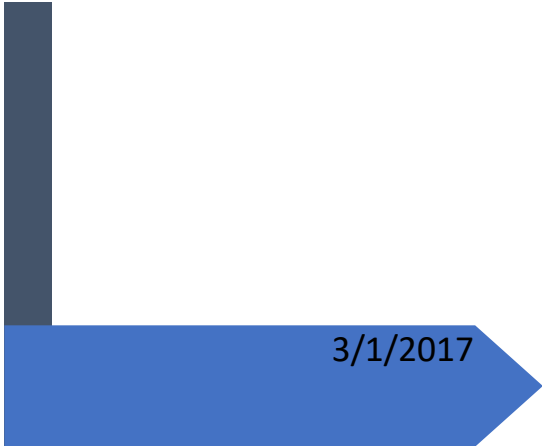
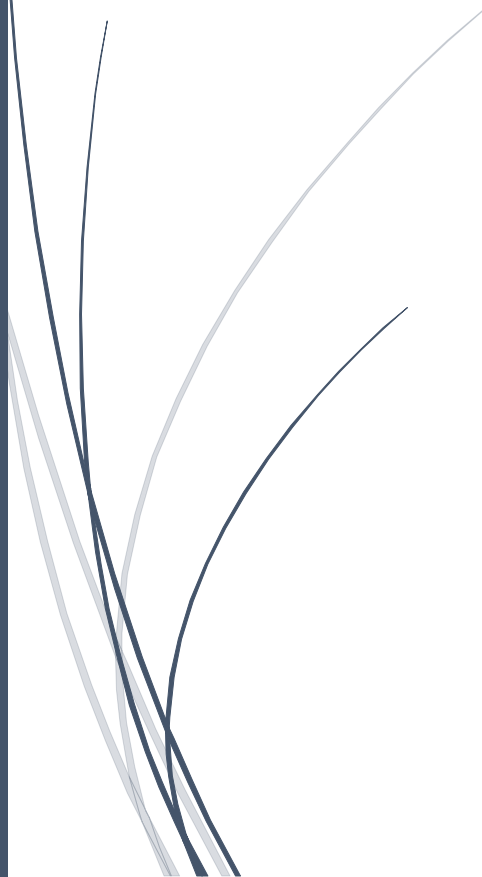


A dark blue vertical bar is on the left. A blue arrow points right from the bar, containing the date.

3/1/2017

«ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ»

Several thin, curved lines in dark blue and light grey originate from the left side and curve upwards and to the right.

Λοΐζος Χ. Σιακαλλής

Επιβλέπων: Επικ. Καθ. Ματίλντα Παπαθανασίου

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Παπαθανασίου Ματίλντα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας
(Επιβλέπων)

Μπρούντζος Ηλίας, Καθηγητής Επεμβατικής Ακτινολογίας

Σπηλιόπουλος Σταύρος, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοδιαγνωστικής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I.	ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
II.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.	Αθηρωματική Νόσος	8
2.	Αθηρωματική Πλάκα: Συστηματική Κυκλοφορία – Στεφανιαίες Αρτηρίες	8
3.	Ενδοκράνιες αρτηρίες	10
3.i.	Μορφολογία Ενδοκράνιων Αρτηριών – Διαφορές από Εξωκράνιες Αρτηρίες 10	
3.ii.	Μεταβολισμός Αγγείων	12
3.iii.	Χαρακτηριστικά Ενδοκράνιου Αθηρωματικής Νόσου	13
3.iv.	Αθηρωματική Πλάκα: Ενδοκράνιος Κυκλοφορία	14
3.v.	Παρουσία “Vasa Vasorum” («Αγγεία Των Αγγείων») στις Ενδοκράνιες Αρτηρίες Και Ο Ρόλος Τους Στην Αθηρωματική Νόσο	16
4.	Ενίσχυση Αθηρωματικής Πλάκας – Συσχέτιση με Ιστοπαθολογικά Χαρακτηριστικά	20
5.	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)	22
6.	Μηχανισμοί Πρόκλησης Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου	23
6.i.	Αθηροθρόμβωση Αρτηρίας (In Situ Thrombotic Occlusion)	25
6.ii.	Αρτηριο-Αρτηριακή Εμβολή	26
6.iii.	Απόφραξη Αρτηριακών Κλάδων (branch occlusive disease)	28
6.iv.	Μειωμένη Εγκεφαλική Αιμάτωση («Υποάρδευση»)	32
III.	Απεικόνιση της Ενδοκράνιου Αθηρωμάτωσης	34
1.	Τεχνικές Απεικόνισης του Αγγειακού Τοιχώματος (Vessel Wall Imaging)	34
1.i.	Χωρική ανάλυση	35
1.ii.	Σάρωση σε Πολλαπλά Επίπεδα (Multiplanar) 2D Και 3D Ακολουθίες	36

1.iii.	Καταστολή του σήματος ENY και αίματος.....	40
2.	Απεικονιστικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε εξετάσεις VWI – Ιστοπαθολογική συσχέτιση.....	42
3.	Απεικονιστικά Χαρακτηριστικά Αθηρωματικής Πλάκας τα οποία Συσχετίζονται με Υψηλό Κίνδυνο Ρήξης και Πρόκληση Ισχαιμικού ΑΕΕ	46
3.i.	Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά	46
3.ii.	Μικροσκοπικά – Ιστοπαθολογικά Χαρακτηριστικά	47
IV.	Εφαρμογές των Σύγχρονων Μεθόδων Απεικόνισης του Αγγειακού Τοιχώματος των Ενδοκράνιων Αρτηριών.....	50
1.	Εφαρμογές VWI απεικόνισης στη Διαφορική Διάγνωση Ενδοκράνιων Αγγειοπαθειών	50
2.	Διαφορική Διάγνωση Αγγειίτιδας ΚΝΣ Από Άλλες Ενδοκράνιες Αγγειοπάθειες	50
3.	Διάγνωση Ενδοκράνιου Διαχωρισμού.....	55
4.	Σύνδρομο Αναστρέψιμης Εγκεφαλικής Αγγειοσύσπασης (Reversible Vasoconstriction Syndrome).....	58
5.	Νόσος Moya Moya (MMD) και σύνδρομο Moya Moya (MMS).....	59
6.	Υποπλασία των ενδοκράνιων αγγείων.....	61
7.	Απεικόνιση Του Αγγειακού Τοιχώματος για τη Διαφορική Διάγνωση Ενδοκράνιων Αγγειοπαθειών Στην Κλινική Πράξη	61
V.	Εφαρμογές Τεχνικών Απεικόνισης Αγγειακού Τοιχώματος στο Σχεδιασμό Κλινικών Δοκιμών με Αντικείμενο την Ενδοκράνιο Αθηρωματική Νόσο	70
VI.	Ο ρόλος της απεικόνισης VWI στη Διερεύνηση αιτιών Ήπιας Νοητικής Διαταραχής και Άνοιας.....	74
VII.	Σφάλματα - Ευρήματα «παγίδες» (pitfalls) κατά την διερεύνηση ασθενών με VWI	78
VIII.	Συγχρονες Μεθοδοι Λειτουργικής Απεικόνισης Της Ενδοκρανιου Κυκλοφοριας	81

1. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	81
2. Υπολογισμός FFR με ένταση σήματος σε TOF – MRA	82
3. Υπολογιστική μαγνητική αγγειογραφία (quantitative magnetic resonance angiography - QMRA).....	84
4. Υπολογιστική προσομοίωση ροής (υπολογιστική ρευστοδυναμική) της ενδοκράνιου κυκλοφορίας	85
IX. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	88
X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	90

Κατάλογος Συντομογραφιών

Λατινικοί – Αγγλικοί Όροι	Αντίστοιχοι Ελληνικοί Όροι
MCA: Middle Cerebral Artery	Μέση Εγκεφαλική Αρτηρία
ACA: Anterior Cerebral Artery	Πρόσθια Εγκεφαλική Αρτηρία
ICA: Internal Carotid Artery	Έσω καρωτίδα
PCA: Posterior Cerebral Artery	Οπίσθια Εγκεφαλική Αρτηρία
VA: Vertebral Artery	Σπονδυλική Αρτηρία
BA: Basilar Artery	Βασική Αρτηρία
PWI: Perfusion Weighted Imaging	Απεικόνιση Αιμάτωσης
DWI: Diffusion Weighted Imaging	Απεικόνιση Μορικής Διάχυσης
MRI: Magnetic Resonance Imaging	MT: Μαγνητική Τομογραφία
CT: Computed Tomography	AT: Αξονική Τομογραφία
CTA: Computed Tomography Angiography	Αξονική Αγγειογραφία
LDL: Low-density lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες Χαμηλής πυκνότητας
VLDL: Very Low-density lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας
EEL: External elastic lamina	Έξω ελαστικός υμένας
IEL: Internal elastic lamina	Έσω ελαστικός υμένας
VWI: Vessel Wall Imaging	Απεικόνιση αγγειακού τοιχώματος
FLAIR: fluid attenuated inversion recovery	Αποκατάσταση Αναστροφής με Καταστολής Σήματος Υγρών
DIR: Double Inversion Recovery	Διπλή Αποκατάσταση Αναστροφής
CSF: Cerebrospinal fluid	ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
TIA: Transient Ischemic Attack	Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο
	AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
FFR: Fractional Flow Reserve	Κλασματική Εφεδρεία Ροής
SNR: Signal to Noise Ratio	Λόγος Σήματος Θορύβου
DSA: Digital Subtraction Angiography	Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία

Σημείωση: Η σύγχρονη ακτινολογία περιλαμβάνει πλειάδα τεχνικών όρων, ιδιαίτερα με την εισαγωγή των μεθόδων απεικόνισης με Μαγνητικό Συντονισμό. Παρ' ότι οι όροι αυτοί έχουν αποδοθεί στα Ελληνικά, κρίθηκε σκόπιμο να αναφέρονται στο κείμενο με το συνήθη τρόπο αναφοράς τους στην καθημέραν κλινική πράξη. Οι όροι αυτοί επεξηγούνται κατά την πρώτη αναφορά τους στο κείμενο, ωστόσο ενδέχεται να χρησιμοποιούνται με την αγγλική συντομογραφία τους περαιτέρω. Η πρακτική αυτή ακολουθείται για τεχνικούς όρους (π.χ. FLAIR κλπ) και για ορισμένους ανατομικούς όρους (π.χ. MCA κλπ).

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επίπτωση της αθηρωμάτωσης ως συστηματικής νόσου είναι τέτοια, ώστε να καθιστά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η ενδοκράνιος αθηρωμάτωση με τη σειρά της αποτελεί ένα από τα κυριότερα αίτια ισχαιμικού ΑΕΕ, με επίπτωση η οποία αναγνωρίζεται με αυξανόμενη τιμή στη διεθνή βιβλιογραφία καθώς αναγνωρίζεται η σημασία της ως αιτιολογικός παράγοντας ισχαιμικού ΑΕΕ, κυρίως στους Ασιατικούς πληθυσμούς (1). Η απεικονιστική διερεύνηση της πάθησης αυτής αποτελεί το επίκεντρο πολλών σύγχρονων απεικονιστικών μελετών, καθώς θα προσφέρει πολύτιμους δείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης της νόσου.

Παραδοσιακά, η διερεύνηση των ενδοκράνιων αγγειοπαθειών βασιζόταν σε συμβατικές μεθόδους απεικόνισης του αγγειακού αυλού. Συγκεκριμένα, στην ψηφιακή αγγειογραφία, στην αξονική τομογραφική αγγειογραφία και πρόσφατα στη μαγνητική αγγειογραφία. Οι μέθοδοι αυτοί, παρ'ότι εξαιρετικά χρήσιμες στην κλινική πράξη, αποτυγχάνουν να χαρακτηρίσουν επαρκώς το τοίχωμα των ενδοκράνιων αρτηριών και βασίζονται μόνο στην απεικόνιση ανωμαλιών του αρτηριακού αυλού, συνηθέστερα στενώσεων. Ακόμα, παρ'ότι διαφορετικές ενδοκράνιες αγγειοπάθειες παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα αλλοιώσεων του αρτηριακού αυλού, συχνά τα απεικονιστικά τους χαρακτηριστικά στις συμβατικές αυτές μεθόδους αλληλοεπικαλύπτονται και δεν επιτρέπουν την απεικονιστική διαφοροδιάγνωσή τους.

Η εισαγωγή των σύγχρονων μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος (Vessel Wall Imaging), έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στον χαρακτηρισμό και στην κλινική διερεύνηση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται σε απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, με τη χρήση πρωτοκόλλων υψηλής ανάλυσης (High Resolution Magnetic Resonance Imaging). Πληθώρα σύγχρονων εργασιών και κλινικών δοκιμών εφαρμόζει τέτοια πρωτόκολλα για τη διερεύνηση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης, των διαφοροδιαγνωστικών χαρακτηριστικών της σε σύγκριση με άλλες ενδοκράνιες αγγειοπάθειες όπως η αγγειίτιδα και ο ενδοκράνιος διαχωρισμός και για τη συσχέτιση των απεικονιστικών ευρημάτων με σημαντικά προγνωστικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας.

Η εργασία αυτή σκοπεύει να προσφέρει μία συνολική εικόνα των σύγχρονων μεθόδων απεικόνισης της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με ιδιαίτερη έμφαση στις μεθόδους απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος. Ακόμα, θα γίνει μία εκτενής αναφορά στη διαφοροδιαγνωστική αξιοποίηση των τεχνικών αυτών και στην εφαρμογή τους σε σύγχρονες κλινικές μελέτες με επίκεντρο τη διερεύνηση της νόσου.

II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αθηρωμάτωση, αθηροσκλήρυνση ή αθηρωματική νόσος, αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο η οποία αναπτύσσεται σε βάθος χρόνου κατά τη διάρκεια της ζωής. Οι αλλοιώσεις της αθηρωματικής νόσου στις συστηματικές αρτηρίες διέπονται από φλεγμονώδεις μηχανισμούς, οι οποίοι οδηγούν σε πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριών και στην ανάπτυξη τοιχωματικών αλλοιώσεων ή αλλιώς «αθηρωματικών πλακών» και σε επακόλουθη στένωση του αυλού των αγγείων. Η εξέλιξη ή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με εμβολή περιφερικότερων κλάδων καθώς και με άλλους μηχανισμούς, οδηγεί στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου συχνότερα με τη μορφή οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, εμφράκτου του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών επεισοδίων (2). Ο παθολογικός μηχανισμός ανάπτυξης της αθηρωμάτωσης στα αρχικά στάδια χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία ή προσβολή του ενδοθηλίου με επακόλουθη την έκθεση πρωτεογλυκανών και την άθροιση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoproteins - LDL) στον υποενδοθηλιακό χώρο (2, 3). Η κυκλοφορία αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης συνδεδεμένης με απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB100) οδηγεί σε κατακράτηση μορίων LDL στον έσω χιτώνα και επακόλουθη οξείδωσή τους από ένζυμα εκλυόμενα από λευκοκύτταρα (4). Οι μηχανισμοί οι οποίοι διέπουν την αθηρωματική νόσο στα αγγεία της συστηματικής, στεφανιαίας και ενδοκράνιου κυκλοφορίας παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί σημαντικές διαφορές οι οποίες παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον.

2. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ – ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Ιστοπαθολογικές μελέτες σε ασθενείς με στένωση των ενδοκράνιων αγγείων ή ισχαιμικό ΑΕΕ, προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας στις ενδοκράνιες αρτηρίες, μερικά εκ των οποίων τη διαφοροποιούν από την παρατηρούμενη στην εξωκράνιο κυκλοφορία.

Μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού, με τη συμμετοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων, μακροφάγων, μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και των μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, εμφανίζονται πλέον οι πρώτες αλλοιώσεις οι οποίες εφόσον εξελιχθούν, οδηγούν στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Η συνάθροιση οξειδωμένων λιπιδίων και LDL (oxLDL) οδηγεί, μέσω της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και κυτταροκινών, στη συνάθροιση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων.

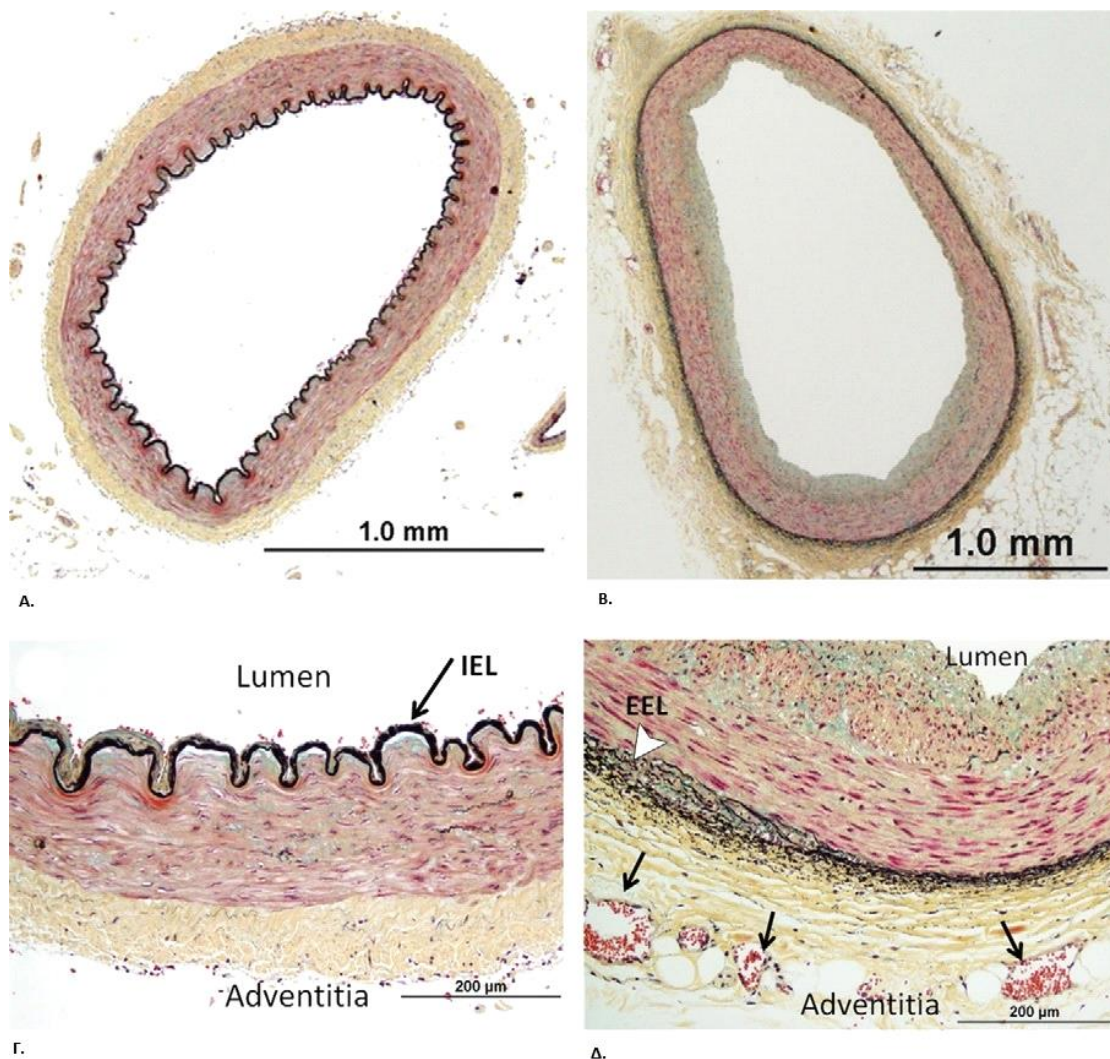
Οι πρώιμες αθηρωματικές αλλοιώσεις (στάδιο I) χαρακτηρίζονται από την παρουσία των «λιπιδών γραμμώσεων», γνωστών ως “fatty streaks”, τις οποίες συνιστούν T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα πλούσια σε λιπώδες περιεχόμενο τα οποία ονομάζονται και «αφρώδη κύτταρα» (“foam cells”). Τα εν λόγω κύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και μεταναστεύουν στον υποενδοθηλιακό χώρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία των λιπιδών γραμμώσεων κατά την πρώιμη ζωή, όπως παρατηρήθηκε στην αορτή και στα στεφανιαία αγγεία παιδιών και εφήβων (5). Η συνάθροιση αποπεπτοκότων κυττάρων, κρυστάλλων χοληστερόλης και άλλων στοιχείων σχηματίζουν το νεκρωτικό πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας (2, 4). Σε προχωρημένα στάδια, οι λιπώδεις γραμμώσεις μετατρέπονται σε ινώδεις αθηρωματικές πλάκες οι οποίες καλύπτονται από μία ινώδη κάψα αποτελούμενη από κολλαγόνο, λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και ινώδη ιστό (6) (στάδιο II). Η ινώδης κάψα αποτελεί σημαντικό στοιχείο της αθηρωματικής πλάκας, εφόσον η παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης και η αντικατάσταση των λείων μυϊκών κυττάρων σε αυτήν από μακροφάγα, οδηγεί σε λέπτυνσή της και σε επικείμενη ρήξη. Η πλέον προχωρημένη μορφή της αθηρωματικής πλάκας χαρακτηρίζεται από την παρουσία επασβεστώσεων, εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης και διάσπαση της επιφάνειάς της προς τον αγγειακό αυλό (στάδιο III) (6).

Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά έχουν περιγραφεί για την αθηρωμάτωση αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας και ιδιαίτερα της αορτής και των στεφανιαίων αγγείων. Όπως θα αναλυθεί περαιτέρω στο κείμενο που ακολουθεί, η ενδοκράνιος αθηρωμάτωση παρουσιάζει κάποια ξεχωριστά χαρακτηριστικά τα οποία πιθανόν πηγάζουν από την ανατομική και μεταβολική διαφοροποίηση των ενδοκράνιων αρτηριών.

3. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

3.1. Μορφολογία Ενδοκράνιων Αρτηριών – Διαφορές από Εξωκράνιες Αρτηρίες

Μία βασική διαφορά η οποία διαχωρίζει ιστολογικά και ανατομικά τις ενδοκράνιες αρτηρίες από τις εξωκράνιες αρτηρίες και την αορτή, είναι το γεγονός ότι οι εξωκράνιες αρτηρίες είναι ελαστικού τύπου αρτηρίες, πλούσιες σε ινίδια ελαστίνης στο μέσο χιτώνα. Σε αντίθεση, οι ενδοκράνιες αρτηρίες αποτελούν μυϊκού τύπου αρτηρίες και περιέχουν λίγες ίνες ελαστίνης (7). Επίσης, οι ενδοκράνιες αρτηρίες παρουσιάζουν λεπτότερο μέσο χιτώνα, λεπτότερο έξω χιτώνα και οι ελάχιστες ίνες ελαστίνης δημιουργούν ένα λεπτό έσω ελαστικό υμένα μεταξύ του έσω και μέσου χιτώνα, ενώ ο έξω ελαστικός υμένας απουσιάζει (7, 8). Ο έξω ελαστικός χιτώνας χαρακτηριστικά εντοπίζεται στη λιθοειδή αλλά απουσιάζει στη σθηραγγώδη μοίρα των έσω καρωτίδων (ICA), η οποία και παρουσιάζει συχνότερα εκτεταμένη αθηρωμάτωση και στένωση (9). Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1**.



Εικόνα 1. Τροποποιημένη εικόνα από την εργασία των Portanova και συν. (10). Εικόνες μικροσκοπίου από δείγματα βασικής (Α,Β) και στεφανιαίας (Γ,Δ) αρτηρίας.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες όπως φαίνεται στις εικόνες Β και Δ, παρουσιάζουν έξω ελαστικό υμένα (external elastic lamina - EEL) μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα, ενώ παρουσιάζουν επίσης αγγεία των αγγείων εντός του έξω χιτώνα (βέλη στη φωτογραφία Δ). Ο έσω ελαστικός χιτώνας είναι ελάχιστα εμφανής στις στεφανιαίες αρτηρίες. Όπως φαίνεται στις Α και Γ οι οποίες αντιπροσωπεύουν τομές βασικής αρτηρίας σε χαμηλή και υψηλή μεγέθυνση αντίστοιχα, οι βασικές αρτηρίες παρουσιάζουν παχύ και έντονα ανεπτυγμένο έσω ελαστικό υμένα (internal elastic lamina IEL – η μαύρη γραμμοειδής δομή κοντά στον αυλό – «lumen»). Βαθύτερα του έσω ελαστικού υμένα παρατηρείται ο ερυθρού χρώματος μέσος χιτώνας και επί τα εκτός ο έξω χιτώνας με κιτρινωπό χρώμα. Παρατηρούμε την απουσία αγγείων των αγγείων στις βασικές αρτηρίες σε αντίθεση με τις στεφανιαίες.

Οι διαφορές αυτές στην ανατομία των εν λόγω αγγείων, εξηγούνται πιθανότατα από το ότι τα πρώιμα μεσοδερμικά κύτταρα διαφέρουν σε προέλευση ανάμεσα στις ενδοκράνιες και στις εξωκράνιες αρτηρίες. Η διαφορετική προέλευση των κυττάρων αυτών παρουσιάζει ανατομική κατανομή, η οποία οδηγεί σε κάποια σημεία μετάβασης του χιτώνα από «εξωκράνιου» σε «ενδοκράνιου» τύπου (11). Τα σημεία αυτά μετάβασης καθορίζονται από τις περισσότερες παθολογανατομικές μελέτες στο διχασμό της καρωτίδας και στις εμβρυολογικές επικοινωνίες μεταξύ πρόσθιας και οπίσθιας κυκλοφορίας (VA-ICA) (12).

3.ii. Μεταβολισμός Αγγείων

Οι διαφορές ωστόσο των ενδοκράνιων – εξωκράνιων αρτηριών δεν περιορίζονται στην ανατομική μορφολογία τους. Ο μεταβολισμός των εν λόγω αγγείων αναφέρεται επίσης διαφοροποιημένος με σημαντικότερο στοιχείο την αυξημένη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων στις ενδοκράνιες σε σύγκριση με τις εξωκράνιες αρτηρίες, (catalase, copper-zinc superoxide dismutase, manganese superoxide dismutase), σε ασθενείς όλων των ηλικιών με μη αθηρωματικές αρτηρίες (13, 14). Ανάλυση δειγμάτων ενδοκράνιων και εξωκράνιων αρτηριών έχουν, επίσης, αναδείξει χαμηλότερα ποσοστά hexosamine, sulfur, hyaluronic acid, chondroitin sulfates, uronic acid, total glycosaminoglycans χαμηλότερο πηλίκo ester προς total cholesterol στις ενδοκράνιες αρτηρίες ενώ το ποσοστό heparine sulfate μετρήθηκε σε ψηλότερα ποσοστά (13). Τα αποτελέσματα αυτά έχουν αναγνωριστεί και σε πειραματόζωα. Αξιοσημείωτη είναι η περιγραφή ενός «μηχανισμού φραγμού» σε μελέτες σε αρουραίους και κονίκλους («κουνέλια»), η οποία μέσω «στενών συνδέσεων» (tight junctions) ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδοκράνιων αρτηριών, οδηγεί σε μειωμένη διαπερατότητα του έσω χιτώνα (15, 16). Ακόμα, έχει προταθεί ότι η παρουσία ειδικής διαμόρφωσης των γλυκοκαλύκων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδοκρανίων αρτηριών, πιθανόν να οδηγεί σε παγίδευση χυλομικρών και λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (very-low-density lipoprotein (VLDL), με αποτέλεσμα την μειωμένη εναπόθεση απολιποπρωτεϊνών στον έσω χιτώνα των ενδοκράνιων αγγείων (17). Οι μηχανισμοί αυτοί προσθέτουν μία αυξημένη «προστασία» στην ανάπτυξη ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης, η παρουσία της οποίας πιθανόν εξηγεί και την καθυστερημένη ανάπτυξη της νόσου σε αυτά τα αγγεία.

Μία αρτηρία η οποία επίσης παρουσιάζει αντίσταση στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης είναι η έσω μαστική αρτηρία, η οποία ως γνωστόν αποτελεί ιδανικό μόσχευμα για στεφανιαία παράκαμψη (14).

3.iii. Χαρακτηριστικά Ενδοκράνιου Αθηρωματικής Νόσου

Η διερεύνηση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης σε σχέση με την εξωκράνιο και αορτική αθηρωμάτωση, έχει ήδη γίνει από ιστοπαθολογικές μελέτες στις δεκαετίες του 1960-1970. Οι μελέτες αυτές περιέγραψαν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των ενδοκράνιων αγγείων καθώς και τα χαρακτηριστικά των αθηρωματικών αλλοιώσεων σε αυτά. Βασισμένες σε σειρές ασθενών διαφορετικών ηλικιών, από νεογνά μέχρι άτομα στη 10^η δεκαετία ζωής, οι μελέτες αυτές κατέδειξαν την εξέλιξη της ενδοκράνιου αθηρωματικής νόσου με την ηλικία. Αξιοσημείωτο είναι ότι μέχρι και την 4^η δεκαετία ζωής, δεν εντοπίστηκαν προχωρημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις (8) και η εξέλιξη της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης δεν είχε τη γραμμική εξέλιξη της αορτικής και εξωκράνιου μορφής της νόσου. Αντιθέτως, αναπτυσσόταν αργότερα στη ζωή και παρουσίαζε μία πιο απότομη επιτάχυνση στην εξέλιξή της, πιο αξιοσημείωτη στην 6^η και 7^η δεκαετία, ενώ κατά την 8^η και 9^η δεκαετία παρουσίαζε μία σταθερή εξέλιξη (18, 19). Σε αντίθεση, η στεφανιαία αθηρωματική νόσος παρουσίαζε μία πιο πρόωμη εξέλιξη και μείωση του ρυθμού εξέλιξής της κατά την 5^η – 8^η δεκαετία (19). Από τα άτομα >80 ετών μόνο το 3-4% παρουσίαζε ήπιες ενδοκράνιες αθηρωματικές αλλοιώσεις.

Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις των ενδοκράνιων αγγείων παρουσιάζουν σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, μία δυναμική εξέλιξη. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου με επανειλημμένη διερεύνηση με μαγνητική αγγειογραφία σε μία περίοδο 7 ετών, έδειξε 1.1% ετήσια αύξηση της μέσης ενδοκράνιου στένωσης. Επίσης, διαφορές αναδείχτηκαν ανάμεσα στην εξέλιξη της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης αναλόγως της θέσης των ανευρεθείσων αλλοιώσεων, με σταθερές αλλοιώσεις στις ενδοκράνιες έσω καρωτίδες (ICA) και δυναμικές αλλοιώσεις στις πρόσθιες (ACA), μέσες (MCA) και οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (PCA), οι οποίες παρουσίαζαν ετήσια αύξηση της μέσης στένωσης κατά 2.6% (20). Μείωση των αθηρωματικών αλλοιώσεων παρατηρήθηκε στο 14% των ενδοκράνιων ICA και στο 28% των ACA, MCA και PCA (20). Μελέτη σε 40 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ κατά μία περίοδο 2-3 ετών, παρατήρησε αύξηση στο 33%

των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) και μείωση σε 8% (21).

Η αθηρωματική νόσος και οι θέσεις ανάπτυξης της καθορίζονται, επίσης, από αιμοδυναμικούς παράγοντες (22). Η ανάπτυξη ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης παρουσιάζει διαφοροποίηση σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις στον κύκλο του Willis οι οποίες επηρεάζονται επίσης αναλόγως του μελετούμενου πληθυσμού. Η πρόσθια κυκλοφορία παρουσίασε μεγαλύτερη επίπτωση αθηρωματικών αλλοιώσεων σε όλες τις μελέτες (23). Σε Ευρωπαϊκές – Αμερικανικές μελέτες, οι ενδοκράνιες ICAs παρουσίαζαν τη μεγαλύτερη επίπτωση, ακολουθούμενες από τις MCA, BA, ενδοκράνιες VA και ACA (24, 25). Οι Ασιατικοί πληθυσμοί παρουσίαζαν μεγαλύτερη επίπτωση αθηρωμάτωσης των MCA, ακολουθούμενης από τις ICA, BA, VA, PCA και ACA (23).

Σε όλες τις σειρές ασθενών, η αθηρωμάτωση των ενδοκράνιων ICA παρατηρήθηκε κυρίως στη σφηραγγώδη μοίρα και λιγότερο στην υπερκλινοειδή μοίρα (24, 26) ενώ οι παρεγκεφαλιδικές και αναστομωτικές αρτηρίες δεν παρουσίασαν αλλοιώσεις. Οι MCA παρουσίαζαν κυρίως αλλοιώσεις στα M2 τμήματα (24) και οι βασικές αρτηρίες παρουσίαζαν μεγαλύτερη επίπτωση αλλοιώσεων στα ανώτερα και κατώτερα και λιγότερη στα μέσα τμήματα (27).

3.iv.Αθηρωματική Πλάκα: Ενδοκράνιος Κυκλοφορία

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, η επίπτωση καθώς και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας διαφέρουν μεταξύ της ενδοκράνιου και της εξωκράνιου κυκλοφορίας. Συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν δύο «τύπους» αθηρωματικής νόσου αναλόγως της επιδημιολογικής τους κατανομής: Η «Δυτικού τύπου» αθηρωματική νόσος με σοβαρές αλλοιώσεις στην εξωκράνιο και συστηματική κυκλοφορία και λιγότερο στην ενδοκράνιο και η αθηρωμάτωση σε Ασιατικής, Αφρικανικής και Ισπανικής (Hispanics) προέλευσης πληθυσμούς στην οποία υπερέχει η προσβολή της ενδοκράνιου κυκλοφορίας έναντι της εξωκράνιου, συστηματικής και στεφανιαίων (28-30).

Ιστοπαθολογικές μελέτες σε ασθενείς με στένωση των ενδοκράνιων αγγείων ή ισχαιμικό ΑΕΕ, προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας στις ενδοκράνιες αρτηρίες μερικά εκ των οποίων τη διαφοροποιούν από την παρατηρούμενη στην εξωκράνιο κυκλοφορία.

Οι Daemen και συν. σε μελέτη 283 κύκλων του Willis περιέλαβαν την ιστοπαθολογική ανάλυση των μεγάλων αρτηριακών κλάδων (ICA, MCA, VA, BA) καθώς και μικρότερων (ACA, PCA, παρεγκεφαλιδικών και αναστομωτικών αρτηριών) σε ηλικιωμένους Καυκασιανούς περιέγραψαν το φαινότυπο των ενδοκράνιων αρτηριών. Οι ενδοκράνιες αρτηρίες παρουσίαζαν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ των μεγάλων εξωκράνιων και των μικρών ενδοκράνιων αρτηριών, με λίγες ελαστικές ίνες στο μέσο χιτώνα και απουσία έξω ελαστικού υμένα και vasa vasorum (14). Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις που περιέγραψαν οι ερευνητές ανήκαν περισσότερο στην πρώιμη φάση της αθηρωματικής πλάκας (63%) και μικρό ποσοστό αυτών στην προχωρημένη (15%) με σπάνια την παρουσία επασβεστώσεων και χαμηλό φορτίο μακροφάγων (14). Ανάλογα αποτελέσματα είχε παρουσιάσει και προηγούμενη μελέτη η οποία ανέδειξε χαμηλότερο ποσοστό περιοχών της αθηρωματικής πλάκας οι οποίες ήταν θετικές στους δείκτες CD68 σε σύγκριση με αυτό στις στεφανιαίες αρτηρίες ($0.9 \pm 0.7\%$ έναντι $1.8 \pm 2.4\%$ αντίστοιχα) (31).

Μελέτες σε Ασιατικούς πληθυσμούς ανέδειξαν ελαφρώς διαφοροποιημένα αλλά ανάλογα χαρακτηριστικά. Οι Chen και συν. σε μελέτη 152 κύκλων του Willis έδειξαν ότι από τις αθηρωματικές πλάκες που ανέλυσαν, το 30% περιείχε επασβεστώσεις και το 20% αιμορραγία εντός της πλάκας (32). Η ομάδα αυτή συσχέτισε τα χαρακτηριστικά των ενδοκράνιων αλλοιώσεων με την επίπτωση ισχαιμικού επεισοδίου, δείχνοντας ότι 69/152 MCA είχαν μεγαλύτερη από 40% στένωση αυλού, χαρακτηριστικό το οποίο μαζί με το ποσοστό λιπώδους πυρήνα και νεοαγγείωσης εντός της πλάκας, παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη ισχαιμικού επεισοδίου (32). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι μηχανισμοί ανάπτυξης ισχαιμίας στην ενδοκράνιο κυκλοφορία παρουσιάζουν ομοιότητες αυτούς της συστηματικής κυκλοφορίας, κάτι το οποίο θα αναλυθεί περαιτέρω ακολούθως.

Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με αθηρωματικές αλλοιώσεις στην οπίσθια κυκλοφορία καταδεικνύει επίσης τη συχνότητα στένωσης του αυλού στις ενδοκράνιες αρτηρίες, μελέτησε οκτώ βασικές αρτηρίες και έδειξε μέση στένωση αυλού 34%, ενώ παράγοντες οι οποίοι είναι συχνοί στην εξωκράνιο κυκλοφορία παρουσιάστηκαν με μειωμένη συχνότητα. Συγκεκριμένα, νεοαγγείωση και επασβέσωση περιγράφηκε σε μία αλλοίωση, παρουσία ενδοκαναλικού θρόμβου και διάσπασης της ινώδους κάψας σε μία

αλλοίωση, μέτρια φλεγμονώδης αντίδραση σε τρείς αλλοιώσεις και νεκρωτικός πυρήνας σε 4/7 αλλοιώσεις μία εκ των οποίων παρουσίαζε ρήξη της πλάκας (33).

3.v. Παρουσία “Vasa Vasorum” («Αγγεία Των Αγγείων») στις Ενδοκράνιες Αρτηρίες Και Ο Ρόλος Τους Στην Αθηρωματική Νόσο

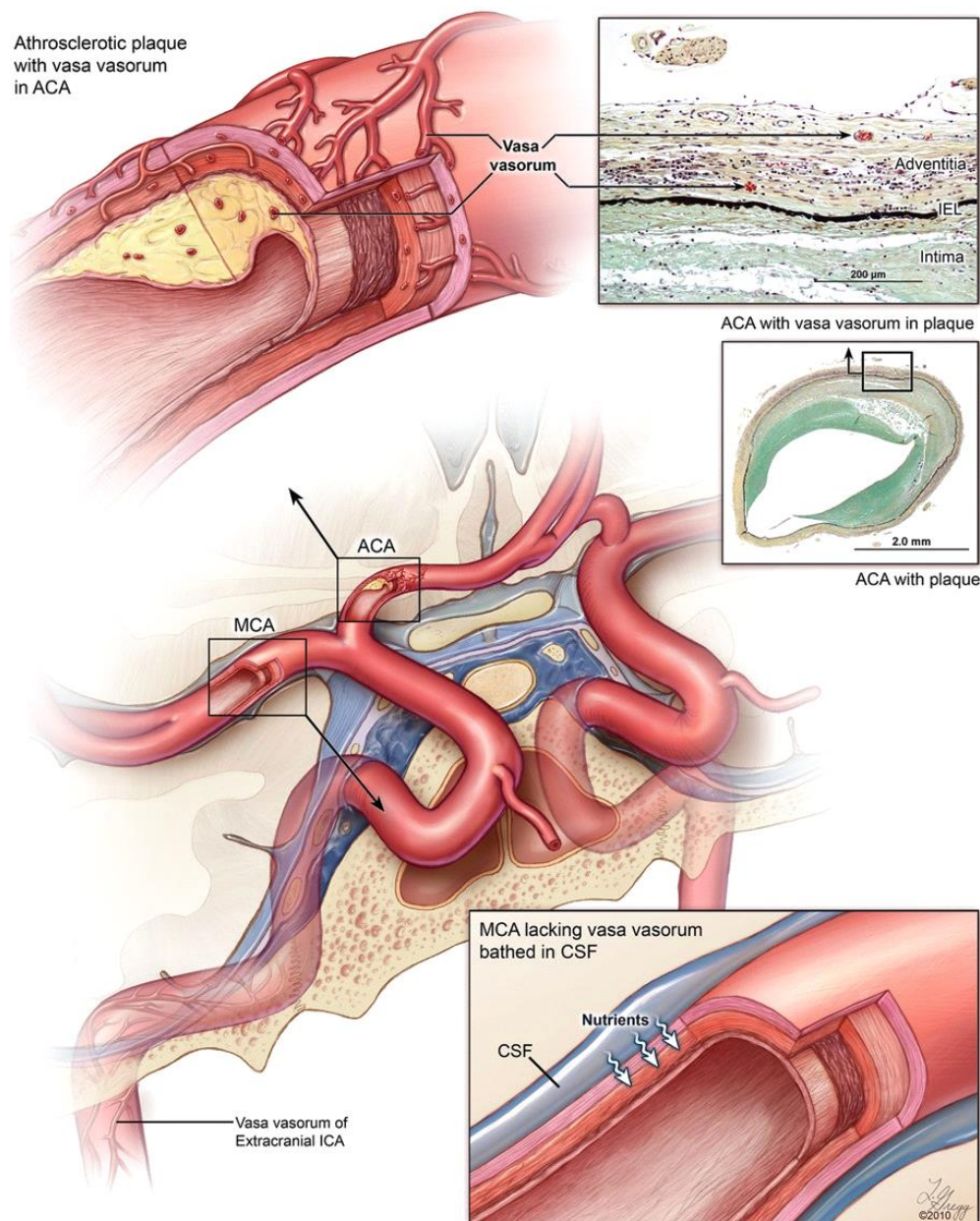
Η παρουσία των vasa vasorum στις ενδοκράνιες αρτηρίες, αποτελεί θέμα εξέτασης μελετών οι οποίες χρονολογούνται μέχρι και το 1865, όπου οι Gimbert και συνεργάτες ανέφεραν σε παθολογοανατομικές μελέτες ότι η βασική αρτηρία των ανθρώπων περιείχε λιγότερα vasa vasorum απ’ ότι στην αορτή και στις αρτηρίες των άκρων (10, 34). Έκτοτε, διαφορετικές μελέτες έχουν αναφέρει αντικρουόμενα στοιχεία όσο αφορά την παρουσία των δομών αυτών στις ενδοκράνιες αρτηρίες. Αυτό αποδόθηκε από ορισμένες μελέτες στις διαφορετικές τεχνικές προετοιμασίας των αγγείων, ενώ μελέτες σε πειραματόζωα κατέληξαν σε ετερογενή συμπεράσματα, προς την κατεύθυνση ωστόσο απουσίας των εν λόγω δομών στις ενδοκράνιες αρτηρίες (35-38). Κατά τη γέννηση, η απουσία των vasa vasorum στις ενδοκράνιες αρτηρίες θεωρείται επιβεβαιωμένη (39, 40), ενώ μελέτες αναφέρουν την πιθανή ανάπτυξή τους κατά την ενηλικίωση και μετά από αγγειακή νόσο (24, 41).

Η παρουσία λεπτότερου μέσου χιτώνα θεωρήθηκε, ως ένας πιθανός παράγοντας απουσίας των vasa vasorum στις ενδοκράνιες αρτηρίες. Ωστόσο, οι Aydin και συνεργάτες εντόπισαν vasa vasorum στις στεφανιαίες αρτηρίες νεογνών και παιδιών και απουσία αυτών στις ενδοκράνιες, κάτι το οποίο καταδεικνύει ότι η παρουσία λεπτού μέσου χιτώνα δεν είναι αρκετή για να εξηγήσει το εν λόγω ανατομικό εύρημα. Θεωρίες για την ερμηνεία αυτού του φαινομένου αναφέρουν την πιθανή κάλυψη των αναγκών του λεπτού τοιχώματος των ενδοκράνιων αρτηριών, μέσω του πλούσιου σε θρεπτικά συστατικά ENY που τις περιβάλλει. Η πρόταση αυτή συνάδει με την παρουσία λεπτού μέσου χιτώνα και έξω χιτώνα καθώς και την απουσία έξω ελαστικού υμένα, μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία πιθανόν να υποβοηθούν στη διάχυση ουσιών στο αγγειακό τοίχωμα (10). Οι μηχανισμοί που διέπουν το φαινόμενο διάχυσης ωστόσο, δεν έχουν ακόμη διαλευκανθεί πλήρως. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, οι Zavras και συν. (35) έδειξαν ότι οι ενδοκράνιες αρτηρίες παρουσίαζαν διαπερατότητα στο ENY μέσω

καναλιών διαμέτρου 1-3 μm , τα οποία και ονόμασαν «στομάτια» “stomata” ή “rete vasorum”. Οι εν λόγω δομές δεν έχουν ακόμη περιγραφεί στους ανθρώπους (40) ωστόσο η έρευνα για την παρουσία τους βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.

Η ανάπτυξη vasa vasorum κατά τη γήρανση και κατά την αγγειακή νόσο, πιθανόν να εξηγείται από τις αυξημένες ανάγκες του παχυσμένου αγγειακού τοιχώματος των ενδοκράνιων αγγείων. Σύγχρονες μελέτες αναφέρουν ότι πέραν ενός ορίου πάχους του αγγειακού τοιχώματος, πέραν του οποίου η διάχυση ουσιών είναι περιορισμένη (A32). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η ανάπτυξη αυτών των δομών παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Δεν έχει περιγραφεί παρουσία vasa vasorum σε ενδοκράνιες αρτηρίες πέραν του 1.5 εκ. μετά την είσοδο στη σκληρά μήνιγγα. Οι ενδοκράνιες αρτηρίες μετά το διάστημα αυτό έχουν διάμετρο $<250 \mu\text{m}$ και περιβάλλονται από ENY, κάτι το οποίο συμβαδίζει με τη θεωρία περί διάχυσης θρεπτικών συστατικών εντός του αγγειακού τοιχώματος (A31, A32). Vasa vasorum έχουν περιγραφεί στις MCA (M1), ACA (A1) και στις εγγύς ICA, VA και BA (10, 39, 42).

Συνολικά, τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης των vasa vasorum και της ανάπτυξης αθηρωμάτωσης στις ενδοκράνιες αρτηρίες σε προχωρημένη ηλικία και με ξεχωριστά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Οι παρατηρήσεις αυτές παρουσιάζονται συνοπτικά στην **Εικόνα 2**.



Εικόνα 2 Προσαρμοσμένη εικόνα από μελέτη των Portanova και συν (10). Παρουσίαση της ανάπτυξης αγγείων των αγγείων κατά την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στην ενδοκράνιο κυκλοφορία. Τα αγγεία των αγγείων περιορίζονται στο εγγύς τμήμα των αρτηριών όπως των έσω καρωτίδων, ενώ απουσιάζουν σε αρτηρίες οι οποίες πέραν του ορίου του τελικού τμήματος των έσω καρωτίδων (terminal ICA), οι οποίες περιβάλλονται από πλούσιο σε θρεπτικά ENY. Αυτό φαίνεται στο κάτω τμήμα της εικόνας σε μεγέθυνση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA). Όπως φαίνεται στο άνω τμήμα της εικόνας, η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA) συνοδεύεται από ανάπτυξη αγγείων των αγγείων, κάτι το οποίο είναι εμφανές και σε μικροσκοπικά παρασκευάσματα του αγγείου (Σχήμα από : Lydia Gregg, MA, Baltimore, Md).(10)

Η κλασσική θεωρία ανάπτυξης της αθηρωματικής νόσου στις στεφανιαίες και συστηματικές αρτηρίες, βασίζεται στην υπόθεση ότι η αρχική δημιουργία της αθηρωματικής νόσου εντοπίζεται στον έσω χιτώνα και κατ' επέκταση επεκτείνεται στο μέσο και έξω χιτώνα (43, 44). Ωστόσο, έχει πρόσφατα επιβεβαιωθεί ότι ο έξω χιτώνας έχει, επίσης, ρόλο στην αρχική εντόπιση και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου (44). Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με την λιγότερο σημαντική συσχέτιση της παρουσίας στεφανιαίας αθηρωμάτωσης με την ενδοκράνιο αθηρωμάτωση από ότι με την παρουσία εξωκράνιου αθηρωμάτωσης (45). Σύγχρονες μελέτες προτείνουν τον ενεργό ρόλο του έξω χιτώνα των ενδοκράνιων αρτηριών και κατ' επέκταση των αναπτυσσόμενων σε αυτόν *vasa vasorum*, στην ανάπτυξη και εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου (43, 44). Η παρουσία *vasa vasorum* έχει ήδη συσχετιστεί με την παρουσία προχωρημένης αθηρωματικής πλάκας και αυξημένου πάχους τοιχώματος στις ενδοκράνιες αρτηρίες (34). Επίσης, η παρουσία των εν λόγω ανατομικών δομών στις εξωκράνιες και στις στεφανιαίες αρτηρίες συνάδει με την παρουσία σε αυτές αθηρωματικών αλλοιώσεων νωρίτερα, ενώ η ανάπτυξη τους κατά τη γήρανση, συμβαδίζει με την ανάπτυξη ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης (46). Τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν υπέρ ενός παθοφυσιολογικού μηχανισμού ανάπτυξης αθηρωμάτωσης, στον οποίο εμπλέκεται ο έξω χιτώνας και η ανάπτυξη σε αυτόν *vasa vasorum*. Με αυτό συμφωνούν επιδημιολογικές μελέτες σε Ασιατικούς πληθυσμούς οι οποίες συσχετίζουν συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου με την ενδοκράνιο αθηρωμάτωση, όπως ο διαβήτης, η γήρανση και η υπέρταση (45, 47) ενώ αναδεικνύει μικρότερου βαθμού συσχέτιση με γνωστούς παράγοντες κινδύνου συστηματικής αθηρωμάτωσης όπως το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία (47). Μία προτεινόμενη εξήγηση για αυτές τις παρατηρήσεις αποδίδει την ανάπτυξη «συστηματικού τύπου» αθηρωμάτωσης από παράγοντες κινδύνου οι οποίοι προσβάλλουν τον έσω χιτώνα, όπως το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία, ενώ παράγοντες οι οποίοι προσβάλλουν τον έξω χιτώνα και ως εκ τούτου προάγουν την ανάπτυξη *vasa vasorum* προάγουν και την ανάπτυξη ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης (10, 48).

Η παρουσία *vasa vasorum* συσχετίζεται όχι μόνο με την ανάπτυξη αλλά και με την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και την παρουσία «ασταθούς» αθηρωματικής πλάκας. Μελέτες στις στεφανιαίες και εξωκράνιες καρωτίδες ανέδειξαν την αυξημένη παρουσία

vasa vasorum στον έξω χιτώνα αρτηριών με αθηρωματικές πλάκες στις οποίες ανιχνεύθηκε αιμορραγία ή ρήξη της ινώδους κάψας (49, 50). Με βάση αυτά τα ευρήματα έχει προταθεί η υπόθεση ότι τα εύθραυστα vasa vasorum συντελούν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και δημιουργία λιπώδους πυρήνα, καθώς και στην ανάπτυξη «ασταθών» αθηρωματικών πλακών με αιμορραγία ή ρήξη του ινώδους χιτώνα (51).

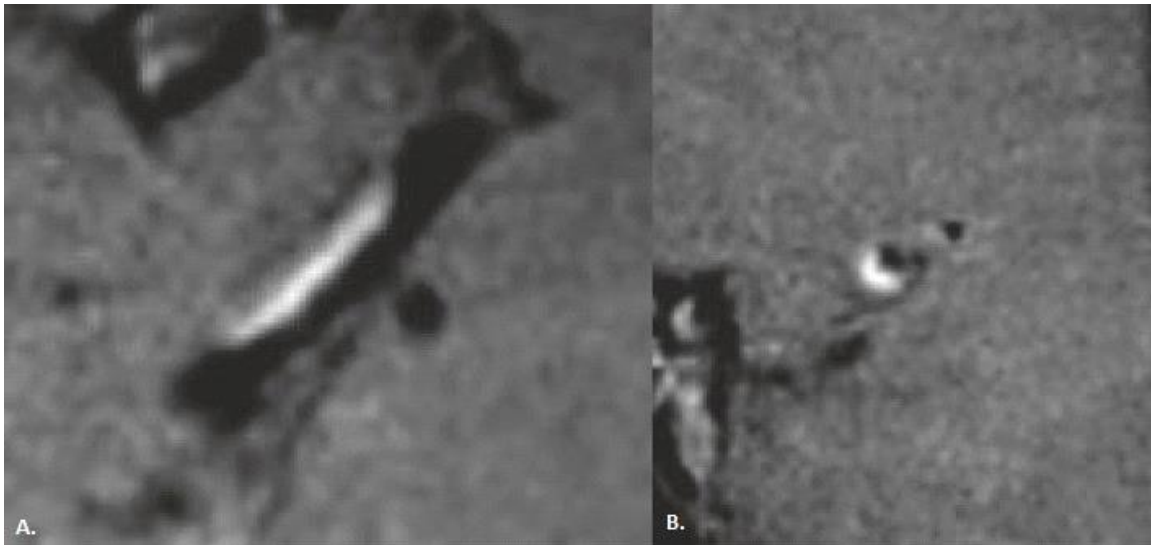
Όπως θα αναφερθεί και στο κείμενο που ακολουθεί, η σκιαγραφική ενίσχυση της αθηρωματικής πλάκας και η πιθανή συσχέτιση του απεικονιστικού αυτού ευρήματος με την αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας, πιθανόν συσχετίζονται με την παρουσία σε αυτήν vasa vasorum (10).

4. ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η σκιαγραφική ενίσχυση της αθηρωματικής πλάκας έχει απασχολήσει μελέτες κυρίως στην εξωκράνιο μοίρα των έσω καρωτίδων αρτηριών, οι οποίες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση του ευρήματος αυτού με την παρουσία ασταθούς πλάκας και σε αρκετές περιπτώσεις με την επίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ. Συγκεκριμένα, μελέτη των Romero και συν. το 2009 ανέδειξε τη συσχέτιση της ενίσχυσης του τοιχώματος της έσω καρωτίδας σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση ICA > 70%, με τα συμπτώματα ισχαιμικού ΑΕΕ (52). Ανάλογα αποτελέσματα είχε μελέτη με τη χρήση σκιαγραφικού υπερήχων με μικροφυσαλλίδες από τους Staub και συν., οι οποίοι ανέδειξαν συσχέτιση της ενίσχυσης του τοιχώματος των έσω καρωτίδων και της παρουσίας καρδιαγγειακής νόσου. Η ενίσχυση του τοιχώματος των έσω καρωτίδων αποδίδεται και στις δύο μελέτες στην παρουσία vasa vasorum στον έξω χιτώνα των αρτηριών, η οποία πιθανόν σχετίζεται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου (53).

Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξαν μελέτες με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας με χρήση σκιαγραφικού. Με τη χρήση σκιαγραφικών με βάση το γαδολίνιο, οι ερευνητές έδειξαν την επιλεκτική ενίσχυση περιοχών της αθηρωματικής πλάκας οι οποίες παρουσίαζαν νεοαγγείωση με την ανάπτυξη vasa vasorum και φλεγμονή (54, 55). Οι Aoki και συν. σε μελέτη ασθενών με τη δυναμική απεικόνιση των εξωκράνιων κοινών και έσω καρωτίδων, περιέγραψαν μία περιφερική ενίσχυση της αθηρωματικής πλάκας η οποία πιθανόν αποδίδεται στην παρουσία vasa vasorum (54). Οι Qiao και συν. σε

απεικονιστική μελέτη ασθενών με πρόσφατο ετερόπλευρο ισχαιμικό ΑΕΕ με τη χρήση μαγνητικής αγγειογραφίας υψηλής ευκρίνειας με την τεχνική black blood (black blood-HR MRA), περιέγραψαν τη συσχέτιση του βαθμού ενίσχυσης του έξω χιτώνα (με μία κλίμακα βαθμολόγησης) με την πρόσφατη εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ (56). Μία μελέτη που περιλάμβανε όχι απλά απεικονιστικά, αλλά και ιστοπαθολογικά στοιχεία από δείγματα ενδαρτηριεκτομής από τους Kerwin και συν., χρησιμοποίησε δυναμική MT με χρήση σκιαγραφικού και ανέδειξε τη συσχέτιση της παραμέτρου K^{trans} με την αυξημένη ενίσχυση του έξω χιτώνα των έσω καρωτίδων σε σημεία παρουσίας αθηρωματικής πλάκας, η οποία αντιστοιχούσε σε περιοχές αυξημένης πυκνότητας vasa vasorum. Η παράμετρος K^{trans} χαρακτηρίζει τη μεταφορά σκιαγραφικού από τον ενδαγγειακό (πλάσμα) στον εξωαγγειακό χώρο (σε αυτή την περίπτωση στον έξω χιτώνα), κάτι το οποίο εξηγεί και την παρατηρούμενη συσχέτιση (57). Η Εικόνα 3 παρουσιάζει μία χαρακτηριστική αθηρωματική πλάκα με σκιαγραφική ενίσχυση σε VWI.



Εικόνα 3. Εικόνα από MR εξέταση με 3D ισοτροπική ακολουθία (0.52 mm) μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η εικόνα παρουσιάζει το M1 τμήμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ασθενούς με διαβήτη και υπέρταση ο οποίος παρουσίασε οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ στην κατανομή της αριστερής MCA. Ανασυνθέσεις κατά τον (Α) επιμήκη και (Β) βραχύ άξονα αναδεικνύουν έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου και έντονη σκιαγραφική ενίσχυση. Η εικόνα αυτή έχει ληφθεί από εργασία των Kontzialis και συν (58).

Τα ευρήματα των ανωτέρω μελετών ενισχύουν τις ενδείξεις της χρησιμότητας της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία στην ανίχνευση και χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας, καθώς η ενίσχυση του έξω χιτώνα είναι συνηγορητική νεοαγγείωσης και επικείμενης ρήξης της αθηρωματικής πλάκας (10). Η παρατηρούμενη σκιαγραφική ενίσχυση σε περιοχές νεοαγγείωσης έχει προταθεί ότι οφείλεται στην αυξημένη επιφάνεια διάχυσης του χορηγούμενου σκιαγραφικού λόγω των επιπρόσθετων vasa vasorum, στην παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης και πιθανόν αύξησης της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, καθώς και στην παρουσία ινώδους ιστού (ινώδης κάψα) ο οποίος ωστόσο συνήθως ενισχύεται με χαρακτηριστική μορφολογία, ανάμεσα στο λιπώδη πυρήνα και στον αυλό του αγγείου (59). Οι ανωτέρω μηχανισμοί και η συσχέτιση της σκιαγραφικής ενίσχυσης με την αθηρωματική νόσο, πιθανόν να ισχύουν περισσότερο για τις ενδοκράνιες από ότι για τις εξωκράνιες αρτηρίες, καθώς στις ενδοκράνιες τα vasa vasorum απουσιάζουν φυσιολογικά. Οι τεχνικές δυσκολίες και ιδιαίτερα η αδυναμία επιβεβαίωσης των απεικονιστικών ευρημάτων με ιστοπαθολογικές μελέτες από δείγματα των ενδοκράνιων αρτηριών, έχουν καθυστερήσει την έρευνα στον τομέα αυτό και μέχρι τώρα δεν έχει αποσαφηνιστεί η συσχέτιση της σκιαγραφικής ενίσχυσης του έξω χιτώνα και της παρουσίας vasa vasorum με την αθηρωματική νόσο στις ενδοκράνιες αρτηρίες (10).

5. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΑΕΕ)

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μία πάθηση με ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση, η οποία σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου και πρώτη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες. Συνολικά, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, πλέον αυξημένη σε συχνότητα στο Δυτικό κόσμο. Συγκεκριμένα, στοιχεία του WHO από το 2012, αναφέρουν ότι η καρδιαγγειακή νόσος ήταν υπεύθυνη για 17.5 εκατομμύρια θάνατους το 2012, αντιπροσωπεύοντας το 31% των θανάτων παγκοσμίως. Από αυτούς, 7.4 εκατομμύρια οφείλονταν σε στεφανιαία νόσο και τα 6.7 εκατομμύρια σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (1).

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάζεται σε δύο κύριες κατηγορίες, το αιμορραγικό (~15-20 %) και το ισχαιμικό (~80-85%). Στο κείμενο αυτό θα ασχοληθούμε

ιδιαίτερα με το ισχαιμικό ΑΕΕ καθώς είναι η συχνότερη μορφή ΑΕΕ και παρουσιάζει στενότερη αιτιολογική συσχέτιση με την αθηρωματική νόσο. Ως ισχαιμικό ΑΕΕ ορίζεται η οξεία εγκατάσταση νευρολογικής συμπτωματολογίας η οποία διαρκεί > 24 ωρών και προκαλείται από ισχαιμικές αλλοιώσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η ακριβής παθοφυσιολογία του ισχαιμικού ΑΕΕ είναι εκτενής και είναι πέραν του σκοπού αυτής της μελέτης. Ωστόσο, απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η μείωση της εγκεφαλικής ροής πέραν μίας ουδού (threshold) με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και απαραίτητων ουσιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με αποτέλεσμα το θάνατο νευρώνων και τη μη αναστρέψιμη βλάβη (60).

6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Οι μηχανισμοί πρόκλησης ισχαιμικού ΑΕΕ έχουν αποτελέσει το επίκεντρο πολλών μελετών, λόγω της σημασίας τους στην κατανόηση του φαινομένου και τη χορήγηση εξειδικευμένης, ιδανικά εξατομικευμένης θεραπείας και προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής. Πολλές ταξινομήσεις των ισχαιμικών εγκεφαλικών έχουν προταθεί κατά καιρούς, βασιζόμενες σε κλινικά, ιστοπαθολογικά και απεικονιστικά κριτήρια. Ο ρόλος της απεικόνισης στην ταξινόμηση των ισχαιμικών ΑΕΕ και στην κατανόηση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών παρουσιάζει αξιοσημείωτη αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα με την εφαρμογή των αγγειογραφικών απεικονιστικών εξετάσεων και πλέον πρόσφατα της απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με μαγνητική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας HR-MRI (61).

Οι συχνότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ισχαιμικού ΑΕΕ είναι η αθηροθρόμβωση αρτηρίας (in situ thrombosis), η εμβολή εγκεφαλικής αρτηρίας συνήθως από έμβολα καρδιακής προέλευσης (cardioembolic), η αρτηριο-αρτηριακή εμβολή (artery to artery embolism), αιμοδυναμική ανεπάρκεια και υποάρδευση του εγκεφαλικού παρεγχύματος (hypoperfusion), απόφραξη αρτηριακών κλάδων (branch occlusive diseases) ή συχνά συνδυασμοί των ανωτέρω (61).

Οι πιθανοί μηχανισμοί ισχαιμικού ΑΕΕ με αιτιολογικό παράγοντα την παρουσία ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης περιλαμβάνουν την πλήρη απόφραξη εγκεφαλικής αρτηρίας

λόγω αθηροθρόμβωσης, την υποάρδευση λόγω οριακής στένωσης του αρτηριακού αυλού, την αρτηριο-αρτηριακή εμβολή, την απόφραξη διατιτρινουσών αρτηριών ή και συνδυασμούς των ανωτέρω (62, 63). Λόγω της σημασίας των μηχανισμών αυτών στην ανάπτυξη ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς και του βασικού ρόλου της απεικόνισης στο χαρακτηρισμό τους, θα γίνει σύντομη αναφορά σε κάθε μηχανισμό. Οι μηχανισμοί συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Μηχανισμοί Ισχαιμικού Εμφράκτου και ΤΙΑ σε Ασθενείς με Ενδοκράνιο Αθηρωμάτωση			
Μηχανισμός εμφράκτου	Συχνότητα	Πρότυπο εμφράκτων	Αριθμός
ΑθηροΘρόμβωση-απόφραξη αρτηρίας	Ασυνήθης	Μεγάλα, υποφλοιώδη. Ενίοτε στις περιοχές μεθοριακής αιμάτωσης. Σπάνια σε πλήρη αρτηριακή κατανομή.	Μονήρη. Ενίοτε μεγεθύνονται με την πάροδο του χρόνου.
Αρτηριο-αρτηριακή εμβολή *	Συχνή	Μικρά, φλοιώδη και υποφλοιώδη	Πολλαπλά
Ανεπαρκής απομάκρυνση εμβόλων *	Συχνή	Μικρά, διάσπαρτα κατά μήκος των περιοχών μεθοριακής αιμάτωσης	Πολλαπλά
Απόφραξη εκφυόμενων κλάδων	Συχνή	Μικρά, υποφλοιώδη, όμοια με κενотоπιώδη έμφρακτα	Μονήρη
Αιμοδυναμικός, υποάρδευση	Ασυνήθης	Περιοχές μεθοριακής αιμάτωσης. Μπορεί να μην ανευρίσκεται αλλοίωση	Πολλαπλά.
* Οι μηχανισμοί αυτοί συχνά συνυπάρχουν.			

Πίνακας 1. Τροποποιημένος πίνακας από εργασία των Wong και συν στον οποίο συνοψίζονται οι μηχανισμοί πρόκλησης ισχαιμικού εμφράκτου και τα αναμενόμενα χαρακτηριστικά των ισχαιμικών ΑΕΕ ανά μηχανισμό. (61)

6.i. Αθηροθρόμβωση Αρτηρίας (In Situ Thrombotic Occlusion)

Η αθηροθρόμβωση σε έδαφος αθηρωματικής νόσου οφείλεται σε διάσπαση του ενδοθηλίου στο σημείο παρουσίας αθηρωματικής πλάκας, με την επακόλουθη έκλυση ιστικών παραγόντων και την ανάπτυξη θρόμβου (64). Η διεργασία αυτή μπορεί να συμβεί σε περίπτωση ρήξης της αθηρωματικής πλάκας ή και απουσία αυτής, ενώ συχνότερη εντόπιση αποτελούν τα σημεία σοβαρής στένωσης του αρτηριακού αυλού (65). Παράγοντες υπέρ της παρουσίας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας αποτελούν η φλεγμονή, η γενετική προδιάθεση, μηχανισμοί αυτοανοσίας καθώς και ορισμένοι από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου της αθηρωματικής νόσου (66). Τελικά, η δημιουργία θρόμβου σε σημεία αθηρωμάτωσης, μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απόφραξη του αρτηριακού κλάδου ή σε απομακρυσμένη αρτηριο-αρτηριακή εμβολή και την επακόλουθη ανάπτυξη ισχαιμικού εμφράκτου (67).

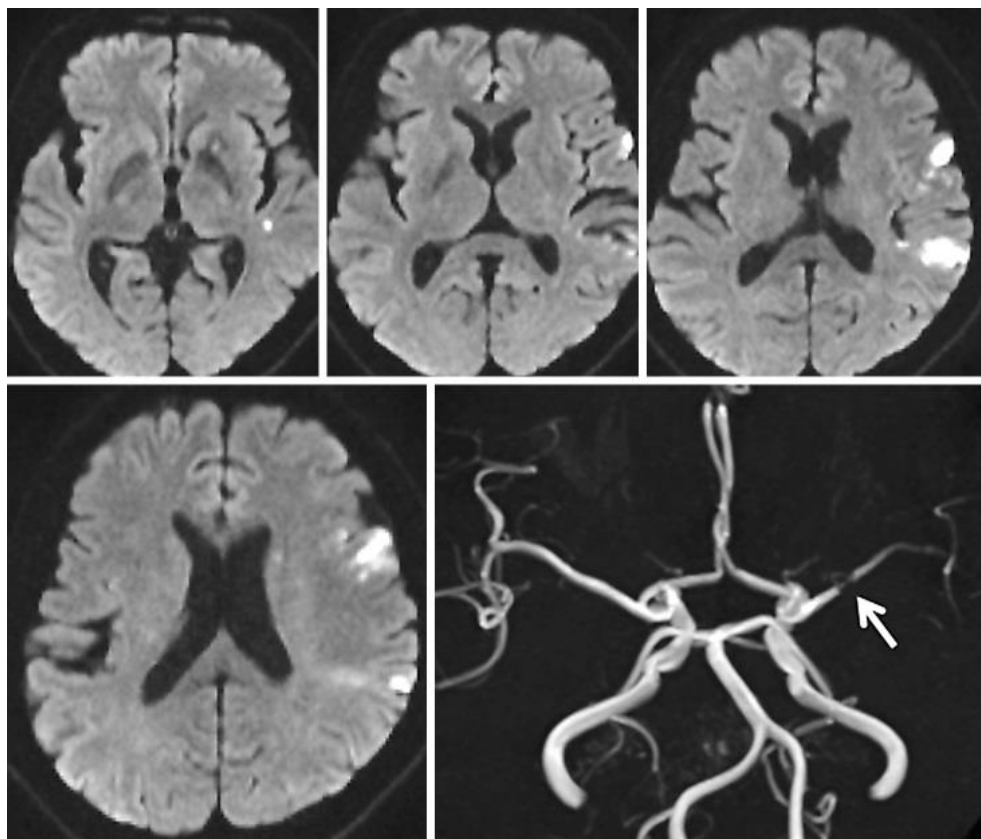
Η αθηροθρόμβωση παρουσία ενδοκράνιου αθηρωματικής νόσου οδηγεί σε ανάπτυξη εμφράκτων μεγαλύτερης έκτασης από ότι με άλλους μηχανισμούς απόφραξης αρτηριακού κλάδου, πλην του καρδιαγγειακού εμβόλου. Η αιτιολογία αυτού του φαινομένου βασίζεται στην παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε αθηρωματικές αλλοιώσεις με στένωση των ενδοκράνιων αρτηριών, η σταδιακή στένωση του αυλού οδηγεί σε σταδιακή ανάπτυξη παράπλευρου αγγειακού δικτύου και παράκαμψης αυτής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η άρδευση του εγκεφαλικού παρεγχύματος να υποκαθίσταται μερικώς από το παράπλευρο δίκτυο κατά την οξεία θρόμβωση του αρτηριακού κλάδου. Τα έμφρακτα σε ασθενείς με θρόμβωση παρουσία αθηρωματικής στένωσης της MCA συνήθως περιορίζεται σε μία περιοχή που περιλαμβάνει το ραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος και ωχρά σφαίρα), την έσω κάψα και το φλοιό της νήσου του Reil (striatocapsular infarcts) ή στις ζώνες μεθοριακής αιμάτωσης (borderzone) ή και σε συνδυασμούς αυτών (61, 68). Η παρουσία παράπλευρου δικτύου οδηγεί σε μερική αντιρρόπηση της ισχαιμίας και αναλόγως της επάρκειας του, της αιμοδυναμικής σταθερότητας και της ταχύτητας θρόμβωσης του κλάδου, το τελικό έμφρακτο κυμαίνεται από μηδενικές αλλοιώσεις έως και αυξανόμενης έκτασης έμφρακτα τα οποία καλύπτουν σχεδόν την αρδευόμενη από την αρτηρία περιοχή του παρεγχύματος. Όταν η αντιρρόπηση είναι ικανοποιητική, η θρόμβωση μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική (TIA) ή και να οδηγήσει σε μικρά ισχαιμικά έμφρακτα (68).

6.ii. Αρτηριο-Αρτηριακή Εμβολή

Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη αρτηριακών κλάδων μέσω της απόσπασης θρόμβου και είσοδό του στον αρτηριακό αυλό με αποτέλεσμα την εμβολή του σε περιφερικότερες μικρές αρτηρίες. Η αθηρωματική πλάκα, στις περιπτώσεις αυτές, παρουσιάζει εξέλκωση, ενώ περιφερική εμβολή μπορεί να παρουσιαστεί και σε μη εξελκωμένη πλάκα από εμβολή αθηρωματικού υλικού (atherosclerotic debris-cholesterol embolism). Η αρτηριο-αρτηριακή εμβολή παριστά ένα σημαντικό μηχανισμό ανάπτυξης ισχαιμικού εμφράκτου σε ασθενείς με ενδοκράνιο αθηρωματική νόσο ιδιαίτερα σε ασθενείς με αθηρωματική στένωση της MCA (61).

Έμμεσα στοιχεία προς τη διάγνωση μικροεμβολικών εμφράκτων προσφέρει πλέον η χρήση διακρανιακού υπερηχογραφήματος Doppler και την ανίχνευση μικροεμβολικού σήματος (microembolic signal MES), η οποία αποτελεί απεικονιστική μέθοδο αποδεκτή ευαισθησία και ειδικότητα (69, 70). Σε περίπτωση εγκατάστασης ισχαιμικού ΑΕΕ, οι παρεγχυματικές αλλοιώσεις είναι ανιχνεύσιμες με τη χρήση ακολουθιών διάχυσης DWI οι οποίες αναδεικνύουν πολλαπλές μικρές περιφερικές περιοχές περιορισμού διάχυσης διασκορπισμένες συχνότερα στις ζώνες μεθοριακής αιμάτωσης. Η απεικόνιση με μεθόδους προσδιορισμού της αιμάτωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος (perfusion weighted imaging PWI) ανέδειξαν σε σχετικές μελέτες την ανεπαρκή αιμάτωση στην περιοχή ενδοκράνιων αρτηριών με στένωση αυλού παρουσία αθηρωματικής πλάκας (71). Η υπόθεση που έχει προταθεί για να εξηγήσει το εύρημα αυτό και την αυξημένη επίπτωση εμβολικών μικροεμφράκτων περιφερικότερα στην αρτηριακή περιοχή κατανομής των στενωμένων αρτηριών, είναι η μειωμένη κάθαρση - απομάκρυνση των μικροεμβόλων που προκύπτουν, η οποία είναι πλέον παθολογική στις περιοχές μεθοριακής αιμάτωσης (72). Χαρακτηριστική εικόνα εμβολικών εμφράκτων αποτελεί η

Εικόνα 4.



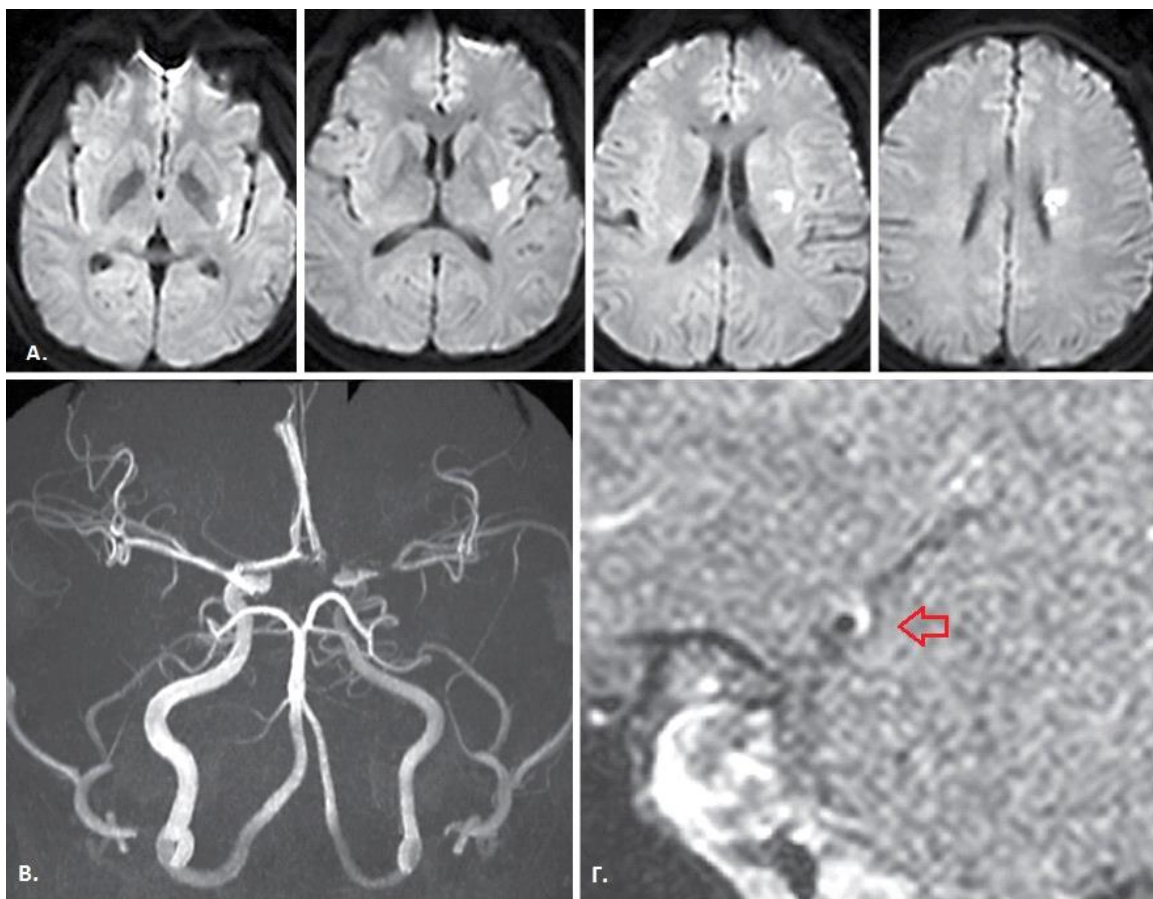
Εικόνα 4. Ασθενής με υπέρταση και διαβήτη, ο οποίος ανέπτυξε αφασία και αδυναμία του ΔΕ άνω άκρου. Οι εικόνες DWI αναδεικνύουν πολλαπλά, περιφερικά έμφρακτα στην κατανομή της αριστερής MCA. Η TOF MRA (κάτω δεξιά) αναδεικνύει σημαντική στένωση της αριστερής MCA η οποία είναι συμβατή με στένωση στα πλαίσια αθηρωματικής πλάκας. Συνολικά οι εξετάσεις αυτές είναι συνηγορητικές περιφερικών αρτηριο-αρτηριακών εμβολών. Ο ασθενής δεν έπασχε από κολπική μαρμαρυγή ή άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιοεμβολικών εμφράκτων. Εικόνα από την εργασία των Wong και συν. (61).

6.iii. Απόφραξη Αρτηριακών Κλάδων (branch occlusive disease)

Η περιγραφή μικρών εμφράκτων σε εν τω βάθει υποφλοιώδεις περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, του στελέχους και της παρεγκεφαλίδας, έχει γίνει από ετών σε παθολογοανατομικές μελέτες ασθενών με ιστορικό ισχαιμικών ΑΕΕ. Τα έμφρακτα αυτά καλούνται κενотоπιώδη όταν δεν ξεπερνούν τα 15-20 mm και θεωρείται ότι προκύπτουν από την απόφραξη μικρών διατρητρινουσών αρτηριών (73-77). Μέχρι πρόσφατα, ως κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός στένωσης, και ενδεχομένως απόφραξης, των αρτηριακών αυτών κλάδων θεωρείτο η λιποϋαλίνωση των αγγείων, η οποία συνιστά είδος ινοειδούς νέκρωσης (fibrinoid necrosis) και επηρεάζει κυρίως το μέσο χιτώνα και σε απώτερα στάδια το ενδοθήλιο και συσχετίζεται στενά με την υπέρταση. Η λιποϋαλίνωση των μικρών αρτηριών του εγκεφάλου έχει περιγραφεί εκτενώς σε παθολογοανατομικές μελέτες του παρελθόντος.

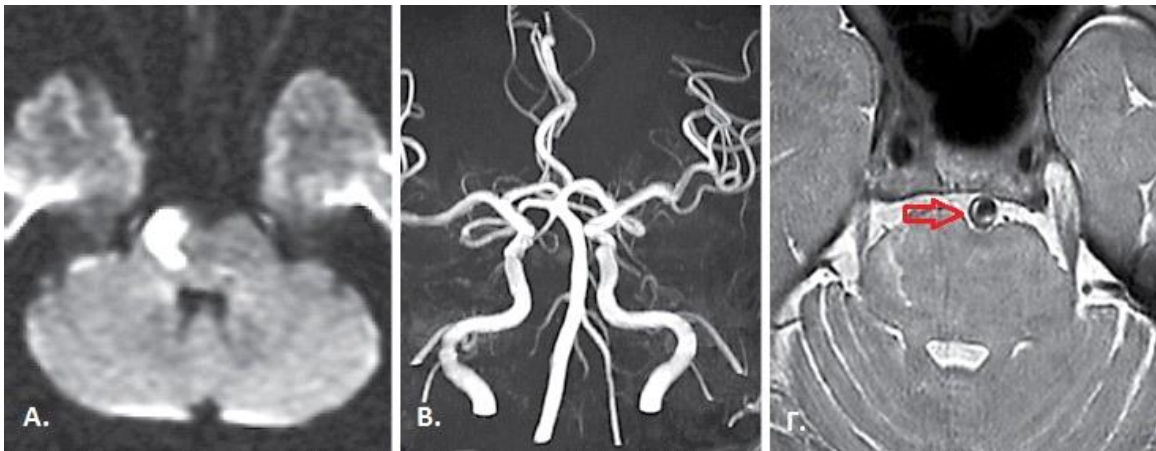
Ωστόσο, οι Fischer και συν. (74, 76, 77) καθώς και οι Lhermitte και συν. (78) σε εκτεταμένες μελέτες των αρτηριακών αλλοιώσεων σε ασθενείς με ισχαιμικά ΑΕΕ, ανέδειξαν ότι η αιτιοπαθογένεση των μικρών ισχαιμικών εμφράκτων δεν εξαντλείται στη λιποϋαλίνωση των αρτηριών αλλά προκαλείται από διαφορετικές μορφές «μικροαγγειοπάθειας» ή “small vessel disease (SVD)”. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αθηρωμάτωση, μέσω της απόφραξης των στομιών (orifice) των αρτηριακών διατρητρινώντων κυρίως κλάδων, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ισχαιμικού εμφράκτου του τύπου των «κενотоπιωδών εμφράκτων». Σύμφωνα με τα ευρήματα των ερευνών αυτών, η απόφραξη των κλάδων αυτών σε έδαφος αθηρωματικής νόσου εγκαθίσταται σε έδαφος αιμορραγίας της αθηρωματικής πλάκας, συνάθροισης αιμοπεταλίων και ινικής καθώς και περιοχών μικροδιαχωρισμού καθώς όπως και σε μεγαλύτερους κλάδους εντοπίζεται διάσπαση του ενδοθηλίου (73-78). Τα κενотоπιώδη έμφρακτα τα οποία προκύπτουν από απόφραξη μικρών αρτηριακών είναι συνήθως μικρότερα από 0.5 - 1 εκ., ενώ σε περίπτωση μεγαλύτερου εμφράκτου η απόδοσή του σε απόφραξη λόγω λιποϋαλίνωσης πρέπει τίθεται υπό αμφισβήτηση (61, 79). Κενотоπιώδη έμφρακτα μπορούν, επίσης, να προκύψουν από αρτηριο-αρτηριακή εμβολή υλικού από μεγαλύτερους κλάδους της ενδο ή της εξωκράνιας κυκλοφορίας σε μικρότερους αρτηριακούς κλάδους, ή και από καρδιακής προέλευσης μικροέμβολα (75, 79-81).

Σύμφωνα με τους Carlan και συν. ο παθολογικός αυτός μηχανισμός πρόκλησης ισχαιμικού εμφράκτου ίσως έχει υποδιαγνωστεί στη βιβλιογραφία και ένα πιθανό αίτιο αποτελεί η διάγνωση της απόφραξης μικρών αρτηριακών κλάδων μετά το θάνατο του ασθενούς, με μεθόδους οι οποίες απαιτούν λεπτομερή και κοπιώδη ετοιμασία των αρτηριακών δειγμάτων (79). Ωστόσο, έχουν περιγραφεί ορισμένα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά τα οποία συνηγορούν υπέρ της συγκεκριμένης παθολογίας: α) η παρουσία μικρών εμφράκτων στην κατανομή μικρών διατιτραινουσών αρτηριών, β) η σταδιακή εγκατάσταση συμπτωμάτων η οποία διαφέρει από την κλινική εικόνα μεγάλων εμβολικών εμφράκτων, γ) η απουσία σημαντικής εξωκράνιου αθηρωματικής νόσου ή καρδιοεμβολικής νόσου και δ) η απουσία ευρημάτων ενδεικτικών χρόνιας υπέρτασης όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια ή η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (75, 79). Παραδείγματα απεικονιστικών εξετάσεων αυτού του τύπου εμφράκτων παρουσιάζονται στην **Εικόνα 5**.



Εικόνα 5. Ασθενής 55 ετών με υπέρταση, ο οποίος προσήλθε με δεξιά ημιπάρεση και δυσαρθρία. Οι DWI εικόνες (Α) αναδεικνύουν περιορισμό διάχυσης εν τω βάθει δομών, στο οπίσθιο σκέλος της αριστερής έσω κάψας και στον ακτινωτό στέφανο. Η TOF αγγειογραφία αναδεικνύει μία εντοπισμένη στένωση της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, στην περιοχή έκφυσης των διατιτραίνοντων κλάδων οι οποίοι αρδεύουν την εν λόγω περιοχή. Η απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος (Γ) με πρωτόκολλο VWI, παρουσιάζει μία ενισχυόμενη, έκκεντρη αθηρωματική πλάκα στο σημείο στένωσης του αγγείου (βέλος). Συνολικά τα απεικονιστικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της απόφραξης εκφύομενων διατιτραίνοντων κλάδων ως αιτιολογικού παράγοντα του ισχαιμικού εμφράκτου. Εικόνα από εργασία των Wong και συν. (61).

Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά τα οποία βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση των εν λόγω εμφράκτων, έχουν μελετηθεί εκτεταμένα από σύγχρονες μελέτες, κυρίως σε Ασιατικούς πληθυσμούς. Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν τη σημασία της απόφραξης αρτηριακών κλάδων σε έδαφος αθηρωμάτωσης στην ανάπτυξη εμφράκτων που προσομοιάζουν τα κενотоπιώδη. Οι Adachi και συν. σε μελέτη 171 ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ, 13 εκ των οποίων παρουσίαζαν έμφρακτα < 2 εκ σε διάμετρο, ανέδειξαν ότι τα έμφρακτα οφειλόμενα σε λιποϋαλίνωση μικρών αρτηριών ήταν μικρότερα σε διάμετρο απ' ότι τα έμφρακτα οφειλόμενα σε απόφραξη των στομίων αρτηριακών κλάδων, δηλαδή τα σχετιζόμενα με ενδοκράνιο αθηρωμάτωση, εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε από αντίστοιχες μελέτες (80, 81). Τα έμφρακτα οφειλόμενα σε απόφραξη στομίων αρτηριακών κλάδων, τείνουν να είναι μεγαλύτερα σε επιμήκη διάμετρο και να εκτείνονται στην περιφέρεια του παρεγχύματος, ενώ τα οφειλόμενα σε λιποϋαλίνωση παρουσιάζουν μικρότερη διάμετρο και εν τω βάθει εντόπιση (61, 81, 82). Ωστόσο, νεότερες μελέτες έθεσαν υπό αμφισβήτηση τη συγκεκριμένη παρατήρηση (83).



Εικόνα 6. Εξέταση ασθενούς 61 ετών με ιστορικό διαβήτη και υπέρτασης η οποία προσήλθε με αριστερή ημιπάρεση και δυσαρθρία. Η DWI (A) ακολουθία ανέδειξε περιορισμό διάχυσης – ισχαιμικό έμφρακτο στο δεξιό τμήμα της γέφυρας, χωρίς εμφανείς ανωμαλίες στην αγγειογραφία TOF (B). Η εισαγωγή της ακολουθίας απεικόνισης του τοιχώματος του αγγείου (Γ), προσέφερε περισσότερες πληροφορίες καθώς ανέδειξε μία ενισχυόμενη αθηρωματική πλάκα στο δεξιό και οπίσθιο τμήμα του αγγείου (βέλος), η οποία πιθανόν να προκάλεσε την απόφραξη διατιτραίνοντων κλάδων οι οποίοι αρδεύουν την περιοχή του εμφράκτου. Εικόνα από εργασία των Wong και συν. (61).

Η αναγνώριση του τύπου αυτού εμφράκτων ήταν μέχρι τώρα δυνατή στις DWI ακολουθίες, ωστόσο, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 6**, η αιτιολογική συσχέτιση τους με απόφραξη διατιτραίνοντων κλάδων δεν ήταν πάντοτε δυνατή κάτι που ίσως να οδήγησε σε υποδιάγνωση του μηχανισμού αυτού στη βιβλιογραφία. Η αξία της απεικόνισης των ενδοκράνιων αθηρωματικών αλλοιώσεων στη διερεύνηση του τύπου αυτού εμφράκτου είναι προφανής, και αναλύεται περαιτέρω στο κείμενο που ακολουθεί.

6.iv.Μειωμένη Εγκεφαλική Αιμάτωση («Υποάρδευση»)

Η μείωση της αιμάτωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος, πέραν μίας συγκεκριμένης ουδού, και η επακόλουθη νεκρωτικές αλλοιώσεις αποτελούν προϋπόθεση της εγκατάστασης ισχαιμικού εμφράκτου σε ιστικό επίπεδο. Με τον όρο μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση αναφερόμαστε στην μειωμένη αιματική ροή διαμέσου εγκεφαλικών αρτηριών, εξωκράνιων ή ενδοκράνιων. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να προκληθεί από την παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων. Η χρόνια αθηρωμάτωση προκαλεί αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγείου. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να είναι θετική συνήθως στα αρχικά στάδια, με έκπτυξη του παχυσμένου τοιχώματος προς τα έξω και μικρή ή καθόλου μείωση του αγγειακού αυλού, ή αρνητική η οποία παρατηρείται συχνά σε προχωρημένη νόσο και συνιστάται σε ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας προς το εσωτερικό του αυλού και μείωση της διαμέτρου του. Η στένωση αυτή ακολουθείται από αύξηση της ταχύτητας ροής, στροβιλισμό του αίματος και αύξηση της τοιχωματικής τάσης (shear stress) στα σημεία στένωσης αυξάνοντας την πιθανότητα τραυματισμού του ενδοθηλίου και ανάπτυξης θρόμβου (61).

Ο μηχανισμός αυτός συνάδει με πρόσφατες μελέτες οι οποίες παρουσίασαν συσχέτιση μεταξύ της επάνοδου ισχαιμικού επεισοδίου και του βαθμού στένωσης του αρτηριακού αυλού παρουσία αθηρωματικής πλάκας (84, 85). Η μείωση της αιματικής ροής σε ασθενείς με ενδοκράνιο αθηρωμάτωση, στένωση της MCA και έμφρακτα στις μεθοριακές ζώνες αιμάτωσης έχει αναδεικτεί σε μελέτη των Yamauchi και συν. οι οποίοι χρησιμοποίησαν PET και έδειξαν αυξημένο κλάσμα αποδέσμευσης οξυγόνου (Oxygen Extraction Fraction) στην αρτηριακή περιοχή της MCA, συσχετίζοντας τη μειωμένη αιμάτωση με την ανάπτυξη ισχαιμικού εμφράκτου (86).

Η μείωση της αιματικής ροής σε απόσταση από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, όπως για

παράδειγμα λόγω στένωσης του αυλού των εξωκράνιων αγγείων, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν προκαλεί ισχαιμικές αλλοιώσεις εφόσον αντιρροπείται από το εκτεταμένο παράπλευρο δίκτυο που προσφέρει ο κύκλος του Willis (86). Σε αντίθεση, η στένωση ενδοκράνιων κλάδων πέραν του κύκλου του Willis και τελικών ή διατιτραίνοντων αρτηριακών κλάδων, οδηγεί συχνά σε μη αντιρροπούμενη μείωση της αιματικής ροής και ισχαιμία, αποδεικνύοντας τη σημασία της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης στο μηχανισμό αυτό (87-89). Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η συσχέτιση της υποαιμάτωσης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου με την ανάπτυξη ισχαιμικού ΑΕΕ σχετίζεται και με ένα άλλο μηχανισμό εμφράκτου, τη μικροεμβολή. Οι Carlan και Hennerici και συν. (90) μελετώντας την κατανομή εμφράκτων σε ασθενείς με στένωση των ενδοκράνιων αρτηριών, κατέδειξαν ότι τα μικρά αυτά έμφρακτα κατανέμονταν διάσπαρτα στις περιοχές μεθοριακής αιμάτωσης και πρότειναν ότι η μειωμένη έκπλυση των μικροεμβόλων λόγω μειωμένης ροής, μπορεί να εξηγεί αυτό το φαινόμενο. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη των Sedlaczek και συν (91). Με αυτές τις πρόσφατες παρατηρήσεις, φαίνεται ότι οι μηχανισμοί στένωσης – υποάρδευσης και μικροεμβολής, οι οποίοι μέχρι τώρα θεωρούνταν ανεξάρτητοι, πιθανόν έχουν μία συνεργική συμμετοχή στην πρόκληση ισχαιμικού ΑΕΕ.

Μία ακόμα εξήγηση έχει προταθεί για την παθοφυσιολογία του ισχαιμικού εμφράκτου σε έδαφος στένωσης του αρτηριακού αυλού, η οποία βασίζεται στην αρχή του Bernoulli. Σύμφωνα με τη φυσική αυτή αρχή, η αύξηση της ταχύτητας ροής σχετίζεται με μείωση της πίεσης εντός του χώρου ροής. Η μείωση της διαμέτρου του αγγειακού αυλού οδηγεί σε αύξηση της ταχύτητας ροής εντός αυτού. Στο συγκεκριμένο εύρημα βασίζεται η ανίχνευση στενώσεων με τη μέθοδο Doppler, η οποία επιτρέπει τη διάγνωση στενώσεων της MCA με τη χρήση ενδοκράνιου υπερηχογραφήματος (70). Έχει προταθεί ότι η αύξηση της ταχύτητας ροής, η οποία ορισμένες φορές ξεπερνά τα 300 ms/s, μπορεί θεωρητικά να οδηγεί σε μείωση της πίεσης και επακολούθως της άρδευσης εντός διατιτραίνοντων κλάδων, οι οποίοι εκφύονται από το στενωμένο αγγείο, με αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμίας (92). Η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.

III. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Η ενδοκράνιος αθηρωμάτωση, έχει μελετηθεί εκτενώς σε παθολογοανατομικές μελέτες και λιγότερο σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η αφαιρετική ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (digital subtraction angiography) DSA και η αξονική αγγειογραφία CTA, ενώ κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτισή της με την επίπτωση ισχαιμικών ΑΕΕ. Συγκεκριμένα, σύγχρονες εργασίες αποδίδουν μέχρι και 10% των ισχαιμικών ΑΕΕ στην ενδοκράνιο αθηρωμάτωση, ενώ εργασίες σε Ασιατικούς πληθυσμούς αναφέρουν την ενδοκράνιο αθηρωμάτωση ως την πρώτη αιτία ισχαιμικού ΑΕΕ παγκοσμίως (93-96). Ωστόσο, η απεικόνιση της ενδοκράνιο αθηρωμάτωσης παρουσιάζει προκλήσεις και η εξέλιξη των μεθόδων απεικόνισής της είχαν περιοριστεί τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της έμφασης στην απεικόνιση της εξωκράνιο αθηρωματικής πλάκας (93).

1. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ (VESSEL WALL IMAGING)

Η απεικόνιση της ενδοκράνιο αθηρωμάτωσης βασιζόταν κλασσικά στις αγγειογραφικές μεθόδους CTA, MRA και DSA, οι οποίες αποκαλύπτουν ανωμαλίες στον αρτηριακό αυλό, ωστόσο αδυνατούν ή υστερούν να αναδείξουν αλλοιώσεις ή ανωμαλίες στο τοίχωμα του αγγείου. Η επανάσταση στην απεικόνιση της ενδοκράνιο αθηρωμάτωσης επιτεύχθηκε με την εισαγωγή ακολουθιών και τεχνικών απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με τη χρήση MT. Οι μέθοδοι αυτές, που συλλογικά αποκαλούνται Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging (VW-MR), αποτελούν το επίκεντρο σύγχρονων απεικονιστικών μελετών, οι οποίες αποσκοπούν στην ανάπτυξη απεικονιστικών πρωτοκόλλων εφαρμόσιμων στην κλινική πράξη καθώς και στη συσχέτιση των απεικονιστικών ευρημάτων με παθολογοανατομικά και κλινικά ευρήματα (93).

Ενδεικτικό του ενδιαφέροντος στον τομέα, είναι το γεγονός ότι η Αμερικανική Εταιρία Νευροακτινολογίας (American Society of Neuroradiology) δημιούργησε το 2012 μία ομάδα μελέτης της απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με κύριο στόχο την ανάπτυξη μεθόδων VW-MR (97). Οι προϋποθέσεις απεικόνισης του αρτηριακού τοιχώματος με

MT είναι οι εξής: 1) Η χρήση πολλαπλών διαφορετικών παραμέτρων (multiple tissue weightings), 2) Η επίτευξη υψηλής χωρικής ανάλυσης, 3) Η απεικόνιση σε πολλαπλά επίπεδα (multiplanar) σε δύο 2D ή τρεις διαστάσεις 3D, 4) Η καταστολή του σήματος του αίματος εντός του αρτηριακού αυλού και του ENY εκτός αυτού.

1.i. Χωρική ανάλυση

Η υψηλή χωρική ανάλυση είναι απαραίτητη προϋπόθεση στις εξετάσεις VW-MR, καθώς η διάμετρος των εγγύς ενδοκράνιων αρτηριών κυμαίνεται από 2-3 mm, ενώ το πάχος του τοιχώματος είναι < 0.5 mm, της τάξεως των 0.2-0.3 mm και συχνά παρουσιάζουν οφιοειδή πορεία (98, 99). Για παράδειγμα, σε ανατομικές μελέτες της MCA, η διάμετρός της αναφέρεται μεταξύ 3-5 mm και το πάχος του τοιχώματός της μεταξύ 0.5 και 0.7 mm (100). Ως εκ τούτου, η απόλυτα επιτυχής απεικόνιση του τοιχώματος, θεωρητικά προϋποθέτει την επίτευξη όγκου voxel μικρότερου από τις διαστάσεις του τοιχώματος, (δηλαδή $< 1 \times 1 \times 1$ mm) (93). Κάτι τέτοιο είναι προς το παρόν αδύνατον στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η πάχυνση του τοιχώματος και οι μεταβολές σήματος που παρουσιάζει το αγγειακό τοίχωμα κατά την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, σε συνδυασμό με την καταστολή του σήματος του αίματος και του ENY και την προσθήκη σκιαγραφικού, οδηγούν σε βελτίωση της αντίθεσης και της ευκρίνειας του τοιχώματος (97).

Ο λόγος σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio – SNR) εξαρτάται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου, κάτι το οποίο συνεπάγεται την επίτευξη ανώτερου SNR με ανώτερες τιμές εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου. Η χρήση μαγνητικών τομογράφων 3T αντί 1.5T έχει βελτιώσει την παραγόμενη εικόνα, ενώ η χρήση 7T, κυρίως σε ερευνητικές μελέτες, έχει επιτρέψει την λεπτομερή απεικόνιση του αρτηριακού τοιχώματος (99, 101).

Η χρήση μικρού μεγέθους voxel απαιτεί μακρύτερο χρόνο εξέτασης, και καθώς τα αναπτυσσόμενα πρωτόκολλα αποσκοπούν σε κλινικές εφαρμογές, η μείωση του χρόνου εξέτασης αποτελεί σημαντικό στόχο. Για το σκοπό αυτό, έχει εφαρμοστεί η κάλυψη ενός μέρους του εγκεφαλικού παρεγχύματος και όχι ολόκληρου του εγκεφάλου. Προτεινόμενα πρωτόκολλα σε 3T, 2D ακολουθίες χρησιμοποιούν επιτυχώς μεγέθη voxel της τάξης των $2 \times 0.4 \times 0.4$ mm με κάλυψη 2 μέχρι 4 εκ ιστού και επίτευξη της εξέτασης εντός 5 – 7 λεπτών (97, 102).

Η εφαρμογή 3D ακολουθιών επιτρέπει τη χρήση ισοτροπικών voxel, δηλαδή ίσων διαστάσεων προς όλες τις κατευθύνσεις, με μεγέθη τα οποία κυμαίνονται από 0.4 – 0.7 mm (παράδειγμα : 0.5 x 0.5 x 0.5 mm). Τέτοιες ακολουθίες (voxel : 0.5 mm) μπορούν να ολοκληρωθούν εντός 7 – 10 λεπτών καλύπτοντας τον κύκλο του Willis μέχρι και κλάδους δεύτερης και τρίτης τάξης (97, 102). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των 3D ακολουθιών αποτελεί η δυνατότητα αναπαραγωγής των εικόνων σε πολλαπλά επίπεδα χωρίς αλλοιώσεις καθώς και της ανασύνθεσης σε διαφορετικά πάχη τομών (MIP).

1.ii. Σάρωση σε Πολλαπλά Επίπεδα (Multiplanar) 2D Και 3D Ακολουθίες

Η μελέτη του αγγειακού τοιχώματος απαιτεί την απεικόνισή του κατά το βραχύ και κατά τον επιμήκη άξονα. Ωστόσο, λόγω της μη ευθείας πορείας των ενδοκράνιων αγγείων, η επίτευξη του σκοπού αυτού με 2D ακολουθίες απαιτεί το σχεδιασμό της σάρωσης με βάση την ανατομία του κύκλου του Willis, σε ορθογωνικά επίπεδα (orthogonal plane acquisition). Στην πράξη, αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή μίας TOF MRA αγγειογραφίας για την απεικόνιση του κύκλου του Willis και εν συνεχεία τον καθορισμό των επιπέδων σάρωσης κάθετα στα αγγεία ενδιαφέροντος, εγκάρσια, οβελιαία και στεφανιαία. Συνήθη επίπεδα για την απεικόνιση της MCA αποτελούν το οβελιαίο επίπεδο για ανάδειξη της πάχυνσης του τοιχώματος και της ελάχιστης διαμέτρου του αρτηριακού αυλού, και το εγκάρσιο ή στεφανιαίο για την ανάδειξη του μήκους πάχυνσης του τοιχώματος (97, 103). Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα για την ανάδειξη ανευρυσμάτων με συγκεκριμένες προβολές, γίνεται ειδικός σχεδιασμός των επιπέδων σάρωσης με βάση την TOF αγγειογραφία.

Ως γνωστόν, οι TOF MRA ακολουθίες παρουσιάζουν σφάλματα σε σημεία χαμηλής ταχύτητας ροής, όπως για παράδειγμα σε σημεία στένωσης του αυλού, καθώς και σε σημεία μεταβολής του επιπέδου ροής. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να παρακαμφθεί με τη χορήγηση γαδολινίου, ούτως ώστε να σκιαγραφείται ο αυλός των υπό απεικόνιση αγγείων χωρίς την παρουσία σφαλμάτων σε τέτοιους ασθενείς (97).

Οι εφαρμοζόμενες ακολουθίες στα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν τη χρήση T1 προ και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού και T2 ακολουθιών. Οι T2 ακολουθίες δεν εφαρμόζονταν στις αρχικές μελέτες VWI, ωστόσο πρόσφατες μελέτες όπως αυτή των

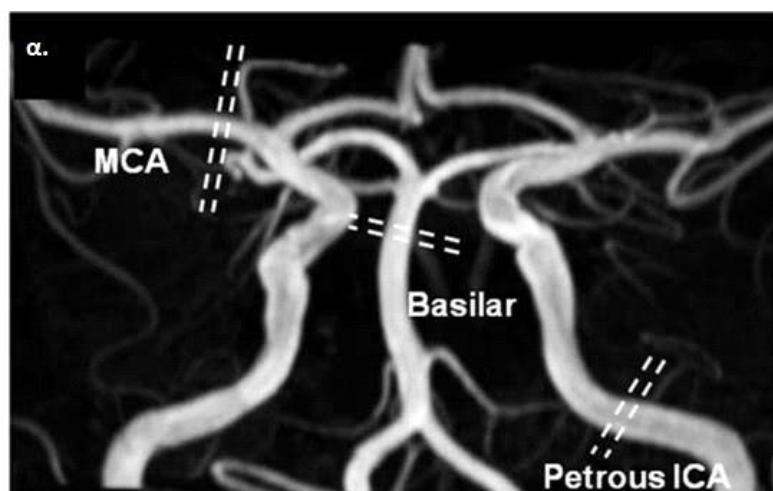
Mossa-Basha και συν (104), έδειξαν ότι η χρήση T2 ακολουθιών είναι απαραίτητη για τη λεπτομερή ανάδειξη του σήματος του αρτηριακού τοιχώματος και χρήση της για τη διαφορική διάγνωση ορισμένων ενδοκράνιων αγγειοπαθειών. Σε ορισμένα κέντρα, η T1 έχει αντικατασταθεί από ακολουθίες πρωτονίων με σκοπό τη βελτίωση του SNR, ωστόσο αναφέρεται ότι η ευκρίνεια της ενίσχυσης μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού είναι μειωμένη στις PD ακολουθίες. Παρ' ότι αποτελεί συνήθη πρακτική στην απεικόνιση των εξωκράνιων αγγείων, η καταστολή του σήματος του λίπους δεν είναι αναγκαία σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, για την απεικόνιση των ενδοκράνιων αρτηριών, καθώς αυτές περιβάλλονται κυρίως από ENY (97).

1.ii.1. Σύγκριση μεταξύ 2D και 3D ακολουθιών

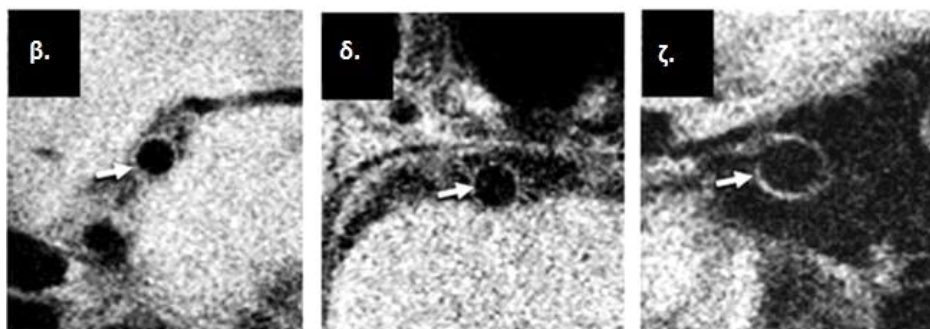
Οι 2D και 3D ακολουθίες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πρόσφατες μελέτες για την απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων. Το κυριότερο πλεονέκτημα των 2D ακολουθιών αποτελεί η δυνατότητα επίτευξης υψηλής χωρικής ανάλυσης σε μικρότερο χρόνο εξέτασης. Ωστόσο, οι 3D ακολουθίες προσφέρουν τη δυνατότητα ανασύνθεσης των εικόνων σε πολλά επίπεδα, μειώνουν την επίπτωση του φαινομένου μερικού όγκου (partial volume effect) και συγκεκριμένες ακολουθίες προσφέρουν τη δυνατότητα καλύτερης καταστολής του σήματος του ENY (105). Οι συχνότερα εφαρμοζόμενες 3D ακολουθίες είναι οι fast spin-echo ακολουθίες με μεταβλητή γωνία πρόπτωσης παλμού (variable flip angle refocusing pulse) (106) οι οποίες φέρουν πολλές εμπορικές ονομασίες με μικρές τεχνικές διαφορές, όπως VISTA (volume isotropic turbo spin-echo acquisition, Philips), SPACE (sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions, Siemens) και CUBE (GE Healthcare) (97).

Οι Qiao και συν. εξέτασαν την ποιότητα εικόνας και το λόγο SNR συγκρίνοντας 3D και 2D ακολουθίες, με σκοπό την ανάπτυξη μίας αναπαραγωγίμης αξιόπιστης 3D ακολουθίας. Χρησιμοποίησαν 2D Turbo Spin Echo (TSE), Double Inversion Recovery BBMRI ακολουθίες με πάχος τομών 2 mm και μηδενικό κενό (gap) επιτυγχάνοντας δύο σύνολα εξετάσεων, με μεγέθη voxel $0.25 \times 0.25 \times 2 \text{ mm}^3$ και $0.5 \times 0.5 \times 2 \text{ mm}^3$, με χρόνους εξέτασης 74 s / τομή και 37 s / τομή αντίστοιχα (102).

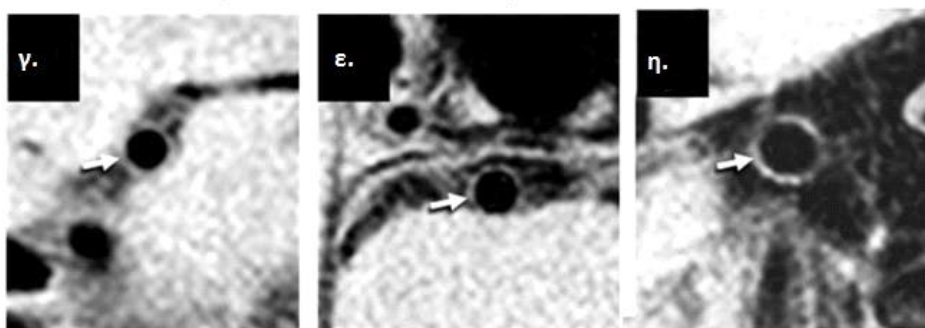
Η **Εικόνα 7** αναδεικνύει τον τρόπο σχεδιασμού και την προκύπτουσα εικόνα με χρήση διαφορετικών παραμέτρων χωρικής ανάλυσης σε εξετάσεις 2D VWI.



2D BBMRI(0.25x0.25x2mm³)



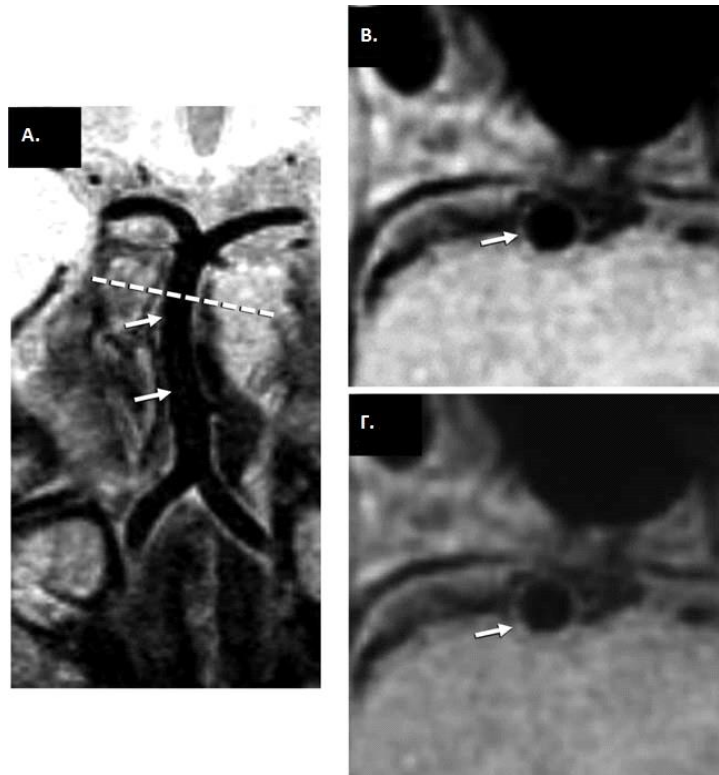
2D BBMRI(0.5x0.5x2mm³)



Εικόνα 7. Τροποποιημένη εικόνα από εργασία των Qiao και συν (102) στην οποία φαίνεται ο τρόπος σχεδιασμού και υλοποίησης των 2D ακολουθιών Black Blood (BBMRI). Στην (α) παρατηρούμε την TOF MRA βάσει της οποίας λαμβάνονται οι 2D ακολουθίες, κάθετα στον άξονα της μέσης εγκεφαλικής (β,γ), της βασικής αρτηρίας (δ,ε) και του λιθοειδούς τμήματος της έσω καρωτίδας (ζ,η). Οι εικόνες έχουν ληφθεί σε αναλύσεις (0.25 x 0.25 m²) (πάνω σειρά) και (0.5 x 0.5 m²) (κάτω σειρά). Η διαφορά στη λεπτομέρεια των απεικονιζόμενων αγγείων είναι εμφανής ωστόσο και στις δύο περιπτώσεις παρέχονται επαρκείς πληροφορίες για το χαρακτηρισμό του αρτηριακού τοιχώματος. Οι αρτηρίες είναι φυσιολογικές σε αυτό τον 34χρονο ασθενή.

Για τον σχεδιασμό της 3D ακολουθίας βασίστηκαν στην ακολουθία VISTA (Volumetric Isotropic TSE Acquisition), η οποία χρησιμοποιεί μεταβλητή γωνία πρόσπτωσης (variable flip angle) για την επίτευξη καταστολής του σήματος του αίματος σε μικρότερους χρόνους εξέτασης (107). Η ακολουθία εφαρμόστηκε σε στεφανιαίο επίπεδο καλύπτοντας ιστό πάχους 45 mm και εστιάστηκε με βάση τα ευρήματα αγγειογραφίας TOF MRA και σε χρόνο εξέτασης ~ 8 λεπτών επιτεύχθηκε μέγεθος voxel $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$. Οι ερευνητές εφάρμοσαν, επίσης, την ακολουθία σε μεγέθη voxel $0.4 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}^3$ σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, σε χρόνους εξέτασης ~ 7.6 λεπτών.

Προς σύγκριση της αντίθεσης και ευκρίνειας του τοιχώματος των αγγείων σε 2D και 3D ακολουθίες, οι ερευνητές ανασύνθεσαν τις τομές της VISTA ακολουθίας σε πάχος 2 mm. Ενδεικτική εικόνα 3D ακολουθίας και της ανασύνθεσής της παρουσιάζεται στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8. Εικόνες της βασικής αρτηρίας υγιούς ατόμου 38 ετών, από 3D VISTA ακολουθίες. Όπως φαίνεται στην εικόνα, ο επιμήκης άξονας (A) και ο βραχύς άξονας (B,Γ) μπορούν να αναδειχθούν μέσω ανασυνθέσεων της τρισδιάστατης αυτής ακολουθίας. Ακόμα, η Γ αποτελεί MIP ανασύνθεση των 0.5 mm πάχους τομών της B σε μεγαλύτερο πάχος ίσο με 2 mm. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τη μέθοδο αυτή για να συγκρίνουν αξιόπιστα τις 2D και 3D ακολουθίες στη μελέτη. Εικόνα από την εργασία των Qiao και συν.

Οι ερευνητές εξέτασαν τις δύο ακολουθίες ως προς το λόγο αντίθεσης προς θόρυβο (Contrast to Noise Ratio CNR) και SNR στο τοίχωμα των απεικονιζόμενων αρτηριών. Κατέληξαν σε υπεροχή της VISTA έναντι της 2D ακολουθίας όσο αφορά τις τιμές CNR τοιχώματος - αυλού, SNR και CNR efficiency (CNR_{eff}) (παράμετρος η οποία εξετάζει την «αποδοτικότητα» της ακολουθίας αναλόγως του μεγέθους των voxel και του χρόνου σάρωσης) (108)). Η 3D ακολουθία VISTA δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική βελτίωση με την εφαρμογή της τεχνικής FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery), μάλιστα παρουσίαζε μείωση της ευκρίνειας του αγγειακού τοιχώματος, οπότε προτάθηκε ως περιττή προσθήκη. Οι ερευνητές ανέφεραν ακόμα ότι η σάρωση με μικρότερους όγκους voxel της τάξης των $0.4 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}^3$ είχε ως αποτέλεσμα κατώτερες τιμές CNR τοιχώματος - αυλού κατά 27%. Το μέσο πάχος τοιχώματος παρουσίασε μείωση κατά 10.2%, αλλά ποιοτική βελτίωση στην απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας συγκριτικά με τα voxel 0.5 mm, πιθανότατα λόγω της μείωσης του φαινομένου μερικού όγκου (partial volume effect) (102).

1.iii. Καταστολή του σήματος ENY και αίματος

Η παρουσία παρακείμενων δομών οι οποίες απεικονίζονται με υψηλό σήμα στις T1 ή στις T2 ακολουθίες, όπως είναι το αίμα και το ENY αντίστοιχα, περιορίζουν την ευκρίνεια του αγγειακού τοιχώματος. Αυτό συνεπάγεται ότι μία επιτυχής VW-MR ακολουθία απαιτεί την εφαρμογή μεθόδων καταστολής του σήματος των εν λόγω δομών. Ενώ η καταστολή ENY με τη χρήση των τεχνικών FLAIR έχει μελετηθεί εκτενώς, η καταστολή του σήματος του αίματος απαιτεί πιο εξειδικευμένες μεθόδους, οι περισσότερες εκ των οποίων βασίζονται στη ροή του αίματος σε σχέση με το ακίνητο τοίχωμα. Τεχνικές οι οποίες βασίζονται στο χρόνο επιμήκους μαγνητικής χαλάρωσης T1 του αίματος έχουν επίσης αναπτυχθεί, ωστόσο συχνά εξαρτώνται εν μέρει από τη ροή του αίματος. Οι κυριότερες μέθοδοι καταστολής του σήματος του αίματος αναφέρονται στο κείμενο που ακολουθεί.

1.iii.1. Καταστολή σήματος αίματος σε Spin Echo ακολουθίες

Ο παλμός ραδιοσυχνότητας 90 μοιρών εφαρμόζεται σε συγκεκριμένη τομή (section selective), η οποία περιέχει spins εντός του κινούμενου αίματος και ακολουθείται από

ένα παλμό ραδιοσυχνότητας 180 μοιρών. Τα spins που παρουσίαζαν κίνηση εκτός της τομής δεν αποδίδουν σήμα, επιτυγχάνοντας έτσι την καταστολή του σήματος του αίματος εντός του αυλού (106).

1.iii.2. Χωρικός προκορεσμός (spatial presaturation). Χρήση «ζώνης κορεσμού» (saturation band)

Η μέθοδος αυτή βασίζεται σε έναν παλμό, ο οποίος μεταθέτει τα spins συγκεκριμένης περιοχής (παρακείμενης στην υπό απεικόνιση περιοχή) στο εγκάρσιο επίπεδο και ακολουθείται από ένα βαθμιδωτό πεδίο (gradient), το οποίο θέτει την εγκάρσια μαγνήτισή τους εκτός φάσης (dephasing spoiling gradient). Τα spins τα οποία είναι πλέον εκτός φάσης, ρέουν εντός της υπό απεικόνισης περιοχής, στην οποία εφαρμόζεται ο παλμός διέγερσης (excitation pulse). Εφόσον δε βρίσκονται σε φάση στο εγκάρσιο επίπεδο, την οποία ανακτούν αφού υποστούν επιμήκη μαγνητική χαλάρωση, δεν αποδίδουν σήμα (106, 109).

1.iii.3. Μέθοδος Double Inversion Recovery Preparation (Ακολουθία αποκατάστασης διπλής αναστροφής)

Η μέθοδος αυτή βασίζεται σε δύο παλμούς 180 ° και το χρόνο T1 του αίματος. Ο πρώτος παλμός 180° εφαρμόζεται μη επιλεκτικά σε όλο το σώμα και ακολουθείται από ένα επιλεκτικό παλμό 180 ° στην απεικονιζόμενη περιοχή, ο οποίος θέτει τα συγκεκριμένα spins στη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Μετά από αναμονή ίση με τον T1 χρόνο χαλάρωσης του αίματος, κατά την οποία τα εισρεόμενα spins έχουν χάσει τη μαγνήτισή τους (null point), εφαρμόζεται άλλος ένας παλμός και γίνεται καταγραφή σήματος. Το αποτέλεσμα των βημάτων αυτών είναι η απουσία σήματος από το εισρεόμενο αίμα και η διέγερση και επιστροφή σήματος μόνο από τους στατικούς ιστούς. Το μειονέκτημα της συγκεκριμένης ακολουθίας, είναι ότι ο απαιτούμενος χρόνος σάρωσης είναι αυξημένος και η κάλυψη των αγγείων με υψηλή ανάλυση είναι δυσχερής (106).

1.iii.4. Καταστολή σήματος αίματος σε 3D ακολουθίες

Οι μέθοδοι καταστολής του σήματος του αίματος στις 2D ακολουθίες, βασίζονται κυρίως στη ροή των στοιχείων του αίματος εντός και εκτός του πεδίου διέγερσης – απεικόνισης.

Για παράδειγμα, στη μέθοδο χωρικού προκορεσμού (spatial presaturation) με την οποία τα κορεσμένα spin του αίματος εισέρχονται στο απεικονιζόμενο τμήμα και δεν αποδίδουν σήμα. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές δεν αποδίδουν το ίδιο κατά την απεικόνιση με 3D ακολουθίες, καθώς τα spin, κινούμενα στον τρισδιάστατο χώρο, δεν υπόκεινται εύκολα σε κορεσμό, ενώ η είσοδός τους εντός της απεικονιζόμενης εικόνας είναι μη προβλέψιμη. Για το λόγο αυτό, οι μέθοδοι καταστολής του σήματος του αίματος απαιτούν διαφορετικές τεχνικές. Μία από τις κυριότερες βασίζεται στην απώλεια φάσης των κινούμενων spins εντός των αγγείων, τα οποία λόγω της στρωματικής ροής (laminar flow) κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες εντός του αγγειακού αυλού και ταυτόχρονα διαμέσου του βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου και δέχονται ως εκ τούτου διαφορετική επιρροή με αποτέλεσμα την «διασπορά φάσης» (intravoxel phase dispersion) και απώλεια σήματος (110).

Νεότερες μέθοδοι εφαρμόζουν την τεχνική αυτή με μία προσθήκη, την ευαισθητοποίηση σε διάχυση με βαθμιδωτά πεδία (diffusion-sensitizing gradient preparation), η οποία βασίζεται στις αρχές των ακολουθιών μοριακής διάχυσης αλλά με χαμηλότερες τιμές b (b-values). Στόχος είναι η καταστολή του σήματος spins, τα οποία παρουσιάζουν κίνηση, όχι της μοριακής κλίμακας στην οποία στοχεύουν οι κλασσικές DWI ακολουθίες, αλλά κλίμακας αντίστοιχης με την κίνηση λόγω ροής εντός των αγγείων (111, 112).

2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ

ΠΛΑΚΑΣ ΣΕ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ VWI – ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Όπως έχει προαναφερθεί, ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν εξετάσει τις αθηρωματικές πλάκες οι οποίες προκύπτουν στην ενδοκράνιο κυκλοφορία, αναδεικνύοντας ομοιότητες με την εξωκράνιο αθηρωματική νόσο. Η αθηρωματική πλάκα στα ενδοκράνια αγγεία είναι ετερογενής και συνιστάται κυρίως από τρία διαφορετικά στοιχεία τα οποία είναι η ινώδης κάψα, ο λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας. Ενδέχεται επίσης να παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τα οποία την καθιστούν «ασταθή», όπως η παρουσία αιμορραγίας και η ανάπτυξη αγγείων των αγγείων (vasa vasorum).

Σύγχρονες μελέτες με τη χρήση τεχνικών VWI έχουν παρουσιάσει τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ενδοκράνιων αθηρωματικών πλακών και ορισμένες συσχετίζουν τα χαρακτηριστικά αυτά με ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Μακροσκοπικά, η ενδοκράνιος αθηρωματική νόσος παρουσιάζει συνήθως έκκεντρη ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας με αντίστοιχα έκκεντρη πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος. Η πάχυνση αυτή, συνήθως συνίσταται σε περιφερική ανάπτυξη του αγγειακού τοιχώματος και αύξηση της διαμέτρου του αγγείου συνοδευόμενη από μειωμένη ή καθόλου στένωση του αρτηριακού αυλού και χαρακτηρίζεται ως θετική αναδιαμόρφωση (positive remodelling) (113). Το αντίθετο, καλείται ως αρνητική αναδιαμόρφωση και χαρακτηρίζεται από μείωση της εξωτερικής διαμέτρου του αγγείου και στένωση του αγγειακού αυλού, κάτι το οποίο πιθανότατα αποδίδεται σε μία διαδικασία αντιδραστικής ίνωσης (“fibrotic healing response”) (114).

Η ενδοκράνιος αθηρωματική νόσος μπορεί να έχει, επίσης, συγκεντρικό πρότυπο αλλοιώσεων του αγγειακού τοιχώματος, προκαλώντας διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα (104). Το σήμα της αθηρωματικής πλάκας στις εφαρμοζόμενες ακολουθίες VWI παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε δύο ή τρεις διαφορετικές «στιβάδες», όπως αυτές παρατηρούνται στις T1 και T2 ακολουθίες. Συγκεκριμένα, έχει περιγραφεί η παρουσία μίας ζώνης αυξημένης έντασης σήματος T2 επί τα εντός της αθηρωματικής πλάκας, παρακείμενης στον αυλό του αγγείου, η οποία πιθανόν αντιπροσωπεύει την ινώδη κάψα και ενδέχεται να παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση (115). Το εύρημα αυτό έχει συσχετισθεί με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από μελέτες με τη χρήση VWI με μαγνητικό τομογράφο 7T (116). Στις ακολουθίες πρωτονίων (PD) η ζώνη αυτή παρουσιάζει ίση ή αυξημένη ένταση σήματος (115).

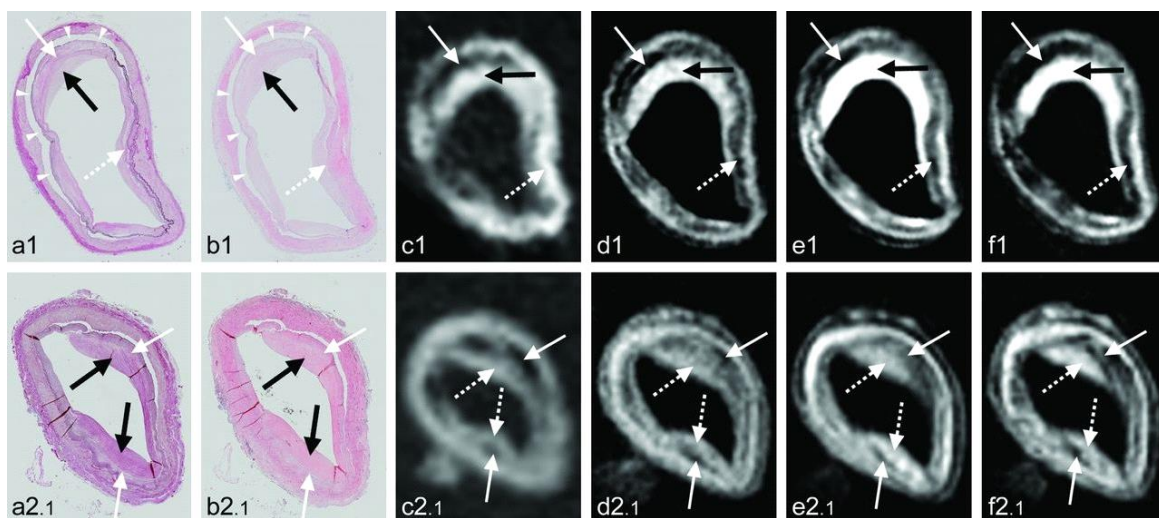
Περιφερικότερα της ζώνης αυτής, παρατηρείται μία ίσης έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες και χαμηλής έντασης σήματος στις PD και T2 ακολουθίες, περιοχή η οποία αντιστοιχεί στο λιπώδη – νεκρωτικό πυρήνα και δεν παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση (115). Η παρουσία αυξημένου όγκου του νεκρωτικού πυρήνα έχει συσχετιστεί σε ορισμένες μελέτες με τον κίνδυνο ρήξης της αθηρωματικής πλάκας (117).

Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται μία τρίτη ζώνη με περιφερική εντόπιση στην αθηρωματική πλάκα, η οποία παρουσιάζει ίσο ή αυξημένη σήμα T2 και σκιαγραφική ενίσχυση μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η ζώνη αυτή αντιστοιχεί σε ανάπτυξη αγγείων των αγγείων (vasa vasorum) στον έξω χιτώνα του αγγείου (59, 118). Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά παρουσιάζουν ομοιότητες με τα εκτενώς μελετημένα

απεικονιστικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας στην εξωκράνιο κυκλοφορία (97).

Το ίσης έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και χαμηλής έντασης στις T2 και PD ακολουθίες το οποίο παρουσιάζει ο λιπώδης – νεκρωτικός πυρήνας, οφείλεται στη διαφορά των χημικών στοιχείων της αθηρωματικής πλάκας τα οποία συμβάλλουν στο παρατηρούμενο σήμα στην MT. Πρώτον, ακόμα και στις πλούσιες σε λίπος αθηρωματικές πλάκες, το παρατηρούμενο σήμα προέρχεται κυρίως από τα πρωτόνια σε μόρια νερού και όχι στο περιεχόμενο λίπος (119). Επίσης, η σύσταση του λιπώδους πυρήνα αντιστοιχεί κυρίως σε χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης και όχι σε τριγλυκερίδια, τα οποία αποτελούν το κυριότερο στοιχείο του εξωαγγειακού λιπώδους ιστού (π.χ του υποδόριου λίπους), με αποτέλεσμα μικρότερη μείωση του χρόνου T1 χαλάρωσης (T1 shortening) (118). Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε VWI παρουσιάζονται στην **Εικόνα 9**.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η εικόνα αυτή δεν παρατηρείται σε κάθε αθηρωματική πλάκα. Σε πολλές περιπτώσεις, η πλάκα δεν παρουσιάζει εμφανή διαστρωμάτωση ούτε σκιαγραφική ενίσχυση και απλά απεικονίζεται ως μία έκκεντρη πάχυνση στο τοίχωμα του αγγείου (97).



Εικόνα 9. Εικόνα από εργασία της Van der Kolk και συν (101) στην οποία συγκρίνουν τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας με τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της σε VWI με MT 7T. Τα ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα έχουν υποστεί επεξεργασία με χρώσεις EvG (a) και HE (b). Οι εικόνες MT που ακολουθούν αποτελούνται από T1 (c), PD (d) T2 (e) και T2* (f).

Περιστατικό 1 (άνω σειρά): AP έσω καρωτίδα 87χρονου ασθενούς. Η ιστοπαθολογική εξέταση ανέδειξε μία ινώδη πλάκα με πρωτεογλυκάνες (λευκό βέλος σε a1 και b1) και αυξημένο κολλαγόνο (μαύρο βέλος a1 και b1) και μικρή περιοχή με αφρώδη κύτταρα (διακεκομμένο βέλος a1 και b1). Στις αντίστοιχες εικόνες MT, η περιοχή αυξημένου κολλαγόνου παρουσιάζεται με αυξημένη ένταση σε όλες τις ακολουθίες (μαύρο βέλος c1-f1) ενώ η περιοχή αφρωδών κυττάρων παρουσιάζεται με χαμηλή ένταση σήματος (διακεκομμένο βέλος c1-f1), λιγότερο εκσεσημασμένη στην T1.

Περιστατικό 2 (κάτω σειρά): Τομή βασικής αρτηρίας 71 χρονου ασθενούς. Στις ιστοπαθολογικές τομές παρατηρείται ινώδης πλάκα με αυξανόμενο κολλαγόνο από έξω (άσπρα βέλη a2 και b2) προς τα μέσα (μαύρα βέλη a2 και b2). Στις MT εικόνες, οι περιοχές πλέον αυξημένου κολλαγόνου παρουσιάζονται με πλέον αυξημένη ένταση σήματος επί τα εντός της πλάκας (διακεκομμένο βέλος c2-f2) ενώ η περιοχή με λιγότερο κολλαγόνο παρατηρείται ως ίσης – χαμηλής έντασης σήματος (άσπρα βέλη c2-f2).(101)

3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΡΗΞΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΕΕ

Η χρησιμότητα των πρωτοκόλλων VWI στη διερεύνηση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ, οφείλει να βασιστεί στη δυνατότητα της μεθόδου να προσφέρει πληροφορίες, οι οποίες θα επιτρέπουν την ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου και πιθανότατα θα μπορέσουν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ως απεικονιστικοί δείκτες (imaging markers).

3.i. Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά

Η θέση ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς έχει αποδεικτεί ότι η εντόπιση της πλάκας στο άνω τοίχωμα της MCA, συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση εν τω βάθει ισχαιμικών εμφράκτων εύρημα, το οποίο έχει αποδοθεί στην πιθανή απόφραξη εκφυόμενων αρτηριακών κλάδων, όπως οι φακοραβδωτές αρτηρίες (ostial stenosis – occlusion of lenticulostriate perforators) (120).

Όπως έχει προαναφερθεί, η αθηρωματική πλάκα έχει ως αποτέλεσμα τη θετική ή αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου, με ελάχιστη μείωση της διαμέτρου του αρτηριακού αυλού και στένωσή του αντίστοιχα. Μελέτες στις στεφανιαίες αρτηρίες έχουν συσχετίσει την παρουσία θετικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου με αθηρωματικές πλάκες, οι οποίες παρουσίαζαν αιμορραγία ή φλεγμονή και ως εκ τούτου με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της πλάκας και ανάπτυξης συμπτωμάτων (121). Πρόσφατες μελέτες στην ενδοκράνιο αθηρωματική νόσο έχουν αναδείξει παρόμοια αποτελέσματα, με την περιγραφή σήματος ενδεικτικού μικροεμβολών σε εξετάσεις ενδοκράνιου Doppler υπερηχογραφήματος, εύρημα το οποίο παρουσιαζόταν συχνότερα σε ασθενείς με θετική αναδιαμόρφωση των ενδοκράνιων αγγείων. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν πιθανότατα τη συσχέτιση του προτύπου θετικής αναδιαμόρφωσης, με αυξημένη πιθανότητα ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και πρόκλησης μικροεμβολών (122).

Το πάχος της αθηρωματικής πλάκας έχει συσχετιστεί σε ορισμένες μελέτες με την ανάπτυξη ισχαιμικού επεισοδίου (105, 123). Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μετέπειτα μελέτες (124). Η ανώμαλη επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας έχει, επίσης, συσχετισθεί με την ανάπτυξη συμπτωμάτων. Μία πρόσφατη μελέτη

σε 14 ασθενείς με συμπτωματική και 16 με ασυμπτωματική στένωση της MCA, έδειξε ότι το 71% των συμπτωματικών παρουσίαζε ανώμαλη επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας (η οποία ορίζεται ως ασυνέχεια της προσκείμενης στον αυλό παρυφής της πλάκας), εύρημα το οποίο παρατηρήθηκε μόνο στο 19% των ασυμπτωματικών ασθενών (125).

3.ii. Μικροσκοπικά – Ιστοπαθολογικά Χαρακτηριστικά

Όπως έχει αναφερθεί, η παρουσία μεγάλου όγκου λιπώδους – νεκρωτικού πυρήνα έχει συσχετισθεί με την αυξημένη επίπτωση ρήξης της αθηρωματικής πλάκας.

Στην εξωκράνιο αθηρωματική νόσο, μία ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος στην πρόγνωση της πιθανότητας ρήξης της αθηρωματικής πλάκας, αποτελεί η παρουσία αιμορραγίας εντός της πλάκας (Intraplaque hemorrhage-IPH). Το εύρημα αυτό έχει περιγραφεί ως ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης ασταθούς (valnurable) αθηρωματικής πλάκας (126). Ωστόσο, στην ενδοκράνιο αθηρωματική νόσο, το εύρημα αυτό βρίσκεται υπό διερεύνηση, με σύγχρονες μελέτες να αναφέρουν την παρουσία του στην ενδοκράνιο αθηρωματική νόσο και τη συσχέτιση του με την ανάπτυξη συμπτωμάτων (32, 127).

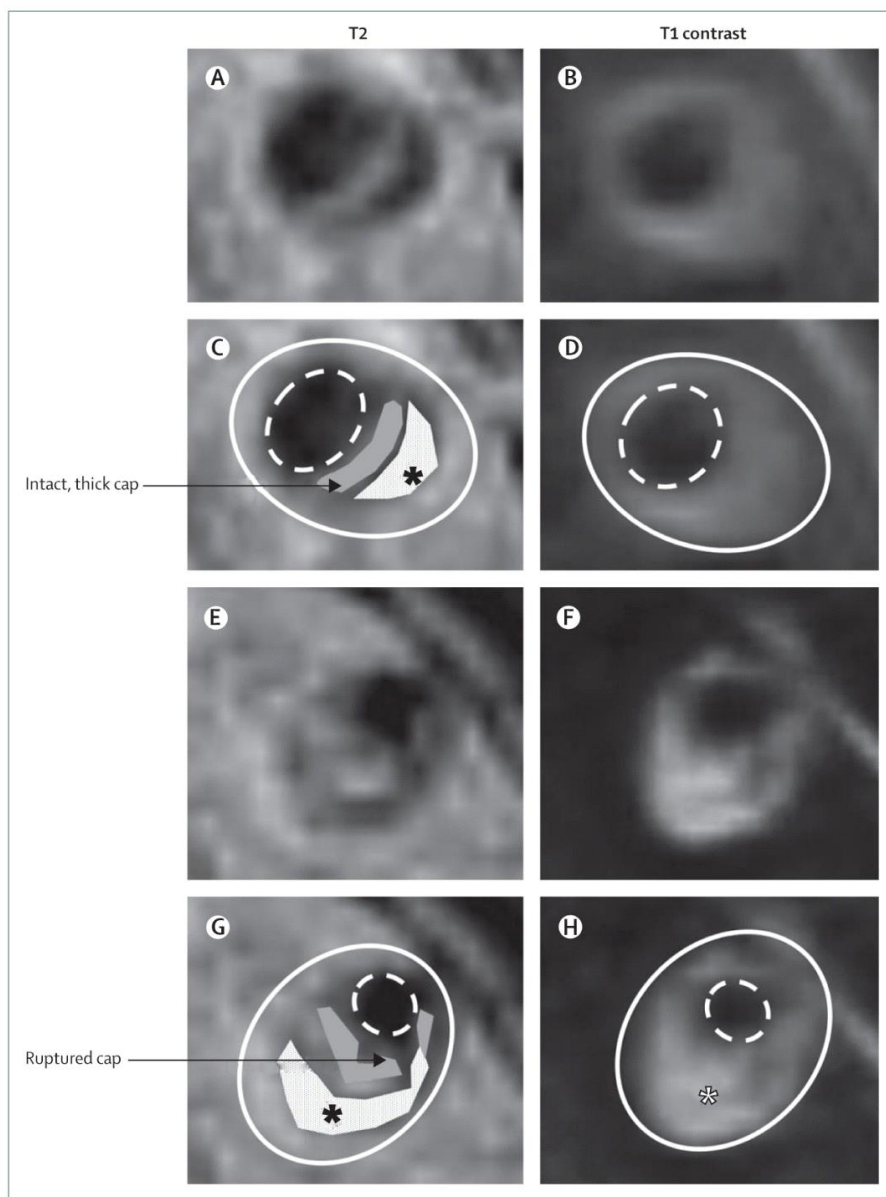
Η αιμορραγία εντός της πλάκας παρουσιάζεται με αυξημένης έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες, σε αντίθεση με τον ίσης έντασης σήματος λιπώδη πυρήνα. Ως κριτήριο χαρακτηρισμού της πλάκας ως αιμορραγικής, έχει προταθεί η ένταση σήματος T1 > 150% της φαιάς ουσίας (124) ή των παρακείμενων μυών (πχ του κροταφίτη μυός) (128). Όπως θα αναφερθεί στο κείμενο που ακολουθεί, η παρουσία αυξημένης T2 έντασης σήματος μπορεί πιθανόν να προσφέρει διαφοροδιαγνωστικές πληροφορίες, καθώς παρατηρείται συχνότερα στην ενδοκράνιο αθηρωματική πλάκα από ότι σε άλλες ενδοκράνιες αγγειοπάθειες όπως η αγγειίτιδα και το RCVS (104). Μελέτη σε ασθενείς με > 70% στένωση της MCA, αναφέρει ότι η παρουσία υψηλής έντασης T1 (ενδεικτική αιμορραγίας εντός της πλάκας) ήταν συχνότερη σε συμπτωματικούς, έναντι ασυμπτωματικών ασθενών (20% έναντι 2% αντίστοιχα P=0.01) (128).

Η σκιαγραφική ενίσχυση της αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζει, επίσης, ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προγνωστικός δείκτης της αστάθειας της πλάκας (plaque vulnerability). Συγκεκριμένα, μελέτες αναφέρουν ενίσχυση των αθηρωματικών πλακών σε αγγεία, στην

κατανομή των οποίων έχει παρουσιαστεί ισχαιμικό ΑΕΕ μέχρι και 4 βδομάδες μετά την εγκατάσταση του ισχαιμικού εμφράκτου, με προοδευτικά μειούμενη ενίσχυση (129). Έχει αποδεικτεί ότι σε ασθενείς με πολυεστιακή αθηρωματική νόσο, οι υπεύθυνες για την πρόκληση ισχαιμικών αλλοιώσεων πλάκες παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση σχεδόν σε κάθε περίπτωση ενώ οι «μη υπεύθυνες» πλάκες ενισχύονται σπανιότερα, ενώ υπάρχει και διαφορά στο βαθμό ενίσχυσης με τις υπεύθυνες για το ισχαιμικό ΑΕΕ πλάκες να παρουσιάζουν εντονότερη ενίσχυση (130). Το εύρημα αυτό πιθανόν να αποτελέσει σημαντικό κριτήριο επιλογής των ενδοκράνιων πλακών προς επεμβατική αντιμετώπιση, εάν η μέθοδος αυτή εφαρμοστεί στην κλινική πράξη.

Όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω, η ιστοπαθολογική συσχέτιση της σκιαγραφικής ενίσχυσης της αθηρωματικής πλάκας, αποδίδεται στην ανάπτυξη αγγείων των αγγείων και στην προοδευτική εγκατάσταση φλεγμονωδών αλλοιώσεων, στην εξέλιξη των οποίων πιθανόν τα αγγεία των αγγείων κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο (14). Σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, η ανάπτυξη αγγείων των αγγείων εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα. Ως εκ τούτου, στους ασθενείς αυτούς το εύρημα ενίσχυσης της πλάκας, είναι λιγότερο αξιόπιστο προς τον χαρακτηρισμό της ως ασταθούς.

Τα ευρήματα υπέρ ρήξης της αθηρωματικής πλάκας, όπως αυτά αναγνωρίζονται σε VWI, παρουσιάζονται στην **Εικόνα 10**.



Εικόνα 10. Σε αυτή την εικόνα υψηλής ανάλυσης παρουσιάζονται εγκάρσιες τομές αθηρωματικής πλάκας της σπονδυλικής αρτηρίας και αναλύονται τα διαφορετικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε VWI.

A-D: Τομές αθηρωματικής πλάκας της σπονδυλικής αρτηρίας. (A,C): T2, (B,D) T1 ακολουθίες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Αναγνωρίζονται η ινώδης κάψα (γκρι χρώμα στο C) και ο λιπώδης πυρήνας (άσπρος με αστερίσκο στο D).

E-H: (E,G) T2 και (F,H) T1 ακολουθίες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η διασπασμένη ινώδης κάψα φαίνεται στις E,G και διαγράφεται ως γκρι περιοχή στην G, ο λιπώδης πυρήνας αναγνωρίζεται στις F, H και παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση στην H.

Εικόνα από εργασία των Holmstedt (131).

IV. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

1. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ VWI ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

Οι παθήσεις των ενδοκράνιων αγγείων αποτελούν μία ετερογενή ομάδα, η οποία απαρτίζεται από κλινικά και ιστοπαθολογικά διαφορετικές μεταξύ τους παθήσεις, ωστόσο με συχνά όμοια απεικονιστικά χαρακτηριστικά, τα οποία δυσχεραίνουν τη διαφοροδιάγνωσή τους. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει οντότητες, όπως, το σύνδρομο αναστρέψιμης αγγειοσύσπασης (RCVS), ο ενδοκράνιος διαχωρισμός, το σύνδρομο και η νόσος Moya Moya και οι αγγειίτιδες του ΚΝΣ. Η απεικονιστική διερεύνηση των παθήσεων αυτών αποτελεί πρόκληση, καθώς βασίζεται κλασσικά στην CT και στην ψηφιακή αγγειογραφία, μέθοδοι οι οποίες αναδεικνύουν κυρίως την παθολογία του αγγειακού αυλού, ενώ συχνά στην κλινική πράξη οι διαγνωστικές αυτές εξετάσεις χρήζει να συμπληρωθούν με τη λήψη ENY ή ακόμα και βιοψίας (132, 133).

2. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑΣ ΚΝΣ ΑΠΟ ΆΛΛΕΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΕΣ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ αποτελεί νόσο με ποικίλους αιτιοπαθολογικούς παράγοντες, Η ΚΝΣ αγγειίτιδα μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμούς αυτοανοσίας, λοιμώδεις παράγοντες, αντίδραση σε φαρμακευτική αγωγή, σε συστηματική αγγειίτιδα, ενώ συχνά ο ακριβής αιτιολογικός παράγοντας δεν ανευρίσκεται στην κλινική πράξη (133). Η κλασσική απεικονιστική διερεύνηση της αγγειίτιδας βασίζεται στη CTA ακολουθούμενη από DSA οι οποίες είναι συχνά αρνητικές ενώ επί θετικών ευρημάτων συχνά αναδεικνύεται πολυεστιακή στένωση του αυλού των ενδοκράνιων αρτηριών η οποία αποτελεί ένα μη ειδικό εύρημα. Σύμφωνα με μελέτες γύρω από το συγκεκριμένο αντικείμενο, η ευαισθησία της DSA στην ανίχνευση αλλοιώσεων στα πλαίσια αγγειίτιδας του ΚΝΣ κυμαίνεται μεταξύ 27% και 90% (134, 135) και η ειδικότητά της είναι χαμηλή,

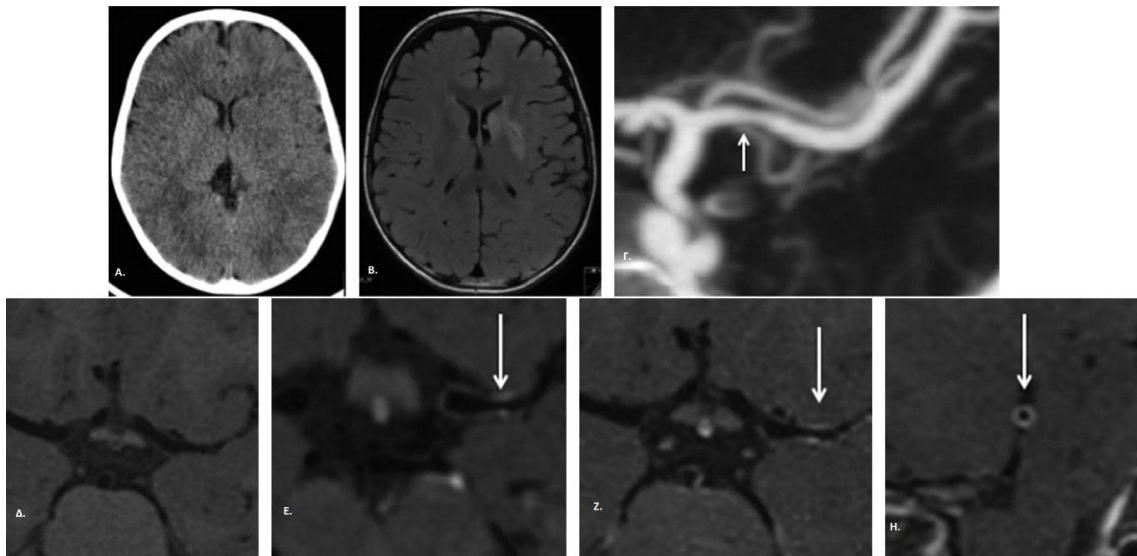
περίπου της τάξεως του 30% (133). Συγκεκριμένα, η ευαισθησία της DSA στην ανίχνευση αλλοιώσεων των ενδοκράνιων αγγείων, σε περιπτώσεις λεμφοκυτταρικής ή κοκκιωματώδους αγγειίτιδας ΚΝΣ, είναι εξαιρετικά χαμηλή (136). Όπως έχει προαναφερθεί, η διερεύνηση της νόσου πέραν των κλινικοεργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, συχνά απαιτεί και τη λήψη βιοψίας, η οποία δυστυχώς έχει, επίσης, χαμηλή ευαισθησία περίπου της τάξεως του 50% (137).

Τα ανωτέρω, καταδεικνύουν τη σημασία τεχνικών, όπως το VWI, στην ανάδειξη αλλοιώσεων στα πλαίσια αγγειίτιδας ΚΝΣ και στη διαφορική διάγνωση της πάθησης αυτής από άλλες ενδοκράνιες αγγειοπάθειες. Μελέτες με τη χρήση VWI έχουν αναδείξει τα βασικά χαρακτηριστικά της αγγειίτιδας ΚΝΣ. Αυτά συνίστανται στην ίση ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες, περίπου ίσης με την ένταση σήματος της φαιάς ουσίας, (104) καθώς και πολυεστιακή, συγκεντρική πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (138-140).

Ακόμα, τα απεικονιστικά ευρήματα της αγγειίτιδας ΚΝΣ περιλαμβάνουν την ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος, η οποία είναι ομοιογενής, συγκεντρική και διάχυτη. Η σκιαγραφική ενίσχυση, σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν περιορίζεται στο αγγειακό τοίχωμα, αλλά παρατηρείται και στους περιαγγειακούς ιστούς. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν παρατηρείται στην ψηφιακή αγγειογραφία και πιθανόν αντιπροσωπεύει επέκταση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων σε μικρά αγγεία και στους περιαγγειακούς ιστούς (141, 142). Τα ευρήματα αυτά παρουσιάζονται στην **Εικόνα 11**.

Η σημασία της έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες, αναδεικνύεται σε μελέτη των οι Mossa-Basha και συν. (104) οι οποίοι εφάρμοσαν VWI απεικόνιση σε ασθενείς με ενδοκράνιες αγγειοπάθειες υπό διερεύνηση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την διαφοροδιάγνωση αθηρωμάτωσης, αγγειίτιδας και RCVS. Σε περιπτώσεις που η αθηρωματική νόσος εμφανιζόταν με συγκεντρική πάχυνση τοιχώματος, η παρουσία αυξημένης έντασης T2 οδηγούσε προς τη διάγνωση αθηρωματικής πλάκας, ενώ η απουσία αυξημένης έντασης T2 οδηγούσε προς τη κατεύθυνση αγγειίτιδας και RCVS. Οι δύο αυτές παθήσεις διαφοροποιούνταν περαιτέρω λόγω της απουσίας σκιαγραφικής ενίσχυσης στις περιπτώσεις RCVS. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα αναλυθούν περαιτέρω στη συζήτηση των εφαρμογών VWI στην κλινική πράξη. Στην **Εικόνα 12**

παρουσιάζεται ένα παράδειγμα εφαρμογής της απεικόνισης VWI στη διαφορική διάγνωση αγγειίτιδας και αθηροσκλήρυνσης.

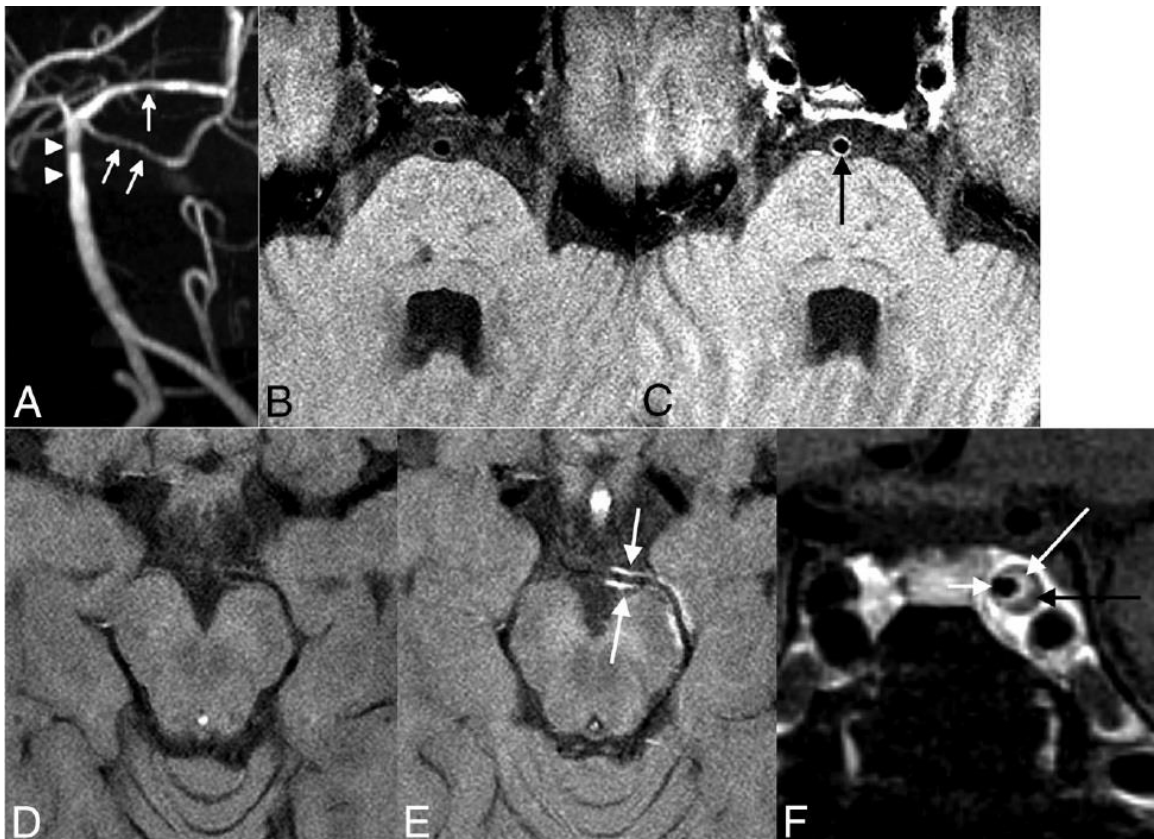


Εικόνα 11. Εικόνες από απεικονιστική διερεύνηση παιδιατρικού ασθενή 3 ετών, με δεξιά ημιπάρεση και πρόσφατη λοίμωξη με ιό έρπητα ζωστήρα (varicella zoster virus – VZV). Στην πάνω σειρά εικόνων, φαίνεται απλή ΑΤ (α) με απώλεια διαφοροποίησης της φαιάς – λευκής ουσίας στα βασικά γάγγλια αριστερά, εύρημα το οποίο παρουσιάζεται ως αυξημένη ένταση σήματος T2 στην ΜΤ (Β). Η CTA που ακολούθησε (Γ) ανέδειξε στένωση του <1 τμήματος της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

Η κάτω σειρά εικόνων παρουσιάζει ακολουθίες VWI (T1 CUBE 3D ακολουθία) προ (Δ) και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού σε εγκάρσιο (Ε,Ζ) και οβελιαίο (Η) επίπεδο). Όπως φαίνεται στις Ε-Η και υποσημαίνεται με βέλος, η αρτηρία παρουσιάζει συγκεντρική, επιμήκη πάχυνση και ενίσχυση του τοιχώματος, χωρίς ενδείξεις υψηλού T1 σήματος προ σκιαγραφικού (κάτι το οποίο θα εισήγαγε στη ΔΔ το διαχωρισμό του αγγείου λόγω της παρουσίας μεθαιμοσφαιρίνης). Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι συμβατά με αγγειίτιδα ΚΝΣ.

Οι τεχνικές VWI πιθανόν να έχουν ένα σημαντικό ρόλο στη διερεύνηση της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με αγγειίτιδα του ΚΝΣ. Μελέτες με απεικόνιση του τοιχώματος των εξωκράνιων αγγείων καταδεικνύουν την πιθανή χρησιμότητα των συγκεκριμένων πρωτοκόλλων και την επέκτάσή τους στη διερεύνηση της ενδοκράνιου αγγειίτιδας. Συγκεκριμένα, πρόσφατη μελέτη σε 24 ασθενείς με αρτηρίτιδα Takayasu, περιγράφει τη συσχέτιση της αυξημένης έντασης σήματος του αγγειακού τοιχώματος στις T2 ακολουθίες (το οποίο πιθανόν αντιπροσωπεύει οίδημα εντός του τοιχώματος) σε 94% των ασθενών με κλινικά ενεργό νόσο, εύρημα το οποίο περιγράφηκε μόνο σε 56% των

ασθενών χωρίς ενεργά κλινική νόσο (143). Το εύρημα αυτό, αναδεικνύει την υψηλή συχνότητα τοιχωματικού οιδήματος σε ασθενείς με αρτηρίτιδα Takayasu, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς κλινικές ενδείξεις ενεργότητας της νόσου, κάτι το οποίο πιθανόν να σχετίζεται με την υψηλή ευαισθησία της μεθόδου και όχι με τη χαμηλή ειδικότητα του ευρήματος. Πρόσφατη μελέτη από τους Kerr και συν. (144) περιέγραψε ιστοπαθολογικά ευρήματα συμβατά με ενεργό αγγειίτιδα στο 44% των ασθενών με αρτηρίτιδα Takayasu, οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κλινικές ενδείξεις ενεργότητας της νόσου.



Εικόνα 12. Εικόνες στις οποίες φαίνεται η συμβολή του VWI στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αγγειίτιδας και αθηρωματικής πλάκας.

Εικόνα VW-MR ασθενούς με πολλαπλά έμφρακτα στη γέφυρα, στον οποίο τα ευρήματα της ψηφιακής αγγειογραφίας ήταν μη συμπερασματικά ως προς την τελική διάγνωση. Η MR αγγειογραφία (A) αναδεικνύει ήπια στένωση κατά τόπους στην πορεία της βασικής αρτηρίας (κεφαλές βελών), της αριστερής άνω παρεγκεφαλιδικής και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (βέλη). Στις εγκάρσιες T1 ακολουθίες προ (B και μετά (C) τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναδεικνύεται ομοιογενής, συγκεντρική ενίσχυση του τοιχώματος της βασικής αρτηρίας. Παρόμοια χαρακτηριστικά παρουσιάζει η αριστερή

οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (D, E). Τα ευρήματα αυτά ήταν συμβατά με την τελικά επιβεβαιωμένη διάγνωση αγγειίτιδας ΚΝΣ.

Στην εικόνα F, παρατηρούμε μία στεφανιαία τομή αγγείου σε άλλο ασθενή με ευρήματα χαρακτηριστικά αθηρωματικής πλάκας όπως αυτή παρατηρείται σε VW-MR. Παρατηρούμε την παρουσία έκκεντρης πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος, με μία ινώδη κάψα επί τα εντός η οποία ενισχύεται μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (μακρύ λευκό βέλος) και ένα μη ενισχυόμενο τμήμα επι τα εκτός (μαύρο βέλος). Με το βραχύ λευκό βέλος καταδεικνύεται ο αρτηριακός αυλός. Εικόνα από εργασία των Mandell και συν. (97).

Ακόμα, χρήζει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή της μεθόδου στην παρακολούθηση της πορείας νόσου της αγγειίτιδας των ενδοκράνιων αγγείων και της ανταπόκρισης στη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή, αποτελεί το αντικείμενο σύγχρονων μελετών, οι οποίες αναφέρουν ότι η σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος των αγγείων πιθανόν αποτελεί ένα σημαντικό εύρημα συσχετιζόμενο με την ενεργότητα της νόσου. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μείωση της παρατηρούμενης ενίσχυσης του τοιχώματος μετά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (145), ενώ σε μελέτες στα εξωκράνια αγγεία αναφέρεται ότι η ευαισθησία της απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος στη διάγνωση της κροταφικής αρτηρίτιδας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι απεικονίστηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 2 ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή (146).

Πέραν της παρακολούθησης της ανταπόκρισης της φαρμακευτικής αγωγής, η απεικόνιση με VWI πιθανόν να αποδεικτεί σημαντική στην καθοδήγηση της θέσης λήψης βιοψίας προς τη διάγνωση αγγειίτιδας ΚΝΣ, όπως περιγράφεται σε πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα (147).

Ωστόσο, χρήζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν κάποια στοιχεία τα οποία πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω και χρήζουν προσοχής κατά τη διερεύνηση και διάγνωση της αγγειίτιδας ΚΝΣ, καθώς ενδέχεται να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρείται μία γραμμοειδής, λεπτή ζώνη περιαγγειακής σκιαγραφικής ενίσχυσης φυσιολογικά, η οποία ωστόσο δεν παρατηρείται σε αγγεία τα οποία διατρέχουν το ENY (148). Ακόμα, σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί θεραπεία με μηχανική θρομβεκτομή λόγω ισχαιμικού ΑΕΕ, παρατηρείται σκιαγραφική ενίσχυση με χαρακτηριστικά όμοια με αυτά της αγγειίτιδας

ΚΝΣ (149). Τα ανωτέρω και η απουσία πολλών καθοριστικών μελετών οι οποίες να επιβεβαιώνουν τα παρατηρούμενα απεικονιστικά ευρήματα με ιστοπαθολογικά δεδομένα, καθιστούν την απεικόνιση VWI ανεπαρκή προς το παρόν για την απεικονιστική διερεύνηση της αγγειίτιδας ΚΝΣ. Ως εκ τούτου, η λήψη ENY ή ακόμα και η λήψη βιοψίας είναι ακόμη απαραίτητα σε πολλές περιπτώσεις για τον καθορισμό της τελικής διάγνωσης.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ

Οι τεχνικές απεικόνισης του αγγειακού αυλού έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του διαχωρισμού ενδοκράνιων αρτηριών, μία οντότητα η οποία, παρότι θεωρείται σχετικά σπάνια, αποτελεί ακόμα ένα σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα ισχαιμικού ΑΕΕ και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, ιδιαίτερα στους νεότερους ασθενείς (150). Ο ενδοκράνιος διαχωρισμός συχνότερα αναπτύσσεται λόγω επέκτασης διαχωρισμού της εξωκράνιου σπονδυλικής αρτηρίας ή και της εξωκράνιου έσω καρωτίδας, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναπτύσσεται ως απομονωμένος ενδοκράνιος διαχωρισμός (97). Ο όρος διαχωρισμός αναφέρεται στην είσοδο αίματος εντός του τοιχώματος του αγγείου, ανάμεσα στους χιτώνες που το απαρτίζουν. Το αίμα δύναται να συγκεντρωθεί ανάμεσα στον έσω χιτώνα και τον έσω ελαστικό υμένα (subintimal) ή ανάμεσα στον έξω και τον μέσο χιτώνα (subadventitial). Η αιτιολογία της πάθησης αυτής παραμένει συχνά άγνωστη, ωστόσο γνωστούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η υπέρταση, η χρήση αντισυλληπτικών, γενετικοί παράγοντες, το τραύμα, ιστορικό ημικρανιών, ενώ αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή φλεγμονωδών νόσων και πιθανών λοιμώξεων (151).

Η διάγνωση της παθολογίας αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς συχνά οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές. Ο διαχωρισμός του έσω χιτώνα μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό ΑΕΕ μέσω της υποαιμάτωσης λόγω μείωσης του αρτηριακού αυλού, της απόφραξης εκφυόμενων από το διαχωρισμένο αγγείο κλάδων και της πρόκλησης θρομβοεμβολικής απόφραξης αρτηριών (152, 153). Ο διαχωρισμός υπό τον έξω χιτώνα συχνά οδηγεί σε υπαραχνοειδή αιμορραγία, ενώ ενδέχεται να οδηγήσει στο σχηματισμό ψευδοανευρυσμάτων τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις αποκτούν μεγάλες διαστάσεις προκαλώντας πιεστικά φαινόμενα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, ιδιαίτερα σοβαρές αν

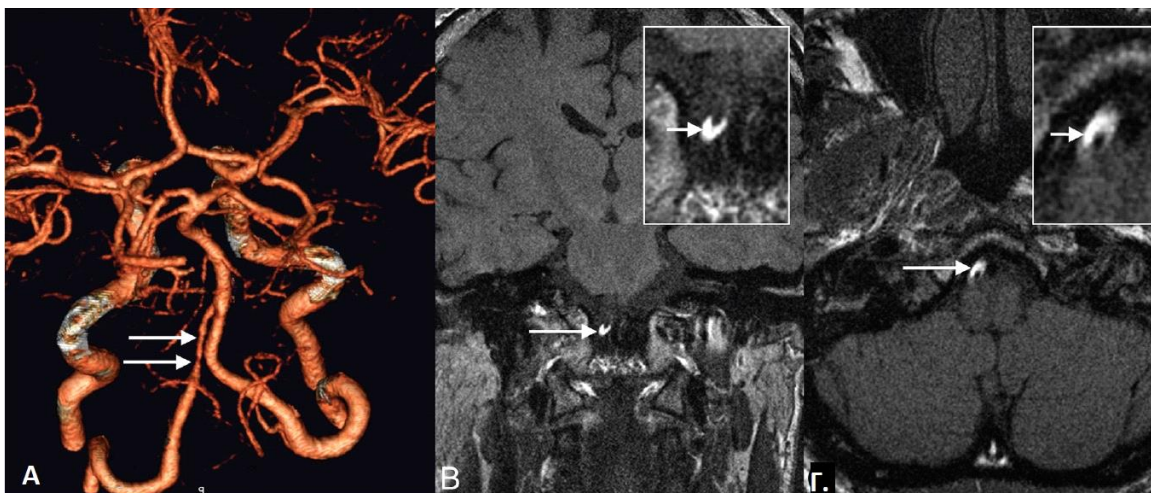
πρόκειται για πίεση του στελέχους, καθώς και στα κρανιακά νεύρα (150).

Από τους δύο τύπους, ο διαχωρισμός υπό τον έσω χιτώνα, αναγνωρίζεται και διαγιγνώσκεται συχνά με απεικονιστικές μεθόδους οι οποίες αναδεικνύουν τον αγγειακό αυλό, όπως οι κλασσικές απεικονιστικές και αγγειογραφικές μέθοδοι (CTA, MR-MRA, DSA). Οι μέθοδοι αυτές αναδεικνύουν μείωση της διαμέτρου του αυλού ή ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα στην περίπτωση διαχωρισμού υπό τον έσω χιτώνα. Ωστόσο, η ευαισθησία των μεθόδων στην ανίχνευση διαχωρισμού υπό τον έξω χιτώνα είναι μειωμένη, καθώς στην περίπτωση αυτή ο αγγειακός αυλός ενδέχεται να διατηρεί τη διάμετρο και τα φυσιολογικά όριά του (154).

Στις περιπτώσεις αυτές, η ανάδειξη της παθολογίας βασίζεται σε λεπτομερή απεικόνιση των χαρακτηριστικών του αγγειακού τοιχώματος. Η συμβατική MT με T1 ακολουθίες με καταστολή του σήματος του λίπους, μπορεί να προσφέρει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες αναδεικνύοντας το θρόμβο εντός του ψευδούς αυλού ή την έκκεντρη ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος σε ορισμένες περιπτώσεις (10).

Ωστόσο, η χρήση τεχνικών VWI με καταστολή του σήματος του αίματος προσφέρει λεπτομερέστερη και υψηλότερης ευαισθησίας απεικονιστική διερεύνηση της συγκεκριμένης παθολογίας (155-157). Χαρακτηριστικά ενδεικτικά διαχωρισμού στις VWI ακολουθίες, αποτελούν έκκεντρη πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος με σήμα αντίστοιχο της εξέλιξης των στοιχείων του αίματος (ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα) (158, 159), ενώ σε διαχωρισμούς του έσω χιτώνα έχει περιγραφεί η ανάδειξη του ψευδούς και του αληθούς αυλού, καθώς και του αποκολλημένου τμήματος του έσω χιτώνα (intimal flap) ως επιμήκη καμπύλη δομή υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες (159).

Μία χαρακτηριστική εικόνα ενδοκράνιου διαχωρισμού, όπως αυτή απεικονίζεται σε εξετάσεις VWI, παρέχεται στην **Εικόνα 13**.



Εικόνα 13. Εικόνα από απεικονιστικές εξετάσεις ασθενούς 57 ετών ο οποίος προσήλθε στα επείγοντα με πονοκέφαλο και αυχεναλγία διάρκειας μιας εβδομάδας. Η (Α) CTA αγγειογραφία παρουσιάζει ομοιογενή στένωση του ενδοκράνιου τμήματος της ΔΕ σπονδυλικής αρτηρίας (Α, βέλη). Ωστόσο τα ευρήματα πιθανόν να θεωρούνταν ως φυσιολογικά λαμβάνοντας υπόψιν το κυμαινόμενο εύρος του ενδοκράνιου τμήματος των σπονδυλικών αρτηριών απουσία παθολογίας. Στις Β και Γ εικ. παρουσιάζονται στεφανιαίες και εγκάρσιες T1 ακολουθίες χωρίς σκιαγραφικό, στις οποίες αναγνωρίζεται μία έκκεντρη αλλοίωση υψηλής έντασης σήματος T1 στο σημείο στένωσης του αυλού, συμβατή με διαχωρισμό του αγγείου. Εικόνα από εργασία των Mandell και συν. (97)

Οι Wang και συν., σε μελέτη 67 ασθενών με ενδείξεις ενδοκράνιου διαχωρισμού ανέδειξαν τον αποκολλημένο έσω χιτώνα σε 17% των ασθενών στις συμβατικές εξετάσεις CTA, MRA και DSA, ενώ η ευαισθησία της απεικονιστικής ανίχνευσης του ευρήματος αυξήθηκε στο 42% των ασθενών με VWI μεθόδους. Η ανίχνευση ενδοτοιχωματικού αιματώματος στις VWI εξετάσεις ήταν δυνατή σε 61% των ασθενών με 83% των ενδοτοιχωματικών αιματωμάτων να παρατηρείται στις T1 ακολουθίες και 59% στις T2. Ακόμα, μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, στο 51% των ασθενών παρατηρήθηκε ενίσχυση του τοιχώματος το οποίο παρουσίαζε εικόνα διαστρωμάτωσης (160).

Η εισαγωγή των 3D ακολουθιών, έχει οδηγήσει σε βελτίωση των πρωτοκόλλων VWI στην ανίχνευση διαχωρισμού, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα ανακατασκευής της εικόνας σε πολλαπλά επίπεδα, την ανίχνευση διαχωρισμού μικρών αγγειακών κλάδων και βελτιωμένη καταστολή του σήματος του αίματος εντός του φυσιολογικού αυλού (161). Η υπεροχή των 3D ακολουθιών, έναντι των 2D spin echo ακολουθιών VWI και

των συμβατικών MT με καταστολή λίπους, έχει αναδειχθεί σε πρόσφατες ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με διαχωρισμό του σπονδυλοβασικού συστήματος, από τους Sakurai και συν και Takano και συν (156, 162).

4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗΣ (REVERSIBLE VASOCONSTRICTION SYNDROME)

Το RCVS σύνδρομο αποτελεί μία πάθηση η οποία προσβάλλει συχνά νεαρούς ασθενείς, συχνότερα γυναίκες, προκαλώντας νευρολογικά συμπτώματα, η παθοφυσιολογία της οποίας βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση. Το βασικό χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί ο αγγειόσπασμος ενδοκράνιων αγγείων, ο οποίος, όπως το όνομα του συνδρόμου υπονοεί, είναι αναστρέψιμος. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία, οίδημα ή αιμορραγία εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, ή ακόμα και υπαραχνοειδή αιμορραγία (151).

Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν αναδείξει τα βασικά χαρακτηριστικά του αγγειακού τοιχώματος στο σύνδρομο αυτό, τα οποία είναι η πάχυνση του τοιχώματος μέχρι και 500% του φυσιολογικού και η μείωση του εύρους του αυλού περίπου κατά 50-60%, λόγω της μείωσης του μήκους των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος (139, 163). Χρήζει να σημειωθεί ότι παρότι οι ιστοπαθολογικές μελέτες είναι περιορισμένες, δεν έχει περιγραφεί παρουσία φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα σε ασθενείς με RCVS (139, 164, 165).

Κλινικά, το σύνδρομο είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από αγγειίτιδα του ΚΝΣ, κάτι το οποίο προσδίδει ιδιαίτερη αξία στις απεικονιστικές μεθόδους διερεύνησης της νόσου. Η σημασία της διαφορικής διάγνωσης έγκειται στη διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο οντοτήτων. Το RCVS σύνδρομο αντιμετωπίζεται με αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ενώ η αγγειίτιδα αντιμετωπίζεται με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (97).

Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι, ακόμα και η ψηφιακή αγγειογραφία, μπορούν να αναδείξουν κυρίως τη μείωση του εύρους του αυλού, ωστόσο έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των αλλοιώσεων του αγγειακού τοιχώματος οι οποίες είναι απαραίτητες για τη ΔΔ. Οι μέθοδοι VWI έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, αναδεικνύοντας έντονη ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος στην αγγειίτιδα ΚΝΣ αλλά όχι στο σύνδρομο RCVS

(104, 138, 139). Οι Dieleman και συν. περιέγραψαν μία περίπτωση RCVS η οποία παρουσίαζε συγκεντρική πάχυνση και ενίσχυση του τοιχώματος προσομοιάζοντας αγγειίτιδα ΚΝΣ, ωστόσο δεν αναφέρονται στην έκταση των αλλοιώσεων αυτών και παρόμοια ευρήματα δεν αναφέρονται σε άλλες μελέτες (166). Ακόμα, παρατηρείται συγκεντρική πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και στις δύο παθήσεις. Τα απεικονιστικά ευρήματα υποχωρούν εντός τριών μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων στις περισσότερες περιπτώσεις RCVS, ενώ δεν υποχωρούν σε πολλές περιπτώσεις αγγειίτιδας του ΚΝΣ (139, 141). Τέλος, η ένταση σήματος του παχυσμένου τοιχώματος στις T2 ακολουθίες έχει προταθεί από ορισμένες μελέτες ως διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό ανάμεσα σε αγγειοπάθειες των ενδοκράνιων αγγείων (104).

Αρκετές μελέτες έχουν βασιστεί στα ανωτέρω χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας μεθόδους VWI, για τη διαφορική διάγνωση RCVS και αγγειίτιδας ΚΝΣ. Οι Obusez και συν., παρατήρησαν συγκεντρική πάχυνση και σκιαγραφική ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος σε ασθενείς με αγγειίτιδα ΚΝΣ, αλλά καθόλου ή ελάχιστη σκιαγραφική ενίσχυση σε ασθενείς με RCVS, η οποία συνοδευόταν από υποχώρηση των απεικονιστικών ευρημάτων σε επαναληπτική απεικόνιση (141). Οι Mandell και συν. ανέδειξαν την προαναφερθείσα, εμμένουσα πολυεστιακή πάχυνση και ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος σε επαναληπτική απεικόνιση ασθενών με αγγειίτιδα ΚΝΣ, αλλά όχι σε ασθενείς με RCVS (139).

5. ΝΟΣΟΣ ΜΟΥΑ ΜΟΥΑ (MMD) ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΟΥΑ ΜΟΥΑ (MMS).

Τόσο η νόσος, όσο και το σύνδρομο Moya Moya σχετίζονται με στένωση και απόφραξη των τελικών έσω καρωτίδων αρτηριών, καθώς και με την ανάπτυξη παράπλευρου αγγειακού δικτύου. Η νόσος Moya Moya εμφανίζεται συχνότερα σε Ιάπωνες ασθενείς, στους οποίους παρουσιάζει διφασική κατανομή με υψηλότερη συχνότητα γύρω στα 5 και γύρω στα 40 έτη. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική στένωση της έσω καρωτίδας και ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου και παρατηρείται αμφοτερόπλευρα, με παρουσία ασύμμετρης ορισμένες φορές κατανομής των αλλοιώσεων. Το σύνδρομο Moya Moya χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των έσω καρωτίδων, η

οποία όμως παρουσιάζεται λόγω ενός αιτιολογικού παράγοντα, όπως η ακτινοβολία, οι φλεγμονώδεις αγγειίτιδες, η αθηρωμάτωση, η νευροϊνωμάτωση 1, η δρεπανοκυτταρική αναιμία καθώς και γενετικά σύνδρομα (167).

Η σημασία διαφορικής διάγνωσης μεταξύ των δύο οντοτήτων έγκειται στη διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Η MMD μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αντιμετωπιστεί χειρουργικά, με αναστόμωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με την έξω καρωτίδα και παράκαμψη του σημείου στένωσης, ενώ το MMS αναλόγως της αιτιολογίας του, μπορεί να προληφθεί ή να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτική αγωγή (110, 167).

Ο ρόλος της απεικόνισης στη διαφορική διάγνωση των δύο οντοτήτων είναι καίριος και οι συμβατικές μέθοδοι, όπως η DSA, παρουσιάζουν όμοια απεικονιστικά ευρήματα τόσο στην MMD όσο και στο MMS. Μελέτες με τη χρήση VWI, ανέδειξαν απουσία πάχυνσης και σκιαγραφικής ενίσχυσης του αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς με MMD (168, 169). Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη από τους Ryoo και συν. ανέφερε διαφορετικά ευρήματα, με συγκεντρική πάχυνση και ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος, αποτελέσματα τα οποία αναμένεται να επανεξεταστούν σε επόμενες μελέτες (158). Η απουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης και πάχυνσης του τοιχώματος σε MMD, είναι συμβατή με ιστοπαθολογικές παρατηρήσεις, οι οποίες αναφέρουν μείωση του πάχους του μέσου χιτώνα και απουσία φλεγμονωδών κυττάρων σε ασθενείς με MMD (170).

Η απουσία τοιχωματικής πάχυνσης και ενίσχυσης έχει προταθεί ως χρήσιμο εύρημα ως προς τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της MMD και του MMS, το οποίο παρουσιάζει χαρακτηριστικά αντίστοιχα με την αιτιολογική νόσο. Σε MMS λόγω αθηρωματικής νόσου, παρατηρείται έκκεντρη πάχυνση και σκιαγραφική ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος, η οποία είτε απουσιάζει είτε είναι περιορισμένη στην MMD (169, 171). Ακόμα, ανάλογα με την αναδιαμόρφωση του αγγείου παρουσία αθηρωματικής νόσου, μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερη διάμετρος του αγγείου σε περιπτώσεις θετικής αναδιαμόρφωσης, σε ασθενείς με αθηρωματικής αιτιολογίας MMS από ότι σε ασθενείς με MMD (171). Σε περιπτώσεις αρνητικής αναδιαμόρφωσης μπορεί να παρατηρηθεί μείωση του εύρους του αγγείου, ωστόσο και σε αυτές τις περιπτώσεις η διαφορική διάγνωση ίσως είναι δυνατή, καθώς στην MMD συχνά τμήμα της MCA δεν παρατηρείται καθόλου (εξαφάνιση της MCA - "vanishing MCA") (172). Σε περιπτώσεις

MMS λόγω αγγειίτιδας του ΚΝΣ, παρατηρείται συγκεντρική, πολυεστιακή ενίσχυση του αγγειακού τοιχώματος (138-140).

6. ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Η υποπλασία ενδοκράνιων αγγείων παρατηρείται συχνότερα στις σπονδυλικές αρτηρίες και στη βασική αρτηρία, και παρουσιάζει συσχέτιση με ισχαιμικά ΑΕΕ (173-175). Η διάγνωση της ενδοκράνιου υποπλασίας με συμβατικές μεθόδους αποτελεί συχνά πρόκληση, καθώς τα απεικονιστικά ευρήματα μπορεί να είναι όμοια με αυτά της στένωσης στα πλαίσια αθηροσκλήρωσης. Η απεικόνιση του αυλού με DSA, προσφέρει κάποια αγγειογραφικά κριτήρια, με βάση τα οποία ως υποπλασία ορίζεται η διάμετρος αυλού $< 2 - 3 \text{ mm}$. Ωστόσο, δεν προσφέρει πληροφορίες σχετικά με το τοίχωμα του αγγείου (175, 176). Η χρήση VWI μπορεί να προσφέρει απαραίτητες πληροφορίες, απεικονίζοντας πάχυνση του τοιχώματος σε περίπτωση αθηροσκλήρυνσης, εύρημα το οποίο απουσιάζει στις περισσότερες περιπτώσεις υποπλασίας (177). Ωστόσο, σε μελέτη τους οι Zhu και συν (175) έδειξαν ότι ένα ποσοστό των ενδοκράνιων αρτηριών με υποπλασία, παρουσίαζε επιπρόσθετα ευρήματα αθηροσκλήρυνσης, εύρημα το οποίο συνάδει με την αυξημένη αθηρωματική νόσο στις υποπλαστικές ενδοκράνιες αρτηρίες (175).

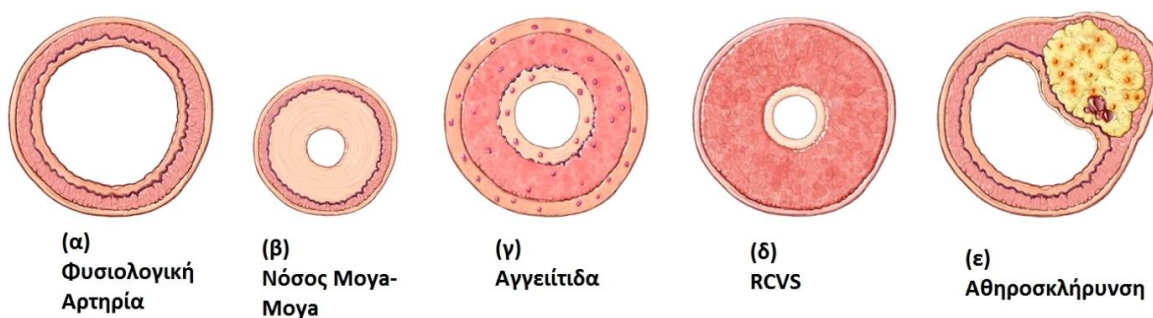
7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω, ένα πλήρες πρωτόκολλο απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με χρήση MT, μπορεί να επιτευχθεί σε χρόνους της τάξεως των 30 λεπτών. Η δικαιολόγηση και η χρήση των πρωτοκόλλων αυτών στην κλινική πράξη απαιτεί την τεκμηρίωση των ευρημάτων της μεθόδου έναντι αυτών των συμβατικών μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού αυλού, οι οποίες είναι και οι καθιερωμένες στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, η διαγνωστική αξία των μεθόδων VWI, έγκειται στη δυνατότητα απόκτησης σημαντικών πληροφοριών, οι οποίες σε συνδυασμό με τα ευρήματα των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων και των κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων, θα προσφέρουν στη διαφορική διάγνωση των ενδοκράνιων αγγειοπαθειών.

Όπως έχει προαναφερθεί, οι κυριότερες αγγειοπάθειες οι οποίες οδηγούν συχνά σε διαφοροδιαγνωστικό "αδιέξοδο" είναι η αθηροσκλήρυνση, το RCVS, η αγγειίτιδα ΚΝΣ και ο ενδοκράνιος διαχωρισμός, ενώ συχνά παρουσιάζονται προκλήσεις στη διαφορική διάγνωση μεταξύ νόσου και συνδρόμου Moya Moya ή μεταξύ των αιτιολογικών παθήσεων συνδρόμου Moya Moya. Συνοπτικά, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των νόσων αυτών όπως παρατηρήθηκαν με μεθόδους VWI, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 2**) και παρουσιάζονται στην **Εικόνα 14**.

Χαρακτηριστικά Αγγειοπαθειών σε VWI					
Χαρακτηριστικά	Αθηροσκλήρωση	Αγγειίτιδα ΚΝΣ	Ενδοκράνιος Διαχωρισμός	RCVS	Νόσος Moya Moya (MMD)
Κατανομή/πρότυπο αλλοιώσεων	Έκκεντρη, σπάνια συγκεντρική	Συγκεντρική ή, σπάνια έκκεντρη	Έκκεντρη, σπάνια συγκεντρική	Συγκεντρική, σπάνια έκκεντρη	Συγκεντρική ή
Σκιαγραφική Ενίσχυση	++	++	±	±	± (οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν σε -)
T1 Αυξημένο Σήμα	-	±	-	+	-
T2 Χαρ/κα	Ετερογενής αυξημένη ένταση σήματος, προσκείμενη στον αυλό του αγγείου (juxtraluminal)	Ίσης έντασης, Ομοιογενής	Διάφορες τιμές έντασης σήματος (Μη ειδικά).	Ίσης έντασης, Ομοιογενής	Μη αξιολογήσιμο
Αναδιαμόρφωση του εξωτερικού τοιχώματος	++	-	+	-	-
Αλληλοεπικάλυψη ευρημάτων	Αγγειίτιδα	RCVS, Αθηροσκλήρωση	Αθηροσκληρώση	Αγγειίτιδα	Αγγειίτιδα
- Απουσία αλλοίωσης, + Ήπια αλλοίωση, ++Πλέον εξεσημασμένη αλλοίωση					

Πίνακας 2. Τροποποιημένος πίνακας από εργασία των Alexander και συν. (151) στον οποίο συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των διαφορετικών ενδοκράνιων αγγειοπαθειών όπως αυτές απεικονίζονται με τις σύγχρονες μεθόδους VWI.



Εικόνα 14. Τροποποιημένο διάγραμμα από εργασία των Lehman και συν (178) στο οποίο παρουσιάζονται οι μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος στις διαφορετικές ενδοκράνιες αγγειοπάθειες. **(α)** Φυσιολογική αρτηρία με έσω χιτώνα, έσω ελαστικό υμένα, μέσο χιτώνα και έξω χιτώνα με ελάχιστα αγγεία των αγγείων. **(β)** Νόσος Moya-Moya στην οποία παρατηρείται ατροφία του μέσου χιτώνα και έντονη υπερτροφία του έσω, με αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου του αγγείου (αρνητική αναδιαμόρφωση). **(γ)** Αγγειίτιδα ΚΝΣ στην οποία αναγνωρίζεται συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και περιοχές καταστροφής των φυσιολογικών τοιχωματικών δομών όπως του έσω ελαστικού υμένα. Ο αρτηριακός αυλός παρουσιάζει στένωση. **(δ)** Σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (RCVS) στο οποίο παρατηρείται πάχυνση του μέσου χιτώνα λόγω σύσπασης των μυϊκών ινών και επακόλουθη στένωση του αρτηριακού αυλού, χωρίς την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων. **(ε)** Αθηρωματική πλάκα στην οποία αναγνωρίζεται έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος με στένωση του αρτηριακού αυλού αλλά ταυτόχρονα αύξηση της εξωτερικής διαμέτρου του αγγείου (βαθμός θετικής αναδιαμόρφωσης). Περιοχή αιμορραγίας αναγνωρίζεται εντός της πλάκας, στην οποία αναγνωρίζονται επίσης φλεγμονώδη κύτταρα. Παρατηρείται επίσης ανάπτυξη αγγείων των αγγείων.

Πρόσφατες μελέτες έχουν επιχειρήσει τη συλλογική διερεύνηση και κατηγοριοποίηση ασθενών με μη ειδικά απεικονιστικά και κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, με τη χρήση VWI. Χρήζει να αναφερθεί, ότι η απουσία παθολογοανατομικής επιβεβαίωσης των προτεινόμενων διαγνώσεων σε πολλές περιπτώσεις, αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα των μελετών αυτών. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες διερεύνησαν τη δυνατότητα κατηγοριοποίησης ασθενών με τη χρήση VWI, σε ομάδες ασθενών οι οποίες πληρούσαν τα κλινικοεργαστηριακά και συμβατικά απεικονιστικά κριτήρια. Αυτή η τακτική ίσως προσφέρει τα καλύτερα δυνατά κριτήρια επιλογής ασθενών και κατηγοριοποίησης των ευρημάτων VWI σε διαφορετικές ενδοκράνιες αγγειοπάθειες

στην κλινική πράξη, καθώς εξετάζει πρακτικά τη δυνατότητα εφαρμογής του VWI σε συνδυασμό με τις παρούσες απεικονιστικές μεθόδους, εξετάζοντας τη συμφωνία των ευρημάτων τους στην κατηγοριοποίηση των ασθενών.

Σε μία από τις πρώτες τέτοιου τύπου μελέτες που δημοσιεύτηκε το 2009, οι Swartz και συν. εξέτασαν αναδρομικά τα απεικονιστικά ευρήματα 37 ασθενών οι οποίοι νοσηλεύθηκαν λόγω νευρολογικής σημειολογίας για τη διάγνωση της οποίας οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα είχαν θεωρηθεί ανεπαρκή, οπότε εφαρμόστηκαν VWI πρωτόκολλα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα ευρήματα στο VWI προσέφεραν πολύτιμες πληροφορίες και έδιναν τη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ αθηροσκληρώσεως (13 ασθενείς) η οποία παρουσίαζε έκκεντρη πάχυνση και ενίσχυση του τοιχώματος, συνδρόμου Moya Moya (2), ενδοκράνιου ανευρύσματος (3), διαχωρισμού ο οποίος παρουσίαζε υψηλή ένταση σήματος ενδεικτική ενδοτοιχωματικού αιματώματος και αγγειίτιδας (3) στην οποία παρατήρησαν συγκεντρική πάχυνση και έντονη σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος (168).

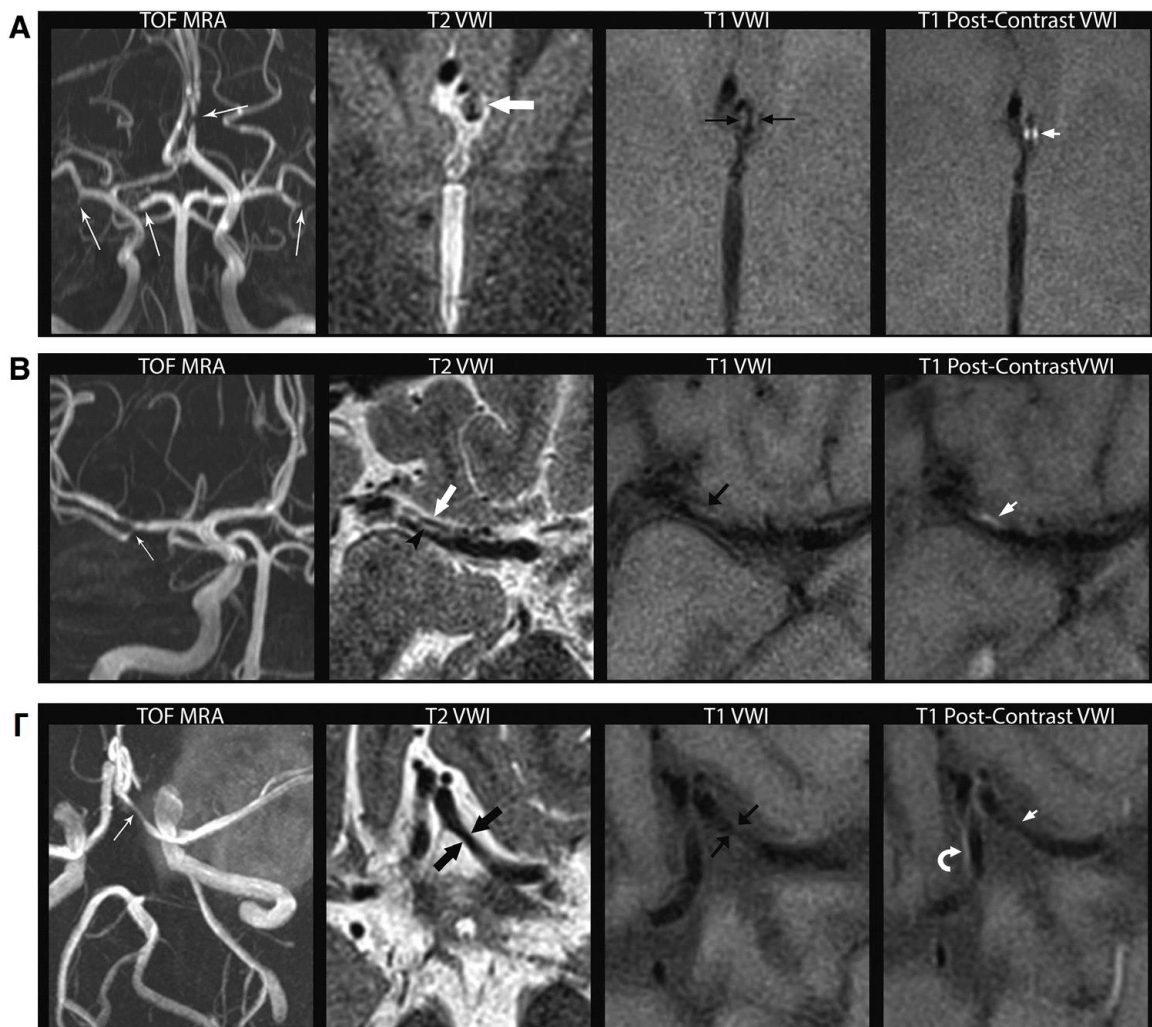
Σε πρόσφατη μελέτη, οι Lee και συν., μελέτησαν τη χρήση VWI έναντι DSA για τη διαλογή ασθενών με ενδοκράνιο αγγειοπάθεια. Η λογική σχεδιασμού της μελέτης βασιζόταν στο ότι σημαντικό πλεονέκτημα του VWI αποτελεί η μη επεμβατική φύση της μεθόδου, κάτι το οποίο πιθανόν θα επιτρέψει τη μείωση των DSA εξετάσεων προς τη διερεύνηση ασθενών με ενδοκράνιο αγγειοπάθεια. Η μελέτη περιλάμβανε 79 ασθενείς εκ των οποίων οι 37 πληρούσαν τα κριτήρια εισδοχής, με σημαντικότερα την παρουσία κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων ενδοκράνιου αγγειοπάθειας και την απεικόνιση με DSA και με VWI εντός ενός μήνα από την εισαγωγή. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά, καθώς τα ευρήματα του VWI παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα ευρήματα της DSA, ενώ η αξιοπιστία μεταξύ διαφορετικών εξεταστών ήταν ίση ή υψηλότερη της DSA. Ακόμα, η συμφωνία μεταξύ διαφορετικών εξεταστών ως προς τη διαγνωστική αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων (δηλαδή της προτεινόμενης απεικονιστικά διάγνωσης), ήταν υψηλότερη στο VWI έναντι της DSA. Όσο αφορά τις μη καθορισμένες διαγνώσεις, οι δύο μέθοδοι δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, με το VWI να παρουσιάζει ελαφρώς λιγότερες περιπτώσεις ακαθόριστης διάγνωσης (179). Οφείλει να σημειωθεί ότι παρά τα

ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης, η απουσία ιστοπαθολογικής επιβεβαίωσης πιθανόν να εισάγει αβεβαιότητα ως προς την πραγματική τελική διάγνωση, θέτοντας τον κίνδυνο επανάληψης "διαγνωστικών σφαλμάτων" του παρελθόντος με μία νέα απεικονιστική μέθοδο.

Την ανωτέρω παρατήρηση επισήμανε πρόσφατη μελέτη, στην οποία οι Sung-Ho και συν., οι οποίοι μελέτησαν 95 ασθενείς με αγγειοπάθεια της MCA ($\geq 50\%$ στένωση ή απόφραξη) κάτω των 55 ετών και με < 1 παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, με σκοπό τη διαφορική διάγνωση της αιτιολογίας της αγγειοπάθειας. Οι προτεινόμενες διαγνώσεις βασίστηκαν στα ευρήματα του VWI (High Resolution – HR- MR) και ως εκ τούτου, οι ερευνητές αναφέρονται στις διαγνώσεις τους ως HR-αθηροσκλήρυνση, HR-MMD, HR- διαχωρισμός και HR- αγγειίτιδα, τονίζοντας έτσι το γεγονός ότι η προτεινόμενη απεικονιστικά διάγνωση δεν είναι επιβεβαιωμένη. Στη μελέτη τους, μόνο 26 εκ των 95 ασθενών (27.4%) παρουσίαζαν ευρήματα αθηροσκλήρυνσης, κάτι το οποίο δίνει έμφαση στην ανάγκη ικανοποιητικής διερεύνησης νέων ασθενών με ενδοκράνιο αγγειοπάθεια και λίγους ή καθόλου παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αθηρωμάτωσης. Οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσίαζαν ευρήματα συμβατά με HR-MMD (29 ασθενείς) , HR- διαχωρισμό (22) και HR αγγειίτιδα (18). Τα ευρήματα του VWI ήταν ταυτόσημα με αυτά της DSA στις περισσότερες περιπτώσεις, κάτι το οποίο επιβεβαιώνει τη χρησιμότητα της μεθόδου. Διαφορές υπήρχαν σε 13 περιπτώσεις, εκ των οποίων 6 ασθενείς με υποθετική διάγνωση αθηροσκλήρυνσης στην DSA αλλά ευρήματα HR-διαχωρισμού στο VWI, 4 με πιθανή MMD ή αθηροσκλήρυνση στην DSA αλλά ευρήματα συμβατά με MMD στο VWI, 2 ασθενείς με πιθανή MMD και 1 ασθενής με πιθανή αθηροσκλήρυνση στην DSA, οι οποίοι είχαν ευρήματα συμβατά με αγγειίτιδα στο VWI. Με τα ευρήματά τους, οι ερευνητές υποστηρίζουν την αξιοπιστία και ίσως υπεροχή των μεθόδων VWI έναντι της DSA για την διαφορική διάγνωση των ενδοκράνιων αγγειοπαθειών νέων ασθενών με μειωμένους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση (180).

Οι Mossa Basha και συν., στην προαναφερθείσα μελέτη τους σε 21 ασθενείς με ενδοκράνιο αγγειοπάθεια συμπέραναν ότι η απεικόνιση VWI μπορεί να συνεισφέρει στη διαφορική διάγνωση ειδικά σε περιπτώσεις όπου τίθεται η πιθανότητα RCVS ή αγγειίτιδας (104). Με την εφαρμογή αυστηρών κλινικών, εργαστηριακών και

απεικονιστικών κριτηρίων (τα οποία περιλάμβαναν την υποχώρηση των ευρημάτων σε DSA για τη διαφοροδιάγνωση RCVS και αγγειίτιδας), κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς ανάλογα με την αποδεκτή διάγνωση χωρίς τη χρήση VWI. Ακολούθως, παρατήρησαν τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας και τα κατηγοριοποίησαν. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η αποκλειστική χρήση T1 ακολουθιών προ και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, 8 περιπτώσεις αθηροσκλήρυνσης, μία περίπτωση αγγειίτιδας και 4 RCVS θα κατηγοριοποιούνταν εσφαλμένα. Η προσθήκη T2 ακολουθιών στην απεικονιστική κατηγοριοποίηση των ασθενών που παρουσίαζαν συγκεντρική και όχι έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος, προσέφερε τη δυνατότητα διαχωρισμού περιπτώσεων αθηροσκλήρυνσης από RCVS και αγγειίτιδα, καθώς η "άτυπη" συγκεντρική αθηροσκληρυντική πλάκα παρουσίαζε αυξημένη ένταση σήματος T2, αλλά απουσία του ευρήματος σε ασθενείς με αγγειίτιδα και RCVS. Η διάγνωση του ευρήματος αυτού παρουσίαζε ικανοποιητική αξιοπιστία μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (inter-reader reliability). Περαιτέρω πληροφορίες προσέφερε η σκιαγραφική ενίσχυση, η οποία ήταν παρούσα στις περιπτώσεις αθηροσκλήρυνσης και αγγειίτιδας αλλά όχι στο RCVS (104, 151). Κάποια από τα σημαντικότερα ευρήματά τους παρουσιάζονται στην **Εικόνα 15**.



Εικόνα 15. Εικόνες από την εργασία των Mossa-Basha και συν. (104). στην οποία παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά ευρήματα VWI της αγγειίτιδας (VS, A) της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης (ICAD, B) και του RCVS (Γ). Κάθε σειρά αποτελείται από εικόνες μίας διαφορετικής ενδοκράνιου αγγειοπάθειας, ενώ από αριστερά προς δεξιά παρουσιάζονται εικόνες TOF MRA, T2 VWI, T1 VWI προ και T1 VWI μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού.

A: Αγγειίτιδα: Στεφανιαία MIP ανασύνθεση TOF αγγειογραφίας MRA (αριστερά) δείχνει πολυεστιακή στένωση του AP A2 τμήματος της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (ACA), των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών (MCA) αμφοτερόπλευρα και του P1 τμήματος της ΔΕ οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (λευκά βέλη). Στις T2 ακολουθίες επικεντρωμένες επί της αλλοίωσης της AP ACA, παρατηρείται συγκεντρική πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος με ομοιογενές σήμα ίσης έντασης (παχύ βέλος). Στις T1 ακολουθίες πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού, παρατηρείται συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος (μαύρα βέλη) και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (Δεξιά εικόνα) αναγνωρίζεται αντίστοιχη, ομοιογενής σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος (βραχύ

βέλος).

B: Αθηρωμάτωση: Στεφανιαία MIP ανασύνθεση TOF MRA αναδεικνύει στένωση του άπω M1 τμήματος της δεξιάς MCA. Στις T2 ακολουθίες, παρτηρείται μία ζώνη αυξημένης έντασης σήματος παρά τον αυλό του αγγείου (μαύρη κεφαλή βέλους) ακολουθούμενη από μία χαμηλής έντασης αλλοίωση (παχύ λευκό βέλος) η οποία αντιστοιχεί στο σημείο στένωσης του αυλού. Στις T1 πρό σκιαγραφικού ακολουθίες αναγνωρίζεται ίσης έντασης, έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος (μαύρο βέλος), η οποία παρουσιάζει ετερογενή σκιαγραφική ενίσχυση μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (βραχύ λευκό βέλος) .

Γ: RCVS: Στεφανιαία MIP TOF MRA στην οποία αναδεικνύονται πολυεστιακές ενδοκράνιες αρτηριακές στενώσεις, με εστιακή στένωση του A1 τμήματος της AP ACA (λευκό βέλος). Εγκάρσια T2 ακολουθία παρουσιάζει το αντίστοιχο τοίχωμα το οποίο φαίνεται ελάχιστα παχυσμένο με ίσης έντασης σήμα T2 (παχιά μαύρα βέλη) στο σημείο της στένωσης. Στις εγκάρσιες T1 ακολουθίες προ σκιαγραφικού παρατηρείται ελάχιστη συγκεντρική τοιχωματική πάχυνση (λεπτά μαύρα βέλη) αντίστοιχα με τη στένωση. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (Δεξιά εικόνα) δεν παρατηρείται σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος (βραχύ λευκό βέλος). Η περιαγγειακή ενίσχυση η οποία παρατηρείται περίξ του αντίστοιχου A1 τμήματος της ΔΕ ACA το οποίο είναι φυσιολογικό, παριστά πιθανότατα ενίσχυση φλεβικού κλάδου και αποτελεί σφάλμα και όχι παθολογικό εύρημα (104).

V. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ο σχεδιασμός των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και των ισχαιμικών ΑΕΕ, βασίζεται σε μεγάλες κλινικές δοκιμές οι οποίες είχαν ως αντικείμενο τη σύγκριση μεταξύ μεθόδων για τη διερεύνηση και θεραπεία της νόσου. Οι κλινικές αυτές δοκιμές βασίζονταν σε μεγάλο βαθμό σε απεικονιστικές μεθόδους για την επιλογή ασθενών. Η εισαγωγή των μεθόδων VWI πιθανόν να προσφέρει στην καλύτερη διαλογή ασθενών και αναμένεται να γίνει εμφανής σε πλέον πρόσφατες μελέτες.

Παραδοσιακά, η διαχείριση των περιστατικών ΑΕΕ, βασίζεται στη χρήση αξονικής τομογραφίας και αξονικής αγγειογραφίας, με μερικά κέντρα αντιμετώπισης εγκεφαλικών (stroke units) να αναφέρουν ότι η χρήση των μεθόδων αυτών επαρκεί ως προς τη διαλογή και λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για την αντιμετώπιση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ (181). Με την εισαγωγή της MT στην απεικόνιση του ισχαιμικού εμφράκτου, μερικά κέντρα βασίζονται στη χρήση MT για την πρόβλεψη της έκτασης του τελικού εμφράκτου (182, 183). Ορισμένα κέντρα αντιμετώπισης ΑΕΕ βασίζονται πλέον στη MT και MT αγγειογραφία προς τη διαλογή και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Οι συμβατικές αυτές τεχνικές απεικόνισης συμπληρώνονται σε ορισμένα κέντρα από μεθόδους απεικόνισης της εγκεφαλικής αιμάτωσης (Perfusion Weighted Imaging) βασιζόμενες είτε σε AT είτε σε MT (184-186).

Για τη λήψη αποφάσεων ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών, παραδοσιακά χρησιμοποιείτο η απεικόνιση αγγειακού αυλού και συγκεκριμένα του αυλού και του βαθμού στένωσης των εξωκράνιων καρωτίδων. Η απεικόνιση της στένωσης βασιζόταν κλασσικά στις CTA, DSA και στην υπερηχογραφική εξέταση (triplex), ενώ αργότερα εισήχθηκε η εφαρμογή της MRA από ορισμένους ερευνητές. Καθοριστικές κλινικές μελέτες όπως η κλινική δοκιμή “North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

Trial” NASCET το 1991 (85) οι οποίες βασίστηκαν στη διερεύνηση της στένωσης των εξωκράνιων καρωτίδων με DSA και duplex, απέδειξαν ότι το εύρος στένωσης της εξωκράνιου έσω καρωτίδας μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο για την απόφαση επεμβατικής, ενδαγγειακής ή μη, αντιμετώπισης. Πρότειναν μάλιστα μία ουδό στένωσης (threshold) για την επεμβατική αντιμετώπιση της εξωκράνιου αθηρωματικής νόσου η οποία ακόμα χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, αυτή του 70-90% στένωσης της εξωκράνιου έσω καρωτίδας και με πρόσθετα κριτήρια αυτή του 50-69% (85).

Οι μελέτες οι οποίες αναφέρονταν στη στένωση των ενδοκράνιων αγγείων, βασίζονταν μέχρι πρόσφατα κυρίως στην εξέταση εκλογής (gold standard) ψηφιακή αγγειογραφία (DSA). Χαρακτηριστικά, κλασσικές, μεγάλες κλινικές δοκιμές όπως η “Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis» WASID Trial (187), βασίστηκαν στην ψηφιακή αγγειογραφία για την επιλογή ασθενών με στένωση των ενδοκράνιων αρτηριών και ανέδειξαν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή στην ομάδα αυτή ασθενών. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή είχε αναιρέσει τη μέχρι τότε αποδεκτή θεραπεία ασθενών με ενδοκράνιο αθηρωμάτωση με βαρφαρίνη και πρότεινε τη χρήση ασπιρίνης στην ομάδα αυτή (187).

Πλέον πρόσφατη μελέτη με αντικείμενο την ενδοκράνιο αθηρωμάτωση, εξέτασε τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με υψηλού βαθμού στένωση των ενδοκράνιων αγγείων. Η κλινική αυτή δοκιμή με το όνομα Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) διερεύνησε την αποδοτικότητα της επεμβατικής αντιμετώπισης της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με τη χρήση ενδοπροθέσεων “Wingspan” (intracranial stenting) έναντι της φαρμακευτικής αγωγής. Για την επιλογή ασθενών η μελέτη χρησιμοποίησε την αγγειογραφικά (DSA) αποδεδειγμένη ενδοκράνιο στένωση της τάξεως του 70-99% (188). Η καθοριστική αυτή μελέτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επεμβατική αντιμετώπιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης υστερεί έναντι της φαρμακευτικής όσο αφορά την επίπτωση επιπλοκών και τη βαρύτητα νόσου μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έχει δεκτεί κριτική με την πάροδο του χρόνου, με πολλούς ερευνητές να υποστηρίζουν ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με τη χρήση stents δεν πρέπει ακόμα να εγκαταληφθεί (189, 190). Η κριτική ανάλυση της μελέτης είναι πέραν του σκοπού αυτής της εργασίας, ωστόσο σημειώνεται ότι τα κύρια αντικρουόμενα κατά τους ερευνητές

σημεία είναι η χρήση μίας συγκεκριμένης συσκευής stent και η επιλογή ασθενών χωρίς τη χρήση κριτηρίων λειτουργικής απεικόνισης (functional imaging) και χωρίς τη διαλογή με βάση το μηχανισμό ισχαιμικού εμφράκτου.

Το τελευταίο, μπορεί να καταδεικνύει και τη χρησιμότητα της εφαρμογής μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος (VWI) σε τέτοιου αντίκτυπου κλινικές δοκιμές, αντί αποκλειστικά της απεικόνισης του αγγειακού αυλού. Συγκεκριμένα σε κριτική μελέτη τους οι Abou-Chebl και συν. αναφέρουν ότι κατά την αντιμετώπιση ισχαιμικών ΑΕΕ οφειλόμενων στον αποκλεισμό διατιτραίνοντων αρτηριών (ένας συνήθης μηχανισμός ο οποίος έχει αναλυθεί ανωτέρω) η χρήση ενδοπροθέσεων μπορεί να έχει τα αντίθετα από τα αναμενόμενα αποτελέσματα, προωθώντας την αθηρωματική πλάκα επί του αγγειακού τοιχώματος και προκαλώντας περαιτέρω αποκλεισμό των εκφυόμενων κλάδων. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή το ποσοστό των «αποτυχημένων» επεμβάσεων θα μπορούσε να μειωθεί μέχρι και κατά 9.4%, εάν προηγείτο αποκλεισμός των ασθενών αυτών από τη μελέτη (190). Η χρήση ενδοπροθέσεων δεν προκαλεί αποκλεισμό των διατιτραίνοντων κλάδων σε υγιή αγγεία και ακόμα, θα μπορούσε η χρήση VWI ανάδειξη της θέσης της αθηρωματικής πλάκας σε σχέση με τη θέση των εκφυόμενων κλάδων (όπως έχει προαναφερθεί πλάκες στο ανώτερο τμήμα της MCA προδιαθέτουν σε απόφραξή τους) να προσφέρει τη δυνατότητα βέλτιστης διαλογής ασθενών (190, 191). Ακόμα, η μελέτη δε φαίνεται να έχει εξετάσει το ενδεχόμενο παράπλευρης κυκλοφορίας στην επιλογή ασθενών, ούτε έχει εισάγει ασθενείς με στένωση < 70%. Αναφέρεται ότι θεωρητικά, η θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου προηγείται συχνά της αρνητικής και παρουσιάζεται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ενδοκράνιο αθηρωματική νόσο, όπως έχει αναλυθεί ανωτέρω. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οδηγεί σε αποκλεισμό ενός μεγάλου ποσοστού ασθενών με συμπτωματική αθηρωματική νόσο, χωρίς εμφανή στένωση πέραν της ουδού της μελέτης κατά απεικόνιση του αγγειακού αυλού. Η ομάδα αυτή ασθενών εφ'όσον εντοπιστεί με VWI, πιθανόν να χρήζει βέλτιστης φαρμακευτικής αντιμετώπισης και παρακολούθησης.

Η εφαρμογή VWI αποτελεί ήδη γεγονός για μεγάλες, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές. Βασισμένη στα ευρήματα της μελέτης SAMMPRIS και με σκοπό να αναδείξει τα χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών με υψηλό κίνδυνο ρήξης (vulnerable plaque), η κλινική δοκιμή «Vessel Wall and Perfusion Imaging in Intracranial

Atherosclerosis» θα αναλύσει τα χαρακτηριστικά VWI ασθενών με συμπτωματική και με ασυμπτωματική αθηρωμάτωση των ενδοκράνιων αγγείων (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02719652) (192). Η μελέτη αυτή εκτελείται σε πολλά κέντρα στην Κίνα σε ένα συνολικό πληθυσμό ~ 300 ασθενών και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Σεπτέμβριο του 2017.

Η πολυκεντρική κλινική δοκιμή «Whole Brain Vessel Wall Imaging in Stroke Patients (WISP): An International Multi-Center Registry (WISP)» αποτελεί μία συνεργασία 12 κέντρων σε ΗΠΑ και Κίνα και βασίζεται στην εφαρμογή μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με MR για τη διερεύνηση της αιτιολογίας του ισχαιμικού εμφράκτου σε ένα πληθυσμό 1000 ασθενών (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02923752) (193). Η μελέτη αναμένεται να υλοποιηθεί εντός του 2018.

Τέλος, αναμένονται τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών για την εφαρμογή VWI στη διάγνωση άλλων ενδοκράνιων αγγειοπαθειών όπως του ενδοκράνιου διαχωρισμού. Η μελέτη «Prospective Observation for Serial Changes of Acute Intracranial Artery Dissection Using High Resolution MRI» αποτελεί μία ακόμα πολυκεντρική μελέτη η οποία διοργανώνεται στην Κίνα και βασίζεται στη χρήση VWI για την ανάδειξη των χαρακτηριστικών του ενδοκράνιου διαχωρισμού και για τον καθορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας της μεθόδου στη διάγνωση της πάθησης αυτής. Αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο του 2017 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02914288.) (194).

Τα ανωτέρω υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των μεθόδων VWI στον ορθότερο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών και στη θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και άλλων ενδοκράνιων αγγειοπαθειών.

VI. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ VWI ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΤΙΩΝ ΉΠΙΑΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑΣ

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των αιτιών άνοιας, περιλαμβάνει την άνοια αγγειακής αιτιολογίας, η οποία συνιστάται από ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη άνοιας και ευθύνεται για ένα μεγάλο ποσοστό ανοϊκών ασθενών σε προχωρημένη ηλικία. Η αθηρωματική νόσος αποτελεί κεντρικό αιτιοπαθολογικό μηχανισμό ανάπτυξης αγγειακού τύπου άνοιας (Vascular Dementia – VAD). Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο παρελθόν στη συσχέτιση της αθηρωμάτωσης με την ανάπτυξη ήπιας νοητικής διαταραχής (Mild cognitive impairment - MCI) και άνοιας. Η ύπαρξη κοινών αιτιολογικών παραγόντων για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και άνοιας, όπως είναι ο διαβήτης και η υπέρταση, αποτελούσαν ενδείξεις για κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς ή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους. Η συσχέτιση της ανάπτυξης άνοιας με τη συστηματική αθηρωμάτωση, καθώς και με τη βαρύτητα ισχαιμικών και μικροϊσχαιμικών εμφράκτων έχει αποδειχτεί (195, 196). Ωστόσο, η διερεύνηση της συσχέτισης της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με την ανάπτυξη άνοιας έχει διερευνηθεί λιγότερο.

Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση «αγγειακού τύπου άνοιας», περιλαμβάνει μία πλειάδα αιτιολογικών παραγόντων οι οποίοι κυμαίνονται από την ανάπτυξη πολλαπλών εγκεφαλικών μέχρι την παρουσία μικροαγγειοπάθειας, αθηρωμάτωσης των ενδοκράνιων αγγείων και αμυλοειδικής αγγειοπάθειας. Επίσης, αξίζει να διευκρινιστεί, ότι η ενδοκράνιος αθηρωμάτωση διαφέρει από την αθηρωμάτωση των μικρών τελικών παρεγχυματικών αρτηριολίων η οποία υπάγεται στην μικροαγγειοπάθεια και καλείται νόσος των «μεγάλων αγγείων» (large vessel intracranial atherosclerosis).

Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν προσφέρει τις πρώτες συσχετίσεις μεταξύ της ανάπτυξης ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και άνοιας. Οι Beach και συν. Σε μελέτη 397 κύκλων του Willis, επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ του φορτίου της αθηρωματικής νόσου στον κύκλο του Willis με το φορτίο αμυλοϊδικών πλακών και ινιδίων, τα οποία χαρακτηρίζουν τη νόσο Alzheimer (18). Μία εκτενής μελέτη σε 1054 δείγματα από ένα

αρχικό πληθυσμό 7472 νεκροψιών, προσέφερε επίσης ενδιαφέροντα αποτελέσματα υπέρ της συσχέτισης ανάπτυξης νόσου του Alzheimer (AD) και ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης. Συγκεκριμένα, η παρουσία παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών της AD όπως οι «νευριτικές πλάκες» (neuritic plaques) παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία και τη βαρύτητα αθηρωματικής νόσου των ενδοκράνιων αρτηριών του κύκλου του Willis. Ακόμα πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν παρουσιάστηκαν στην ανάλυση της συσχέτισης AD με την παρουσία ισχαιμικών ή μικροϊσχαιμικών εμφράκτων, ούτε με την παρουσία μικροϊσχαιμικής αθηρωματικής νόσου. Η συσχέτιση με την αμυλοειδική αγγειοπάθεια εμφανίστηκε επίσης αν και θεωρήθηκε προφανής από τους ερευνητές λόγω της γνωστής συσχέτισης της παρουσίας β-αμυλοειδούς στα αγγεία σε προχωρημένη ηλικία και σε ασθενείς με AD (197)

Οι πρώτες μελέτες οι οποίες εξέτασαν τη συσχέτιση της απεικονιστικά διαγνωσθείσας ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και άνοιας, χρησιμοποίησαν παλαιότερες μεθόδους απεικόνισης των ενδοκράνιων αγγείων όπως η CTA και συμβατικές MR εξετάσεις. Οι Bos και συν., σε μελέτη τους η οποία περιλάμβανε 2364 ασθενείς, εξέτασαν τη συσχέτιση των επασβεστώσεων στην εξωκράνιο κυκλοφορία και στις ενδοκράνιες καρωτίδες, με την ανάπτυξη άνοιας κατά την περίοδο παρακολούθησης η οποία διήρκησε 6 έτη. Οι ερευνητές κατέληξαν σε θετική συσχέτιση της παρουσίας επασβεστωμένων αθηρωματικών πλακών στη σηραγγώδη μοίρα των έσω καρωτίδων, κάτι το οποίο ίσχυε επίσης για τις εξωκράνιες καρωτίδες αλλά παραδόξως όχι για τις στεφανιαίες αρτηρίες (198). Οι De Silva και συν, σε μελέτη η οποία περιλάμβανε 103 ασθενείς Ασιατικής καταγωγής με άνοια είτε αγγειακού τύπου είτε AD, ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση αθηρωματικής νόσου της ενδοκράνιου κυκλοφορίας σε όλους τους ανοϊκούς ασθενείς, προτείνοντας την αιτιοπαθολογική συσχέτιση των δύο οντοτήτων. Ωστόσο οφείλει να σημειωθεί ότι στη μελέτη τους οι ερευνητές χρησιμοποίησαν δεδομένα από TOF – MRA αγγειογραφίες, ορίζοντας τους ασθενείς με σημαντική αθηρωματική νόσο ως αυτούς στους οποίους με βάση την TOF – MRA παρουσιαζόταν > 50% στένωση σε κύριο ενδοκράνιο αγγείο (199). Η μεθοδολογία της μελέτης πιθανόν να επιτρέπει την εισαγωγή σφαλμάτων, καθώς η TOF δεν αποτελεί αξιόπιστη εξέταση ποσοτικοποίησης της στένωσης του αγγειακού αυλού (200). Σε μία παρόμοια μελέτη, οι Zhu και συν, εξέτασαν τη συσχέτιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με την πρόοδο

νόσου από ήπια γνωσιακή διαταραχή σε άνοια. Χρησιμοποίησαν ένα πληθυσμό 423 ασθενών με ήπια γνωσιακή διαταραχή τους οποίους εξέτασαν με CTA και κατηγοριοποίησαν ως προς το βαθμό στένωσης των ενδοκράνιων αγγείων σε ήπια, μέτρια και σοβαρή στένωση / ενδοκράνιο αθηρωμάτωση. Τους ασθενείς αυτούς παρακολούθησαν για 4 έτη μετά το πέρας των οποίων τους επανεξέτασαν. Οι ερευνητές στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προόδου της ήπιας γνωσιακής διαταραχής σε άνοια αναλόγως της σοβαρότητας των παρατηρούμενων ενδοκράνιων στενώσεων. Ασθενείς με μέτρια και σοβαρή αθηρωματική νόσο παρουσίασαν ταχύτερη μετάπτωση σε πλήρη άνοια, κάτι το οποίο αναδεικνύει πιθανές αιτιοπαθολογικές συσχετίσεις (201).

Οι ανωτέρω μελέτες αναδεικνύουν τον πιθανό σύνδεσμο μεταξύ της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και της ανάπτυξης άνοιας, ωστόσο βασίζονται σε συμβατικές μεθόδους που επιτρέπουν την μερική εκτίμηση και χαρακτηρισμό της αθηρωματικής νόσου, κυρίως μέσω της μέτρησης της στένωσης του αρτηριακού αυλού. Όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω, η μέθοδος αυτή δεν επιτρέπει τον εντοπισμό αθηρωμάτωσης σε περιπτώσεις θετικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου και πιθανόν να οδηγεί στην εισαγωγή σφαλμάτων. Η εισαγωγή των μεθόδων VWI, πιθανόν να ανοίξει νέους ορίζοντες στην κατανόηση της πραγματικής επίπτωσης και ίσως των διαφορετικών υποτύπων αγγειακού τύπου άνοιας. Σε μία πολύ πρόσφατη διατμηματική (cross – sectional) μελέτη, η οποία βασίζεται στον πληθυσμό της μελέτης ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), οι ερευνητές χρησιμοποίησαν σύγχρονες μεθόδους VWI για την ανάδειξη των ασθενών με ενδοκράνιο αγγειακή νόσο. Για τους σκοπούς της μελέτης, 1744 ασθενείς εξετάστηκαν με VWI, τα δεδομένα των οποίων είχαν συλλεχθεί κατά την ARIC, ενώ επίσης εξετάστηκαν για την παρουσία ήπιας νοητικής διαταραχής. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, καθώς όχι μόνο παρουσίασε συσχέτιση της ενδοκράνιου αθηρωματικής νόσου με την παρουσία (και ίσως με την ανάπτυξη) ήπιας νοητικής διαταραχής, αλλά παρουσίασε και αποτελέσματα αναλόγως του επηρεαζόμενου αγγείου. Οι ασθενείς με αθηρωματικές πλάκες και στενώσεις στις ACA, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αυξημένη επίπτωση ήπιας νοητικής διαταραχής και άνοιας, κάτι το οποίο επίσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αθηρωμάτωση της PCA αλλά παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για την ήπια νοητική διαταραχή και όχι για την άνοια. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον αποτελεί το αποτέλεσμα ότι η αθηρωμάτωση της MCA δε

συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ήπιας νοητικής διαταραχής ούτε άνοιας. Τα αποτελέσματα της μελέτης σύμφωνα με τους ερευνητές πάσχουν από το σχεδιασμό της ως διατμηματική, ωστόσο αποδεικνύουν τη συσχέτιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με την ανάπτυξη άνοιας (202). Η τοπογραφική σημασία των αλλοιώσεων πιθανόν εξηγείται από τη σημασία των αρδευόμενων περιοχών στις νοητικές λειτουργίες, με τις ACA να αποτελούν κατεξοχήν σημαντικές αρτηρίες για την άρδευση των μετωπιαίων λοβών και του βασικού πυρήνα του Meynert και τις PCA για την άρδευση των ιπποκάμπων (202, 203).

VII. ΣΦΑΛΜΑΤΑ - ΕΥΡΗΜΑΤΑ «ΠΑΓΙΔΕΣ» (PITFALLS) ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ VWI

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η εισαγωγή των μεθόδων VWI έχει προσφέρει τη δυνατότητα εκτίμησης του αγγειακού τοιχώματος και διαφορικής διάγνωσης ορισμένων εκ των ενδοκράνιων αγγειοπαθειών. Ωστόσο χρήζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν κάποια στοιχεία τα οποία πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω και χρήζουν προσοχής κατά τη διερεύνηση και διάγνωση των ενδοκράνιων αγγειοπαθειών καθώς ενδέχεται να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

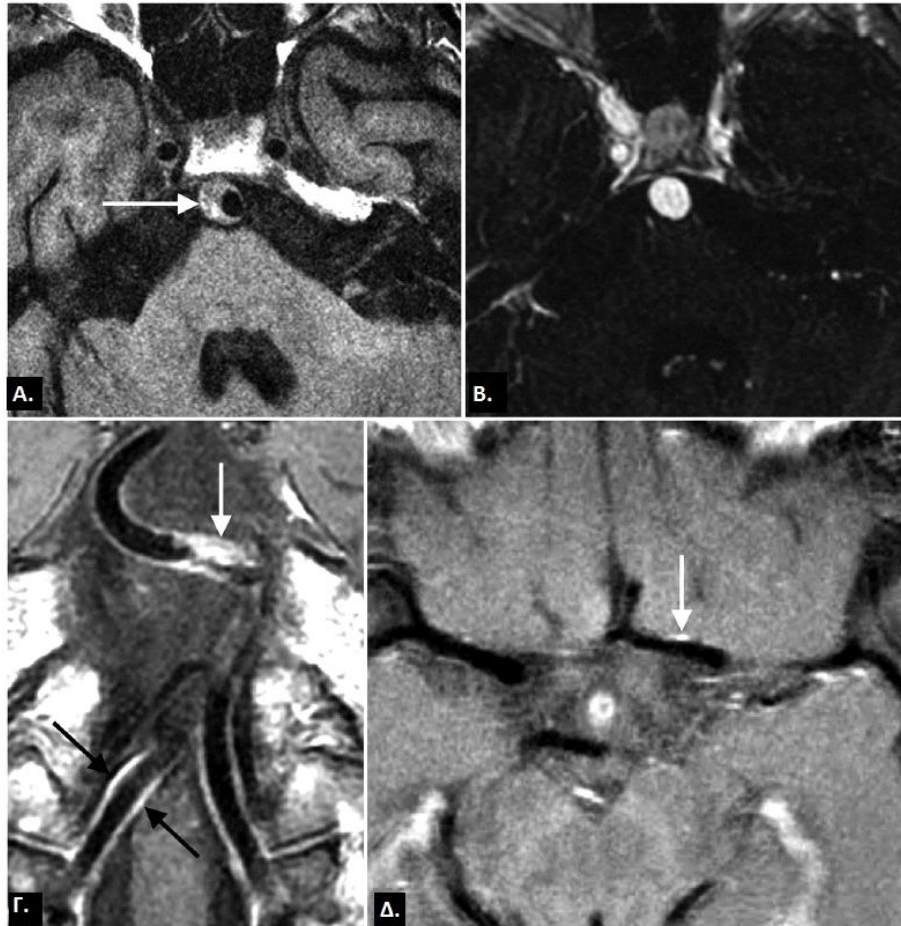
Όπως έχει προαναφερθεί, σε παιδιατρικούς ασθενείς, μπορεί φυσιολογικά να παρατηρηθεί μία γραμμοειδής, λεπτή ζώνη περιαγγειακής σκιαγραφικής ενίσχυσης η οποία ωστόσο δεν παρατηρείται σε αγγεία τα οποία διατρέχουν το ENY (148). Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η ανάπτυξη αγγείων των αγγείων (vasa vasorum) μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση του έξω χιτώνα των ενδοκράνιων αρτηριών, με αποτέλεσμα εικόνες οι οποίες μπορεί να μιμούνται τα χαρακτηριστικά αγγειίτιδας ΚΝΣ.

Η παρουσία διαταραχών ροής, ιδίως αργής ροής, μπορεί να παρεμβληθεί στις τεχνικές καταστολής του σήματος του αίματος και να προκαλέσει αυξημένο σήμα στην περιφέρεια του αγγείου, εικόνα η οποία πιθανόν να μιμείται πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου ή ακόμα και σκιαγραφική ενίσχυση. Παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν στη δημιουργία αυτού του σφάλματος είναι η αργή ή στροβιλώδης ροή εντός ανευρυσμάτων, η αργή ροή εντός διατεταμένων αρτηριακών κλάδων και η ανάδρομη πλήρωση αγγείου μέσω λεπτομηνιγγικών παράπλευρων κλάδων επί εγγύς απόφραξης του (97, 204).

Η σκιαγραφική ενίσχυση φλεβικών κλάδων οι οποίοι πορεύονται εγγύς και παράλληλα με τους υπό διερεύνηση αρτηριακούς, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση παθολογικής ενίσχυσης του αρτηριακού τοιχώματος. Το σφάλμα αυτό μπορεί να αποφευχθεί με προσεκτική παρατήρηση της πορείας των ενισχυόμενων δομών (97). Ακόμα, σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί θεραπεία με μηχανική θρομβεκτομή λόγω ισχαιμικού ΑΕΕ, παρατηρείται σκιαγραφική ενίσχυση με χαρακτηριστικά όμοια με αυτά της αγγειίτιδας ΚΝΣ (149). Το εύρημα αυτό επιβεβαίωσε μελέτη σε 16 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μηχανική θρομβεκτομή και ανέδειξε συγκεντρική πάχυνση

του αγγείου και σκιαγραφική ενίσχυσή του προσομοιάζουσα την εικόνα αρτηρίτιδας ΚΝΣ, εύρημα το οποίο δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με φαρμακευτική αγωγή (149).

Στην **Εικόνα 16** παρουσιάζονται συνοπτικά ορισμένα ευρήματα – παγίδες όπως αυτά παρατηρούνται σε εξετάσεις VWI.



Εικόνα 16. Ευρήματα – παγίδες σε VWI. Οι εικόνες **A** και **B** παρουσιάζουν εγκάρσιες τομές T1 προ (A) και μετά (B) τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η μηννοειδής ανωμαλία υψηλού T1 σήματος στην A προσομοιάζει την εικόνα διαχωρισμού του τοιχώματος του αγγείου και ενδοτοιχωματικού αιματώματος ή αθηρωματικής πλάκας. Ωστόσο, όπως αποδεικνύεται μετά τη χορήγηση γαδολινίου (B) ο αρτηριακός αυλός πληρούται φυσιολογικά, εύρημα το οποίο αποδίδεται σε ψευδές παθολογικό σήμα στην A λόγω αργής ροής εντός της διατεταμένης βασικής αρτηρίας. Στην εικόνα **Γ** παρατηρούμε μία εντοπισμένη πάχυνση του τοιχώματος της βασικής αρτηρίας (λευκό βέλος) συμβατή με αθηρωματική πλάκα. Ωστόσο, παρατηρούμε επίσης ομοιογενή ενίσχυση του τοιχώματος των σπονδυλικών αρτηριών (μαύρα βέλη) προσομοιάζουσα εικόνα αγγειίτιδας. Η διάχυτη αυτή ενίσχυση σε ασθενή προχωρημένης ηλικίας με παράγοντες κινδύνου για

την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, μπορεί να παρατηρηθεί λόγω της ανάπτυξης αγγείων των αγγείων στον έξω χιτώνα των αρτηριών, όπως και στην περίπτωση της εικόνας. Η εικόνα Δ παρουσιάζει μία εγκάρσια T1 μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, στην οποία παρατηρείται η ενίσχυση μίας φυσιολογικής φλέβας διατρέχουσας πλησίον του αρτηριακού τοιχώματος, δίδοντας την ψευδή εντύπωση παθολογικής ενίσχυσής του η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί σε ενισχυόμενη αθηρωματική πλάκα. Εικόνα από εργασία των Mandell και συν. (97).

VIII. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η απεικόνιση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης έχει περάσει από την εκτίμηση της επίπτωσής της στη διάμετρο του αρτηριακού αυλού, στην απεικόνιση των αλλοιώσεων του αγγειακού τοιχώματος. Ωστόσο, οι επιπλοκές της πάθησης οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στη λειτουργική διαταραχή του αγγειακού συστήματος και συγκεκριμένα στην υποαιμάτωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος όπως αυτή προκύπτει στις διάφορες ενδοκράνιες αγγειοπάθειες. Η χρήση λοιπόν των καθιερωμένων μεθόδων αγγειογραφικής απεικόνισης, CTA, DSA και MRA, δεν παύει και πιθανότατα δεν θα πάψει σύντομα να έχει κεντρικό ρόλο στη διερεύνηση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ και ενδοκράνιες αγγειοπάθειες. Τις μεθόδους αυτές έρχονται να συμπληρώσουν ερευνητικά δεδομένα σε πλέον σύγχρονες εφαρμογές λειτουργικής απεικόνισης, οι οποίες υπόσχονται πληρέστερη ανάλυση της ενδοκράνιου κυκλοφορίας και του αντίκτυπου της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης σε αυτή. Συγκεκριμένα, η στένωση του αρτηριακού αυλού, η οποία έχει ήδη αποδεικτεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη απανειλημμένων ισχαιμικών επεισοδίων σε κλινικές μελέτες όπως η WASID (187), δεν επαρκεί στην κατανόηση των ισχαιμικών φαινομένων και του κινδύνου ανάπτυξης ισχαιμικού ΑΕΕ. Η αιμοδυναμική κατά μήκος των αλλοιώσεων εντός του αρτηριακού αυλού, η παρουσία και η επάρκεια του παράπλευρου αγγειακού δικτύου καθώς και η αιμάτωση περιφερικότερα των αρτηριακών στενώσεων αποτελούν σημαντικούς παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ισχαιμίας.

Στην προσπάθεια επαρκούς χαρακτηρισμού της αθηρωματικής πλάκας ως προς τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις της, οι Pijls και συν σε έρευνές τους στο χώρο της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης, εισήγαγαν τον όρο Κλασματική Εφεδρεία Ροής (Fractional Flow Reserve (FFR)) (205). Η FFR, ορίζεται ως ο λόγος της μέγιστης ροής στην περιοχή στένωσης σε σχέση με τη θεωρητική μέγιστη ροή στο αντίστοιχο μη στενωμένο αγγείο,

στην περίπτωση αυτή στεφανιαία αρτηρία. Στην κλινική πράξη, ο υπολογισμός της FFR βασίζεται στο λόγο πίεσης εντός της υπό εξέταση στενωμένης στεφανιαίας αρτηρίας ως προς την πίεση εντός της αορτής, κατά τη διάρκεια ψηφιακής αγγειογραφίας με φαρμακευτικά προκαλούμενη μέγιστη αγγειοδιαστολή (206). Δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές, η DEFER (Deferral Versus Performance of PTCA in Patients Without Documented Ischemia) (207) και η FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) (206), ανέδειξαν την μεγάλη αξία της FFR ως δείκτη καθοδήγησης των ενδαγγειακών επεμβάσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Ακόμα πιο ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μελετών όπως η DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) (208), οι οποίες υπολόγισαν την FFR με μη επεμβατικές μεθόδους. Με χρήση CT αγγειογραφίας και υπολογιστικών μοντέλων οι ερευνητές υπολόγισαν την FFR_{CT} και απέδειξαν την αντίστοιχη χρησιμότητά της στην κλινική πράξη. Τα αποτελέσματά τους επιβεβαιώθηκαν από μετέπειτα μελέτες όπως η NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) (209).

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών και οι εφαρμογές της FFR στην καρδιολογία, έχουν οδηγήσει σε ανάλογες μελέτες στην ενδοκράνιο κυκλοφορία. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη θεσπιστεί μία κοινώς αποδεκτή μέθοδος αναφοράς για τη μέτρηση της FFR στην ενδοκράνιο και εξωκράνιο κυκλοφορία. Κάποιες από τις αναπτυσσόμενες μεθόδους χρησιμοποιούν την ένταση σήματος σε MRA, τον επεμβατικό υπολογισμό της με χρήση καθετήρων και την ανάλυση των δεδομένων CTA με χρήση υπολογιστικών μοντέλων.

2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ FFR ΜΕ ΕΝΤΑΣΗ ΣΗΜΑΤΟΣ ΣΕ TOF – MRA

Η τεχνική της TOF – MRA βασίζεται στην απεικόνιση του σήματος του εισερχόμενου εντός του απεικονιζόμενου τμήματος αίματος, το οποίο σε αντίθεση με τους περιβάλλοντες ιστούς είναι μη κορεσμένο. Το αποτέλεσμα της τεχνικής αυτής είναι μία ενίσχυση του σήματος ανάλογα με τη ροή των κινούμενων στοιχείων του αίματος (flow related enhancement) (210) και θεωρείται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του σήματος της TOF και της ταχύτητας ροής (211).

Σύγχρονες μελέτες έχουν βασιστεί στην TOF – MRA για να αναδείξουν το βαθμό στένωσης των ενδοκράνιων αγγείων. Οι Leng και συν υπολόγισαν το λόγο σήματος (Signal Intensity Ratio) κεντρικά και περιφερικά των σημείων ενδοκράνιου στένωσης σε TOF – MRA. Η θεωρία πίσω από τις μετρήσεις τους ήταν ότι χαμηλότερο σήμα περιφερικότερα της στένωσης πιθανόν να καταδικνύει μειωμένη ταχύτητα ροής και ως εκ τούτου μειωμένη αιμάτωση. Τα αποτελέσματά τους υποστήριξαν τη συσχέτιση του λόγου SIR με παραμέτρους αιμάτωσης σε εξετάσεις αιμάτωσης (CT Perfusion) (212). Περαιτέρω μελέτες απέδειξαν την επαναλειτουργικότητα της μεθόδου και υψηλή συμφωνία μεταξύ μελετητών (interobserver variability) (213).

Μετάπειτα μελέτες εξέτασαν τη συσχέτιση του SIR με την επίπτωση ισχαιμικών εμφράκτων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών. Οι Liebeskind και συν. σε προοπτική μελέτη τους παρακολούθησαν 184 ασθενείς με TIA. Εξέτασαν την παρατηρούμενη ένταση σήματος περιφερικότερα στενώσεων των ενδοκράνιων αρτηριών και την ταξινομήσαν ως καλή (Α), μέτρια (Β) και σημαντικά μειωμένη (C). Οι ερευνητές έδειξαν ότι η χαμηλή ένταση σήματος (κατηγορία C) παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την επίπτωση ισχαιμικού εμφράκτου κατά την περίοδο παρακολούθησης ενός έτους, στη συγκεκριμένη αρτηριακή κατανομή της παρατηρούμενης στένωσης (214). Ανάλογα αποτελέσματα είχε μελέτη η οποία βασίστηκε στα δεδομένα της κλινικής μελέτης SONIA-WASID, στην οποία αποδείχτηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης έντασης σήματος περιφερικότερα ενδοκράνιων στενώσεων ($SIR < 0.9$) και της επίπτωσης επανειλημμένων ισχαιμικών επεισοδίων (215).

Η χρήση της TOF – MRA αποτελεί ένα διαθέσιμο και εύκολα προσβάσιμο εργαλείο στην καθημέραν κλινική πράξη, καθώς αποτελεί μέρος του πρωτοκόλλου ρουτίνας σε πολλά κέντρα αντιμετώπισης εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, χρήζει να σημειωθεί ότι αποτελεί μία υποκειμενική μέθοδο εκτίμησης της ενδοκράνιου κυκλοφορίας και επηρεάζεται από τον τύπο μηχανήματος και το πρωτόκολλο εξέτασης, ενώ μπορεί να εμπεριέχει σφάλματα. Πιθανόν όμως με περαιτέρω επικύρωση των αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων μελετών, να μπορεί να αποτελέσει ένα εργαλείο ποιοτικής εκτίμησης των ενδοκράνιων στενώσεων στην κλινική πράξη.

3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (QUANTITATIVE MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY - QMRA)

Η μαγνητική αγγειογραφία έχει εφαρμοστεί στη μελέτη πέραν των ποιοτικών και των ποσοτικών της αιματικής ροής στην ενδοκράνιο κυκλοφορία. Ο συνδυασμός δύο τεχνικών μαγνητικής αγγειογραφίας, συγκεκριμένα της TOF – MRA και της μαγνητικής αγγειογραφίας αντίθεσης φάσης (Phase Contrast – PC MRA) έχει επιτρέψει την επιβεβαιωμένη λήψη μετρήσεων της αιματικής ροής (216) και έχει εφαρμοστεί και στη μελέτη της ενδοκράνιου κυκλοφορίας (217, 218). Η μέθοδος βασίζεται στη 3D απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων με TOF MRA και στη συνέχεια στη λήψη παραμέτρων ροής με την εφαρμογή PC-MR σε επίπεδο κάθετο στον επιμήκη άξονα επιλεγμένων αγγείων όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**.

Η εφαρμογή της μεθόδου σε μελέτη 50 ασθενών με συμπτωματική στένωση του σπονδυλοβασικού συστήματος, ανέδειξε ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσίαζε μειωμένη ροή (<20% του αναμενόμενου για την οπίσθια κυκλοφορία) με βάση τα δεδομένα της QMRA. Το εύρημα αυτό παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επίπτωση νέου ισχαιμικού επεισοδίου κατά την περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών (218).



Εικόνα 1. Τρισδιάστατη απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων όπως αυτά επανασχεδιάστηκαν με βάση τα δεδομένα TOF – MRA. Στις εικόνες φαίνονται τα επίπεδα (γραμμή κάθετη στον επιμήκη άξονα του αγγείου) καθορισμού της PC – MRA για τη λήψη δεδομένων ροής. Το βέλος αναδεικνύει την κατεύθυνση ροής στη βασική αρτηρία (A) και στις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (B). Τροποποιημένη εικόνα από εργασία των Amin-Hanjani και συν. (219).

Μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη, η VERITAS study έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν δεδομένα από εξετάσεις QMRA σε 72 ασθενείς με στένωση του σπονδυλοβασικού συστήματος. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν την υψηλή συσχέτισης της μειωμένης ροής σύμφωνα με τις μετρήσεις QMRA σε 18 εκ των 72 ασθενείς και της επίπτωσης ισχαιμικού επεισοδίου της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας. Οι μετρήσεις QMRA παρουσίαζαν επίσης συσχέτιση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς με απουσία σημαντικά μειωμένης ροής, παρέμεναν ελεύθεροι νόσου (event – free) (217, 220). Με βάση τα αποτελέσματά τους, οι ερευνητές εισηγούνται τη χρησιμότητα της μεθόδου στο χαρακτηρισμό της δυναμικής κυκλοφορίας του σπονδυλοβασικού συστήματος, ενώ σε μετέπειτα μελέτη τους υποστηρίζουν ότι με βάση τα δεδομένα αυτά, η επεμβατική αντιμετώπιση των στενώσεων του σπονδυλοβασικού συστήματος πιθανόν να επανεξεταστεί (221).

Σε μελέτη τους σε ασθενείς με στένωση της πρόσθιας κυκλοφορίας (ICA – MCA), οι Bahr – Hosseini και συν, χρησιμοποίησαν δεδομένα από DSA και QMRA στην πρόσθια κυκλοφορία και συσχέτισαν τις παραμέτρους ροής της QMRA με την παρουσία και το βαθμό παράπλευρου δικτύου στην DSA. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας επαρκούς παράπλευρου δικτύου όπως αυτό αναδείχθηκε στην DSA και υψηλότερης αιματικής ροής στις μετρήσεις QMRA. Οι ερευνητές προτείνουν ότι τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν την πιθανή χρησιμότητα τεχνικών QMRA στην εκτίμηση της εφεδρείας ασθενών με σημαντική ενδοκράνιο στένωση της έσω καρωτίδας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (222).

4. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΡΟΗΣ (ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΡΕΥΣΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ) ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω, μελέτες στις στεφανιαίες αρτηρίες έχουν επιτύχει τον επεμβατικό και μη, υπολογισμό δυναμικών παραμέτρων ροής όπως η FFR με τη χρήση δεδομένων από ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία και αξονική αγγειογραφία (223). Η εισαγωγή των μεθόδων αυτών στη μελέτη της ενδοκράνιου κυκλοφορίας πιθανόν να

προσφέρει νέα δεδομένα στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η υπολογιστική ρευστοδυναμική (Computational Fluid Dynamics - CFD) κλασικά περιλαμβάνει τρία βήματα: α) την τρισδιάστατη προσομοίωση του αγγειακού αυλού ή χώρου ροής με βάση την απεικόνιση του αγγείου, β) το σχεδιασμό ενός πλέγματος πάνω στην τρισδιάστατη εικόνα το οποίο θα περιέχει στοιχεία και κορυφές για την εφαρμογή του μοντέλου και τέλος γ) την εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων ανάλυσης της δυναμικής ροής τα οποία βασίζονται στις εξισώσεις Navier – Stokes (224). Τα μοντέλα CFD μπορούν να εφαρμοστούν σε δεδομένα από CTA, MRA και DSA. Συγκεκριμένα, οι Pu και συν προτείνουν ότι η χρήση 3D CTA πιθανόν να είναι η πλέον αξιόπιστη-διαθέσιμη μέθοδος, καθώς προσφέρει χωρική ανάλυση της τάξης των 0.6 mm. Η MRA προσφέρει χωρική ανάλυση 0.6, 0.8 mm αλλά θεωρείται ότι υπερεκτιμά σε ορισμένες περιπτώσεις τη στένωση του αρτηριακού αυλού, ενώ η DSA με την ανώτερη ανάλυση των 0.1 mm μειονεκτεί στο ότι αποτελεί μία επεμβατική μέθοδο (224).

Μία από τις αρχικές εφαρμογές της μεθόδου στην ενδοκράνιο κυκλοφορία αποτελεί η μελέτη των Liebeskind και συν, οι οποίοι χρησιμοποίησαν δεδομένα DSA από τη μελέτη SAMMPRIS για να υπολογίσουν την κλασματική εφεδρεία ροής (FFR). Οι ερευνητές έδειξαν ότι μόνο το 40% των σημαντικών με βάση τον υπολογισμό διαμέτρου (70-99%) στενώσεων, ήταν αιμοδυναμικά σημαντικές ($FFR \leq 0.8$). Η ίδια ομάδα σε πρόσφατη μελέτη ανέλυσαν δεδομένα της στένωσης της MCA προς τον υπολογισμό των αιμοδυναμικών επιπτώσεων στενώσεων οι οποίες με βάση τη μέτρηση διαμέτρου αυλού καθορίζονται ως «σημαντικές» και έδειξαν ότι η πτώση πίεσης εντός του αρτηριακού αυλού συσχετιζόταν μεταξύ άλλων με ανεπάρκεια του παράπλευρου δικτύου (225). Τα αποτελέσματα αυτά, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο των κλινικών μελετών, πιθανόν να έχουν αντίκτυπο στην επικύρωση των αποτελεσμάτων μεγάλων κλινικών δοκιμών όπως η SAMMPRIS, καθώς η επιλογή των προς αντιμετώπιση στενώσεων θα μπορούσε να βασίζεται σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και όχι απλά στη μέτρηση της μείωσης διαμέτρου του αρτηριακού αυλού. Σε μελέτη τους επίσης, οι Leng και συν, αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ της FF_{CT} στην πρώτη εξέταση, και της επίπτωσης ισχαιμικού

επεισοδίου κατά την περίοδο παρακολούθησης (1 έτους) σε 32 ασθενείς με συμπτωματική στένωση ενδοκράνιων αρτηριών (70-99%) (226).

Η παραδοσιακή μέθοδος CFD, προσφέρει τη δυνατότητα υπολογισμού των πιέσεων και παραμέτρων ροής εντός ενός συγκεκριμένου αγγείου, συχνά πέραν του κύκλου του Willis, νεότερες τεχνικές όπως αυτή που προτείνουν οι Pu και συν, περιλαμβάνουν τη ροή εντός του κύκλου του Willis και τη συμμετοχή αναστομωτικών αρτηριών στο συνολικό μοντέλο, προσφέροντας πιο ακριβείς πληροφορίες (224). Οι ερευνητές έδειξαν ότι το νέο αυτό μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον μη επεμβατικό υπολογισμό της κλασματικής πίεσης ροής εγγύς και περιφερικά της στένωσης (Fractional Pressure Ratio) καθώς το εξέτασαν έναντι μετρήσεων με τη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων. Ακόμα, ενδιαφέρον αποτελεί ότι το ποσοστό στένωσης του αρτηριακού αυλού παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση αλλά μη γραμμική, με την τιμή FPR, εύρημα το οποίο αναδεικνύει την αξία της χρήσης τεχνικών αιμοδυναμικού χαρακτηρισμού της ενδοκράνιου κυκλοφορίας έναντι του υπολογισμού της στένωσης του αρτηριακού αυλού. Μία πολυκεντρική μελέτη στην εφαρμογή των μεθόδων CFD στην κλινική πράξη, διοργανώνεται στην Κίνα και πιθανόν να προσφέρει νέα αποτελέσματα σχετικά με τη χρησιμότητα της μεθόδου για τη μελέτη της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης (224).

IX. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η απεικόνιση της συστηματικής, στεφανιαίας και ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης έχει αποτελέσει το αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης στο χώρο της απεικόνισης, λόγω του αντίκτυπου της αθηρωμάτωσης στην παγκόσμια υγεία. Συγκεκριμένα, η ενδοκράνιος αθηρωμάτωση έχει σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες χαρακτηριστεί ως η κυριότερη αιτία ισχαιμικού ΑΕΕ παγκοσμίως, με πλέον αυξημένη επίπτωση στους Ασιατικούς πληθυσμούς. Οι απεικονιστικές μέθοδοι διερεύνησης των ασθενών με ενδοκράνιο αγγειοπάθεια παραδοσιακά βασίζονταν στην απεικόνιση του αρτηριακού αυλού και συχνά περιλάμβαναν μετρήσεις και χαρακτηρισμό της προκαλούμενης στένωσης.

Σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν την ανεπάρκεια των μεθόδων απεικόνισης του αρτηριακού αυλού στον πλήρη χαρακτηρισμό της νόσου και συγκεκριμένα της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης. Η θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου σε αρκετούς ασθενείς οδηγεί σε ψευδώς αρνητικές εξετάσεις, ενώ η μη απεικόνιση της παθολογίας του αγγειακού τοιχώματος μειώνει τη δυνατότητα ανεύρεσης ασταθών αθηρωματικών πλακών και της πρόγνωσης των υψηλού ρίσκου στενώσεων. Ακόμα, η απεικόνιση του αρτηριακού αυλού συχνά ανεπαρκεί όσο αφορά τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφορετικών ενδοκράνιων αγγειοπαθειών.

Η εισαγωγή των μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με μαγνητική τομογραφία (Vessel Wall Imaging), έχει επιτρέψει την απεικόνιση της παθολογίας του αγγειακού τοιχώματος. Οι εφαρμογές των μεθόδων VWI στην ενδοκράνιο αθηρωμάτωση έχουν ήδη παρουσιαστεί σε πολλές σύγχρονες μελέτες και αποτελούν το αντικείμενο σύγχρονων κλινικών δοκιμών. Τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε εξετάσεις VWI έχουν συσχετιστεί με ιστοπαθολογικά ευρήματα και μελέτες στο χώρο υποστηρίζουν τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας και πρόγνωσης του κινδύνου ανάπτυξης ισχαιμικού ΑΕΕ. Ακόμα, κλινικές μελέτες έχουν επιτυχώς χρησιμοποιήσει τη μέθοδο για τη διαφορική διάγνωση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης από άλλες ενδοκράνιες αγγειοπάθειες όπως η αγγειίτιδα ΚΝΣ και το σύνδρομο RCVS. Τέλος, έχει περιγραφεί η επιτυχής εφαρμογή της μεθόδου στην

παρακολούθηση της θεραπείας ενδοκράνιων αγγειοπαθειών όπως η αγγειίτιδα ΚΝΣ, καθώς και στην παρακολούθηση της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης.

Ο συνδυασμός των μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με τις μεθόδους απεικόνισης του αγγειακού αυλού, πιθανόν να επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης και των επιπτώσεών της στην ενδοκράνιο κυκλοφορία και στην πρόκληση ισχαιμικού ΑΕΕ. Τα νέα αυτά δεδομένα, με τη συμβολή των πλέον σύγχρονων μεθόδων απεικόνισης της ενδοκράνιου κυκλοφορίας, πιθανόν να χρησιμοποιηθούν για την επανεξέταση κλινικών δοκιμών όπως η SAMMPRIS και τη βέλτιστη επιλογή ασθενών προς θεραπευτική αντιμετώπιση,.

Στην εργασία αυτή έγινε μία όσο το δυνατό περιεκτικότερη περιγραφή των νέων δεδομένων στο χώρο απεικόνισης της ενδοκράνιου αθηρωμάτωσης με ιδιαίτερη έμφαση στις μεθόδους απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος. Δεν περιλήφθηκαν ωστόσο ενδιαφέρουσες μελέτες σε μεθόδους επιλεκτικής μοριακής απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας καθώς και μελέτες πυρηνικής ιατρικής. Η εφαρμογή των μεθόδων απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος με τη χρήση Μαγνητικής Τομογραφίας φαίνεται να αποτελεί το επίκεντρο των κλινικών μελετών και αναμένεται να επικυρωθεί από πολυκεντρικές μελέτες και κλινικές δοκιμές οι οποίες βρίσκονται υπό εξέλιξη.

Το πεδίο έρευνας στις μεθόδους απεικόνισης της αθηρωμάτωσης συνεχίζει να αναπτύσσεται ραγδαία. Με την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, οι σύγχρονες αυτές μέθοδοι απεικόνισης αναμένεται να καθοδηγήσουν τις νέες εξελίξεις στην κλινική διερεύνηση και παρακολούθηση ασθενών με ενδοκράνιο αθηρωμάτωση και να αποτελέσουν το μέτρο εξέτασης των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπισή της.

X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Organization WH. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization; 2014.
2. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*. 2011;17(11):1410-22.
3. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
4. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*. 2011;12(3):204-12.
5. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vascular medicine*. 1998;3(3):231-9.
6. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, Territo MC, Demer LL, Frank JS, et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 1995;76(9):18C-23C.
7. Feldmann E, Daneault N, Kwan E, Ho K, Pessin M, Langenberg P, et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*. 1990;40(10):1540-.
8. Bogousslavsky J, Barnett H, Fox A, Hachinski V, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1986;17(6):1112-20.
9. Flora GC, Baker A, Loewenson RB, Klassen AC. A comparative study of cerebral atherosclerosis in males and females. *Circulation*. 1968;38(5):859-69.
10. Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, Virmani R, Abdalla WM, Wasserman BA. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging. *Radiology*. 2013;267(3):667-79.
11. Flora G, Baker A, Klassen A. Age and cerebral atherosclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 1968;6(2):357-72.
12. Fisher C, Gore I, Okabe N, White P. ATHEROSCLEROSIS OF THE CAROTID AND VERTEBRAL ARTERIES-EXTRACRANIAL AND INTRACRANIAL. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1965;24(3):455-76.
13. Giertsen J. ATHEROSCLEROSIS IN AN AUTOPSY SERIES. 3. INTER-RELATIONSHIP BETWEEN ATHEROSCLEROSIS IN THE AORTA, THE CORONARY AND THE CEREBRAL ARTERIES. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965;63:391-403.
14. Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*. 2014;130(16):1407-14.
15. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, Parker SL, Patel D. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology*. 1984;34(1):54-.
16. Goto T, Baba T, Ito A, Maekawa K, Koshiji T. Gender differences in stroke risk among the elderly after coronary artery surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(5):1016-22.
17. He C, Yang Z-g, Chu Z-g, Dong Z-h, Shao H, Deng W, et al. Carotid and cerebrovascular disease in symptomatic patients with type 2 diabetes: assessment of prevalence and plaque morphology by dual-source computed tomography angiography. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9(1):91.
18. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta neuropathologica*. 2007;113(1):13-21.
19. Bjurulf P. Atherosclerosis in different parts of the arterial system. *American heart journal*. 1964;68(1):41-50.

20. Bugnicourt J-M, Chillon J-M, Tribouilloy C, Canaple S, Lamy C, Massy ZA, et al. Relation between intracranial artery calcifications and aortic atherosclerosis in ischemic stroke patients. *Journal of neurology*. 2010;257(8):1338-43.
21. Cipolla MJ. Control of cerebral blood flow. 2009.
22. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj B, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation research*. 1983;53(4):502-14.
23. Clarke JA. An X-ray microscopic study of the vasa vasorum of the intracranial arteries. *Anatomy and Embryology*. 1965;124(4):396-400.
24. Connolly Jr ES, Huang J, Goldman JE, Holtzman RN. Immunohistochemical detection of intracranial vasa vasorum: a human autopsy study. *Neurosurgery*. 1996;38(4):789-93.
25. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Yun SW, Ovbiagele B. Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. *Journal of the neurological sciences*. 2009;284(1):40-5.
26. Paterson J, Cornish B. Calcium concentrations in sclerotic cerebral arteries. *Arch Pathol*. 1956;62:177-82.
27. Craig D, Meguro K, Watridge C, Robertson J, Barnett H, Fox A. Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1982;13(6):825-8.
28. Gorelick PB. Distribution of atherosclerotic cerebrovascular lesions. *Stroke*. 1993;24(12):I-16-I-9.
29. Gorelick PB, Mazzone T. Plasma lipids and stroke. *Journal of cardiovascular risk*. 1999;6(4):217-21.
30. Sadoshima S, Kurozumi T, Tanaka K, Ueda K, Takeshita M, Hirota Y, et al. Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis*. 1980;36(1):117-26.
31. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):1041-51.
32. Chen XY, Wong KS, Lam WWM, Zhao H-L, Ng HK. Middle cerebral artery atherosclerosis: histological comparison between plaques associated with and not associated with infarct in a postmortem study. *Cerebrovascular diseases*. 2007;25(1-2):74-80.
33. Labadzhyan A, Csiba L, Narula N, Zhou J, Narula J, Fisher M. Histopathologic evaluation of basilar artery atherosclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307(1):97-9.
34. Takaba M, Endo S, Kurimoto M, Kuwayama N, Nishijima M, Takaku A. Vasa vasorum of the intracranial arteries. *Acta neurochirurgica*. 1998;140(5):411-6.
35. Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. *Journal of neurosurgery*. 1982;56(4):475-81.
36. Liszczak TM, Mc Black PL, Varsos VG, Zervas NT. The microcirculation of cerebral arteries: a morphologic and morphometric examination of the major canine cerebral arteries. *Developmental Dynamics*. 1984;170(2):223-32.
37. Espinosa F, Weir B, Shnitka T. Electron microscopy of simian cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage and after the injection of horseradish peroxidase. *Neurosurgery*. 1986;19(6):935-45.
38. Clower BR, Sullivan DM, Smith RR. Intracranial vessels lack vasa vasorum. *Journal of neurosurgery*. 1984;61(1):44-8.
39. Stehbens WE. Pathology of the cerebral blood vessels: CV Mosby; 1972.
40. Aydin F. Do human intracranial arteries lack vasa vasorum? A comparative immunohistochemical study of intracranial and systemic arteries. *Acta neuropathologica*. 1998;96(1):22-8.

41. Hassler O. Physiological intima cushions in the large cerebral arteries of young individuals. *APMIS*. 1962;55(1):28-30.
42. Baker A. Structure of the small cerebral arteries and their changes with age. *The American journal of pathology*. 1937;13(3):453.
43. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovascular research*. 2007;75(4):649-58.
44. Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovascular research*. 2007;75(4):640-8.
45. Bae H-J, Yoon B-W, Kang D-W, Koo J-S, Lee S-H, Kim K-B, et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovascular diseases*. 2006;21(1-2):112-9.
46. Moreno PR, Purushothaman K-R, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Current molecular medicine*. 2006;6(5):457-77.
47. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. *European journal of neurology*. 2005;12(3):218-22.
48. Pittilo M. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*. 2000;81(4):219-30.
49. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-h, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *Jama*. 1999;281(10):921-6.
50. McCarthy MJ, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London NJ, Bell PR, et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):261-8.
51. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(10):2054-61.
52. Romero JM, Babiarz LS, Forero NP, Murphy EK, Schaefer PW, Gonzalez RG, et al. Arterial wall enhancement overlying carotid plaque on CT angiography correlates with symptoms in patients with high grade stenosis. *Stroke*. 2009;40(5):1894-6.
53. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, Ludden D, Johnson M, Espinosa P, et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke*. 2010;41(1):41-7.
54. Aoki S, Aoki K, Ohsawa S, Nakajima H, Kumagai H, Araki T. Dynamic MR imaging of the carotid wall. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;9(3):420-7.
55. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study 1. *Radiology*. 2006;241(2):459-68.
56. Qiao Y, Etesami M, Astor B, Zeiler S, Trout H, Wasserman B. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(4):755-60.
57. Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami T. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(3):507-14.
58. Kontzialis M, Wasserman BA. Intracranial vessel wall imaging: current applications and clinical implications. *Neurovascular Imaging*. 2016;2(1):4.
59. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH, Cannon RO, Balaban RS, Arai AE. Carotid Artery Atherosclerosis: In Vivo Morphologic Characterization with Gadolinium-enhanced Double-oblique MR Imaging—Initial Results 1. *Radiology*. 2002;223(2):566-73.
60. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection. *Stroke*. 2003;34(1):214-23.
61. Wong KS, Caplan LR, Kim JS. *Stroke Mechanisms. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 40: Karger Publishers; 2016. p. 58-71.

62. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Annals of neurology*. 2002;52(1):74-81.
63. Kim JS, Nah H-W, Park SM, Kim S-K, Cho KH, Lee J, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke. *Stroke*. 2012;43(12):3313-8.
64. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1999;99(14):1780-7.
65. Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T. Mechanisms of cerebral artery thrombosis: a histopathological analysis on eight necropsy cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(1):17-21.
66. Rothwell P, Villagra R, Gibson R, Donders R, Warlow C. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *The Lancet*. 2000;355(9197):19-24.
67. Sitzler M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer H-W, Jäncke L, 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):1231-3.
68. Xu W-H, Li M-L, Niu J-W, Feng F, Jin Z-Y, Gao S. Luminal thrombosis in middle cerebral artery occlusions: a high-resolution MRI study. *Annals of translational medicine*. 2014;2(8).
69. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology*. 1993;43(7):1281-.
70. Kirsch JD, Mathur M, Johnson MH, Gowthaman G, Scoutt LM. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics*. 2013;33(1):E1-E14.
71. Chen H, Hong H, Liu D, Xu G, Wang Y, Zeng J, et al. Lesion patterns and mechanism of cerebral infarction caused by severe atherosclerotic intracranial internal carotid artery stenosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307(1):79-85.
72. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovascular diseases*. 2006;21(3):145-53.
73. Fisher C. A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology*. 1967;17(6):614-7.
74. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1998;50(4):841--a.
75. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 2011;77(24):2104-.
76. Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Archives of Neurology*. 1979;36(2):65-73.
77. Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar artery branches. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1977;40(12):1182-9.
78. Lhermitte F, Gautier J, Derouesne C. Nature of occlusions of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1970;20(1):82-.
79. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39(9):1246-50.
80. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S, Okada K. MRI findings of small subcortical "lacunar-like" infarction resulting from large vessel disease. *Journal of neurology*. 2000;247(4):280-5.
81. Mast H, Thompson JL, Völler H, Mohr J, Marx P. Cardiac sources of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions. *Stroke*. 1994;25(4):776-81.
82. Mok VC, Fan YH, Lam WW, Hui AC, Wong KS. Small subcortical infarct and intracranial large artery disease in Chinese. *Journal of the neurological sciences*. 2003;216(1):55-9.
83. Cho A, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovascular diseases*. 2006;23(1):14-9.

84. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(14):860-5.
85. Collaborators NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N engl j Med*. 1991;1991(325):445-53.
86. Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Hemodynamic compromise as a cause of internal border-zone infarction and cortical neuronal damage in atherosclerotic middle cerebral artery disease. *Stroke*. 2009;40(12):3730-5.
87. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*. 2000;55(4):490-8.
88. Klijn CJ, Kappelle LJ, Algra A, van Gijn J. Outcome in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery or intracranial arterial lesions: a meta-analysis of the role of baseline characteristics and type of antithrombotic treatment. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;12(3):228-34.
89. Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, Prager R, Hennerici M. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology*. 2005;65(6):859-64.
90. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Archives of neurology*. 1998;55(11):1475-82.
91. Sedlaczek O, Caplan L, Hennerici M. Impaired washout—embolism and ischemic stroke: further examples and proof of concept. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;19(6):396-401.
92. Tan M-J, Halsey JH. Lacunar infarction due to middle cerebral artery stenosis. *Stroke*. 1990;21(12):1759-.
93. Ryu C-W, Kwak H-S, Jahng G-H, Lee HN. High-resolution MRI of intracranial atherosclerotic disease. *Neurointervention*. 2014;9(1):9-20.
94. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012;18(6):452-6.
95. De Silva DA, Woon F-P, Lee M-P, Chen CP, Chang H-M, Wong M-C. South Asian Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2592-4.
96. Gorelick PB, Wong KS, Bae H-J, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9.
97. Mandell D, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess C, Hui F, Matouk C, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *American Journal of Neuroradiology*. 2016.
98. Gutierrez J, Elkind MS, Petito C, Chung DY, Dwork AJ, Marshall RS. The contribution of HIV infection to intracranial arterial remodeling: a pilot study. *Neuropathology*. 2013;33(3):256-63.
99. Zhu C, Haraldsson H, Tian B, Meisel K, Ko N, Lawton M, et al. High resolution imaging of the intracranial vessel wall at 3 and 7 T using 3D fast spin echo MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2016;29(3):559-70.
100. Jain KK. Some observations on the anatomy of the middle cerebral artery. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1964;7:134-9.
101. Van Der Kolk A, Zwanenburg J, Denswil N, Vink A, Spliet W, Daemen M, et al. Imaging the intracranial atherosclerotic vessel wall using 7T MRI: initial comparison with histopathology. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(4):694-701.
102. Qiao Y, Steinman DA, Qin Q, Etesami M, Schär M, Astor BC, et al. Intracranial arterial wall imaging using three-dimensional high isotropic resolution black blood MRI at 3.0 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;34(1):22-30.
103. Antiga L, Wasserman B, Steinman D. On the overestimation of early wall thickening at the carotid bulb by black blood MRI, with implications for coronary and vulnerable plaque imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 2008;60(5):1020-8.

104. Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A, Hippe D, Balu N, Becker KJ, et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke*. 2015;46(6):1567-73.
105. Ryu C-W, Jahng G-H, Kim E-J, Choi W-S, Yang D-M. High resolution wall and lumen MRI of the middle cerebral arteries at 3 tesla. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(5):433-42.
106. Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology*. 1991;181(3):655-60.
107. Busse RF, Brau A, Vu A, Michelich CR, Bayram E, Kijowski R, et al. Effects of refocusing flip angle modulation and view ordering in 3D fast spin echo. *Magnetic resonance in medicine*. 2008;60(3):640-9.
108. Zhang Z, Fan Z, Carroll TJ, Chung Y, Weale P, Jerecic R, et al. Three-dimensional T2-weighted MRI of the human femoral arterial vessel wall at 3.0 Tesla. *Investigative radiology*. 2009;44(9):619.
109. Edelman RR, Mattle HP, Wallner B, Bajakian R, Kleefield J, Kent C, et al. Extracranial carotid arteries: evaluation with "black blood" MR angiography. *Radiology*. 1990;177(1):45-50.
110. Alexander AL, Buswell HR, Sun Y, Chapman BE, Tsuruda JS, Parker DL. Intracranial black-blood MR angiography with high-resolution 3D fast spin echo. *Magnetic resonance in medicine*. 1998;40(2):298-310.
111. Fan Z, Zhang Z, Chung YC, Weale P, Zuehlsdorff S, Carr J, et al. Carotid arterial wall MRI at 3T using 3D variable-flip-angle turbo spin-echo (TSE) with flow-sensitive dephasing (FSD). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31(3):645-54.
112. Nagahata S, Nagahata M, Obara M, Kondo R, Minagawa N, Sato S, et al. Wall enhancement of the intracranial aneurysms revealed by magnetic resonance vessel wall imaging using three-dimensional turbo spin-echo sequence with motion-sensitized driven-equilibrium: a sign of ruptured aneurysm? *Clinical neuroradiology*. 2016;26(3):277-83.
113. Salvarani C, Brown RD, Christianson TJ, Huston J, Giannini C, Miller DV, et al. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis Treatment and Course: Analysis of One Hundred Sixty-Three Patients. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(6):1637-45.
114. Pasterkamp G, Wensing PJ, Post MJ, Hillen B, Mali WP, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation*. 1995;91(5):1444-9.
115. Degnan A, Gallagher G, Teng Z, Lu J, Liu Q, Gillard J. MR angiography and imaging for the evaluation of middle cerebral artery atherosclerotic disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(8):1427-35.
116. Majidi S, Sein J, Watanabe M, Hassan A, Van de Moortele P-F, Suri M, et al. Intracranial-derived atherosclerosis assessment: an in vitro comparison between virtual histology by intravascular ultrasonography, 7T MRI, and histopathologic findings. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(12):2259-64.
117. Chung J-W, Kim BJ, Choi BS, Sohn CH, Bae H-J, Yoon B-W, et al. High-resolution magnetic resonance imaging reveals hidden etiologies of symptomatic vertebral arterial lesions. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(2):293-302.
118. Yuan C, Petty C, O'Brien KD, Hatsukami TS, Eary JF, Brown BG. In vitro and in situ magnetic resonance imaging signal features of atherosclerotic plaque-associated lipids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(8):1496-503.
119. LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 1996;94(5):932-8.
120. Xu W-H, Li M-L, Gao S, Ni J, Zhou L-X, Yao M, et al. Plaque distribution of stenotic middle cerebral artery and its clinical relevance. *Stroke*. 2011;42(10):2957-9.
121. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297-303.

122. Shi M-C, Wang S-C, Zhou H-W, Xing Y-Q, Cheng Y-H, Feng J-C, et al. Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study. *Neurological research*. 2012;34(2):153-8.
123. Xu W-H, Li M-L, Gao S, Ni J, Zhou L-X, Yao M, et al. In vivo high-resolution MR imaging of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):507-11.
124. Yang W-Q, Huang B, Liu X-T, Liu H-J, Li P-J, Zhu W-Z. Reproducibility of high-resolution MRI for the middle cerebral artery plaque at 3T. *European journal of radiology*. 2014;83(1):e49-e55.
125. Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, Jin GY. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis. *European journal of radiology*. 2012;81(12):4069-74.
126. Hosseini AA, Kandiyil N, MacSweeney ST, Altaf N, Auer DP. Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke. *Annals of neurology*. 2013;73(6):774-84.
127. Turan TN, Bonilha L, Morgan PS, Adams RJ, Chimowitz MI. Intraplaque hemorrhage in symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Journal of Neuroimaging*. 2011;21(2).
128. Xu WH, Li ML, Gao S, Ni J, Yao M, Zhou LX, et al. Middle cerebral artery intraplaque hemorrhage: prevalence and clinical relevance. *Annals of neurology*. 2012;71(2):195-8.
129. Skarpathiotakis M, Mandell D, Swartz R, Tomlinson G, Mikulis D. Intracranial atherosclerotic plaque enhancement in patients with ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(2):299-304.
130. Qiao Y, Zeiler SR, Mirbagheri S, Leigh R, Urrutia V, Wityk R, et al. Intracranial plaque enhancement in patients with cerebrovascular events on high-spatial-resolution MR images. *Radiology*. 2014;271(2):534-42.
131. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1106-14.
132. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*. 1994;44(7):1221-.
133. Duna G, Calabrese L. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(4):662-7.
134. Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh W. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *American journal of neuroradiology*. 1994;15(2):317-30.
135. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Archives of neurology*. 1993;50(9):925-30.
136. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2011;10(6):561-72.
137. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Archives of neurology*. 2009;66(6):704-9.
138. Küker W, Gaertner S, Nägele T, Dopfer C, Schöning M, Fiehler J, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26(1):23-9.
139. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, Agid R, Willinsky RA, et al. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis. *Stroke*. 2012;43(3):860-2.
140. Pfefferkorn T, Linn J, Habs M, Opherck C, Cyran C, Ottomeyer C, et al. Black blood MRI in suspected large artery primary angiitis of the central nervous system. *Journal of Neuroimaging*. 2013;23(3):379-83.
141. Obusez E, Hui F, Hajj-Ali RA, Cerejo R, Calabrese L, Hammad T, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction

- syndrome and central nervous system vasculitis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(8):1527-32.
142. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni M. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology*. 2001;43(8):599-607.
 143. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(6):1634-42.
 144. Gs K, Hallahan C, Giordano J, Leavitt R, Fauci A, Rottem M. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919-29.
 145. Bley T, Ness T, Warnatz K, Frydrychowicz A, Uhl M, Hennig J, et al. Influence of corticosteroid treatment on MRI findings in giant cell arteritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(9):1541-3.
 146. Hauenstein C, Reinhard M, Geiger J, Markl M, Hetzel A, Treszl A, et al. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2012;51(11):1999-2003.
 147. Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt D, Langer M. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(1):283-7.
 148. Mineyko A, Kirton A, Ng D, Wei X-C. Normal intracranial periarterial enhancement on pediatric brain MR imaging. *Neuroradiology*. 2013;55(9):1161-9.
 149. Power S, Matouk C, Casaubon LK, Silver FL, Krings T, Mikulis DJ, et al. Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(8):2330-4.
 150. Sikkema T, Uyttenboogaart M, Eshghi O, De Keyser J, Brouns R, Dijk J, et al. Intracranial artery dissection. *European journal of neurology*. 2014;21(6):820-6.
 151. Alexander MD, Yuan C, Rutman A, Tirschwell DL, Palagallo G, Gandhi D, et al. High-resolution intracranial vessel wall imaging: imaging beyond the lumen. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;jnnp-2015-312020.
 152. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(1):34-42.
 153. Krings T, Choi I. The many faces of intracranial arterial dissections. *Interventional Neuroradiology*. 2010;16(2):151-60.
 154. Bonkowsky V, Steinbach S, Arnold W. Vertigo and cranial nerve palsy caused by different forms of spontaneous dissections of internal and vertebral arteries. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2002;259(7):365-8.
 155. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, et al. Evaluating middle cerebral artery atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke using magnetic resonance T1-weighted 3-dimensional vessel wall imaging. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(4):706-11.
 156. Takano K, Yamashita S, Takemoto K, Inoue T, Kuwabara Y, Yoshimitsu K. MRI of intracranial vertebral artery dissection: evaluation of intramural haematoma using a black blood, variable-flip-angle 3D turbo spin-echo sequence. *Neuroradiology*. 2013;55(7):845-51.
 157. Naggara O, Touzé E, Marsico R, Leclerc X, Nguyen T, Mas J-L, et al. High-resolution MR imaging of periarterial edema associated with biological inflammation in spontaneous carotid dissection. *European radiology*. 2009;19(9):2255-60.
 158. Ryoo S, Cha J, Kim SJ, Choi JW, Ki C-S, Kim KH, et al. High-resolution magnetic resonance wall imaging findings of Moyamoya disease. *Stroke*. 2014;45(8):2457-60.
 159. Iwama T, Andoh T, Sakai N, Iwata T, Hirata T, Yamada H. Dissecting and fusiform aneurysms of vertebro-basilar systems. *Neuroradiology*. 1990;32(4):272-9.

160. Wang Y, Lou X, Li Y, Sui B, Sun S, Li C, et al. Imaging investigation of intracranial arterial dissecting aneurysms by using 3 T high-resolution MRI and DSA: from the interventional neuroradiologists' view. *Acta neurochirurgica*. 2014;156(3):515-25.
161. Edjlali M, Roca P, Rabrait C, Naggara O, Oppenheim C. 3D fast spin-echo T1 black-blood imaging for the diagnosis of cervical artery dissection. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(9):E103-E6.
162. Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, Hattori M, Matsukawa N, Mase M, et al. Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebrobasilar artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: a preliminary study. *Journal of Neuroradiology*. 2013;40(1):19-28.
163. Findlay J, Weir B, Kanamaru K, Espinosa F. Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1989;25(5):736-46.
164. Serdaru M, Chiras J, Cujas M, Lhermitte F. Isolated benign cerebral vasculitis or migrainous vasospasm? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1984;47(1):73-6.
165. Hajji-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: Cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthritis Care & Research*. 2002;47(6):662-9.
166. Dieleman N, van der Kolk AG, van Veluw SJ, Frijns CJ, Hartevelde AA, Luijten PR, et al. Patterns of intracranial vessel wall changes in relation to ischemic infarcts. *Neurology*. 2014;83(15):1316-20.
167. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(12):1226-37.
168. Swartz R, Bhuta S, Farb R, Agid R, Willinsky R, Butany J, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 2009;72(7):627-34.
169. Aoki S, Hayashi N, Abe O, Shirouzu I, Ishigame K, Okubo T, et al. Radiation-induced arteritis: thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images—report of five cases and comparison with 18 cases of moyamoya disease 1. *Radiology*. 2002;223(3):683-8.
170. Takagi Y, Kikuta K-i, Nozaki K, Hashimoto N. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for Moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2007;47(1):1-4.
171. Kim Y, Lee D, Kwon J, Kang D, Suh D, Kim J, et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *European journal of neurology*. 2013;20(9):1311-8.
172. Kim SM, Ryu CW, Jahng GH, Kim EJ, Choi WS. Two Different Morphologies of Chronic Unilateral Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation using High-Resolution MRI. *Journal of Neuroimaging*. 2014;24(5):460-6.
173. van der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Brundel M, Biessels G-J, Visser F, Luijten PR, et al. Intracranial vessel wall imaging at 7.0-T MRI. *Stroke*. 2011;42(9):2478-84.
174. Dieleman N, van der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Hartevelde AA, Biessels GJ, Luijten PR, et al. Imaging Intracranial Vessel Wall Pathology With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2014;130(2):192-201.
175. Zhu X-J, Wang W, Du B, Liu L, He X-X, Hu L-B, et al. Wall imaging for unilateral intracranial vertebral artery hypoplasia with three-dimensional high-isotropic resolution magnetic resonance images. *Chinese medical journal*. 2015;128(12):1601.
176. Zhu X-J, Wang W, Liu Z-J. High-resolution magnetic resonance vessel wall imaging for intracranial arterial stenosis. *Chinese medical journal*. 2016;129(11):1363.
177. Mariani L, Klein I, Pico F. Hypoplasia or stenosis: Usefulness of high-resolution MRI. *Revue neurologique*. 2011;167(8):619-21.
178. Lehman VT, Brinjikji W, Kallmes DF, Huston 3rd J, Lanzino G, Rabinstein AA, et al. Clinical interpretation of high-resolution vessel wall MRI of intracranial arterial diseases. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1067):20160496.

179. Lee N, Chung M, Jung S, Kim H, Choi C-G, Kim S, et al. Comparison of High-Resolution MR Imaging and Digital Subtraction Angiography for the Characterization and Diagnosis of Intracranial Artery Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(12):2245-50.
180. Ahn S-H, Lee J, Kim Y-J, Kwon SU, Lee D, Jung S-C, et al. Isolated MCA Disease in Patients Without Significant Atherosclerotic Risk Factors. *Stroke*. 2015;46(3):697-703.
181. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, et al. Recommendations for comprehensive stroke centers. *Stroke*. 2005;36(7):1597-616.
182. Gaudinski MR, Henning EC, Miracle A, Luby M, Warach S, Latour LL. Establishing Final Infarct Volume. *Stroke*. 2008;39(10):2765-8.
183. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorov V, et al. Do acute diffusion-and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke? *Stroke*. 2006;37(1):98-104.
184. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*. 2007;68(9):694-7.
185. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *American journal of neuroradiology*. 2000;21(8):1441-9.
186. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):141-50.
187. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(13):1305-16.
188. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):993-1003.
189. Marks MP. Is there a future for endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease after Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke and Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)? *Stroke*. 2012;43(2):580-4.
190. Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the *New England Journal of Medicine*. *Stroke*. 2012;43(2):616-20.
191. Masuo O, Terada T, Walker G, Tsuura M, Matsumoto H, Tohya K, et al. Study of the patency of small arterial branches after stent placement with an experimental in vivo model. *American journal of neuroradiology*. 2002;23(4):706-10.
192. Xiuhai Guo CMUCgIBMNLomu-AfhcgcsN. Vessel Wall and Perfusion Imaging in Intracranial Atherosclerosis [Web BAsed]. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02719652?term=NCT02719652&rank=1>.
193. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923752?term=NCT02923752&rank=1> C-SMCCgIBMNLomu-Af. Whole Brain Vessel Wall Imaging in Stroke Patients (WISP): An International Multi-Center Registry (WISP) [Web BAsed]. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923752?term=NCT02923752&rank=1>.
194. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914288?term=NCT02914288&rank=1> AMCCgIBMNLomu-Af. Prospective Observation for Serial Changes of Acute Intracranial Artery Dissection Using High Resolution MRI [Web BAsed]. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914288?term=NCT02914288&rank=1>.

195. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(13):1215-22.
196. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of neurology*. 2002;52(3):335-41.
197. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD Analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*. 2005;64(3):494-500.
198. Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, Koudstaal PJ, Hofman A, Franco OH, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(6):639-47. e1.
199. De Silva D, Ancalan M, Doshi K, Chang HM, Wong MC, Chen C. Intracranial large artery disease in Alzheimer's disease and vascular dementia among ethnic Asians. *European journal of neurology*. 2009;16(5):643-5.
200. Hoogeveen RM, Bakker CJ, Viergever MA. Limits to the accuracy of vessel diameter measurement in MR angiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1998;8(6):1228-35.
201. Zhu J, Wang Y, Li J, Deng J, Zhou H. Intracranial artery stenosis and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82(10):842-9.
202. Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF, et al. Intracranial atherosclerosis and dementia The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology*. 2017;10.1212/WNL.0000000000003837.
203. Liu AKL, Chang RC-C, Pearce RK, Gentleman SM. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*. 2015;129(4):527-40.
204. Hui FK, Zhu X, Jones SE, Uchino K, Bullen JA, Hussain MS, et al. Early experience in high-resolution MRI for large vessel occlusions. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;neurintsurg-2014-011142.
205. Pijls N, Van Gelder B, VAN DER VOORT PPK, BRACKE F, BONNIER H. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow *Circulation*. 1995; 92: 3183-93 et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
206. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, vant Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
207. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105-11.
208. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989-97.
209. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145-55.
210. Bradley Jr W, Waluch V, Lai K-S, Fernandez E, Spalter C. The appearance of rapidly flowing blood on magnetic resonance images. *American journal of roentgenology*. 1984;143(6):1167-74.

211. Mustert BR, Williams DM, Prince MR. In vitro model of arterial stenosis: correlation of MR signal dephasing and trans-stenotic pressure gradients. *Magnetic resonance imaging*. 1998;16(3):301-10.
212. Lan L, Leng X, Abrigo J, Fang H, Ip VH, Soo YO, et al. Diminished Signal Intensities Distal to Intracranial Arterial Stenosis on Time-of-Flight MR Angiography Might Indicate Delayed Cerebral Perfusion. *Cerebrovascular Diseases*. 2016;42(3-4):232-9.
213. Leng X, Ip HL, Soo Y, Leung T, Liu L, Feldmann E, et al. Interobserver reproducibility of signal intensity ratio on magnetic resonance angiography for hemodynamic impact of intracranial atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(8):e615-e9.
214. Chen H, Li Z, Hong H, Xing S, Liu G, Zhang A, et al. Relationship between visible branch arteries distal to the stenosis on magnetic resonance angiography and stroke recurrence in patients with severe middle cerebral artery trunk stenosis: a one-year follow up study. *BMC neurology*. 2015;15(1):167.
215. Liebeskind DS, Kosinski AS, Lynn MJ, Scalzo F, Fong AK, Fariborz P, et al. Noninvasive fractional flow on MRA predicts stroke risk of intracranial stenosis. *Journal of Neuroimaging*. 2015;25(1):87-91.
216. Hofman M, Visser FC, Van Rossum AC, Vink GQ, Sprenger M, Westerhof N. In vivo validation of magnetic resonance blood volume flow measurements with limited spatial resolution in small vessels. *Magnetic resonance in medicine*. 1995;33(6):778-84.
217. Amin-Hanjani S, Pandey DK, Rose-Finnell L, Du X, Richardson D, Thulborn KR, et al. Effect of hemodynamics on stroke risk in symptomatic atherosclerotic vertebrobasilar occlusive disease. *JAMA neurology*. 2016;73(2):178-85.
218. Amin-Hanjani S, Du X, Zhao M, Walsh K, Malisch TW, Charbel FT. Use of quantitative magnetic resonance angiography to stratify stroke risk in symptomatic vertebrobasilar disease. *Stroke*. 2005;36(6):1140-5.
219. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
220. Amin-Hanjani S, Rose-Finnell L, Richardson D, Ruland S, Pandey D, Thulborn KR, et al. Vertebrobasilar flow evaluation and risk of transient ischaemic attack and stroke study (veritas): rationale and design. *International Journal of Stroke*. 2010;5(6):499-505.
221. Amin-Hanjani S, Siddiqui AH, Turan TN, Woo H, Prabhakaran S, Derdeyn CP, et al. Vertebrobasilar atherosclerotic disease: is it time to revisit angioplasty? *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2016;neurintsurg-2016-012624.
222. Bahr-Hosseini M, Shakur SF, Amin-Hanjani S, Charbel FT, Alaraj A. Angiographic correlates of cerebral hemodynamic changes with Diamox challenge assessed by quantitative magnetic resonance angiography. *Stroke*. 2016;47(6):1658-60.
223. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2233-41.
224. Pu Y, Lan L, Leng X, Wong LK, Liu L. Intracranial atherosclerosis: From anatomy to pathophysiology. *International Journal of Stroke*. 2017;1747493016685716.
225. Liebeskind DS, Scalzo F, Woolf GW, Zubak JM, Cotsonis GA, Lynn MJ, et al. Computational fluid dynamics of CT angiography in SAMMPRIS reveal blood flow and vessel interactions in middle cerebral artery stenoses. *Am Heart Assoc*; 2016.
226. Leng X, Scalzo F, Ip HL, Johnson M, Fong AK, Fan FS, et al. Computational fluid dynamics modeling of symptomatic intracranial atherosclerosis may predict risk of stroke recurrence. *PloS one*. 2014;9(5):e97531.