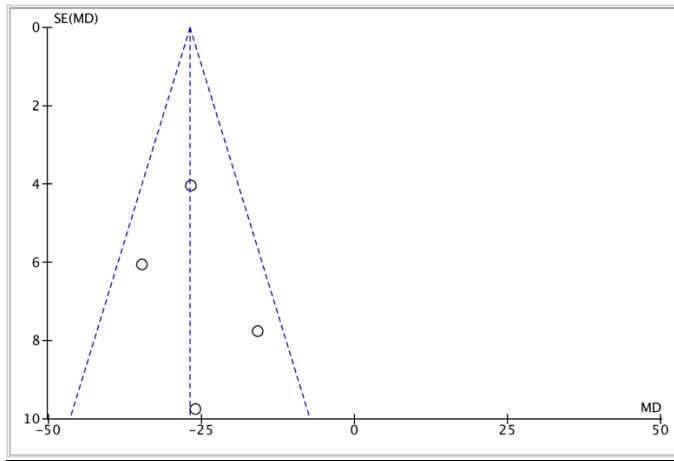
Μετανάλυση

Από τις ανωτέρω μελέτες ανευρέθηκαν τέσσερις, των οποίων τα δεδομένα μπορούσαν να ομαδοποιηθούν σε μια μετανάλυση [92,100,105,106]. Και τούτο διότι οι μελέτες αυτές συνέκριναν καρωτιδικές πλάκες σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με τη χρήση shear wave ελαστογραφίας και ο τρόπος αξιολόγησης της ελαστικότητας των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών ήταν το μέγεθος Young modulus.



Εικόνα 11 Forest Plot

Όπως αναδεικνύεται στον ανωτέρω πίνακα Forest plot συνολικά συμπεριλήφθηκαν 134 συμπτωματικοί και 182 ασυμπτωματικοί ασθενείς με καρωτιδικές πλάκες που προκαλούσαν στένωση καρωτίδας τουλάχιστον 30 % (για τις 2 μελέτες το κριτήριο συμμετοχής ήταν στένωση μεγαλύτερη από 30 % [92,100] και για τις άλλες 2 στένωση μεγαλύτερη από 50 % [105,106]), με το σύνολο των ασθενών να ανέρχεται στους 316. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τις επιμέρους 24 έρευνες, που συμπεριλήφθηκαν στην ανωτέρω βιβλιογραφική ανασκόπηση, καμία δεν περιείχε πάνω από 150 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης ισχυροποιούν την υπόθεση της στατιστικά σημαντικής διαφοράς ελαστικότητας της καρωτιδικής πλάκας με βάση το Young Modulus ανάμεσα σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς (P<0.00001) με μέση διαφορά τα 26.75 kPa (95% CI = 19.99 - 33.50 kPa). Το συνολικό δείγμα παρουσιάζει χαμηλή ετερογένεια (I² = 19%).



Εικόνα 12 Funnel Plot

Συμπερασματικά, η ανωτέρω μετανάλυση ισχυροποιεί την υπόθεση, ότι συμπτωματικοί ασθενείς έχουν πιο ελαστικές καρωτιδικές πλάκες από τους ασυμπτωματικούς και άρα στην υπερηχογραφική ελαστογραφία εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές Young Modulus.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ελαστογραφία είναι μια μέθοδος, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην αθηρωματική νόσο των καρωτίδων. Τόσο η strain όσο και η shear wave ελαστογραφία μπορούν να διακρίνουν ανάμεσα σε σταθερές και ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες.

Η εφαρμογή της μεθόδου της ελαστογραφίας για τη διαλογή των ασυμπτωματικών ασθενών εκείνων, που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμβολισμό από την καρωτιδική πλάκα φαντάζει πολλά υποσχόμενη. Οι μελέτες που συνδύασαν δε, την ελαστογραφία με τον συμβατικό υπέρηχο οδηγήθηκαν στα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ανίχνευση ευάλωτων πλακών [88,90].

Η strain ελαστογραφία εμφάνισε καλή επαναληψιμότητα [83], υπερείχε στη σύγκριση με το συμβατικό υπέρηχο, ενώ ο συνδυασμός των δυο μεθόδων είχε τα καλύτερα αποτελέσματα [91]. Μέσω της strain ελαστογραφίας ανιχνεύτηκαν αυξημένα strain για ευάλωτες πλάκες [83,88,90] και προτάθηκαν τιμές cut off για το λόγο strain (1.45 και 1.37) [82,83]. Όμως, μελέτες με χρήση της strain ελαστογραφίας οδηγήθηκαν και σε αντικρουόμενα αποτελέσματα [85,88] και δεδομένου ότι η μέθοδος αυτή παρέχει τη δυνατότητα μόνο για ποιοτικές και ψευδοποσοτικές μετρήσεις, φαντάζει δύσκολο να καθιερωθεί σαν μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση ευάλωτων πλακών.

Από την άλλη πλευρά, με τη shear wave ελαστογραφία χρησιμοποιείται για να αποτυπωθεί η ελαστικότητα της πλάκας, ο δείκτης Young (YM) και η Shear Wave ταχύτητα (swv). Και τα δυο αυτά μεγέθη εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές για μαλακές-ευάλωτες πλάκες και υψηλότερες για σταθερές-σκληρές. Βρέθηκε η συσχέτιση του YM με την παρουσία συμπτωμάτων, το βαθμό στένωσης καρωτίδας, τα διάφορα στοιχεία της ευάλωτης πλάκας (ενδοπλακική αιμορραγία, λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας, λεπτή ινώδης κάψα, παρουσία θρόμβου και αυξημένος αριθμός αφρώδων κυττάρων, παρουσία νεοαγγείωσης), καθώς και με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού [91-92,94-96]. Παρόλα ταύτα μόνο μια μελέτη, αυτή των Skoludik et al. επιχείρησε να προτείνει cut off value του YM για ανίχνευση ευάλωτης πλάκας (25kPa) [96]. Σε άλλες μελέτες οι μετρήσεις μέσης τιμής YM για ευάλωτες πλάκες ήταν αρκετά υψηλότερες (πχ 81 kPa για συμπτωματικές πλάκες στη μελέτη των Lou et al.) [100]. Το παραπάνω παρατηρείται πιθανότατα λόγω των διαφορετικών μηχανημάτων, ρυθμίσεων αλλά και τεχνικών της shear wave ελαστογραφίας, που εφαρμόζει η κάθε μελέτη.

Η μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία παρά τα στατιστικά πολύ σημαντικά αποτελέσματα για τη διαφορά ελαστικότητας πλάκας ανάμεσα σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς, στα οποία κατέληξε, ανέδειξε στην προσπάθεια ομαδοποίησης των μελετών για περαιτέρω στατιστική

ανάλυση, και ένα περιορισμό, ο οποίος ήταν ξεκάθαρος και κατά την περιγραφική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Ο περιορισμός αυτός είναι η ετερογένεια μεταξύ των ερευνών. Παρά τη στροφή των τελευταίων χρόνων προς τη shear wave έναντι της strain ελαστογραφίας, οι μελέτες εξακολουθούν να είναι ετερογενείς. Σε άλλες έρευνες οι ασθενείς χωρίζονται σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς, όταν η σύγκριση βασίζεται σε παρουσία νευρολογικής συμπτωματολογίας. Αντιθέτως όταν η σύγκριση βασίζεται σε ευρήματα από MRI ή ιστολογικά ευρήματα, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται με βάση την ευαλωτότητα της πλάκας. Επιπροσθέτως, η μέτρηση της ελαστικότητας των πλακών δεν περιορίζεται στο Young modulus, καθώς κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν τη ταχύτητα κυμάτων shear wave, τη μετατόπιση της πλάκας, ακόμα και το λογάριθμο μέγιστης μετατόπισης για να υπολογίσουν την ελαστικότητα της καρωτιδικής πλάκας [97,99,101]. Τα ανωτέρω καθιστούν την ομαδοποίηση του συνόλου των μελετών, για τη διεξαγωγή μετανάλυσης, αδύνατη. Τέλος ακόμα και σε μελέτες που πραγματοποιούσαν μετρήσεις των ίδιων μεγεθών, όπως προαναφέρθηκε υπήρχαν σημαντικές διαφορές λόγω της εφαρμογής διαφορετικών ρυθμίσεων.

Συμπερασματικά, κρίνεται ωφέλιμο να πραγματοποιηθεί μια πολυκεντρική μελέτη γύρω από την καρωτιδική ελαστογραφία, με σκοπό να καθιερωθεί η ιδανική μέθοδος και οι ρυθμίσεις για να μπορούν να θεσπιστούν κριτήρια και τιμές cut-off τόσο για το δείκτη Young όσο και για τη shear wave ταχύτητα της ευάλωτης πλάκας. Επίσης, περαιτέρω διερεύνηση χρειάζεται η πολλά υποσχόμενη υπόθεση, ότι με την ARFI ελαστογραφία δύναται να μετρηθεί το πάχος της λεπτής ινώδους κάψας της καρωτιδικής πλάκας [96].

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Global Burden of Disease Study (GBDS) Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:439–458.
2. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Kha-tri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013;40:36–41.
3. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):794-801. doi: 10.1212/01.wnl.0000176036.07558.82. PMID: 16186516.
4. Truelsen B, Piechowski-Jozwiak T, Bonita R, Mathersa C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe. *Eur Neurol* 2006;13:581e98.
5. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. www.escardio.org/static_file/.../EU-Cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf. [Accessed 20 July 2017].
6. Vasiliadis, A. V., & Zikić, M. (2014). *Current status of stroke epidemiology in Greece: A panorama. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 48(6), 449–457.* doi:10.1016/j.pjnns.2014.11.001
7. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113e30.
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064e89.
9. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *The Surgeon* 2015;13:34e43.
10. A.R. Naylor a, J.-B. Ricco a, G.J. de Borst a, S. Debus a, J. de Haro a, A. Halliday a, G. Hamilton a, J. Kakkis a, S. Kakkos a, S. Lepidi a, H.S. Markus a, D.J. McCabe a, J. Roy a, H. Sillesen a, J.C. van den Berg a, F. Vermassen a, ^[SEP]ESVS Guidelines Committee b, P. Kolh, N. Chakfe, R.J. Hinchliffe, I. Koncar, J.S. Lindholt, M. Vega de Ceniga, F. Verzini, ^[SEP]ESVS Guideline Reviewers c, 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) 55, 3e81
11. Beard J., Gaines P., Loftus I. *Vascular and Endovascular Surgery: A Companion to Specialist Surgical Practice*, 5th edition, Elsevier Limited, 183-217
12. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptom- atic patients with severe (70e99%) or with mild (0e29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1991;337:1235e43.
13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445e53.
14. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107e16
15. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study. *Stroke* 2012;43:1818e23.
16. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789e94.
17. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a metaanalysis. *Stroke* 2003;34:2475e81.
18. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta- analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418e26.

19. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933e40.
20. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995;273:1421-8.
21. Alison Halliday, Michael Harrison, Elizabeth Hayter, Xiangling Kong, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial, *Lancet* 2010; 376: 1074–84
22. Naylor, A. R. *Nat. Rev. Cardiol.* 9, 116–124 (2012); published online 11 October 2011; doi:10.1038/nrcardio.2011.151
23. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; De Backer, G.G.; Delgado, V.; Ference, B.A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 111–188.
24. Roth, G.A.; Johnson, C.; Abajobir, A.; Abd-Allah, F.; Abera, S.F.; Abyu, G.; Ahmed, M.; Aksut, B.; Alam, T.; Alam, K.; et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 1–25.
25. Theelen, T.L.; Lappalainen, J.P.; Sluimer, J.C.; Gurzeler, E.; Cleutjens, J.P.; Gijbels, M.J.; Biessen, E.A.; Daemen, M.J.; Alitalo, K.; Yla-Herttuala, S. Angiopoietin-2 blocking antibodies reduce early atherosclerotic plaque development in mice. *Atherosclerosis* **2015**, *241*, 297–304.
26. Falk, E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, C7–C12
27. Tabas, I.; Garcia-Cardena, G.; Owens, G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J. Cell Biol.* **2015**, *209*, 13–22.
28. Stefanadis, C.; Antoniou, C.K.; Tsiachris, D.; Pietri, P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e005543. [
29. Tay, C.; Liu, Y.H.; Hosseini, H.; Kanellakis, P.; Cao, A.; Peter, K.; Tipping, P.; Bobik, A.; Toh, B.H.; Kyaw, T. B-cell-specific depletion of tumour necrosis factor alpha inhibits atherosclerosis development and plaque vulnerability to rupture by reducing cell death and inflammation. *Cardiovasc. Res.* **2016**, *111*, 385–397.
30. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 1685–1695.
31. Wu, M.Y.; Li, C.J.; Hou, M.F.; Chu, P.Y. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2034.
32. Bentzon, J.F.; Otsuka, F.; Virmani, R.; Falk, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* **2014**, *114*, 1852–1866. [
33. Theodorou, K.; Boon, R.A. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* **2018**, *6*, 82.
34. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, et al. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1018-31.
35. Bergheanu, S.C.; Bodde, M.C.; Jukema, J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Neth. Hear. J.* **2017**, *25*, 231–242.
36. Singh, R.B.; A Mengi, S.; Xu, Y.-J.; Arneja, A.S.; Dhalla, N.S. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp. Clin. Cardiol.* **2002**, *7*, 40–53.
37. Iurca, I.; Tirpe, A.; Zimta, A.-A.; Moldovan, C.; Gulei, D.; Slabý, O.; Condorelli, G.; Berindan-Neagoe, I. Macrophages Interaction and MicroRNA Interplay in the Modulation of Cancer Development and Metastasis. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 870
38. Falk, E.; Nakano, M.; Bentzon, J.F.; Finn, A.V.; Virmani, R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur. Hear. J.* **2012**, *34*, 719–728
39. Hopkins, P.N. Molecular Biology of Atherosclerosis. *Physiol. Rev.* **2013**, *93*, 1317–1542.
40. Cismaru, G.; Serban, T.; Tirpe, A. Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines* **2021**, *9*, 418. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040418>
41. Spacek, M.; Zemanek, D.; Hutyra, M.; Sluka, M.; Taborsky, M. Vulnerable atherosclerotic plaque—A review of current concepts and advanced imaging. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* **2018**, *162*, 10–17.
42. Yonetsu, T.; Jang, I.-K. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies. *Korean Circ. J.* **2018**, *48*, 1–15
43. Waxman, S.; Ishibashi, F.; Muller, J.E. Detection and Treatment of Vulnerable Plaques and Vulnerable Patients. *Circulation* **2006**, *114*, 2390–2411.

44. Virmani, R.; Kolodgie, F.D.; Burke, A.P.; Farb, A.; Schwartz, S.M. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, *20*, 1262–1275.
45. Moreno, P.R. Vulnerable plaque: Definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol. Clin.* **2010**, *28*, 1–30
46. Virmani, R.; Burke, A.P.; Farb, A.; Kolodgie, F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, C13–C18.
47. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, et al. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:986-9.
48. Parmar JP, Rogers WJ, Mugler JP, 3rd, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke. *Circulation* 2010;122:2031-8.
49. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-- initial results. *Stroke* 2006;37:818-23.
50. Turc G, Oppenheim C, Naggara O, et al. Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:492-9.
51. Schmidt C, Fischer T, Rückert RI, Oberwahrenbrock T, Harms L, Kro- nenberg G et al.: Identification of neovascularization by contrast-en- hanced ultrasound to detect unstable carotid stenosis. *PLoS One* 2017; 12: e0175331.
52. Di Stefano R, Felice F, Balbarini A: Angiogenesis as risk factor for plaque vulnerability. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1095–1106.
53. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Tuan J, Narula J et al.: The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 285–292. ^{11 SEP}
54. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al.: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772–1778.
55. BadimonL, VilahurG:Thrombosisformationonatheroscleroticlesions and plaque rupture. *J Intern Med* 2014; 276: 618–632.
56. Mauriello A, Sangiorgi GM, Virmani R, et al. A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability. *Atherosclerosis* 2010;208:572-80.
57. Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK, et al. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the oxford plaque study. *Stroke* 2008;39:1722-9.
58. Carr S, Farb A, Pearce WH, et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:755-65; discussion 65-6.
59. Avril G, Batt M, Guidoin R, et al. Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg* 1991;5:50-4.
60. Steffen CM, Gray-Weale AC, Byrne KE et al. Carotid atheroma: ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic vessels. *Aust NZ J Surg* 1989; 59: 529-34.
61. G Geroulakos, G Ramaswami, A Nicolaidis et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography
62. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging.* 2013; 94: 487-95.
63. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology.* 2015; 41: 1126-47 ^{11 SEP}
64. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J et al. EFSUMB guidelines and recom- mendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2013;34:238–253
65. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D’Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klausner AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 1. Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169–184.
66. Hansen HHG, Pernot M, Chatelin S, Tanter M, de Korte CL. Shear wave elastography for lipid content detection in transverse arterial cross-sections. Taipei: IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS); 2015. p. 1–4 2015.

67. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi T, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*. 1991; (2):111–34.
68. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46: 350-8.
69. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239: 341-50.
70. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Ultrasound elastography in the head and neck. Part I. Basic principles and practical aspects. *Cancer imaging*. 2013; 13: 253-9.
71. Choi YJ, Lee JH, Baek JH. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography*. 2015; 34: 157-64.
72. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017; 7(5):1303–1329.
73. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdominal Imaging*. 2015; 40(4):680–97.
74. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 2008; 48:835–847.
75. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. on behalf of the Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*. 2012; 56:2125–2133.
76. Nightingale K, Palmeri M, Nightingale R, Trahey G. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2001;110:625.
77. Nightingale KR, Soo MS, Nightingale RW, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(2):227–235.
78. Korte, C. L. de, Steen, A. F. W. van der, Céspedes, E. I., Pasterkamp, G., Carlier, S. G., Mastik, F., ... Bom, N. (2000). *Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography*. *Physics in Medicine and Biology*, 45(6), 1465–1475.
79. Schaar, J. A. et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation* **108**, 2636–2641
80. Dahl JJ, Dumont DM, Allen JD, Miller EM, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive characterization of carotid artery atherosclerotic plaques: A feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:707–716.
81. Huang, C., Pan, X., He, Q., Huang, M., Huang, L., Zhao, X., ... Luo, J. (2016). *Ultrasound-Based Carotid Elastography for Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Validated by Magnetic Resonance Imaging*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 42(2), 365–377.
82. Huang, C., He, Q., Huang, M., Huang, L., Zhao, X., Yuan, C., & Luo, J. (2017). *Non-Invasive Identification of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Using Texture Analysis in Ultrasound Carotid Elastography: An In Vivo Feasibility Study Validated by Magnetic Resonance Imaging*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 43(4), 817–830. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.201
83. Liu, Z., Bai, Z., Huang, C., Huang, M., Huang, L., Xu, D., ... Luo, J. (2018). *Inter-operator Reproducibility of Carotid Elastography for Identification of Vulnerable Atherosclerotic Plaques*. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 1–1. doi:10.1109/tuffc.2018.2888479
84. Roy Cardinal, M.-H., Heusinkveld, M. H. G., Qin, Z., Lopata, R. G. P., Naim, C., Soulez, G., & Cloutier, G. (2017). *Carotid Artery Plaque Vulnerability Assessment Using Noninvasive Ultrasound Elastography: Validation With MRI*. *American Journal of Roentgenology*, 209(1), 142–151. doi:10.2214/ajr.16.17176
85. Naim, C., Douziech, M., Therasse, É., Robillard, P., Giroux, M.-F., Arsenault, F., ... Soulez, G. (2014). *Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and Magnetic Resonance Imaging: An Overview*. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 65(3), 275–286. doi:10.1016/j.carj.2013.05.003
86. Wang, X., Jackson, D. C., Mitchell, C. C., Varghese, T., Wilbrand, S. M., Rocque, B. G., ... Dempsey, R. J. (2016). *Classification of Symptomatic and Asymptomatic Patients with and without Cognitive Decline Using Non-invasive Carotid Plaque Strain Indices as Biomarkers*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 42(4), 909–918. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.11.025
87. Wang, X., Mitchell, C. C., Varghese, T., Jackson, D. C., Rocque, B. G., Hermann, B. P., & Dempsey, R. J. (2015). *Improved Correlation of Strain Indices with Cognitive Dysfunction with Inclusion of Adventitial Layer with Carotid Plaque*. *Ultrasonic Imaging*, 38(3), 194–208. doi:10.1177/0161734615589252

88. Cloutier, G., Cardinal, M.-H. R., Ju, Y., Giroux, M.-F., Lanthier, S., & Soulez, G. (2018). *Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis*. *American Journal of Roentgenology*, 1–9. doi:10.2214/ajr.17.19211
89. Hansen, H. H. G., de Borst, G. J., Bots, M. L., Moll, F. L., Pasterkamp, G., & de Korte, C. L. (2016). *Validation of Noninvasive In Vivo Compound Ultrasound Strain Imaging Using Histologic Plaque Vulnerability Features*. *Stroke*, 47(11), 2770–2775. doi:10.1161/strokeaha.116.0141
90. Liu, F., Yong, Q., Zhang, Q., Liu, P., & Yang, Y. (2015). *Real-Time Tissue Elastography for the Detection of Vulnerable Carotid Plaques in Patients Undergoing Endarterectomy: A Pilot Study*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 41(3), 705–712. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.007
91. Zhang, Q., Li, C., Zhou, M., Liao, Y., Huang, C., Shi, J., ... Wang, W. (2015). *Quantification of carotid plaque elasticity and intraplaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound and image registration-based elastography*. *Ultrasonics*, 62, 253–262. doi:10.1016/j.ultras.2015.05.025
92. Ramnarine KV, Garrard JW, Kanber B, Nduwayo S, Hartshorne TC, Robinson TG. Shear wave elastography imaging of carotid plaques: feasible, reproducible and of clinical potential. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014 Dec 8;12:49. doi: 10.1186/1476-7120-12-49. PMID: 25487290; PMCID: PMC4293004.
93. Doherty JR, Dahl JJ, Kranz PG, El Husseini N, Chang HC, Chen NK, Allen JD, Ham KL, Trahey GE. Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Derived Carotid Plaque Stiffness With Spatially Registered MRI Determined Composition. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015 Nov;34(11):2354-65. doi: 10.1109/TMI.2015.2432797. Epub 2015 May 13. PMID: 25974933; PMCID: PMC4678151.
94. Marlevi D, Mulvagh SL, Huang R, DeMarco JK, Ota H, Huston J 3rd, Winter R, Macedo TA, Abdelmoneim SS, Larsson M, Pellikka PA, Urban MW. Combined spatiotemporal and frequency-dependent shear wave elastography enables detection of vulnerable carotid plaques as validated by MRI. *Sci Rep*. 2020 Jan 15;10(1):403. doi: 10.1038/s41598-019-57317-7. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Jul 17;10(1):12214. PMID: 31942025; PMCID: PMC6962347.
95. Garrard JW, Ummur P, Nduwayo S, Kanber B, Hartshorne TC, West KP, Moore D, Robinson TG, Ramnarine KV. Shear Wave Elastography May Be Superior to Greyscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability: A Comparison with Histology. *Ultraschall Med*. 2015 Aug;36(4):386-90. doi: 10.1055/s-0034-1399676. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26091003.
96. Czernuszewicz TJ, Homeister JW, Caughey MC, Wang Y, Zhu H, Huang BY, Lee ER, Zamora CA, Farber MA, Fulton JJ, Ford PF, Marston WA, Vallabhaneni R, Nichols TC, Gallippi CM. Performance of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging for carotid plaque characterization with histologic validation. *J Vasc Surg*. 2017 Dec;66(6):1749-1757.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.043. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28711401; PMCID: PMC5708537.
97. Torres G, Czernuszewicz TJ, Homeister JW, Caughey MC, Huang BY, Lee ER, Zamora CA, Farber MA, Marston WA, Huang DY, Nichols TC, Gallippi CM. Delineation of Human Carotid Plaque Features In Vivo by Exploiting Displacement Variance. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2019 Mar;66(3):481-492. doi: 10.1109/TUFFC.2019.2898628. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30762544; PMCID: PMC7952026.
98. Di Leo N, Venturini L, de Soccio V, Forte V, Lucchetti P, Cerone G, Alagna G, Caratozzolo M, Messineo D, Di Gioia C, Di Marzo L, Fresilli D, De Vito C, Pugliese G, Cantisani V, D'Ambrosio F. Multiparametric ultrasound evaluation with CEUS and shear wave elastography for carotid plaque risk stratification. *J Ultrasound*. 2018 Dec;21(4):293-300. doi: 10.1007/s40477-018-0320-7. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30378007; PMCID: PMC6237715.
99. Zhang Y, Cao J, Zhou J, Zhang C, Li Q, Chen S, Feinstein S, Grayburn PA, Huang P. Plaque Elasticity and Intraplaque Neovascularisation on Carotid Artery Ultrasound: A Comparative Histological Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Sep;62(3):358-366. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.026. PMID: 34266763.
100. Lou Z, Yang J, Tang L, Jin Y, Zhang J, Liu C, Li Q. Shear Wave Elastography Imaging for the Features of Symptomatic Carotid Plaques: A Feasibility Study. *J Ultrasound Med*. 2017 Jun;36(6):1213-1223. doi: 10.7863/ultra.16.04073. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218798.
101. Shang J, Wang W, Feng J, Luo GG, Dang Y, Sun J, Yang YQ, Ruan LT. Carotid Plaque Stiffness Measured with Supersonic Shear Imaging and Its Correlation with Serum Homocysteine Level in Ischemic Stroke Patients. *Korean J Radiol*. 2018 Jan-Feb;19(1):15-22. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.15. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29353995; PMCID: PMC5768496.

102. Yang X, Zhou Y, Liu C, Gao X, Wang A, Guo Y, et al. Homocysteine and carotid plaque stability: a cross-sectional study in Chinese adults. *PLoS One* 2014;9:e94935 24.
103. Zhong C, Lv L, Liu C, Zhao L, Zhou M, Sun W, et al. High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in Chinese population. *PLoS One* 2014;9:e107498 25.
104. Shi Z, Guan Y, Huo YR, Liu S, Zhang M, Lu H, et al. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke* 2015;46:2419- 2425
105. Li Y, Zheng S, Zhang J, Wang F, Liu X, He W. Advance ultrasound techniques for the assessment of plaque vulnerability in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: a multimodal ultrasound study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Feb;11(1):28-38. doi: 10.21037/cdt-20-876. PMID: 33708475; PMCID: PMC7944195.
106. Školoudík D, Kešnerová P, Vomáčka J, Hrbáč T, Netuka D, Forostyak S, Roubec M, Herzig R, Belšan T; ANTIQUE Trial Group. Shear-Wave Elastography Enables Identification of Unstable Carotid Plaque. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Jul;47(7):1704-1710. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.026. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33931284.
107. Cai, J.-M. *et al.* Classification of human carotid atherosclerotic lesions with *in vivo* multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* **106**, 1368–1373 (2002).
108. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Apr;37(4):379-87. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.12.011. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201215.