

Zależność między okresem trwania objawów neurologicznych u chorych z miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych a cechami niestabilności tych zmian

The correlation between the duration of neurological symptoms among patients with carotid disease and unstable carotid plaque features

Grzegorz Madycki, Walerian Staszkiwicz, Włodzimierz Hendiger, Michał Kuryłowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa (Department of Vascular Surgery and Angiology, Centre for Postgraduate Medical Studies, Bielany Hospital, Warsaw, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Założeniem pracy była hipoteza, że szyjne zmiany miażdżycowe różniące się obrazem morfologicznym mogą być w różnym stopniu podatne na zjawisko mikrozatorowości. Jednocześnie założono, że zjawisko mikrozatorowości może dotyczyć chorych objawowych w różnym stopniu — zależnym od okresu występowania objawów neurologicznych poprzedzających zabieg operacyjny.

Celem pracy była więc ocena, czy chorzy operowani z powodu miażdżycowego zwężenia tętnic szyjnych (bez objawów, z objawami oraz chorzy aktualnie bez objawów, którzy przebyli incydenty neurologiczne w przeszłości) mogą się różnić pod względem obrazu morfologicznego zmian miażdżycowych, zjawiska mikrozatorowości oraz stopnia powikłań okołoperacyjnych.

Materiał i metody: Ocenie poddano 116 chorych (81 mężczyzn oraz 32 kobiety). Spośród badanych wyodrębniono 3 grupy chorych: bez objawów (41 chorych), z objawami, ale bez aktualnie obecnych objawów (54 chorych) oraz chorych z objawami neurologicznymi utrzymującymi się bezpośrednio przed operacją (21 chorych). Badanych oceniano pod względem: zjawiska mikrozatorowości, obecności powikłań okołoperacyjnych oraz analizowano komputerowo ultrasonograficzny obraz szyjnych zmian miażdżycowych (metoda szczegółowej analizy rozkładu pikseli). Zależności statystyczne oceniano za pomocą testów Kruskala-Wallis oraz testu zgodności Fischera.

Wyniki: Stwierdzono, że zjawisko mikrozatorowości było zdecydowanie najwyższe wśród chorych, u których objawy utrzymywały się bezpośrednio przed operacją ($p = 0,0001$ względem pozostałych grup). Obie pozostałe grupy nie różniły się pod względem natężenia mikrozatorowości pomiędzy sobą ($p = NS$). Wykazano też, że w grupie chorych z objawami utrzymującymi się bezpośrednio przed operacją zmiany miażdżycowe charakteryzują się zdecydowanie większą zawartością tkanek o obniżonej echogeniczności (cecha zmian niestabilnych) niż w pozostałych grupach ($p = 0,001$ do $p = 0,0012$). Podobne różnice wykazano w obrazie morfologicznym szyjnych zmian miażdżycowych pomiędzy badanymi grupami ($p < 0,05$).

Wnioski: Stopień mikrozatorowości może się różnić pomiędzy chorymi z miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych w zależności od okresu występowania objawów neurologicznych. Morfologiczny obraz szyjnych zmian miażdżycowych u chorych z trwającymi objawami neurologicznymi, bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym, ściślej koreluje z cechami niestabilnych zmian miażdżycowych. Wskazuje to na zasadność zwrócenia uwagi na problem precyzyjnej definicji „chorego z objawami”.

Słowa kluczowe: blaszka miażdżycowa tętnicy szyjnej, ultrasonografia, analiza GSM, mikrozatorowość

Abstract

Background: Our hypothesis was that symptomatic patients may have carotid plaques differing in morphology and therefore are more vulnerable to ME than those which are asymptomatic. We also wanted to test the hypothesis that symptomatic patients who had presented no recent symptoms (on-going prior to surgery) may have a lower risk of perioperative ME than those who are symptomatic and who had presented on-going symptoms just prior to surgery.

The aim of the study was to assess whether patients with carotid stenosis scheduled for surgery (asymptomatic and symptomatic, both with on-going and no recent symptoms prior to surgery) may differ by: plaque morphology, the rate of ME and the rate of complications.

Material and methods: 116 patients (81 men and 32 women) were evaluated. Among the examined, 3 groups of patients were differentiated according to the presence or duration of neurological symptoms prior to surgery. There were 41 asymptomatic patients, 54 symptomatic, but with no recent symptoms and 21 symptomatic with symptoms on-going prior to carotid surgery. All patients were evaluated regarding the incidence of microembolism, perioperative complications and carotid plaque morphology (assessed by US). The statistical tools applied were the Kruskal-Wallis and Fischer's exact tests.

Results: The degree of microembolism was significantly higher among the group of patients with symptoms on-going prior to carotid surgery ($p = 0.0001$ against the other two groups, which did not differ from each other — $p = \text{NS}$). A plaque texture analysis showed that the plaques among patients with symptoms on-going prior to carotid surgery had a significantly higher content of hypoechoic tissues (typical for unstable lesions) at $p = 0.0001$ to $p = 0.0012$ against the other two groups.

Conclusions: The rate of perioperative microembolism may differ among patients with or without recent neurological symptoms. Ultrasound plaque morphology of patients with on-going symptoms prior to surgery is more strongly associated with the likelihood of an unstable plaque. Further research regarding the definition and diagnosis of symptomatic (duration of symptoms prior to surgery) and asymptomatic patients is probably required.

Key words: carotid plaque, ultrasonography, GSM analysis, microembolism

Wstęp

Określenie minimalnego okresu między zabiegiem rewaskularyzacyjnym na tętnicach szyjnych a świeżo przebyłym udarem niedokrwiennym mózgu nadal pozostaje dyskusyjne [1]. Według niektórych autorów, zwlekanie z operacją chorych po przebyłym udarze mózgu wcale nie zmniejsza ryzyka powikłań neurologicznych. Ryzyko wczesnego, ponownego udaru mózgu w ciągu pierwszego miesiąca u tych chorych leczonych zachowawczo, a oczekujących na operację pozostaje wysokie i może sięgać nawet 4,9% [2]. Stwierdzono jednocześnie, że rekomendowanie skracania czasu między udarem a endarteriektomią tętnicy szyjnej wewnętrznej (poniżej 1 miesiąca), zmniejsza wprawdzie ryzyko ponownego udaru, ale go nie likwiduje — sięga ono 3% [3].

W badaniu *European Carotid Surgery Trial* (ECST) wykazano z kolei, że w przypadku znacznego odroczenia operacji lub zastosowania leczenia zachowawczego, dochodzi do stopniowego zrównywania się ryzyka wystąpienia udaru mózgu w grupie chorych operowanych z powodu miażdżycowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej względem grupy chorych leczonych zachowawczo. I tak w okresie powyżej 2 lat od wystąpienia przemijających napadów niedokrwiennych (TIA, *transient ischaemic attack*) czy udaru wielkość ryzyka we wspomnianych wyżej grupach chorych staje się porównywalna [4].

Połączenie tych dwóch, z pozoru przeciwstawnych sobie zjawisk, oraz pojawianie się danych wskazujących, że stopień zwężenia wielu szyjnych zmian miażdżycowych nie musi korelować z obecnością lub brakiem objawów neurologicznych [5, 6], wskazuje na istotną rolę zmian patofizjologicznych zachodzących w samej blaszce miażdżycowej, jako katalizatora objawów neurologicznych.

Echogeniczność szyjnych zmian miażdżycowych oparta na analizie mediany skali szarości obrazu ultrasonograficznego (GSM, *grey scale median*) jest uznaną me-

Introduction

The timing of the procedure after a recent stroke remains debatable [1]. It has been reported in the first month, the risk of an early stroke recurrence is as high as 4.9% [2]. Additionally, it has been reported that even if endarterectomy is intended early after stroke, postponing the surgical procedure may expose patients to an increased stroke risk, reported to be as high as 3% [3]. At the same time, ECST investigators reported a decrease in the stroke risk in the first 1 to 2 years after TIA or minor stroke, which comes close to the level found in asymptomatic carotid stenosis [4]. Linking these two elements with the common knowledge that many high-grade carotid stenosis remain stable and never cause cerebrovascular events, whereas other rapidly produce serious cerebrovascular complications, led to an assumption, that although some symptomatic carotid plaques progress towards an unstable form, other may remodel into a stable form, thus ceasing such symptoms as the ECST investigators revealed [5, 6].

Plaque echogenicity assessment by ultrasound, based on GSM analysis has been found to be a reliable indicator of high risk plaques, although it does possess several limitations. An improved method of computer-assisted analysis of an ultrasound image of carotid plaque has been proposed by some investigators [7, 8, 9–11]. By stratifying the distribution of pixels from grayscale of the plaque image into several partitions, they demonstrated an excellent correlation between the results of the method and the results of the histology of plaque specimens. This technique enables one to predict a carotid plaque's histological features by ultrasound. Thus, it has the potential to detect ultrasound features of an unstable carotid plaque.

As well as this, studies on microembolisms have provided solid evidence that ME is a potential source of cere-

tołą rozpoznawania zmian niestabilnych, niemniej posiada ona szereg ograniczeń. Ostatnio proponuje się metodę szczegółowej analizy rozkładu pikseli, opartą na zasadzie analizy GSM [7–11]. Dzięki możliwości dowolnego przyporządkowywania echogeniczności wybranych tkanek odpowiednim przedziałom skali szarości, technika ta umożliwi rozpoznawanie zmian ogniskowych w blaszce miażdżycowej, co wykazano w badaniach porównawczych względem oceny histopatologicznej [8, 10].

Degeneracyjne zmiany morfologiczne zachodzące w szyjnej blaszce miażdżycowej mogą stać się nie tylko przyczyną rozpadu całej zmiany, ale także zjawiska mikrozatorowości, uważanego za jedną z głównych przyczyn objawów neurologicznych [12–15].

Założeniem pracy była hipoteza, że szyjne zmiany miażdżycowe różniące się obrazem morfologicznym mogą być w różnym stopniu podatne na zjawisko mikrozatorowości. Jednocześnie autorzy założyli, że zjawisko mikrozatorowości może dotyczyć chorych objawowych w różnym stopniu — zależnym od okresu występowania objawów neurologicznych, poprzedzających zabieg operacyjny.

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy chorzy operowani z powodu miażdżycowego zwężenia tętnic szyjnych (bez objawów, z objawami oraz chorzy aktualnie bez objawów, ale z przebyłymi incydentami neurologicznymi w przeszłości) mogą się różnić pod względem: — obrazu morfologicznego zmian miażdżycowych; — zjawiska mikrozatorowości; — stopnia powikłań okołoperacyjnych.

Material i metody

Ocenię poddano 116 chorych, u których wykonano endarteriektomię tętnicy szyjnej wewnętrznej. W grupie badanej znalazło się 81 mężczyzn oraz 32 kobiety (średnia wieku $66 \pm 6,9$ roku). Wszystkich chorych kwalifikowano do zabiegu operacyjnego zgodnie z uznanymi wskazaniami [16, 17]. Łącznie 41 chorych było bez objawów, a 75 z objawami. Chorych z objawami podzielono na dwie grupy różniące się okresem występowania objawów przed zabiegiem operacyjnym: u 54 chorych stwierdzono przebyte incydenty neurologiczne w okresie ostatnich 2 lat i całkowite ich ustąpienie w okresie ostatnich 3 miesięcy przed zabiegiem, u 21 chorych objawy neurologiczne stwierdzano w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg operacyjny (ostatnie 3 miesiące). Analizowane okresy wystąpienia objawów przyjęto podobnie jak w badaniach Blasera i wsp. [23] oraz Tegosa i wsp. [24].

Tak więc analizowano 3 grupy chorych:

- grupa I — chorzy bez objawów (41 chorych);
- grupa IIa — chorzy z objawami w przeszłości, ale bez utrzymujących się objawów neurologicznych w okresie ostatnich 3 miesięcy przed zabiegiem operacyjnym (54 chorych);
- grupa IIb — chorzy z objawami, u których objawy neurologiczne stwierdzano w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg (ostatnie 3 miesiące; 21 chorych).

U wszystkich chorych przedoperacyjnie w ultrasonografii oceniano obraz morfologiczny szyjnej zmiany

brovascular events and may also be regarded as a predictor of an unstable carotid plaque [12–15].

Our hypothesis was that symptomatic patients may have carotid plaques differing in morphology and therefore are more vulnerable to ME than those which are asymptomatic. We also wanted to test the hypothesis that symptomatic patients who had presented no recent symptoms (on-going prior to surgery) may have a lower risk of perioperative ME than those who were symptomatic and had presented on-going symptoms just prior to surgery.

The aim of the study was to assess whether patients with carotid stenosis scheduled for surgery (asymptomatic and symptomatic with on-going and no recent symptoms prior surgery) may differ by:

- plaque morphology;
- the rate of ME;
- the rate of complications.

Material and methods

116 consecutive patients scheduled for surgical treatment for carotid stenosis, were included in the study, which was carried out in the Department of Vascular Surgery and Angiology of Bielany Hospital, Warsaw, Poland. The study group consisted of 81 men and 32 women (average age 66 ± 6.9 years). The indications for endarterectomy of the internal carotid artery were consistent with accepted criteria for the procedure [16, 17]. There were 41 asymptomatic and 75 symptomatic patients. Of the last group, 54 had presented neurological symptoms within last 2 years, which had ceased over 12 weeks prior to surgery. 21 patients had presented symptoms recent or on-going prior to carotid endarterectomy (< 12 weeks prior the operation). The timing differences were taken as from other investigators [23, 24].

The patients were divided into 3 groups. The criteria of stratifying patients were based on the presence and timing of the neurological symptoms:

- group I — asymptomatic patients (41 patients);
- group IIa — patients who had had symptoms in the past, but who had been asymptomatic for at last 12 weeks prior to evaluation and carotid endarterectomy (54 patients);
- group IIb — patients with recent symptoms (present for the last 12 weeks prior to surgery — 21 patients).

In the last group, patients who had suffered a recent stroke had a time interval of min. 4 weeks between the neurological event and surgery. Asymptomatic patients were considered those who had never been associated with ipsilateral symptoms. All patients were seen by a collaborating, experienced neurologist before and after surgery. The findings were registered in the local database.

In all patients, prior to the surgery, for the evaluation of the ultrasound image of a carotid plaque, a detailed plaque texture analysis (DPTA analysis) was applied as published by Lal *et al.* [8].

Intraoperatively, the blood flow in the middle cerebral artery (MCA) was monitored in all patients using a transcranial Doppler (TCD) unit (Pioneer/EME Nicolet,

miażdżycowej, stosując szczegółową analizę rozkładu pikseli według Lal i wsp. [8].

Zjawisko mikrozatorowości oceniano śródoperacyjnie w trakcie rejestracji przepływu w tętnicy środkowej mózgu (TCD, *transcranial Doppler*, przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska). Do rejestracji stosowano aparat Pionier/EME Nicolet (Stany Zjednoczone). Rejestrowano wybrane parametry przepływu oraz zjawisko mikrozatorowości na trzech etapach operacji: etap I — preparowanie naczyń, etap II — klemowanie naczyń oraz etap III — po zdjęciu zacisków. Za sygnał mikrozatoru w miejscu pracy autorów uznaje się przejściowe sygnały o wysokiej częstotliwości, trwające poniżej 0,3 s, o nasileniu powyżej 4 dB od wartości tła spektrum dopplerowskiego i płynące w tym samym kierunku, co prąd krwi rejestrowanej przez TCD [18].

Analizie poddawano stopień natężenia zjawiska mikroembolizacji oraz ultrasonograficzny obraz blaszki miażdżycowej analizowanej za pomocą metody szczegółowej analizy rozkładu pikseli (SARP) (ryc. 1a, b), względem trzech wspomnianych powyżej grup chorych, różniących się pod względem występowania objawów neurologicznych lub też ich braku.

Stan neurologiczny operowanych chorych oceniany był każdorazowo przez doświadczonego neurologa, współpracującego stale z kliniką. Podstawą rozpoznania powikłania okołoperacyjnego był wynik badania neurologicznego uzupełniony o tomografię komputerową.

Kryteria wykluczenia były następujące: objawy neurologiczne z dorzecza układu podstawno-kręgowego, obecność innych potencjalnych ognisk mikroembolizacji (migotanie przedsionków, wady zastawkowe serca, niewydolność krążenia czy przebyty zawał serca) oraz brak możliwości monitorowania za pomocą TCD (brak tzw. okienka akustycznego).

Wyniki poddano analizie statystycznej, stosując program Stata 7.0. Rozkład składowych o różnych echogenicznościach typowych dla danych tkanek (krew, tkanka tłuszczowa, mięśniowa, włóknista oraz uwapniona) w wybranych trzech grupach różniących się charakterem występowania objawów (lub ich brakiem) oceniono za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Zależności pomiędzy natężeniem mikroembolizacji na wszystkich trzech etapach operacji również analizowano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Zależności pomiędzy występowaniem powikłań okołoperacyjnych, występujących w wybranych trzech grupach chorych porównano za pomocą testu Fischera. Za znamienne statystycznie uznano wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Analiza podstawowych danych dotyczących analizowanych grup chorych wykazała, że częstość występowania klasycznych dla miażdżycy i operacji czynników ryzyka w badanych grupach chorych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, istotny ($> 60\%$) spadek przepływu w tętnicy środkowej mózgu (MCA, *middle cerebral artery*), założenie czasowego przepływu wewnętrznego, była podobna i nieistotna statystycznie ($p = NS$).

USA). The registration of blood flow values and ME was performed at all stages of the surgical treatment. Patients with an absent "acoustic window" were excluded from the analysis. ME was registered at 3 stages of the operation (I — dissection of the arteries, II — clamping of the arteries and III — clamp release and restoration of the cerebral blood flow). ME signals were defined as transient high-intensity signals which were usually unidirectional within the velocity spectrum, having a duration of less than 0.3 seconds, an intensity of more than 4 dB above the background velocity spectrum, and accompanied by a characteristic chirping sound [18].

Our analysis included the intensity of the ME phenomenon and the ultrasound image of the carotid plaque evaluated with the use of the detailed pixel distribution analysis, in relation to the above-mentioned 3 groups of patients, that differed in their means of presentation (or not) of neurological symptoms.

The exclusion criteria were: symptoms from the vertebrobasilar system, the presence of significant cardioembolic conditions (atrial fibrillation, valvular pathology, heart failure), an absent "acoustic window" — no TCD recording available and poor acquisition of an US image disabling the analysis.

A statistical analysis was performed using Stata 7.0 software. The distribution of partitions from the ultrasound image analysis among the groups of patients was performed using the Kruskal-Wallis test. The rate of hits at the 3 stages of the operation among the groups of patients was performed using the Kruskal-Wallis test. The incidence of perioperative complications among the 3 groups was compared using the Fisher exact test. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

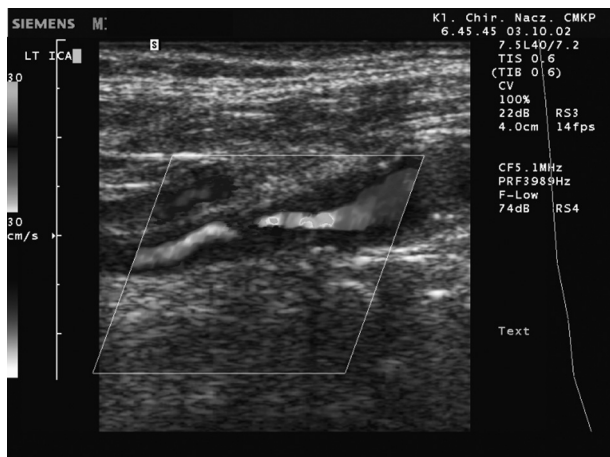
Results

The incidence of such perioperative risk factors in the examined groups, such as hypertension, diabetes, significant ($> 60\%$) decrease of blood flow in the MCA, shunt insertion was similar ($p = NS$ between the examined groups). We found no significant differences between the examined groups — particularly with regard to major risk factors (shunt insertion, decrease of flow in the MCA and the degree of stenosis).

The relation between the rate of ME and the groups analyzed

We found stage I of the operation (dissection of arteries) as one that carries the most significant risk of ME for all the groups of patients examined. The degree of ME at every stage of surgery differed in all groups. The median for group IIa (recent symptoms) at that stage was the highest at 23 hits, while for the other two the median was the same and amounted to 4 hits. The differences between group IIa vs group I and vs group IIb were highly significant at $p = 0.0001$. There was no statistical difference between groups I and IIb ($p = 0.74$).

At the other two stages of the operation (II — cross clamping and III — release of clamps) the differences be-



Rycina 1a. Ultrasonograficzny obraz blaszki miażdżycowej
Figure 1a. Ultrasound image of a carotid plaque

Zależności między zjawiskiem mikrozatorowości a poddanymi analizie grupami chorych

Stwierdzono, że w pierwszym etapie operacji (preparowanie naczyń) ryzyko wystąpienia zjawiska mikrozatorowości jest najwyższe we wszystkich trzech grupach badanych.

Stopień mikrozatorowości na tym etapie operacji różnił się w poszczególnych grupach chorych. I tak mediana ilości mikrozatorów dla grupy IIa (objawy „świeże”) była najwyższa i wyniosła 23 mikrozatory na tym etapie



Rycina 1b. Obraz po komputerowej analizie za pomocą szczegółowej analizy rozkładu pikseli. Mała tabelka poniżej przedstawia procentowy rozkład poszczególnych partycji w blaszce

Figure 1b. Detailed plaque texture analysis of the plaque. The small table at the bottom of the figure shows the percentile content of all the 5 partitions differing by their echogenicity

tween all the 3 groups were statistically insignificant (p = NS). The overall results of the relationship between ME and the groups stratified by the presence or absence of symptoms is presented on the Table I. Figure 2 presents the most important values of ME as box-and whiskers.

Tabela I. Zależności pomiędzy zjawiskiem mikrozatorowości w wyszczególnionych podgrupach (pod kątem występowania objawów neurologicznych)

Table I. The overall results of the relationship between ME and the groups stratified by the presence or absence of symptoms

TCD — mierzone jako mikrozatory	Grupa I (bez objawów) n = 41	Grupa IIa (z objawami: objawy trwające < 12 tyg. przed zabiegiem) n = 21	Grupa IIb (z objawami: bez objawów bezpośrednio przed zabiegiem; > 12 tyg.) n = 54
TCD — counted as ME	Group I (asymptomatic) N = 41	Group IIa (symptomatic: symptoms lasting < 12 weeks prior to surgery) N = 21	Group IIb (symptomatic: no symptoms just before surgery > 12 weeks) N = 54
Hity przed klemowaniem (min, maks.) mediana (25%, 75%) Hits before clamping (min, max) median (25%, 75%)	(0, 26) 4 (2, 9)	(1, 80) 23 (18, 32)	(0, 44) 4 (2, 12)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 ¹ Group I vs. Group IIa vs. Group IIb: p = 0.0001 ¹			
Grupa I vs. grupa IIa: p = 0,0001 Group I vs. Group IIa: p = 0.0001			
Grupa I vs. grupa IIb: p = 0,74 Group I vs. Group IIb: p = 0.74			
Grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 Group IIa vs. Group IIb: p = 0.0001			
Hity w trakcie zaklemowania (min, maks.) mediana (25%, 75%) Hits cross clamping (min, max) median (25%, 75%)	(0, 128) 1 (0, 3)	(0, 12) 1 (1, 4)	(0, 89) 2 (0, 7)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,28 ¹ Group I vs. Group IIa vs. Group IIb: p = 0.28 ¹			
Hity po zdjęciu zacisków (min, maks.) mediana (25%, 75%) Hits after clamp release (min, max) median (25%, 75%)	(0, 85) 2 (1, 14)	(0, 123) 4 (1, 12)	(0, 144) 6 (2, 15)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,40 ¹ Group I vs. Group IIa vs. Group IIb: p = 0.40 ¹			

¹Test Kruskala-Wallis
¹Kruskal-Wallis test

operacji, podczas gdy dla pozostałych dwóch grup badanych wyniosła ona 4 mikrozatory. Różnica ta była niezwykle silna statystycznie ($p = 0,0001$), różnice w ilości mikrozatorów dla dwóch pozostałych grup (I oraz IIb) były nieistotne statystycznie ($p = 0,74$).

Różnice w ilości uwalnianych mikrozatorów na pozostałych dwóch etapach operacji (klemowanie oraz zdjęcie zacisków) były dla wszystkich trzech analizowanych grup niewielkie i nieistotne statystycznie ($p = NS$). Wyniki przedstawiono ilościowo w tabeli I oraz graficznie w postaci wykresu typu *box-and whiskers* na rycinie 2.

Zależności między echogenicznością zmian miażdżycowych a poddawanymi analizie grupami chorych

Stwierdzono, że analizowane grupy chorych (różniące się obecnością oraz okresem trwania objawów neurologicznych — I, oraz IIa i IIb) różnią się pomiędzy sobą echogenicznością zmian miażdżycowych. Szczegółowa analiza rozkładu pikseli wykazała, że w grupie chorych IIa (obecne „świeże” zmiany neurologiczne) dominują składowe o echogenicznościach odpowiadających tkankom: krwi, tkance tłuszczowej mięśniowej oraz włóknistej (partycje 1–4: patrz tab. II). Zmiany w grupie I (bez objawów) mają podobny rozkład echogeniczności, jak w grupie IIb (objawy w przeszłości, brak „świeżych” objawów). Zawartości tkanki o echogeniczności podobnej do zmian uwapnionych są podobne we wszystkich trzech badanych grupach. Szczegółowe dane i różnice przedstawiono w tabeli II oraz graficznie na rycinie 3.

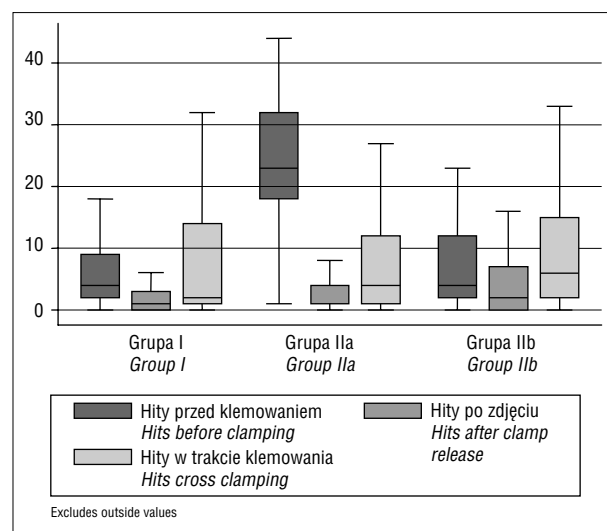
Zależności między wystąpieniem powikłań okołoperacyjnych a analizowanymi grupami chorych

Stwierdzono, że istnieje bezpośrednia zależność między badanymi grupami chorych a częstością powikłań okołoperacyjnych. W grupie IIb („świeże” objawy), a więc grupie charakteryzującej się naturalnie wyższym ryzykiem okołoperacyjnym, powikłania okołoperacyjne stwierdzono u 4 z 21 chorych, co stanowiło aż 19,05% chorych w tej grupie. Z kolei liczba powikłań w grupie IIb (1 powikłanie na 54 chorych — 1,85%) oraz w grupie I (0 powikłań na 41 chorych) była porównywalna i nieistotna statystycznie (patrz tab. III).

Ogólna liczba powikłań była stosunkowo wysoka (łącznie 5 powikłań na 116 chorych — 4,31%). Należy jednak dodać, że na łączną liczbę 5 powikłań złożył się 1 udar (grupa IIb) oraz 4 TIA, które przeminęły w ciągu 24 godzin po zabiegu (tab. III).

Dyskusja

Leczenie operacyjne miażdżycowego zwężenia tętnic szyjnych uważane jest za zabieg bezpieczny i skutecznie zmniejszający ryzyko udaru niedokrwienego mózgu [16, 17]. Mimo uznania tego faktu i powszechnego uznania metod terapii interwencyjnej, efektywność jej stosowania w aspekcie ekonomicznym (stosunek liczby koniecznych zabiegów potrzebnych dla profilaktyki jednego udaru mózgu) nadal pozostaje nieokreślona [19, 20]. Wyniki badań *Veterans Affairs Cooperative Symptomatic*



Rycina 2. Różnice w występowaniu mikrozatorowości pomiędzy grupami (odzworowane graficznie jako *box-and whiskers*)

Figure 2. Differences in ME between the groups presented as graphics (“box-and whiskers”)

The relation between plaque texture distributions and the groups analyzed

The detailed analysis of the distribution of the content of partitions in carotid plaques examined by US against the presence or absence of neurological symptoms revealed, that the plaques in group IIa (on-going symptoms) have different content of partitions 1–4 as compared against the other two groups. The plaques in group I have a similar content of partitions 1–4 as the plaques in group IIb. The contents of partition 5 (echogenicity of a calcified tissue) is similar in all three groups. The data and statistical differences is shown in Table II and presented as box-and whiskers Fig. 3.

The relation between the onset of perioperative complications and the analysed groups of patients

We have observed a direct relationship between the analyzed groups of patients and the frequency of perioperative complications. In group IIa (recent symptoms), which was naturally exposed to a higher risk of perioperative complication, complications were found in 4 out of 21 patients (19.05%). On the other hand the number of complications in group IIb (1 complication out of 54 patients — 1.85%) and in group I (0 complications out of 41 patients) was similar and statistically insignificant (see Table III).

The overall number of complications was relatively high (altogether 5 complications out of 116 patients — 4.31%). It should be stressed however, that among these complications there was one cerebrovascular stroke (group IIb) and 4 TIAs that were resolved within 24 hours of surgery.

Discussion

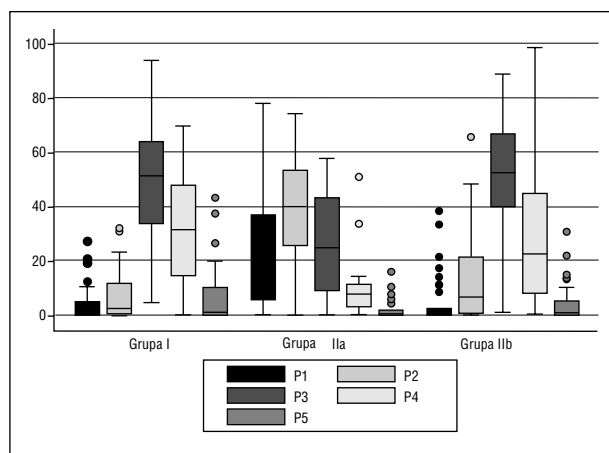
Carotid endarterectomy is an effective and durable procedure for stroke prevention, according to carefully

Tabela II. Zależności pomiędzy procentową zawartością tkanek o wybranych echogenicznościach (szczegółowa analiza rozkładu pikseli: partycja 1 = tkanki o echogeniczności odpowiadającej krwi, partycja 2 = tkanki o echogeniczności odpowiadającej tkance tłuszczowej, partycja 3 = tkanki o echogeniczności odpowiadającej tkance mięśniowej, partycja 4 = tkanki odpowiadające tkance włóknistej i partycja 5 = tkanki odpowiadające tkance uwapnionej) w analizowanych podgrupach

Table II. Differences between the stratified groups (according to presence/duration of symptoms) with regard to percentile content of partitions differing by their echogenicity

Analiza rozkładu pikseli <i>Analysis of pixel distribution</i>	Grupa I (bez objawów) n = 41 <i>Group I (asymptomatic)</i> N = 41	Grupa IIa (z objawami: objawy trwające < 12 tyg. przed zabiegiem) n = 21 <i>Group IIa (symptomatic: symptoms lasting < 12 weeks prior to surgery)</i> N = 21	Grupa IIb (z objawami: bez objawów bezpośrednio przed zabiegiem; > 12 tyg.) n = 54 <i>Group IIb (symptomatic: no symptoms just before surgery > 12 weeks)</i> N = 54
Partycja 1 (min, maks.) mediana (25%, 75%) <i>Partition 1 (min, max)</i> <i>median (25%, 75%)</i>	(0; 27) 0,24 (0; 4,8)	(0; 77,7) 21,6 (5,5; 36,8)	(0; 38,2) 0,48 (0; 2,3)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 ¹ <i>Group I vs. group IIa vs. group IIb: p = 0.0001¹</i>			
		Grupa I vs. grupa IIa: p = 0,0001 <i>Group I vs. group IIa: p = 0.0001</i>	Grupa I vs. grupa IIb: p = 0,60 <i>Group I vs. group IIb: p = 0.60</i>
		Grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 <i>Group IIa vs. group IIb: p = 0.0001</i>	
Partycja 2 (min, maks.) mediana (25%, 75%) <i>Partition 2 (min, max)</i> <i>median (25%, 75%)</i>	(0; 31,9) 2,5 (0,4; 11,5)	(0; 74,0) 39,9 (25,6; 53,1)	(0; 65,5) 6,6 (0,6; 21,2)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 ¹ <i>Group I vs. group IIa vs. group IIb: p = 0.0001¹</i>			
		Grupa I vs. grupa IIa: p = 0,0001 <i>Group I vs. group IIa: p = 0.0001</i>	Grupa I vs. grupa IIb: p = 0,13 <i>Group I vs. group IIb: p = 0.13</i>
		Grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 <i>Group IIa vs. group IIb: p = 0.0001</i>	
Partycja 3 (min, maks.) mediana (25%, 75%) <i>Partition 3 (min, max)</i> <i>median (25%, 75%)</i>	(4,5; 93,7) 51,1 (33,6; 63,7)	(0; 57,4) 24,7 (9,0; 43,1)	(0,8; 88,6) 52,5 (39,8; 66,6)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 ¹ <i>Group I vs. group IIa vs. group IIb: p = 0.0001¹</i>			
		Grupa I vs. grupa IIa: p = 0,0001 <i>Group I vs. group IIa: p = 0.0001</i>	Grupa I vs. grupa IIb: p = 0,64 <i>Group I vs. group IIb: p = 0.64</i>
		Grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0001 <i>Group IIa vs. group IIb: p = 0.0001</i>	
Partycja 4 (min, maks.) mediana (25%, 75%) <i>Partition 4 (min, max)</i> <i>median (25%, 75%)</i>	(0; 69,6) 31,5 (14,5; 47,7)	(0; 50,8) 7,6 (3,0; 11,1)	(0,26; 98,4) 22,3 (8,1; 44,7)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0002 ¹ <i>Group I vs. group IIa vs. group IIb: p = 0.0002¹</i>			
		Grupa I vs. grupa IIa: p = 0,0001 <i>Group I vs. group IIa: p = 0.0001</i>	Grupa I vs. grupa IIb: p = 0,22 <i>Group I vs. group IIb: p = 0.22</i>
		Grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,0012 <i>Group IIa vs. group IIb: p = 0.0012</i>	
Partycja 5 (min, maks.) mediana (25%, 75%) <i>Partition 5 (min, max)</i> <i>median (25%, 75%)</i>	(0; 43,1) 1,2 (0; 10,1)	(0; 15,9) 0,34 (0; 1,6)	(0; 30,6) 0,56 (0; 5,1)
Grupa I vs. grupa IIa vs. grupa IIb: p = 0,37 ¹ <i>Group I vs. group IIa vs. group IIb: p = 0.37¹</i>			

¹Test Kruskala-Wallis
Kruskal-Wallis test



Rycina 3. Zależności opisane w tabeli II zaprezentowane graficznie jako *box-and whiskers*

Figure 3. Differences between the stratified groups (according to presence/duration of symptoms) with regard to percentile content of partitions differing by their echogenicity, presented as graphics (“box-and whiskers”)

Carotid Stenosis Trial (VA-CSCS) czy *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) wskazują, że dla zapobieżenia jednemu udarowi mózgu wymagane jest udrożnienie od 40 do 80 tętnic szyjnych wśród chorych bez objawów [21, 22].

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na istotne zamieszanie, jakie panuje w określeniu „chory z objawami”. Powstaje pytanie: czy są to chorzy z objawami neurologicznymi bezpośrednio poprzedzającymi zabieg operacyjny, czy też chorzy z objawami, które występowały w przeszłości, a jeżeli tak, to od kiedy nie występują.

Pytanie tak sformułowane jest niezwykle istotne, gdyż koordynatorzy badań *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) oraz ECST w ogóle nie podejmowali tej kwestii. Aktualnie niektórzy badacze uznają ten problem, niemniej definiują go w sposób dowolny — najczęściej uznając okres 3 miesiące (12 tygodni) przed zabiegiem jako wartość graniczną do oddzielenia chorych z objawami od chorych bez objawów [23–25]. Z kolei inni badacze arbitralnie przyjmują okres 6 miesięcy [26–28]. Molloy i Markus sugerują za właściwe uznanie okresu 12 miesięcy [14]. Ostatnio O’Brien i wsp. na podstawie wyników badań histopatologicznych uznali za odpowiedni okres 4 tygodni [29].

Tak duża rozbieżność arbitralnie czy dowolnie przyjmowanych definicji chorych z objawami/bez objawów musi budzić kontrowersje. Jednocześnie, paradoksalnie jest to dowód na przyjmowanie *a priori* założenia o cykliczności procesów zachodzących w blaszce — od degeneracyjnych, prowadzących do jej rozpadu z odpowiednimi następstwami, po naprawcze, a więc okresy, w których chorzy w zasadzie nie wymagają zabiegu operacyjnego [30–35].

Wyniki wielu badań poświęconych niestabilnej szyjnej blaszce miażdżycowej wskazują, iż na obecnym etapie wiedzy można już rozpoznawać przedoperacyjnie pewne cechy zmian niestabilnych. Szczególną rolę speł-

Tabela III. Częstość występowania powikłań w analizowanych podgrupach

Table III. Incidence and the rate of complications in the groups analyzed

	Powikłania Complications	
Grupa I, n = 41 Group I, N = 41	0	
Grupa IIa, n = 21 Group IIa, N = 21	5 (23,8%)	p < 0,01 ¹
Grupa IIb, n = 54 Group IIb, N = 54	2 (3,7%)	

¹Test Kruskala-Wallis
²Kruskal-Wallis test

constructed clinical trials involving a well-defined population [16, 17]. Despite this fact and the wide acceptance of this interventional method of therapy, its effectiveness and the economical aspect remains unclear [19, 20]. The results of VA-CSP or ACAS indicate that for the prevention of a single stroke, 40 to 80 carotid endarterectomies in asymptomatic patients are required [21, 22].

There is considerable confusion regarding the definition of a “symptomatic” patient. The majority of investigators define “symptomatic” patients as those, having experienced neurological deficit in the past, without defining the time of cessation of symptoms. Others attempt to stratify that time interval between the presence of neurological symptoms and surgery — Tegos *et al.* arbitrarily set it as 3 months (< 12 weeks) [23–25]. Others set the period arbitrarily at 6 months [26–28]. Molloy and Markus suggested the period of 12 months as appropriate [14]. Recently O’Brien *et al.* suggested a time period of 4 weeks as the period in which the presence of symptoms is strictly related to histological changes in carotid plaque as compared to asymptomatic patients [29]. Despite the time intervals imposed, all of these suggest, that carotid plaque may undergo cyclic changes — from an unstable form to that which is stable and back again [30–35].

Some features of an unstable carotid plaque may be diagnosed preoperatively — this has been the subject of extensive research, applying ultrasound as the one of the most feasible methods. GSM analysis has been used in particular to identify the relationship between neurological symptoms and plaque morphology [6, 27, 28, 36, 37]. Others have demonstrated the relationship between GSM values and the histopathology of the plaque [25, 38] as well as the rate of ME against the values of GSM [24]. The relationship between ME and the incidence of neurological symptoms was also extensively studied. Their findings demonstrated that symptomatic plaques tend to be microembologenic [12, 13, 15, 39] and also that detection of microemboli is a predictor of an incident or a neurovascular symptom [12–15, 24, 47–49].

This study was principally aimed at looking into the relationship between the presence of recent neurological symptoms and two important predictors of unstable carotid plaque — its morphology and ME.

nia już ultrasonograficzne badanie zmian z zastosowaniem metody oceny mediany GSM [6, 27, 28, 36, 37]. Wykazano bezpośrednią zależność pomiędzy wartościami analizy GSM a histopatologicznymi [25, 38] zjawiska mikrozatorowości [24]. Wykazano również bezpośrednią zależność pomiędzy zjawiskiem mikrozatorowości a występowaniem objawów neurologicznych bądź też ich brakiem [12, 13, 15, 39]. Wyniki badań sugerują, że zmiany objawowe cechuje podwyższone ryzyko mikrozatorowości [24, 40–46], oraz że samo zjawisko mikrozatorowości jest silnym sygnałem (predyktorem) dla możliwości wystąpienia objawów neurologicznych [12–15, 24, 47–49].

Celem badań prowadzonych przez autorów niniejszej pracy było określenie zależności między obecnością świeżych objawów neurologicznych a dwoma ważnymi czynnikami ryzyka (predyktorami) niestabilnych szyjnych zmian miażdżycowych — ich obrazem morfologicznym oraz zjawiskiem mikrozatorowości.

Uzyskane wyniki są interesujące: stwierdzono istotne statystycznie różnice między ilością mikrozatorów uwalnianych do ośrodkowego układu nerwowego pomiędzy grupą IIa („świeże” objawy neurologiczne) a grupą I (chorzy bez objawów). Różnica ta była na poziomie statystycznej $p < 0,0001$. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w ilości uwalnianych mikrozatorów pomiędzy grupami I (bez objawów) a IIb (przebyte objawy w przeszłości, ostatni > 3 miesiące przed zabiegiem) ($p = 0,74$). Wydaje się, że można to interpretować w sposób następujący: chorzy bez objawów bezpośrednio przed zabiegiem w dużej mierze mogą mieć zmiany szyjne o charakterze podobnym jak u chorych bez objawów. Może to być pośrednim dowodem na tezę o cykliczności procesów naprawczych i degeneracyjnych zachodzących w blaszce. Mogłoby to oznaczać, że procesy rozpadu zmian u chorych, u których dochodzi do „wyciszenia się” objawów neurologicznych, zaczynają ustępować miejsca rozpoczynającej się stabilizacji omawianych zmian szyjnych.

Założony podział na 3 grupy chorych wykazał, że chorzy w poszczególnych grupach mogą również różnić się obrazem morfologicznym zmian miażdżycowych. Procentowa zawartość składowych o echogeniczności tkanek uznawanych za „ochronną” [7] — czyli o cechach tkanki uwapnionej oraz włóknisto-mięśniowej była zdecydowanie wyższa w grupach I oraz IIb (odpowiednio $p = 0,0001$ oraz $p = 0,0012$). W grupie IIa (chorzy o „świeżych” objawach neurologicznych) przeważała procentowo zawartość składowych o echogeniczności tkanek uznawanych za „czynniki ryzyka” — cechy tkanki tłuszczowej oraz krwi ($p < 0,0001$ względem grup I oraz IIb).

Uogólniony wskaźnik powikłań okołoperacyjnych był stosunkowo wysoki — 4,31%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż 4 z 5 powikłań stanowiły TIA, które przeminęły we wczesnym okresie okołoperacyjnym. Łącznie we wszystkich trzech grupach wystąpił 1 udar okołoperacyjny. Jest prawdopodobne, że wpływ na stosunkowo wysoką częstość występowania TIA miał udział doświadczanego neurologa oceniającego w okresie okołoperacyjnym wszystkich chorych. Wiadomo, że w ośrodkach, w których pooperacyjny stan neurologiczny chorych oce-

The conclusion from the results in the study is quite interesting — we found a significant difference between the number of hits delivered to the brain between group IIa (“recent” neurological symptoms) and group I (asymptomatic ones). The difference was highly significant at $p < 0.0001$. At the same time there were no significant differences between groups I and IIb (“old” symptoms with no recent ones; last > 3 months prior to the surgery) — $p = 0.74$. No significant differences between all the three examined groups at the other two stages of CEA is consistent with other reports [13].

We also found differences in carotid plaque morphology and the examined groups. The percentile amount of the so-called “protective” contents in the plaque was significantly greater among patients in groups I and IIb ($p = 0.0001$ and $p = 0.0012$ respectively). At the same time the percentile content of the so-called “risk” partitions among patients from group IIa was significantly greater than those among patients from groups I and IIb ($p = 0.0001$).

We applied the technique used by Lal *et al.* in this study. This technique is based on an assumption that different tissues produce pixels with different brightness counts on an ultrasound. Through subordination of certain US features typical for chosen tissues the method of plaque texture analysis may enable a precise recognition of numerous new elements of carotid plaque morphology such as: *e.g.* focal changes (standard GSM draws an average from the picture) or detection of intraplaque hemorrhages, particularly in respect of the fibrous cap. This method is a refinement of the standard GSM histogram, but in fact, it has the potential to evolve into an alternative method of plaque ultrasound image analysis.

The overall complication rate in our material was quite high — 4.31%. It is however, biased by a large number of TIA’s. It would probably have been lower, if an experienced neurologist assessing the patients pre- and post-operatively had not been involved in the study. A meticulous examination certainly increased the recognized number of TIA’s. The rate of overall mortality and severe disabling stroke was actually lower, amounting to 1 case in total. What really was striking was the rate of complications among patients in group IIa which amounted 19.05%. This could be partly explained by the large number of patients operated on following a severe disabling stroke in the recent past. In contrast — there were no complications in group I (0%) and 1.85% in group IIb (1 case out of 54 patients). Certainly a smaller denominator of patients in groups (*e.g.* 21 in group 2) implies that the huge increase in perioperative complications should be interpreted with caution.

The authors are very well aware of the number of limitations in this study. As mentioned above, the data regarding perioperative complications should be interpreted with caution. The overall number of complications was limited to 5 cases, thus resulting in wide confidence intervals. Another important limitation is the arbitrary stratification of patients with regard to on-going or no symptoms. In our study, the period of 12 weeks as proposed by Blaser [23] and Tegos [24], was set as a borderline.

niany jest przez chirurgów, brak neurologa znacząco wpływa na spadek częstości występowania TIA. Porównanie występowania powikłań w ocenianych grupach może być kolejnym, tym razem pośrednim dowodem, że fakt występowania objawów w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg operacyjny stanowi oddzielny, niezależny czynnik ryzyka.

Może on być oczywiście zniekształcony już poprzez to, że u części tych chorych wystąpił istotny trwały deficyt neurologiczny w niedalekiej przeszłości lub przez małą liczbę próbek badanych (łącznie 5 powikłań; daje to szerokie przedziały ufności, uniemożliwiając złożoną analizę wieloczynnikową). Niemniej znaczący jest sam fakt, że w grupie chorych bezobjawowych odsetek powikłań był minimalny (0%) i porównywalny z grupą IIb (przebyte objawy, ale > 3 miesiące przed operacją) — 1,85%. Zaskakujące jest więc zestawienie tych wyników z dużą liczbą powikłań w grupie chorych z ostrymi objawami przed zabiegiem operacyjnym (grupa IIa) — 19,05%.

Autorzy niniejszej pracy są świadomi ograniczeń tego badania. Wyciąganie daleko idących wniosków na podstawie niewielkiej liczby próbek (5 powikłań) byłoby pochopne. Kolejnym ograniczeniem tego badania jest arbitralny podział chorych z wydzieleniem grupy chorych z ostrymi objawami (< 12 tygodni przed zabiegiem operacyjnym) — przyjęty za Blaserem i wsp. [23] oraz Tegos i wsp. [24].

Niemniej, zależność pomiędzy chorymi w wybranych podgrupach a liczbą uwalnianych mikrozatorów, obrazem morfologicznym szyjnych zmian miażdżycowych oraz występowaniem powikłań okołoperacyjnych wskazują na zasadność zwrócenia uwagi na problem precyzyjnej definicji „chorego z objawami”.

Wnioski

1. Stopień mikrozatorowości może się różnić między chorymi z miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych w zależności od okresu występowania objawów neurologicznych.
2. Morfologiczny obraz szyjnych zmian miażdżycowych u chorych z trwającymi objawami neurologicznymi bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym ściślej koreluje z cechami niestabilnych zmian miażdżycowych.
3. Wskazuje to na zasadność zwrócenia uwagi na problem precyzyjnej definicji „chorego z objawami”.

Piśmiennictwo (References)

1. Pritz MB. Timing of carotid endarterectomy after stroke. *Stroke* 1997; 28: 2563–2567.
2. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M *et al.* Early endarterectomy for severe carotid stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg.* 1994; 20: 288–295.
3. Turnbull RG, Taylor DC, Hsiang YN *et al.* Assessment of patients waiting times for vascular surgery. *Can J Surg.* 2000; 43: 105–111.

Nevertheless, the relationship between the patients in the subgroups and ME as well the plaque morphology bring up an important question — this being the precise definition of a “symptomatic” patient.

Conclusions

1. The rate of perioperative microembolism may differ among patients with or without recent neurological symptoms.
2. The ultrasound plaque morphology of patients with on-going symptoms prior to surgery is more strongly associated with the likelihood of an unstable plaque.
3. Further research regarding the definition and diagnosis of symptomatic (duration of symptoms prior surgery) and asymptomatic patients is probably required.

4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–1387.
5. Madycki G, Staszkiwicz W, Wycech A *et al.* Ultrasonographic morphology of carotid plaque and the risk of perioperative complications vs the degree of carotid stenosis: a prospective controlled study. *Acta Angiol.* 2004; 10: 161–171.
6. AbuRahma AF, Wulu JT, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1772–1777.
7. Golemati S, Tegos TJ, Sassano A *et al.* Echogenicity of B-mode sonographic images of the carotid artery: work in progress. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 659–669.
8. Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ *et al.* Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 1210–1217.
9. Madycki G, Staszkiwicz W, Gabrusiewicz A. Carotid plaque texture analysis can predict the incidence of silent brain infarcts among patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 373–380.
10. Madycki G, Staszkiwicz W. Detailed plaque texture analysis as the alternate method of ultrasound image analysis in predicting the risk of intraoperative microembolism and perioperative complications. *VASA J Vasc Dis.* 2006; 2: w druku.
11. Madycki G, Staszkiwicz W, Kuryłowicz M *et al.* Ultrasonograficzny obraz niestabilnej szyjnej blaszki miażdżycowej: analiza porównawcza różnych możliwości komputerowej analizy cyfrowej. *Acta Angiol.* 2004; 10: 113–126.
12. Stork JL, Kimura K, Levi CR *et al.* Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33: 2014–2018.
13. Stork JL, Levi CR, Chambers BR *et al.* Possible determinants of early microembolism after carotid endarterectomy. *Stroke* 2002; 33: 2082–2085.
14. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1440–1443.
15. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ *et al.* Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 2000; 31: 1817–1823.
16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in sympto-

- matic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325: 445–453.
17. 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. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243.
 18. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 1995; 26: 1123–1128.
 19. 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.
 20. Becker F, Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. *Ann Cardiol Angiol.* 2004; 53: 34–37.
 21. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421–1428.
 22. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F *et al.* Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266: 3289–3294.
 23. Blaser T, Hofmann K, Buerger T *et al.* Risk of stroke, transients ischemic attack and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2003; 33: 1057–1062.
 24. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN *et al.* Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 131–138.
 25. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM *et al.* Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1937–1944.
 26. Gao S, Wong KS, Hansberg T *et al.* Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004; 35: 2832–2836.
 27. Tegos TJ, Kalomiris KJ, Sabetai MM *et al.* Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1605–1612.
 28. Tegos TJ, Stavropoulos P, Sabetai MM *et al.* Determinants of carotid plaque instability: echoicity versus heterogeneity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22: 22–30.
 29. O'Brien SP, Sigel B, Justin J *et al.* Carotid plaque spaces relate to symptoms and ultrasound scattering. *Ultrasound Med Biol.* 2004; 30: 611–616.
 30. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000; 31: 774–781.
 31. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115–125.
 32. Naghavi M, Libby P, Falk E *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient; a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
 33. Kullo IJ, Edwards WM, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Int Med.* 1998; 129: 1050–1060.
 34. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP *et al.* Lessons from sudden coronary death; a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1262–1275.
 35. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J *et al.* Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 137–145.
 36. Biasi GM, Sampaolo A, Mingazzini P *et al.* Computer analysis of ultrasonic plaque echolucency in identifying high risk carotid bifurcation lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 17: 476–479.
 37. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV *et al.* Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001; 104: 68–73.
 38. Lovett JK, Redgrave JN, Rothwell PM. A critical appraisal of the performance, reporting, and interpretation of studies comparing carotid plaque imaging with histology. *Stroke* 2005; 36: 1091–1097.
 39. Tegos TJ, Mavrophoros D, Sabetai MM *et al.* Types of neurovascular symptoms and carotid plaque ultrasonic textural characteristics. *J Ultrasound Med.* 2001; 20: 113–121.
 40. Orlandi G, Parenti G, Bertolucci A. Silent cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis of low and high degree. *Eur Neurol.* 1997; 38: 39–43.
 41. Markus HS, Thompson ND, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid disease. *Brain* 1995; 118: 1005–1011.
 42. Molloy J, Khan N, Markus HS. Temporal variability of asymptomatic embolisation in carotid stenosis and optimal recording protocols. *Stroke* 1998; 29: 1129–1132.
 43. Sitzer M, Muller W, Siebler M *et al.* Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1231–1233.
 44. Wijman CA, Babikian VL, Matjucha IC *et al.* Cerebral microembolism in patients with retinal ischemia. *Stroke* 1998; 29: 1139–1143.
 45. Babikian VL, Hyde C, Pochay V *et al.* Clinical correlates of high-intensity signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 1570–1573.
 46. Sitzer M, Siebler M, Steinmetz H. Silent emboli and their relation to clinical symptoms in extracranial artery carotid disease. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 5: 121–123.
 47. Babikian VL, Wijman CA, Hyde C *et al.* Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke* 1997; 28: 1314–1318.
 48. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M *et al.* Cerebral microembolism and risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 2184–2186.
 49. Lamman DM, Wieneke GH, van Duijn H *et al.* High embolic rate early after carotid endarterectomy is associated with early cerebrovascular complications, especially in women. *Vasc Surg.* 2002; 36: 278–284.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Grzegorz Madycki
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa
tel./faks: (022) 569–02–85
e-mail: g.madycki@interia.pl