



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ
ΠΛΑΚΑΣ. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΥΑΛΩΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ "**

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΠΥΡΓΑΚΗ

Αγγειοχειρουργού

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, 2022

Επιβλέπων:

Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

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

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Ultrasound Criteria for Carotid Plaque Characterization. Definition of the Vulnerable carotid plaque

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Κριτήρια ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας. Ορισμός της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας	7
1.1 Εισαγωγή.....	7
1.2 Σκοπός.....	9
1.3 Μεθοδολογία.....	9
1.4 Αποτελέσματα.....	10
Κεφάλαιο 2 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας	11
2.1 Εντόπιση.....	11
2.2 Μέγεθος.....	13
2.2.1 Πάχος της πλάκας.....	13
2.2.2 Μήκος της πλάκας.....	16
2.2.3 Ολική έκταση της πλάκας.....	17
2.2.4 Ολικός όγκος της πλάκας.....	18
2.3 Χαρακτηριστικά επιφανείας της καρωτιδικής πλάκας.....	20
2.3.1 Γενικά στοιχεία.....	20
2.3.2 Ταξινόμηση της καρωτιδικής πλάκας ανάλογα με τα χαρακτηριστικά επιφανείας.....	21
2.3.3 Υπερηχογραφική διερεύνηση των ελκών.....	22
2.3.4 Χαρακτηριστικά επιφανείας και κίνδυνος νευρολογικών συμπτωμάτων.....	23
2.4 Σύνθεση (Υφή) της καρωτιδικής πλάκας.....	24
2.5 Ηχογένεια της καρωτιδικής πλάκας.....	25
2.5.1 Ιστορική ανασκόπηση της ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας.....	25
2.5.2 Βασικά στοιχεία για την ηχογένεια.....	28
2.5.3 Η ηχοδιαφάνεια ως παράγοντας κινδύνου για μελλοντικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.....	29
Κεφάλαιο 3 Ορισμός της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας	31
3.1 Γενικά στοιχεία για την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα.....	31
3.2 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας.....	32
3.3 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας.....	32
Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα	33
Βιβλιογραφικές αναφορές	37

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής του ΕΚΠΑ κύριο Λάζαρη Ανδρέα για την συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση του κατά την διάρκεια συγγραφής της μεταπτυχιακής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, κύριο Αθανάσιο Γιαννούκα, Διευθυντή του ΜΠΣ για την επιλογή μου στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα και την συνεισφορά του στην δημιουργία ενός τόσο σημαντικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στη σύζυγο μου Δήμητρα για την συμπαράσταση της σε όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών και κατά την συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.

Κωνσταντίνος Μ. Πυργάκης

Περίληψη στα Ελληνικά

Η καρωτιδική νόσος αποτελεί μια σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας λόγω ως κύριος παράγοντας πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων. Το 15-20% των εγκεφαλικών επεισοδίων προκαλείται από αθηροσκληρωτικές πλάκες στον καρωτιδικό διχασμό. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας, το ποσοστό της στένωσης αποτελεί το κυρίαρχο κριτήριο για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου. Εκτός από το ποσοστό της στένωσης, διάφορα χαρακτηριστικά της πλάκας που σχετίζονται με την σύνθεση και την μορφολογία της μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για την σταθερότητα της πλάκας.

Το υπερηχογράφημα αποτελεί μια χαμηλού κόστους μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης της καρωτιδικής πλάκας που μπορεί να πληροφορήσει για το ποσοστό της στένωσης που προκαλεί και για την σύσταση και μορφολογία της πλάκας.

Η οπτική ανάλυση της πλάκας υπερηχογραφικά αποκαλύπτει την ύπαρξη της πλάκας, την εντόπιση και το μέγεθος που αποτελείται από το πάχος, το μήκος, την ολική επιφάνεια της πλάκας και τον ολικό όγκο της πλάκας. Επίσης, η ταξινόμηση της ανάλογα με την ηχογένεια, τα χαρακτηριστικά επιφανείας και τη σύνθεση (ή υφή) της πλάκας γίνεται με μεγάλη ακρίβεια με τους σύγχρονους υπερηχοτομογράφους υψηλής ανάλυσης.

Η ευάλωτη καρωτιδική πλάκα αποτελεί έναν προοπτικό όρο και αναφέρεται στην πλάκα που είναι ικανή στο μέλλον να υποστεί ρήξη με πρόκληση θρόμβωσης ή εμβολικών επεισοδίων στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Η υπερηχογραφικά ανάλυση της πλάκας και η ταξινόμηση της έχει την δυνατότητα σήμερα να κατατάξει την πλάκα ως υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για πρόκληση μελλοντικών νευρολογικών συμβάντων.

Λέξεις κλειδιά: Καρωτιδική πλάκα, Υπερηχοτομογραφία, Ηχογένεια, Ετερογένεια, Αθηροσκλήρωση.

Abstract

Carotid disease is a major cause of morbidity and mortality as a major cause of stroke. Almost 15-20% of strokes are attributed to carotid disease. The guidelines of the European Society of Vascular Surgery point out the stenosis degree as the dominant criterion for decision-making on carotid disease. In addition to the degree of stenosis, various features such as the composition and morphology of the plaque can inform about the stability of the plaque.

Ultrasound is a low-cost, non-invasive method of imaging the carotid plaque that can provide useful information about the degree of stenosis, the composition and morphology of the plaque. Visual analysis of the plaque using ultrasound reveals the existence of the plaque, its location and size consisting of the thickness, the length, the total plaque area and the total plaque volume. Also, important information about the characterization of the plaque is provided by its classification according to the echogenicity, the surface characteristics and the composition (texture) of the plaque.

The Vulnerable carotid plaque is a prospective term and refers to plaque that is associated with instability and future events as thrombosis or embolic strokes in the cerebral circulation. Ultrasound analysis of plaque and its classification can now classify plaque as high or low risk for future neurological events.

Key Words: Carotid Plaque, Duplex Ultrasound, Echogenicity, Heterogeneity, Atherosclerosis.

Κεφάλαιο 1 Κριτήρια ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας. Ορισμός της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας

1.1 Εισαγωγή

Η καρωτιδική πλάκα αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Στην ύπαρξη καρωτιδικής πλάκας, αποδίδεται το 15-20% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) [1]. Η δημοσίευση των μελετών ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) και ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) το 1995 και 2005 αντίστοιχα, έδειξε ότι ο ετήσιος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι 1-2% ενώ η σχετική μείωση κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στην πενταετία με την ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας μειώθηκε από το 12% στο 6%. [2,3]. Με βάση τις παραπάνω μελέτες, τέθηκε η ένδειξη για επεμβατική αντιμετώπιση ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας ενώ ο βαθμός της στένωσης αναδείχθηκε πρωταρχικός παράγοντας τόσο για τον κίνδυνο ΑΕΕ, όσο για την ένδειξη αντιμετώπισης.

Ο κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνεται ανάλογα με τον βαθμό της στένωσης. Στην μελέτη ACSRS, αναδείχθηκε ότι ο ετήσιος κίνδυνος ομόπλευρου ΑΕΕ αυξάνεται από το 0.8% για ασθενείς με μετρίου βαθμού στενώσεις (50-69%) στο 1,4% για ασθενείς με στενώσεις 70-89% ενώ για ασθενείς με στένωση από 90-99% το ποσοστό ομόπλευρου ΑΕΕ αυξάνεται στο 2,4% [4]. Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο βαθμός της στένωσης αποτελεί έναν σχετικά μη ισχυρό δείκτη μελλοντικού ΑΕΕ [5]. Αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι από τους 122986 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας στις ΗΠΑ το 2005, οι 117575 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μια μη απαραίτητη επέμβαση γιατί δεν θα εμφάνιζαν κανένα εγκεφαλικό επεισόδιο στα 5 έτη [6].

Από την δεκαετία του 1980, δημοσιεύθηκαν οι πρώτες μελέτες που έδειξαν ότι συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας αυξάνουν την πιθανότητα μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου [7,8]. Φάνηκε ότι ο κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δεν εξαρτάται μόνο από το ποσοστό της στένωσης αλλά και από την μορφολογία της

αθηρωματικής πλάκας [9] Η καρωτιδική πλάκα δεν αποτελεί μια στατική βλάβη αλλά υφίσταται με την πάροδο του χρόνου δυναμικές αλλαγές στην σύνθεση, τη μορφολογία και το μέγεθος [10].

Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί μια χαμηλού κόστους, μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης της καρωτιδικής πλάκας. Πολυάριθμες εργασίες έδειξαν συσχέτιση των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών της πλάκας με μελλοντικά νευρολογικά συμβάντα. Τα τελευταία έτη, ορισμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά από αυτά που μελετήθηκαν άρχισαν να ενσωματώνονται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την καρωτιδική νόσο. Οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής εταιρείας, το 2017, αναφέρουν ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση 60-99%, επέμβαση ενδείκνυται όταν υπάρχει πρόοδος της στένωσης, σε ηχοδιαφανείς καρωτιδικές πλάκες στο υπερηχογράφημα και όταν η υποαυλική μαύρη περιοχή (JBA) και η έκταση της πλάκας μετρούνται άνω των 8mm^2 και 80mm^2 αντίστοιχα στην υπολογιστική ανάλυση της πλάκας. [11]

Στις διεθνείς οδηγίες του 2017, είναι η πρώτη φορά που συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά αποτελούν κριτήρια για την αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου. Εκτός όμως από αυτά που εντάχθηκαν, υπάρχουν και χαρακτηριστικά που έχουν μελετηθεί εκτενώς όπως η ελκωτική πλάκα, το μήκος, το πάχος και ο όγκος της πλάκας τα οποία όμως δεν έχουν ενταχθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες. Οι σύγχρονοι υπερηχογράφοι ειδικά με τις νέες τεχνολογίες που διαθέτουν, έχουν την δυνατότητα εντοπίσουν την πλάκα, να μετρήσουν το μέγεθος της, τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας της και την σύνθεση της με απώτερο σκοπό να κατατάξουν την καρωτιδική πλάκα ως σταθερή ή ως ασταθή (ή ευάλωτη). Οι σταθερές πλάκες είναι χαμηλού ή μηδενικού κινδύνου για μελλοντικά ΑΕΕ ενώ οι ευάλωτες έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης μελλοντικών ΑΕΕ.

1.2 Σκοπός

Ο σκοπός της μεταπτυχιακής εργασίας είναι να αναλυθούν και να αξιολογηθούν τα κριτήρια στα οποία ταξινομείται υπερηχογραφικά η καρωτιδική πλάκα πραγματοποιώντας μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας. Γίνεται συσχέτιση των κριτηρίων με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικών νευρολογικών επεισοδίων. Επίσης, με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, γίνεται αναφορά στον ορισμό της ευάλωτης ή ασταθούς καρωτιδικής πλάκας καθώς και στα ιδιαίτερα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που μετατρέπουν μια πλάκα από σταθερή σε ευάλωτη.

1.3 Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στο MEDLINE μέσω της μηχανής αναζήτησης PUBMED των κριτηρίων ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας. Εφαρμόστηκαν οι παρακάτω λέξεις κλειδιά: "carotid" AND "plaque" AND "ultrasound" AND "characterization". Η αρχική λίστα περιελάμβανε 705 άρθρα. Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν: editorials, case reports, letter to the editor. Ο τίτλος και η περίληψη όλων των άρθρων μελετήθηκαν και όταν τα άρθρα ήταν σχετικά, μελετήθηκε όλο το άρθρο. Οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων μελετήθηκαν για επιπρόσθετες μελέτες σχετικές με το θέμα της μεταπτυχιακής εργασίας. Αποκλείστηκαν 611 άρθρα που δεν σχετίζονται με τον σκοπό της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Από τα 87 άρθρα που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, 3 άρθρα αφορούσαν διεθνή Consensus, 5 άρθρα αφορούσαν την εντόπιση, 19 άρθρα αφορούσαν το μέγεθος της πλάκας, 26 άρθρα αφορούσαν τα χαρακτηριστικά επιφανείας, 26 άρθρα που μελετούσαν την ηχογένεια-σύνθεση και 8 άρθρα που αφορούσαν την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα.

1.4 Αποτελέσματα

Η Υπερηχογραφική διερεύνηση της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να χωριστεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: Στην εντόπιση της πλάκας ως προς την αρτηρία (Κοινή καρωτίδα, βολβός, έσω , έξω καρωτίδα) και ως προς το τοίχωμα (Πρόσθιο, οπίσθιο, έσω, έξω τοίχωμα, έκκεντρα και

ομόκεντρη πλάκας), στο μέγεθος της πλάκας που αποτελείται από το πάχος, το μήκος την έκταση και τον όγκο της πλάκας και στη μορφολογία της πλάκας. Η μορφολογία της πλάκας μπορεί να χωριστεί στα χαρακτηριστικά επιφανείας της, στην σύνθεση (υφή) της πλάκας και στην ηχογένεια της πλάκας. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, περιγράφονται και αναλύονται λεπτομερώς οι βασικοί χαρακτήρες της καρωτιδικής πλάκας σύμφωνα με τον πίνακα 1. Η καταγραφή της μορφολογίας της πλάκας, η ποσοτική μέτρηση `κάποιων χαρακτηριστικών της μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες στον ειδικό που ασχολείται με την καρωτιδική νόσο. Στα επόμενα κεφάλαια, γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα κριτήρια ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας καθώς και την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα.

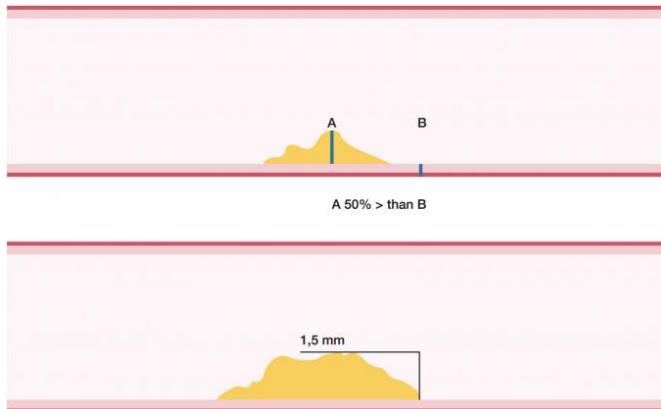
Χαρακτηριστικό πλάκας	Περιγραφή	Παράμετρος και Χαρακτηρισμός πλάκας
Εντόπιση	Αρτηρία στην οποία βρίσκεται η πλάκα	Κοινή καρωτίδα, Καρωτιδικός βολβός, Έσω/Έξω καρωτίδα
	Θέση της πλάκας στο τοίχωμα	Πρόσθιο, οπίσθιο, έσω, έξω τοίχωμα Έκκεντρη/Ομόκεντρη πλάκα
Μέγεθος	Πάχος	
	Μήκος	
	Έκταση	
	Όγκος	
Μορφολογία	Χαρακτηριστικά επιφάνειας	Ύπαρξη ανωμαλιών επιφανείας ή έλκους Ομαλή, Ανώμαλη, Ελκωτική
	Σύνθεση (Υφή)	Ύπαρξη ηχοδιαφανών περιοχών Ομοιογενής/Ετερογενής
	Ηχογένεια	Ηχοδιαφάνεια πλάκας Ταξινόμηση σε τύπους κατά Gray-Weale τροποποίηση Γερουλάκου

Πίνακας 1: Υπερηχογραφικά κριτήρια ταξινόμησης της καρωτιδικής πλάκας. Τα χαρακτηριστικά της πλάκας χωρίζονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες (Εντόπιση, Μέγεθος και Μορφολογία)

Κεφάλαιο 2 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας

2.1.Εντόπιση

Η παρουσία της αθηρωματικής πλάκας ορίζεται ως μια τοπική αύξηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα άνω των 1.5 χιλιοστού ή ως τοπική αύξηση του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) κατά

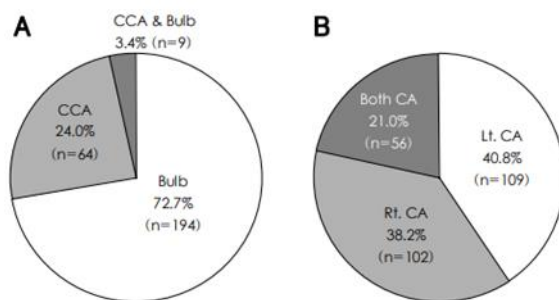


Εικόνα 1: Ορισμός της πλάκας: ορίζεται από μια τοπική αύξηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα άνω των 1.5 χιλιοστού ή τοπική αύξηση του έσω μέσου χιτώνα (IMT) κατά 50% σε σχέση με το γειτονικό IMT. (Ανατύπωση από: Internet: <https://123sonography.com/atherosclerotic-plaque>)

50% σε σχέση με το γειτονικό IMT.[12]. (Εικόνα 1)

Πάντα η πλάκα θα πρέπει να ελέγχεται σε εγκάρσιες και οβελιαίες λήψεις διότι μερικές φορές όταν η πλάκα είναι ανομοιομορφή, μπορεί να μην περιλαμβάνεται πλήρως στην οβελιαία λήψη. Η πλάκα εντοπίζεται στην κοινή καρωτίδα, στον καρωτιδικό βολβό, στην έσω ή την έξω καρωτίδα) με πιο συχνό σημείο εντόπισης τον καρωτιδικό βολβό (3/4 των περιπτώσεων (Εικόνα 2). [13]

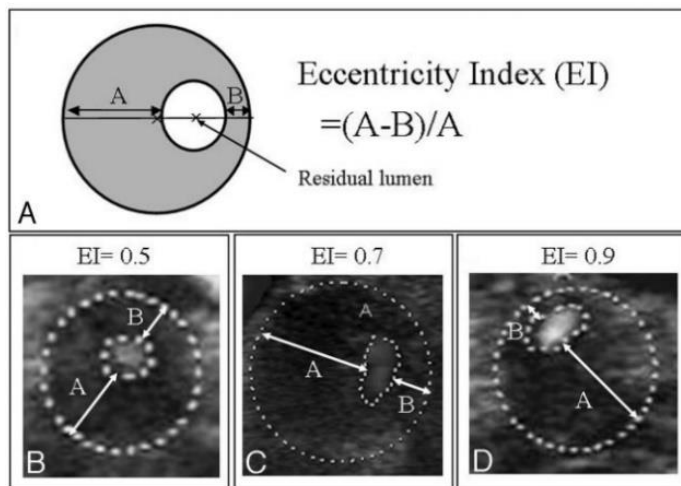
Το σχήμα της πλάκας μπορεί να προσδιοριστεί με την εγκάρσια λήψη όπου χωρίζεται στην κυκλωτερή μορφή όπου πλάκα υπάρχει σε όλη την περιφέρεια της πλάκας και στην



Εικόνα 2.: Σχηματική παράσταση που δείχνει τα ποσοστά εντόπισης της πλάκας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ανατύπωση από: Kwon TG, Kim KW, Park HW, Jeong JH, Kim KY, Bae JH. Prevalence and significance of carotid plaques in patients with coronary atherosclerosis. Korean Circ J. 2009 Aug;39(8):317-21.

ημικυκλωτερή μορφή όπου εντοπίζεται σε τμήμα της περιφέρειας του αγγείου. Αποτέλεσμα της γεωμετρίας της πλάκας είναι οι καρωτιδικές πλάκες να διακρίνονται στις ομόκεντρες πλάκες όταν εμφανίζονται με ίδια εναπόθεση τις πλάκας σε όλα τα τοιχώματα της αρτηρίας και στις έκκεντρες πλάκες όταν η πλάκα εντοπίζεται στην μια πλευρά του τοιχώματος της αρτηρίας. Στις ομόκεντρες πλάκες ο αυλός εντοπίζεται

κεντρικά και συνήθως είναι κυκλικός ενώ στις έκκεντρες πλάκες, υπάρχει τμήμα του τοιχώματος ελεύθερο νόσου και ο αυλός δεν είναι κυκλικός συνήθως. Σε μελέτες βρέθηκε ότι σε έκκεντρες πλάκες η ροή είναι περισσότερο στροβιλώδης προκαλώντας περισσότερη πτώση



Εικόνα 3: Τρόπος υπολογισμού του δείκτη εκκεντρότητας(Ανατύπωση από Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsula K, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Eccentric Stenosis of the Carotid Artery Associated with Ipsilateral Cerebrovascular Events. JNR Am J Neuroradiol 2008 Jun;29(6):1200-3

της πίεσης σε σχέση με τις ομόκεντρες βλάβες.[14] Οι έκκεντρες πλάκες έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε ασταθείς πλάκες. [15] Σε σχετική αναδρομική μελέτη 441 ασθενών με καρωτιδική στένωση άνω του 70% που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων, υπολογίστηκε ο δείκτης εκκεντρότητας και βρέθηκε ότι το 88% των καρωτιδικών πλακών είναι έκκεντρες. (Εικόνα 3) Οι ασθενείς αυτοί είχαν 2,76 φορές περισσότερο κίνδυνο να έχουν νευρολογικά συμπτώματα σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ομόκεντρες πλάκες (Σχετικός κίνδυνος 2.76 (95% CI 1.19 – 6.40)) [16] (Εικόνα 4)

Table 2: Comparison of cerebrovascular events between concentric stenosis and eccentric stenosis

Cerebrovascular Events	Concentric Stenosis (n = 128), n (%)	Eccentric Stenosis (n = 384), n (%)	P
Overall events	7 (5.5)	52 (13.5)	.013
Ischemic stroke	5 (3.9)	36 (9.4)	.048
Transient ischemic attack	0 (0)	9 (2.3)	.073
Transient monocular blindness	2 (1.6)	7 (1.8)	.601
Events of presumed carotid arterial origin	5 (3.9)	49 (12.8)	.005

Εικόνα 4: Σύγκριση αριθμού νευρολογικών συμβάντων σε έκκεντρες και ομόκεντρες στενώσεις(Ανατύπωση από Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsula K, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Eccentric Stenosis of the Carotid Artery Associated with Ipsilateral Cerebrovascular Events. JNR Am J Neuroradiol 2008 Jun;29(6):1200-3) Ohara et al [16]

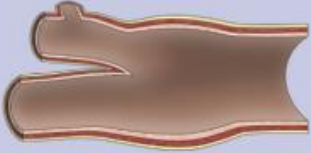
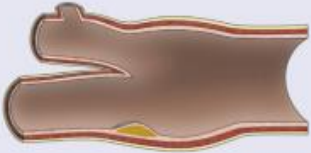
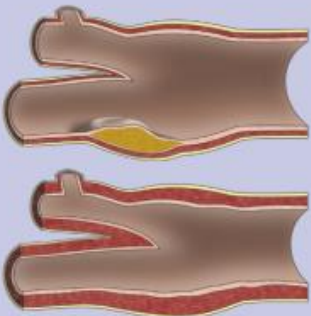
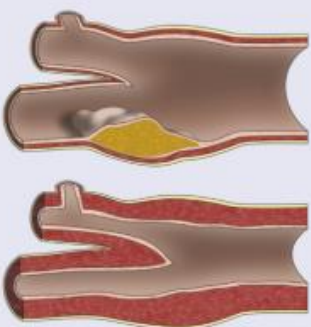
2.2 Μέγεθος

Η καρωτιδική πλάκα αποτελεί μια τρισδιάστατη μορφή. Υπερηχογραφικά, μπορεί να μετρηθεί το μήκος, το πάχος η ολική έκταση της πλάκας και ο ολικός όγκος της πλάκας.

- Πάχος της πλάκας
- Μήκος της πλάκας
- Ολική έκταση της πλάκας
- Ολικός όγκος της πλάκας

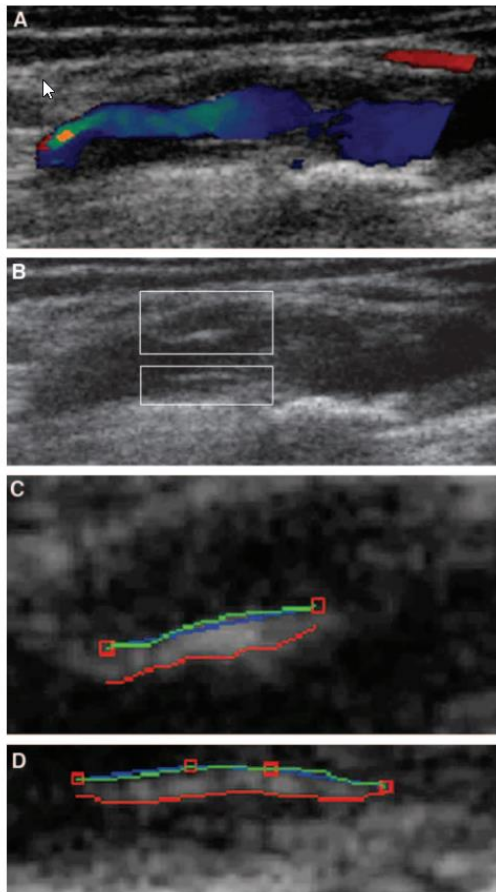
2.2.1 Πάχος της πλάκας (Thickness)

Η σοβαρότητα της στένωσης που προκαλείται από την πλάκα σχετίζεται με το πάχος της πλάκας και τον βαθμό της στένωσης του αυλού. Ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης του πάχους της πλάκας είναι με την εγκάρσια λήψη μιας και η επιμήκης λήψη μπορεί να υπερεκτιμήσει ή να υποεκτιμήσει την σοβαρότητα της πλάκας. Η επιμήκης λήψη σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να δώσει μια εκτίμηση του ύψους της πλάκας, της επιφάνειας της πλάκας και του σχετικού βαθμού της στένωσης του αυλού. Η μέτρηση του πάχους ξεκινά από τη τον έξω-μέσο χιτώνα μέχρι τον αυλό στο σημείο της πλάκας όπου το πάχος είναι το μεγαλύτερο. Η καρωτιδική πλάκα ανάλογα με το πάχος της χωρίζεται σε 1^{ου} βαθμού όταν το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της είναι κάτω από 1.5 mm (Δεν ορίζεται ως πλάκα), 2^{ου} βαθμού όταν το πάχος είναι πάνω από 1.5 mm αλλά κάτω από 2.5 mm και 3^{ου} βαθμού όταν είναι πάνω από 2.5 mm. [17] (Εικόνα 5) Το πάχος της πλάκας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και αγγειακό θάνατο σύμφωνα με την προοπτική μελέτη “The Northern Manhattan Study” μεταξύ 2189 ασθενών που παρακολουθήθηκαν για 6,9 έτη κατά μέσο όρο. Αναλυτικότερα, πάχος πλάκας 1.9 mm αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάντα κατά 2.8 φορές (Σχετικός κίνδυνος: 2.80; 95% CI, 2.04 –3.84).

Grade	Plaque Type	Plaque Thickness	
0		No plaque IMT < 1.5 mm	
I		Protuberant (Focal thickening of vessel wall) < 1.5 mm	
II		Protuberant or Diffuse (Vessel wall thickened throughout; CIMT ≥ 1.5 mm)	1.5 – 2.4 mm
III		Protuberant or Diffuse (CIMT ≥ 2.5 mm)	≥ 2.5 mm

Εικόνα 5 Σταδιοποίηση καρωτιδικών πλακών ανάλογα με το πάχος της πλάκας [Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American society of echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33:917–33]

Το πάχος της πλάκας είναι πιο ισχυρός δείκτης μελλοντικού OEM και αγγειακού θανάτου σε σχέση με το ΑΕΕ ενώ, άλλα χαρακτηριστικά της πλάκας όπως έλκη ή ανωμαλίες στην



Εικόνα .6: Βήματα μέτρησης του ινώδους περιβλήματος με το υπερηχογράφημα:

1^ο βήμα (A): Ανιχνεύεται η πλάκα στο Color Flow Duplex

2^ο βήμα (B): Αφαιρείται το χρώμα και ανιχνεύεται το ινώδες περίβλημα

3^ο βήμα (C, D): Μεγεθύνεται η εικόνα και σημειώνονται τα όρια του ινώδους περιβλήματος

[Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P, Pusztaszeri M, Lobrinus JA, Jonasson L, Cuisinaire O, Kalangos A, Despland PA, Thiran JP, Bogousslavsky J. Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation*. 2005;111(21):2776-82]

επιφάνεια ή στοιχεία μαλακής πλάκας μάλλον είναι πιο σημαντικά σε σχέση με το πάχος [18].

Ο υπολειπόμενος αυλός σχετίζεται αντίστροφα με το πάχος της πλάκας, ενώ στένωση και πάχος αυξάνονται αναλογικά. Από τις αρτηρίες με μεγάλο πάχος πλάκας (πάνω από 4 mm), το 31% προκαλούσε στένωση κάτω από 60%. [19]

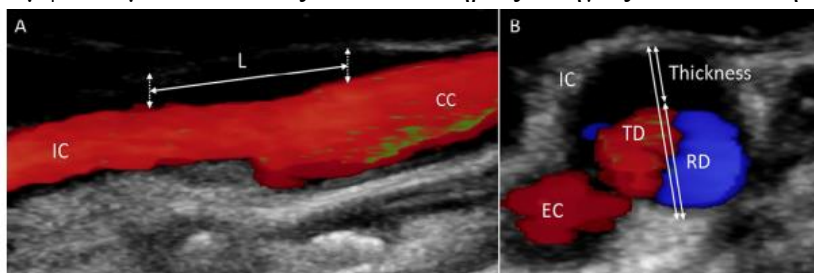
Άλλη μελέτη έδειξε ότι σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια άγνωστης αιτιολογίας είναι πιο συχνά σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση κάτω από 50% ειδικά εάν το πάχος της πλάκας είναι πάνω 2,6 mm. [20]

Εκτός από το πάχος της πλάκας, με το υπερηχογράφημα μπορεί να μετρηθεί και το ινώδες περίβλημα της πλάκας. Οι συμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες έχουν πιο λεπτό ινώδες περίβλημα σε σχέση με τις ασυμπτωματικές. Πάχος ινώδους περιβλήματος 0.65 mm μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως όριο για την διάκριση συμπτωματικών και ασυμπτωματικών πλακών με σχετικά καλή ευαισθησία και ειδικότητα (75% θετική προγνωστική αξία, 88,2% αρνητική προγνωστική αξία). Το ινώδες περίβλημα ανιχνεύεται στο υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης (B-mode και Color flow) ως υπερηχογενής δομή με πιο ισχυρούς ήχους σε σχέση με το υπόλοιπη πλάκα και η οποία

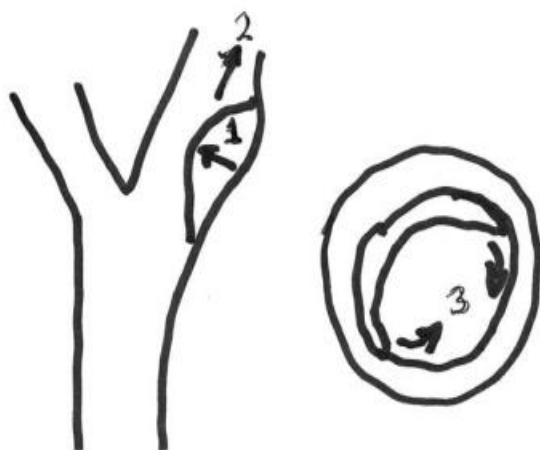
βρίσκεται σε επαφή με το κυκλοφορούν αίμα το οποίο είναι ανηχοϊκό [21] (Εικόνα 6)

2.2.2 Μήκος της πλάκας

Η μέτρηση του μήκος της πλάκας γίνεται σε επιμήκη λήψη στο δυσδιάστατο υπερηχογράφημα. (Εικόνες 7,8) Δεν είναι υποχρεωτική η μέτρηση του μήκος της πλάκας σύμφωνα με τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν το 2020. [17] Πολύ λίγες



Εικόνα 7 Μέτρηση μήκους πλάκας σε επιμήκη λήψη (A) και πάχους πλάκας σε εγκάρσια λήψη (B) [Buon R, Guidolin B, Jaffre A, Lafuma M, Barbieux M, Nasr N, et al. . Carotid ultrasound for assessment of nonobstructive carotid atherosclerosis in young adults with cryptogenic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis.2018;27:1212–6]



Εικόνα 8: Οι καρωτιδικές πλάκες μπορεί να αλλάξουν σε 3 διαστάσεις: Όταν είναι εστιακές αυξάνονται ή μειώνονται σε πάχος (1) , μήκος (2) και σε περιφερειακή έκταση (3) Οι πλάκες αυξάνονται σε μήκος 2.4 φορές πιο γρήγορα από ότι σε πάχος [Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al. Psychological stress and the progression of carotid atherosclerosis. J Hypertens 1997;15:49-55]

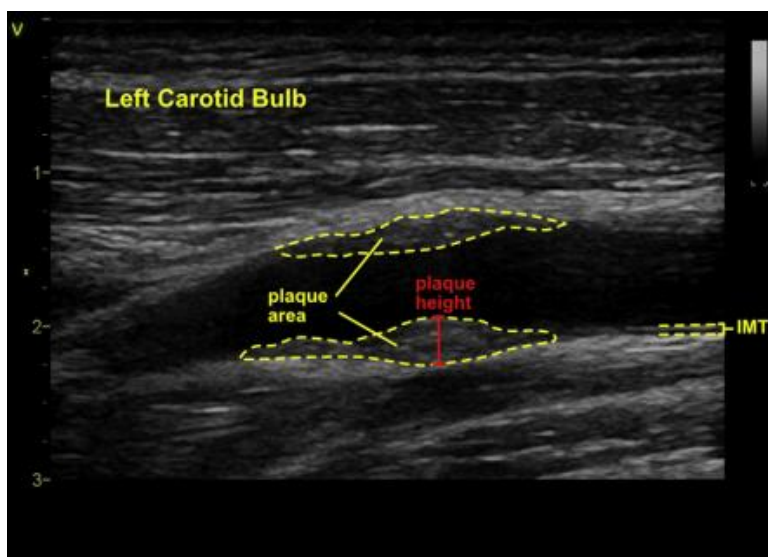
μελέτες έχουν συσχετίσει το μήκος της πλάκας με την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων. Σε

αναδρομική μελέτη 41 ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΠΕ και στένωση έσω καρωτίδας 20-40%, βρέθηκε ότι το μήκος πλάκας άνω των 16,5

χιλιοστών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων κατά 1,78 φορές.[22] Σε τέτοιου είδους στενώσεις, μεγάλη έκταση της πλάκας συνδέεται με νευρολογικά συμπτώματα. Έκταση της πλάκας $>36 \text{ mm}^2$ έχει ευαισθησία 71% και ειδικότητα 76% στην ανίχνευση συμπτωματικών πλακών με τον κίνδυνο να αυξάνεται κατά 5.54 φορές (1.2–25.6).[22] Σε άλλη μελέτη, συμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες με κάτω από 70% στένωση ήταν πιο μακριές σε μήκος σε σχέση με τις συμπτωματικές με άνω του 70% στένωση χωρίς να είναι στατιστικώς σημαντική η διαφορά. [23] Οι Buon και συν βρήκαν ότι σε νέους ασθενείς

με στένωση έσω καρωτίδας κάτω από 50%, οι πλάκες που ήταν συμπτωματικές ήταν στατιστικά πιο μακριές σε μήκος με το όριο των 12 mm να έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία (86% και 73% αντίστοιχα) και με μεγαλύτερο πάχος σε σχέση με τις ασυμπτωματικές. Το όριο πάχους 3mm αντιστοιχεί σε 77% ευαισθησία και 74% ειδικότητα για την ύπαρξη συμπτωματικών καρωτίδων. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι τα ΑΕΕ νέων ασθενών πιθανόν σχετίζονται με μη αιμοδυναμικά σημαντικές βλάβες τις καρωτίδας όπου το πάχος και το μήκος έχουν σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση συμπτωμάτων [24].

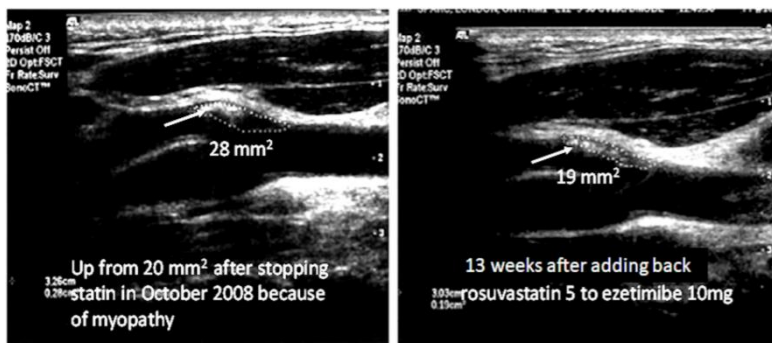
2.2.3 Ολική Έκταση της πλάκας



Εικόνα 9: Τρόπος υπολογισμού της ολικής έκτασης της πλάκας. Το ύψος της πλάκας μπορεί να μετρηθεί και με την επιμήκη λήψη ενώ το όριο μέτρησης είναι από τον αυλό έως τον έξω χιτώνα [Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American society of echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33:917–33]

Η έκταση της πλάκας υπολογίζεται υπερηχογραφικά ανιχνεύοντας τα όρια της πλάκας σε επιμήκη λήψη στο σημείο που είναι μεγαλύτερη (Εικόνα 9.10). Σε ειδικά λογισμικά μπορεί να μετρηθεί η ολική έκταση της πλάκας σε υπολογιστή. Γενικά η μέτρηση της έκτασης της πλάκας είναι εύκολη διαδικασία με υψηλά ποσοστά επαναληψιμότητας. [25] Από την δεκαετία του 2000 φάνηκε ότι η μέτρηση της έκτασης της πλάκας είναι σημαντική διότι αποτελεί

δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου [26] Ειδικότερα, μετρήθηκε η έκταση της καρωτιδικής πλάκας σε 1686 ασθενείς και βρέθηκε ότι ο πενταετής κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνεται όσο αυξάνεται και η έκταση της πλάκας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της μελέτης χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες



Εικόνα 10: Μείωση ολικής επιφάνειας καρωτιδικής πλάκας με την χρήση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής μέσα σε 13 εβδομάδες [Spence JD. Coronary calcium is not all we need: carotid plaque burden measured by ultrasound is better. *Atherosclerosis* 2019; 287:179–180]

ανάλογα με την έκταση της καρωτιδικής πλάκας. Στις 2 ομάδες ασθενών με μεγάλη έκταση της πλάκας (έκταση πλάκας 0,46-1,18 mm² και 1,19-6,73 mm² αντίστοιχά), ο πενταετής κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνεται στο 3,9 και 4% αντίστοιχα, πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με μικρή ολική

έκταση της πλάκας. Επίσης, σε ασθενείς με αύξηση της έκτασης της πλάκας σε διαδοχικές μετρήσεις, διπλασιάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ και OEM. Σε ασθενείς με μείωση της έκτασης της πλάκας, προτείνεται λιγότερη συχνή επανεκτίμηση ανά 2-3 έτη ενώ ασθενείς με αύξηση της έκτασης προτείνεται πιο συχνή επανεκτίμηση με έλεγχο και άλλων παραγόντων όπως της Λιποπρωτεΐνης α. Τα παραπάνω ευρήματα αποδείχθηκαν και από μεταγενέστερες μελέτες. [27,28] Η μέτρηση των ορίων της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της θεραπείας της αθηροσκλήρωσης. [29,30]

Στην μελέτη ACSRS, αποδείχθηκε ότι η υπολογιστική μέτρηση της έκτασης της πλάκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κινδύνου μελλοντικού ΑΕΕ σε ασθενείς με καρωτιδικές στενώσεις >50%. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες ανάλογα με την έκταση της πλάκας (>80mm², 40-80 mm², <40 mm²). Ο πενταετής κίνδυνος ΑΕΕ για τις 3 ομάδες ήταν 23%, 7% και 5% δηλαδή ο ετήσιος κίνδυνος ήταν 4,6%, 1,4% και 1% αντίστοιχα.[4] Με υπολογιστικές μετρήσεις, φάνηκε ότι η έκταση της υποαυλικής μαύρης περιοχής (JBA) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μελλοντικά ΑΕΕ μιας και μεγάλες σε έκταση JBA>10 mm² είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με JBA <4mm² (5ετής κίνδυνος 23% έναντι 2%) [31] Σε μελέτη του 2020 βρέθηκε ότι όταν η έκταση της καρωτιδικής πλάκας ξεπερνά το 90 mm², αυξάνεται κατά 4 φορές ο κίνδυνος η πλάκα να αποδειχθεί ιστολογικά ασταθής. [32]

2.2.4 Όγκος της πλάκας

Ο όγκος της καρωτιδικής πλάκας απαιτεί πιο σύνθετες μετρήσεις σε σχέση με την επιφάνεια της πλάκας. Η μέτρηση του μπορεί να γίνει είτε έμμεσα μέσω του δισδιάστατου υπερηχογραφήματος είτε μέσω του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος. Έμμεση μέτρηση του όγκου της πλάκας επιτυγχάνεται με την μέτρηση του δείκτη όγκου πλάκας (Plaque Volume Index, PVI) με βάση τον τύπο $PVI = [(S2-S1)L/2]$, όπου S1 είναι η έκταση του αυλού στο μεγαλύτερο σημείο της στένωσης, S2 είναι η έκταση όλου του αγγείου στο σημείο της στένωσης όπου οι μετρήσεις γίνονται σε εγκάρσιες λήψεις. L είναι το μήκος της πλάκας στην επιμήκη λήψη. Ο δείκτης Όγκου πλάκας (PVI-Plaque Volume Index) στηρίζεται στην παραδοχή ότι η πλάκα είναι ομόκεντρη και οι πλαγιές της στένωσης είναι συμμετρικές ως προς το πιο στενό σημείο της στένωσης. [33] Ο PVI θεωρείται αξιόπιστος δείκτης του όγκου της πλάκας (ειδικά σε ομόκεντρες πλάκες) και θεωρείται ότι είναι ισοδύναμος με 1,25 φορές τον πραγματικό όγκο της πλάκας.

Σε μελέτη 148 ασθενών με κρυπτογενή ΑΕΕ και στένωση κάτω από 50%, βρέθηκε ότι PVI ίσο ή πάνω από $0,16 \text{ cm}^3$ έχει ευαισθησία 100% και ειδικότητα 0,77% στην εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων.

Πρόσφατα, σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2020, βρέθηκε ότι PVI πάνω από $0,6 \text{ cm}^3$ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ιστολογικά επιβεβαιωμένης ασταθούς πλάκας (OR, 2.72; 95% CI, 1.05e9.58; P= 0.04). [32]

Άμεση μέτρηση του όγκου της καρωτιδικής πλάκας γίνεται μέσω του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος με τεχνική που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 2005. [34] Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι η χρήση ειδικού λογισμικού και η απαίτηση περισσότερου χρόνου και εξοικείωσης για την πραγματοποίηση της μέτρησης. Η μέτρηση του όγκου της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αξιολόγηση της θεραπείας της αθηροσκλήρωσης. [34]

Ο όγκος της καρωτιδικής πλάκας (CPV-Carotid Plaque Volume) αποτελεί δείκτη του αθηροσκληρωτικού φορτίου. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2018 μετά από ιστολογική εξέταση του όγκου της πλάκας σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική νόσο, αποδείχθηκε ότι ο CPV ήταν μεγαλύτερος σε συμπτωματικούς ασθενείς

(0.97 (0.43) έναντι 0.74 (0.41) cm³; P < 0.001) αλλά δεν σχετίζεται με το βαθμό της στένωσης. Τις πρώτες εβδομάδες μετά το νευρολογικό συμβάν, ο CPV ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και μειώνεται σταδιακά τις επόμενες εβδομάδες. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι το μέγεθος του όγκου της πλάκας σχετίζεται άμεσα με πρόσφατα νευρολογικά συμπτώματα. [35] Το άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι η αύξηση του CPV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για εμφάνιση ΑΕΕ, και θανάτου. Αυτό προέκυψε από προοπτική μελέτη 349 ασθενών με καρωτιδική νόσο. [36]

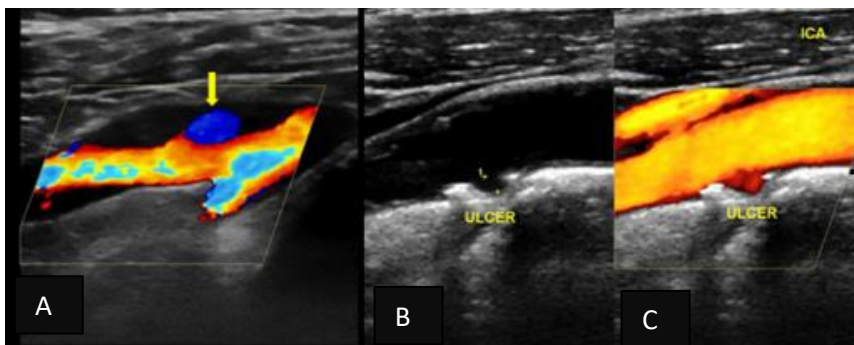
2.3 Χαρακτηριστικά επιφανείας της καρωτιδικής πλάκας

2.3.1 Γενικά στοιχεία

Ένα σημαντικό κριτήριο χαρακτηρισμού της καρωτιδικής πλάκας είναι η επιφάνεια της καρωτιδικής πλάκας. Τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας της καρωτιδικής πλάκας είτε με την μορφή των ανωμαλιών είτε με τη μορφή των ελκών έχουν μελετηθεί εκτενώς ως δείκτης αστάθειας της καρωτιδικής πλάκας.

Ο ορισμός του έλκους της καρωτιδικής πλάκας διαφέρει ανάλογα με το μέσο ανίχνευσης του έλκους. Ιστολογικά, ο όρος έλκος αναφέρεται σε ένα έλλειμα του ενδοθηλίου τουλάχιστον 1 mm σε βάθος που έχει ως αποτέλεσμα να εκθέσει το νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας στην κυκλοφορία [37]

Η συχνότητα εμφάνισης του έλκους στην καρωτιδική πλάκα υπερηχογραφικά κυμαίνεται στο



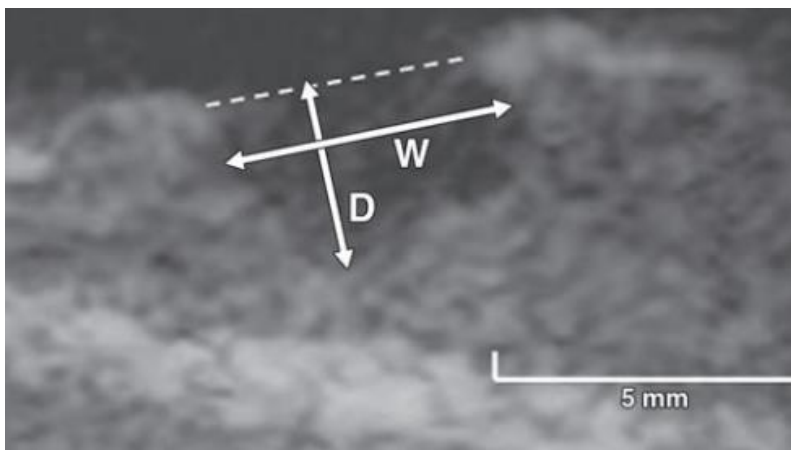
3% σύμφωνα με την εξέταση 3215 ασθενών με υπερηχογράφημα καρωτίδων. (Εικόνα 11) [38] Το 1982, οι Johnson et al όρισαν το έλκος ως κρατήρα με αφορισμένα χείλη ο οποίος να αποδεικνύεται με

Εικόνα 11. (Α) Έγχρωμο υπερηχογράφημα που δείχνει αναστροφή της ροής λόγω καρωτιδικού έλκους (Β) B-Mode Υπερηχογράφημα: Εμφάνιση έλκους (C) Power Doppler που δείχνει ευκρινώς τα όρια του έλκους [Simonetto M, Dharmadhikari S, Bennet A, Campo N, Asdaghi N, Romano J, Koch S. Do Carotid Plaque Ulcers Heal? Potential Detection of Carotid Artery Plaque Healing by Carotid Ultrasound Imaging. J Ultrasound

τουλάχιστον 2 επιμήκεις λήψεις. Χρησιμοποιώντας το κριτήριο αυτό, η διαγνωστική ακρίβεια του υπερήχου έφθανε το 85%. Στη μελέτη αυτή μετά από παρακολούθηση επί ένα έτος 194 ασθενών με καρωτιδικό έλκος, κανένα έλκος με βάθος λιγότερο από 2mm δεν έγινε συμπτωματικό. Από τους ασθενείς με έλκη με βάθος από 2 έως 4 mm, το 1/3 εμφάνισε νευρολογικά συμπτώματα που χρειάστηκαν αντιμετώπιση. Όλοι οι ασθενείς με έλκη με βάθος άνω των 4 mm ήταν εξαρχής συμπτωματικοί και χρειάστηκαν αντιμετώπιση. [39]

2.3.2 Ταξινόμηση καρωτιδικής πλάκας ανάλογα με τα χαρακτηριστικά επιφανείας

Τα πιο ευρέως αποδεκτά κριτήρια υπερηχογραφικής ταξινόμησης της επιφάνειας των καρωτιδικών πλακών δημοσιεύθηκαν από τον deBray το 1997 και σύμφωνα με αυτά, η επιφάνεια της καρωτιδικής πλάκας υπερηχογραφικά μπορεί να ταξινομηθεί ως ομαλή, ελαφρώς ανώμαλη όταν υπάρχουν διακυμάνσεις στην επιφάνεια της πλάκας μεταξύ 0,4-2 mm και ελκωτική. Για την περίπτωση της ελκωτικής πλάκας, ο κρατήρας θα πρέπει να έχει βάθος τουλάχιστον 2 mm και μήκος 2 mm με καλά καθορισμένο οπίσθιο τοίχωμα στη βάση του και αναστροφή ροής ή με ζώνη χαμηλής ροής στην έγχρωμη υπερηχοτομογραφία. [40]

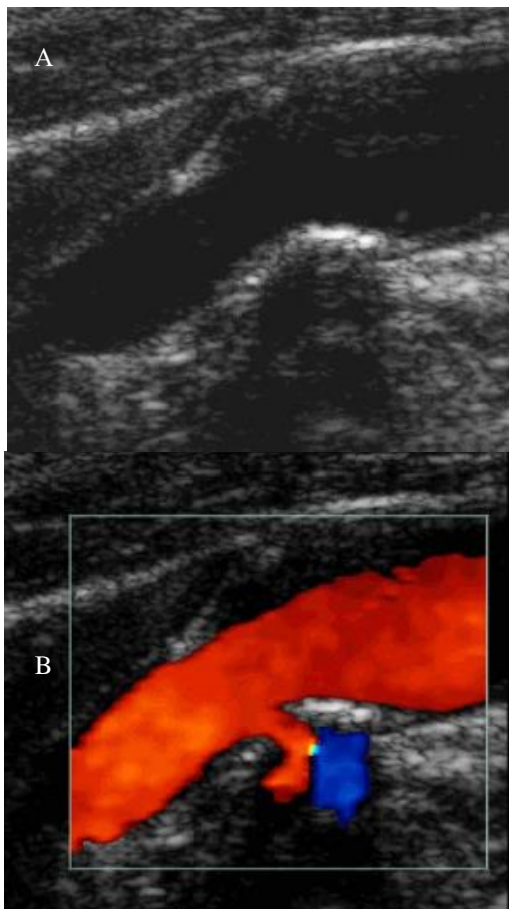


Εικόνα 12. Ανίχνευση έλκους σε καρωτιδική πλάκα ασθενούς με ΑΕΕ. Γίνεται μέτρηση του βάθους και του εύρους του έλκους ενώ επιβεβαιώνεται η ύπαρξη του από την διαφορά της ηχογένειας του κρατήρα του έλκους σε σχέση με το γειτονικό ινώδες περίβλημα που έχει μεγαλύτερη ηχογένεια [Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, et al. New criteria for the sonographic diagnosis of a plaque ulcer in the extracranial carotid artery. AJR Am J Roentgenol 2012;198:1161–1166]

Με την πρόοδο της τεχνολογίας των υπερήχων και την βελτίωση της απεικόνισης, προτάθηκαν το 2012 νέα κριτήρια ορισμού των ελκών όπου έλκη μπορούν να διαγνωστούν υπερηχογραφικά όταν υπάρχουν στοιχεία κοιλότητας στην επιφάνεια της πλάκας ανεξαρτήτων του μεγέθους, όπου η ηχογένεια είναι μικρότερη σε σχέση με το γειτονικό τμήμα της πλάκας με το B-mode (Εικόνα 12) [41]

2.3.3 Υπερηχογραφική διερεύνηση των ελκών

Η διαγνωστική ακρίβεια των υπερήχων στην ανίχνευση ελκών έχει μελετηθεί εκτενώς στην διεθνή βιβλιογραφία με διαφορεόμενα αποτελέσματα. Κάποιες μελέτες έδειξαν υψηλά ποσοστά ευαισθησία και ειδικότητας στην ανίχνευση των ελκών [42,43] ενώ άλλες έδειξαν αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά από 23-53%. [44-47] Εκτός από την χαμηλή ακρίβεια, το υπερηχογράφημα βρέθηκε ότι έχει και χαμηλή επαναληψιμότητα στη διάγνωση των ελκών [48] Οι παραπάνω



Εικόνα 13. (A) B-Mode Υπερηχογράφημα: Εμφάνιση υπερηχογενούς αθηρωματικής πλάκας (B) Έγχρωμο υπερηχογράφημα που δείχνει το artefact λόγω του φαινομένου αντικατοπτρισμού που μιμείται το έλκος (B) [Arning C, Eckert B. The diagnostic relevance of color Doppler artefacts in carotid artery examinations. Eur J Radiol 2004;51(3):246–251]

μελέτες δημοσιεύθηκαν πριν το 2000 όπου η υπερηχογραφική απεικόνιση δεν ήταν στο επίπεδο των σημερινών συσκευών υπερήχων που διαθέτουν πλέον υψηλής συχνότητας ηχοβολείς και καλύτερη διακριτική ικανότητα. Επίσης, μεταξύ των μελετών είχαν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά κριτήρια για τον ορισμό των ελκών. Τα νέα κριτήρια κατά Muraki που δημοσιεύθηκαν το 2011 είχαν ευαισθησία 85,7 % και ειδικότητα 81,3%, σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με την χρησιμοποίηση των κριτηρίων de Bray.[41]

Το μεγάλο μειονέκτημα σχετικά με την ανίχνευση των ελκών υπερηχογραφικά είναι η ύπαρξη επαβεστωμένων περιοχών με ακουστική σκιά που δυσχεραίνει την εντόπιση τους. [49] Άλλοι περιορισμοί είναι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα όπως τα artefact λόγω του φαινομένου αντικατοπτρισμού που οδηγούν σε ανίχνευση ροής μέσα στη πλάκα καθώς και το γεγονός ότι σε πολλές μελέτες αποτυπώνεται ότι και οι ασυμπτωματικές κρωτίδες εμφανίζουν έλκη με μη στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τις συμπτωματικές πλάκες.[49,50] Τέλος, οι διαφορές στα αποτελέσματα των διαφόρων

μελετών μπορεί να εξηγηθούν από το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια για τον ορισμό των ελκών [51]

2.3.4 Χαρακτηριστικά επιφανείας και κίνδυνος νευρολογικών συμπτωμάτων

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί αναδεικνύουν την ύπαρξη του έλκους ως δείκτη αυξημένου κινδύνου για πρόκληση μελλοντικών ΑΕΕ. Η κλινική σημασία των ελκών στις καρωτιδικές πλάκες έχει μελετηθεί εκτενώς. Η ύπαρξη έλκους σχετίζεται με εμβολικά σήματα στο διακρανιακό doppler ανεξάρτητα από το βάθος του έλκους [52,53] ενώ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μελλοντικό ΑΕΕ. [54,55] Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού σε ασθενή με ελκωτική καρωτιδική πλάκα αυξάνει με το βαθμό της στένωσης και είναι από 1,24 έως 3,43 φορές περισσότερος σε σχέση με τις πλάκες με ομαλή επιφάνεια.[55] Μια μελέτη έδειξε ότι ακόμα και σε στενώσεις κάτω από 50%, το έλκος σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα [56]. Το έλκος εμφανίζεται πιο συχνά σε συμπτωματικούς ασθενείς [57] και σχετίζεται με την ύπαρξη νέων συμπτωμάτων [58,59]

Η μελέτη Northern Manhattan, μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2006 έδειξε ότι η ανίχνευση ανωμαλιών επιφανείας με την B-Mode Υπερηχοτομογραφία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ κατά 3 φορές [60] ενώ σε μια τελευταία μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2015, η ύπαρξη έλκους αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων κατά 4 φορές περίπου. [61]

Υπάρχουν λίγες μελέτες που δεν συσχετίζουν τα χαρακτηριστικά επιφανείας της καρωτιδικής πλάκας με την ύπαρξη συμπτωμάτων. Κατά την ιστολογική εξέταση 78 καρωτιδικών πλακών από τους Seeger και συν, δεν βρέθηκε συσχέτιση των ανωμαλιών επιφανείας με την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων. [62] Σε άλλη μελέτη από τους Gollidge και συν, έγινε υπερηχογραφική εξέταση συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών με καρωτιδική στένωση άνω των 60% και βρέθηκε ότι το έλκος ήταν πιο συχνό στατιστικά σε συμπτωματικούς ασθενείς σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς αλλά δεν υπήρχε συσχέτιση των ανωμαλιών επιφανείας με την εμφάνιση συμπτωμάτων. [63] Έχει παρατηρηθεί ότι έλκη επιφανείας εντοπίζονται ακόμα και στις ασυμπτωματικές καρωτίδες και επιπρόσθετα η εμφάνιση ελκών είναι πιο συχνή σε καρωτιδικές πλάκες που προκαλούν στένωση άνω του 75%. είτε είναι συμπτωματικές είτε είναι ασυμπτωματικές [64]

Η ύπαρξη έλκους σε μια καρωτιδική πλάκα αυξάνει τον κίνδυνο για μελλοντικά εγκεφαλικά επεισόδια σε αντίθεση με τις πλάκες που έχουν ανώμαλη επιφάνεια χωρίς έλκος όπου τα ευρήματα από τις μελέτες είναι διφορούμενα.

2.4 Σύνθεση (Υφή) της καρωτιδικής πλάκας

Η σύνθεση της καρωτιδικής πλάκας έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία, αποτελεί σημαντικό υπερηχογραφικό κριτήριο και αναφέρεται στην γενική κατανομή των επιπέδων της κλίμακας του γκρι στην πλάκα.

Οι καρωτιδικές πλάκες ανάλογα με την σύνθεση ταξινομήθηκαν για πρώτη φορά ως ομοιογενείς και ετερογενείς από τον Reilly το 1983 [8] αν και επίσημα η ταξινόμηση αποδίδεται στον Bluth [65].

Οι ομοιογενείς πλάκες αναφέρονται σε ομοιογενώς μέσης και υψηλής ηχογένειας περιοχές και αντιστοιχούν σε πυκνές και ινώδεις πλάκες πλούσιες σε συνδετικό ιστό. Η επιφάνεια της ομοιογενούς πλάκας είναι πάντοτε ομαλή.

Οι ετερογενείς πλάκες έχουν πιο σύνθετη δομή ηχογένειας και περιέχουν ισοηχοϊκές και υπερηχογενείς περιοχές με τουλάχιστον μια τοπική υποηχοϊκή περιοχή. Για το χαρακτηρισμό ως ετερογενούς πλάκας αρκεί μόνο η χαμηλού επιπέδου ήχων ή η ύπαρξη ηχοδιαφανών περιοχών μέσα στην πλάκα. Η ύπαρξη επασβεστώσεων δεν αποτέλεσε ποτέ τη βάση για τον χαρακτηρισμό των πλακών ως ετερογενείς ή ομοιογενείς. Η διάκριση γίνεται με βάση την ηχογένεια του μη επασβεστωμένου στοιχείου της πλάκας.

Κατά τον Bluth, οι ετερογενείς πλάκες αντιστοιχούν σε καρωτιδικές πλάκες τύπου I και II κατά Gray–Weale [65]. Οι ετερογενείς πλάκες αντιστοιχούν ιστολογικά σε περιοχές με ενδοπλακική αιμορραγία, έλκος και εναποθέσεις λιπιδίων και χοληστερόλης. Η επιφάνεια τέτοιου είδους πλακών μπορεί να είναι είτε ομαλή είτε ανώμαλη. Όταν η επιφάνεια είναι ανώμαλη, η πλάκα ταξινομείται ως ετερογενής. Όταν η επιφάνεια είναι ομαλή, η πλάκα μπορεί να είναι είτε ομοιογενής είτε ετερογενής και αυτό εξαρτάται από την ύπαρξη ηχοδιαφανών περιοχών μέσα στη πλάκα. Όλες οι ελκωτικές πλάκες εμφανίζονται ως ετερογενείς αν και δεν έχουν ελκωτική επιφάνεια όλες οι ετερογενείς πλάκες.

Η αιμορραγία και το λίπος δεν μπορούν να διακριθούν με το υπερηχογράφημα και εμφανίζονται σε τύπου I και II πλάκες. Κατά τον Polak, σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα, ήταν πιο πιθανόν να ανιχνευθούν ετερογενείς πλάκες [66].

Η πιο σημαντική εργασία σχετικά με τις ετερογενείς καρωτιδικές πλάκες δημοσιεύθηκε το 2002 από τους Abu Rhaman και συν. [67] Στην εργασία αυτή βρέθηκε ότι όσο πιο μεγάλος είναι ο βαθμός της στένωσης, τόσο πιο πιθανόν να χαρακτηριστεί η πλάκα ως ετερογενής κάτι που επαληθεύτηκε με την εργασία των Rozikhodjaeva και συν [68]. Οι ετερογενείς πλάκες συσχετίστηκαν με νευρολογικά συμπτώματα πιο συχνά σε σχέση με τις ομοιογενείς πλάκες και η συσχέτιση με νευρολογικά συμπτώματα ήταν περισσότερη σε σχέση με το βαθμό της στένωσης. Το 80% των ετερογενών πλακών ήταν συμπτωματικές. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ακόμα και σε ασυμπτωματικές στενώσεις άνω του 60%, εάν η πλάκα είναι ετερογενής, θα πρέπει να επιλέγεται επεμβατική αντιμετώπιση.

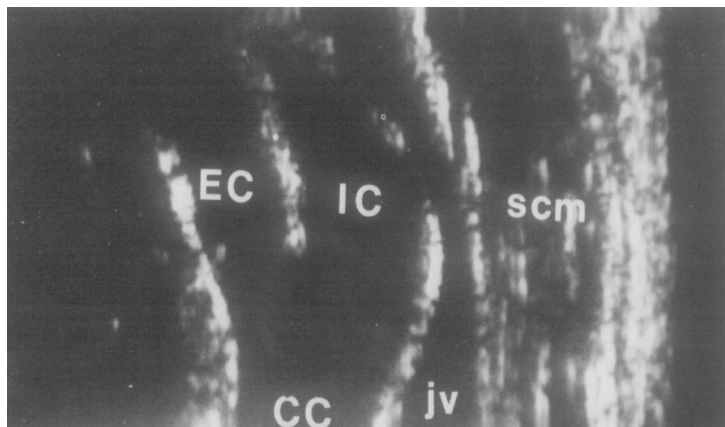
2.5 Ηχογένεια της καρωτιδικής πλάκας

2.5.1 Ιστορική ανασκόπηση της ταξινόμησης των καρωτιδικής πλάκας

Το **1979**, έγινε η πρώτη συσχέτιση της σύστασης της πλάκας με νευρολογικά συμπτώματα με βάση την ιστολογική εξέταση των καρωτιδικών πλακών σε μελέτη 50 συμπτωματικών ασθενών από τους Imprato και συν. Για πρώτη φορά αποκαλύφθηκε ότι η σύσταση της πλάκας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων. [9]

Το **1983**, με την εργασία των Reilly και συν, έγινε η πρώτη προσπάθεια συσχέτισης υπερηχογραφικών ευρημάτων της καρωτιδικής πλάκας με τα ιστολογικά ευρήματα [2]. Στην εργασία αυτή, ταξινομήθηκαν οι καρωτιδικές πλάκες σε ομοιογενείς και ετερογενείς. Βρέθηκε ότι οι ομοιογενείς πλάκες σχετίζονται περισσότερο με ινώδεις βλάβες. Οι ομοιογενείς πλάκες έχουν μικρό ποσοστό εμφάνισης ενδοπλακικής αιμορραγίας και μηδαμινό ποσοστό ύπαρξης ελκωτικής επιφάνειας. Οι ετερογενείς πλάκες έχουν στενή συνύπαρξη με ενδοπλακική αιμορραγία (91% των ετερογενών πλακών στην ιστολογική εξέταση περιείχαν περιοχές ενδοπλακικής αιμορραγίας). Ελκωτικές επιφάνειες βρέθηκαν μόνο σε ετερογενείς πλάκες. Όλα τα ΑΕΕ σχετίζονται με ετερογενείς πλάκες, σε όλα ανευρέθηκε ενδοπλακική αιμορραγία και το μεγαλύτερο ποσοστό συνδέθηκε με έλκη. Επίσης, όλα τα ΑΕΕ βρέθηκαν σε ασθενείς με

μη αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις. Η διαγνωστική ειδικότητα ανίχνευσης ενδοπλακικής αιμορραγίας είναι 65% διότι και άλλα συστατικά της πλάκας έχουν παρόμοια ηχογένεια όπως το λίπος και η χοληστερόλη. Στη μελέτη αυτή συμπεράθηκε ότι ο προεγχειρητική υπερηχογραφία των καρωτίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει ιστολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας. [8]



Εικόνα 14. B-Mode Υπερηχογράφημα σε μελέτη του 1984 : Διάκριση κοινής, έσω και έξω καρωτίδας [Comerota AJ, Cranley j, Katz M, Cook S, Sippel P, Hayden W, Fogarty T, Tyson R. Real-time B-mode carotid imaging. A three-year multicenter experience. J Vasc Surg 1984;1(1):84-95]

Ένα έτος αργότερα, **το 1984**, ο Comerota διενεργώντας μια αναδρομική μελέτη συνέκρινε τα υπερηχογραφικά με τα αγγειογραφικά ευρήματα 7000 ασθενών με καρωτιδική νόσο. Στη μελέτη αυτή παρατήρησε 3 τύπους καρωτιδικών πλακών, τις λιπώδεις, τις ινώδεις και τις επιπλεγμένες. Στα συμπεράσματα της μελέτης ο Comerota αναφέρει ότι **“εάν είναι δυνατόν να χαρακτηριστεί ο τύπος της καρωτιδικής βλάβης και να**

ποσοτικοποιηθεί, θα έχει υπάρξει μια μεγάλη πρόοδος”. [69]

Η πρώτη ερευνητική εργασία που ανέδειξε την αξία του υπερηχογραφικού χαρακτηρισμού της καρωτιδικής πλάκας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς έγινε το 1985 από τους Johnson και συν.[70] Στη μελέτη αυτή έγινε παρακολούθηση ασυμπτωματικών ασθενών με καρωτιδικές πλάκες υπερηχογραφικά. Προτάθηκε η ταξινόμηση της καρωτιδικής πλάκας σε επασβεστωμένη, μαλακή και πυκνή. Μόνο το 10% των ασθενών με επασβεστωμένες αιμοδυναμικά σημαντικές πλάκες εμφάνισαν νευρολογικά συμπτώματα σε μια περίοδο παρακολούθησης 3 ετών ενώ κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε ΑΕΕ. Αναδείχθηκε ότι οι μαλακές και οι πυκνές πλάκες έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων ακόμα και αν δεν είναι αιμοδυναμικά σημαντικές. [70]

Ο Bluth το **1986** ταξινομεί την καρωτιδική πλάκα σε ομοιογενή που περιέχει ομοιόμορφους ήχους όπου αντιστοιχεί στην ινώδη πλάκα και την ετερογενή που περιέχει μεικτούς ήχους και αναπαριστά πλάκα με ενδοπλακική αιμορραγία. [71]

Το **1987** και το **1988** δημοσιεύθηκαν δύο σημαντικές εργασίες από τον O’ Holleran και συν και Sterpetti αντίστοιχα. Με την πρώτη δημοσίευση, βρέθηκε ότι ασθενείς με μαλακές πλάκες έχουν 80% κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στην 5ετία. Αναδείχθηκε επίσης η σταθερότητα της επασβεστωμένης πλάκας καθώς και η αστάθεια της μαλακής πλάκας. Στην δεύτερη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η σοβαρότητα της στένωσης (στένωση άνω των 50%), και η ύπαρξη ετερογενούς πλάκας αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νέων εγκεφαλικών επεισοδίων. [72,73].

Το έτος **1988** γίνεται η πρώτη ταξινόμηση της καρωτιδικής πλάκας σε 4 τύπους από τους Gray-Wale [74] Οι καρωτιδικές πλάκες ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ηχογένεια σε 4 τύπους και βρέθηκε ότι οι πλάκες τύπου 1 και 2 σε ιστολογικά παρασκευάσματα περιείχαν ενδοπλακική αιμορραγία ή ελκωτική επιφάνεια. (Πίνακας 2)

Το **1993** γίνεται μια τροποποίηση της ταξινόμησης Gray Weale από τον Γερουλάκο όπου προστίθεται και ένας 5^{ος} τύπος πλάκας που δεν μπορεί να ταξινομηθεί λόγω βαρειάς ασβέστωσης με ακουστική σκιά. (Πίνακας 2) [75]

	Bluth Classification (1986)	Gray-Weale ταξινόμηση (1988)	Gray-Weale ταξινόμηση τροποποίηση κατά Γερουλάκου (1993)
Τύπος 1	Ετερογενής	Ανηχοϊκή με ηχογενές ιώδες περίβλημα	Ομοιόμορφα ηχοδιαφανής
Τύπος 2	Ετερογενής	Κυρίως ανηχοϊκή με ηχογενείς περιοχές <25%	Κυρίως ηχοδιαφανής (>50%)
Τύπος 3	Ομοιογενής	Κυρίως υπερηχογενής με ανηχοϊκές περιοχές < 25%	Κυρίως ηχογενής (>50%)
Τύπος 4	Ομοιογενής	Ομοιόμορφα ηχογενής	Ομοιόμορφα ηχογενής
Τύπος 5			Μη ταξινομήσιμη λόγω ακουστικής σκιάς

Πίνακας 2. Ταξινόμηση καρωτιδικών πλακών ανάλογα με την ηχογένεια

2.5.2 Βασικά στοιχεία για την ηχογένεια

Η ηχογένεια της καρωτιδικής πλάκας αποτελεί βασικό κριτήριο για τον χαρακτηρισμό της καρωτιδικής πλάκας [76]. Οι υπερηχογραφικές εικόνες σχηματίζονται από την κατανομή των τόνων του γκρι. Επομένως, η ηχογένεια αναφέρεται στην έκταση στην οποία αντανακλούν τα υπερηχογραφικά κύματα πίσω στον ηχοβολέα. Όσο πιο δυνατό είναι το ανακλώμενο σήμα του ήχου από μια δομή, τόσο πιο μεγάλη η ηχογένεια ή η φωτεινότητα του στη κλίμακα του γκρι. Μια δομή με βάση την ηχογένεια κυμαίνεται από ανηχοϊκή (μαύρη πλάκα στο υπερηχογράφημα) σε μεικτή μορφή, σε ηχογενή πλάκα έως άσπρη πλάκα που ονομάζονται υπερηχογενής

Σύμφωνα με μια ομοφωνία ειδικών, η ηχογένεια θα πρέπει να τυποποιημένη έναντι τριών δομών αναφοράς: Το ρέων αίμα για την ανηχοϊκή περιοχή, ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς για την ισοηχοϊκή περιοχή και η εγκάρσια απόφυση του αυχενικού σπονδύλου για την υπερηχοϊκή περιοχή. [40] Επίσης έχει προταθεί και η φωτεινότητα του έξω χιτώνα για την υπερηχογένεια [77]

Το 1988, οι Gray-Weale και συν περιέγραψαν 4 τύπους πλάκας. Ο τύπος 1 είναι η ανηχογενής πλάκας με ηχογενές ινώδες περίβλημα, ο τύπος 2 είναι η κυρίως ανηχοϊκή πλάκα με ηχογενείς περιοχές που δεν ξεπερνούν το 25%. Ο τύπος 3 είναι η κυρίως υπερηχογενής πλάκα με υποηχογενείς περιοχές που δεν ξεπερνούν το 25% της πλάκας και ο τύπος 4 είναι η ηχογενής και ομοιογενής πλάκας [74] Το 1993 δημοσιεύθηκε η τροποποίηση της ταξινόμησης Gray-Weale από το Γερουλάκο και συν. όπου προστέθηκε μια 5η κατηγορία που αφορά επασβεστωμένες πλάκες με ακουστική σκιά που έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορεί να διευκρινιστεί τόσο το αρτηριακό τοίχωμα όσο και ο αυλός. Επίσης στην ταξινόμηση μεταβλήθηκε το ποσοστό από 25% σε 50 % των περιοχών αυξημένης ή μειωμένης ηχογένειας. Η ταξινόμηση κατά Γερουλάκου αποτελεί την πιο διαδεδομένη ταξινόμηση της ηχογένειας.[75]

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την σχέση ηχογένειας και σύνθεσης της πλάκας. Στην οπτική ανάλυση της πλάκας, οι ηχοδιαφανείς πλάκες περιέχουν μαλακής σύστασης στοιχεία όπως λίπος, ενδοπλακική αιμορραγία, θρόμβος, ενώ οι ηχογενείς περιοχές της πλάκας περιέχουν περισσότερο συνδετικό ιστό και επασβεστώσεις. [78]

2.5.3 Η ηχοδιαφάνεια ως παράγοντας κινδύνου για μελλοντικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Υπάρχει σαφής συσχέτιση της ηχογένειας της πλάκας με την εμφάνιση μελλοντικών νευρολογικών συμβάντων. Έχουν δημοσιευθεί 3 μεταanalύσεις σχετικές με την ηχοδιαφάνεια της πλάκας. Η πρώτη μεταανάλυση δημοσιεύθηκε το 2015 από τους Gupta et al και έδειξε ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική πλάκα ανεξαρτήτως ποσοστού στένωσης, ο κίνδυνος μελλοντικού ΑΕΕ αυξάνεται κατά 2,31 φορές ενώ σε στενώσεις άνω του 50%, η ύπαρξη ηχοδιαφάνειας αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2,61 φορές. [79]

Στη δεύτερη μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε την ίδια χρονιά, βρέθηκε ότι η ηχοδιαφάνεια τα πλάκας είναι πιο συχνή σε συμπτωματικές καρωτίδες κατά σχεδόν 4 φορές (RR = 3.99, 95% CI = 3.06–5.19). [80] Το 2016 δημοσιεύθηκε και μια τρίτη μεταανάλυση που επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα. (Σε ασυμπτωματικές στενώσεις, η ηχοδιαφάνεια αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 2,72 φορές).

Συγγραφέας	Έτος	Ασθενείς (N)	Σχετικός κίνδυνος (RR)	Αποτελέσματα Μεταανάλυσης
Gupta et al	2015	7557	Ασυμπτωματικοί ασθενείς: <ul style="list-style-type: none"> • Στένωση 0% to 99% : RR, 2.31; 95% CI, 1.58– 3.39; • Στένωση \geq50%: RR, 2.61 95% CI, 1.47-4.63, P=.001 	Σε ασυμπτωματικές στενώσεις άνω του 50%, ο κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνεται κατά 2,61 φορές
Brinjikji et al	2015	6706	Κίνδυνος εμφάνισης ηχοδιαφάνειας σε συμπτωματικούς ασθενείς (RR = 3.99, 95% CI = 3.06–5.19)	Η ηχοδιαφάνεια τα πλάκας είναι πιο συχνή σε συμπτωματικές καρωτίδες κατά 3,99 φορές
Jashari et al	2016	8472	<ul style="list-style-type: none"> • Ασυμπτωματικοί ασθενείς: RR 2.72 (95% confidence interval 1.86–3.96) • Συμπτωματικοί ασθενείς : RR 2.97 (95% confidence interval 1.85–4.78) 	Σε ασυμπτωματικές στενώσεις, η ηχοδιαφάνεια αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 2,72 φορές Σε συμπτωματικούς ασθενείς, η ηχοδιαφάνεια αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπών κατά 2,97 φορές

Πίνακας 3. Κυριότερες μεταanalύσεις που έχουν δημοσιευθεί και αναφέροντα στην συσχέτιση της ηχοδιαφάνειας της πλάκας με την εμφάνιση νευρολογικών συμβάντων

Εκτός από το παραπάνω, σε συμπτωματικούς ασθενείς, η ηχοδιαφάνεια αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπών κατά 2,97 φορές. (Πίνακας 3)[81] Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση ομόπλευρων νευρολογικών συμβάντων ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος στην μελέτη Tromso Study Group όπου έγινε προοπτική μελέτη 223 ασυμπτωματικών ασθενών με στενώσεις από 35-99% για 3 έτη καθώς και 215 ασθενών στην ομάδα-μάρτυρα (Control group). Βρέθηκε ότι οι υποηχοϊκές πλάκες αυξάνουν τον κίνδυνο για μελλοντικά ΑΕΕ κατά 3,52 φορές (95% CI, 1.0–12.4). [82] Η μελέτη ACSRS ήταν μια από τις μεγαλύτερες και καλύτερα δομημένες μελέτες παρακολούθησης ασθενών με ασυμπτωματική νόσο και τα ευρήματα από τη μελέτη αυτή ήταν σημαντικά. Η ταξινόμηση των καρωτιδικών πλακών έγινε με ειδικό λογισμικό σε υπολογιστή και παράλληλα έγινε τυποποίηση της εικόνας (Image Normalization). Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

- Οι πλάκες τύπου 1-3 συγκρίθηκαν με πλάκες τύπου 4-5 και ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ομόπλευρο ΑΕΕ ήταν 4,8 για τις πλάκες τύπου 1-3 (95% CI: 2.27–10.28; P=0.0001) .
- Σε ασθενείς με στένωση 50-69%, ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων ήταν χαμηλός για όλους τους τύπους των πλακών.
- Σε στένωση 70-89%, εμφανίστηκαν ΑΕΕ σε ποσοστό 5,7% σε ασθενείς με πλάκες τύπου 1-3 και 0,8% σε πλάκες τύπου 4 και 5.
- Σε ασθενείς με στένωση 90-99%, ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ ήταν 7,7% σε ασθενείς με πλάκες τύπου 1-3 και 0% σε πλάκες τύπου 4 και 5.
- Στους 905 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση 70-99%, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ ήταν 6,5% για ασθενείς με πλάκες τύπου 1-3 και μόνο 0,55% σε ασθενείς με πλάκα τύπου 4 και 5 (RR: 11.7; 95% CI: 1.63–84.5; P=0.003). [4,83]

Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στην υποαυλική μαύρη περιοχή (JBA-Juxtraluminal black area) η οποία μελετήθηκε εκτενώς στην ACSRS. Από το 1997, σε σχετική μελέτη είχε βρεθεί σε ιστολογικά παρασκευάσματα καρωτιδικών πλακών ότι ο λιπιδιακός πυρήνας συμπτωματικών καρωτίδων εντοπιζόταν πιο κοντά στον αυλό [84]. Η JBA αποτελεί την ηχοδιαφανή περιοχή μέσα στην καρωτιδική πλάκα και έχει ιδιαίτερη σημασία η μέτρηση της έκτασης της σε ειδικό λογισμικό κατόπιν επεξεργασίας της εικόνας σε υπολογιστή. Η έκταση της JBA έχει γραμμική συσχέτιση με μελλοντικά ΑΕΕ ενώ έκταση JBA $\geq 8\text{mm}^2$ αποτελεί το

όριο για να χαρακτηριστεί η πλάκα αυξημένου κινδύνου για μελλοντικά ΑΕΕ. Βρέθηκε ότι η JBA αποτελεί σημαντικό δείκτη για ομόπλευρα ΑΕΕ [30]

Στη μελέτη SPACE-2 που δημοσιεύθηκε το 2021, βρέθηκε ότι η ηχοδιαφανείς πλάκες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ ειδικά την ημέρα της επέμβασης και ιδιαίτερα με την τεχνική της αγγειοπλαστικής της καρωτίδας (CAS). (OR 5.23; 95% CI 1.01- 55.48; p=0.041). Το άλλο σημαντικό εύρημα από την παραπάνω μελέτη είναι ότι οι ηχοδιαφανείς πλάκες οδηγούν σε πρόοδο της στένωσης πιο συχνά σε σχέση με τις ηχογενείς πλάκες (OR 2.61; 95% CI 0.96-7.29; p=0.049) που σημαίνει ότι ασθενείς με ασυμπτωματικές στενώσεις μικρού βαθμού και ηχοδιαφανείς πλάκες θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά. [85]

Κεφάλαιο 3: Ορισμός της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας

3.1 Γενικά στοιχεία για την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα

Οι περισσότεροι ασθενείς με υψηλού βαθμού καρωτιδικές στενώσεις παραμένουν ασυμπτωματικοί ενώ ένας σημαντικός αριθμός ανθρώπων με μικρότερες στενώσεις γίνονται συμπτωματικοί [86]. Η αρχική ιδέα της ευάλωτης πλάκας προήλθε από τις στεφανιαίες αρτηρίες και επεκτάθηκε εν συνεχεία και στις καρωτίδες. [87] Η ευάλωτη καρωτιδική πλάκα αποτελεί προοπτικό όρο αφού είναι η ασυμπτωματική πλάκα που έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στην σύνθεση και τη μορφολογία της που την καθιστούν επικίνδυνη για μελλοντικά νευρολογικά συμβάντα και πρέπει να διαχωριστεί από την "ένοχη πλάκα" (Culprit plaque) που είναι η αθηρωματική πλάκα που ήδη έχει δώσει συμπτώματα και είναι αναδρομικός όρος.

Η ευάλωτη πλάκα ορίζεται ως **η πλάκα που μπορεί να επιπλακεί με θρόμβωση ή με διάβρωση της επιφάνειας της και δημιουργία εμβολικών επεισοδίων**. Ο ορισμός της ευάλωτης πλάκας βασίζεται στην υπόθεση κάποιων χαρακτηριστικών της πλάκας που προϋπάρχουν αυτών των ένοχων πλακών.[88,89]

Το αποτέλεσμα των ευάλωτων πλακών είναι η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού επεισοδίου ή και με σιωπηρά έμφρακτα στον εγκέφαλο προκαλώντας γνωστική απώλεια και άνοια. Μόνο το 40% των ασταθών πλακών σχετίζονται με άνω του 75% στένωση

του αυλού .[90] Επομένως η έγκαιρη ανίχνευση των ευάλωτων πλακών θα είχε σημαντική ωφέλεια στην μείωση πολλών νευρολογικών συμβάντων.

3.2 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας

Το 1995, η ΑΗΑ ανέπτυξε κριτήρια για την ιστολογική ταξινόμηση των αθηροσκληρωτικών πλακών η οποία προήλθε από τις πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών. Στο πεδίο της καρωτίδας, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει σχέση με την πρόοδο της πλάκας από τον τύπο IV και V στον τύπο VI με εμφάνιση, διάβρωσης ή έλκους επιφανείας και επακόλουθη θρόμβωση.[91]. Η ύπαρξη φλεγμονωδών κυττάρων, ενδοπλακικής αιμορραγίας και απότομη αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα αποτελούν χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας τα οποία συνδυάζονται συνήθως με την ανάπτυξη ελκών και επιφανειακών θρόμβων. Πολλαπλά επούλωμένα έλκη και διαβρώσεις έχουν περιγραφεί στις καρωτιδικές πλάκες ενώ ο βαθμός της στένωσης του αυλού μπορεί να έχει σχέση με σημεία επούλωσης ελκών. [92]

3.3 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας

Το υπερηχογράφημα αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση της καρωτιδικής πλάκας. Το δυσδιάστατο υπερηχογράφημα εκτός από τη στένωση μπορεί να διερευνήσει εάν υπάρχουν στοιχεία αστάθειας της πλάκας. Το δυσδιάστατο υπερηχογράφημα έχει μέτρια ευαισθησία στην ανίχνευση χαρακτηριστικών της πλάκας όπως έλκη.

Οι ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ευάλωτων πλακών είναι τα ακόλουθα:

- Είναι ηχοδιαφανείς πλάκες συνήθως τύπου I και II κατά Gray Walle τροποποίηση Γερουλάκου. Οι ηχοδιαφανείς περιοχές μέσα στην πλάκα αντιστοιχούν σε νεκρωτικό πυρήνα πλούσιο σε λίπος ή ενδοπλακική αιμορραγία και εμφανίζονται στο 50% των πρόσφατα συμπτωματικών πλακών σε σχέση με το 5% των ασυμπτωματικών πλακών. [82]
- Είναι συνήθως ετερογενείς πλάκες [67]
- Έχουν έκκεντρη εντόπιση [16]
- Έχουν μεγάλο πάχος και συνήθως μεγάλο μήκος [23,24]
- Έχουν μεγάλη έκταση (άνω του 80 mm²) και μεγάλο όγκο [4,17]

- Έχουν ανώμαλη ή ελκωτική επιφάνεια [60]
- Χαμηλό GSM (Grey Scale Median) της πλάκας [4]
- Ενδοπλακική κίνηση [93]
- Έχουν περιοχές νεοαγγείωσης με την χρήση των υπερήχων με σκιαγραφικά [94]
- Υπάρχει υποαυλική μαύρη περιοχή με έκταση που ξεπερνά τα 8 mm² [30]
- Διαθέτουν λεπτό ινώδες περίβλημα < 0,65mm [21]

4. Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση της καρωτιδικής πλάκας αποτελεί πεδίο εκτεταμένων ερευνών από την δεκαετία του 1980 έως και σήμερα. Ενώ ο βαθμός της στένωσης αποτελεί τον κύριο παράγοντα λήψης αποφάσεων σχετικά με την επεμβατική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου, τα τελευταία έτη με την πρόοδο της τεχνολογίας των υπερήχων έχουν ανακαλυφθεί συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν την πιθανότητα μελλοντικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάποια από αυτά όπως η ηχοδιαφάνεια της πλάκας, η ολική έκταση και η έκταση της υποαυλικής μαύρης περιοχής έχουν ενταχθεί στις τελευταίες διεθνείς οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας που εκδόθηκαν το 2017 και αναμένεται να ανανεωθούν το 2022.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, μελετήθηκαν οι βασικοί υπερηχογραφικοί χαρακτήρες της πλάκας όπως το μέγεθος που αποτελείται από το πάχος, το μήκος, την έκταση και τον όγκο της πλάκας, τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας της πλάκας, την ηχογένεια και την ετερογένεια. Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά με τους σύγχρονους υπερηχοτομογράφους υψηλής ανάλυσης μπορούν να απεικονιστούν, να μετρηθούν και να αξιολογηθούν με σκοπό την διερεύνηση της επικινδυνότητάς της ασυμπτωματικής πλάκας.

Κατά την υπερηχογραφική αξιολόγηση της πλάκας, σύμφωνα με την ανασκόπηση, θα πρέπει να αναφέρεται η αρτηρία όπου εντοπίζεται καθώς και η θέση της ως προς το τοίχωμα. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί εάν η πλάκα είναι ομόκεντρη ή έκκεντρη μιας και οι έκκεντρες πλάκες σε σχετική μελέτη βρέθηκε ότι είναι πιο συχνό να συνδέονται με νευρολογικά συμπτώματα.

Όσον αφορά το μέγεθος της πλάκας, είναι σημαντικό να αναφέρονται οι παράμετροι όπως το μήκος, το πάχος και η ολική έκταση της πλάκας αφού συνδέονται με εμφάνιση νευρολογικών επεισοδίων αλλά και καρδιαγγειακών συμβάντων. Ο ολικός όγκος της πλάκας είναι πιο δύσκολο να προσδιοριστεί αφού απαιτεί υπερηχογράφο με δυνατότητες 3 διαστάσεων και ειδικό λογισμικό. Ο προσδιορισμός της έκτασης και του όγκου σε ασθενή με καρωτιδική νόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση της θεραπείας της αθηροσκληρωτικής νόσου.

Τα χαρακτηριστικά επιφανείας της καρωτιδικής πλάκας έχει αποδειχθεί με πολλές μελέτες ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για μελλοντικά νευρολογικά συμβάντα ειδικά για τις ελκωτικές πλάκες όπου ο κίνδυνος σε πρόσφατη μεταανάλυση αυξάνεται κατά 4 φορές περίπου. Η έλλειψη ομοφωνίας ως προς τον ορισμό του έλκους και η δυσκολία εντόπισης του ειδικά σε επασβεστωμένες πλάκες είχαν ως αποτέλεσμα η ύπαρξη του έλκους υπερηχογραφικά να μην έχει ενταχθεί ακόμα ως παράγοντας κινδύνου σε κατευθυντήριες οδηγίες.

Η σύνθεση (ετερογένεια) και η ηχογένεια της πλάκας έχουν μελετηθεί σε πολυάριθμες μελέτες και έχει αποδειχθεί ότι οι πλάκες ηχοδιαφανείς ή με περιοχές ηχοδιαφάνειας αυξάνουν τον κίνδυνο μελλοντικών νευρολογικών συμπτωμάτων κατά 3 φορές περίπου. Για το λόγο αυτό η ηχοδιαφάνεια εντάχθηκε στις τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες και πάντα θα πρέπει να αναφέρεται ο τύπος της πλάκας κατά Gray-Weale τροποποίηση Γερουλάκου. Επίσης, λόγω του γεγονότος ότι οι ηχοδιαφανείς πλάκες οδηγούν σε πρόοδο της στένωσης πιο γρήγορα σε σχέση με τις ηχογενείς και υπερηχογενείς πλάκες, θα ήταν ωφέλιμο στις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες να προτρέπεται πιο συχνή υπερηχογραφική παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Τέλος, η ευάλωτη καρωτιδική πλάκα αποτελεί έναν προοπτικό όρο και αναφέρεται στην ασυμπτωματική καρωτιδική πλάκα που διαθέτει ιδιαίτερους χαρακτήρες που την καθιστούν επικίνδυνη για επιπλοκές από ρήξη της πλάκας και εμβολικά επεισόδια. Η πλάκα δεν αποτελεί μια στατική δομή αλλά υφίσταται αλλαγές στην σύνθεση της με αποτέλεσμα ένα ποσοστό των

πλακών από σταθερές να μετατρέπονται σε ασταθείς. Η ευάλωτη πλάκα χαρακτηρίζεται από λεπτό ινώδες περίβλημα, νεοαγγείωση μέσα στην πλάκα, ενδοπλακική αιμορραγία, αύξηση του λιπιδιακού νεκρωτικού πυρήνα, ύπαρξη φλεγμονώδους διήθησης που έχουν ως αποτέλεσμα της ρήξη του ινώδους περιβλήματος και την μετατροπή της σε ασταθή πλάκα.

Η χρήση των υπερήχων μπορεί να δώσει πληροφορίες για ύπαρξη στοιχείων ευάλωτης πλάκας αλλά τα αποτελέσματα των μελετών μέχρι τώρα είναι ποικίλα και δεν έχει υπάρξει ακόμα ομοφωνία ειδικών για την ύπαρξη συγκεκριμένων υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών που καθιστά μια πλάκα ευάλωτη. Επομένως:

- Χρειάζεται να επαναδιατυπωθεί ο ορισμός του έλκους και της ανώμαλης επιφάνειας με ομοφωνία ειδικών (Consensus)
- Απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες που θα αξιολογήσουν τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της πλάκας ως παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση νευρολογικών επεισοδίων.
- Προτείνεται να τυποποιηθεί ο υπερηχογραφικός έλεγχος των καρωτιδικών πλακών σε ειδικό φύλλο (data sheet) όπου εκτός από τα στοιχεία εκτίμησης του βαθμού στένωσης θα αναφέρονται όλα τα υπερηχογραφικά της πλάκας και με βάση αυτά θα αξιολογείται η πλάκα ως χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου για πρόκληση νευρολογικών επεισοδίων (Πίνακας 4) .

Εάν σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική νόσο, διαγνωστούν υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ευάλωτης καρωτιδικής πλάκας, θα μπορούσε να τεθεί η ένδειξη για αντιμετώπιση όταν η στένωση είναι μικρότερη από αυτήν που έχει τεθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες ή να παρακολουθούνται υπερηχογραφικά πιο συχνά.

Όσο η αξιοπιστία της υπερηχογραφικής εξέτασης θα αυξάνεται, πιθανόν στο μέλλον υπερηχογραφικοί χαρακτήρες της πλάκας όπως η ελκωτική επιφάνεια, το μήκος, και ο όγκος της πλάκας να αποτελέσουν παράγοντες που θα λαμβάνονται υπόψιν τόσο για την επεμβατική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου όσο για την παρακολούθηση της αθηροσκληρωτικής νόσου των αγγείων.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ DUPLEX SCANNING DATA SHEET	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
Αρτηρία εντόπισης	Κοινή καρωτίδα. Βολβός, Έσω, Εξω καρωτίδα
Εντόπιση (επί του τοιχώματος)	Πρόσθιο, Οπίσθιο, Έσω, Εξω τοίχωμα
Θέση της πλάκας στο τοίχωμα	Έκκεντρη/ Ομόκεντρη
ΜΕΓΕΘΟΣ	
Μήκος πλάκας	mm
Πάχος πλάκας	mm
Έκταση πλάκας	mm ²
Ολικός όγκος πλάκας	cm ³
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ	
Επιφάνεια πλάκας	Ομαλή, Ανώμαλη, Ελκωτική
Βάθος έλκος	mm
ΣΥΝΘΕΣΗ/ΗΧΟΓΕΝΕΙΑ ΠΛΑΚΑΣ	
Σύνθεση πλάκας	Ομοιογενής/ Ετερογενής
Ηχογένεια πλάκας (Τύποι)	Τύπος 1 έως 5 κατά Gray Weale τροποποίηση Γερουλάκου
Εμβαδόν JBA (Juxtraluminal black area)	mm ²
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗΣ	
d αυλού (σημείο στένωσης):	mm
d αγγείου (σημείο στένωσης):	mm
d αγγείου (μετά τη στένωση):	mm
Βαθμός στένωσης % B-mode (ECST):	%
Βαθμός στένωσης % B-mode (NASCET) :	%
Area αυλού (σημείο στένωσης)	mm ²
Area αγγείο (σημείο στένωσης)	mm ²
Στένωση % (Area):	%
PSV CCA:	cm/sec
PSV ICA (σημείο στένωσης)	cm/sec
PSV ICA (μεταστενωτικά)	cm/sec
EDV ICA (σημείο στένωσης)	cm/sec
Ratio PSV ICA/CCA	%
Βαθμός στένωσης % (ECST):	%
Βαθμός στένωσης % (NASCET) :	%

Πίνακας 4: Προτεινόμενος πίνακας-φύλλο υπερηχογραφικής αξιολόγησης καρωτιδικής πλάκας

Βιβλιογραφικές αναφορές

- [1] Fairhead JF, Rothwell PM: The need for urgency in identification and treatment of symptomatic carotid stenosis is already established. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:355–358.
- [2] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama* 1995;273:1421-8.
- [3] Asymptomatic Carotid Surgery Trial Collaborators. The MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST): Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
- [4] Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486-1496.
- [5] Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-84.
- [6] Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(6):625-32.
- [7] Moore WS, Boren C, Malone JM, et al. Natural history of nonstenotic, asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery. *Arch Surg*. 1978;113(11):1352-9.
- [8] Reilly L, Lusby R, Hughes L, Ferrel L, Stoney R, Ehrenfeld W. Carotid Plaque Histology Using Real-Time Ultrasonography. Clinical and Therapeutic Implications. *Am J Surg*. 1983 ;146(2):188-93.
- [9] Imparato AM, Riles TS, Gorstein F: The carotid bifurcation plaque: Pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979;10: 238-245.
- [10] Gomez C. Carotid Plaque Morphology and Risk for Stroke. *Current Concepts of Cerebrovascular Disease and Stroke*. 1989;24:25-29 .
- [11] Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. 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(1):3-81.

- [12] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany 2011. *Cerebrovasc. Dis.* 2012;34(4):290–296.
- [13] Kwon TG, Kim KW, Park HW, Jeong JH, Kim KY, Bae JH. Prevalence and significance of carotid plaques in patients with coronary atherosclerosis. *orean Circ J.* 2009;39(8):317-21.
- [14] Loree, H. M., R. D. Kamm, C. M. Atkinson, and R. T. Lee. Turbulent pressure fluctuations on surface of model vascular stenoses. *Am. J. Physiol.* 1991;261:644–650.
- [15] Saba L, Anzidei M, Marincola BC, Piga M, Raz E, Bassareo PB, Napoli A, Manneli L, Catalano C, Wintermark M. Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(3):572-85.
- [16] Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsula K, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Eccentric Stenosis of the Carotid Artery Associated with Ipsilateral Cerebrovascular Events. *JNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6):1200-3.
- [17] Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:917–33.
- [18] Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008;70(14):1200-7.
- [19] Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. *Neurosurgery.* 1990 Sep;27(3):343-8.
- [20] Komatsu T, Iguchi Y, Arai A et al. Large but Nonstenotic Carotid Artery Plaque in Patients With a History of Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2018;49:3054-3056.
- [21] Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P, Pusztaszeri M, Lobrinus JA, Jonasson L, Cuisinaire O, Kalangos A, Despland PA, Thiran JP, Bogousslavsky J. Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation.* 2005;111(21):2776-82.

- [22] Elhfnawy AM, Volkman J, Fluri F, Schliesser M, Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter? *Neurol.* 2019; 10:960:1-7.
- [23] Elhfnawy AM, Heuchmann P, Pham M, Volkman J, Fluri F. Stenosis Length and Degree Interact With the Risk of Cerebrovascular Events Related to Internal Carotid Artery Stenosis. *Neurol.* 2019;10:317:1-8.
- [24] Buon R, Guidolin B, Jaffre A, Lafuma M, Barbieux M, Nasr N, et al. . Carotid ultrasound for assessment of nonobstructive carotid atherosclerosis in young adults with cryptogenic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27:1212–6.
- [25] Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al. Psychological stress and the progression of carotid atherosclerosis. *J Hypertens* 1997;15:49-55.
- [26] Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916-22.
- [27] Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke.* 2011; 42:972–978.
- [28] Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al.. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:1065–1074
- [29] Spence JD. Management of asymptomatic carotid stenosis. *Ann Transl Med* 2020;8(19):1262.
- [30] Spence JD. Coronary calcium is not all we need: carotid plaque burden measured by ultrasound is better. *Atherosclerosis* 2019; 287:179–180.
- [31] Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaidis AN, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;57:609-618.
- [32] Ignatyev I, Gafurov M, Krivosheeva N. Criteria for Carotid Atherosclerotic Plaque Instability. *Ann Vasc Surg* 2021;72:340-349.
- [33] Arbeille P, Desombre C, Aesh B, Philippot M, Lapierre F. Quantification and assessment of carotid artery lesions: Degree of stenosis and plaque volume. *J Clin Ultrasound* 1995;23:113–124.

- [34] Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD. 3-D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: A tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke* 2005;36: 1904–1909.
- [35] Ball S, Rogers S, Kanesalingam K, et al. Carotid plaque volume in patients undergoing carotid endarterectomy. *Br J Surg* 2018;105:262-9.
- [36] Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke*. 2013;44:1859–1865.
- [37] Sitzler M, Muller W, Siebler M et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26(7):1231–1233.
- [38] Simonetto M, Dharmadhikari S, Bennet A, Campo N, Asdaghi N, Romano J, Koch S. Do Carotid Plaque Ulcers Heal? Potential Detection of Carotid Artery Plaque Healing by Carotid Ultrasound Imaging. *J Ultrasound Med* 2021;40(5):973-980.
- [39] Johnson JM, Ansel AL, Morgan S, DeCesare D. Ultrasonographic screening for evaluation and follow-up of carotid artery ulceration: a new basis for assessing risk. *Am J Surg* 1982; 144:614–618.
- [40] De Bray JM, Baud JM, Dauzat M. Consensus Concerning the Morphology and the Risk of Carotid Plaques. *Cerebrovasc. Dis* 1997;7:289-296.
- [41] Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, et al. New criteria for the sonographic diagnosis of a plaque ulcer in the extracranial carotid artery. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1161–1166.
- [42] Fürst H, Hartl WH, Jansen I, Liepsch D, Lauterjung L, Schildberg FW. Color-flow Doppler sonography in the identification of ulcerative plaques in patients with high-grade carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13(6):1581–1587.
- [43] O'Donnell TF Jr, Erdoes L, Mackey WC et al. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. *Arch Surg* 1985;120(4):443–449.
- [44] Anderson DC, Loewenson R, Yock D, Farber R, Larson D, Bromer M B-mode, real-time carotid ultrasonic imaging. Correlation with angiography. *Arch Neurol* 1983;40(8):484–488
- [45] Comerota AJ, Katz ML, White JV, Grosh JD. The preoperative diagnosis of the ulcerated carotid atheroma. *J Vasc Surg* 1990;11(4):505–510.

- [46] O’Leary DH, Holen J, Ricotta JJ, Roe S, Schenk EA. Carotid bifurcation disease: prediction of ulceration with B-mode US. *Radiology* 1987; 162: 523–525.
- [47] Anderson DC, Loewenson R, Yock D, Farber R, Larson D, Bromer M. B-mode, real-time carotid ultrasonic imaging. Correlation with angiography. *Arch Neurol* 1983; 40(8):484–488.
- [48] Sitzer M, Muller W, Rademacher J et al. Color-flow Doppler-assisted duplex imaging fails to detect ulceration in high-grade internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23(3): 461–465.
- [49] Arning C, Eckert B. The diagnostic relevance of color Doppler artefacts in carotid artery examinations. *Eur J Radiol* 2004;51(3):246–251.
- [50] Mparato AM, Riles TS, Mintzer R. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* 1983;197:195-203.
- [51] Rafailidis V, Chrysogonidis I, Tegos T. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging* 2017;8:213–22.
- [52] Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Bes A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 1995;26(5):813–815.
- [53] Orlandi G, Parenti G, Landucci Pellegrini L et al. Plaque surface and microembolic signals in moderate carotid stenosis. *Ital J Neurol Sci* 1999;20(3):179–182.
- [54] Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists’ Collaborative Group. *Stroke* 2000;31(3):615–621.
- [55] Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25(2):304– 308.
- [56] Ballotta E, Angelini A, Mazzalai F, Piatto G, Toniato A, Baracchini C Carotid endarterectomy for symptomatic low-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59(1):25–31.
- [57] Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors—Part I of III. *Angiology* 2000;51(10):793–808.

- [58] Brajovic MD, Markovic N, Loncar G et al. The influence of various morphologic and hemodynamic carotid plaque characteristics on neurological events onset and deaths. *Sci World J* 2009;9:509– 521.
- [59] Singh TD, Kramer CL, Mandrekar J, Lanzino G, Rabinstein AA Asymptomatic carotid stenosis: risk of progression and development of symptoms. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(5-6):236–243.
- [60] Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R et al. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2006; 37(11): 2696–2701.
- [61] Brinjikji W, Rabinstein A, Lanzino G et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:165–174.
- [62] Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res* 1995;58:330–6.
- [63] Golledge J, Cuming R, Ellis M, et al. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Surg* 1997;84:1697–701.
- [64] Bassiouny H.S, Davis H, Massawa N et al. Critical Carotid Stenosis: Morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg* 1989;9:202-212.
- [65] Saba L, Anjidei M, San Filippo R, Montisci R, Lucatelli P, Catalano C, Passariello R, Mallarini G. Imaging of the carotid artery. *Atherosclerosis* 2012;220:294-309.
- [66] Polak JF, O’Leary DH, Kronmal RA, et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993;188(2):363- 70.
- [67] AbuRahma A, Wulu J, Crotty B. Carotid Plaque Ultrasonic Heterogeneity and Severity of Stenosis. *Stroke*. 2002;33:1772-1775.
- [68] Rozikhodjaeva G.A, Ikramova Z.T, Aytimova G., Yokubov K, Rozikhodjaeva FA. Ultrasound assessment of atherosclerotic plaque morphology in patients with carotid stenosis. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 2020;7(2): 2435-2438.
- [69] Comerota AJ, Cranley JJ, Katz, ML Cook SE, Sippel PJ, Hayden WG, Fogarty TJ, Tyson RR. Real-time B-mode carotid imaging. A three-year multicenter experience. *J Vasc Surg* 1984;1(1):84-95.
- [70] Johnson J M, Kennelly M M, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg*. 1985;120(9):1010-2.

- [71] Bluth E.I., Kay D., Merritt C.R., et al. Sonographic characterization of carotid plaque: detection of hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146:1061-1065.
- [72] O'Holleran L W, Kennelly M, McClurken M, Johnson J M. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five year follow-up study. *Am J Surg.* 1987;154(6):659-62.
- [73] Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery.* 1988;104:652–660.
- [74] Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Burne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988;29:676–681.
- [75] Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high resolution real time ultrasound. *Br J Surg* 1993;80:1274–7.
- [76] Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, Rubba P, Bryan F A, Bond M G. Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 1995;26(4):614-9
- [77] Widder B, Paulat K, Hackspacher J et al. Morphological characterization of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning. *Ultrasound Med. Biol.* 1990;16(4):349–354.
- [78] Martinez-Sanchez P, Alexandrov A. Ultrasonography of carotid plaque for the prevention of stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013;11(10): 1425–1440.
- [79] Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46(1):91-7.
- [80] Brinjikji W, Rabinstein I, Lanjono G, Murad M, Williamson E, DeMarco JK, Ihuston J. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:165–174.
- [81] Jashari F , Ibrahimi P, Bajraktari G , Grönlund C , Wester P , Henein M Y. Carotid plaque echogenicity predicts cerebrovascular symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2016;23(7):1241-7.
- [82] Mathiesen EB, Bona KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso Study. *Circulation* 2001;103:2171–5.

- [83] Paraskevas K , Nicolaidis A , Kakkos S. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? *Ann Transl Med* 2020;8(19):1271-1280.
- [84] Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, et al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26: 585-94.
- [85] Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U et al. Contralateral Stenosis and Echolucent Plaque Morphology are Associated with Elevated Stroke Risk in Patients Treated with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis within a Controlled Clinical Trial (SPACE-2). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30(9):105940.
- [86] Kopczak A, Schindler A, Bayer-Karpinska A, Koch ML, Sepp D, Zeller J, et al. Complicated carotid artery plaques as a cause of cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2212-22
- [87] Muller JE, Abela G, Nesto RM, Tofler G, Aggers, Acute Risk Factors and Vulnerable Plaques: The Lexicon of a New Frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(3):809-813.
- [88] Fedak A, Ciuk K, Urbanik A. Ultrasonography of vulnerable atherosclerotic plaque in the carotid arteries: B-mode imaging. *J Ultrason* 2020; 20:135–145.
- [89] Muller J, Tofler G, Stone P. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
- [90] Fabiani I, Palombo C, Caramella D, Nilsson J, Caterina R. Imaging of the vulnerable carotid plaque Role of imaging techniques and a research agenda. *Neurology* 2020;94:1-11.
- [91] Goldberg I, Auriel E, Russell D, Korczyn AD. Microembolism, silent brain infarcts and dementia. *J Neurol Sci* 2012;322:250–25.
- [92] Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Zidi M, Agabiti-Rosei E, Laurent S. Multiaxial mechanical characteristics of carotid plaque: analysis by multiarray echotracking system. *Stroke* 2007;38:117–123.
- [93] Kashiwazaki D, Yoshimoto T, Mikami T. Identification of high-risk carotid artery stenosis: motion of intraplaque contents detected using B-mode ultrasonography. *J Neurosurg* 2012;117:574–578.
- [94] Ten Kate GL, Van den Oord SC, Sijbrands EJ, et al. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2013;57:539–546.