

## 인체 요골동맥과 경동맥의 혈액에코박동지수: 나이 및 뇌졸중과의 관계

### Pulsatility Index of Blood Echogenicity of the Human Radial and Common Carotid Arteries: Relation with Age and Stroke

복태훈\*, 콩치\*, 남권호\*, 최재철\*\*\*\*, 팽동국\*\*\*\*†

Tae-Hoon Bok\*, Qi Kong\*, Kweon-Ho Nam\*, Jay Chol Choi\*\*\*\* and Dong-Guk Paeng\*\*\*\*†

**초 록** 본 논문에서는, 두 나이군의 인체 요골동맥과 경동맥에서 초음파 혈액 영상을 측정하여 혈액에코박동지수를 분석했고, 또한 뇌졸중 환자와 대조군의 요골동맥과 경동맥에서 초음파 혈액 영상을 측정하여 혈액에코박동지수를 비교했다. 요골동맥의 혈액에코박동지수는 젊은 세대와 나이 많은 세대가 각각  $0.13 \pm 0.11$ ,  $0.16 \pm 0.03$ 로 유사한 반면, 경동맥에서는 각각  $0.70 \pm 0.21$ ,  $0.32 \pm 0.01$ 로 젊은 세대에서 더 높게 나타났고, 피험자 별로 더 높은 분산을 보였다. 뇌졸중 환자와 대조군의 혈액에코박동지수는 요골동맥( $0.22 \pm 0.02$ ,  $0.16 \pm 0.03$ )과 경동맥( $0.35 \pm 0.02$ ,  $0.32 \pm 0.01$ ) 모두 환자군에서 더 높게 나타났다. 이와 유사하게, 섬유소원 농도 역시 요골동맥과 경동맥 모두 대조군( $264 \pm 38$ ,  $257 \pm 43$  mg/dl)보다 환자군( $336 \pm 61$ ,  $340 \pm 126$  mg/dl)에서 더 높게 나타났다. 본 연구의 결과는 향후 적혈구 응집과 뇌졸중의 상관성에 대한 초음파 연구의 가능성을 제시하고 있으며, 적혈구 응집의 생체 내 측정은 임상학적으로 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

**주요용어:** 적혈구 응집, 혈액에코박동지수, 뇌졸중, 요골동맥, 경동맥, 초음파

**Abstract** In the present paper, the ultrasound blood images were measured at both the human radial artery(RA) and common carotid artery(CCA), depending on the age, and the pulsatility index of blood echogenicity(PIBE) was analyzed. In addition, the ultrasound blood images were measured at both RA and CCA of both the stroke patients and the control group, and PIBE was compared. PIBE of RA for the young group was similar with that for the old group ( $0.13 \pm 0.11$  and  $0.16 \pm 0.03$ ). PIBE of CCA for the young group, however, was larger than that for the old group ( $0.70 \pm 0.21$  and  $0.32 \pm 0.01$ ), and was more variable depending on the subject. Similarly, the fibrinogen concentrations of the patients ( $336 \pm 61$  and  $340 \pm 126$  mg/dl) were more than that of the control group ( $264 \pm 38$  and  $257 \pm 43$  mg/dl), for both RA and CCA. The results indicate the possibility of the ultrasonic test on the correlation between erythrocyte aggregation and stroke, and it is expected that the in-vivo EA measurement would be clinically useful.

**Keywords:** Erythrocyte Aggregation, Pulsatility Index of Blood Echogenicity, Stroke, Radial Artery, Common Carotid Artery, Ultrasound

#### 1. 서 론

초음파 측정을 통한 혈류, 혈액을 포함하는 혈관계 연구는 주로 도플러 효과를 활용한 혈류 속

도 측정[1-3], 파워 도플러 영상에 의한 혈액의 가시화[4,5] 혹은 혈관 내 초음파를 활용한 혈액이나 혈관 벽 영상화[6,7] 정도이다. 이는 혈액에서의 초음파 반향 신호가 주변의 다른 생체 조직

에 비해 매우 미약하기 때문에 초음파를 활용한 혈액 연구는 매우 제한적이다.

초음파를 활용한 혈액 평가에서는, 적혈구 응집에 따라서 초음파 반향 강도가 달라지는 원리를 이용하여, 초음파 측정을 통해 생체 내에서 적혈구 응집 현상을 모니터링 할 수 있다. 초음파를 활용한 적혈구 응집 현상 측정이 여러 연구를 통해 보고되었지만[8-14] 주로 시험관 내 실험을 통한 연구에 국한되어 생체 내 적혈구 응집 현상을 이해하기에는 제한적이었다. 특히, 20 MHz 이상의 고주파 초음파를 활용한 생체 내 적혈구 응집 측정 연구는 흰쥐 혈액에서 30~60 MHz 고주파 초음파 감쇠와 후방 산란 측정[15]과 20 MHz로 인체 요골동맥에서 적혈구 응집 측정[16] 외에는 거의 이루어지지 않았다. 인체 동맥의 물리적인 특성상 혈관 직경이 굵고 깊은 곳에 위치한 경동맥은 주로 저주파로 측정되었지만[10,14,17], 요골 동맥에 대한 측정은 고주파 초음파를 활용하여 연구되었다[16]. 본 연구에서는 적혈구 응집 측정을 경동맥과 요골동맥 모두에서 측정하여 결과를 비교했다.

적혈구의 생체 내 측정의 중요성은 적혈구 응집의 임상학적 의미에서 찾을 수 있다. 적혈구 응집은 심뇌혈관계 질환, 특히, 동맥 경화[18, 19], 고지혈증[20,21], 악성 종양[22,23], 비만[24, 25] 등과 매우 밀접한 관련이 있다고 보고된 바 있다. 특히, 과도한 적혈구 응집은 뇌졸중과 같은 혈관계 질환을 직간접적으로 유발할 가능성이 있다고 보고되었다[26,27]. 하지만 상기 언급된 연구들은 적혈구 응집이 생체 내에서 측정된 것이 아니어서 적혈구 응집의 생체 내 현상에 대한 이해에 한계가 있다. 인체 경동맥 내에서 혈액의 흐름을 실시간으로 측정하여 분석하는 것은 동맥 경화증에 대한 진단과 관리 등에 있어서 매우 중요하다라는 연구가 발표되었고[28, 29], 혈액 연구에 있어서 초음파의 필요성이 강조되고 있다[30].

본 논문에서는 초음파를 활용한 혈액 연구를 위해 인체 요골동맥과 경동맥에서 초음파 영상을 획득하여 나이에 따른 혈액에코박동지수(pulsatility index of blood echogenicity, PIBE)를 분석했고, 뇌졸중 환자와 대조군의 요골동맥, 경동맥 혈액 영상에서의 혈액에코박동지수를 비교했다. 환자군과 대조군 실험에서는 혈액 검사를 실시하여 초음파 영상 자료와의 비교를 수행했다. 이러한

연구는 향후 적혈구 응집과 뇌졸중의 상관성에 대한 연구로 발전 가능성이 있고, 적혈구 응집의 실시간 측정을 활용한 혈액 임상 연구 증진에 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

## 2. 실험

### 2.1. 초음파 시스템

본 연구에서 사용된 초음파 시스템은 2 가지로서, 하나는 의학 영상 진단에 활용되고 있는 상용화된 초음파 영상 진단 시스템(Voluson e, GE Healthcare, USA)이고, 다른 하나는 고주파를 활용한 초음파 현미경 시스템(CLI-1600, Capistrano Labs, USA)이다. 경동맥(common carotid artery, CCA)과 요골동맥(radial artery, RA)의 크기와 위치가 다르기 때문에 주파수를 고려하여 경동맥에는 저주파의 GE 초음파 시스템을 요골동맥에는 고주파 초음파 현미경 시스템을 사용했다.

#### 2.1.1. 저주파 초음파 영상 진단 시스템

경동맥의 직경은 0.8 cm 정도이고 피부에서의 깊이는 1 cm 정도에 있기 때문에 투과깊이를 고려하여 상용화된 GE 초음파 시스템을 이용했다. 주파수 범위가 4~12 MHz인 광대역 선형 탐촉자(12L-RS, GE Healthcare, USA)를 활용하여 피험자의 경동맥에서 초음파 영상을 획득했다. 공간 해상도를 높이기 위해 탐촉자의 주파수는 12 MHz로 설정되었고, 동적 영역은 최대치를 사용했으며, 추가 여파기는 설정하지 않았다. 영상 획득 속도는 32 fps로써 최대 200 프레임의 영상을 획득하여 피험자 당 약 6초 동안의 초음파 영상 자료를 획득했다.

#### 2.1.2. 고주파 초음파 현미경 시스템

요골동맥의 직경은 0.25 cm, 피부에서의 깊이는 0.25 cm 정도이기 때문에 상용화된 저주파 초음파를 통해서 혈액 영상을 획득하기에는 한계가 있다. 따라서 고주파 현미경 시스템을 사용했으며, 이 시스템은 부채꼴 모양으로 기계적 진동을 하는 프로브(CLI-1600, Capistrano Labs, USA), 35 MHz 고주파 광대역 초음파 변환기(35TiMHz,

Capistrano Labs, USA) 그리고 PC 기반 초음파 영상 보드(PCB v4.3, Capistrano Labs, USA)로 구성되었다. 20 MHz의 주파수를 사용하여 요골동맥에서 초음파 영상을 획득했다. 영상 획득 속도는 30 fps로써 최대 256 프레임의 영상을 획득하여 피험자 당 약 8초 동안의 초음파 영상 자료를 획득할 수 있었다. 초음파 현미경 시스템 설정은 Table 1에 명시했다.

## 2.2. 임상 실험 과정

### 2.2.1. 경동맥과 요골동맥의 초음파 영상 측정

본 임상 시험은 제주대학교병원 임상시험위원회의 승인(IRB-2009-37)을 받아 실시되었다. 피험자들은 심혈관계 병력이 없는 건강한 사람 18명을 선별했다(Table 2). 초음파 측정은 오전에 이루어졌고, 피험자들에게 측정 당일 오전 음식과 측정 전날 금주를 요청했다. 침대에 피험자를 눕혀 안정을 취하게 한 후 초음파 탐촉자(12L-RS; Voluson e, GE Healthcare, USA)를 경동맥이 위치한 목 부위에 대고 영상을 관찰하면서 탐촉자의 초점 구역에 경동맥이 놓이게 했다. 횡단면 영상에서 허상이 나타나지 않도록 그리고 경동맥이 원의 모양이 되도록 탐촉자와 목의 각도를 조절했다. 초음파 영상을 관찰하면서 혈액 에코발생

Table 1 System setting parameters of the ultrasound biomicroscopy system and the transducer characteristics. Amplitude: relative value of the power output of the high-voltage power supply, Gain: gain to the serve, Jitter control: jitter compensation for 2-way scanning, Scale factor: correct linearity, LUT: look-up-table, TGC: time gain compensation. UC: unchangeable

Parameter	Value	Parameter	Value
Scanning angle	±10°	Scale factor	62 (UC)
Frame rate	30 fps	Offset angle	128 (Center)
Frequency	20 MHz	LUT	Center 107
Amplitude	127.5 (Max.)	Window	132
Gain	50 (UC)	TGC	Min. -21
Jitter control	0 (UC)	Max.	77

Table 2 Subject information

	Young group		Old group			
			Control group		Patient group	
	RA	CCA	RA	CCA	RA	CCA
No. of subject	4	14	5	5	8	5
Age	31±1	26±3	69±4	60±9	68±5	53±13
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26±2	23±4	25±1	23±1	23±3	27±9

도(Blood echogenicity)의 주기적인 변화가 안정적으로 확인된 후 자료를 저장했다. 요골동맥 측정은 경동맥 측정과 유사한 과정을 통해 수행되었다. 초음파 현미경 탐촉자(35TiMHz; CLI-1600, Capistrano Labs, USA)를 의자에 앉은 피험자의 오른손 엄지손가락 근처 손목에 대고 횡단면 영상을 확인하면서 탐촉자와 손목의 각도를 조절하여 요골동맥이 초점 구역에 놓이게 했다. 경동맥에서와 마찬가지로 혈액 에코발생도의 주기적인 변화가 안정적으로 확인된 후 자료를 저장했다.

### 2.2.2. 뇌졸중 환자의 경동맥과 요골동맥의 초음파 영상 측정

본 임상 시험은 제주대학교병원 임상시험위원회의 승인(IRB-2011-85)을 받아 실시되었다. 뇌졸중 환자 13명과 일반인 10명을 대상으로 실험이 이루어졌고 피험자에 대한 정보는 Table 2-Old group과 같다. 측정 방식은 2.2.1에서 기술된 바와 동일하게 경동맥은 초음파 영상 진단 시스템으로 요골동맥은 초음파 현미경을 사용하여 초음파 영상을 획득했다. 또한, 기초 임상 자료로서 혈압을 측정했고, 혈액을 채취하여 섬유소원, 혈당 농도를 측정했다.

## 2.3. 자료 분석

Fig. 1에서 보는 바와 같이, 초음파 B모드 횡단면 영상에서 관심 영역(region of interest, ROI)을 추출하여 혈액 에코발생도를 계산하고, 박동 구간을 나누어 식(1)을 활용하여 혈액에코박동지수(pulsatility index of blood echogenicity, PIBE)를 계산했다.

$$PIBE = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{BE_{pkpk} @ T_n}{BE_{average} @ T_n} \quad (1)$$

여기서  $N$ 은 총 박동 수,  $n$ 은 박동 순서,  $BE$ 는 관심영역 내의 평균 혈액에코발생도(blood echogenicity)이다. 혈액에코박동지수가 크다는 것은, 혈액에코발생도의 변화량이 동일할 경우 평균값이 작다는 것을 의미하고, 평균값이 동일할 경우 변화량이 크다는 것을 의미한다. 혈액에코발생도의 변화량은 박동 흐름 하에서 적혈구의 응집과 분해로 인해서 발생하는 초음파 반향의 변화량의 크기이고, 평균값은 한 박동 주기 내에서의 평균된 적혈구 응집으로 인한 초음파 반향의 정도를 의미한다.

### 3. 실험결과 및 고찰

#### 3.1. 나이에 따른 혈액에코박동지수

건강한 피험자들을 대상으로 나이에 따른 혈액에코박동지수를 계산한 결과, Fig. 2에서 보는 바와 같이, 전반적으로 요골동맥에서는 경동맥에서의 값에 비해 작게 나타났다. 나이가 31±1세인 젊은 세대의 요골동맥에서는 혈액에코박동지수가 0.13±0.11 (young RA, □), 나이가 69±4세인 세대의 요골동맥에서는 혈액에코박동지수가 0.16±0.03 (old RA, \*)으로 큰 차이를 보이지 않았다.

경동맥에서는 나이가 26±3세인 젊은 세대에서는 혈액에코박동지수가 0.70±0.21 (young CCA, ◆)인 반면, 나이가 60±9세인 세대에서는 혈액에코박동지수가 0.32±0.01 (old CCA, ●)로 다소 낮게 나타났다. 즉, 나이에 따른 혈액에코박동지수의 결과가 요골동맥에서는 큰 차이를 보이지 않은 반면, 경동맥에서는 나이가 젊은 세대에서 혈액에코박동지수가 높게 나타났고, 수치 분포가 넓게 나타났다. 이러한 현상은 단순히 나이에 따른 혈액에코박동지수만으로는 해석되지 않고, 요골동맥과 경동맥의 혈류 역학적 차이에 대한 논의가 필요하다는 것을 의미한다. 요골동맥과 경동맥은 혈관의 굵기와 혈관 내 혈류 속도의 차이로 인해 박동 흐름 하에서의 혈액 에코발생도의 주기적인 변화가 다르게 나타날 수 있다[16]. 즉, 한 주기 내에 혈류 속도의 변화는 전단률과 가속을 변화

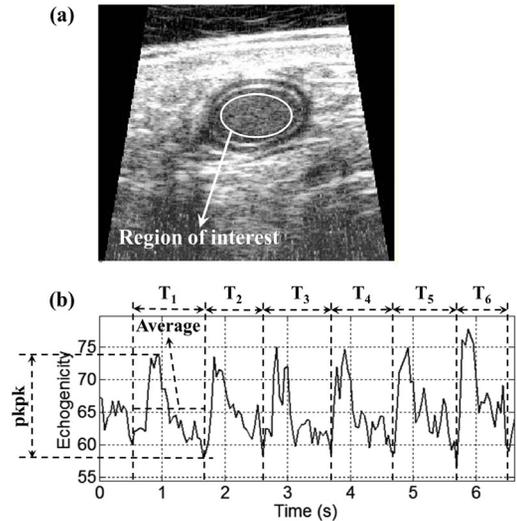


Fig. 1 The temporal changes in the blood echogenicity in an artery: (a) region of interest in the ultrasound B-mode cross-sectional image of an artery, (b) blood echogenicity of ROI and the segmentation of each pulse

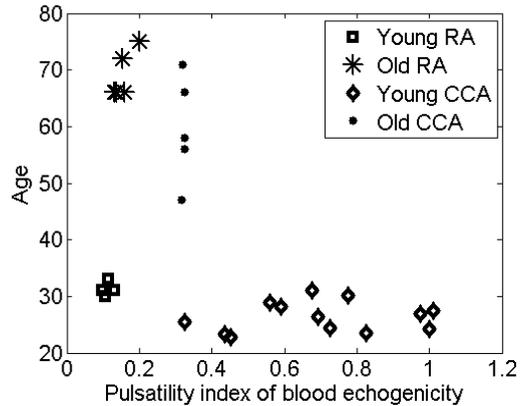


Fig. 2 Pulsatility index of blood echogenicity from the radial artery(RA) and common carotid artery(CCA) vs. age

시켜 적혈구들의 응집에 영향을 미치게 되고 혈액 에코발생도에 반영된다.

혈액에코박동지수를 혈류 역학적인 관점에서 분석하면, Fig. 3과 같이 나타낼 수 있다. 젊은 세대의 경동맥(young CCA)에서 측정된 최고수축기 혈류속도(peak systolic velocity, PSV)와 확장말기 혈류속도(end diastolic velocity, EDV)를 혈액에코박동지수에 따라서 도시화하면 실선과 같이 나타난다. 확장말기 혈류속도는 큰 차이를 보이지 않을 정도로 미세하게 증가하지만, 최고수축기 혈류속

도는 확장말기 혈류속도와는 다르게 혈액에코박동지수에 따라서 증가한다. 즉, 한 주기 내 혈류속도의 차이가 커짐에 따라 혈액에코박동지수가 증가함을 확인할 수 있다. 한 주기 내 혈류속도의 변화는 가속도와 밀접한 관련이 있고 가속이 발생하면 적혈구 응집을 활성화할 수 있다는 연구 결과[10-12,31]를 토대로 본 현상은 설명될 수 있다. 즉 한 주기 내 혈류속도 변화량이 커짐에 따라 가속도가 증가하고 이로 인해 혈액 에코발생도의 변화량이 커지고 결론적으로 혈액에코박동지수가 증가한다. 반면에, 나이가 많은 세대의 경동맥(old CCA)에서의 최고수축기 혈류속도와 확장말기 혈류속도가 각각  $72 \pm 14$ ,  $22 \pm 5$  cm/s로서, 혈류속도의 변화량이 young CCA에 미치지 못한다. 요골동맥의 경우, 일반적으로 경동맥에 비해 혈류속도가 매우 낮기 때문에 (PSV: 18 cm/s, EDV: 5 cm/s) 이 역시 한 주기 내 혈류속도의 변화는 매우 작다. 혈류속도의 변화가 적으면 진단률과 가속의 변화가 적기 때문에 적혈구 응집에 의한 혈액 에코발생도가 높게 나타나더라도 응집과 분해의 반복에 의해 나타나는 에코발생도의 변화량은 적게 된다. 즉, 식(1)에서  $BE_{average}$ 는 크고,  $BE_{pkpk}$ 은 작기 때문에 혈액에코박동지수가 작게 나타났다.

3.2. 뇌졸중 환자의 혈액에코박동지수

Fig. 4에서 보듯이, 요골동맥에서 측정된 혈액에코박동지수는 대조군에서  $0.16 \pm 0.03$ 인 반면, 환자군에서는  $0.22 \pm 0.02$ 로 다소 높게 나타났다. 요골동맥에서 초음파 자료가 확보된 피험자(대조군 5명, 환자군 8명)들의 혈액 검사 자료를 살펴보면, 섬유소원 농도는 대조군에서  $264 \pm 38$  mg/dl인 반면, 환자군에서  $336 \pm 61$  mg/dl로 높게 나타났다.

경동맥에서 혈액에코박동지수는 대조군에서  $0.32 \pm 0.01$ 인 반면, 환자군에서는  $0.35 \pm 0.02$ 로 다소 높게 나타났고, 섬유소원 농도는 대조군에서  $257 \pm 43$  mg/dl, 환자군에서  $340 \pm 126$  mg/dl로 환자군에서 높게 나타났다. 섬유소원은 혈액 내에서 적혈구 응집을 활성화시키기 때문에[32,33] 섬유소원 농도가 높으면 혈액 에코발생도가 커지고 혈액 에코발생도의 변화량도 증가하게 된다.

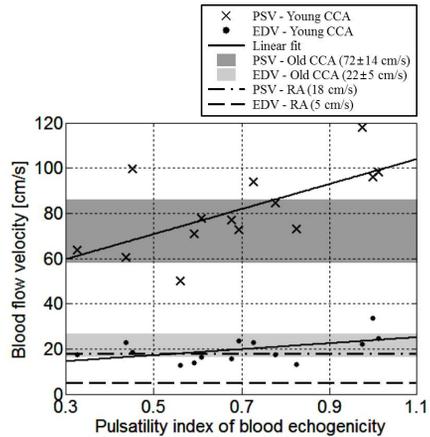


Fig. 3 Pulsatility index of blood echogenicity vs. peak systolic(PSV) and end diastolic(EDV) velocity in the young common carotid arteries (CCA). The others are not matched with PIBE.

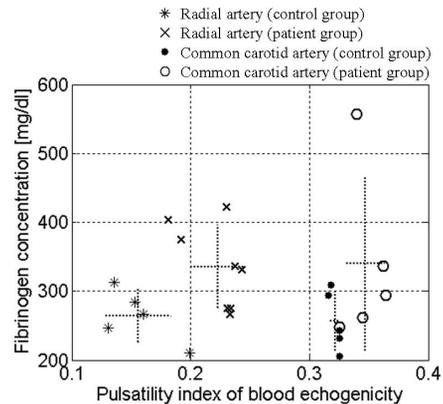


Fig. 4 Pulsatility index of blood echogenicity from the radial and common carotid arteries vs. fibrinogen concentration

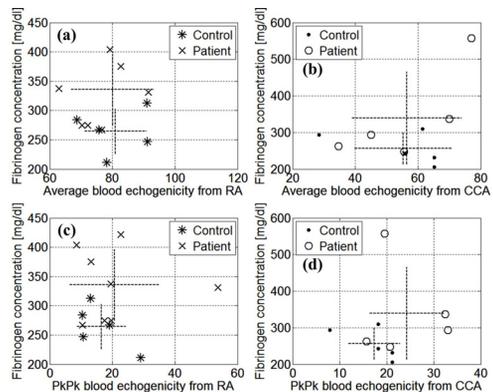


Fig. 5 Fibrinogen concentration vs. blood echogenicity(BE): (a) average BE from RA, (b) average BE from CCA, (c) peak-to-peak BE from RA and (d) peak-to-peak BE from CCA

Fig. 5에서 보는 바와 같이, 요골동맥에서의 평균 혈액 에코발생도(average blood echogenicity)는 대조군에서  $81 \pm 10$ , 환자군에서  $80 \pm 13$ (Fig. 5a)으로 큰 차이를 보이지 않은 반면, 혈액 에코발생도의 변화량(PkPk blood echogenicity)은 대조군에서  $16 \pm 7$ 인데 반해 환자군에서  $21 \pm 14$ (Fig. 5c)로 높게 나타났다. 경동맥에서의 평균 혈액 에코발생도는 대조군에서  $55 \pm 15$ , 환자군에서  $56 \pm 17$ (Fig. 5b)로 유사한 반면, 혈액 에코발생도의 변화량은 대조군에서  $17 \pm 5$ 인데 반해 환자군에서  $24 \pm 8$ (Fig. 5d)로 높게 나타났다. 즉, 섬유소원의 증가로 인해 혈액 에코발생도의 변화량이 커져서 요골동맥과 경동맥 모두 대조군보다는 환자군에서 혈액에코박동지수가 높게 나타났다.

혈액 에코발생도가 대조군과 환자군 모두 요골동맥( $81 \pm 10$ ,  $80 \pm 13$ ; Fig. 5a)보다 경동맥( $55 \pm 15$ ,  $56 \pm 17$ ; Fig. 5b)에서 더 낮게 나타났다. 그럼에도 불구하고 혈액 에코발생도의 변화량은 요골동맥( $16 \pm 7$ ,  $21 \pm 14$ ; Fig. 5c)과 경동맥( $17 \pm 5$ ,  $24 \pm 8$ ; Fig. 5d)에서 모두 유사하게 측정되었다. 평균 혈액 에코발생도가 다른 이유는 혈관이 다르고 각각에 사용된 초음파 시스템이 다르기 때문이다. 혈액 에코발생도의 변화량은 적혈구 응집과 분해의 정도를 나타내기 때문에 평균값에 비해 상대적으로 요골동맥과 경동맥에서 큰 차이를 보이지 않고 있다. 또한 변화량과 평균값의 비인 혈액에코박동지수에도 영향을 주어 요골동맥보다 경동맥에서 더 큰 값을 보이고 있다.

비록 피험자의 수가 적다하더라도 혈액에코박동지수가 대조군과 환자군 사이에서 차이가 나타났다. 섬유소원 농도에서 차이를 보인 점은 향후 뇌졸중 환자를 대상으로 하는 초음파 영상 임상 실험에 있어서 뇌졸중과 초음파 영상과의 관련성 규명을 위한 기초 자료로서 의미가 있다고 여겨진다.

#### 4. 결론

본 논문에서는 요골동맥과 경동맥에서 초음파 혈액 영상을 통해 나이에 따른 혈액에코박동지수를 비교, 분석했고, 이를 기반으로 뇌졸중 환자군과 대조군에서의 혈액에코박동지수의 차이점을 논의했다. 실험을 통해 혈액에코박동지수의 다양한 변화를 확인했고, 연령이나 병리학적 증상

따른 혈액 연구에 있어서 초음파의 활용성에 대한 가능성을 제시했다. 향후 다양한 피험자의 확보를 통한 지속적인 실험을 통해 임상적으로 활용 가능한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

#### 후 기

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2012-0005005).

#### 참고문헌

- [1] P. H. Gray, E. A. Griffin, J. E. Drumm, D. E. Fitzgerald and N. M. Duignan, "Continuous wave doppler ultrasound in evaluation of cerebral blood flow in neonates," *Arch. Dis. Child.*, Vol. 58, No. 9, pp. 677-681 (1983)
- [2] G. Rådegran, "Ultrasound doppler estimates of femoral artery blood flow during dynamic knee extensor exercise in humans," *J. Appl. Physiol.*, Vol. 83, No. 4, pp. 1383-1388 (1997)
- [3] C. Nascimben Matheus and Caldeira de Oliveira Guirro, Elaine, "Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer," *Breast Cancer Res. Treat.*, Vol. 127, No. 3, pp. 697-704 (2011)
- [4] L. Allard and G. Cloutier, "Power doppler ultrasound scan imaging of the level of red blood cell aggregation: An in vitro study," *J. Vasc. Surg.*, Vol. 30, No. 1, pp. 157-168 (1999)
- [5] A. Schuster, F. Frauscher, H. Strasser, W. Recheis, L. Pallwein, R. Herwig, G. Bartsch, D. zur Nedden and G. Pinggera, "Power doppler ultrasound imaging for quantification of urinary bladder neck blood flow changes," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 30, No. 10, pp. 1379-1384 (2004)
- [6] W. Li, van der Steen, Antonius F.W., C. T. Lancée, I. Céspedes and N. Bom, "Blood flow imaging and volume flow quantitation

- with intravascular ultrasound," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 24, No. 2, pp. 203-214 (1998)
- [7] S. E. Nissen and P. Yock, "Intravascular ultrasound : Novel pathophysiological insights and current clinical applications," *Circulation*, Vol. 103, No. 4, pp. 604-616 (2001)
- [8] G. Cloutier and Z. Qin, "Ultrasound backscattering from non-aggregating and aggregating erythrocytes-a review," *Biorheology*, Vol. 34, pp. 443-470 (1997)
- [9] I. Fontaine and G. Cloutier, "Modeling the frequency dependence (5-120 MHz) of ultrasound backscattering by red cell aggregates in shear flow at a normal hematocrit," *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 113, pp. 2893-2900 (2003)
- [10] K. Nam, D. Paeng, M. J. Choi and K. K. Shung, "Ultrasonic observation of blood disturbance in a stenosed tube: effects of flow acceleration and turbulence downstream," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 34, No. 1, pp. 114-122 (2008)
- [11] D. Paeng, P. Cao and K. K. Shung, "Doppler power variation from porcine blood under steady and pulsatile flow," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 27, No. 9, pp. 1245-1254 (2001)
- [12] D. Paeng, R. Y. Chiao and K. K. Shung, "Echogenicity variations from porcine blood I: the "bright collapsing ring" under pulsatile flow," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 30, No. 1, pp. 45-55 (2004)
- [13] D. Paeng, R. Y. Chiao and K. K. Shung, "Echogenicity variations from porcine blood II: the "bright ring" under oscillatory flow," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 30, No. 6, pp. 815-825 (2004)
- [14] D. Paeng, K. Nam and K. K. Shung, "Cyclic and radial variation of the echogenicity of blood in human carotid arteries observed by harmonic imaging," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 36, No. 7, pp. 1118-1124 (2010)
- [15] C. Huang, "High-frequency attenuation and backscatter measurements of rat blood between 30 and 60 MHz," *Phys. Med. Biol.*, Vol. 55, No. 19, pp. 5801-5816 (2010)
- [16] T. Bok, Y. Li and D. Paeng, "Cyclic variation of blood echogenicity in the radial artery using high-frequency ultrasound: A feasibility study," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* (2012)
- [17] Y. Li, T. Bok, J. Yang, M. J. Choi and D. Paeng, "The acute effects of smoking on the cyclic variations in blood echogenicity of carotid artery," *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 37, No. 4, pp. 513-521 (2011)
- [18] S. Berliner, O. Rogowski, S. Aharonov, T. Mardi, T. Tolshinsky, M. Rozenblat, D. Justo, V. Deutsch, J. Serov, I. Shapira and D. Zeltzer, "Erythrocyte adhesiveness/aggregation: A novel biomarker for the detection of low-grade internal inflammation in individuals with atherothrombotic risk factors and proven vascular disease," *Am Heart J*, Vol. 149, pp. 260-267 (2005)
- [19] E. B. Assayag, I. Bova, A. Kesler, S. Berliner, I. Shapira and N. M. Bornstein, "Erythrocyte aggregation as an early biomarker in patients with asymptomatic carotid stenosis," *Dis Markers*, Vol. 24, pp. 33-39 (2008)
- [20] S. M. Razavian, V. Atger, P. Giral, M. Cambillau, M. Del-Pino, A. C. Simon, N. Moatti, J. Levenson and the PCVMETRA Group, "Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men." *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Vol. 14, No. 3, pp. 361-366 (1994)
- [21] T. Hershcovici, K. Elishkevitz, R. Rotstein, R. Fusman, D. Zeltser, I. Shapira, N. Arber, D. Avitzour, S. Berliner and Y. Beigel, "The erythrocyte adhesiveness/aggregation test to reveal real-time information of rheological relevance in patients with familial and primary hypercholesterolemia before and following plasma exchange," *Ther. Apher.*, Vol. 6, No. 2, pp. 140-144 (2002)
- [22] G. von Tempelhoff, F. Nieman, L. Heilmann and G. Hommel, "Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in

- patients with gynecologic malignancy," *Clin Hemorheol Microcirc.*, Vol. 22, pp. 107-130 (2000)
- [23] H. Möning, D. Marquardt, T. Arendt and S. Kloehn, "Limited value of elevated erythrocyte sedimentation rate as an indicator of malignancy," *Family Practice*, Vol. 19, No. 5, pp. 436-438 (2002)
- [24] D. Samocha-Bonet, D. Lichtenberg, A. Tomer, V. Deutsch, T. Mardi, Y. Goldin, S. Abu-Abeid, G. Shenkerman, H. Patshornik, I. Shapira and S. Berliner, "Enhanced erythrocyte adhesiveness/aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation," *Obes Res*, Vol. 11, pp. 403-407 (2003)
- [25] D. Samocha-Bonet, R. Ben-Ami, I. Shapira, G. Shenkerman, S. Abu-Abeid, N. Stern, T. Mardi, T. Tulchinski, V. Deutsch, S. Yedgar, G. Barshtein and S. Berliner, "Flow-resistant red blood cell aggregation in morbid obesity," *Int J Obes*, Vol. 28, pp. 1528-1534 (2004)
- [26] N. Beamer, G. Giraud, W. Clark, M. Wynn and B. Coull, "Diabetes, hypertension and erythrocyte aggregation in acute stroke," *Cerebrovasc. Dis.*, Vol. 7, pp. 144-149 (1997)
- [27] E. Ernst, A. Matrai and M. Marshall, "Blood rheology in patients with transient ischemic attacks." *Stroke*, Vol. 19, No. 5, pp. 634-636 (1988)
- [28] C. Warlow, "MRC european carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis," *The Lancet*, Vol. 337, No. 8752, pp. 1235-1243 (1991)
- [29] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, "Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis," *N. Engl. J. Med.*, Vol. 325, No. 7, pp. 445-453 (1991)
- [30] K. K. Shung and D. Paeng, "Ultrasound: An unexplored tool for blood flow visualization and hemodynamic measurements," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 42, pp. 2901-2908 (2003)
- [31] P. Cao, D. Paeng and K. K. Shung, "The "black hole" phenomenon in ultrasonic backscattering measurement under pulsatile flow with porcine whole blood in a rigid tube," *Biorheology*, Vol. 38, No. 1, pp. 15-26 (2001)
- [32] D. Lominadze and W. L. Dean, "Involvement of fibrinogen specific binding in erythrocyte aggregation," *FEBS Lett.*, Vol. 517, No. 1-3, pp. 41-44 (2002)
- [33] C. Falcó, A. Vayá, M. Simó, T. Contreras, M. Santaolalia and J. Aznar, "Influence of fibrinogen levels on erythrocyte aggregation determined with the Myrenne aggregometer and the Sefam erythro-aggregometer," *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, Vol. 33, No. 2, pp. 145-151 (2005)