

Ultrasonographic morphology of carotid plaque and the risk of perioperative complications vs. the degree of carotid stenosis: a prospective controlled study

Ultrasonograficzny obraz szyjnej blaszki miażdżycowej i ryzyko powikłań okołoperacyjnych a stopień zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej: prospektywne badanie porównawcze

Grzegorz Madycki¹, Walerian Staszkiwicz¹, Agnieszka Wycech¹, Teresa Wagner²

¹Department of Vascular Surgery and Angiology, CMPK, Warsaw, Poland (Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii CMKP, Szpital Bielański w Warszawie), ²Department of Pathomorphology, Rheumatology Institute, Warsaw, Poland (Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie)

Abstract

Background. The aim of the study was to analyze the correlation between the degree of internal carotid artery stenosis and the carotid plaque morphology (based on US exam), and to assess whether the degree of carotid stenosis influences the risk of perioperative complications.

Material and methods. The analysis included 97 patients treated with carotid endarterectomy (CEA) in the Department of Vascular Surgery and Angiology. Carotid plaque morphology was assessed by pixel distribution analysis of the acquired ultrasound pictures. The plaques were further evaluated intraoperatively and sent for histopathological examination. All patients' blood flow in the middle cerebral artery (MCA) was monitored by transcranial Doppler ultrasonography (TCD). In all necessary cases, computer tomography or nuclear magnetic resonance were performed in order to verify any suspicion of possible neurological event. The data was statistically analyzed with the application of a multivariate analysis, Pearson's χ^2 and Kruskal-Willis tests.

Results. The multivariate analysis revealed an extreme accuracy of pixel distribution analysis in the US plaque morphology assessment. The criteria for high-risk plaque regarding the perioperative complications were established ($p = 0.029$; OR 0,05 [95% C.I.]). The correlation of this method with the intraoperative plaque assessment was very high ($p < 0.005$). No correlation was found between the degree of carotid stenosis and the histopathological analysis or the risk of perioperative complications.

Conclusions. The changes in the degree of carotid stenosis do not correlate with the changes in the echogenicity of the carotid plaque. The degree of stenosis is not therefore an independent risk factor related to carotid plaque morphology, and it may not prove to be an independent perioperative risk factor related directly to CEA at the preclamping stage. Detailed pixel distribution analysis of the grayscale proves to be of great value in the evaluation of the carotid plaque morphology.

Key words: unstable carotid plaque, ultrasonography, GSM analysis

Streszczenie

Wstęp. Celem pracy była analiza zależności pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a morfologicznym obrazem blaszki szyjnej, a także stwierdzenie, czy wraz ze wzrostem stopnia zwężenia zmian wzrasta ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.

Materiał i metody. Badaniem objęto 97 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Naczyniowej i Angiologii w latach 2002–2003. Analizowano obraz ultrasonograficzny blaszki szyjnej. Do analizy użyto techniki

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr med. Grzegorz Madycki, Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii CMKP, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01–803 Warszawa, Poland
tel. (+48 22) 569 02 85, e-mail: g.madycki@interia.pl

szczegółowej oceny rozkładu zmian w skali szarości uzyskanych obrazów. Zmiany następnie oceniano śródoperacyjnie (ocena wizualna blaszki w trakcie endarteriektomii) i porównano z wynikiem badania histopatologicznego. Chorych monitorowano w trakcie zabiegu metodą dopplerowską przezczaszkową (TCD). Pooperacyjnie, we wszystkich wskazanych przypadkach wykonywano tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia wystąpienia powikłania. Wszystkie uzyskane dane przeanalizowano pod względem wielkości zmiany, ocenianej poprzez określenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wyniki analizowano statystycznie z zastosowaniem modelu predykcyjnego analizy wielowariantowej oraz testu Pearsona (χ^2) oraz Kruskal-Willisa.

Wyniki. Wykazano bardzo dobrą dokładność zastosowanej metody komputerowej analizy obrazu (szczegółowa ocena rozkładu zmian w skali szarości) i ustalono kryteria blaszki wysokiego ryzyka okołoperacyjnego ($p = 0,029$; OR 0,05 [95-procentowy CI]). Zgodność tej metody z oceną śródoperacyjną zmian miażdżycowych była niezwykle wysoka ($p < 0,005$). Nie wykazano zależności pomiędzy stopniem zwężenia a morfologicznym obrazem zmian, wiekiem chorych oraz obrazem histopatologicznym badanych blaszek. Nie stwierdzono też korelacji pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a ryzykiem wystąpienia powikłania okołoperacyjnego.

Wnioski. Stopień zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej nie koreluje ze zmianami w echogeniczności szyjnej blaszki miażdżycowej i nie stanowi niezależnego czynnika ryzyka związanego z morfologicznym charakterem blaszki szyjnej. Potwierdzono, że szczegółowa analiza rozkładu pikseli w skali szarości obrazu ultrasonograficznego blaszki jest metodą przydatną w ocenie zmian morfologicznych szyjnej blaszki miażdżycowej.

Słowa kluczowe: niestabilna blaszka miażdżycowa, badanie USG, analiza GSM

Introduction

Current indications for carotid endarterectomy (CEA) are well-known and accepted on the basis of the results of large, multicentre, randomized trials [1]. These indications are, however, based only on the degree of carotid stenosis with the presence (or absence) of neurological symptoms. Nevertheless, despite significant advancements in knowledge regarding the carotid disease, the relation between the risk of ischemic stroke and degree of carotid stenosis [2–4], as well with the carotid plaque morphology, remains unclear [5]. Although the problem of plaque morphology as a risk factor of ischemic stroke is already well documented [6], a question of continuous, cyclic degenerative and healing processes occurring in the atherosclerotic plaques and leading to vascular remodeling has recently been raised. The number of publications bringing up the problem is small, and the question of whether there is a relation between the size of carotid plaque and the advancement of carotid disease remains unanswered [5, 7–9].

The aim of the study was to evaluate whether:

- there is a correlation between the degree of carotid stenosis and the plaque morphology (with the echogenicity assessed by detailed pixel distribution analysis);
- the degree of carotid stenosis is a risk factor for intraoperative complications during CEA (1st stage-preclamping time);
- the degree of carotid stenosis is a factor influencing the plaque's echogenicity.

Wstęp

Aktualnie obowiązujące wskazania do operacji endarteriektomii tętnicy szyjnej wewnętrznej ustalone na podstawie wyników dużych, randomizowanych badań [1], są powszechnie stosowane i akceptowane. Kryteria te oparte są głównie na stopniu zwężenia i obecności (lub też braku) objawów. Niemniej, pomimo znacznego poszerzenia wiedzy, zależność pomiędzy wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu a stopniem zwężenia tętnicy [2–4] i morfologicznym obrazem blaszki miażdżycowej pozostaje niejasna [5]. Sam problem niestabilnej blaszki miażdżycowej jako czynnika ryzyka udaru mózgu jest już dość dobrze udokumentowany [6]. Ostatnio jednak rozważa się kwestię ciągłości procesów degradacyjnych i naprawczych, cyklicznie zachodzących w blaszce, prowadzących w efekcie do przebudowy samego naczynia. Liczba doniesień, w których analizuje się ten problem jest niewielka, a na pytanie, czy może istnieć zależność pomiędzy wielkością blaszki a wspomnianymi procesami, nie udzielono jednoznacznie odpowiedzi [5, 7–9].

Celem pracy było stwierdzenie:

- czy istnieje związek pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a ultrasonograficznym obrazem blaszki szyjnej;
- czy wraz ze wzrostem stopnia zwężenia zmian narasta ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych (I etap operacji — przed zaklepowaniem naczyń).

Material and methods

We have evaluated 97 patients treated with CEA in the Department of Vascular Surgery and Angiology, Warsaw for carotid stenosis. The material consisted of 60 men and 37 women (mean age 69 ± 9 years).

All patients had an US examination performed by the same ultrasonographer on the same unit the day before, or on the very day of, surgery. Carotid plaque morphology was assessed by pixel distribution analysis of the acquired US pictures. The plaques were further evaluated intraoperatively (visual evaluation) and sent for histopathological examination. The patients' blood flow in the middle cerebral artery (MCA) was monitored intraoperatively by transcranial Doppler ultrasonography (TCD). All basic data of the patients was noted in detail. In all necessary cases, computer tomography (CT) or nuclear magnetic resonance (NMR) were performed in order to verify any suspicion of possible neurological event (any neurological symptoms, significant number of microemboli in the preclamping stage of the procedure). All complications were thoroughly registered.

US evaluation

All ultrasound examinations of carotid arteries were performed with the use of Siemens Sonoline Elegra apparatus. The plaque was visualized with the help of a linear head 7.5 Mhz in longitudinal and transverse projections. As a standard, images were registered at a minimal depth (4 cm), without magnification (zoom). This permitted a constant image resolution to be attained, maintaining the same frame per second frequency — 24 fps for images in B presentation and 16 fps for color Doppler presentation. The power range was respectively 73 dB and 26 dB.

Acquired image acquisition

Images were digitally registered by saving files on a magneto optic disk station (Fujitsu MO 640 SE). Next, they were transferred onto an MO diskette to be registered on a PC. The images were saved in TIFF format and subjected to further computer analysis.

Computer-assisted analysis

For this purpose, a pixel distribution analysis was performed with the application of Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Md). This application enables factorization of gray scale for an unrestricted number of its elements. In our study, we have chosen five partitions of grayscale corresponding to the echogenicity of chosen tissues. After standardizing the analyzed picture to every individual patient, grayscale ranges were assigned for each of the five partitions representing the selected tissues (Table I and Figure I).

Materiał i metody

Ocenie poddano 97 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP w Warszawie z powodu zwężenia tętnic szyjnych. Materiał stanowiło 60 mężczyzn i 37 kobiet (śr. wieku 67 ± 9 lat).

U wszystkich chorych analizowano obraz ultrasonograficzny blaszki szyjnej rejestrowany w dniu operacji lub 1 dzień przed zabiegiem. Zastosowano technikę szczegółowej oceny rozkładu zmian w skali szarości uzyskanych obrazów. Zmiany te następnie oceniano śródoperacyjnie (ocena wizualna blaszki w trakcie endarteriektomii) i porównano z wynikiem badania histopatologicznego. Wszystkie uzyskane dane przeanalizowano pod względem wielkości zmiany, stwierdzanej na podstawie oceny stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Ocena ultrasonograficzna

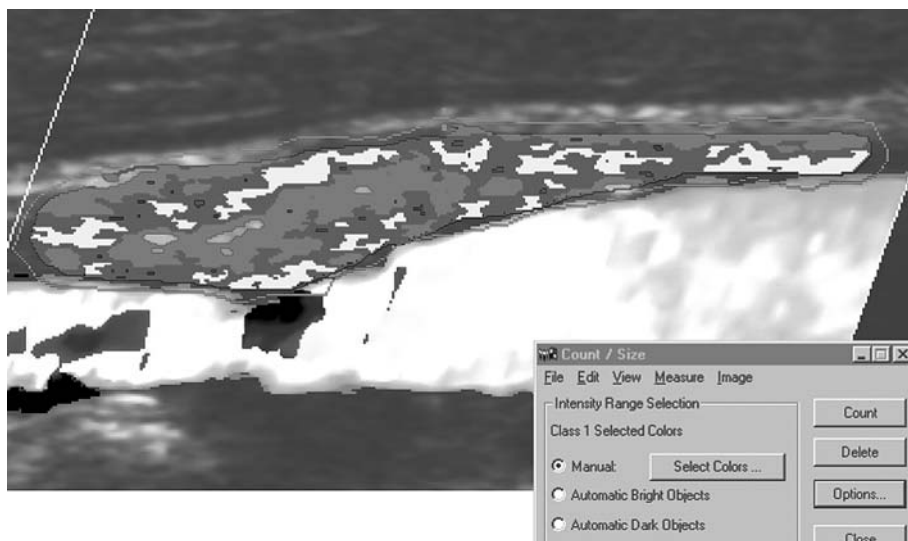
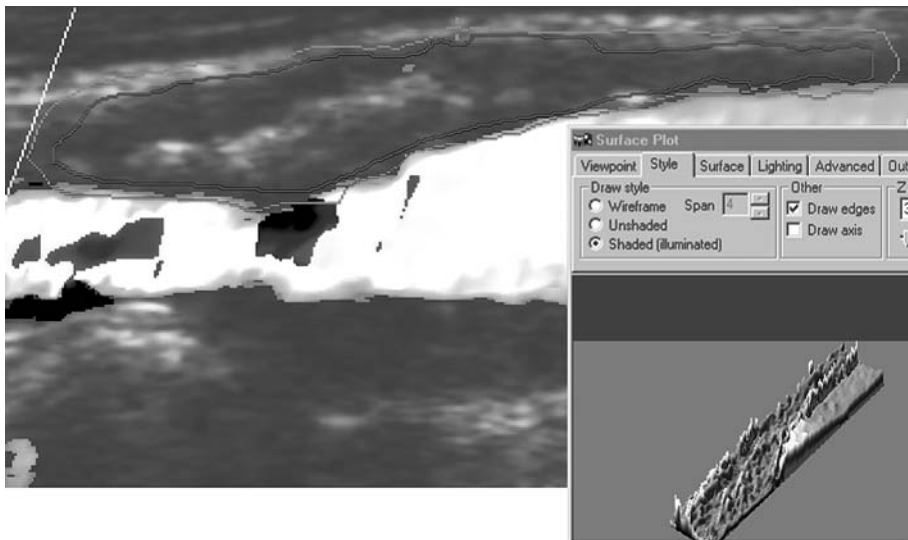
Wszystkie badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych wykonywano aparatem Siemens Sonoline Elegra. Blaszki miażdżycową obrazowano za pomocą sondy liniowej 7,5 Mhz w projekcji podłużnej i poprzecznej. Standardowo, obrazy rejestrowano na głębokości minimalnej (4 cm), bez powiększania.

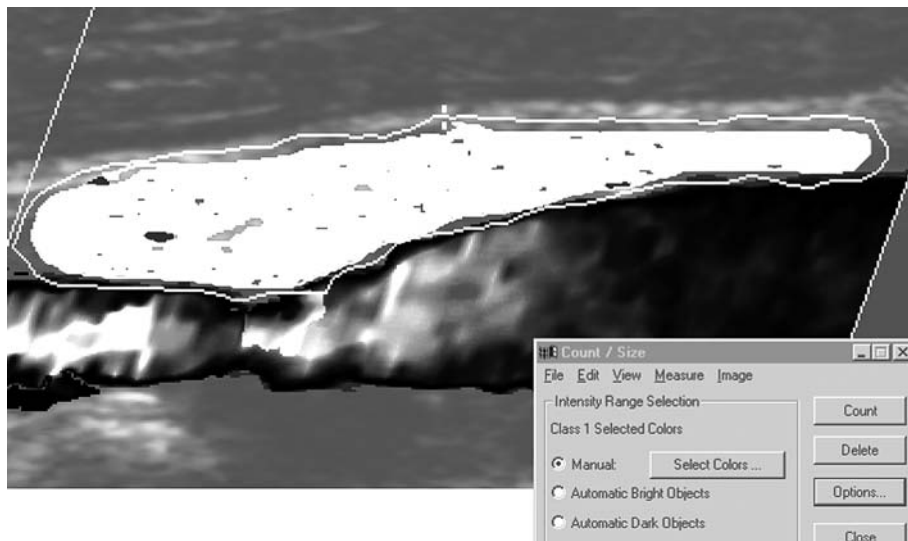
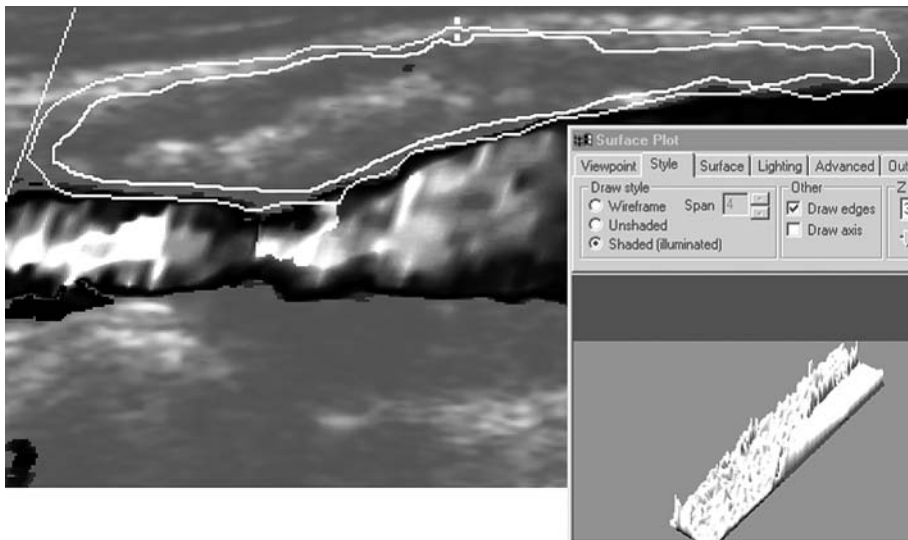
Rejestracja uzyskanych obrazów

Obrazy rejestrowano cyfrowo, zapisując pliki na stacji dysków magnetoptycznych (Fujitsu MO 640 SE), a następnie przenoszono je na zapisywalnej dyskietce MO, rejestrując je w komputerze PC. Obrazy zapisywano w formacie TIFF i poddawano dalszej analizie komputerowej.

Analiza rozkładu zmian skali szarości obrazu blaszki

Do analizy zastosowano komercyjny program Image-Pro Plus (firmy Media Cybernetics, Silver Spring, Stany Zjednoczone). W metodzie wykorzystującej program Image-Pro firmy Media Cybernetics bada się procentowy udział poszczególnych tkanek w stosunku do całkowitej powierzchni blaszki. Wykorzystano fakt, iż w obrazie USG różnym tkankom odpowiadają różne poziomy szarości. Pierwszym etapem analizy jest normalizacja obrazu blaszki do cech indywidualnych pacjenta, w trakcie której następuje przyporządkowanie przedziałów skali szarości do określonych tkanek (tab. I). Przyporządkowanie wykonuje ręcznie operator programu. W tabeli I przedstawiono tkanki uwzględnione w analizie obrazu USG oraz odpowiadające im kolory i poziomy szarości w oryginalnym obrazie (ryc. 1). Na rycinie 2 przedstawiono przetworzony obraz USG z wyróżnionymi tkankami.





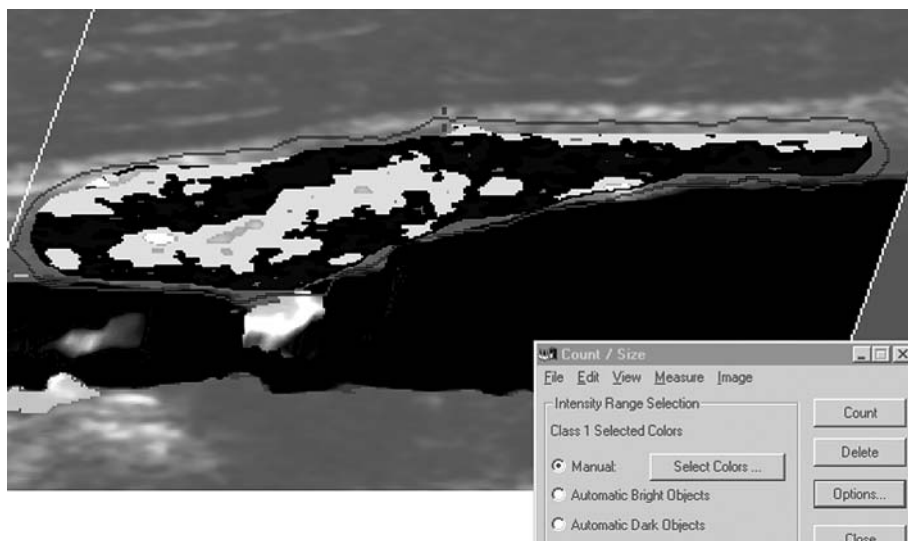
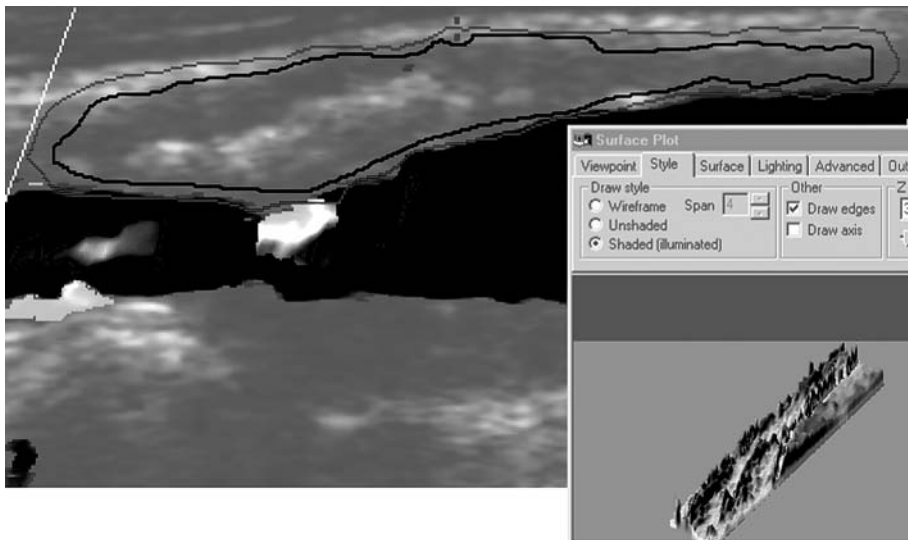


Table I. Assignment of pixel ranges to the corresponding tissues**Tabela I.** Przyporządkowanie echogeniczności odpowiednim tkankom według szczegółowej analizy rozkładu pikseli

Tissue	Component number	Colour assigned to appropriate tissue	Pixel range to the corresponding tissue
Tkanka	Przypisany numer	Przypisany kolor	Wartości pikseli odpowiadające danej tkance
Blood Krew	1	Red Czerwony	0–10
Fat tissue Tkanka tłuszczowa	2	Yellow Żółty	10–20
Muscle tissue Tkanka mięśniowa	3	Green Zielony	30–60
Fibrous tissue Tkanka włóknista	4	Blue Niebieski	60–120
Calcified tissue Tkanka uwapniona	5	Violet Fioletowy	> 150

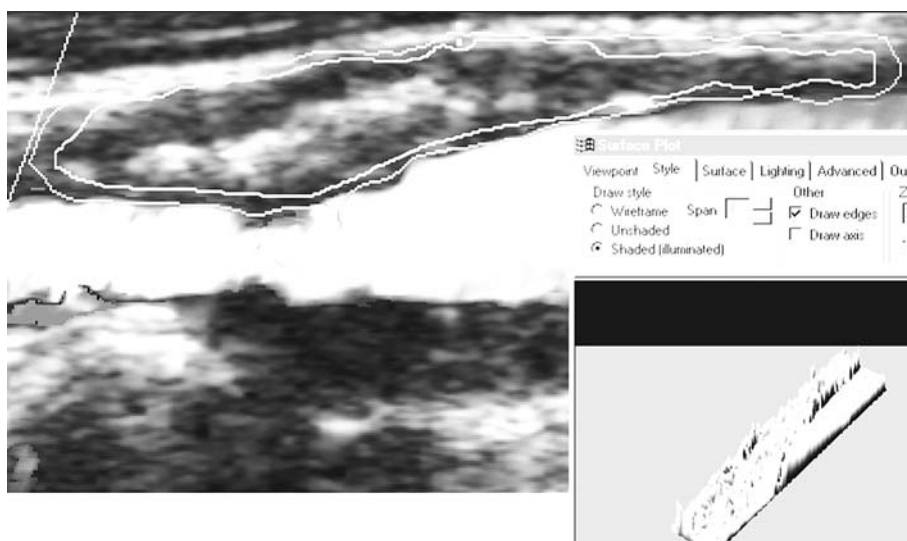
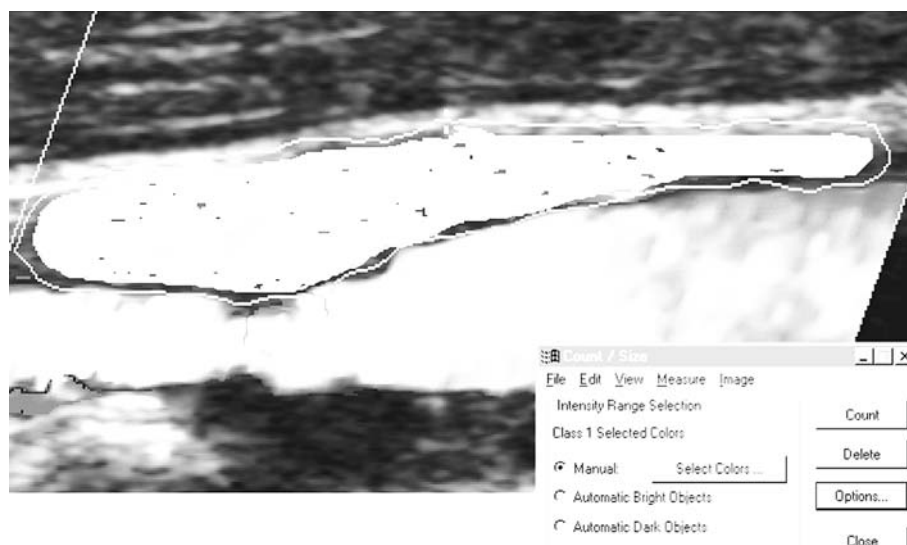
**Figure 1.** Area of analysed plaque**Rycina 1.** Obszar zmiany zaznaczony do dalszej analizy**Figure 2.** The lesion with the colours assigned to according pixel ranges (greyscale) (Table II)**Rycina 2.** Zmiana z przyporządkowanymi kolorami dla wybranych przedziałów skali szarości (tab. II)

Table II. Various echogenicity areas in relation to appropriate tissues (Figure 2)

Tabela II. Stosunek pola powierzchni obszarów o różnej echogeniczności odpowiadających odpowiednim tkankom (ryc. 2) wyrażony w procentach

Aproprate tissue number in grayscale Odpowiedni numer dla tkanek w danym przedziale szarości	Tissue distribution in relation to the plaque area (%) Rozkład tkanek w stosunku do mierzonej powierzchni blaszki (%)
1	0
2	20.672911
3	41.978840
4	36.758583
5	.58966357

It is important to underline the standardization protocol of the analyzed pictures to every individual. The next stage was to calculate the size of each of the tissue-assigned pixel ranges as a percentage area of the whole plaque surface analyzed (Table II).

Intraoperative assessment

For the means of comparative analysis, being an important part of multivariate analysis, each carotid plaque specimen removed during CAE was evaluated visually, directly during the operation with assigned numbers (for statistics purposes) (Table III).

Histopathological assessment

All specimens were preserved in 4% formalin solution, buffered with phosphates. In immunohistochemical examinations, the following colorations were done: H-E, PTAH, orcein, fibroblast, CD3, CD18, CD40, SMA lymphocyte, and histocyte oriented. Results were registered with the use of an optical microscope, and then digitally recorded in TIFF format.

All the acquired parameters were compared with the degree of carotid stenosis. For statistical reasons, 3 groups of patients were distinguished (percentage of stenosis):

- 0–75%;
- 76–85%;
- > 85%.

Initially, a group of patients with a critical stenosis (> 95%) was proposed as well, but during the statistical analysis it turned out not to be relevant enough. Additionally, the data were compared against the age of patients and the risk of perioperative complications. The complication (related to plaque) was defined as:

Table III. Assignment of visual evaluation for statistics purposes (intraoperative assessment)

Tabela III. Przyporządkowanie w analizie statystycznej cech wizualnych usuniętej blaszki (ocena śródoperacyjna)

1	2	3	4	5
Clots Skrzepy	Desintegration Kasza, rozpad	Loose Luźna	Compact Zbita	Calcified Uwapniona

Należy podkreślić, iż w przypadku każdego chorego dokonywano odpowiedniej standaryzacji wartości względem uzyskanego obrazu ultrasonograficznego.

Drugim etapem analizy obrazu było obliczenie stosunku pola powierzchni poszczególnych tkanek do całkowitego pola powierzchni blaszki (tab. II).

Na podstawie uzyskanych wartości przeprowadzono dalszą analizę statystyczną.

Ocena śródoperacyjna

Oceny dokonywano poprzez wizualne określenia charakteru zmiany, przypisując obecność szczególnych cech zmiany odpowiednim numerom (dla analizy statystycznej) (tab. III).

Ocena histopatologiczna

Wszystkie preparaty utrwalano w 4-procentowym roztworze formaliny, buforowanej fosforanami. W badaniach immunohistochemicznych wykorzystywano następujące barwienia: H-E, PTAH, orceiną, w kierunku fibroblastów, limfocytów CD3, CD18, CD40, SMA i komórek tłuszczowych. Wyniki badań rejestrowano w mikroskopie optycznym, a akwizycji ocenianych preparatów dokonywano w sposób cyfrowy, rejestrując obrazy w formacie TIFF.

Wszystkie parametry uzyskane metodami przedstawionymi powyżej porównano ze stopniem zwężenia. Ze względów statystycznych wyróżniono 3 grupy chorych, u których stopień zwężenia światła tętnicy szyjnej wewnętrznej wynosił:

- 0–75%;
- 76–85%;
- > 85%.

Początkowo planowano uwzględnić również grupę chorych ze zwężeniem krytycznym (> 95%), jednak w trakcie analizy statystycznej okazało się, że nie jest ona wystarczająco reprezentatywna.

Dodatkowo porównano zależność stopnia zwężenia z wiekiem chorych i ryzykiem wystąpienia zdarzenia okołoperacyjnego. Za definicję zdarzenia przyjęto każdy następujący przypadek:

- presence of microembolism at the stage of dissection of carotid arteries (the cut-off value was no. of microemboli ≥ 14 as derived from the result of multivariate analysis);
- presence of neurological symptoms (TIA, amaurosis fugax, RIND/PRIND, stroke) — not related to hemodynamic changes (recorded in MCA by TCD);
- presence of new ischemic changes on CT or NMR examination.

The data were analyzed with the use of multivariate analysis. A multivariate logit regression and linear model were applied. The correlations between the selected variables and the degree of carotid stenosis were evaluated with the Pearson's χ^2 . The statistical significance was accepted at a level of $p = 0.05$. The analysis was performed with the program Stata 7.0.

Results

The evaluation pixel distribution analysis in grayscale in multivariate carotid plaque assessment

The model of multivariate analysis assessing the correlation between the risk of perioperative complications, intraoperative plaque evaluation and histopathology analysis turned out to be very well fitted with a predictive value = 0.88. The receiver operating characteristic (ROC) curve was excellent for the Image Pro Plus program (pixel distribution analysis). It proved that for plaques having a percentile share of tissues 1–3 (representing blood, fat and muscle) greater than 72% of the whole plaque, the patients are at extremely high risk of perioperative complications in comparison with the others ($p = 0.029$; OR 0,05 [95% C.I.]).

- zjawisko mikrozatorowości w I. etapie operacji (preparowanie naczyń szyjnych) w zależności od jego nasilenia, mogącego wpływać na ryzyko powikłań udarowych;
- wystąpienie objawów neurologicznych zachodzących w trakcie zabiegu (TIA, amaurosis fugax, RIND/PRIND, udar);
- pojawienie się zmian niedokrwiennych mózgu stwierdzonych w badaniu tomografii komputerowej (CT) lub jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR).

Wyniki opracowano statystycznie, korzystając z analizy wieloczynnikowej. Wykorzystano model regresji logitowej i liniowej. Zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi a stopniem zwężenia tętnicy szyjnej oceniono za pomocą testu Pearsona χ^2 . Jako poziom istotności statystycznej przyjęto $p = 0.05$. Obliczenia wykonano, korzystając z programu Stata 7.0.

Wyniki

Ocena wartości analizy rozkładu pikseli skali szarości w wielowariantowej ocenie charakteru blaszki

Model analizy wieloczynnikowej badający zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia powikłań okołoperacyjnych, śródooperacyjną i histopatologiczną oceną zmian miażdżycowych a rodzajem komputerowej analizy obrazu ultrasonograficznego okazał się bardzo dobrze dopasowany (wartość predykcyjna modelu = 0,88) z bardzo dobrą krzywą charakterystyki skuteczności percepcji (ROC) dla analizy za pomocą programu Image-Pro Plus (analiza szczegółowego rozkładu pikseli w skali szarości obrazu ultrasonograficznego). Wykazano, że w przypadku blaszek w przedziale, w którym procentowy udział tkanek odpowiadających krwi, tkance tłuszczowej i mięsni-

Table IV. The results of analysis for correlation between the degree of stenosis and US plaque morphology: Pearson's test γ^2 , $p = 0.255$ — $p = NS$.

Tabela IV. Wyniki analizy zależności pomiędzy stopniem zwężenia a charakterem blaszki miażdżycowej (Pearson γ^2 , $p = 0,255$ — $p = NS$)

ICA stenosis (%) Zwężenie ICA	Sum of plaque area (%) corresponding to 1–3 components in Image-Pro Suma (%) powierzchni zmiany w Image-Pro dla składowych 1–3		Total Razem
	$\leq 72\%$	$> 72\%$	
0–75	13 59.09	9 40.91	22 100
76–85	24 60.00	16 40.00	40 100
> 85	15 42.86	20 57.14	35 100
Razem	52 53.61	45 46.39	97 100

ICA (internal carotid artery) — tętnica szyjna wewnętrzna

The correlation between the degree of internal carotid artery stenosis and the pixel distribution analysis in grayscale

The analysis of correlation between the US morphology of carotid plaque in subgroups (0–75% of stenosis, 76–85% and > 85%) did not reveal any significant differences among the analyzed groups: see Table IV.

Lack of statistical difference in this correlation was confirmed by Kruskal-Willis test ($p = 0.511$, NS).

The correlation between the degree of internal carotid artery stenosis and the histopathology assessment

The analysis of correlation between the results of histopathological changes in the plaques and degree of their stenosis did not reveal any significant differences among the analyzed groups (Pearson's χ^2 test: $p = 0.105$, NS).

The correlation between the US morphology of the plaque and the intraoperative assessment

The analysis showed a very high, statistically significant correlation between the preoperative US morphology analysis (Image-Pro) and visual (intraoperative) assessment, thus enforcing the results of multivariate analysis. The correlation result using Pearson's χ^2 test was: $p = 0.000$ — $p < 0.05$.

The correlation between the degree of stenosis and the age of the patients

The subjects were divided into statistically different subgroups (statistical significance against the age): < 65 years and > 65 years. The Pearson's χ^2 test did not reveal any differences between the groups analyzed: $p = 0.82$, NS.

The correlation between the risk of perioperative complication and the degree of stenosis

No correlations were found with regard to this relation either — the Pearson's χ^2 test: $p = 0.44$, NS.

Discussion

The correlation between the degree of carotid stenosis and the risk of ischaemic stroke is well known and established, following the results of all major trials [1–3]. Nevertheless, as Rothwell et al have shown [5], the risk of stroke changes with time. The results of their investigations clearly indicated that the 2-year cumulated risk index rapidly increases with the degree of stenosis; and for patients with stenosis > 80%, it is almost 10 times higher than that of patients with stenosis < 40%. However, it is important to note that those spectacular differences begin to change as time goes on. And so, after

wej jest wysoki i przekracza 72% całej zmiany, u chorych występuje zdecydowanie większe ryzyko powikłań niż u pozostałych osób ($p = 0,029$; OR 0,05 [95-procentowy CI]).

Korelacja pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a analizą rozkładu pikseli w skali szarości

W analizie korelacji pomiędzy ultrasonograficznym charakterem blaszki miażdżycowej w podgrupach (< 75% zwężenia, 76–85% i > 85% zwężenia) nie wykazano istotnych różnic w badanych grupach (różniących się stopniem zwężenia): patrz tabela IV.

Brak istotności potwierdzono, analizując rozkład testem Kruskal-Willisa ($p = 0.511$, NS).

Zależność stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej od obrazu histopatologicznego

Analiza korelacji pomiędzy charakterem zmian histopatologicznych a stopniem zwężenia również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w grupach różniących się stopniem zwężenia ($p = 0.105$, NS; test χ^2 Pearsona).

Korelacja obrazu USG z oceną śródoperacyjną

Wykazano dużą zależność pomiędzy ultrasonograficzną, przedoperacyjną oceną morfologii blaszki za pomocą programu Image-Pro a oceną wizualną (śródoperacyjną) dokonywaną w trakcie endarteriektomii, co dodatkowo wzmacnia wartość wyniku analizy wielowariantowej. Korelacja testem χ^2 Pearsona wyniosła $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Korelacja stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej z wiekiem

Chorych podzielono na dwie istotne statystycznie grupy wiekowe (istotność względem wieku): < 65 lat i > 65 lat. Analiza za pomocą testu χ^2 Pearsona nie wykazała różnic pomiędzy wymienionymi grupami pod względem stopnia zwężenia ($p = 0,82$, NS).

Korelacja pomiędzy ryzykiem wystąpienia powikłania okołoperacyjnego a stopniem zwężenia

Nie wykazano zależności statystycznej pomiędzy ryzykiem wystąpienia powikłania okołoperacyjnego a stopniem zwężenia (test χ^2 Pearsona, $p = 0,44$, NS).

Dyskusja

Zależność stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej od występowania ryzyka udaru mózgu od dawna ustalono i potwierdzono w we wszystkich ważnych badaniach [1–3]. Niemniej, jak wykazali Rothwell

3 years, the difference between the risk of stroke among these 2 groups is beginning to fall significantly [5].

The importance of carotid plaque morphology in the assessment of the risk of stroke has been investigated for the last several years [10–14]. A number of investigators have shown that hypoechogenic plaques pose a greater risk of neurological symptoms than the hyperechogenic ones [15–17]. Biasi et al indicated a higher incidence of strokes among patients having hypoechogenic plaques compared to the group of those having hyperechogenic plaques [17]. The correlation between the plaque morphology and the presence of ocular symptoms (*amaurosis fugax*) has been proved by Tegos et al [18]. The authors have also noted a higher incidence of neurological symptoms among patients with intermediate plaque echogenicity, while the asymptomatic subjects have predominantly hyperechogenic plaques [18]. Reilly et al were among the first authors to analyze the echogenicity of carotid plaques; they had also tried to correlate the morphology of the plaque with its contents [14].

Abu Rahma et al applied a simplified visual US evaluation of the plaque (homo/heterogenic) in order to correlate those changes with the degree of carotid stenosis [8]. Presumably, it is one of the first publications regarding the matter. They showed that the heterogeneity of the plaque increases together with the degree of carotid stenosis. According to their results, neurological symptoms (TIA or stroke) are more commonly associated with the heterogenic plaques.

Tegos et al concluded that heterogenic plaques correlate better with the higher incidence of symptoms than with the degree of carotid stenosis [18]. They indicated that the majority (80%) of heterogenic plaques were symptomatic, leading to the conclusion that the presence of those lesions is associated with a higher risk of stroke. However, it is important to note, that the authors' method of plaque assessment by means of US was highly simplified (subjective division of homogenic vs. heterogenic plaques).

In our series of 97 consecutive carotid plaques, evaluated prospectively, we have not confirmed the relation between the US plaque morphology and the degree of its stenosis. The results were verified with multivariate analysis. This may be of major importance, as the previous authors applied a univariate statistical analysis [8, 18].

The univariate analysis has important simplifications that may influence the final result, and the conclusions, unless one performs a well-fitted model for a multivariate analysis, may bring more independent and less subjective-based results. In our material, we had also applied two other computer programs: the

i wsp. [5], ryzyko to zmienia się w czasie. Wyniki badań tych autorów wskazują, że 2-letni, skumulowany wskaźnik ryzyka wzrasta gwałtownie wraz ze wzrostem stopnia zwężenia i u chorych ze zwężeniem powyżej 80% jest prawie 10-krotnie większy niż u pacjentów, u których zwężenie jest mniejsze od 40%. Istotne jest jednak, że różnice w ryzyku wystąpienia udaru mózgu wraz z upływem czasu zaczynają się zmieniać. I tak, po upływie 3 lat różnica ta pomiędzy chorymi ze zwężeniem powyżej 80% i poniżej 40% zaczyna się wyraźnie zmniejszać [5].

Od kilku lat bada się znaczenie morfologii szyjnej blaszki miażdżycowej w prognozowaniu ryzyka wystąpienia udaru mózgu [10–14]. Wielu autorów wykazało, że blaszki hipoechogeniczne cechuje zdecydowanie większe ryzyko wystąpienia objawów neurologicznych niż zmiany o charakterze hiperechogenicznym [15–17]. Biasi i wsp. wskazali na istotnie większą częstość występowania udarów mózgu u chorych ze zmianami hipoechogenicznymi w porównaniu z pacjentami ze zmianami hiperechogenicznymi [17]. Zależność pomiędzy charakterem szyjnej blaszki a występowaniem objawów ocznych (*amaurosis fugax*) wykazali Tegos i wsp. [18]. Ponadto stwierdzili oni częstsze występowanie incydentów neurologicznych u chorych ze zmianami o pośredniej echogeniczności, a także zaobserwowali, że u chorych, u których nie występują objawy, dominują zmiany hiperechogeniczne [18]. Reilly i wsp. jako jedni z pierwszych różnicowali blaszki miażdżycowe pod względem ich echogeniczności oraz analizowali je, badając korelację pomiędzy obrazem morfologicznym a ich zawartością [14]. AbuRahma i wsp. na podstawie uproszczonej wizualnej oceny echogeniczności blaszki (homo/heterogenna) oceniali zależność pomiędzy charakterem blaszki a stopniem jej zwężenia [8]. Jest to jedno z pierwszych doniesień na temat zależności stopnia zwężenia blaszki od jej charakteru. Autorzy wykazali, że wraz ze wzrostem stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej wzrasta heterogeniczność szyjnej blaszki miażdżycowej. Stwierdzili również, że heterogeniczne blaszki miażdżycowe częściej towarzyszą incydentom neurologicznym, takim jak TIA czy udar.

Zupełnie inne wyniki uzyskali Tegos i wsp. [18]. Wykazali oni, że heterogeniczność blaszki w ich ocenie lepiej koreluje z częstością występowania objawów niż stopień jej zwężenia. Ponadto stwierdzili, że 80% wszystkich zmian heterogenicznych wiązało się z objawami, co stanowiło istotnie wyższy wskaźnik ryzyka w przypadku zmian homogenicznych (przy zwężeniu > 50% — 58% zmian było objawowych, zaś przy zwężeniu > 60% — 68% zmian było objawowych). Należy jed-

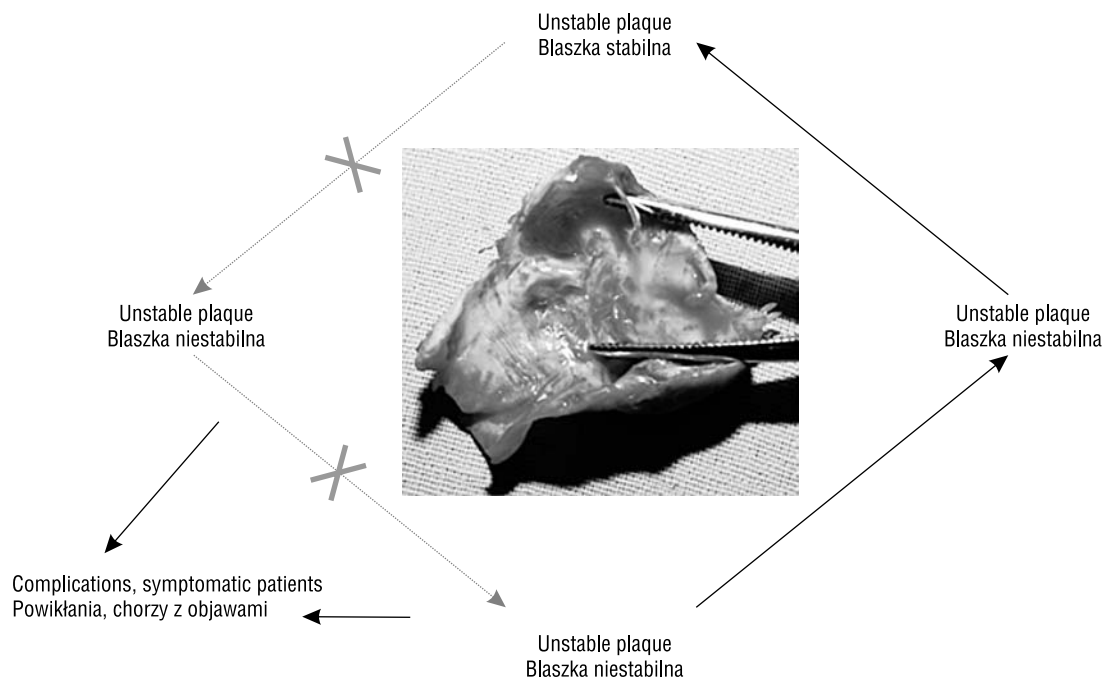


Figure 3. Scheme of cyclic changes occurring in the plaque

Rycina 3. Schemat cykliczności zmian w blaszce miażdżycowej

well-known grey scale median (GSM) method, standardized by El-Atrozy and a specially designed gray-scale analysis USGProcess® program. The correlation between these three programs (*pixel distribution analysis* vs. Adobe GSM vs. USGProcess®) by means of a univariate analysis was extremely high at $p = 0.000$ level of statistical significance (meaning $p < 0.05$ using Pearson's χ^2 test). Nevertheless, the multivariate analysis model showed significant superiority of the *pixel distribution analysis* (Image-Pro) method over the two other computer programs at a statistically significant level of $p < 0.005$.

These results bring us to an important problem; if an increase of carotid stenosis is associated with an augmentation of risk of perioperative complications, as well as being related to morphological features of carotid plaque instability [19]. We have not found any correlation between these matters. Neither the age of patients nor the results of specimen's histopathological analysis showed any differences with regard to different degrees of carotid stenosis

On the basis of these results, we may suggest that the degree of internal carotid artery stenosis is not a risk factor associated with morphology of the plaque or the risk of perioperative complications. The results of histopathological analysis may only suggest the presence of cyclic changes that occur in the plaque (degenerative and healing processes) (Figure 3) [14, 19, 20].

nak zwrócić uwagę na istotne ograniczenie tego doniesienia, jakim jest metoda oceny blaszki (subiektywny podział na homogeną i heterogeną).

Istotne jest, że w niniejszej pracy, obejmującej znacznie więcej badanych niż doniesienie prezentowane przez Tegosa i wsp. [18], nie stwierdzono zależności pomiędzy ultrasonograficznym charakterem szyjnej blaszki miażdżycowej a stopniem jej zwężenia. Wyniki te potwierdziła analiza wieloczynnikowa. Jest to ważne, gdyż np. AbuRahma i wsp. oraz Tegos i wsp. stosowali proste analizy jednoczynnikowe [8, 18]. Statystyczna analiza jednoczynnikowa wiąże się z wieloma istotnymi uproszczeniami. Dopiero stworzenie dobrze dopasowanego modelu wieloczynnikowego pozwala na lepszą ocenę oraz interpretację uzyskanych wyników. Potwierdzono to również w niniejszych badaniach, w których w prostej analizie jednoczynnikowej wykazano ścisły związek pomiędzy wybranymi metodami komputerowej analizy obrazu ultrasonograficznego (mediana GSM z programu Adobe Photoshop vs. program USGProcess® vs. analiza pikseli skali szarości z programu Image-Pro). Korelacja pomiędzy zastosowanymi programami była wysoka i istotna statystycznie na poziomie $p = 0,000$ (czyli $p < 0,05$; test Pearsona χ^2), jednak model wieloczynnikowy wyraźnie (na poziomie statystycznym $p < 0,005$) oddzielił metodę analizy rozkładu pikseli w skali szarości (program Image Pro) od pozostałych programów (Adobe i USGProcess®).

The answer may lie among the group of patients with a critical stenosis (> 95%). A number of messages suggest that, apart of few cases with critical stenosis related to soft, "hypoechoic" changes (e.g. thrombus formation on the plaque's surface), the majority of lesions with such stenosis are the end of these cyclic processes and in final outcome, their structure is dominated by solid tissues (fibrous, hyalinous and calcified). Sadly, the analyzed group in our material was too small to draw strong conclusions. We also agree that the thrombogenicity of the plaque may play an important role in a certain group of patients [21].

Conclusions

1. The changes in the degree of carotid stenosis do not correlate with the changes in the echogenicity of the carotid plaque.
2. The degree of stenosis is not, therefore, an independent risk factor related to carotid plaque morphology.
3. It may not prove to be an independent perioperative risk factor related directly to CEA at the preclamping stage.
4. Detailed pixel distribution analysis of the grayscale proves to be of great value in the evaluation of the carotid plaque morphology.

References

1. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PRF (2003). Overview of the principal results and secondary analyses of the European and North American Randomised Trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Sur*, 26: 115–119.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis (1991) *Lancet*, 337: 1235–1243.
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis (1991) *N Engl J Med*, 325: 445–453.
4. Chambers BR, Norris NW (1986) Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*, 315: 860–865.
5. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP et al (2000) Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 31: 615–621.
6. Gronholdt ML, Nordegaard BG, Schroeder TV et al (2001) Ultrasonic echolucent plaques predict future strokes. *Circulation*, 104: 69–73.

Istotnym problemem jest odpowiedź na pytanie, czy wraz ze wzrostem stopnia zwężenia zmian wzrasta ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych oraz czy sama zmiana staje się morfologicznie bardziej niestabilna [19]. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stopniem zwężenia a obrazem ultrasonograficznym, a także wiekiem chorych i wzrostem ryzyka powikłań okołoperacyjnych. Ponadto, co najistotniejsze, ocena histopatologiczna usuniętych zmian miażdżycowych nie wykazała statystycznych różnic pomiędzy nimi w korelacji ze stopniem zaawansowania zwężenia.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że stopień zwężenia tętnicy szyjnej nie jest czynnikiem ryzyka związanym z charakterem morfologicznym blaszki, a także z ryzykiem powikłań okołoperacyjnych. Wyniki oceny histopatologicznej pozwalają jedynie przypuszczać, że zmiany zachodzące w blaszce szyjnej są cykliczne (procesy degradacyjne prowadzące do blaszki niestabilnej nakładające się na procesy naprawcze prowadzące do stabilizacji blaszki) (ryc. 3) [19–20].

Być może potwierdzenie można uzyskać, badając grupę chorych z krytycznym zwężeniem (> 95%). Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że poza nielicznymi przypadkami zmian o charakterze „miękkim” (np. nagłe powstanie skrzepu na blaszce) większość zmian o tak zaawansowanym stopniu stanowią zmiany po licznych cyklach procesów naprawczo-degeneracyjnych, w efekcie których w ich strukturze dominują tkanki lite (włóknienie, szkliwienie i wapnienie). Analizowana grupa była jednak zbyt mała, by możliwe było sformułowanie takich wniosków. Autorzy niniejszej pracy uważają, że istotną rolę może też odgrywać trombogenność samej blaszki [21].

Wnioski

1. Stopień zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej nie koreluje ze zmianami w echogeniczności szyjnej blaszki miażdżycowej.
2. Nie stanowi on niezależnego czynnika ryzyka związanego z morfologicznym charakterem blaszki szyjnej.
3. Nie jest on również niezależnym czynnikiem ryzyka okołoperacyjnego związanego z wykonywanym zabiegiem endarteriektomii tętnicy szyjnej wewnętrznej.
4. Wyniki szczegółowej analizy rozkładu pikseli w skali szarości obrazu ultrasonograficznego blaszki potwierdzają, że jest to przydatna metoda w ocenie zmian morfologicznych szyjnej blaszki miażdżycowej.

7. Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ et al (2002) Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg*, 35: 1210–1217.
8. AbuRahma AF, Thiele SP, Wulu JT et al (2002) Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. *J Vasc Surg*, 36: 437–442.
9. Kagawa R, Moritake K, Shima T, Okada Y (1996) Validity of B-mode ultrasonographic findings in patients undergoing carotid endarterectomy in comparison with angiographic and clinicopathologic features. *Stroke*, 27: 700–705.
10. Axisa B, Naylor AR, London N, Bell PRF et al (2000) The influence of carotid plaque morphology on the development of cerebral symptoms. *Vasc Surg*, 34: 309–318.
11. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M et al (2000) Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA*, 283: 1429–1436.
12. Ianuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M et al (1995) Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke*, 26: 614–619.
13. Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS et al (1994) Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg*, 19: 818–827.
14. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L et al (1983) Carotid plaque histology using real-time ultrasonography: clinical and therapeutic implications. *Am J Surg*, 146: 188–193.
15. Sabetai MM, Nicolaides AN, El-Atrozy TS et al (2000) Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg*, 31: 39–49.
16. Nicolaides AN (1995) Asymptomatic carotid stenoses and risk of stroke: identification of a high-risk group (ACRS): a natural history study. *Int Angiol*, 14: 21–23.
17. Biasi GM, Sampaoalo A, Mingazzini P, De Amicis P, El-Barghouty N, Nicolaides AN (1999) Computer analysis of ultrasonic plaque echolucency in identifying high risk carotid bifurcation lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 17: 476–479.
18. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai M et al (2000) Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *Am J Neuroradiol*, 21: 1937–1944.
19. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitis and risk assessmet strategies — Part I. *Circulation*, 108: 1664–1672.
20. Madycki G, Staszkiwicz W (2004) Vulnerable carotid plaque in the assesement of the risk of ischaemic stroke — a review. *Acta Angiol*, 10: 1–14.
21. Migdalski A, Jawień A, Kotschy M, Knapik-Bieniek A (2004) Selected haemostatic factors in carotid bifurcation plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27 (2): 172–179.