

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Lekarski

Bartosz Dołęga - Kozierowski

Ocena zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych w angiografii
konwencjonalnej 3D, dwuenergetycznej tomografii komputerowej (DSCT)
w korelacji do ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS)

Rozprawa doktorska

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz

Promotor pomocniczy:

dr n.med. Piotr Klimeczek

Poznań 2014

*Panu profesorowi doktorowi habilitowanemu
medycyny Wojciechowi Witkiewiczowi,
promotorowi niniejszej pracy, serdecznie
dziękuję za nieocenione wsparcie i poświęcony czas*

*Panu doktorowi nauk medycznych
Piotrowi Klimeczkowi dziękuję za nadzór merytoryczny,
zaangażowanie, cenne uwagi oraz przyjacielskie wsparcie*

*Pani Małgorzacie Krynickiej –Duszyńskiej dziękuję za
umożliwienie mi przeprowadzania badań naukowych w
ramach projektu Wrovasc*

*Najbliższej rodzinie (Żonie , Córce i Bratu) oraz
przyjaciółom (Justynie i Krzyśkowi) dziękuję za
wrozumiałość, cierpliwość i bezgraniczną pomoc*

Niniejszą pracę dedykuję Ś.P. Dziadkowi

Spis treści:

Wykaz skrótów	4
1. Wstęp - udar a miażdżyca	6
2. Miażdżyca - definicja i lokalizacja	7
2.a. Patofizjologia i morfologia blaszki miażdżycowej	10
2.b. Klasyfikacje i ocena zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej	14
2.c. Metody diagnostyki obrazowej tętnic dogłowych	24
3. Cel pracy i hipoteza badawcza	35
4. Materiał i metody	36
4.a. Charakterystyka grupy badanej	36
4.b. Metodologia	38
4.c. Zastosowane metody statystyczne oraz wykonywane szczegółowe pomiary i analizy	50
5. Wyniki i ich omówienie	51
6. Dyskusja	65
7. Omówienie wyników	72
8. Wnioski	74
9. Streszczenie	75
10. Abstract	77
11. Piśmiennictwo	78

WYKAZ SKRÓTÓW

AHA – American Heart Association

AIT - Adaptative intimal thickening

ASVD – miażdżyca zarostowa naczyń

C ICA D DSCT- średnica światła naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT

C ICA D IVUS- średnica światła naczynia w miejscu największego zwężenia w IVUS

C ICA V DSCT- pole powierzchni światła naczynia wyznaczonego w miejscu największego zwężenia w DSCT

C ICA V IVUS - pole powierzchni światła naczynia wyznaczonego w miejscu największego zwężenia w IVUS

CC - Common Carotid scale

CCA - tętnica szyjna wspólna

CE-MRA - angiografia rezonansu magnetycznego z użyciem środka kontrastowego

CSI - Carotid Stenosis Index

DSA - cyfrowa angiografia subtrakcyjna

DSA ZWĘŻ. – zwężenie wg skali NASCET w angiografii

DSCT – dwuenergetyczna tomografia komputerowa

ECST - European Carotid Surgery Trial

ECST IVUS- zwężenie średnicy światła naczynia w skali ECST - w badaniu IVUS

ECST DSCT- zwężenie średnicy światła naczynia w skali ECST - w badaniu DSCT

FA - Fibrous cap atheroma (fibroatheroma)

FCa - Fibrocalcific lesions

ICA – tętnica szyjna wewnętrzna

IVUS – GS – skala szarości w ultrasonografii wewnątrznacyniowej

IVUS – Chroma Flow – badanie dopplerowskie ultrasonografii wewnątrznacyniowej

IVUS – ultrasonografia wewnątrznacyniowa

IVUS – VH – wirtualna histologia ultrasonografii wewnątrznacyniowej

MDCT – wielorzędowa tomografia komputerowa

NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

NASCET IVUS - zwężenie wg skali NASCET w IVUS uwzględniając średnicę światła naczynia

NASCET DSCT - zwężenie wg skali NASCET w DSCT uwzględniając średnicę światła naczynia

O-REF. OBJ. DSCT- pole powierzchni światła naczynia w odcinku referencyjnym w DSCT

O-REF. OBJ. IVUS - pole powierzchni światła naczynia w odcinku referencyjnym w IVUS

O-REF. ŚR. DSCT- średnica światła naczynia w odcinku referencyjnym w DSCT

O-REF. ŚR. IVUS - średnica światła naczynia w odcinku referencyjnym w IVUS

P.POW. ECST IVUS - pole powierzchni światła naczynia wg ECST w badaniu IVUS

P.POW. NASCET IVUS – pole powierzchni światła naczynia wg NASCET w badaniu IVUS

P.POW.ECST DSCT- pole powierzchni światła naczynia wg ECST w badaniu DSCT

P.POW.NASCET DSCT- pole powierzchni światła naczynia wg NASCET w badaniu DSCT

PIT - Pathological intimal thickening

TCFA - Thin capped fibroatheroma

TOFF – MRA – angiografia rezonansu magnetycznego bez podania środka kontrastowego

W ICA D DSCT- średnica naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT

W ICA D IVUS - średnica naczynia w miejscu największego zwężenia w IVUS

W ICA V DSCT- pole powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT

W ICA V IVUS - pole powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w IVUS

1. WSTĘP - UDAR A MIAŻDŻYCA

Do najczęstszych chorób cywilizacyjnych XXI wieku zalicza się udar mózgu, którego jedną z głównych przyczyn jest miażdżyca tętnic dogłowych.

Rocznie w Polsce zapada na udar około 60 tysięcy osób, wśród których około 1/3 umiera w ciągu roku. Szacunkowo 72-86% udarów ma charakter niedokrwienny, natomiast krwotoki śródmózgowe lub podpajęczynówkowe stanowią około 9-18% udarów. Na świecie udary mózgu stanowią trzecią, co do częstości, po chorobach serca i nowotworach przyczynę zgonów oraz stanowią najczęstszy powód trwałej niesprawności u osób powyżej 40 roku życia [1].

W młodszych grupach wiekowych współczynnik zapadalności na udar mózgu wśród mężczyzn jest dwukrotnie większy niż wśród kobiet. Wraz z wiekiem różnice te ulegają zmniejszeniu. Natomiast powyżej 75 roku życia ulegają wyrównaniu, a nawet obserwuje się przewagę wśród kobiet. Prowadzone badania epidemiologiczne dowodzą, że w Polsce 30% chorych umiera z powodu udaru mózgu w czasie pierwszego miesiąca. U pozostałych 70% pacjentów, udar mózgu jest przyczyną różnych stopni niepełnosprawności. W grupie chorych, którzy przeżyli udar mózgu 1/3 umiera w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów, a u 1/3 pozostaje duży deficyt funkcjonalny, głównie pod postacią porażenia połowicznego, afazji i zaburzeń wyższych czynności nerwowych. W pozostałej grupie pacjentów upośledzenie czynnościowe jest mniejsze i są oni często zdolni do samodzielnej egzystencji.

Na tak wysoką śmiertelność w Polsce ma wpływ znaczące obciążenie chorobami współistniejącymi, a zwłaszcza chorobami układu krążenia (nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca). Czynniki ryzyka udaru mózgu oraz rozwoju miażdżycy zostały podzielone na dwie główne grupy: modyfikowalne i niemodyfikowalne (opisane w rozdziale poświęconym etiologii miażdżycy).

Istotne zwężenie tętnic szyjnych wewnętrznych lub też całkowita niedrożność tych naczyń stanowią jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia udaru. Dlatego ocena stopnia zwężenia tętnic szyjnych ma podstawowe znaczenie i jest najczęstszym standardowym parametrem używanym do oceny ryzyka. Obecnie coraz większe znaczenie przypisuje się ocenie morfologii blaszki miażdżycowej w szacowaniu ryzyka. Na podstawie badań histopatologicznych i ultrasonograficznych zmian miażdżycowych stworzono koncepcję blaszki niestabilnej (ang. Vulnerable plaque), która wykazuje

specyficzne cechy morfologiczne świadczące o zmienności jej składu. Stwierdza się zatem związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia udaru mózgu a niektórymi cechami morfologicznymi blaszki takimi jak: cienka czapeczka włóknista, jądro lipidowe czy obecność owrzodzenia [2].

2. MIAŻDŻYCA - DEFINICJA I LOKALIZACJA

Miażdżycyca (atherosclerosis) inaczej ASVD (atherosclerosis vessels disease) jest uogólnioną chorobą naczyń polegająca na odkładaniu się w ścianie naczynia złogów cholesterolu oraz tworzeniem zmian włóknisto-rozplemowych ograniczających przepływ krwi w narządach i powodujących organizowanie się skrzeplin będących przyczyną zatorów.

Reakcje na podłożu komórkowym, które zachodzą w ścianie naczynia dowodzą słuszności hipotezy zaproponowanej przez Rusella Rossa, iż miażdżycyca jest procesem zapalnym stanowiącym odpowiedź naczynia na jego uszkodzenie [3].

Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy zostały podzielone na dwie główne grupy:

1. Modyfikowalne :

- hiperlipidemia
- palenie tytoniu
- cukrzyca
- nadciśnienie tętnicze

2. Niemodyfikowalne:

- wiek
- uwarunkowania genetyczne
- płeć

Zmiany w obrębie naczyń krwionośnych zaczynają się już w okresie płodowym, gdzie dochodzi do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych polegających na pogrubieniu błony wewnętrznej jako wyraz odpowiedzi na działanie naprężeń ścinających powodowanych przez szybki przepływ krwi. Miejsca, w których dochodzi do pogrubienia

łony wewnętrznej cechują się zwiększoną skłonnością do retencji złogów cholesterolu i następczej podatności na rozwój miażdżycy.

Położenie i rozwój zmian miażdżycowych w głównej mierze zależy od wartości naprężeń ścinających (ang. shearing stress). Przepływająca przez naczynie krew wytwarza działającą na ścianę naczynia siłę ścinającą, która jest wprost proporcjonalna do prędkości przepływu krwi i jej lepkości, a odwrotnie proporcjonalna do promienia naczynia. Wektorem siły ścinającej jest naprężenie ścinające. W warunkach prawidłowych wynosi ono 15-20 dyn/cm². W miejscach gdzie dochodzi do turbulentnego przepływu krwi wartość naprężenia ścinającego spada poniżej 4 dyn/cm², dotyczy to głównie rozwidleń tętnic (np. opuszka) i miejsc gdzie odchodzą mniejsze naczynia [4].

Dodatkowym czynnikiem promującym wzrost nasilenia uszkodzającego działania przepływu na śródbłonek jest zarówno ugięcie naczynia (ang. kinking), jak też dodatkowe pętle (ang. coliling).

W warunkach prawidłowych komórki śródbłonka mają kształt wrzecionowaty i ułożone są równolegle do osi długiej naczynia, natomiast w miejscach gdzie są małe wartości naprężeń ścinających układają się kątowo, co powoduje szybszy rozwój miażdżycy.

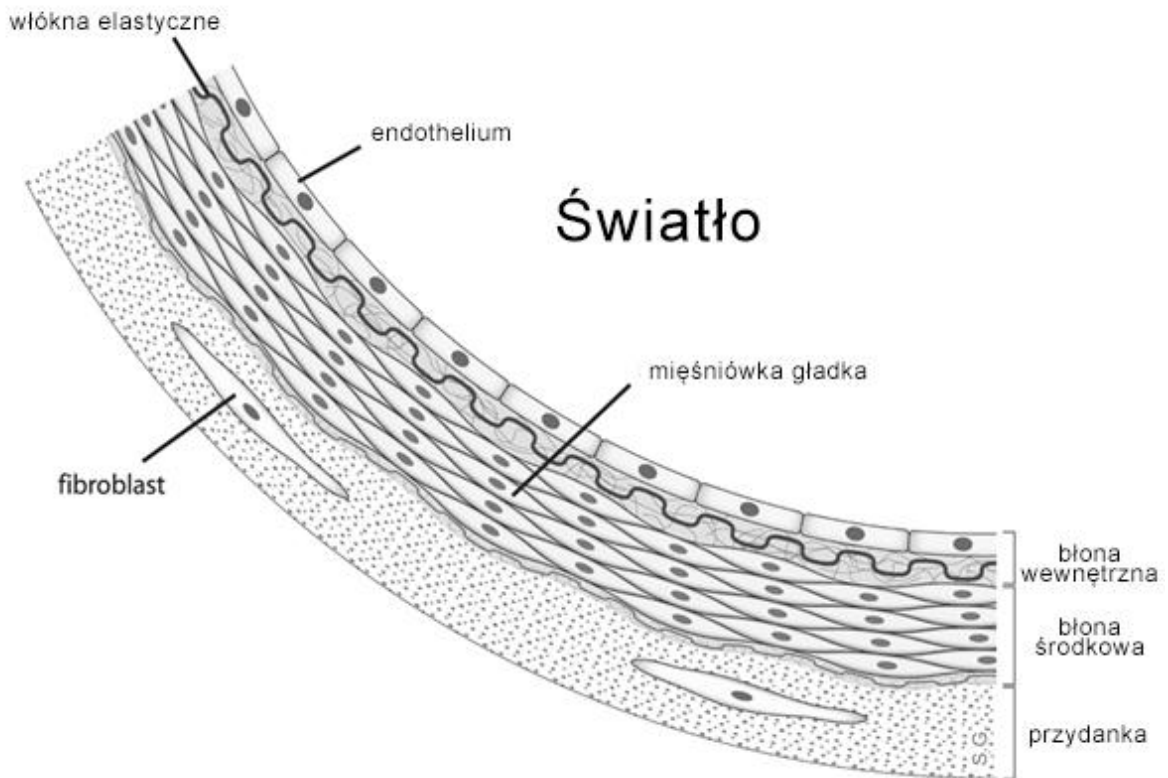
Najczęstszym miejscem powstawania blaszek miażdżycowych jest aorta brzuszna i miejsce jej podziału (42,4%), tętnice wieńcowe (32,1%) , tętnice dogłowe (17,2%) oraz tętnice trzewne (2,6%) [5]. W tętnicach dogłowych główną lokalizacją tworzenia się blaszek miażdżycowych jest opuszka tętnicy szyjnej wspólnej oraz bliższe odcinki tętnicy szyjnej wewnętrznej i zewnętrznej.

Znajomość budowy ściany naczyń krwionośnych umożliwia dokładne zrozumienie procesu powstawania miażdżycy (atherogenezy).

Ściany wszystkich naczyń (z wyjątkiem naczyń włosowatych), zbudowane są z trzech warstw:

- warstwy wewnętrznej - intima (śródbłonek + tkanka łączna)
- warstwy środkowej – media (mięśniówka gładka + włókna kolagenowa i sprężyste)
- warstwy zewnętrznej – przydanka (włókna kolagenowe)

Najbardziej wewnętrzną warstwą tętnicy od strony światła naczynia jest śródbłonek, który stanowi punkt wyjścia do rozwoju miażdżycy.



Ryc.1 Przekrój poprzeczny ściany tętnicy.

Funkcje śródbłonka:

- tworzenie wewnętrznej wyściółki naczynia, umożliwiającej prawidłowy przepływ krwi (uszkodzenie tej warstwy prowadzi do aktywacji kaskady krzepnięcia)
- wymiana substancji chemicznych między krwią, a tkankami oraz transport elementów morfotycznych krwi przez ścianę naczynia
- udział w produkcji substancji aktywnych w procesie krzepnięcia krwi,

- regulacja napięcia ścian naczyń
- udział w procesie neoangiogenezy.

2.A. PATOFIZJOLOGIA I MORFOLOGIA BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ

Wśród głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy na pierwszym miejscu wymienia się zaburzenia gospodarki lipidowej. Nieprawidłowości w dystrybucji cholesterolu i jego pochodnych w konsekwencji prowadzą do znamienego wzrostu tempa rozwoju blaszek miażdżycowych.

Cholesterol w organizmie ludzkim transportowany jest do tkanek głównie w postaci lipoprotein o małej gęstości (low density lipoprotein cholesterol – LDL cholesterol). W warunkach fizjologicznych LDL cholesterol przenika do komórek śródbłonka i z powrotem do krwi, powodując wzrost jego stężenia w przestrzeni podśródbłonkowej. Wraz z wiekiem i działaniem czynników modyfikowalnych rozwoju miażdżycy dochodzi do odkładania się LDL cholesterolu w błonie wewnętrznej ściany naczyń krwionośnych, co związane jest z łączeniem się apolipoproteiny B (białkowego składnika cholesterolu LDL) z usiarczonymi proteoglikanami intymy. Te właśnie cząsteczki cholesterolu LDL ulegają procesom modyfikacji w postaci ich utleniania i glikolizacji. W wyniku tego procesu dochodzi do powstania mmLDL oraz mLDL, które zwiększają wrażliwość skurczową naczyń. Wpływ zmodyfikowanego LDL cholesterolu na komórki śródbłonka oraz duże jego nagromadzenie w warstwie podśródbłonkowej rozpoczyna reakcję zapalną w której biorą udział makrofagi, limfocyty T CD4+, czynnik tkankowy TF (ang. Tissue Factor), czynniki wzrostowe, metaloproteinazy i inne. W rezultacie dochodzi do wytworzenia estrów cholesterolu, które nadają makrofagom postać komórek piankowatych. Zbyt duża ich kumulacja doprowadza w konsekwencji do rozpadu zmiany i tworzenia się pozakomórkowych złogów lipidowych [3].

Reakcja zapalna pobudza również komórki mięśni gładkich do migracji z błony środkowej do intymy i nadmiernej proliferacji, w wyniku której dochodzi do syntezy zrębu pozakomórkowego i zwiększania się objętości blaszki miażdżycowej [3].

W literaturze odnotowano również zależność między zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* – biotyp TWAR, a chorobami serca i naczyń. Stwierdza się obecność antygenów oraz DNA bakterii m.in. w ścianie naczyń [6].

Na podstawie wielośrodkowych badań stworzono 8-stopniową histopatologiczną klasyfikację blaszek miażdżycowych, która według AHA (American Heart Association) przedstawia się następująco:

TYP I - niewidoczny makroskopowo, komórki piankowate zawierające cholesterol w obrębie intymy, ułożone chaotycznie;

TYP II - widoczny makroskopowo (tzw: nacieczenie tłuszczowe), w obrębie intymy zwiększa się ilość komórek piankowatych, które układają się warstwowo oraz pojawiają się w jej obrębie komórki mięśni gładkich;

TYP III - TYP II + gromadzenie się lipidowych złogów pozakomórkowych oraz rozpoczęcie procesu włóknienia;

TYP IV - utworzenie rdzenia lipidowego w obrębie intymy przez zlewające się pozakomórkowe złogi lipidowe, otoczka rdzenia utworzona jedynie z intymy;

TYP V - TYP IV + w otoczkę mogą znajdować się elementy tkanki łącznej głównie włókna kolagenu oraz zwapnienia;

TYP VI - blaszki pęknięte, o nierównej powierzchni lub z obecnością skrzeplin na ich powierzchni;

TYP VII - TYP VI + dominują zwapnienia;

TYP VIII- TYP VI + nasilone włóknienie (nie musi być widoczny rdzeń lipidowy).

W diagnostyce obrazowej przyjęto kryteria, które mają posłużyć zdefiniowaniu niestabilnej blaszki miażdżycowej (ang. vulnerable plaque) , a więc takiej, która wykazuje prawdopodobieństwo pęknięcia z trombogennymi następstwami [7].

Potwierdzenie jednego lub kilku kryteriów w technikach obrazowania oraz w badaniach biochemicznych zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki:

A. Kryteria większe :

- aktywny proces zapalny
- cienka czapeczka włóknista
- duży rdzeń lipidowy
- pęknięcie śródbłonna
- obecność szczeliny , uszkodzenia blaszki
- krytyczne zwężenie naczynia.

B. Kryteria mniejsze:

- złogi wapnia położone powierzchownie
- krwotok do wnętrza blaszki
- remodeling dodatni ściany naczynia [8].

Powstawanie skrzepliny w obrębie pękniętej blaszki miażdżycowej może doprowadzić do ograniczenia lub całkowitego przerwania przepływu krwi do mózgu, zwiększając ryzyko incydentu udarowego.

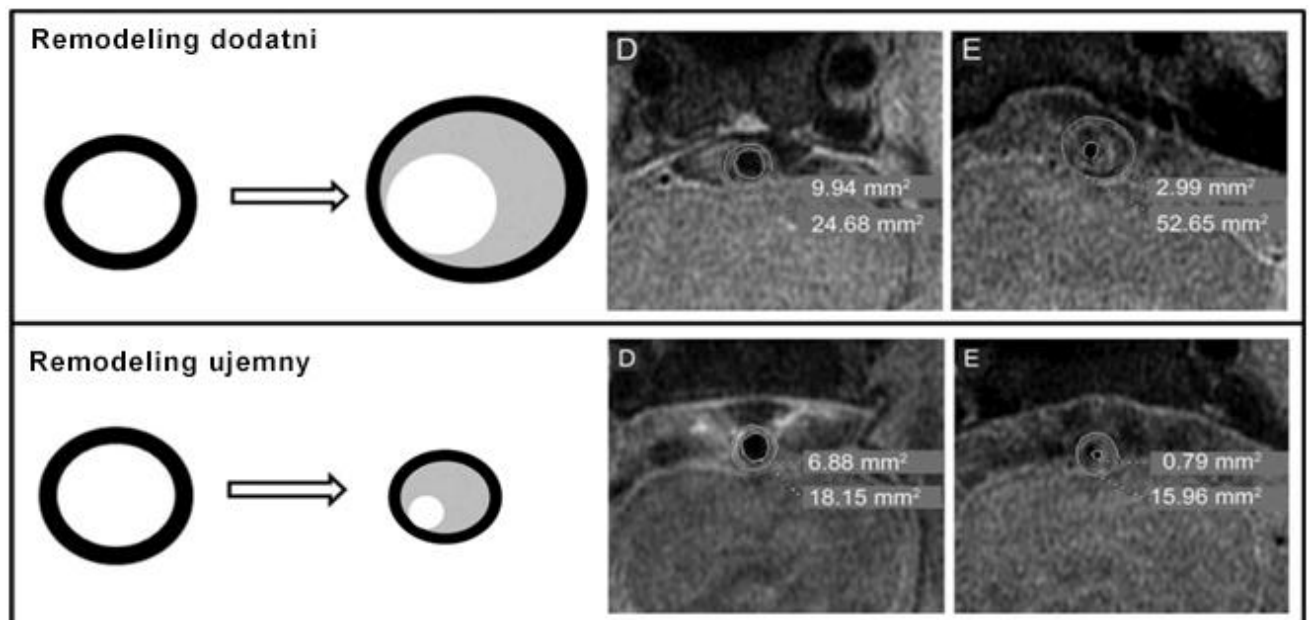
Etiologia powstania skrzepliny może przebiegać w dwojaki sposób:

- pęknięcie blaszki miażdżycowej
- erozja błony wewnętrznej

Strumień płynącej krwi dostaje się przez pęknięcie w blaszce miażdżycowej do jądra lipidowego, gdzie rozpoczyna kaskadę zdarzeń i poprzez aktywację czynnika tkankowego uruchamia zewnątrzpochodny układ krzepnięcia. Na powierzchni blaszki miażdżycowej powstaje zakrzep, który może ograniczyć się do samej blaszki lub też szerzyć się do światła naczynia, doprowadzając do zwężenia naczynia [9].

Przebudowa ściany naczynia w miejscu jej pierwotnego nacieku zapalnego opisywana jest w literaturze jako zjawisko remodelingu (ryc. 2) [10].

W odpowiedzi na zwiększający się przepływ krwi w wyniku zwężenia oraz działania sił ścinających, śródbłonek zaczyna wytwarzać tlenek azotu (NO), który doprowadza do poszerzenia światła naczynia. Zjawisko to nazywamy remodelingiem dodatnim. W pierwszej kolejności dochodzi do rozrostu blaszki miażdżycowej do światła naczynia, kompensacyjnie naczynie aby zachować prawidłowy przepływ poszerza się. Dodatkowo działanie enzymów proteolitycznych może spowodować pęknięcie blaszki, co spotykane jest w tym typie przebudowy naczynia [11].



Ryc.2 Dodatni i ujemny remodeling naczynia w odcinku wewnątrzczaszkowym tętnicy szyjnej wewnętrznej. [High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: An Emerging Tool for Evaluating Intracranial Arterial Disease. Bodle JD, Feldmann E, Swartz RH, Rumboldt Z, Brown T, Turan TN *Stroke*. 2013;44:287-292; originally published online November 29, 2012]

Odmiennym zjawiskiem do remodelingu dodatniego jest remodeling ujemny polegający na zmniejszeniu światła naczynia jako odpowiedź na długotrwały proces rozwoju blaszki miażdżycowej, gdzie dochodzi do włóknienia naczynia. Proces ten może przejść na sąsiadującą ścianę naczynia [11].

Zjawisko remodelingu obecnie najlepiej można zobrazować w badaniu wielorzędowej tomografii komputerowej (MDCT) oraz ultrasonografii wewnątrznaczyniowej. Obecność zwapnień w ścianie naczynia, które często towarzyszą remodelingowi zarówno pozytywnemu, jak i negatywnemu, utrudniają ocenę miejsca zwężenia w badaniu ultrasonografii dopplerowskiej. W konsekwencji przekłada się to na mało precyzyjną ocenę stopnia zwężenia i uniemożliwia określenie charakteru przebudowy naczynia. W badaniu angiografii subtrakcyjnej nie jest możliwa ocena zmian w ścianie naczynia, a jedynie ocena stopnia zwężenia względem odcinka referencyjnego (niezmienionego miażdżycowo, położonego dystalnie względem miejsca zwężenia).

2.B. KLASYFIKACJE I OCENA ZWĘŻEŃ TĘTNICY SZYJNEJ WEWNĘTRZNEJ (ICA)

Obecnie na świecie stosuje się dwie główne klasyfikacje ilościowej oceny zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych oparte na programach klinicznych NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy) oraz ECST (European Carotid Surgery Trial) [12]. Możliwa jest również ocena zwężenia przy wykorzystaniu trzeciej klasyfikacji - CC (Common Carotid). Literatura uwzględnia możliwe zastosowanie tzw. Carotid Stenosis Index (CSI), który odpowiada klasyfikacji CC.

Według klasyfikacji NASCET pomiar zwężenia dokonywany jest poprzez ocenę stosunku miejsca największej stenozy do odcinka referencyjnego położonego powyżej miejsca zwężenia.

Według klasyfikacji ECST pomiar zwężenia dokonywany jest poprzez ocenę stosunku miejsca największego zwężenia do średnicy naczynia na poziomie zwężenia.

Według klasyfikacji CC pomiar zwężenia dokonywany jest poprzez ocenę stosunku miejsca największej stenozy do średnicy zatoki CCA (tętnicy szyjnej wspólnej).

Indeks CSI wykazuje wysoką korelację w ocenie stopnia zwężenia w stosunku do skali ECST, mniejszą do skali NASCET i oparty jest na anatomicznych zależnościach pomiędzy CCA a ICA (1,2 x średnica CCA = średnica ICA w odcinku proksymalnym) [13,14].

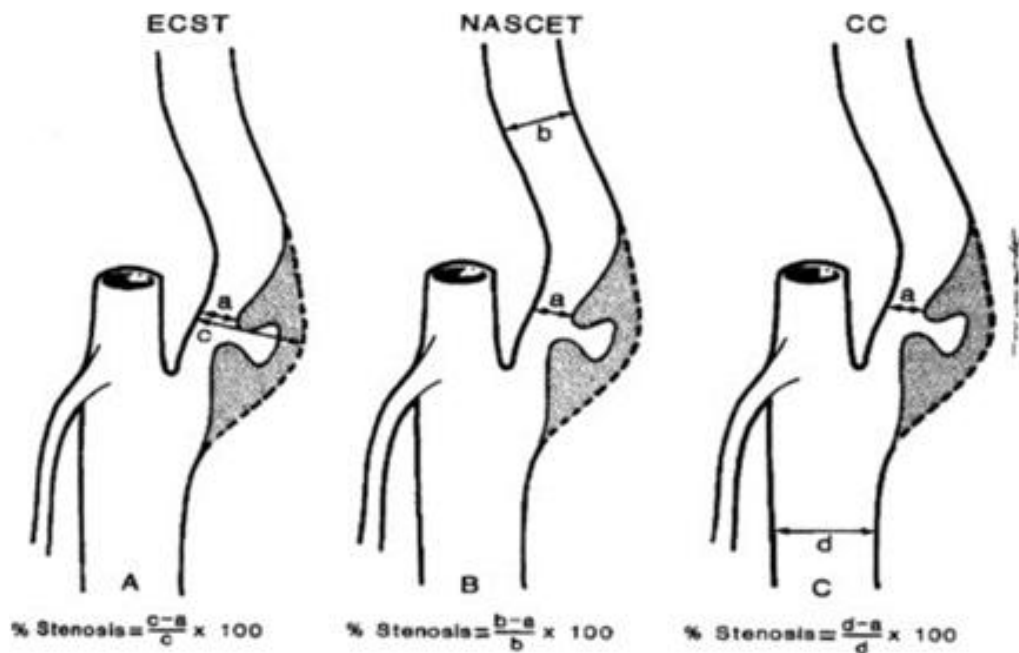
W pomiarach zwężeń uwzględniana jest minimalna średnica naczyń, a podana wartość podstawiana do wzoru przedstawia procentowo zwężenie. Wyliczeń dokonuje się na podstawie wzorów (ryc.3):

Stopień zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej (%):

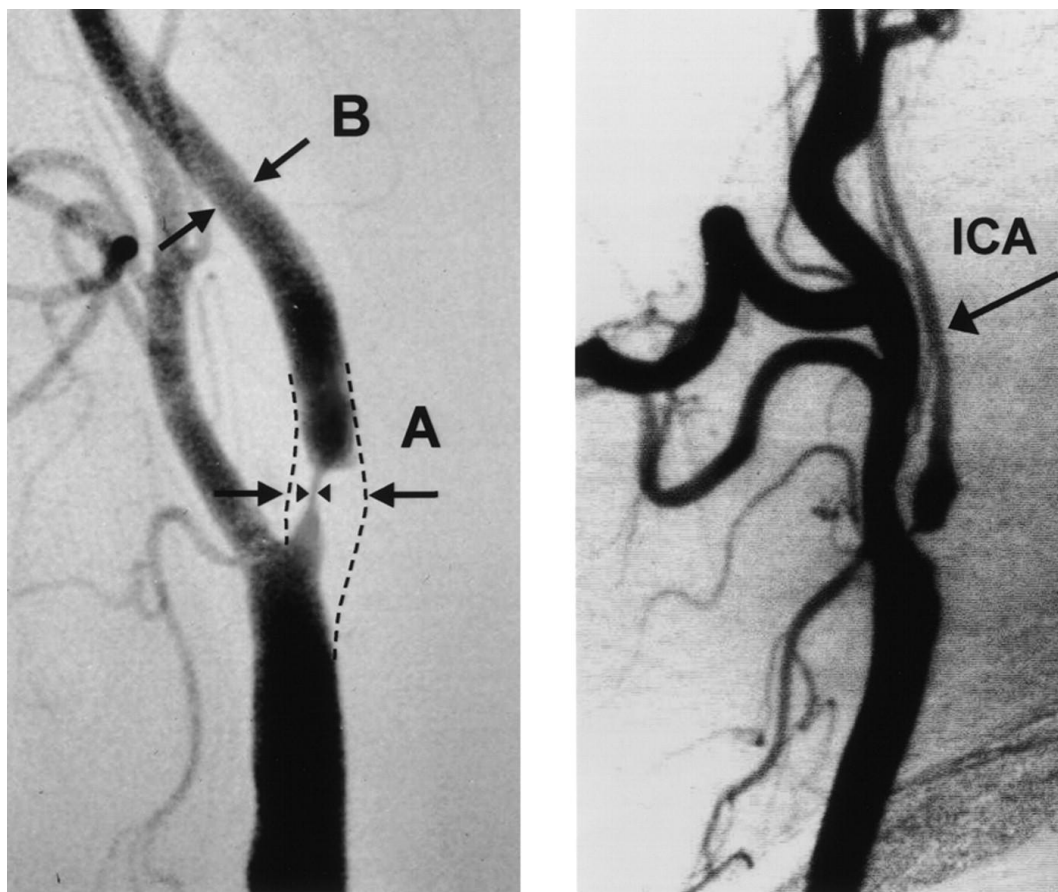
NASCET : $(A-B)/A \times 100\%$

ECST : $(C-B)/C \times 100\%$

CC : $(D-A)/D \times 100\%$



Ryc. 3 Klasyfikacje zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej NASCET, ECST, CC.
J Am Coll Cardiol. 2007;49(1):126-170. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.021



Ryc.4. DSA [Rothwell P M et al. Stroke. 2003;34:514-523].

Przy dokonywaniu pomiaru stopnia zwężenia należy uwzględnić warunki anatomiczne naczynia:

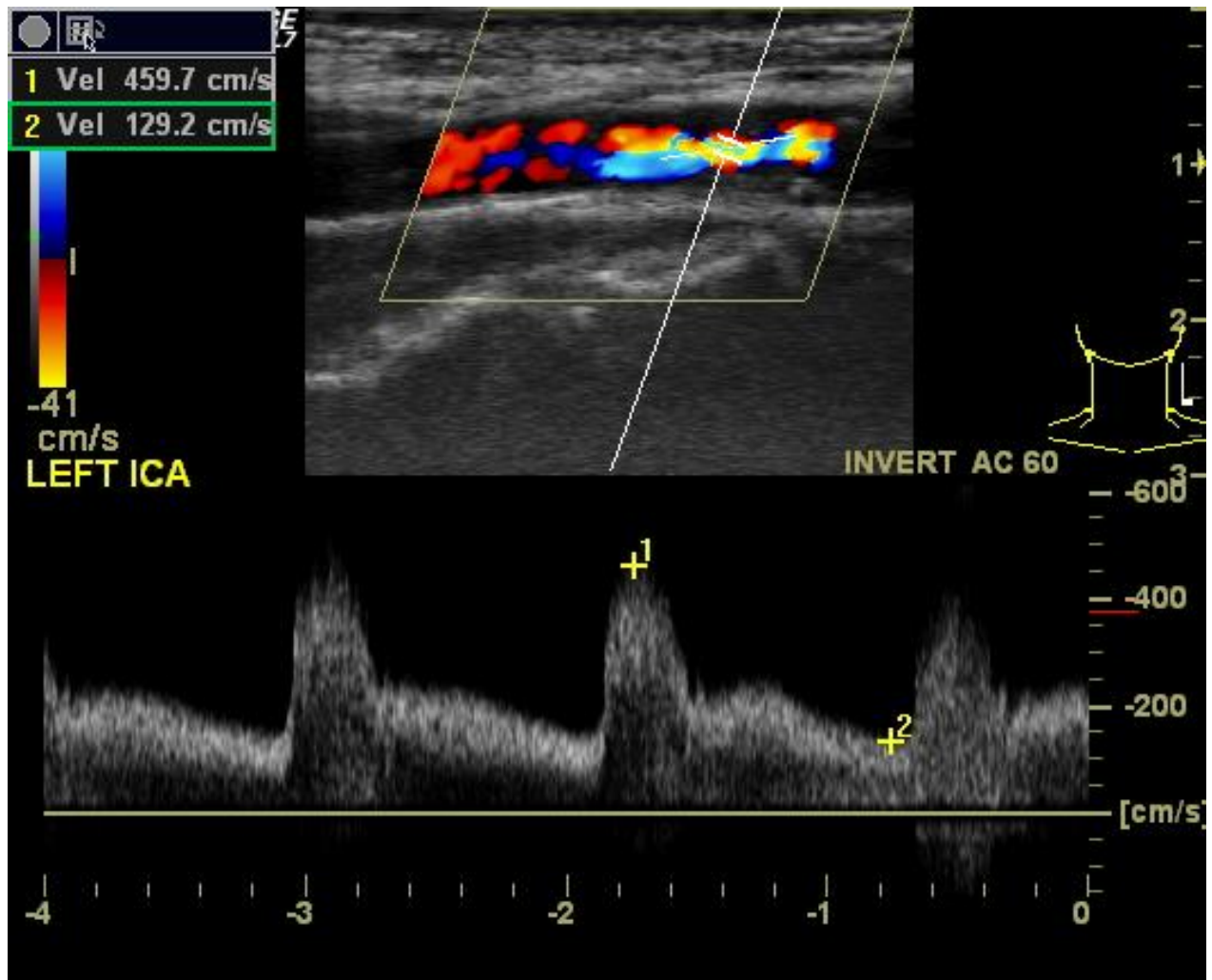
- kinking - ugięcie kątowe,
- coiling naczynia - tworzenie dodatkowej pętli,
- hipoplazje dystalnego odcinka ICA (ryc.4),
- wielkość, kształt i morfologię blaszki miażdżycowej,
- warunki techniczne badania.

Biorąc pod uwagę nieregularność obrysów blaszki miażdżycowej, wielokrotnie obserwujemy zwężenie gdzie widoczny zakontrastowany przepływ krwi w badaniach DSCT oraz DSA 3D ma kształt owalny lub nieregularny. Stąd racjonalne wydaje się wyliczenie pola powierzchni, co może zwiększać wartość diagnostyczną i korelować w kilku metodach obrazowania.

- W ultrasonografii naczyń krwionośnych wykorzystywane są dwa rodzaje danych:
- bezpośrednie pomiary z zastosowaniem fabrycznych znaczników aparatu (ryc.5);
 - kryteria prędkości przepływu zmierzone na podstawie badania spektralnego (ryc.6).



Ryc. 5. Pomiar średnicy ICA w miejscu zwężenia oraz fabryczne znaczniki do oceny pola przekroju.



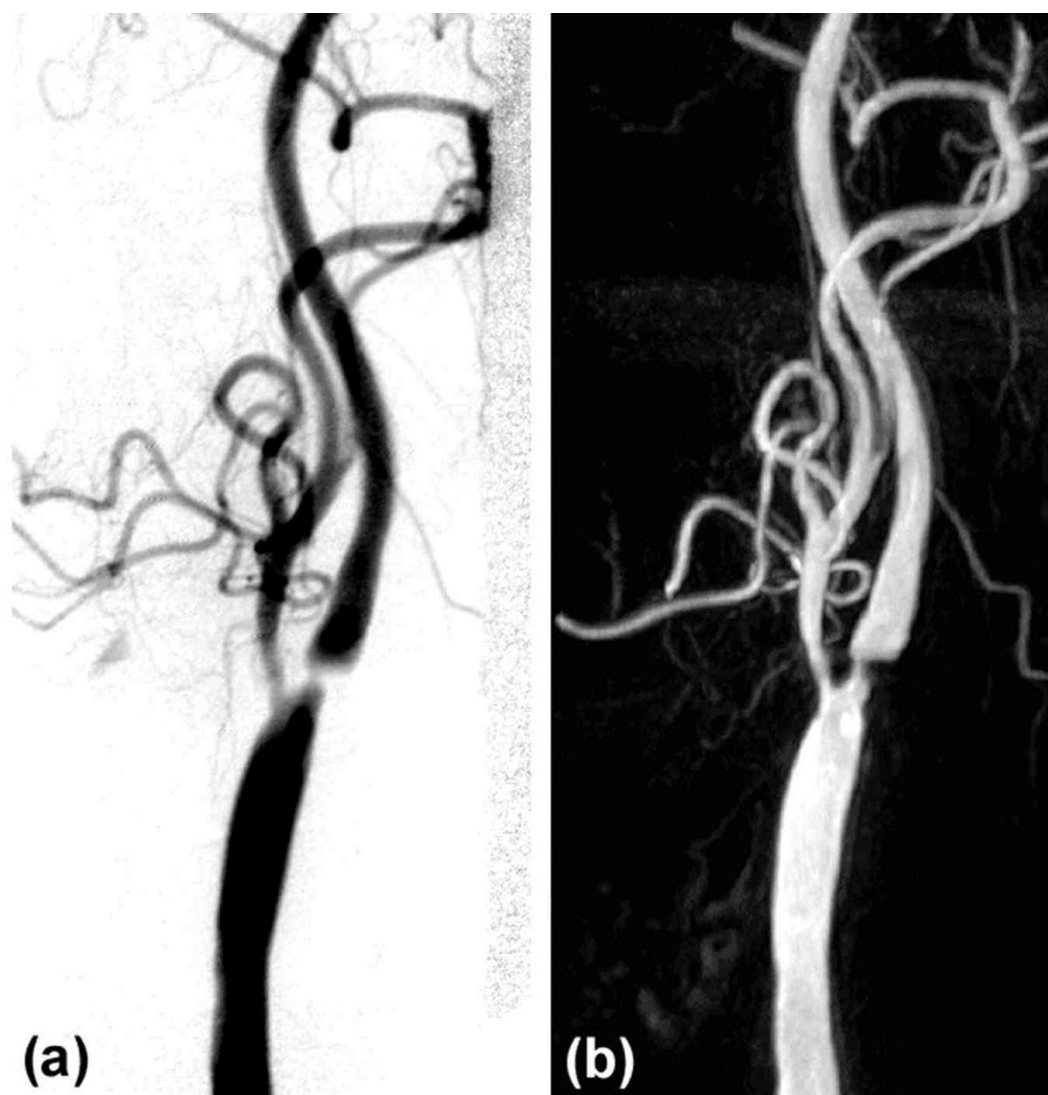
Ryc.6. Ocena spektrum przepływu na poziomie miejsca zwężenia.

Najczęściej w ocenie stopnia zwężenia stosuje się pomiar średnicy naczynia, co wpływa na niedoszacowanie zwężenia dlatego dokładniejsze jest zmierzenie zwężenia za pomocą redukcji pola przekroju. Wyliczono, że zmniejszenie średnicy naczynia o 50% odpowiada zmniejszeniu pola przekroju o 70% [15].

W przypadku zmian miażdżycowych hiperechogenicznych lub o mieszanej echogeniczności, gdy obszar zwężenia jest niewidoczny przez cień akustyczny, jedyną metodą umożliwiającą ocenę zwężenia jest badanie przepływu metodą Dopplera i ocena prędkości i spektrum przepływu krwi. Szczytowa prędkość skurczowa, prędkość końcoworozkurczowa oraz współczynnik skurczowy IC/CC są trzema najbardziej skutecznymi wskaźnikami w ocenie zwężenia stosowanymi w praktyce klinicznej [16].

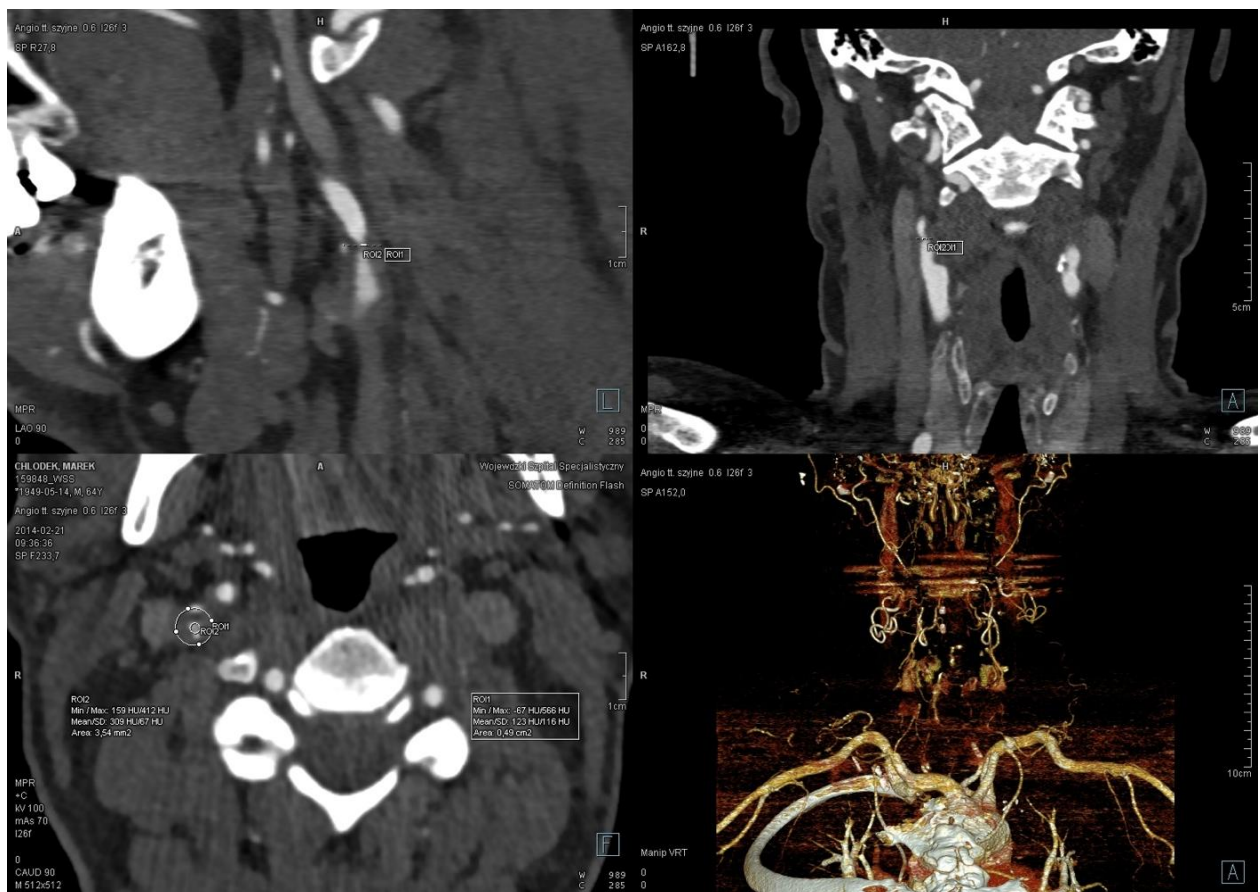
W cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA) oraz przy wykorzystaniu rotacji lampy - DSA 3D stosowana jest do oceny zwężenia klasyfikacja NASCET oraz ECST (ryc.7).

W obu badaniach użyto innych technik pomiaru zwężenia, dlatego rezultaty nie powinny być porównywane w sposób bezpośredni. Zwężenie określone jako 80% wg kryteriów ECST odpowiada 50% zwężeniu wg kryteriów NASCET [17,18]. Ocena zwężenia w badaniu DSA jest na tyle subiektywna, że rozbieżności pomiędzy osobami oceniającymi mogą sięgać rzędu 20% [19].

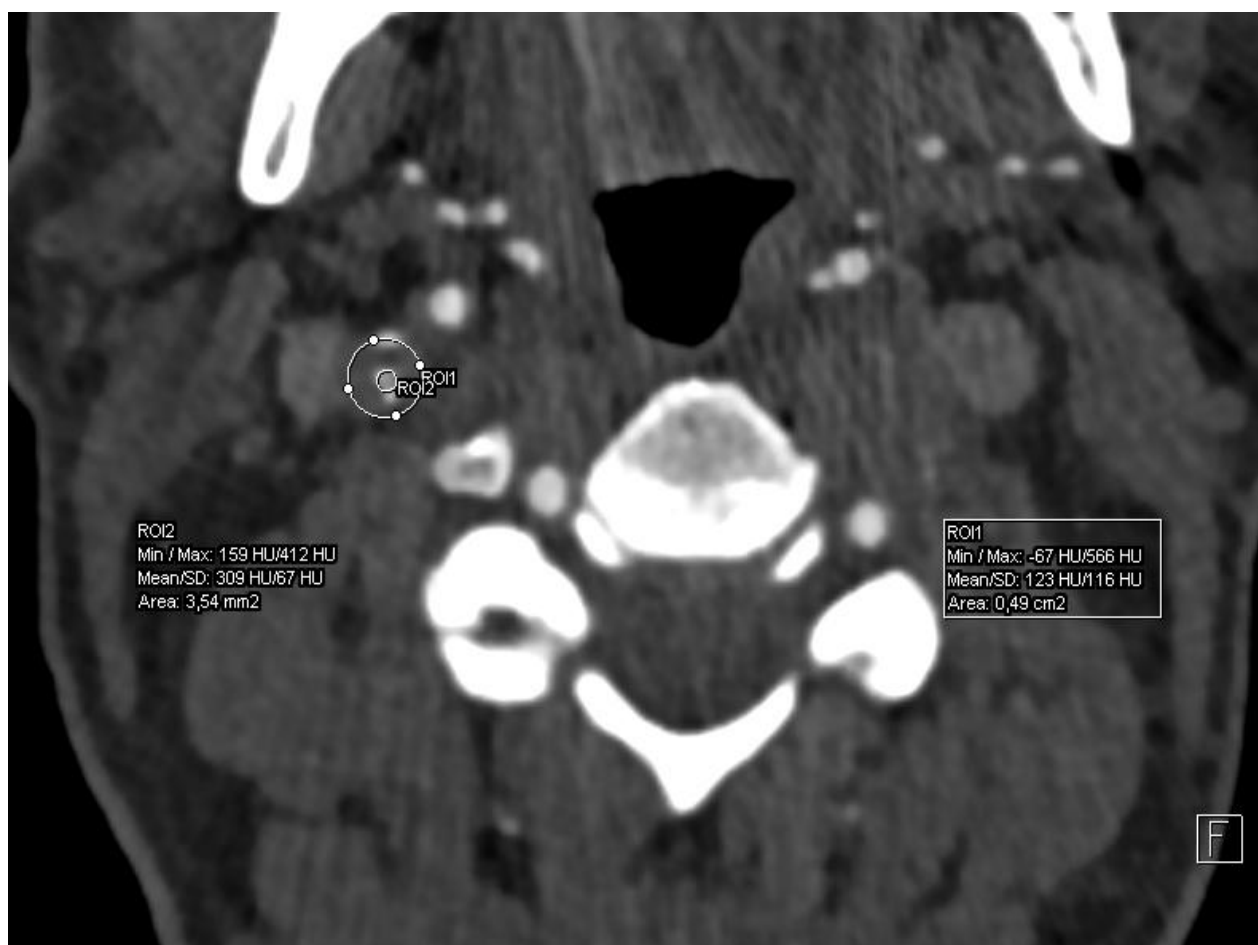


Ryc. 7. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA)

W badaniach wielorzędowej tomografii komputerowej możliwa jest ocena stopnia zwężenia przy wykorzystaniu skali NASCET i ECST. Pomiar według ECST są najbardziej miarodajne wówczas, gdy w miejscu stenozy występuje miękka blaszka miażdżycowa i widoczne są zarysy ściany. Obecność blaszek miażdżycowych o typie mieszanym lub silnie uwapnionych często uniemożliwiają ocenę. Metodą pozwalającą w dokładniejszy sposób oszacować stopień zwężenia jest obrazowanie dwuenergetyczne (DSCT), w którym istnieje możliwość „usuwania” zwapnień. Zwężenie można również oceniać na podstawie wyliczenia pola powierzchni (ryc.8,9).



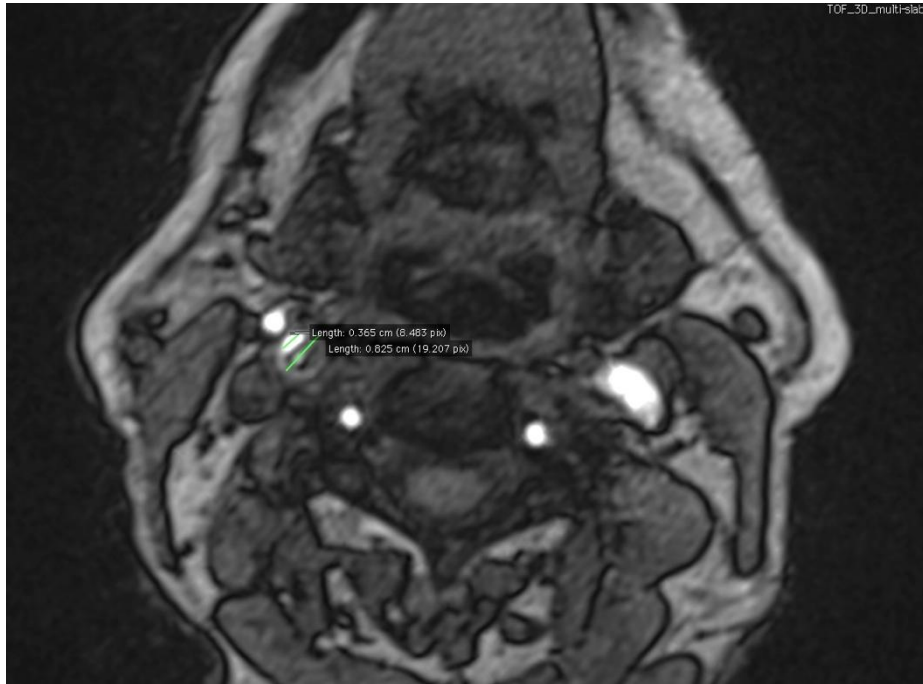
Ryc.8 . Rekonstrukcje 3D wykorzystywane do oceny stopnia zwężenia wg skali NASCET i ECST.



Ryc.9 . Przekrój poprzeczny do oceny pola powierzchni wg modyfikacji skali ECST.

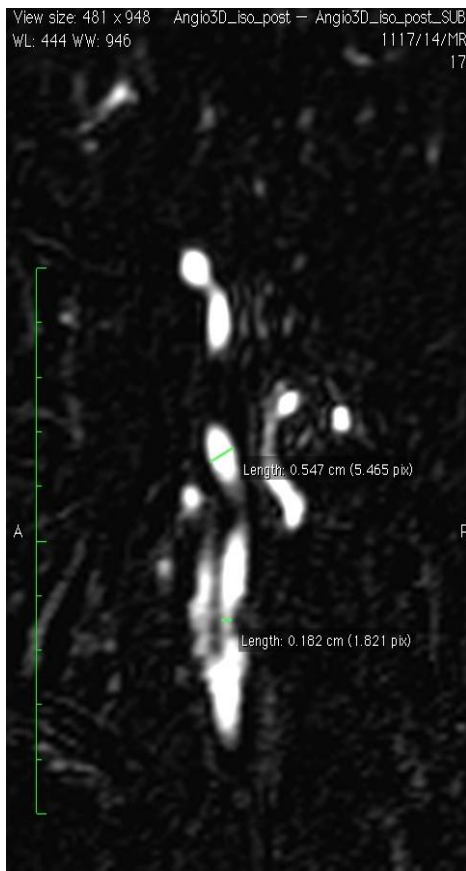
Angiografia rezonansu magnetycznego w sekwencji (TOFF - time of flight) oraz nowsze techniki angiografii rezonansu magnetycznego z wykorzystaniem środka kontrastowego CE-MR (contrast enhancement) pozwalają, podobnie jak MDCT, zobrazować wewnątrznaczyniowy przepływ krwi. Informacje dotyczące ściany naczynia krwionośnego otrzymywane są w sposób pośredni po kształcie płynącej krwi lub jej ruchu (TOFF). Analizy badań MR oparte są również na klasyfikacji NASCET oraz ECST (ryc.10,11).

Badania MDCT oraz MR są metodami, które mogą być wykorzystywane zamiast angiografii w sytuacjach, kiedy badanie USG jest niediagnostyczne, wyniki są niejednoznaczne , bądź istnieją wątpliwości natury klinicznej.

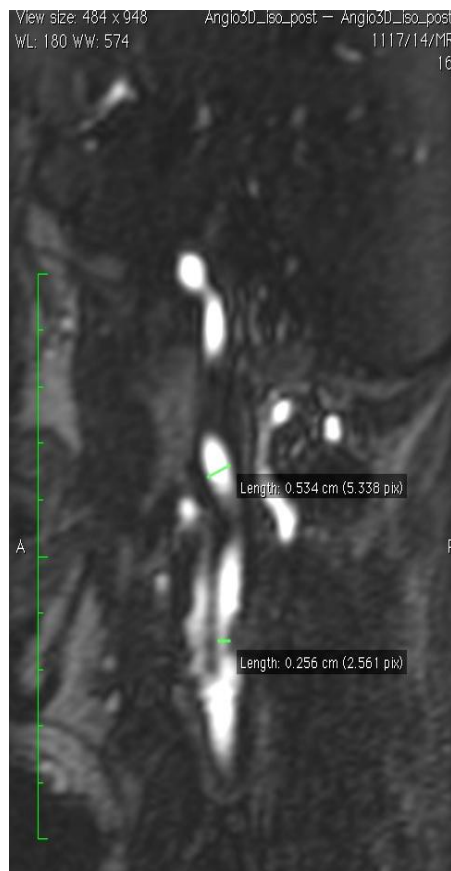


Ryc 10. TOFF-MRA - rekonstrukcja poprzeczna - ocena zwężenia wg skali ECST - 80%.

A.

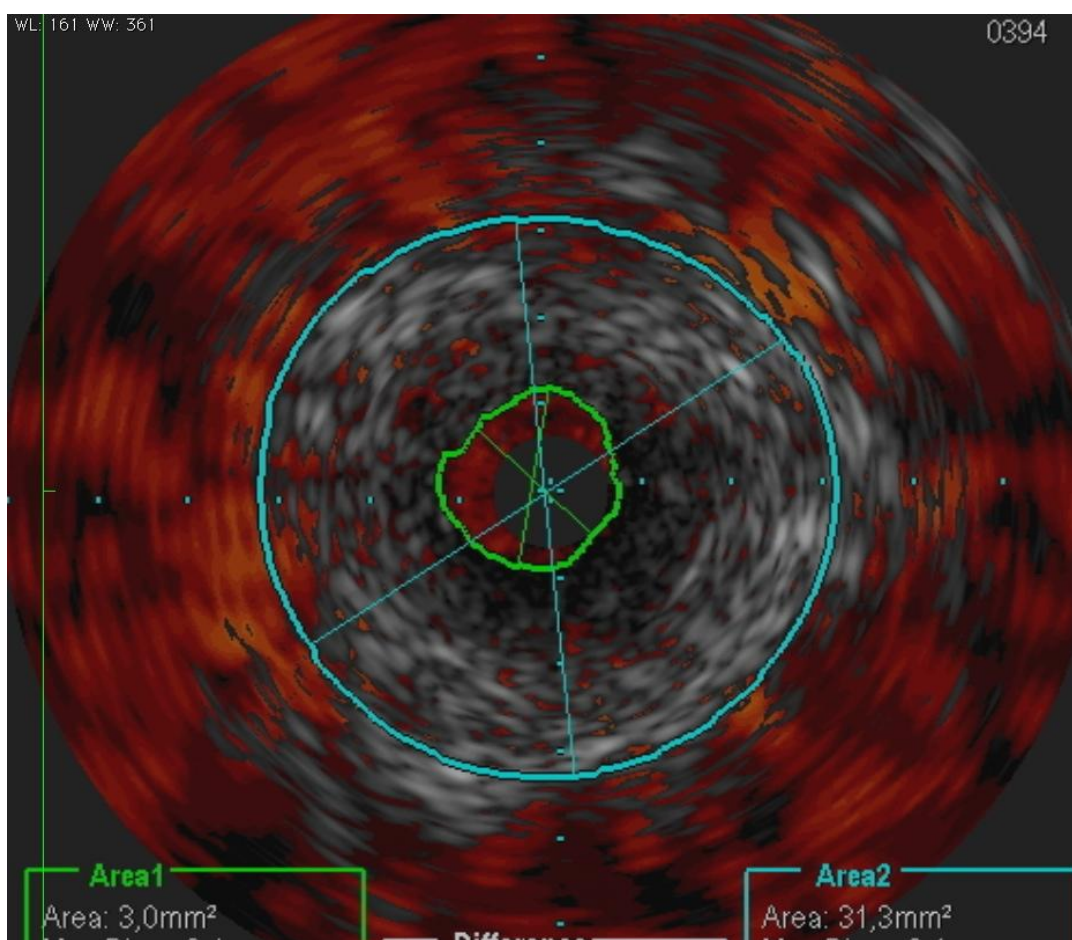


B.

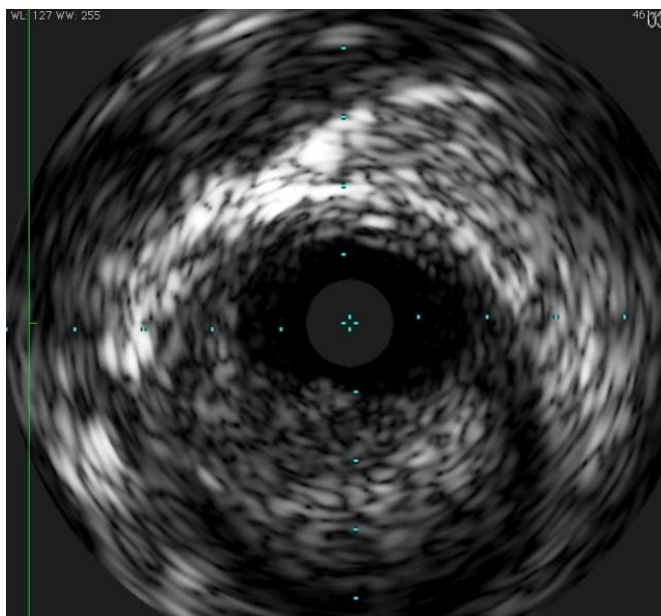


Ryc 11. A. MRA - ocena zwężenia wg skali NASCET - z zastosowaną subtrakcją
 B. MRA - ocena zwężenia wg skali NASCET - bez subtrakcji

Ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS) jest metodą, która wykorzystywana jest w dwóch głównych celach: ocenie morfologii blaszki miażdżycowej pod kątem jej niestabilności oraz do oceny stopnia zwężenia w naczyniu. (ryc. 13) W trakcie wykonywania badania oceniany jest zarówno odcinek referencyjny (średnica, pole powierzchni oraz ściana naczynia), jak i miejsce stenozy. Dzięki temu możemy zwężenie porównywać w skalach NASCET i ECST oraz CC. (ryc.12 i 14)



Ryc.12 Ultrasonografia wewnątrznacyniowa - opcja chroma flow - ocena zwężenia wg skali ECST.



Ryc.13. IVUS - GS - Ocena średnicy i pola powierzchni w miejscu największej stenozы.

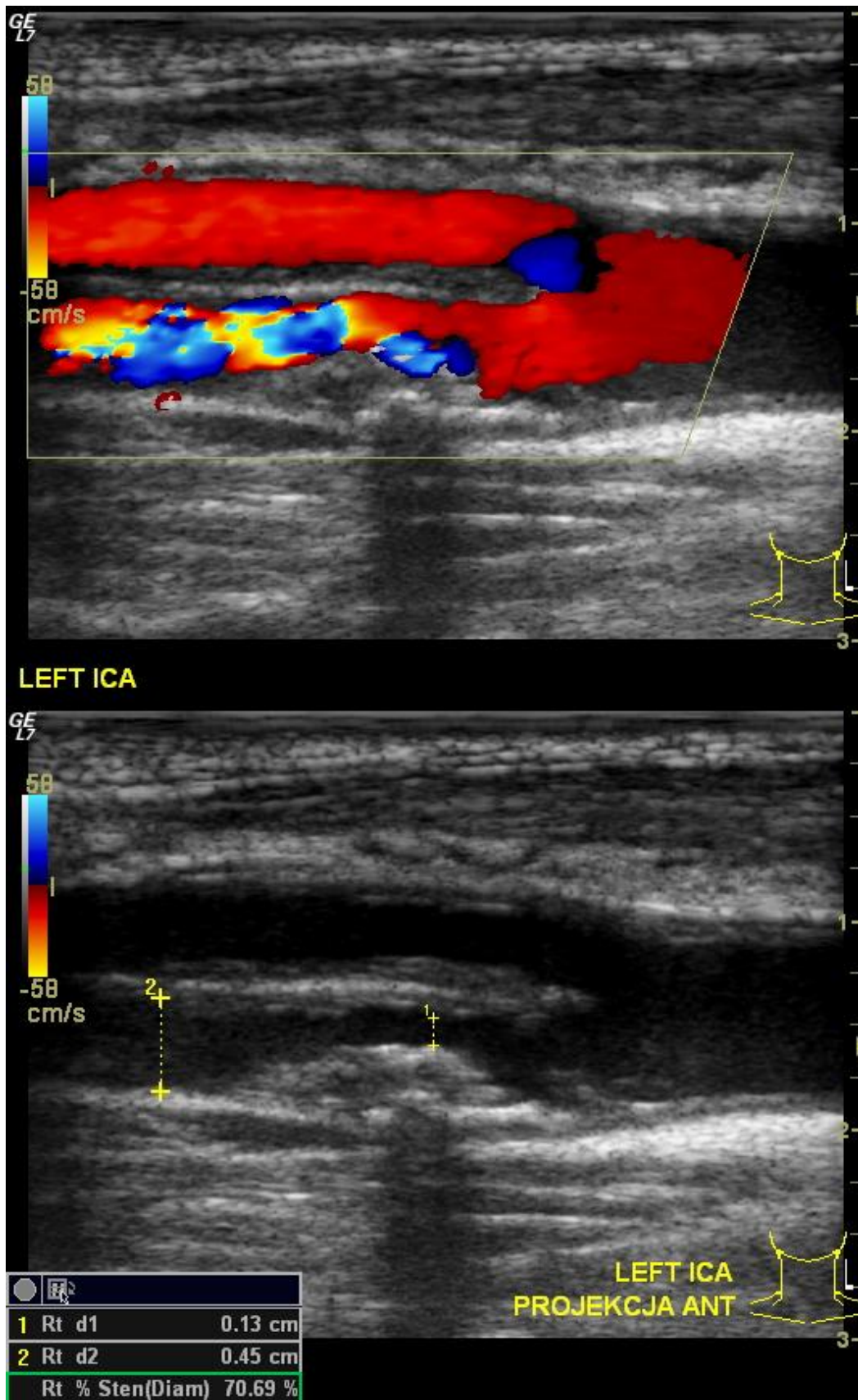
2.C. METODY OBRAZOWANIA TĘNIC DOGŁOWOWYCH

Ultrasonograficzne obrazowanie tętnic szyjnych (USG) jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną służącą wykrywaniu i ocenie nasilenia zwężeń tętnic szyjnych. Jest to badanie najszerzej stosowane z uwagi na jego nieinwazyjność, cenę i możliwość powtarzalności, jednakże obarczone jest subiektywizmem oceny. Wartość badania wzrasta wraz z kwalifikacjami i doświadczeniem lekarza wykonującego.

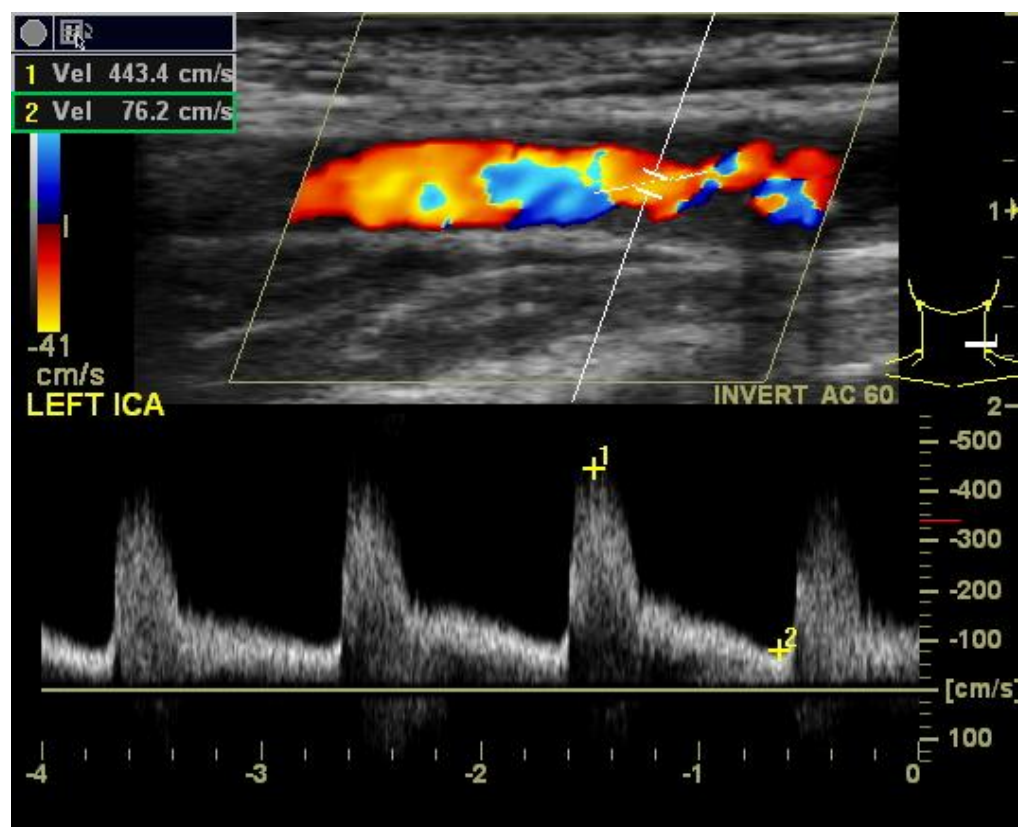
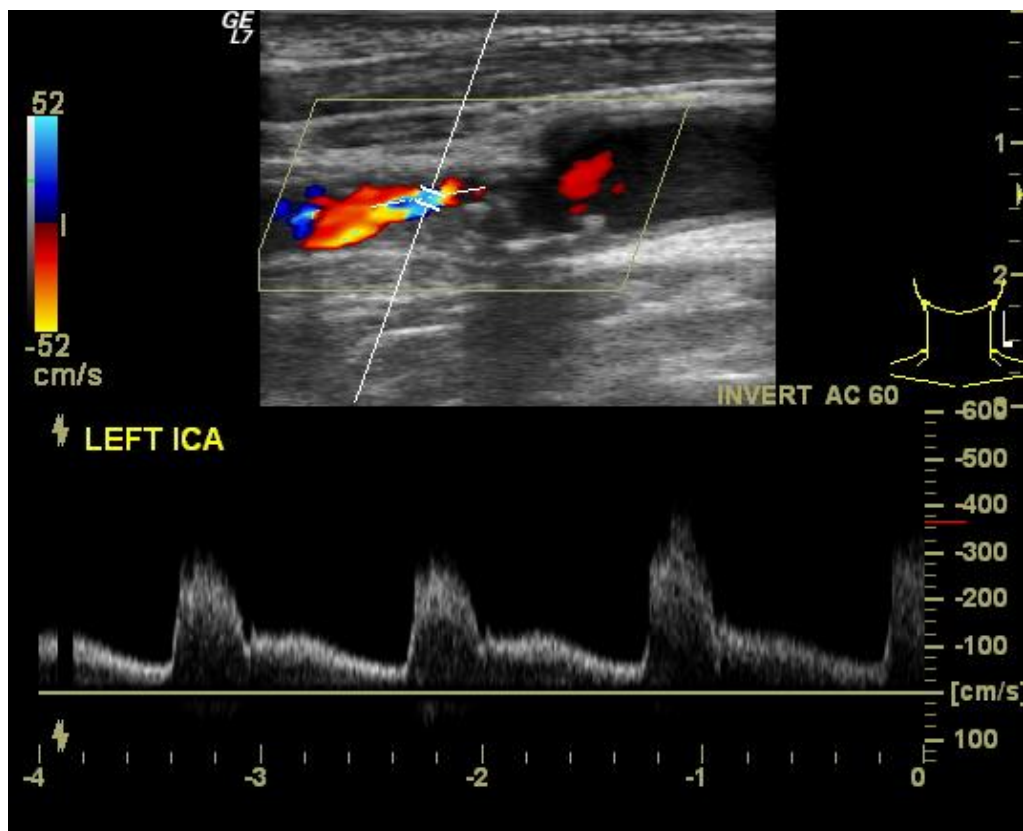
Obok oceny planimetrycznej stosowane jest obrazowanie dopplerowskie, pozwalające na wykorzystanie pomiaru prędkości przepływu krwi, jako dodatkowego parametru zwiększającego wiarygodność analizy zwężenia. Metoda ta charakteryzuje się zróżnicowaną czułością i specyficznością w zależności od istotności przewężenia (ryc.14,15).

W ocenie Jahromi i wsp. którzy dokonali metaanalizy badań z wykorzystaniem USG i Duplex Doppler zostało poddanych ocenie 47 różnych badań w latach 1985-2005. Na podstawie ogólnie akceptowanych kryteriów NASCET wykazali oni odpowiednio dla zwężeń powyżej 70% ograniczenia światła przepływu czułość metody na poziomie 82%-86% i specyficzność 87% do 94%.

W ocenie morfologii blaszek miażdżycowych ultrasonografia jest użytecznym narzędziem, pozwalającym na ocenę echogeniczności blaszki miażdżycowej, jej obrysów i obecności owrzodzeń [21,22].



Ryc.14. Ocena zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej przy wykorzystaniu pomiaru średnicy naczynia



Ryc.15. Ocena zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej przy wykorzystaniu pomiaru spektrum przepływu (zdjęcia poglądowe)

Warunki anatomiczne takie jak: umięśniony kark, kręte naczynia, wysokie położenie podziału tętnicy szyjnej wspólnej, zwapnienia, czynniki jatrogenne stanowią istotne ograniczenie ultrasonografii. Wynikiem tego jest stwierdzana w metaanalizach wielośrodkowych badań niższa czułość i specyficzność w ocenie zwężeń tętnic szyjnych w stosunku do rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej (TK) [23].

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (ang. Digital Subtraction Angiography-DSA) jest powszechnie uznana jako „złoty standard“ w obrazowaniu zwężenia tętnic szyjnych. Jest to metoda luminograficzna, pozwalająca ocenić przepływ środka kontrastowego przez naczynie, natomiast jej podstawowym ograniczeniem jest brak możliwości oceny ściany naczynia. Metoda ta pozwala uwidocznic dodatkowo śródścienne owrzodzenia widoczne jako naddatki zakontrastowania, wymagające różnicowania z tętniakami workowatymi. DSA można rozszerzyć o rotację lampy DSA - 3D, co umożliwia dokładniejszą ocenę zwężenia ułatwiającą decyzję o ewentualnej stentoplastyce (ryc.16).



Ryc.16. Cyfrowa Angiografia Subtrakcyjna – subtotałne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej

Do zalet, które wynikają z obrazowania przy wykorzystaniu angiografii rotacyjnej 3D zaliczamy:

- znaczną poprawę pomiarów 3D,
- zmniejszenie ilości środka kontrastowego i ekspozycji na promieniowanie,
- obrazowanie 3D,
- poprawną ocenę warunków anatomicznych (kinking, coiling),
- kąt obrazowania [24,25]

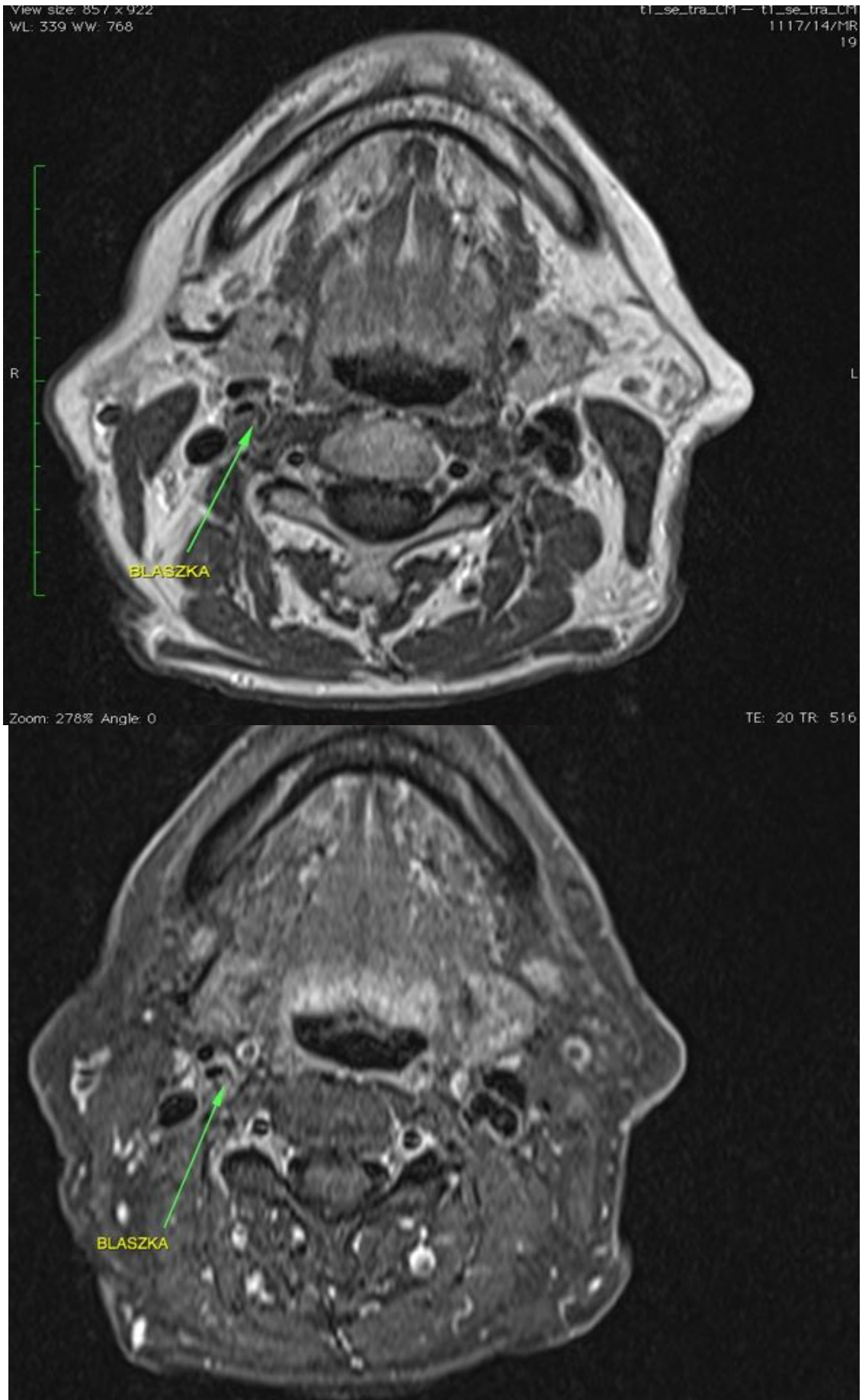
Wizualne, techniczne oraz kliniczne zalety angiografii 3D w stosunku do tradycyjnej angiografii powodują, że staje się standardową metodą obrazowania w wielu pracowniach neuroradiologii zabiegowej [26].

Rezonans magnetyczny (MR) jest szybko rozwijającą się metodą w małoinwazyjnym obrazowaniu tętnic szyjnych, pozwalającą zastosować algorytmy kontrastowe, jak i bez zastosowania kontrastu. Poszerzenie tej metody o dodatkowe sekwencje T1 i T2 zależne przy użyciu metod saturacji tłuszczu lub wody umożliwiają obrazowanie elementów morfologicznych blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych (ryc.17). Zastosowanie wielokanałowych systemów powstawania obrazu pozwala na uzyskanie submilimetrowej rozdzielczości badania [23].

W angiografii rezonansu magnetycznego stosowane są dwie możliwości uwidocznienia zwężenia naczyń: TOF - MRA (time-of-flow), metodą kontrastu fazowego obrazowany jest przepływ (ruch) płynącej krwi lub stosowane jest obrazowanie przy wykorzystaniu środka kontrastowego CE-MRA (contrast enhanced magnetic resonance angiography) - gdzie obrazowana jest zakontrastowana krew (ryc.18,19).

Spośród nieinwazyjnych metod obrazowych rezonans magnetyczny wykazuje wysoką trafność w wykrywaniu i analizie zwężeń tętnic szyjnych, co wykazała metaanaliza Chapel i wsp.

Wykazano że angiografia kontrastowa rezonansu magnetycznego charakteryzuje się czułością 85% i specyficznością 95% dla objawowych zwężeń 70-99% [27,28].

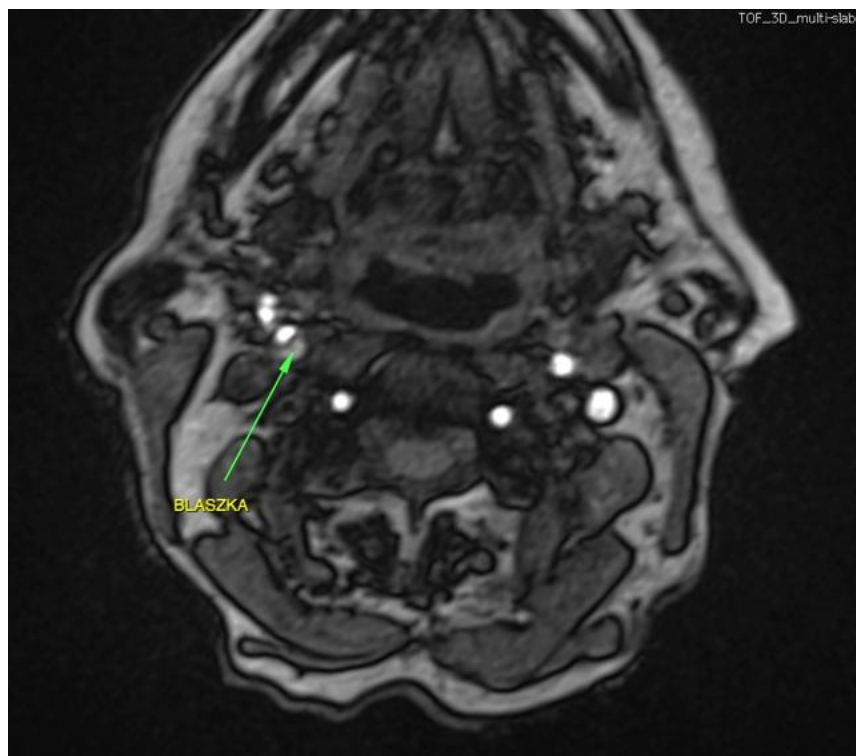


A.

Ryc. 17. A - Sekwencja T1 bez FS (Fat Sat - saturacja tłuszczu)
B - Sekwencja T1 z FS (Fat Sat - saturacja tłuszczu i bez)



Ryc.18 Sekwencja CE-MRA - po podaniu środka kontrastowego - projekcja czołowa



Ryc.19. Sekwencja TOFF- MRA - zwężenie i blaszka w obrębie opuszki RICA.

Ważną metodą w ocenie zwężeń i morfologii blaszek miażdżycowych szyjnych staje się w ostatnich latach ultrasonografia wewnątrznacyniowa (intravascular ultrasound - IVUS) z opcją obrazowania wirtualnej histologii (VH) . Metoda ta umożliwia obrazowanie histologicznych komponent blaszki miażdżycowej, które kodowane są cyfrowo za pomocą kolorów. Dzięki tej metodzie można dokonać dokładnego pomiaru nie tylko samej objętości blaszki, czy zwężeń ale także objętości poszczególnych elementów morfologicznych blaszki. Wyróżnia się tkankę włóknistą (fibrous tissue), tkankę włóknistą z elementami tłuszczowymi (fibro-fatty tissue), rdzeń martwiczy (necrotic core) oraz gęste zwapnienia (calcifications) (ryc.20).

Ograniczeniem w zastosowaniu tej metody w praktyce klinicznej jest jej cena, inwazyjność oraz niska penetracja 3-6 mm ściany naczynia, zwłaszcza u pacjentów z restenozą oraz w zmianach o dużej objętości wywołujących dodatni remodeling światła naczynia.

Ultrasonografia wewnątrznacyniowa IVUS ma zastosowanie przy:

- ocenie stopnia zwężenia światła naczynia i rodzaju zmiany miażdżycowej (plaque characteristic)
- ocenie jakości leczenia zachowawczego i postępu miażdżycy (farmakoterapia, statyny)
- ocenie remodelingu naczynia
- ocenie stopnia i charakteru zwężenia wtórnego (restenoza)
- rozpoznawaniu niestabilnej blaszki miażdżycowej
- kwalifikacji oraz ocenie przed i po interwencji wewnątrznacyniowej
- ocenie wpływu hemodynamiki na zmiany miażdżycowe [29].

Obraz ultrasonograficzny dostarcza ponadto informacji pomocnych w dokładnej ocenie wielkości zmiany miażdżycowej, obecności ewentualnych pęknięć i owrzodzeń oraz dodatniego ekscentrycznego remodelingu naczynia w miejscu blaszki [30].

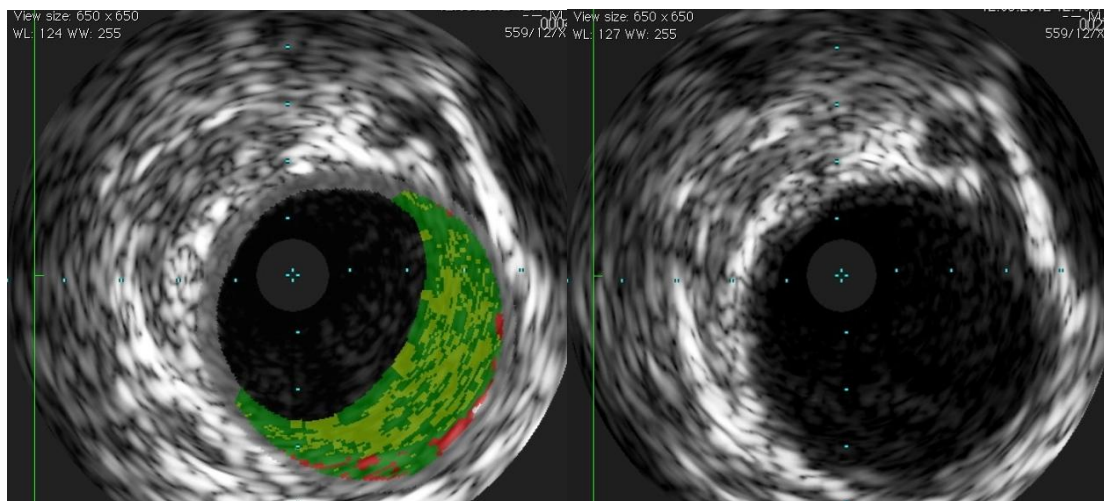
Cechami pozwalającymi na rozpoznanie pękniętej blaszki miażdżycowej za pomocą IVUS są: owrzodzenie blaszki oraz obecność szczeliny w blaszce miażdżycowej. Jeśli szczelina nie komunikuje się ze światłem naczynia nie uznaje się tego za pęknięcie. Stwierdzenie przyściennej skrzepliny świadczy o niestabilności blaszki. W wielu przypadkach miękkie, świeże skrzepliny charakteryzują się echogenicznością zbliżoną do krwi i nie są widoczne w IVUS [31].

Głównymi ograniczeniami IVUS są :

- subiektywizm w ocenie,
- technika przeprowadzanego zabiegu uwzględniając przesuw manualny i automatyczny,
- średnica badanego naczynia ,
- niska rozdzielczość rzędu 150 um uniemożliwiająca ocenę czapeczki włóknistej, która ma grubości do 65um.

Opracowano kryteria rozpoznania świadczące o niestabilności blaszki na podstawie wirtualnej histologii (VH) do których należą :

- dobrze zorganizowany rdzeń martwicy;
- komponent martwicy obejmujący ponad 10% powierzchni blaszki w miejscu największej stenozy;
- bezpośredni kontakt rdzenia martwiczego ze światłem naczynia;
- brak ultrasonograficznych cech pasm tkanki łącznej między rdzeniem martwiczym a światłem naczynia.



Ryc.20. IVUS. A - opcja VH (wirtualna histologia w miejscu subtotalnego zwężenia)
B - obrazowanie GS (gray scale - w czasie rzeczywistym)

Tomografia komputerowa wielorzędowa dwuenergetyczna (DSCT - Dual Source Computed Tomography).

W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój tomografii komputerowej polegający na zwiększaniu ilości rzędów detektorów – tzw. wielorzędowa tomografia komputerowa. Dotychczasowe badania głównie wykazały przydatność tej metody w ocenie istotności zwężeń tętnic szyjnych. Wprowadzenie w ostatnich latach (2009) dwuźródłowej wielorzędowej tomografii komputerowej (DSCT) lub wieloenergetycznej (jedna lampa z opcją zmiany KV) jest kolejnym krokiem technologicznym zwiększającym przydatność TK w ocenie zwężenia poprzez „obróbkę“ miejsca stenozy i oceny morfologii blaszki miażdżycowej. Dual Source CT dzięki symultanicznemu działaniu dwóch lamp wykorzystuje jednocześnie dwa źródła energii promieniowania X (80kV i 120kV lub 80kV lub 140kV) do uzyskania różnych współczynników pochłaniania promieniowania dla danej tkanki (w jednostkach Hounsfielda). Wpływa to na lepsze zróżnicowanie tkanki i zaawansowane metody obróbki obrazu, jak np. usuwanie części kostnych i zwapnień w celu lepszej samodzielnej oceny części naczyniowych [32-34]. Okazuje się że usuwanie zwapnień przy wykorzystaniu aplikacji BoneRemoval przeszacowuje zwężenia w stosunku do badań DSA [35,36]. Należy zaznaczyć, że wciąż relatywnie niska rozdzielczość przestrzenna metody rzędu, 0.6 mm, jest poważnym ograniczeniem w dokładnej analizie struktur jakimi są składowe blaszki miażdżycowej [37].

Tomografia komputerowa, w odróżnieniu od badań ultrasonograficznych, nie może być przeprowadzona przy łóżku pacjenta, charakteryzuje się nieco niższą rozdzielczością tkankową w porównaniu z badaniami angio- MR. Istotnym elementem oceny metody obrazowej jest jej zdolność do wykrywania powikłań blaszki miażdżycowej, czy cech jej morfologii mogących wskazywać na jej niestabilność. Saba i wsp. porównali trafność wielorzędowej tomografii komputerowej, cyfrowej angiografii subtrakcyjnej i USG w wykrywaniu owrzodzeń blaszek tętnic miażdżycowych tętnic szyjnych. Metodą referencyjną była ocena histopatologiczna materiału pobranego w trakcie endarterektomii oraz badanie śródoperacyjne, łącznie oceniono 237 zmian. Badania potwierdziły że MSCT charakteryzowała się najwyższą czułością (93%) i specyficznością (95%) spośród badanych metod [38].

Ważną cechą MSCT w tym DSCT jest możliwość zastosowania półautomatycznej ilościowej analizy morfologii blaszki pozwalającej na ocenę objętości zmiany, lokalizacji poszczególnych elementów morfologii blaszki [39,40]. Rozwój tomografii komputerowej poprzez wprowadzenie większej ilości rzędów oraz zmniejszenie wymiarów

poszczególnych detektorów będzie w przyszłości przekładać się na wzrost rozdzielczości przestrzennej. Zastosowanie badań przy użyciu dwóch energii i większej ilości rzędów skróci czas skanowania oraz pozwoli na zmniejszenie dawki promieniowania, którą absorbuje pacjent. Obecnie w komercyjnie dostępnych aparatach najnowszej generacji posiadających 128 i 256 rzędów detektorów dawka otrzymywana przez pacjenta podczas skanowania tętnic szyjnych spada poniżej 5 mSv (doświadczenie własne). Stanowi to pewien wyznacznik rozwoju technologii jaka dokonała się w tej dziedzinie w ciągu ostatnich 5 lat. Skrócenie czasu skanowania zmniejsza także obciążenie kontrastem. Obecnie w aparatach najnowszej generacji można uzyskać diagnostyczne obrazy przy podaniu 50-60 ml kontrastu.

Istnieje konieczność dalszych badań porównawczych z innymi inwazyjnymi metodami diagnostycznymi celem ulepszenia stosowanych protokołów obrazowania i dalszej standaryzacji metod oceny ryzyka związanego z miażdżycą tętnic szyjnych.

3. CEL PRACY I HIPOTEZA BADAWCZA

Celem pracy jest

1. Ocena porównawcza zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych w badaniach DSCT , DSA 3D vs IVUS.
2. Próba oceny morfologii blaszki miażdżycowej w DSCT w korelacji do badania IVUS z wykorzystaniem wirtualnej histologii (VH).
3. Ocena przydatności klasyfikacji zwężeń (NASCET /ECST) i próba ich modyfikacji w stosunku do DSA 3D i badania IVUS.

Hipoteza badawcza

Badanie DSCT jest skuteczną metodą w analizie ilościowej zwężeń tętnic szyjnych, w porównaniu ze „standardem diagnostycznym” jakim jest angiografia subtrakcyjna 3D.

Metoda IVUS-VH pozwala dokładniej ocenić morfologię blaszki miażdżycowej i stopień zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej w porównaniu do DSCT i DSA.

4. MATERIAŁ I METODY

4.a. Charakterystyka grupy badanej

Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zgłosili się do Poradni Chorób Naczyń w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu - Ośrodku Badawczo-Rozwojowym w okresie od stycznia 2009 do grudnia 2012 z podejrzeniem zwężenia tętnic szyjnych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi.

Protokół badania obejmował następujące procedury:

1. wstępna kwalifikacja pacjentów do badania TK na podstawie USG tętnic dogłowych, w którym stwierdzono pierwotne zwężenie ICA > 70%
2. wykonanie badania TK w opcji Dual Energy, potwierdzenie zwężenia ICA > 70% lub też stwierdzenie cech niestabilności blaszki miażdżycowej
3. kwalifikacja do badania DSA 3D z rotacją lampy, ostateczne potwierdzenie obecności istotnego hemodynamicznie zwężenia oraz wykonanie badania IVUS z następną stentoplastyką

Badania USG tętnic dogłowych wykonywane były przez trzech niezależnych lekarzy specjalistów w zakresie chirurgii naczyniowej, którzy wstępnie kwalifikowali pacjentów do badania DSCT. Na podstawie oceny ultrasonograficznej do kolejnej fazy badań przeszło 170 pacjentów.

W pracowni Tomografii Komputerowej w Dolnośląskim Ośrodku Diagnostyki Obrazowej wykonano łącznie 170 badań w protokole DSCT, na podstawie których do badań DSA 3D zakwalifikowano 48 pacjentów.

Po wykonaniu cyfrowej angiografii subtrakcyjnej, badanie IVUS przeprowadzono w grupie 30 pacjentów (docelowa grupa badana, zgodnie z planem projektu badawczego).

Kryteria kwalifikacji do procedury DSA/IVUS obejmowały:

- stwierdzenie zwężenia powyżej 70% w ICA
- warunki anatomiczne umożliwiające założenie neuroprotekcji
- uwzględnienie drożności pozostałych tętnic dogłowych
- wiek poniżej 81 lat
- potwierdzenie w DSA 3D zwężenia >70% ICA
- dobra lub bardzo dobra jakość obrazowania w DSCT
- możliwość wyznaczenia odcinka referencyjnego wolnego od blaszki w odległości 25 mm od miejsc odejścia ICA w badaniu DSCT

Ostateczna grupa pacjentów obejmowała 30 osób - 13 mężczyzn i 17 kobiet, w wieku 63 - 81 lat, z wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, udar mózgu, hiperlipidemia, choroba wieńcowa.

Grupa	30
Wiek	72 +/- 9
Otyłość	5
Nadciśnienie tętnicze	19
Cukrzyca	15
Udar mózgu	12
Hiperlipidemia	30
Choroba Wieńcowa	8

Tabela.1. Czynniki ryzyka u pacjentów zakwalifikowanych do badania IVUS.

4.b. Metodologia

W analizie zwężeń wykorzystano trzy metody obrazowania:

1. Dwuenergetyczna wielorzędowa tomografia komputerowa (DSCT)
2. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA) z rotacją 3D
3. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS)

4.b.1. Dwuenergetyczna wielorzędowa tomografia komputerowa (DSCT).

Przygotowanie pacjenta do badania angio –TK tętnic dogłowych:

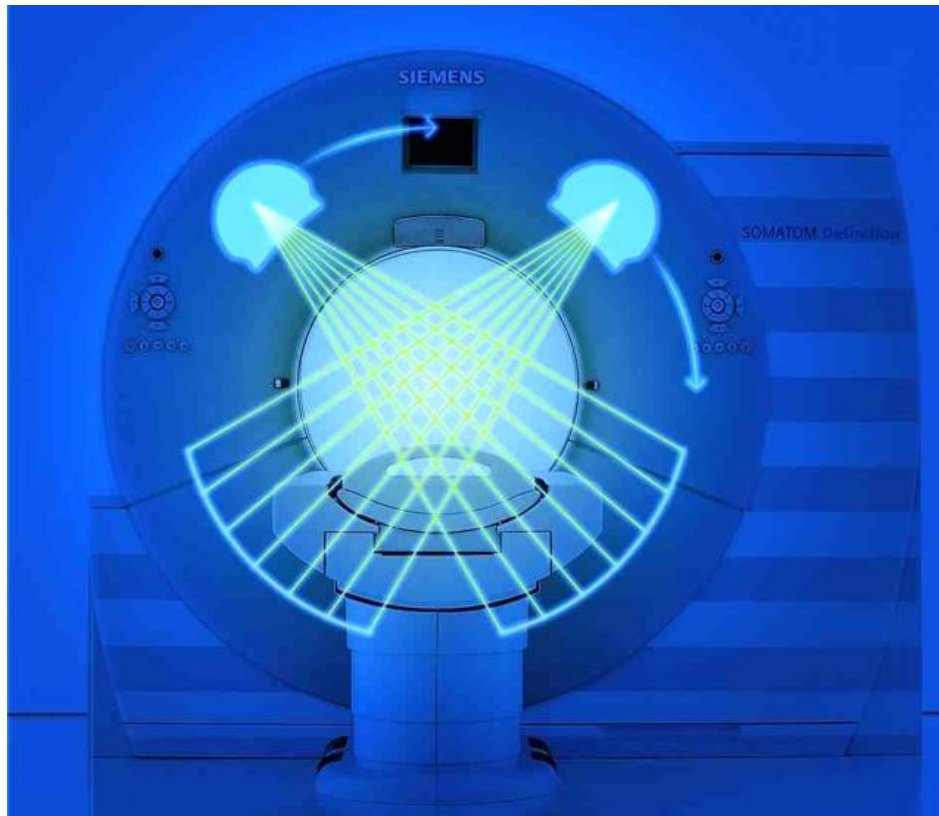
- założenie standardowego wenflonu do żyły obwodowej
- ocena poziomu kreatyniny (poniżej 1,1mg/dl)
- pacjent około 6 godzin na czczo
- w wywiadzie brak uczuleń na środki kontrastowe (jeżeli dodatni wywiad w kierunku badań obrazowych)

Badania DSCT przeprowadzono na tomografie komputerowym Somatom Definition (ryc.21) firmy Siemens wg określonego protokołu opracowanego przez prof. Andersa Perssona ze Szwecji – eksperta w zakresie obrazowania głowy i szyi przy wykorzystaniu opcji dwóch energii (dane: www.dsct.com). Badanie wykonywano przy zastosowaniu metody śledzenia napływu kontrastu w aorcie wstępującej. Skanowanie wyzwalano przy gęstości (jednostki Hounsfielda) 120 i przeprowadzano je caudo-kranialnie. Zakres badania obejmował obszar od łuku aorty do koła Willisa.

W pracowni Tomografii Komputerowej zostało wykonanych 170 badań angio-TK tętnic dogłowych u pacjentów zakwalifikowanych na podstawie dodatniego wywiadu neurologicznego oraz stwierdzenia w badaniu USG istotnego hemodynamicznie zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Protokół badania:

Skaner:	Somatom Definition
Czas skanowania :	ok. 6s
Napięcie lamp (2):	140kV i 80kV
Efektywne natężenie mAs:	130mAs i 230mAs
Czas rotacji:	0.5s
Kolimacja warstwy:	0,6mm
Grubość warstwy:	0,75mm
Skok:	0,8
Modulacja dawki:	CARE Dose 4D
Inkrement rekonstrukcji:	0,5mm
Protokół rekonstrukcyjny	D20f
Kontrast:	Iomeron 400
Zawartość jodu:	400mg I/ml
Średnia objętość:	ok. 50 ml (dostosowywany indywidualnie do wagi pacjenta)
Prędkość podawania kontrastu :	6ml/s
Popłuczka:	70ml, 6ml/s
Pozycjonowanie:	aorta wstępująca
Opóźnienie skanowania:	5s
Lokalizacja anatomiczna podania kontrastu:	żyła obwodowa



Ryc.21 Somatom Definition Dual Source

Procedura wykonania badania DSCT obejmowała następujące etapy:

- osobno generowano dane z obu lamp: 80kV oraz 140kV, wysyłano na stację postprocessingową -Syngovia firmy Siemens wyposażoną w oprogramowanie do analizy badań naczyniowych.
- dane wprowadzane były do aplikacji Dual Energy, która wg własnego algorytmu dokonuje konwersji sumarycznej obrazów generując obraz zbliżony do badania angio-KT przy wykorzystaniu pojedynczej energii. Składowe obrazu to ok. 70% obrazów z 140kV i 30% z 80kV. Przy napięciu lampy 80 kV kontrast i zwapnienia charakteryzują się wysoką gęstością natomiast przy napięciu lampy 140 kV różnica pomiędzy gęstościami jest wysoka dla zwapnień co pozwala na wykonanie odjęcia struktur wysokiej gęstości
- uzyskane dane oceniano na rekonstrukcjach wielopłaszczyznowych MPR – (multiplanar reformation) przy zastosowaniu algorytmów Hardplaque removal i Headbone removal.
- analiza danych obrazowych została przeprowadzona przez dwóch lekarzy: specjalistę radiologa interwencyjnego oraz asystenta specjalizującego się w zakresie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej.

Analizę jakościową przeprowadzono na podstawie 3-stopniowej skali stworzonej na potrzeby projektu na podstawie własnego doświadczenia. W ocenie uwzględniono: ostrość ściany naczyń (brak cech zmętnienia obrazu), wysycenie kontrastem w obszarze zainteresowania w obrębie zatoki CCA i odcinka referencyjnego, obecność lub brak artefaktów z obręczy barkowej, zakontrastowanej żyły szyjnej wewnętrznej oraz przełykania.

Na podstawie oceny jakości, wyniki badań podzielono na trzy główne grupy:

1. bardzo dobre – niewielka ilość artefaktów -108 wyników (63%)
2. zadowalające – obecność artefaktów, które utrudniają dokładną ocenę miejsca odejścia tętnic dogłowych od łuku aorty – 39 wyników (23%)
3. niediagnostyczne – znaczne zakontrastowanie naczyń żylnych, łuk aorty trudny do oceny - 23 wyniki (14%)

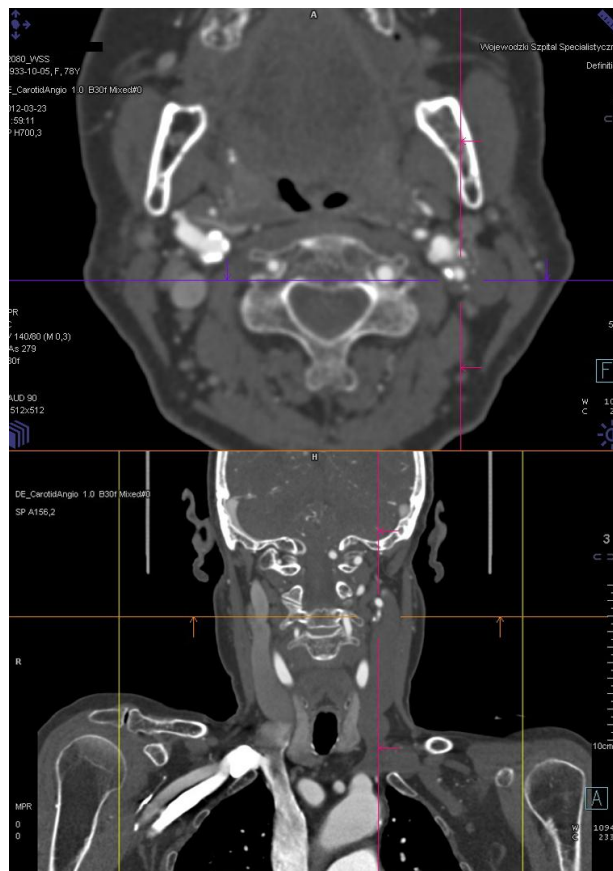
W ocenie stopnia zwężenia pomiary wykonywane były trzykrotnie kierując się kryteriami wg skali NASCET i ECST, zawsze prostopadłe do osi naczynia. Do analizy danych wykorzystano aplikację vessel analysis (ryc. 22 i 23) opartą o oprogramowanie Syngovia firmy Siemens.

Ocena stopnia zwężenia wg skali NASCET obejmuje :

- pomiar średnicy i pola powierzchni odcinka referencyjnego w odległości 25mm powyżej miejsca odejścia ICA (wszyscy pacjenci zakwalifikowani w dalszej kolejności do badania DSA 3D posiadali zwężenia w ostium ICA czyli w odległości do 15mm od miejsca odejścia ICA)
- pomiar średnicy i pola powierzchni światła naczynia w miejscu największego zwężenia

Ocena stopnia zwężenia wg skali ECST obejmuje :

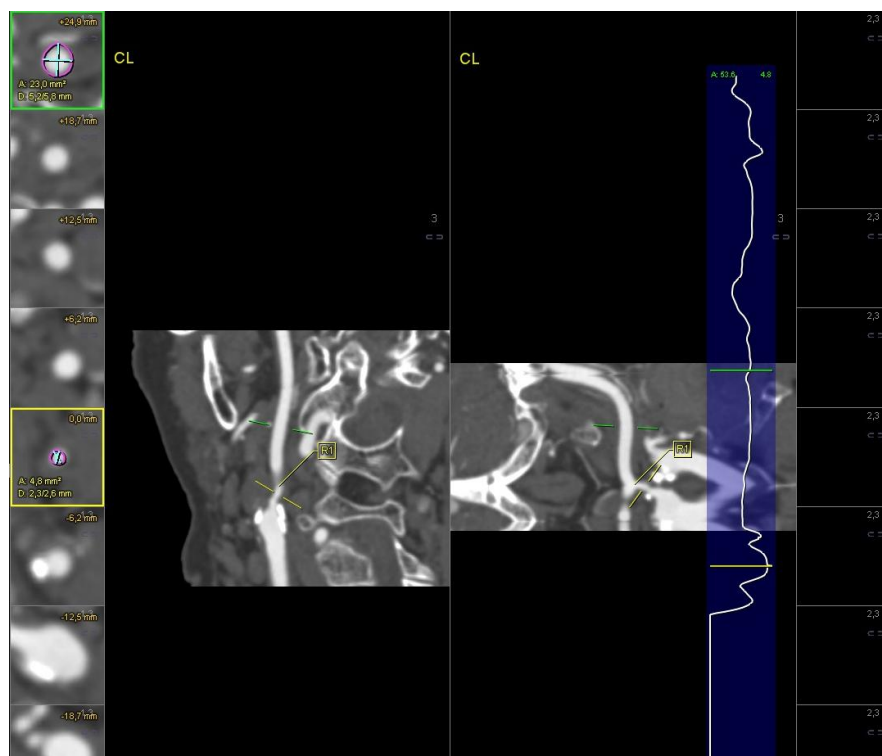
- pomiar średnicy i pola powierzchni światła naczynia w miejscu największego zwężenia
- pomiar średnicy i pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia



Ryc.22 Przekrój poprzeczny i czołowy ICA – obejmujący zwężenie.

Morfologia blaszki miażdżycowej w tomografii komputerowej została oceniona wg. de Weerta (63), który jakościowo podzielił blaszki miażdżycowe na następujące grupy:

1. Cechujące się gładką powierzchnią ściany naczynia
2. Dyskretnie nieregularną powierzchnią ściany naczynia
3. Naddatek zakontrastowania w obrębie ściany naczynia - owrzodzenie



Ryc.23. Wyliczenie stopnia zwężenia przy użyciu aplikacji vessel analysis.

4.b.2 Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA) z rotacją 3D.

Przygotowanie pacjenta do zabiegu angiografii łuku aorty i tętnic dogłowych:

- odstawienie leku przeciwcukrzycowego np : metforminum na 48 h przed zabiegiem
- odstawieniem doustnych antykoagulantów na 3 dni przed zabiegiem i zastąpienie ich adekwatną do wskazań dawką heparyny drobnocząsteczkowej
- odstawienie heparyny drobnocząsteczkowej na 12 godzin przed zabiegiem
- odstawienie wlewu heparyny niefrakcjonowanej na 4 godziny przed zabiegiem
- pozostałe leki np. hipotensyjne, przeciwplatekcyjne – wg wskazań lekarskich
- przygotowanie obu pachwin lub innych miejsc dostępu do naczyń krwionośnych
- założenie standardowego wenflonu do żyły obwodowej

- przed badaniem odpowiednie nawodnienie - 500ml płynów i.v., w przypadku rozpoznanej cukrzycy nawodnienie mieszanką GIK (glukoza + insulina + potas)i.v.

Badania wykonano na aparacie angiograficznym Innova 4100 firmy GE.

Wyniki badań opracowywane i analizowane były na stacji postprocesingowej GE—adw 4.3

Procedura arteriografii:

- dezynfekcja i obłożenie sterylną tkaniną skóry w miejscu nakłucia tętnicy (okolica pachwiny lub ramienia), miejscowe znieczulenie skóry i tkanki podskórnej (10-15 ml 1% Xylocainy)
- nakłucie tętnicy igłą do angiografii, po uzyskaniu wypływu krwi z igły, wprowadzenie do naczynia prowadnika, po nim introducera do tętnicy, a następnie odpowiedniego cewnika naczyniowego
- umieszczenie cewnika w zmienionym chorobowo naczyniu (CCA) przy użyciu fluoroskopii
- podanie przez cewnik do naczynia środka kontrastowego, w celu uwidocznienia zmian patologicznych (5ml/s, suma- 10 ml, 450 psi)
- wykonanie selektywnej angiografii docelowej tętnicy szyjnej w dwóch projekcjach :
 - LAO 30 st. na szyję
 - P-A na głowę
- rotacja lampy 3D DSA :
 - włączenie programu 3D na stacji sterującej
 - pozycjonowanie ustawienia stołu oraz pola projekcji
 - podłączenie strzykawki automatycznej do cewnika
 - ustawienie przepływu kontrastu w zakresie 2 - 2,5 -3 ml/s w czasie ok 8 s (sumaryczna dawka kontrastu 16 - 20 - 24 ml)
 - ciśnienie 400 - 450 psi (im cewnik bliżej zatoki CCA oraz CCA węższa tym mniejsze ciśnienie, im dalej od zatoki CCA lub naczynie szersze tym ciśnienie większe)
 - opóźnienie fluoroskopii 3 -3,5 - 4 s zależne od miejsca umieszczenia cewnika do angiografii (początkowy czy dalszy odc. CCA) oraz od prędkości przepływu w tętnicach szyjnych
 - obróbka badania na stacji roboczej GE - adw4.3

- dokonanie pomiarów na konsoli w celu ustalenia wymiarów koszyka do neuroprotekcji oraz stentu do ewentualnej stentoplastyki
- założenie koszulki prowadzącej:
 - wprowadzenie po cewniku prowadnika do CCA (zazwyczaj nieco sztywniejszy)
 - usunięcie cewnika, a następnie introducera wyjściowego (założony pierwotnie)
 - wprowadzenie po prowadniku introducera do CCA (odpowiedniej długości około 80-90 cm, oraz średnicy min. 6F), przy którego wykorzystaniu przeprowadza się zabieg
 - usunięcie prowadnika

Oceny stopnia zwężenia przeprowadzone zostały przez dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie radiologii (z wieloletnim doświadczeniem w zakresie radiologii interwencyjnej), specjalistę chirurga naczyniowego (specjalizującego się głównie w operacjach na tętnicach szyjnych) oraz młodszego asystenta – rezydenta w trakcie specjalizacji z radiologii. Po wnikliwej analizie i interpretacji wyników badań zarówno DSCT i DSA 3D, podejmowano wspólną decyzję o stopniu zwężenia i kwalifikacji do wykonania kolejnej procedury – badania IVUS / CAS.

Przed przystąpieniem do zabiegu IVUS w zakresie tętnicy szyjnej, konieczne jest wprowadzenie systemu do neuroprotekcji (specjalny filtr do neuroprotekcji (koszyk), założony powyżej miejsca zwężenia) , w celu profilaktyki udaru mózgu.

Istnieją różne modele systemów do neuroprotekcji, jednakże zasady ich funkcjonowania pozostają podobne. Po odpowiednim przygotowaniu zestawu do neuroprotekcji (namoczenie w roztworze soli fizjologicznej, usunięcie pęcherzyków powietrza), koszyk chowa się do dedykowanego , specjalnego cewnika, który dostarczy go do miejsca docelowego. Złożony koszyk wprowadza się do założonej już śluzicy naczyniowej. Po bardzo uważnym przejściu złożonym koszykiem powyżej miejsca zwężenia ICA, usuwa się z prowadnika, na którym zamontowany jest koszyk jego cewnik, doprowadzając do otwarcia się koszyka.

Zastosowanie systemu do neuroprotekcji umożliwia bezpieczne wykonywanie procedur diagnostycznych i leczniczych (IVUS / CAS). Po prowadniku koszyka - 0,014"-wprowadza się sondę IVUS.

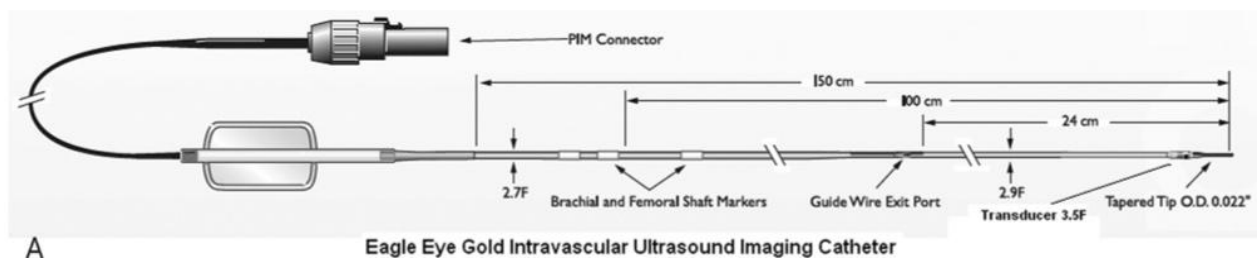
4.b.3. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS)



Ryc.24. Konsola S5 firmy Volcano

Badania zostały wykonane przy wykorzystaniu konsoli IVUS (ryc.24), (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA). Prosty w obsłudze, nakierowany na użytkownika software, który jest kompatybilny z formatem DICOM.

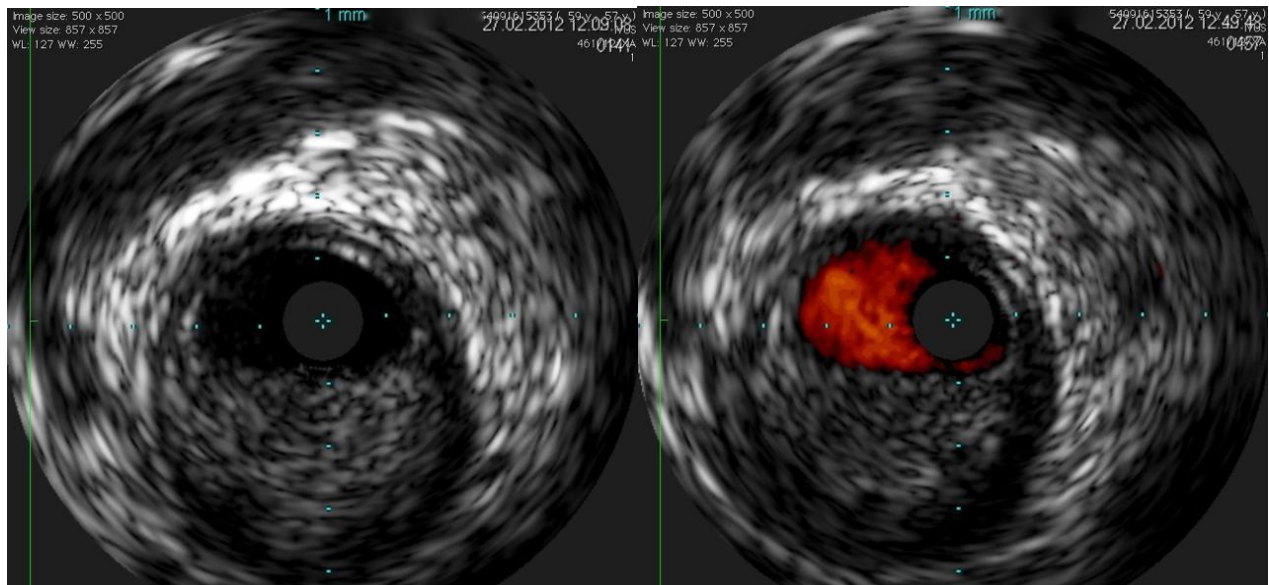
Wszystkie badania w liczbie 30 zostały wykonane przez ten sam, stały zespół lekarzy, z niemal identycznym wypozycjonowaniem głowicy - ok. 30 mm powyżej miejsca podziału. Obraz rejestrowany i analizowany był przy wykorzystaniu głowic 20-MHz, 3.2-Fr IVUS catheter (Eagle Eye, Volcano Corporation), (ryc.25) w opcji grey scale – skali szarości, chroma flow – w opcji dopplerowskiej oraz przy wykorzystaniu VH – wirtualnej histologii (ryc.26).



Ryc.25. Sonda IVUS

Procedura badania IVUS:

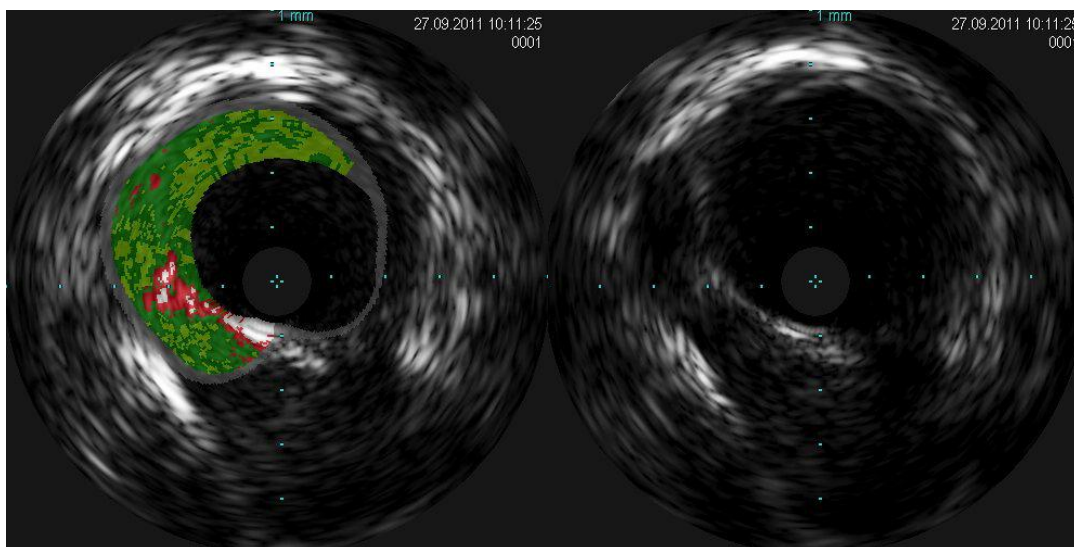
- po przewodniku koszyka - 0,014”- wprowadzenie sondy IVUS do tętnicy szyjnej wspólnej, i kalibracja sondy
- przesunięcie sondy powyżej miejsca zwężenia w celu zbadania odcinka referencyjnego naczynia - ICA (warunek do oceny wg klasyfikacji NASCET)
- po pozycjonowaniu sondy tuż powyżej zwężenia ICA , podłączenie drugiego końca sondy do pullback'a – urządzenia, które pociąga głowicę wzdłuż osi naczynia ze stałą prędkością
- uruchomienie pullback'a z prędkością 0,5 mm/s
- rejestracja obrazu (czynność wykonana dwukrotnie, za pierwszym razem ocena w skali szarości, za drugim razem w opcji dopplerowskiej)
- kontrolna angiografia w celu oceny występowania ewentualnych powikłań badania



Ryc.26. Uzyskany obraz w skali szarości i opcja „chroma flow”

Uzyskany obraz w skali szarości (przy wykorzystaniu konsoli) konwertowano do map kodowanych kolorem, co umożliwiło otrzymanie wyniku wirtualnej histologii – “wybarwienie” według określonego algorytmu składowych blaszki miażdżycowej. Ponadto zastosowanie opcji „chroma flow” umożliwiło zobrazowanie przepływu i wyznaczenie granicy pomiędzy światłem naczynia a blaszką miażdżycową (ryc. 27).

Po przeanalizowaniu uzyskanych obrazów u wszystkich pacjentów grupy badanej wykonano angioplastykę z implantacją stentu naczyniowego. Po wykonanym zabiegu każdorazowo wykonywano kontrolną angiografię, w celu wykluczenia dystalnej embolizacji.



Ryc.27. Uzyskany obraz w VH i skali szarości.

Badanie IVUS w tętnicy szyjnej umożliwiło analizę składu blaszki miażdżycowej, a zwłaszcza ocenę obecności komponenty nekrotycznej. Oceniano również średnicę naczynia z polem powierzchni w miejscu największej stenozы oraz czy sonda obejmuje całe światło naczynia wraz ze ścianą.

Niezależna ocena ilościowa i jakościowa badań IVUS została przeprowadzona w specjalistycznym ośrodku analitycznym (Krakow Cardiovascular Research Institute - Core Imaging Analysis Laboratory) z wykorzystaniem oprogramowania Indec Echo Plaque 4.0.

Analizie poddano następujące parametry ilościowe:

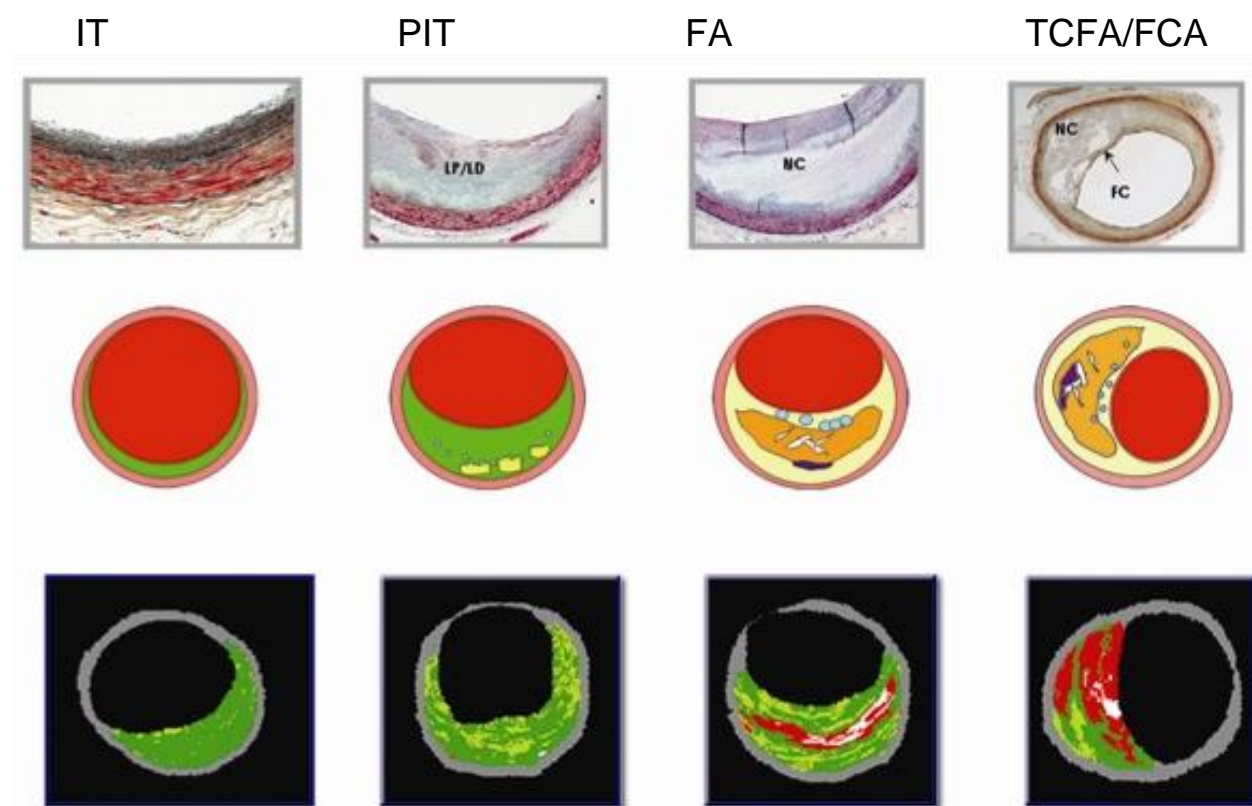
- średnicę naczynia w miejscu największego zwężenia
- pole powierzchni w miejscu największego zwężenia
- średnicę światła naczynia w miejscu największego zwężenia
- pole powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia

- średnicę naczyń w odcinku referencyjnym
- pole powierzchni w odcinku referencyjnym.

Dla oceny poszczególnych rodzajów blaszek miażdżycowych zastosowano klasyfikację uwzględniającą 5 typów morfologicznych (ryc. 28):

- **Adaptative intimal thickening (AIT)** – blaszka miażdżycowa złożona głównie z tkanki włóknistej o ładunku blaszki mniejszym niż 40 %; brak widocznych regionów z rdzeniem martwiczym,
- **Pathological intimal thickening (PIT)** – blaszka miażdżycowa złożona głównie z tkanki włóknistej o ładunku blaszki większym niż 40 %; brak widocznych regionów z rdzeniem martwiczym,
- **Fibrous cap atheroma (fibroatheroma) (FA)** – blaszka miażdżycowa złożona z dużej ilości tkanki martwiczej (powyżej 10 % zawartości), która nie jest w bezpośrednim sąsiedztwie światła naczynia; blaszka ta może być uznana za zwapniałą jeśli zawartość złogów wapnia przekroczy 10 %,
- **Thin capped fibroatheroma (TCFA)** – blaszka miażdżycowa złożona z dużej ilości tkanki martwiczej (powyżej 10 % zawartości), która bezpośrednio się styka ze światłem naczynia; blaszka ta może być uznana za zwapniałą jeśli zawartość złogów wapnia przekroczy 10 %,
- **Fibrocalcific lesions (FCa)** – blaszka miażdżycowa złożona głównie ze złogów wapnia o ładunku blaszki większym niż 40 %; brak widocznych regionów z rdzeniem martwiczym.

TYPY BLASZEK MIAŻDŻYCOWYCH - korelacja histopatologiczna vs ultrasonografia wewnątrznaczyniowa



Ryc.28. Renu Virmani, MD Virmani et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1 262-1275

4.c. Zastosowane metody statystyczne oraz wykonywane szczegółowe pomiary i analizy

Wszystkie poniższe testy zostały wykonane przy pomocy testu t-studenta, Friedmana z analizą post-hoc w postaci sparowanych testów Wilcoxon z poprawką bonferroniego oraz analizy Anova.

Porównywano następujące parametry:

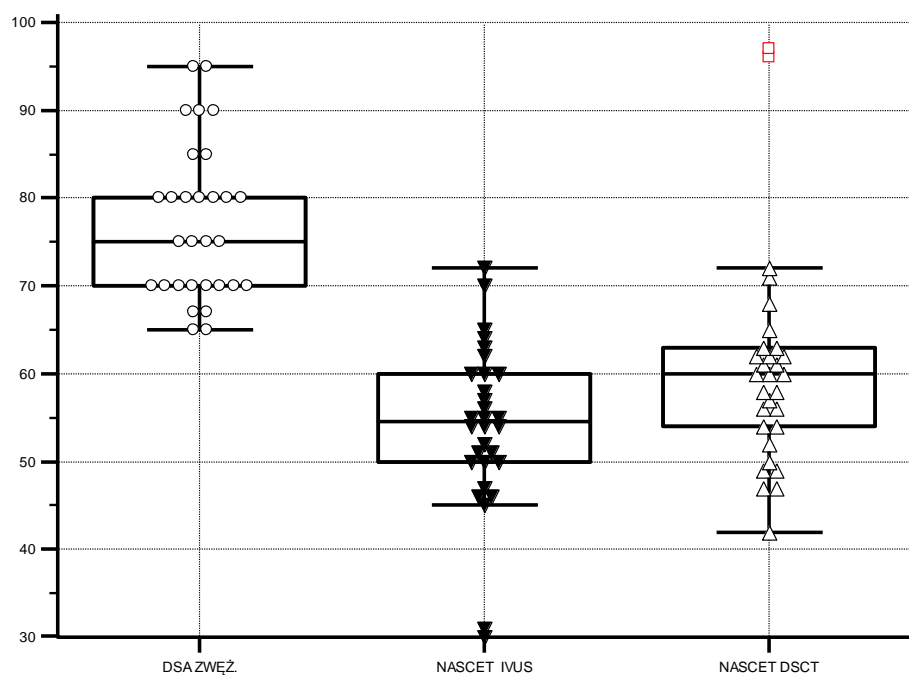
- 1.DSA – IVUS – DSCT / NASCET - uwzględniając średnicę naczyń
- 2.DSA – IVUS – DSCT / NASCET – uwzględniając pola powierzchni – własna modyfikacja
- 3.DSA – IVUS – DSCT / ECST - uwzględniając średnicę naczyń
- 4.DSA – IVUS – DSCT / ECST – uwzględniając pola powierzchni – własna modyfikacja
5. Porównano średnicę światła naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS
6. Porównano pole powierzchni światła naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS
7. Porównano średnicę naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS
8. Porównano pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS
9. Porównano średnicę światła naczynia w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS
10. Porównano pola powierzchni światła naczynia w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS

5. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

5.1 Analiza porównawcza zwężenia średnicy światła naczynia w skali NASCET - DSA/IVUS/DSCT

	DSA ZWĘŻ.	NASCET IVUS	NASCET DSCT
N	30	30	30
Średnia	77,133	54,100	60,400
SD	8,7916	9,3194	12,0848
Mediana	75,000	54,500	60,000
Minimum	65,000	30,000	42,000
Maximum	95,000	72,000	97,000
1 - 3 Kwartyl	70,000 - 80,000	50,000 - 60,000	54,000 - 63,000
Test normalności	0,2883	0,0825	0,0001
Istotność różnicy			<0,00001

Tabela 5.1. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic oceny zwężenia średnicy światła naczynia w skali NASCET - DSA/IVUS/DSCT



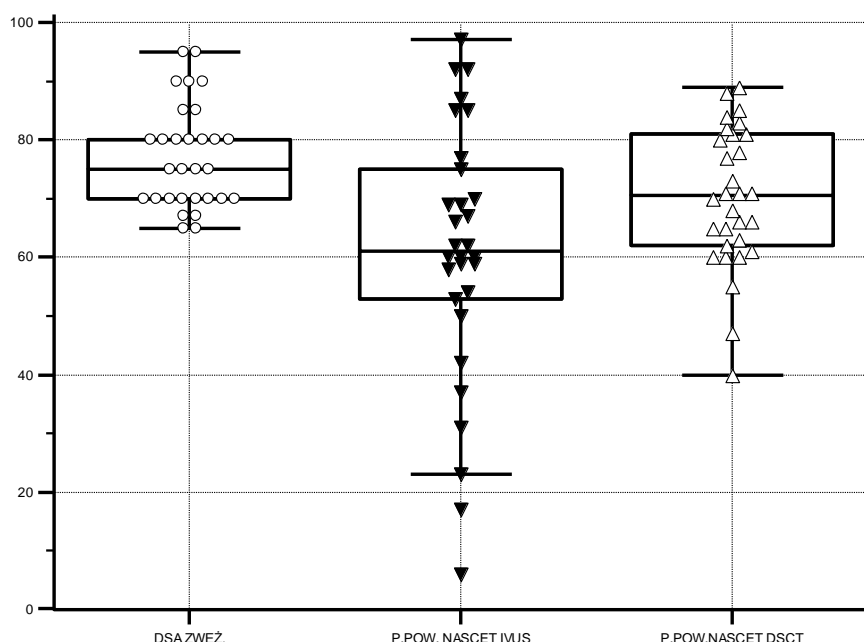
Rycina 29. Analiza korelacji zwężeń średnicy światła naczynia w skali NASCET - DSA/IVUS/DSCT

Na podstawie pomiarów przeprowadzonych według kryteriów skali NASCET wykazano istotne różnice statystyczne pomiędzy zwężeniami światła tętnic w metodzie DSA w stosunku do badań IVUS i DSCT ($p < 0.02$, PU – 97.5%). Stwierdzono ponadto brak istotnych różnic ($p > 0.02$, PU – 97.5 %) między oceną IVUS a DSCT w tym zakresie.

5.2 Analiza porównawcza skali NASCET dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)

	DSA ZWĘŻ.	P.POW. NASCET IVUS	P.POW.NASCET DSCT
N	30	30	30
Średnia	77,133	60,800	70,067
SD	8,7916	22,1786	11,9191
Mediana	75,000	61,000	70,500
Minimum	65,000	6,000	40,000
Maximum	95,000	97,000	89,000
1 - 3 Kwartyl	70,000 - 80,000	53,000 - 75,000	62,000 - 81,000
Test normalności	0,2883	0,2639	0,5146
Istotność różnicy			0,001

Tabela 5.2. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic skali NASCET dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)



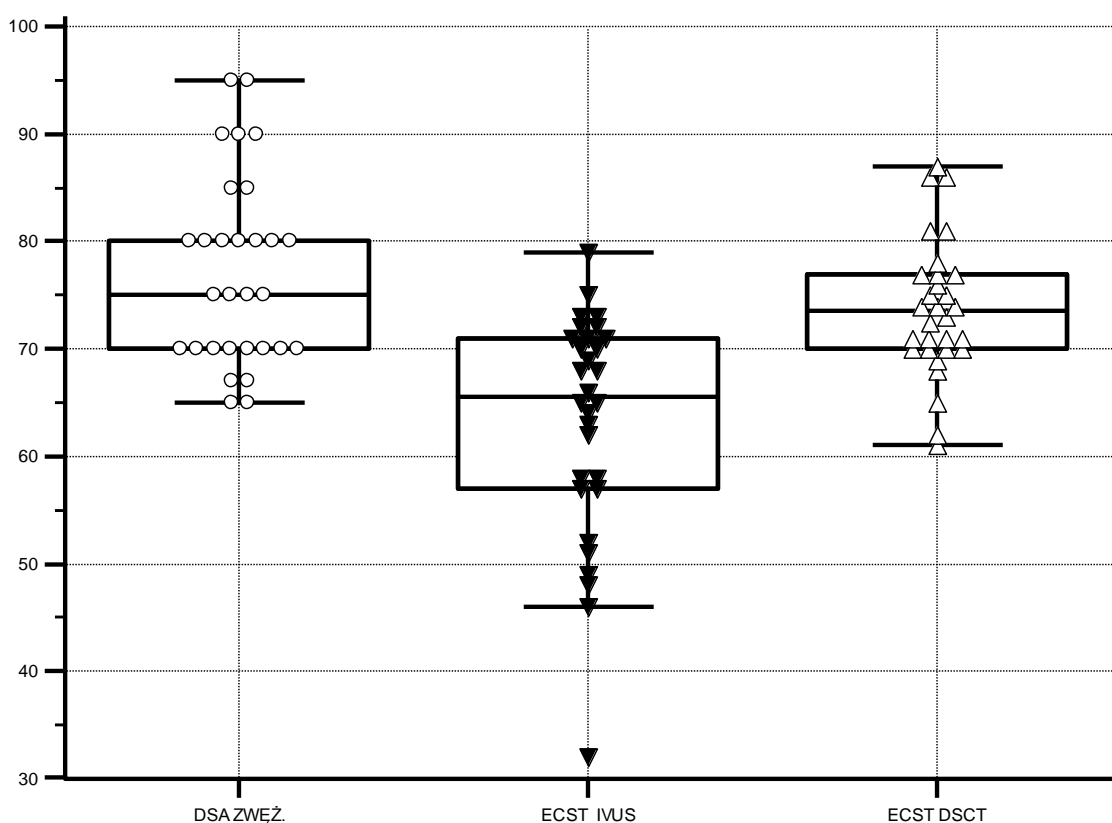
Ryc 30. Analiza korelacji skali NASCET dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)

Przy zastosowaniu testu Anova dla danych sparowanych wykazano brak istotnych różnic oraz istotną korelację w ocenie pól powierzchni światła tętnic w miejscu największego zwężenia dla DSCT i IVUS ($p < 0.02$, PU -97.5%). Ocena pól powierzchni w badaniach IVUS oraz DSCT istotnie koreluje ze zwężeniem w badaniu DSA.

5.3. Analiza porównawcza zwężenia średnicy światła naczynia w skali ECST - DSA/IVUS/DSCT

	DSA ZWĘŻ.	ECST IVUS	ECST DSCT
N	30	30	30
Średnia	77,133	63,167	73,750
SD	8,7916	10,5277	6,3256
Mediana	75,000	65,500	73,500
Minimum	65,000	32,000	61,000
Maximum	95,000	79,000	87,000
1 - 3 Kwartyl	70,000 - 80,000	57,000 - 71,000	70,000 - 77,000
Test normalności	0,2883	0,0219	0,6616
Istotność różnicy			<0,00001

Tabela 5.3. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic oceny zwężenia średnicy światła naczynia w skali ECS - DSA/IVUS/DSCT



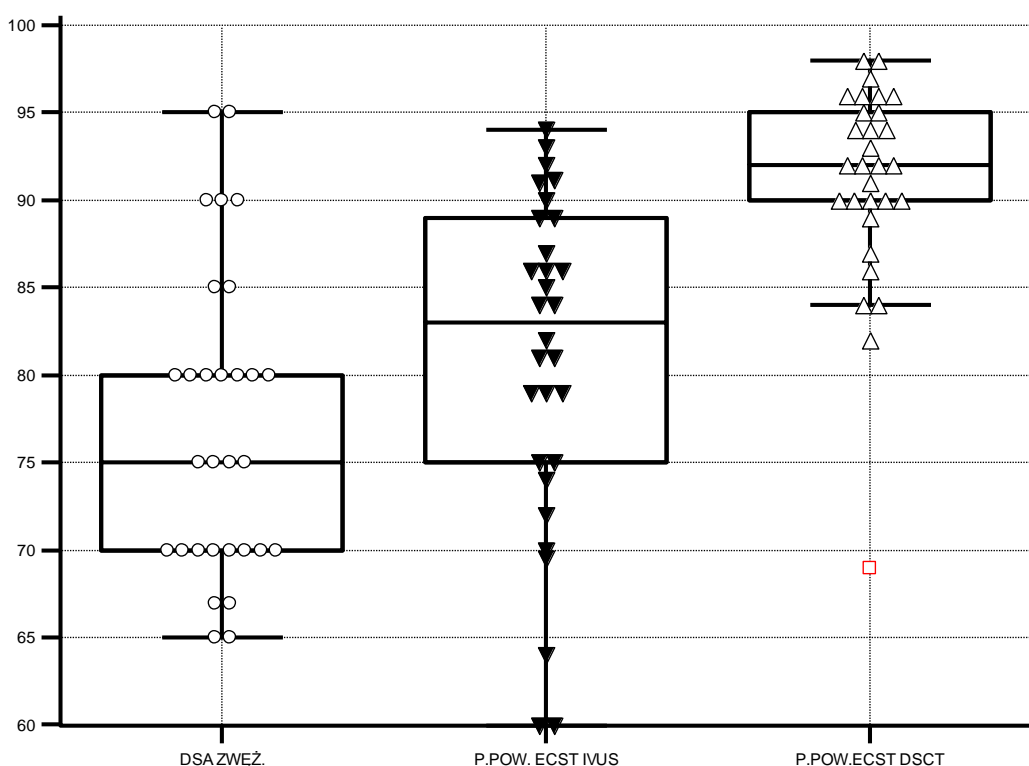
Rycina 31. Analiza korelacji zwężeń średnicy światła naczynia w skali ECST - DSA/IVUS/DSCT

W zakresie analizy zwężenia na podstawie średnicy naczyń w miejscu stenozy wykazano w grupie badanej istotnie różną wartość procentową w dwóch grupach. ECST IVUS ma istotnie niższy średni wynik procentowy niż DSA ($p < 0,0001$) i ECST -DSCT ($p < 0,0001$). Stwierdzono istotną korelację pomiędzy DSA a ECST-DSCT.

5.4 Analiza porównawcza skali ECST dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)

	DSA ZWEŻ.	P.POW. ECST IVUS	P.POW. ECST DSCT
N	30	30	30
Średnia	77,133	80,923	91,067
SD	8,7916	9,5251	5,9128
Mediana	75,000	83,000	92,000
Minimum	65,000	60,000	69,000
Maximum	95,000	94,000	98,000
1 - 3 Kwartyl	70,000 - 80,000	75,000 - 89,000	90,000 - 95,000
Test normalności	0,2883	0,2174	<0,0001
Istotność różnic			<0,00001

Tabela 5.4. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic skali ECST dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)



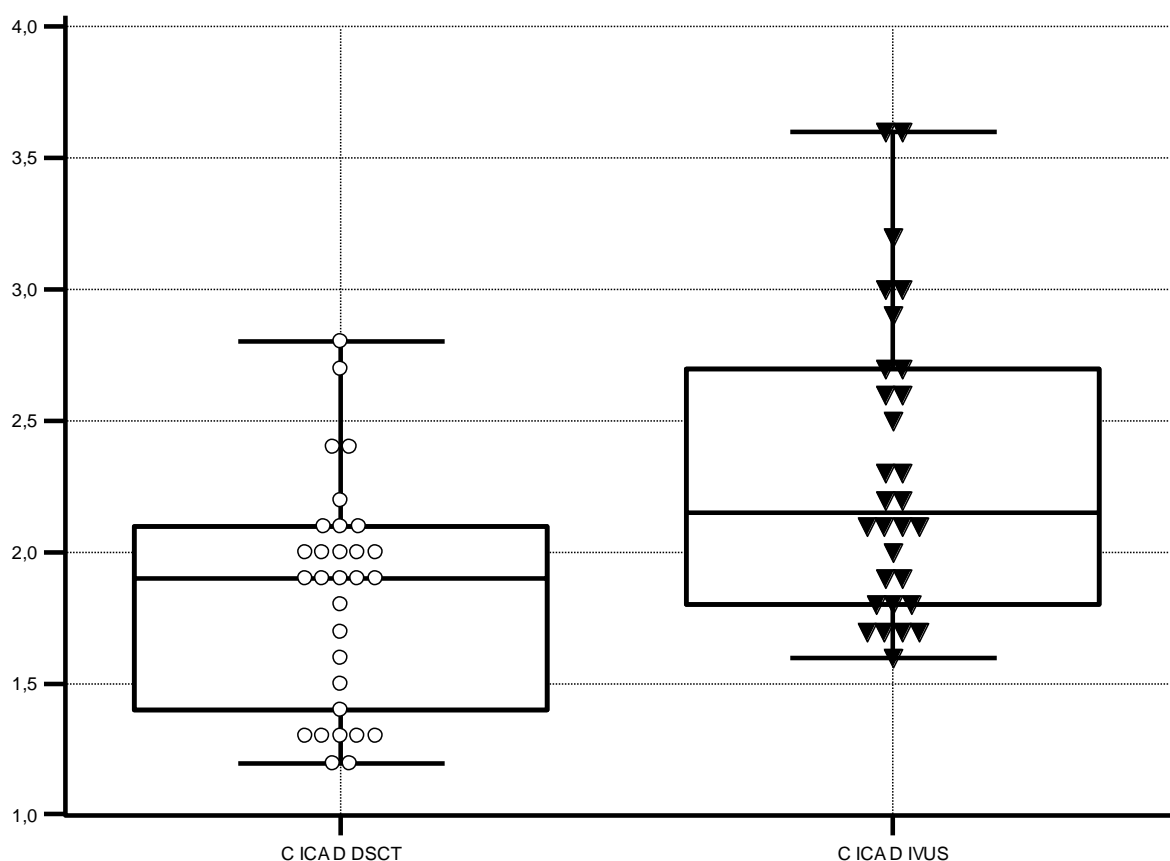
Rycina 32. Analiza korelacji skali ECST dla pomiarów pól powierzchni w metodzie DSCT I IVUS w korelacji do DSA (przy uwzględnieniu średnicy światła naczynia)

Wszystkie trzy pomiary różnią się istotnie od siebie. DSA ma istotnie niższy wynik procentowy oceny zwężenia ECST- DSCT ($p < 0,0001$). Ponadto zwężenie mierzone jako pole powierzchni ECST IVUS jest istotnie niższe od pola powierzchni ECST DSCT ($p = 0,005$). DSA nie różni się istotnie od pola powierzchni ECST IVUS ($p = 0,085$, graniczna istotność statystyczna).

5.5. Analiza porównawcza średnicy światła naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

	C ICA D DSCT	C ICA D IVUS
N	30	30
Srednia	1,840	2,313
SD	0,4328	0,5673
Mediana	1,900	2,150
Minimum	1,200	1,600
Maximum	2,800	3,600
1 - 3 Kwartyl	1,400 - 2,100	1,800 - 2,700
Test normalności	0,7856	0,1614
Istotność różnicy		P=0,0002

Tabela 5.5. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic oceny zwężenia średnicy światła naczynia w DSCT vs IVUS



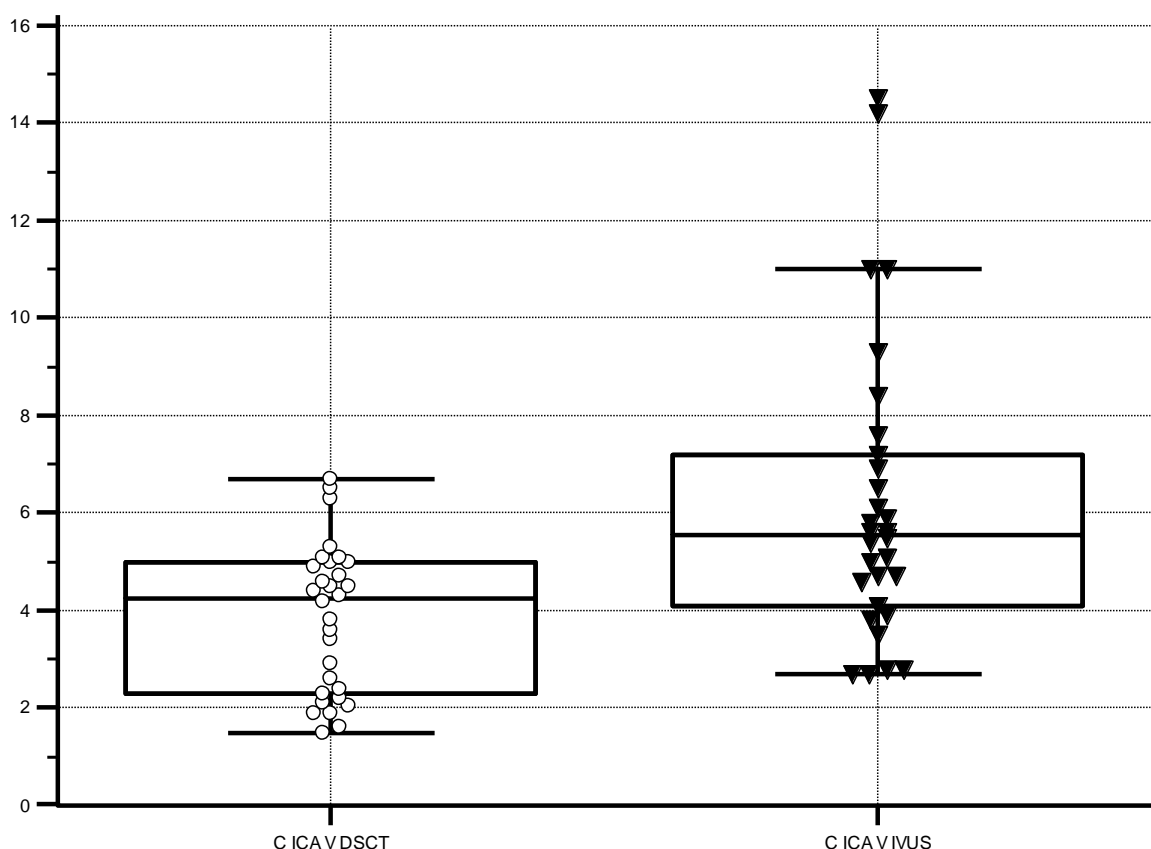
Ryc. 33. Analiza korelacji zwężeń średnicy światła naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

W analizie przy zastosowaniu testu t-studenta dla danych sparowanych wykazano, że minimalna średnica światła naczynia w miejscu zwężenia jest istotnie niższa dla DSCT w stosunku do IVUS.

5.6. Analiza porównawcza pola powierzchni światła naczynia wyznaczonego w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

	C ICA V DSCT	C ICA V IVUS
N	30	30
Średnia	3,845	6,229
SD	1,5233	3,1026
Mediana	4,250	5,540
Minimum	1,500	2,700
Maximum	6,700	14,500
1 - 3 Kwartyl	2,300 - 5,000	4,100 - 7,200
Test normalności	0,2021	0,0043
Istotność różnicy		P = 0,0001

Tabela 5.6. Analiza porównawcza istotności różnic statystycznych pola powierzchni światła naczynia wyznaczonego w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS



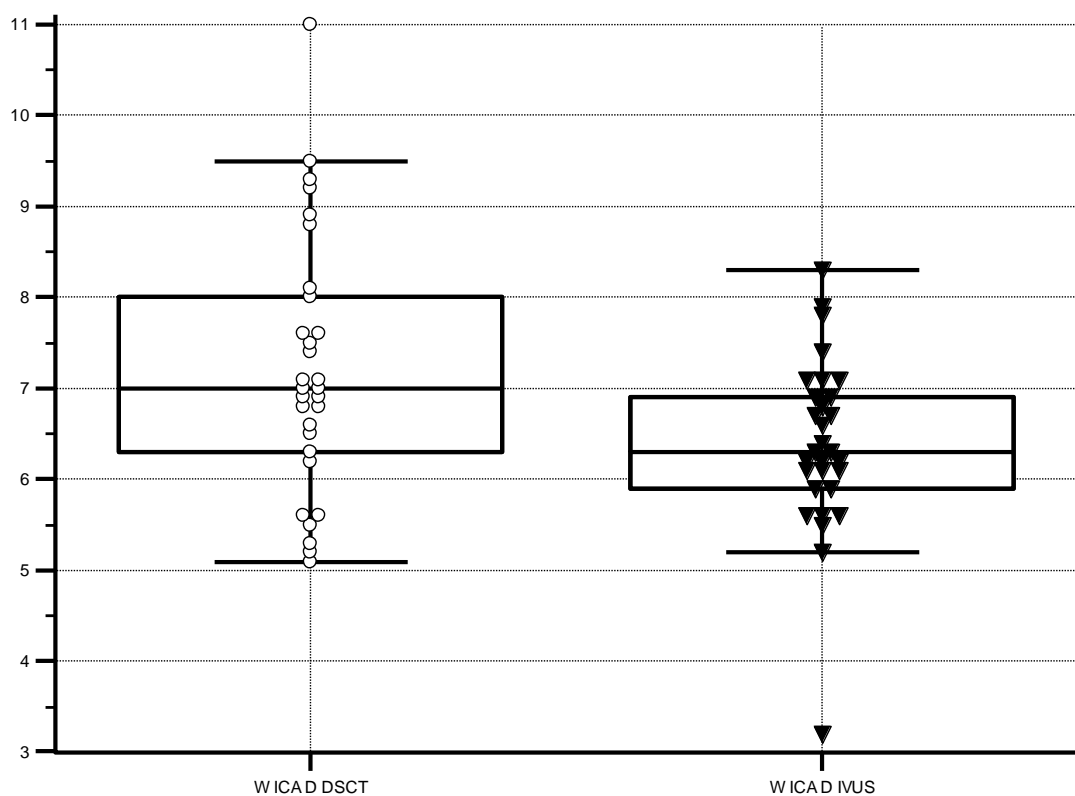
Ryc 34. Analiza porównawcza korelacji pola powierzchni światła naczynia wyznaczonego w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

Wykazano, że pole powierzchni światła naczynia w miejscu zwężenia jest istotnie niższa dla DSCT w stosunku do IVUS ($p < 0.02$, PU 97.5%).

5.7. Analiza porównawcza średnicy naczyń w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

	W ICA D DSCT	W ICA D IVUS
N	30	30
Średnia	7,213	6,390
SD	1,4236	0,9557
Mediana	7,000	6,300
Minimum	5,100	3,200
Maximum	11,000	8,300
1 - 3 Kwartyl	6,300 - 8,000	5,900 - 6,900
Test normalności	0,2269	0,0049
Istotność różnicy		P = 0,0479

Tabela 5.7. Analiza porównawcza istotności różnic średnicy naczyń w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS



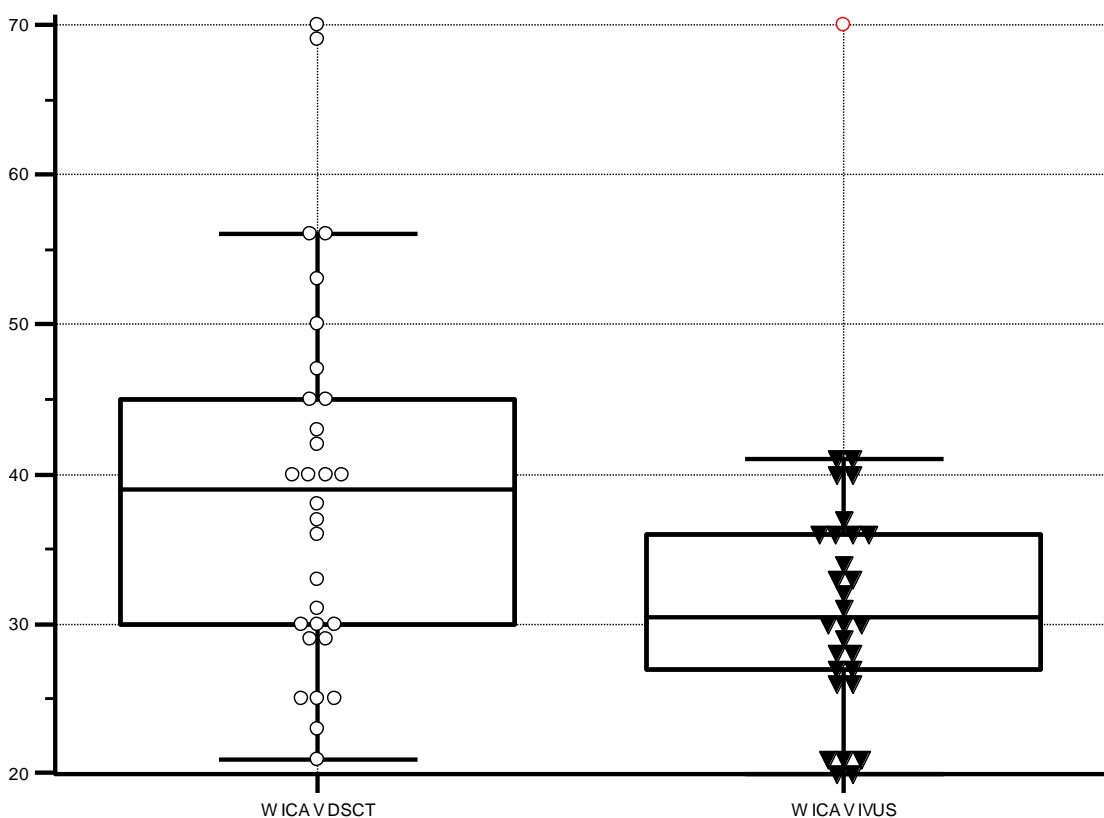
Ryc. 35. Analiza korelacji średnicy naczyń w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

W analizie porównawczej wykazano, że średnica naczyń w miejscu największego zwężenia jest istotnie wyższa dla DSCT w stosunku do IVUS ($p < 0.02$, PU-97.5%).

5.8. Analiza porównawcza pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

	W ICA V DSCT	W ICA V IVUS
N	30	30
Średnia	39,267	32,000
SD	12,6544	9,5701
Mediana	39,000	30,500
Minimum	21,000	20,000
Maximum	70,000	70,000
1 - 3 Kwartyl	30,000 - 45,000	27,000 - 36,000
Test normalności	0,1316	<0,0001
Istotność różnicy		P = 0,0292

Tabela 5.8 Analiza porównawcza pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS



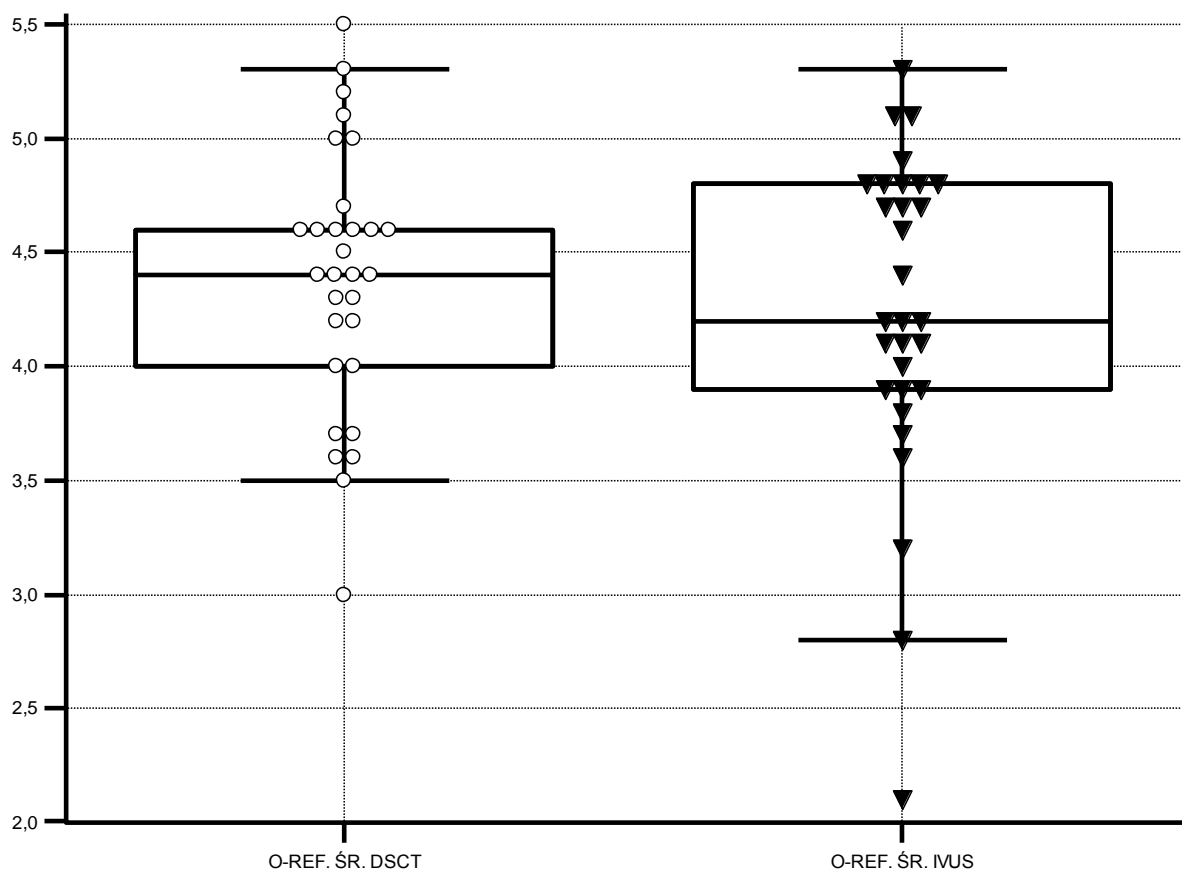
Ryc.36 Analiza korelacji pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia w DSCT vs IVUS

W analizie porównawczej pola powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia wykazano, że pole powierzchni naczynia jest istotnie wyższe dla DSCT w stosunku do IVUS ($p < 0.02$, PU-97.5%).

5.9. Analiza porównawcza średnic światła naczyń w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS

	O-REF. ŚR. DSCT	O-REF. ŚR. IVUS
N	30	30
Średnia	4,387	4,243
SD	0,5770	0,7070
Mediana	4,400	4,200
Minimum	3,000	2,100
Maximum	5,500	5,300
1 - 3 Kwartyl	4,000 - 4,600	3,900 - 4,800
Test normalności	0,7433	0,0094
Istotność różnicy		P = 0,0270

Tabela 5.9. Analiza istotności statystycznej różnic średnic światła naczyń w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS



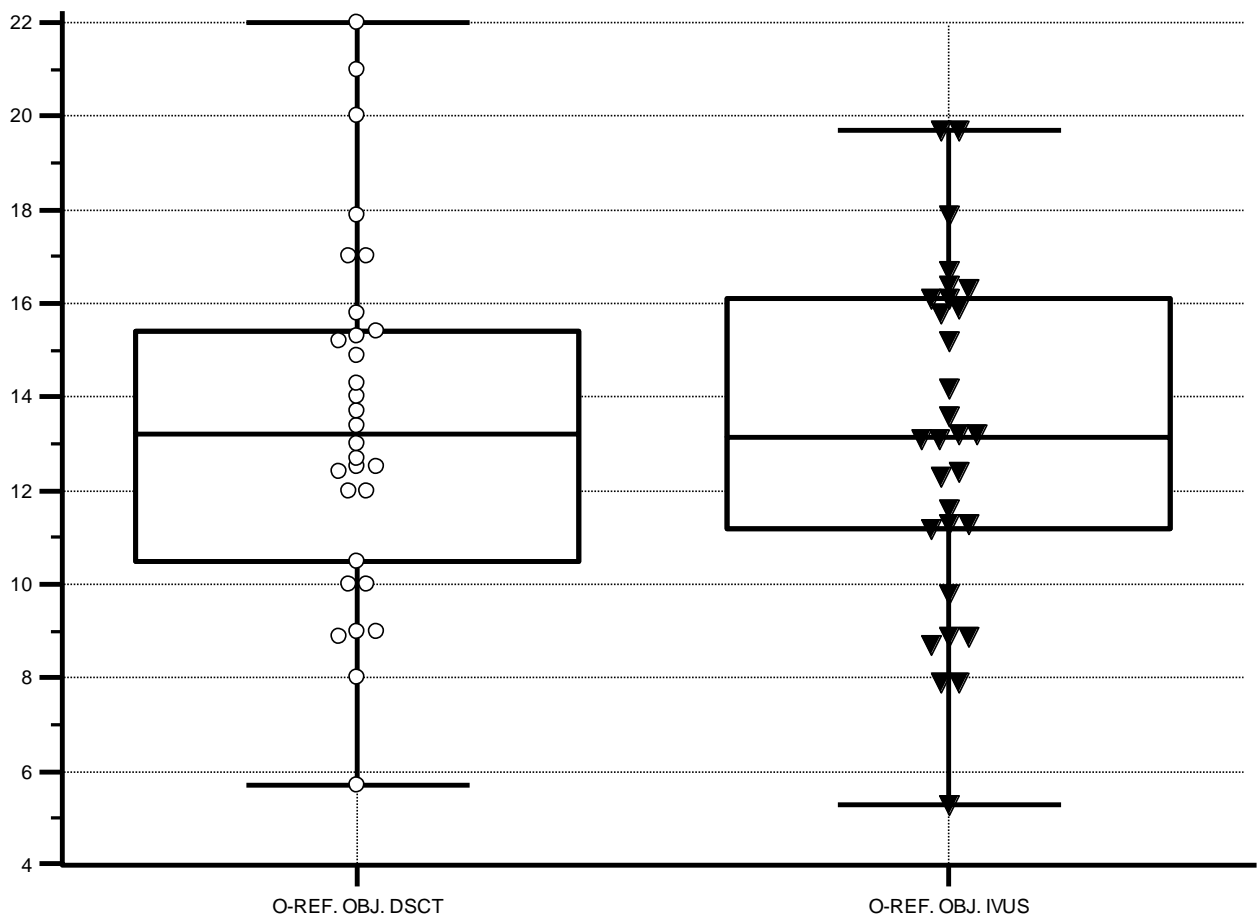
Ryc. 37. Analiza korelacji średnic światła naczyń w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS

Średnica naczyń w odcinku referencyjnym w badaniu IVUS nie wykazała istotnych różnic w stosunku do DSCT ($p < 0.02$, PU-97.5%). Średnia różnica w pomiarach wynosiła 0,14mm.

5.10. Analiza porównawcza pola powierzchni światła naczynia w odcinku referencyjnym w DSCT vs IVUS.

	O-REF. OBJ. DSCT	O-REF. OBJ. IVUS
N	30	30
Srednia	13,503	13,123
SD	3,8390	3,6064
Mediana	13,200	13,150
Minimum	5,700	5,300
Maximum	22,000	19,700
1 - 3 Kwartyl	10,500 - 15,400	11,200 - 16,100
Test normalności	0,7310	0,8269
Istotność różnicy		P = 0,1204

Tabela 5.10. Analiza porównawcza istotności statystycznej różnic pomiędzy polami powierzchni odcinków referencyjnych DSCT vs IVUS.



Ryc.38. Analiza korelacji pomiędzy polami powierzchni odcinków referencyjnych DSCT vs IVUS.

Ocena pól powierzchni w odcinku referencyjnym w badaniu IVUS nie wykazywała istotnych różnic w stosunku do DSCT ($p < 0.02$, PU-97.5%).

KORELACJA DSCT

Ocena korelacji w formie tabel pomiędzy odpowiednimi pomiarami w DSCT, w IVUS, oraz pomiędzy DSCT a IVUS. Korelacje istotne statystycznie są oznaczone kolorem czerwonym. „R” oznacza współczynnik korelacji, „p” jego istotność, a „n” liczebność próby. Analiza wykonana przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana.

		DSA ZWEŻ.	ECST DSCT	NASCET DSCT	P.POW.ECST DSCT	P.POW.NASCET DSCT
DSA ZWEŻ.	R		0,456	0,304	0,420	0,376
	P		0,0114	0,1030	0,0207	0,0403
	N		30	30	30	30
ECST DSCT	R	0,456		0,654	0,421	0,517
	P	0,0114		0,0001	0,0205	0,0035
	N	30		30	30	30
NASCET DSCT	R	0,304	0,654		-0,011	0,316
	P	0,1030	0,0001		0,9536	0,0886
	N	30	30		30	30
P.POW.ECST DSCT	R	0,420	0,421	-0,011		0,241
	P	0,0207	0,0205	0,9536		0,1992
	N	30	30	30		30
P.POW.NASCET DSCT	R	0,376	0,517	0,316	0,241	
	P	0,0403	0,0035	0,0886	0,1992	
	N	30	30	30	30	

Tabela 2. Ocena korelacji DSCT z DSA w różnych metodach pomiaru

DSA istotnie koreluje z ECST DSCT (umiarkowana dodatnia korelacja), polem powierzchni ECST DSCT (umiarkowana dodatnia korelacja) i polem powierzchni NASCET DSCT (słaba dodatnia korelacja).

Ponadto ECST DSCT istotnie koreluje z NASCET DSCT (silna dodatnia korelacja) oraz polem powierzchni (umiarkowane dodatnie korelacje) IVUS.

ANALIZA MORFOLOGII BLASZEK MIAŻDŻYCOWYCH

Tomografia komputerowa DSCT vs IVUS

Klasyfikacja według de Weerta	Ilość blaszek
1. Gładka powierzchnia ściany	13
2. Dyskretna nieregularność	10
3. Owrzodzenie	7

Tabela 3. Ilość blaszek miażdżycowych w zależności od typu klasyfikacji wg de Weerta.

Według klasyfikacji de Weerta spośród zmian > 70% przewężenia światła naczynia, 13 zmian (43%) charakteryzowało się gładkim i równym obrysem ściany, 10 zmian (30%) charakteryzowało się tzw. dyskretną nieregularnością, a w 7 przypadkach (27%) widoczne były naddatki zakontrastowania w postaci owrzodzeń.

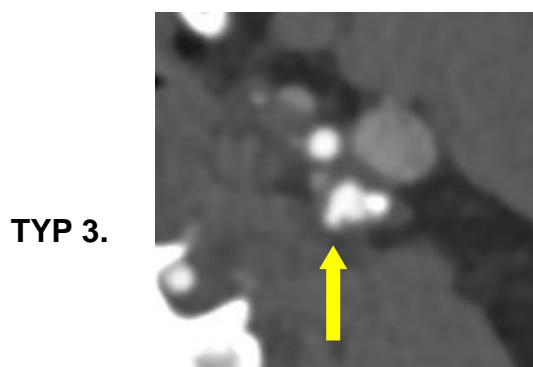
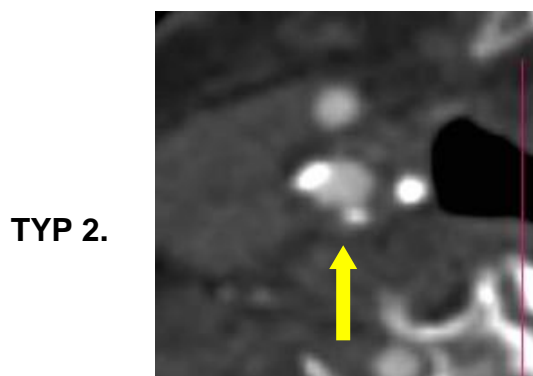
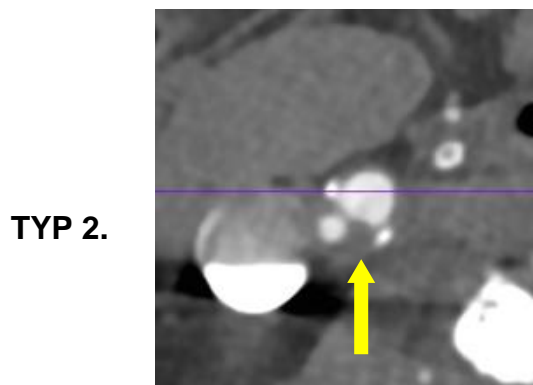
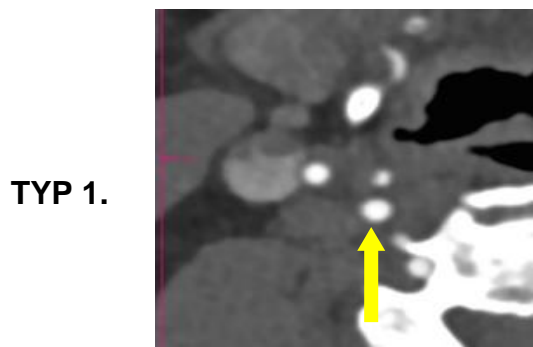
Klasyfikacja według de Weerta vs standard IVUS-VH

de Weert (stopień)	liczba pacjentów	TCFa	FCA	PIT	FA	AIT
1	13		4	3	3	3
2	10	3	2	1	3	1
3	7	7				
suma	30	10	6	4	6	4

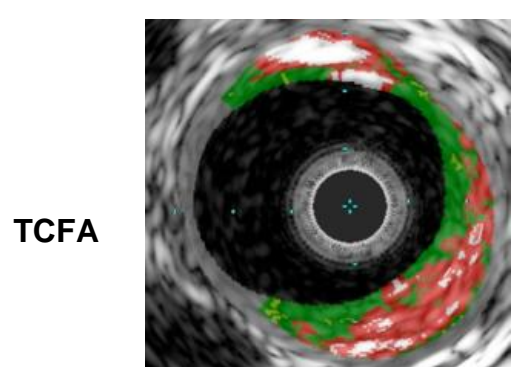
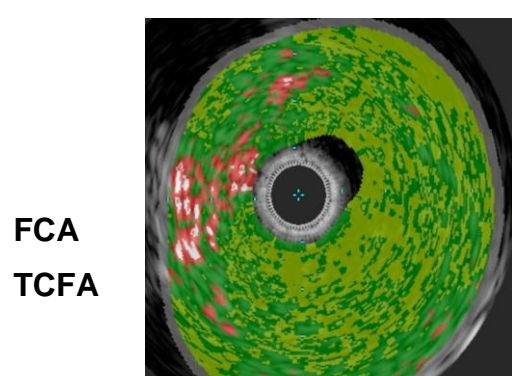
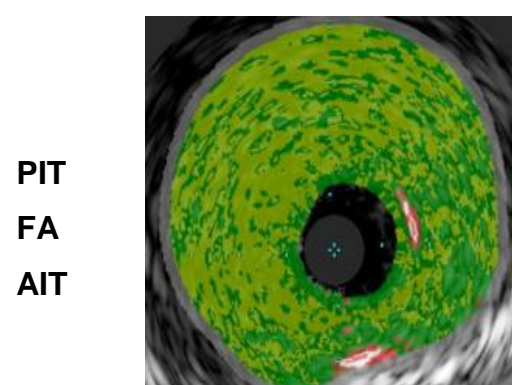
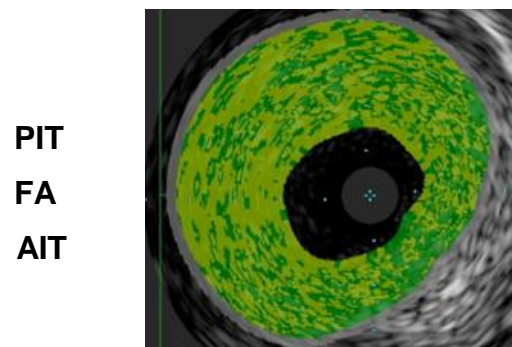
Tabela 4. Ocena ilościowa różnych typów morfologicznych blaszek miażdżycowych w korelacji do klasyfikacji de Weerta.

Przeprowadzono analizę porównawczą klasyfikacji de Weerta z klasyfikacją IVUS-VH. Stwierdzono, że wszyscy pacjenci z obecnością owrzodzenia w obrazie TK charakteryzują się morfologią blaszki wysokiego ryzyka (TCFA). W grupie pacjentów z nieregularnością ściany obserwowaną w TK odpowiednio 6 zmian o typie (3 FA i 3 TCFA) z rdzeniem martwiczym vs 4 zmiany (2 FCA, 1 PIT, 1 AIT) pozbawione rdzenia martwiczego. Spośród blaszek miażdżycowych z gładkim obrysem ściany (13) wykazano 4 zmiany FCA, 3 zmiany PIT, 3 zmiany AIT oraz 3 zmiany z rdzeniem martwiczym FA (ryc. 39).

DSCT - typ blaszki według de Weerta



IVUS - VH – typ blaszki miażdżycowej



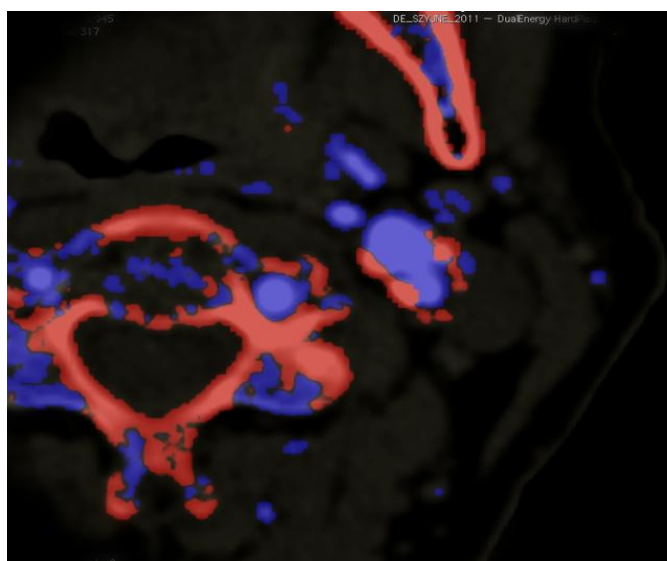
Ryc. 39 Analiza morfologii blaszki miażdżycowej w grupie badanej (Klasyfikacja według de Weerta vs standard IVUS-VH).

Ocena remodelingu w TK

W grupie badanych pacjentów odnotowano 16 przypadków remodelingu dodatniego w obrębie opuszek tętnic szyjnych wewnętrznych (53%), z czego w 9 przypadkach potwierdzono w wywiadzie przebyty epizod niedokrwienny. Wszystkie stwierdzone w grupie badanej przypadki remodelingu dodatniego kojarzyły się z przebyłym udarem niedokrwiennym mózgu.

Przydatność obrazowania DSCT w ocenie tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Spośród 30 badanych pacjentów, algorytm dwuenergetyczny znalazł zastosowanie u 4 pacjentów, u których blaszka uwapniona powodowała subtotalne zwężenie i usunięcie zwapnień przy wykorzystaniu aplikacji Hardplaque removal ułatwiło odróżnienie zakontrastowanego światła naczynia od komponenty uwapnionej [41,42,43]. Ponadto zastosowanie algorytmu usuwania zwapnień wykorzystano w ocenie wewnątrzczaszkowego odcinka ICA oraz początkowego odcinka tętnic mózgowych (ryc.39,40). U jednego pacjenta wykazano obecność workowatego tętniaka w części skalistej ICA co przy zwężeniu 80% ICA wymusiło dyskwalifikację od przeprowadzenia zabiegu IVUS.



Ryc.40. Hardplaque removal – kolor czerwony zwapnienia, niebieski -kontrast – projekcja poprzeczna

6. DYSKUSJA

W przedstawianej pracy porównano ilościowe parametry oceny zwężeń tętnic szyjnych wewnętrznych oraz podjęto próbę oceny wybranych cechy morfologicznych blaszek miażdżycowych. Przyjęto, że cyfrowa angiografia subtrakcyjna jest „złotym standardem” w ilościowej ocenie zwężeń tętnic szyjnych. Ponadto uznano, że wirtualna histologia w obrazowaniu wewnątrznacyniowej ultrasonografii jest standardem w ocenie morfologii blaszki. Podjęto próbę ustalenia pozycji dwuenergetycznej tomografii komputerowej (angio-TK), w powyższych aspektach oceny zmian miażdżycowych, w stosunku do wyżej wymienionych metod. Autor podjął próbę kwerendy literatury polskiej i światowej celem porównania z wynikami innych autorów. Jednakże nie zaleziono opublikowanych dotychczas doniesień, z takim samym lub podobnym ujęciem tematu.

Miażdżycy tętnic szyjnych jest jedną z najczęstszych przyczyn śmierci i kalectwa w krajach Europy wschodniej [44,45]. W ostatnich dekadach ocena stopnia zwężenia tętnic szyjnych była jedynym czynnikiem, na podstawie którego kwalifikowano pacjentów do leczenia operacyjnego [46,47]. Obecnie parametr ten uzupełniany jest przez kolejne ważne cechy jakimi są: ocena komponenty składowej blaszki miażdżycowej ze szczególnym uwzględnieniem czapeczki włóknistej (FC – fibrous cap), obecności cech krwawienia wewnątrz blaszki, owrzodzenia w blaszce, jej położenia [7-9] oraz stopnia przebudowy (remodelingu) ściany naczynia.

Ostatnie badania wykazały, że ekscentryczne położenie i rozwój blaszki miażdżycowej może być przyczyną rozwoju incydentów mózgowo-naczyniowych. Ohara i wsp. [51] na podstawie badań USG wykazali w swojej pracy, że ekscentryczna stenoza częściej występuje po tej samej stronie co udar, w porównaniu do koncentrycznych zwężeń. W roku 2007 Hardie i wsp. [52] na podstawie MSCT wykazali w swoich badaniach, że przebudowa dodatnia ściany naczynia (remodeling) jest silniej zaznaczona u pacjentów z objawami udaru niedokrwienego niż u pacjentów bezobjawowych i jest tożsama z cechami niestabilności blaszki miażdżycowej. Jednakże autorzy odnosili ten wynik do zwężeń >50%. W przedstawianej pracy wyniki potwierdzono dla badań DSCT i zmian powyżej 70% przewężenia światła naczynia, które są podstawowym substratem do interwencji wewnątrznacyniowej lub chirurgicznej. W grupie badanych pacjentów odnotowano 16 przypadków remodelingu dodatniego w

obrębie opuszek tętnic szyjnych wewnętrznych, wśród których u 9 potwierdzono w badaniu podmiotowym przebyty epizod niedokrwienny (były to wszystkie stwierdzone epizody w badanej grupie). Oznacza to, że w pozostałych przypadkach zmian koncentrycznych nie odnotowano dodatniego wywiadu przebytego udaru. Znaleźisko to pokrywa się z obecną wiedzą na temat historii naturalnej miażdżycy, gdzie w trakcie remodelingu dodatniego dochodzi do procesów takich jak: wydzielanie NO przez śródbłonek, naciek zapalny w ścianie naczynia oraz zwiększenie aktywności enzymów proteolitycznych. W przeciwieństwie do remodelingu dodatniego, remodeling ujemny wiąże się z większą stabilnością blaszki.

Wykorzystanie algorytmów usuwania zwapnień (Hardplaque removal i Headbone removal), znalazło zastosowanie w przypadku zwężeń powyżej 70%, u pacjentów z nasilonymi zwapnieniami w zakresie zmian miażdżycowych (przewaga tkanki uwapnionej w blaszce). W pozostałych przypadkach użycie tych algorytmów było bez znaczenia dla oceny zwężeń. W ocenie autora posiadają one ograniczone zastosowanie w ciasnych zwężeniach, gdzie dominują zmiany silnie uwapnione. W pracach Uotani i wsp. [53], wykazano przydatność metody w grupach chorych z silnie uwapnionymi zmianami ale bez ciasnych zwężeń. Wyniki pracy autora potwierdzają dane z literatury wskazujące, że przydatność algorytmu jest wyższa w zmianach uwapnionych z niższym stopniem stenozy i remodelingiem dodatnim. Ma to związek z rozdzielczością przestrzenną 0.75mm standardowo stosowaną w obrazowaniu tętnic szyjnych, im bardziej ciasne zwężenie, tym mniej pixeli obejmuje powierzchnia zakontrastowanego światła naczynia, co utrudnia dokładne różnicowanie tkanek. Ponadto metoda jest przydatna w wykrywaniu tętniaków w śródczaszkowym (kostnym) przebiegu naczynia co udowodniono w pracy Watanabe i wsp. [54].

W ocenie morfologii blaszki jako metodę referencyjną uznano IVUS–VH. Autor przedstawianej pracy jest świadomy ograniczeń metody IVUS w zastosowaniu w tętnicach szyjnych. Ultrasonografia wewnątrznacyniowa posiada bowiem najszersze zastosowanie w tętnicach wieńcowych ze względu na kaliber naczyń [55]. Zastosowanie IVUS w diagnostyce tętnic szyjnych jest ograniczone do procedur zabiegowych – oceny mechaniki i drożności stentu (wykrywanie restenozy) [56].

Niewiele jest prac badawczych dotyczących przydatności obrazowania morfologii blaszki, a tym bardziej zwężeń tętnic szyjnych w badaniu IVUS. Podstawowym ograniczeniem zastosowania IVUS w technikach obrazowania tętnic szyjnych jest średnica naczynia (szeroka opuszka ICA oraz zatoka CCA). Wiąże się to z ryzykiem

nieprawidłowego (nie-osioowego) ustawienia głowicy, która skanuje w sposób eliptyczny a nie ortoradialny [57]. W rezultacie może dojść do zafalszowania stopnia zwężenia. W mniejszym stopniu dotyczy to określenia morfologii blaszki miażdżycowej. Automatyczny przesuw głowicy przy wykorzystaniu urządzenia typu pullback może dodatkowo zwiększyć ryzyko nietrafnej oceny stopnia zwężenia, gdyż głowica ustawiając się kątowno w szerokim naczyniu może ulegać zablokowaniu przyściennie, co przekłada się na nierówny zapis w aparacie i niedoszacowanie lub przeszacowanie stopnia zwężenia.

W przedstawianej pracy dokonano próby korelacji morfologii blaszki miażdżycowej w badaniu IVUS z DSCT w lokalizacji największego zwężenia naczynia. W przeprowadzonej kwerendzie literatury światowej nie znaleziono zagadnienia o podobnej tematyce, szczególnie w grupie pacjentów ze zwężeniami w ICA powyżej 70%. Dotychczasowe publikacje dotyczyły korelacji morfologii blaszki miażdżycowej w tomografii komputerowej z obrazem histopatologicznym materiału uzyskanego w trakcie zabiegu endarterektomii. Takie podejście, chociaż bardzo interesujące, posiada w opinii autora szereg ograniczeń. Brak możliwości precyzyjnego wyznaczenia lokalizacji próbki w stosunku do obrazu tomograficznego, możliwa fragmentacja próbki oraz uszkodzenie jej w procesie zabezpieczania i utrwalania. Dlatego też korelacja pomiędzy obrazem KT i hist-pat dotyczy jedynie ogólnych parametrów składu blaszki [58].

W analizie korelacji obrazu morfologicznego blaszki miażdżycowej ICA w badaniach DSCT vs IVUS zastosowano prostą i w naszej ocenie przydatną klinicznie klasyfikację według de Weerta. Nie przeprowadzono analizy składu blaszki na podstawie gęstości jej struktur, ponieważ w opinii autora rozdzielczość przestrzenna osiągalna obecnie w DSCT nie pozwala na dokładną procentową ocenę składu blaszki, jest też czaso - i pracochłonna co, w warunkach pracy szpitalnej, posiada oczywiste ograniczenia. Ponadto KT charakteryzuje się ograniczonymi możliwościami wykrywania komponenty martwiczej zmian miażdżycowych [59,60]. Z wyżej wymienionych powodów klasyfikacja według de Weerta, skupiająca się na ocenie powierzchni blaszki miażdżycowej od strony światła naczynia, jest w opinii autora prostsza i bardziej przydatna klinicznie. W prezentowanym materiale wykazano, że u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono występowanie naddatków zakontrastowania w ścianie naczynia (3 stopień według de Weerta) w analizie IVUS –VH potwierdzono cechy niestabilności blaszki. Były to blaszki typu TFCA, czyli zawierające powyżej 10% tkanki martwiczej, która bezpośrednio styka się ze światłem naczynia (owrządzenie w DSCT) oraz w trzech przypadkach blaszki FA – obecność tkanki martwiczej powyżej 10% ale bez kontaktu ze

światłem naczyń. Obraz naddatków zakontrastowania w sposób oczywisty koreluje z najgroźniejszymi, gorącymi blaszkami w IVUS-VH.

Ocena stopnia zwężenia naczyń oraz dodatni wywiad neurologiczny w obrazie klinicznym są obecnie traktowane jako kluczowe parametry przy wyborze leczenia zwężenia tętnic szyjnych. Zależność nasilenia stenozy w korelacji do ryzyka udaru została wielokrotnie potwierdzona w literaturze światowej [61-64]. Najczęściej stosowanymi klasyfikacjami, wykorzystywanymi do oceny zwężenia ICA są skale NASCET i ECST, na podstawie których procentowo wylicza się stopień zwężenia poprzez redukcję średnicy światła naczyń. Saba L. i Mallarini G. [65,66] w swoich publikacjach wykazali na podstawie badań wielorzędowej tomografii komputerowej, że 83% zwężenie w skali ECST odpowiada w przybliżeniu 70% zwężeniu w skali NASCET i mogą być wzajemnie konwertowane. Potwierdzi liniową zależność pomiędzy skalą NASCET i ECST. Jedyną różnicą, która wynika z ich badań to czas oceny stopnia zwężenia, który jest krótszy dla ECST. Ponadto metodą referencyjną w stosunku do której autor dokonał oceny zwężeń była angiografia DSA z rotacją lampy 3D. Metoda ta jest powszechnie uznawana za standard w ocenie zwężeń, jednakże należy zaznaczyć, że posiada pewne ograniczenia. Barlette i wsp. (2006) porównali ocenę zwężeń w wielorzędowej tomografii komputerowej w stosunku do angiografii i wyniki ich potwierdziły wysoką czułość tej metody w zakresie zwężeń 70%-99% [67].

Angiografia rotacyjna 3D jest metodą luminograficzną z rotacją w zakresie 220 stopni. W prezentowanej pracy zastosowano analizę porównawczą trzech metod w ocenie zwężeń: IVUS (metoda inwazyjna), DSCT (metoda mało-inwazyjna) w stosunku do standardu jakim jest DSA. W ocenie zwężeń zastosowano dwie skale oceny: NASCET i ECST (oparte na średnicach naczyń). Dodatkowo wykorzystano wartości pola powierzchni jako substrat do analizy (zastosowanie pola powierzchni do oceny stenozy jest możliwe w odniesieniu do DSCT i IVUS). Innym dodatkowym elementem analizy było rozróżnienie pomiędzy średnicą i polem powierzchni światła naczyń, a średnicą i polem powierzchni naczyń rozumianego jako ściana i światło sumarycznie. Większość prac, w których porównywano DSCT z DSA opierała się na czułości i specyficzności metody DSCT w wykrywaniu zwężeń w określonych zakresach < 50%, pomiędzy 50-70%, > 70% oraz okluzji. Oznacza to, że przykładowo zwężenie 72% w TK i 85% w DSA pozostaje w tym samym zakresie wartości pomimo znacznej różnicy pomiędzy metodami wynoszącą 13%. Autor zastosował dokładniejszą analizę ilościową zwężeń i ocenę statystyczną poszczególnych pomiarów - średnic i pól powierzchni. Może to mieć istotne znaczenie w

ocenie tzw. granicznych zmian gdzie potrzebne są dokładniejsze pomiary. Podobne podejście do tego tematu zaproponował Barlette i wsp.

Barlette i wsp. [68-70] stworzyli bezpośrednią milimetrową metodę pomiaru zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej przy wykorzystaniu angiografii tomografii komputerowej, pokazującą liniową zależność pomiędzy pomiarem światła naczynia w miejscu zwężenia ICA wykonywanym na przekrojach poprzecznych a zwężeniem wg skali NASCET. Dowiedli, że średnica 1,3 mm światła naczynia w miejscu zwężenia odpowiada około 70% zwężeniu ICA wg skali NASCET. W materiale własnym stwierdzono w grupie 30 pacjentów potwierdzenie słuszności teorii Barletta. Wyniki przedstawiają się w następujący sposób: 2 pacjentów ze średnicą światła 1,2mm - średnie zwężenie NASCET – 74,2%; 3 pacjentów ze średnicą światła 1,3mm - średnie zwężenie NASCET – 72,5 %; 4 pacjentów ze średnicą światła 1,4mm - średnie zwężenie NASCET – 71%. Czulość tej metody pomiaru wynosi 88%, a specyficzność - 92%, co zostało potwierdzone przez innych badaczy [71].

W związku z brakiem dostępnej literatury na temat oceny porównawczej zwężeń w badaniach DSA vs DSCT vs IVUS autor dokonał własnej analizy i przedstawił swoją subiektywną interpretację wyników. W literaturze dostępne są liczne prace uwzględniające jedynie porównanie tomografii komputerowej do ultrasonografii i DSA.

W opracowanym materiale wykazano, że klasyfikacja NASCET zastosowana w metodach DSCT i IVUS była rozbieżna względem DSA w ocenie zwężenia ICA. Średnia różnica procentowa pomiędzy IVUS a DSA wynosiła 23% a DSCT vs DSA 13%. Z kolei różnica pomiędzy IVUS a DSCT była bardzo niewielka, a ich korelacja wysoka ($r > 50\%$). Może to wynikać ze sposobu dokonywania pomiarów, które w DSA były wykonywane z przekrojów podłużnych a w IVUS i DSCT z przekrojów poprzecznych oraz z niewielkich różnic w lokalizacji płaszczyzny pomiaru pomiędzy IVUS a DSCT. Przy zastosowaniu w pomiarach pól powierzchni i podstawieniu do wzoru według klasyfikacji NASCET wykazano dobrą korelację IVUS i DSCT ze stopniem zwężenia w DSA. Dowodzi to, że pomiar średnic jest mniej dokładny w stosunku do pól powierzchni. Średnia różnica procentowa pomiędzy IVUS a DSA wynosiła 17% a DSCT vs DSA 7%. Różnice w pomiarach IVUS mogą wynikać z opisywanych wyżej ograniczeń metody (skanowanie „po elipsie”). Wynik DSCT w stosunku do DSA jest zadowalający i istotny klinicznie.

W grupie pacjentów zastosowanie skali ECST umożliwiło otrzymanie istotnych klinicznie wyników potwierdzających wartość zwężenia w DSCT. Dla pomiarów średnic średnia różnica procentowa pomiędzy IVUS a DSA wynosiła 14% a DSCT vs DSA 3.5%.

Korelacja pomiędzy pomiarem w DSCT a DSA była silnie dodatnia co dowodzi dużej wartości klinicznej wysokorozdzielczej tomografii komputerowej. Zastosowanie skali ECST przy użyciu pomiarów pól powierzchni wykazało znaczne różnice pomiędzy IVUS a DSCT, natomiast niewielką różnicę między IVUS a DSA. Dla pomiarów pól powierzchni w skali ECST średnia różnica procentowa pomiędzy IVUS a DSA wynosiła 3.5 % a DSCT vs DSA 14%. Na podstawie tych danych można stwierdzić że DSCT jest badaniem dokładniejszym w pomiarze średnicy a IVUS w pomiarze powierzchni światła naczynia w lokalizacji największego przewężenia.

Nie wykazano korelacji pomiędzy DSCT a IVUS w zakresie średnicy światła naczynia w miejscu największego zwężenia – w metodzie tomografii komputerowej obserwowano tendencję do zaniżania średnicy światła naczynia. Taki wynik spowodowany jest prawdopodobnie ograniczoną rozdzielczością w badaniach DSCT przy powiększeniu miejsca zwężenia i widocznym artefakcie „blooming efekt”, który doprowadza do utraty ostrego zobrazowania ściany naczynia. W związku z tym pomiary mogły zostać zaniżone, niedoszacowane (literatura artefakty w DSCT).

Nie wykazano korelacji pomiędzy DSCT a IVUS w zakresie oceny pól powierzchni światła naczynia w miejscu największego zwężenia. Średnia różnica procentowa w tym temacie pomiędzy badaniem IVUS a DSCT wynosiła 39%. Wybór właściwej metody pod kątem ustalenia standardu referencyjnego był niemożliwy z powodu wyżej wymienionych ograniczeń obu metod.

Wykazano ponadto, że w badaniu IVUS średnica oraz pole powierzchni naczynia w miejscu największego zwężenia są istotnie niższe w stosunku do oceny w DSCT. Opisywane w rozdziałach poprzednich ograniczenia metody IVUS w tym przykładowo brak możliwości objęcia całej średnicy naczynia powodował zaniżenie wyniku pomiarów i utrudniał ich interpretację. Obecność zwapnień w ścianie naczyń oraz bezpośrednie przyleganie głowicy do ściany naczynia również ograniczały dokładność pomiaru, utrudniając detekcję zarysu ściany naczynia.

Analizie poddano odcinek referencyjny naczynia uwzględniając jego położenie w odległości 25 mm od miejsca odejścia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy badaniami IVUS a DSCT w zakresie średnic i pól powierzchni światła naczynia w odcinku referencyjnym. Zgodność pomiaru jest związana z gładkim obrysem i dobrym wykontrastowaniem ściany naczynia w obrazie DSCT oraz właściwą średnicą i prostym przebiegiem tętnicy w obrazie IVUS.

Badanie DSCT jest mało inwazyjną i bezpieczną metodą służącą do oceny zwężeń tętnic szyjnych. Na podstawie przedstawionego materiału jest ona przydatna w ocenie ilościowej zwężenia tętnicy szyjnej. Jednakże autor sugeruje zastosowanie skali ECST lub wzoru NASCET przy wykorzystaniu pomiarów pól powierzchni światła naczyń w ocenie klinicznej – szczególnie w przypadku zmian granicznych. W opinii autora na podstawie uzyskanych danych badanie IVUS posiada niską przydatność w ilościowej ocenie zwężeń tętnic szyjnych w porównaniu do badania DSA, jednakże pozostaje standardem referencyjnym w ocenie morfologii blaszki miażdżycowej.

Zastosowanie skali według de Weerta, jako prostego narzędzia, umożliwia zdiagnozowanie niestabilnej i potencjalnie powikłanej zmiany miażdżycowej w zakresie tętnic szyjnych.

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW

1. Ocena stopnia zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych według kryteriów NASCET (oparta na średnicach naczyń w metodach DSCT oraz IVUS) istotnie różni się od zwężenia potwierdzonego wg metody DSA, uznanego jako „złoty standard” w ocenie stopnia zwężenia naczyń dogłównych.
2. Klasyfikacja NASCET w IVUS i DSCT uwzględniająca pola powierzchni naczyń lepiej koreluje ze zwężeniem ocenianym w DSA niż klasyfikacja NASCET oparta na średnicach naczyń.
3. Ocena zwężenia powyżej >70% przy wykorzystaniu skali ECST (uwzględniając średnicę naczynia) w tomografii komputerowej istotnie koreluje ze standardem jakim jest DSA.
4. Wykazano brak korelacji w ocenie pola powierzchni światła naczynia w zwężeniu w ECST-DSCT względem DSA. Wyniki dla ECST IVUS względem DSA nie różniły się istotnie.
5. Średnica światła naczynia w miejscu maksymalnego zwężenia wyznaczona w DSCT nie koreluje z wymiarem w IVUS.
6. Wykazano, że wartość pola powierzchni światła naczynia w miejscu zwężenia jest istotnie niższa dla DSCT w stosunku do IVUS.
7. W badaniu IVUS wartość średnicy naczynia jest zaniżona w miejscu największego zwężenia w stosunku do oceny w DSCT.
8. Pomiary średnicy i pola powierzchni światła naczynia dla odcinków referencyjnych w IVUS i DSCT są dobrze skorelowane.
9. W badaniu DSCT obecność naddatku zakontrastowania w tętnicy szyjnej wewnętrznej w miejscu zwężenia odpowiada niestabilnej blaszce miażdżycowej w badaniu IVUS-VH.

10. Remodeling dodatni zobrazowany w badaniu DSCT u pacjentów grupy badanej skojarzony był z przebytym udarem niedokrwiennym mózgu.
11. Algorytm Hardplaque Removal (dwuenergetyczny) jest przydatny w ciasnych zwężeniach i uwapnionych zmianach miażdżycowych, gdy zachodzi konieczność różnicowania zakontrastowanego światła naczynia od komponenty wapnistej.
12. Nie stwierdzono klinicznych ani angiograficznych cech dystalnej embolizacji w związku z wykonanymi badaniami IVUS.

8. WNIOSKI

1. W grupie badanych pacjentów ocena zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych przy wykorzystaniu skali NASCET, gdzie wykorzystujemy pole powierzchni naczyń, oraz skali ECST, gdzie uwzględniamy średnicę naczyń, są najbardziej zbliżone do wyników uzyskanych w DSA.
2. IVUS-VH stanowi standard w obrazowaniu morfologii zwężenia. Ocena morfologii blaszki w DSCT posiada znaczne ograniczenia związane z rozdzielczością przestrzenną. Wykazano w grupie badanej, że obecność naddatku zakontrastowania w obrębie ściany naczyń odpowiadająca owrzodzeniu jest związana z cechami wysokiego ryzyka w klasyfikacji IVUS-VH.
3. W badaniu TK klasyfikacja de Weerta jest przydatna w wykrywaniu cech niestabilności blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych. Obecność udaru w wywiadzie w grupie badanych pacjentów wiąże się z występowaniem remodelingu dodatniego ściany naczyń.
4. DSCT jest skutecznym narzędziem w ciasnych zwężeniach i uwapnionych zmianach miażdżycowych, gdy zachodzi konieczność różnicowania zakontrastowanego światła naczyń od komponenty wapnistej.

9. STRESZCZENIE

Istotne zwężenie tętnic szyjnych wewnętrznych lub też całkowita okluzja tych naczyń stanowią jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Dlatego ocena stopnia zwężenia tętnic szyjnych ma podstawowe znaczenie i jest najczęstszym standardowym parametrem używanym do oceny ryzyka. Obecnie coraz większe znaczenie przypisuje się ocenie morfologii blaszki miażdżycowej w szacowaniu ryzyka.

Celem pracy była: ocena porównawcza zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych w badaniach DSCT, DSA 3D vs IVUS, próba oceny morfologii blaszki miażdżycowej w DSCT w korelacji do badania IVUS z wykorzystaniem wirtualnej histologii (VH) oraz ocena przydatności klasyfikacji zwężeń (NASCET /ECST).

Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy zgłosili się do Poradni Chorób Naczyń w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu - Ośrodku Badawczo-Rozwojowym w okresie od stycznia 2009 do grudnia 2012 z podejrzeniem zwężenia tętnic szyjnych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi. Ostateczna grupa pacjentów obejmowała 30 osób - 13 mężczyzn i 17 kobiet , w wieku 63 - 81 lat, z wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, udar mózgu, hiperlipidemia, choroba wieńcowa.

Metody obrazowania: dwuenergetyczna wielorzędowa tomografia komputerowa (DSCT), cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA) z rotacją 3D oraz ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS).

W grupie badanych pacjentów ocena zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych przy wykorzystaniu skali NASCET, gdzie wykorzystujemy pole powierzchni naczyń oraz skali ECST, gdzie uwzględniamy średnicę naczyń, jest dokładniejsza i najbardziej zbliżona do wyników DSA. IVUS-VH stanowi standard w ocenie morfologii zwężenia. Ocena morfologii blaszki w DSCT posiada znaczne ograniczenia związane z rozdzielczością przestrzenną. Wykazano w grupie badanej, że obecność naddatku zakontrastowania w obrębie ściany naczyń odpowiadająca owrzodzeniu jest związana z cechami wysokiego ryzyka w klasyfikacji IVUS-VH. Klasyfikacja de Weerta jest przydatna w wykrywaniu zmiany niestabilnej. Obecność udaru w wywiadzie w grupie badanych pacjentów związana jest z występowaniem remodelingu dodatniego ściany naczyń.

DSCT jest skutecznym narzędziem w ciasnych zwężeniach i uwapnionych zmianach miażdżycowych, gdy zachodzi konieczność różnicowania zakontrastowanego światła naczynia od uwapnionej komponenty blaszki miażdżycowej.

10. ABSTRACT

Significant stenosis of the internal carotid arteries or total occlusion of these vessels are one of the main risk factors of stroke. That is why the evaluation of the internal carotid arteries stenosis is essential and also most frequent parameter using to risk assessment. Nowadays more and more important thing in risk stratification is evaluation of the morphology of the atherosclerotic plaque.

The aim of the work were: the comparative evaluation of the internal carotid arteries stenosis using examinations of DSCT, DSA 3D and IVUS; attempt of the evaluation of the atherosclerotic plaque in DSCT vs IVUS using virtual histology (VH) and assessment of usefulness of the stenosis classification (NASCET/ECST).

The examination included patients from the Angiopathies Clinic in a Provincial Specialized Hospital in Wroclaw in the period of time from January 2009 to December 2012 with the suspicion of carotid arteries stenosis with accompanying neurological symptoms. The final group included 30 patients – 13 male and 17 female in age of 63-71 with plenty of cardiovascular diseases risk factors, such as obesity, arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes, stroke, coronary artery disease.

Imaging methods: dual source computed tomography (DSCT), digital subtractive angiography (DSA) with 3D rotation and intravascular ultrasound (IVUS).

In the group of examined patients, the assessment of the internal carotid arteries stenosis using the NASCET scale, where is used an area of the vessel and ECST scale, where the diameter of the vessel is taken, are the most accurate and comparable to the DSA reports. IVUS-VH is the standart examination in assessment of the stenosis morphology. The evaluation of the plaque morphology in DSCT has a significant limitations connected with a spatial frequency. It was shown in the examined group that the presence of the surplus of the contrast media in the vessel wall is an ulceration and is connected with a high risk in IVUS classification. De Weert classification is useful in a non-stable lesion assessment. A history of stroke in examined patients is connected with positive remodeling of the vessel wall.

DSCT is an effective tool in evaluation of significant stenosis and calcified atherosclerotic plaques, where it is necessary to distinguish between contrast media in a vessel lumen and calcifications of the atherosclerotic plaque.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Banecka-Majkutewicz Z, Dobkowska M, Wichowicz H. Analiza czynników ryzyka udaru niedokrwienego mózgu. *Ann Acad Med Gedan* 2005; 35:207-216
2. Kwolek A. Rehabilitacja w udarze mózgu, wydanie I, Rzeszów, Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2009, ISBM: 978-83-7338-430-9 s.33-36
3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1998;340:115–126
4. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035–2042
5. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985; 201: 115–131
6. Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48–52
7. Muller JE, Moreno PR. Definition of the vulnerable plaque. W: Waksman R., Serruys P.W. red. *Handbook of the vulnerable plaque*. Taylor & Francis, London 2005: 1–15
8. Definicja i możliwości przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej .Andrzej Frygier, Marek Radomski, Wacław Kochman i Adam Sukiennik , *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; (4)5: 260–264
9. Jander S, Sitzer M, Wendt A. i wsp.: Expression of tissue factor in high grade carotid artery stenosis. Association with plaque destabilization. *Stroke* 2001; 32: 850–854
10. Glagov S, Ko C, Bassiouny H. S. i wsp.: Principles of vascular remodelling. *PanVascular Medicine* (red. P. Lanzer i wsp.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2002
11. Tronc F, Wassef M, Esposito B, et al. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1256–1262
12. Prokop M, Galanski M, Aart J. Van der Molen - 2007. *Spiralna i wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka*; 24: 873-875.
13. Bladin CF, Alexandrov AV, Murphy J, Maggisano R, Norris JW. Carotid Stenosis Index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26(2):230-4
14. Kılıçkap G, Ergun E, Başbay E, Koşar P, Kosar U. Carotid stenosis evaluation by 64-slice CTA: comparison of NASCET, ECST and CC grading methods. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28(5):1257-66

15. Robinson ML, Sacks D, Perlmutter GS, Marinelli DL. Diagnostic criteria for carotid duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151(5):1045-9
16. Hood DB, Mattos MA, Mansour A, Ramsey DE, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Sumner DS. Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23(2):254-61
17. European Carotid Surgery Trialists (ECST) Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis .*Lancet* 1991;337:1235-1243
18. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis . *New Engl J Med* 1991;325:445-453.
19. Chikos PM , Fisher LD, Hirsh JH , et al. Observer variability in evaluating extracranial artery stenoses. *Stroke* 1983; 14:885-892.
20. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y et. al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery* 2005; 41: 962-972
21. Tegosa TJ, Kalomirisa KJ, Sabetiaia MM, et al. Significance of Sonographic Tissue and Surface Characteristics of Carotid Plaques. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1605-1612
22. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL et.al. Sonographic Examination of the Carotid Arteries *Radiographics* 2005; 25: 1561-15755
23. Qiao Y, Etesami M, Malhotra S, Astor BC et al. Identification of intraplaque hemorrhage on MR angiography images: a comparison of contrast-enhanced mask and time-of-flight techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(3): 454-9
24. Messenger JC, Chen SYJ, Carroll JD, et al. 3-D coronary reconstruction from routine single-plane coronary angiograms: clinical validation and quantitative analysis of the right coronary artery in 100 patients. *Int J Cardiac Imaging* 2000;16:413–427
25. Wellnhofer E, Wahle A, Mugaragu I, et al. Validation of an accurate method for three-dimensional reconstruction and quantitative assessment of volumes, lengths and diameters of coronary vascular branches and segments from biplane angiographic projections. *Int J Cardiac Imaging* 1999;15:339–353
26. Herrmann HC. *Interventional Cardiology: Percutaneous Noncoronary Intervention*. 2005; Chapter 21, 3D Angiography, 391-401

27. Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests - individual patient data meta-analysis. *Radiology* 2009; 251(2):493-502
28. Derksen WJ, Peeters W, van Lammeren GW et al. Different stages of intraplaque hemorrhage are associated with different plaque phenotypes: a large histopathological study in 794 carotid and 276 femoral endarterectomy specimens. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 369-77
29. Bourantas et al. *Cardiovascular Ultrasound* 2011 9:2; doi:10.1186/1476-7120-9-2
30. Maehara A, Patel NS, Harrison LB, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by Intravascular Ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol* 2002; 40: 904–906
31. Sukiennik A, Radomski M, Rychter M, et al. Usefulness of optical coherence tomography in the assessment of atherosclerotic culprit lesions in acute coronary syndromes. Comparison with intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiol. J.* 2008; 15: 561–566
32. Lell MM, Kramer M, Klotz E, Villablanca P, Ruehm SG. Carotid computed tomography angiography with automated bone suppression: a comparative study between dual energy and bone subtraction techniques. *Invest Radiol* 2009; 44:322–328
33. Deng K, Liu C, Ma R, et al. Clinical evaluation of dual-energy bone removal in CT angiography of the head and neck: comparison with conventional bone-subtraction CT angiography. *Clin Radiol* 2009; 64:534–541
34. Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, et al. Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2009; 19:2060–2065
35. Thomas C, Korn A, Krauss B, et al. Automatic bone and plaque removal using dual energy CT for head and neck angiography: feasibility and initial performance evaluation. *Eur J Radiol* 2010; 76:61–67
36. Thomas C, Korn A, Ketelsen D, et al. Automatic lumen segmentation in calcified plaques: dual-energy CT versus standard reconstructions in comparison with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:1590–1595
37. Waaijer A, Weber M, van Leeuwen MS, Kardux J, Veldhuis WB, Lo R, Beek FJA, Prokop M. Grading of carotid artery stenosis with multidetector-row CT angiography: visual estimation or caliper measurements. *Eur Radiol* 2009 ;19(12):2809-18

- 38.Saba L, Caddeoc G, Sanfilippob R, Montiscib R, Mallarinia G. CT and Ultrasound in the Study of Ulcerated Carotid Plaque Compared with Surgical Results: Potentialities and Advantages of Multidetector Row CT Angiography. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1061-66
- 39.Rozie S, de Weert TT, de Monyé C, Homburg PJ, Tanghe HL, Dippel DW, van der Lugt A. Atherosclerotic plaque volume and composition in symptomatic carotid arteries assessed with multidetector CT angiography; relationship with severity of stenosis and cardiovascular risk factors. *Eur Radiol* 2009;19(9):2294-301
- 40.Wintermark M, Arora S, Tong E, Vittinghoff E, Lau BC, Chien JD, Dillon WP, Saloner D. Carotid plaque computed tomography imaging in stroke and nonstroke patients. *Ann Neurol* 2008; 64(2):149-57
- 41.Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H. Dual-energy direct bone removal CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography.*Eur Radiol* 2009;19(4):1019-24
- 42 Lell MM, Hinkmann F, Nkenke E, Schmidt B, Seidensticker P, Kalender WA, Uder M, Achenbach S. Dual energy CTA of the supraaortic arteries: technical improvements with a novel dual source CT system. *Eur J Radiol* 2010;76(2):6-12
- 43.Thomas C, Korn A, Krauss B, Ketelsen D, Tsiflikas I, Reimann A, Brodoefel H, Claussen CD, Kopp AF, Ernemann U, Heuschmid M. Automatic bone and plaque removal using dual energy CT for head and neck angiography: feasibility and initial performance evaluation. *Eur J Radiol* 2010;76(1):61-7
- 44.Sacco RL, Adams R, Albers. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577–617
- 45.Naghavi M, Libby P, Falk E. From vulnerable plaque to vulnerable patienta call for new definitions and risk assesment strategies. Part I *Circulation* 2003;108:1664–72
- 46Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9
- 47.European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87
- 48.Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and US in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results. Advantages of multi-detector-row CT angiography. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1061–1066
- 49.von Ingersleben G, Schmiedl UP, Hatsukami TS et al. Characterization of atherosclerotic plaques at the carotid bifurcation: correlation of high-resolution MRI imaging with istologic analysis – preliminary study *RadioGraphics* 1997; 17: 1417–1423

- 50.Saam T, Cai J, Ma L, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging *Radiology*, 2006; 240: 464–472
- 51.Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, et al. Eccentric stenosis of the carotid artery associated with ipsilateral cerebrovascular events. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1200–1203
- 52.Hardie AD, Kramer CM, Raghavan P. The impact of expansive arterial remodelling on clinical presentation in carotid artery disease: a multi-detector-row CT angiography study *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1067–1070
53. Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono AK, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H. Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2009; 19(8):2060-5
- 54.Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H. Dual-energy direct bone removal CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2009; 19(4):1019-24
- 55.de Korte CL, Schaar JA, Mastik F, Serruys PW, van der Steen AF. Intravascular elastography: from bench to bedside. *J Interv Cardiol* 2003; 16(3):253-9
56. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, Trabattoni D, Fabbiocchi F, Lualdi A, Teruzzi G, Riva G, Troiano S, Bartorelli AL. Drug-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting: preliminary report. *J Endovasc Ther* 2012;19(6):734-42
- 57.Hitchner E, Zayed MA, Lee G, Morrison D, Lane B, Zhou W. Intravascular ultrasound as a clinical adjunct for carotid plaque characterization. *J Vasc Surg* 2014; 59(3):774-80
- 58.Das M, Braunschweig T, Mühlenbruch G, Mahnken AH, Krings T, Langer S, Koepfel T, Jacobs M, Günther RW, Mommertz G. Carotid plaque analysis: comparison of dual-source computed tomography (CT) findings and histopathological correlation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38(1):14-9
- 59.Adraktas DD, Tong E, Furtado AD, Cheng SC, Wintermark M. Evolution of CT imaging features of carotid atherosclerotic plaques in a 1-year prospective cohort study. *J Neuroimaging* 2014; 24(1):1-6

60. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, Abedin S, Schaeffer S, Acevedo-Bolton G, Boudignon B, Orwoll B, Pan X, Saloner D. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *Am J Neuroradiol* 2008; 29(5):875-82
61. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339:1415–1425
62. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients high with grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453
63. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–1387
64. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107–116
65. Saba L, Mallarini G. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids. Evaluation using Multi-Detector-Row CT Angiography. *Eur J Radiol* 2010; 76:42–47
66. Saba L, Mallarini G. Comparison between quantification methods of carotid artery stenosis and computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34:421–430
67. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Diagnosing carotid stenosis near-occlusion by using CT angiography. *Am J Neuroradiol* 2006;27(3):632-7
68. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *Am J Neuroradiol* 2006;27:13–19
69. Bartlett ES, Symons SP, Fox AJ. Correlation of carotid stenosis diameter and cross-sectional areas with CT angiography. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:638–642
70. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Carotid stenosis index revised with direct CT angiography measurement of carotid arteries to quantify carotid stenosis. *Stroke* 2007; 38:286–291

71.Saba L, Mallarini G. Comparison between percentage methods and mm-method in the quantification of carotid artery stenosis, Manchester, United Kingdom. Proceedings of the UKRC. Br J Radiol Congress Series 2009:66