

Investigación clínica

Tomografía computarizada multidetector en la evaluación de las placas carotídeas ateroscleróticas complicadas con hemorragia intraplaca

Marko Ajduk¹, Ladislav Pavić², Stela Bulimbašić³, Mirko Šarlija¹, Predrag Pavić¹, Leonardo Patrlj¹ y Boris Brkljačić², Zagreb, Croacia

El objetivo del presente estudio fue determinar la sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada (TC) multidetector en la detección de placas carotídeas ateroscleróticas complicadas con hemorragia intraplaca. Examinamos las placas carotídeas de 31 pacientes intervenidos quirúrgicamente por estenosis de la arteria carótida. Se compararon los resultados del análisis preoperatorio con TC multidetector de las placas carotídeas con los del análisis histológico de dichas placas. Se practicó una endarterectomía carotídea en la semana siguiente a la realización del estudio con TC multidetector. Se aplicaron los criterios de la American Heart Association para la clasificación histológica de las placas ateroscleróticas. La mediana de la densidad tisular de las placas carotídeas complicadas con hemorragia intraplaca fue de 22 unidades Hounsfield (UH). La mediana de la densidad tisular de los segmentos no calcificados de las placas no complicadas fue de 59 UH ($p = 0,0062$). La mayor densidad tisular observada para placas complicadas fue de 31 UH. La TC multidetector detectó placas complicadas con hemorragia con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 64,7% con una densidad tisular de 31 UH como valor umbral. La TC multidetector mostró una sensibilidad alta y una especificidad moderada en la detección de placas carotídeas ateroscleróticas complicadas con hemorragia.

INTRODUCCIÓN

Estudios controlados con asignación aleatoria a gran escala han demostrado un efecto beneficioso de la endarterectomía carotídea^{1,2} (EAC). Los pacientes asintomáticos obtienen un beneficio menor de esta

intervención, con una reducción absoluta del riesgo de tan sólo alrededor del 1% anual durante un seguimiento de 5 años^{3,4}. Por esta razón, es necesario intervenir a un elevado número de pacientes asintomáticos para prevenir tan solo un reducido número de acontecimientos neurológicos. El número total de pacientes asintomáticos intervenidos podría disminuir si se pudieran identificar aquellos subgrupos de pacientes asintomáticos con mayor beneficio de la EAC. En diversos estudios se ha demostrado una mayor incidencia de acontecimientos neurológicos en pacientes con las llamadas placas blandas⁵⁻¹⁰ (placas que consisten predominantemente en lípidos, detritos tisulares y hemorragia). El análisis ecográfico de las placas carotídeas demostró que las placas hipoecoicas representan un factor de riesgo independiente de incidencia de ictus en adultos a partir de los 65 años¹¹. Takaya et al¹² realizaron un seguimiento de pacientes asintomáticos durante 38 meses y revelaron que aquellos con hemorragia intraplaca

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.05.008.

¹Department of Vascular Surgery, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croacia.

²Department of Radiology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croacia.

³Department of Pathology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croacia.

Correspondencia: Marko Ajduk, MD, Department of Vascular Surgery, University Hospital Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Croacia. Correo electrónico: majduk@yahoo.com

Ann Vasc Surg 2009; 23: 186-193

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.05.024

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 26 de julio de 2008

demostrada en la resonancia magnética (RM) inicial presentaron una incidencia de acontecimientos vasculares cerebrales 5,2 veces mayor. La clasificación de la American Heart Association (AHA) de las placas ateroscleróticas define ocho tipos de placas, de acuerdo con la composición histológica^{13,14} (tabla I). Se considera que las placas carotídeas ateroscleróticas complicadas con hemorragia intraplaca (tipo VIb de la AHA) son inestables y se asocian con mayor incidencia de acontecimientos vasculares cerebrales^{12,15-17}. La angiografía por tomografía computarizada (TC) demostró una alta precisión en el diagnóstico de la estenosis de la arteria carótida¹⁸⁻²². Una característica adicional de la TC es su capacidad para medir la densidad tisular (expresada como número de unidades Hounsfield [UH]). Por lo tanto, puede proporcionar información sobre el tipo de tejido analizado. Las placas carotídeas ateroscleróticas con una menor densidad tisular en la TC multidetector (TCMD) se asocian con una menor incidencia de acontecimientos vasculares cerebrales^{6,7}. Mientras la TC de cortes únicos mostró resultados contradictorios en la determinación de la composición de la placa carotídea, la TCMD demostró una correlación satisfactoria de los hallazgos con el análisis histológico de las placas coronarias²³⁻²⁷. El análisis histológico de dichas placas coronarias demostró que el remodelado de la placa aterosclerótica cambia su contenido histológico. Por lo tanto, el período entre la práctica del estudio por imagen y el análisis histológico debe ser lo más breve posible²⁸. Comparamos los resultados de la TCMD y el análisis histológico, y calculamos la sensibilidad y especificidad de esta técnica en la detección de placas carotídeas ateroscleróticas del tipo VIb de la AHA (placas complicadas con hemorragia intraplaca, que contienen en la mayoría de los casos una combinación de lípidos, hemorragia y detritos necróticos). La EAC se realizó en el plazo de una semana después de la TCMD.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente estudio prospectivo se incluyeron las placas carotídeas de 31 pacientes consecutivos intervenidos por estenosis de la arteria carótida. Veintiún pacientes eran hombres y 10 mujeres, de edades comprendidas entre los 51 y los 87 años, con una mediana de 70 años. Seis pacientes estaban sintomáticos y 25 asintomáticos (tabla II). Se consideraron sintomáticos aquellos pacientes que presentaron una lesión cerebral, un episodio isquémico transitorio o uno de amaurosis fugax homolateral a la arteria carótida afectada en el plazo de 6 meses después de la TCMD.

Tabla I. Clasificación de la AHA de las placas ateroscleróticas

Clasificación de la AHA	Descripción
I	Presencia de células espumosas (macrófagos) dispersas
II	Capas de células espumosas y células musculares lisas cargadas de lípidos que constituyen la estría grasa
III	Tipo II con acumulaciones de lípidos extracelulares
IV	Núcleo de lípidos extracelular confluyente
V	Núcleo de lípidos y capa gruesa de tejido conectivo fibroso (previamente tipo Va, también llamado "fibroateroma de múltiples capas")
VI	Tipos IV o V con rotura de la superficie de la lesión (VIa), hematoma o hemorragia (VIb), o trombosis (VIc)
VII	Placa calcificada en su mayor parte (previamente Vb)
VIII	Consiste principalmente en tejido conectivo fibroso y escasa presencia de lípidos o de calcio acumulados (previamente Vc)

Las indicaciones para la práctica de la EAC fueron la estenosis de la arteria carótida > 60% en pacientes sintomáticos y la > 70% en pacientes asintomáticos. Se realizó el mismo estudio por imagen en todos los pacientes: en primer lugar un eco-Doppler color, y una TCMD en aquellos pacientes en los que el eco-Doppler detectó una estenosis carotídea > 60%.

La endarterectomía se realizó en el plazo de una semana después de la evaluación mediante la TCMD. Se obtuvo la aprobación del comité de investigación del hospital.

Dos radiólogos con experiencia practicaron el estudio eco-Doppler utilizando un ecógrafo Logiq 9 con sondas de 7-9 y 9-14 MHz (GE Healthcare, Milwaukee, Estados Unidos).

Análisis TCMD

Se utilizó un equipo de TCMD de 16 cortes Siemens (Erlangen, Alemania) Somatom Sensation. Un radiólogo evaluó los datos en una estación de trabajo Siemens Leonardo Syngo2004A. Se aplicó un protocolo optimizado estandarizado con realce de contraste y reconstrucción intermedia: 120 kVp, 120 mAs, colimación de 16 x 0,75 mm, *pitch* (paso) de 1 y grosor de los cortes de 0,75 mm. Se utilizó como medio de contraste iopamidol (370 mg de iodo/ml, 4 ml/s, 70 mm³, 325 psi). Para el análisis de la placa, se realizaron reconstrucciones multiplanares transversales,

Tabla II. Características de los pacientes, TCMD, hallazgos histológicos, y del eco-Doppler

Paciente	Edad (años)	Género	Síntomas	Estenosis (% TCMD)	Densidad tisular (HU)	Tipo de placa AHA	Estenosis (% eco-Doppler)
1	67	H	No	70	59	VII	65
2	74	H	No	95	-11,6	VIb	90
3	65	H	No	95	-17,6	VIb	95
4	56	H	No	95	62,6	V	95
5	87	H	No	90	-23,6	V	90
6	77	H	No	90	63	V	90
7	70	H	No	90	62,8	V	90
8	77	H	No	90	22,2	VIb	90
9	82	M	Sí	80	31,2	VIb	85
10	80	H	No	70	18,2	VIb	70
11	62	H	Sí	80	22,4	V	75
12	81	H	Sí	90	28,5	VIb	90
13	68	H	No	80	62,8	V	70
14	77	H	No	95	25,2	VIb	75
15	68	M	No	70	60,7	V	65
16	79	H	No	90	24,1	VIb	70
17	61	H	No	80	14,7	VIb	65
18	68	H	No	80	21,7	VIb	70
19	77	H	No	80	17,7	V	80
20	72	H	Sí	90	23,3	VIb	80
21	65	H	No	80	42,1	V	95
22	64	H	No	95	26,8	VIb	95
23	61	M	No	90	6,7	V	80
24	76	M	Sí	80	131	VII	70
25	59	M	Sí	95	-3	VIb	80
26	76	M	No	90	150	V	80
27	67	M	No	90	-4,0	VIb	90
28	64	M	No	70	28,6	V	75
29	51	M	No	80	35,8	VIII	70
30	80	M	No	90	11,6	V	95
31	72	H	No	70	59,8	V	75
Resumen	Mediana 70, límites 51-87	H, 21; M, 10	Sí 6 No 25	Media 84,8 ± 8,6	Tipo de placa Media Límites	VIb, 14; otras, 17	Media 80,8 ± 10,3
				VIb Otras	22 59	-17 a 31 -6 a 150	

AHA: American Heart Association; H: hombre; M: mujer; TCMD: TC multidetector.

ortogonales al eje largo del vaso tanto en el plano coronal como en el sagital. Se practicaron tres determinaciones de la densidad tisular en el área de la placa visualmente menos densa a nivel de la estenosis máxima. Las mediciones se realizaron en un área circular de 2 mm², y se registró el valor menor (figs. 1 y 2). Las calcificaciones son evidentes en la TCMD y no se les realizó un estudio adicional. Se registró la distancia entre la bifurcación de la carótida y el nivel de estenosis máxima para ayudar al anatomopatólogo a encontrar el nivel correspondiente para el análisis histológico. El grado de estenosis se calculó

aplicando los criterios del *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*¹⁴ (NASCET).

Técnica quirúrgica

Se practicó una EAC con anestesia locorregional o general con la utilización selectiva de una derivación intraluminal en el primer grupo de pacientes y sistemática en todos los del segundo. Cuatro pacientes fueron intervenidos bajo anestesia general. En dos de ellos se practicó cirugía cardíaca concomitante, otro paciente tenía antecedentes de convulsiones

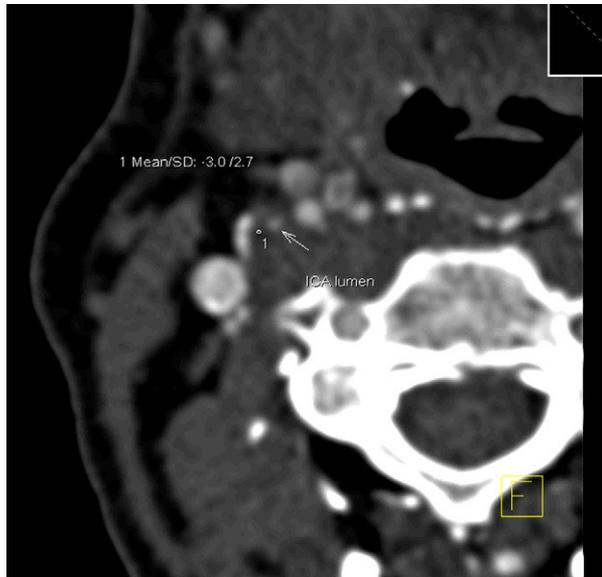


Fig. 1. Tomografía computarizada multidetector. Placa con la menor densidad tisular medida de -3 UH. F: posición del paciente en relación con la imagen mostrada; ICA: arteria carótida interna.

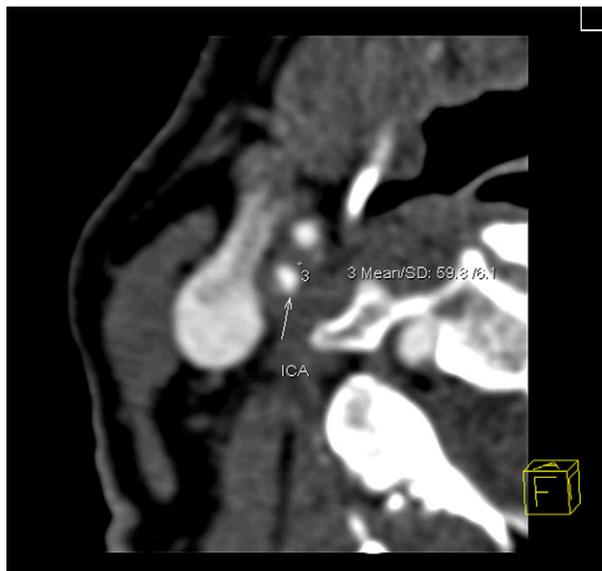


Fig. 2. Tomografía computarizada multidetector. Placa con la menor densidad tisular medida de $59,8$ UH. F: posición del paciente en relación con la imagen mostrada; ICA: arteria carótida interna.

epilépticas y el cuarto, con oclusión contralateral, había expresado su deseo explícito de recibir anestesia general. Se prestó atención en preservar la integridad de las placas en la mayor medida posible. No se demostraron lesiones perioperatorias. En el paciente con oclusión de la carótida contralateral se produjo un cuadro de debilidad transitoria de la

mano contralateral postoperatoria, sin evidencia de lesión cerebral isquémica en el estudio con TC.

Análisis histológico

Inmediatamente después de la EAC, las placas se fijaron con formol (una solución tamponada de formaldehído al 10%) y se remitieron para análisis histológico. Un anatomopatólogo ciego para los resultados de la densidad de la placa en el estudio con TCMD realizó el estudio histológico. Si las calcificaciones eran extensas, se realizó en primer lugar la descalcificación de las placas con un 20% de ácido nítrico. Este procedimiento elimina las calcificaciones al mismo tiempo que preserva el contenido histológico residual. Las muestras se cortaron de forma seriada, empezando desde la bifurcación, seguido de cortes de 2 mm en dirección a la arteria carótida interna. La técnica de cortes seriados garantizó la determinación precisa de la distancia entre la bifurcación y el nivel de estenosis máxima.

Las muestras de placas se fijaron en parafina y se cortaron en secciones finas de $4 \mu\text{m}$, utilizando el proceso estándar. Las secciones se tiñeron con hematoxilina y, si fue necesario, con tinción tricómica de Mallory (figs. 3 y 4). Un anatomopatólogo examinó todas las placas y las clasificó de acuerdo con la clasificación de las placas ateroscleróticas de la AHA. El radiólogo que realizó el análisis con TCMD participó en el examen histológico para garantizar que en ambos estudios se analizaban las áreas de la misma placa.

Análisis de los datos

Se calculó la diferencia de la mediana de la densidad tisular de las placas de tipo VIb de la AHA respecto a los otros tipos de placa utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para determinar el valor de corte de la densidad tisular, se construyeron curvas de eficacia diagnóstica (*receiver operating characteristic, ROC*).

RESULTADOS

Las placas carotídeas analizadas fueron 14 (45%) de tipo VIb de la AHA y 17 (55%) de otros tipos (de tipo V, VII y VIII). La mediana de la densidad tisular de las placas de tipo VIb en el estudio por TCMD fue de 22 UH (rango -17 a 31), y la de los segmentos no calcificados de las placas no complicadas fue de 59 UH (rango -6 a 150) ($p = 0,0062$, prueba U de Mann-Whitney) (fig. 5). El análisis de las curvas ROC demostró una sensibilidad del 100% y una

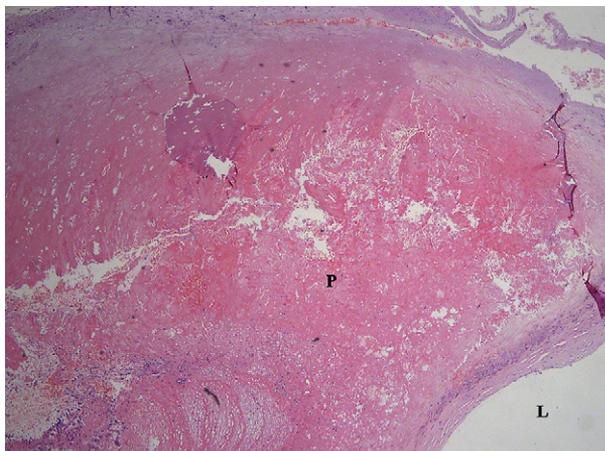


Fig. 3. Hemorragia en la placa (placa de tipo VIb). La misma placa que en la figura 1. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento original x 40. L: luz; P: placa.

especificidad del 64,7% de la TCMD en la detección de placas complicadas con hemorragia intraplaca, con una densidad tisular de 31 UH como valor umbral (es decir, ninguna placa con una densidad tisular de más de 31 UH estaba complicada con hemorragia intraplaca) (fig. 6). Cuatro de las seis placas procedentes de pacientes sintomáticos y 10 de las 25 procedentes de pacientes asintomáticos eran de tipo VIb de la AHA.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que la TCMD pudo detectar la placa carotídea aterosclerótica complicada con hemorragia con una sensibilidad del 100%, con una densidad tisular de 31 UH como valor umbral. En los estudios previos se han descrito resultados poco concluyentes en relación con la precisión de la TC de un solo corte en el análisis de la composición de la placa^{23,24}. De Weert et al²⁹ demostraron una adecuada concordancia entre los hallazgos TCMD in vivo y los histológicos; sin embargo, en su análisis de 15 placas carotídeas, el período transcurrido entre la evaluación TCMD y la endarterectomía alcanzó los 3 meses. Durante dicho período, el remodelado de las placas pudo cambiar su aspecto histológico. El análisis histológico de placas coronarias realizado durante la semana posterior a un episodio de infarto demostró características morfológicas de inestabilidad, mientras que las placas obtenidas posteriormente fueron similares desde un punto de vista histológico a las de pacientes con angina estable²⁸. Para reducir a un mínimo la falta de precisión como consecuencia de este hecho, en el presente estudio

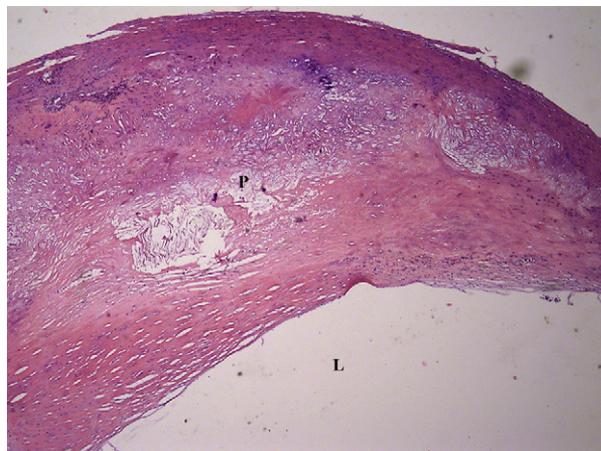


Fig. 4. Fibroateroma de múltiples capas (placa de tipo V). La misma placa que en la figura 2. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento original x 40. L: luz; P: placa.

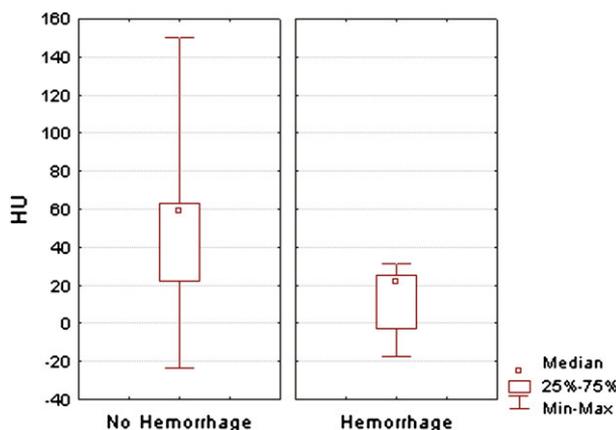


Fig. 5. Diagramas de caja de la densidad tisular de las placas sin y con hemorragia. Hemorrhage: hemorragia; HU: unidades Hounsfield (UH); Median 25%-75% Min-Max: mediana 25%-75% mín.-máx.; No Hemorrhage: sin hemorragia.

todos los pacientes fueron intervenidos durante la semana siguiente al estudio por TCMD.

No tenemos conocimiento, de entre los estudios que comparan la TCMD in vivo y el análisis histológico de las placas carotídeas y en los que el período transcurrido entre la TCMD y la endarterectomía es menor a una semana, de una serie con un número de pacientes mayor o igual a la de este estudio.

Nuestro objetivo fue identificar las placas con hemorragia intraplaca (tipo VIb de la AHA) mediante el estudio por TCMD. En la mayoría de los casos, las placas carotídeas son heterogéneas y cuentan con frecuencia con pequeñas áreas de la placa con un contenido histológico mixto. En la TCMD los lípidos,

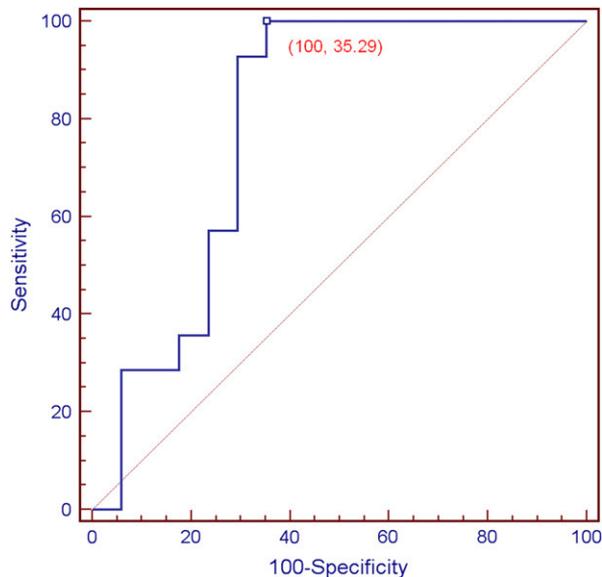


Fig. 6. Análisis de la curva de eficacia diagnóstica (ROC). Valor de corte de 31,2 UH, sensibilidad del 100%, especificidad del 64,71%, área bajo la curva 0,79, $p = 0,0004$. 100-Specificity: especificidad; Sensitivity: sensibilidad.

la hemorragia y los detritos necróticos (“tejido blando”) tienen la menor densidad tisular, y otros componentes (fibrosis o calcificaciones) presentan una densidad tisular mayor. Esto puede influir en los resultados de la exploración al proporcionar unos valores de densidad tisular mayores, incluso en áreas predominantemente blandas de placa debido al efecto del volumen parcial. El medio de contraste produce un efecto similar en la luz del vaso y en zonas calcificadas de la placa. Para minimizar la influencia de este efecto, llevamos a cabo tres determinaciones por corte en el área de la placa elegida (área visualmente menos densa) y sólo registramos el valor más pequeño ya que ningún componente de la placa tiene una densidad tisular menor que los lípidos, la hemorragia o los detritos necróticos.

En cada medición se evaluó un volumen de tejido de $1,5 \text{ mm}^3$, con un área de 2 mm^2 en la que se determinó la densidad tisular y un grosor de los cortes de 0,75 mm. Incluso las placas con una cantidad tan pequeña de tejido blando detectable con TCMD (que suele ser una combinación de lípidos, hemorragia y detritos necróticos) deben considerarse potencialmente vulnerables ya que es imposible identificar por medio de la técnica de imagen si la hemorragia dentro de la placa se está expandiendo o está reduciéndose debido al remodelado de la placa. Para proporcionar el mismo nivel de placa para la TCMD y el análisis histológico, determinamos la distancia desde la bifurcación hasta el nivel

de estenosis máxima en la TCMD, y el anatomopatólogo usó este valor para encontrar el nivel correspondiente de la muestra. Podría haber sucedido que se hubiera producido un mínimo acortamiento de la placa durante el procesamiento histológico, pero es poco probable que fuera significativo debido al bajo contenido total de agua de las placas. No obstante, los cortes seriados y la fijación de toda la placa (incluidos los planos por debajo y por encima del nivel de estenosis máxima determinado con TCMD) y la posibilidad de realizar cortes adicionales a partir de niveles más profundos del material fijado en parafina aseguran que se eligió el nivel de menor luz (estenosis máxima) para el análisis.

En el tratamiento de pacientes asintomáticos con estenosis de la arteria carótida, la práctica clínica actual difiere entre diferentes países e incluso entre diferentes centros y hospitales de un mismo país³⁰⁻⁴³. En general, los pacientes asintomáticos se tratan de forma más conservadora en Europa que en Estados Unidos. En Europa y en Estados Unidos, respectivamente, estos pacientes representan el 11-52% y 37-92% de los intervenidos para estenosis de la arteria carótida³⁰⁻⁴³. Diversos autores han indicado que el tratamiento quirúrgico de estos pacientes debe considerarse únicamente en aquellos pacientes estables desde un punto de vista médico con estenosis $\geq 80\%$ y una esperanza de vida de, como mínimo, 5 años y sólo si puede obtenerse una tasa de complicaciones perioperatorias $< 3\%$ ^{44,45}. Los pacientes asintomáticos con una placa complicada y una estenosis carotídea $< 80\%$, que no deberían ser tratados si se aplican las recomendaciones mencionadas previamente, pueden beneficiarse de un método diagnóstico capaz de detectar algunas características de la placa carotídea asociadas con un mayor riesgo de un episodio vascular cerebral. Probablemente, los pacientes asintomáticos con estenosis $< 80\%$ y una placa no complicada sólo requieren el mejor tratamiento médico⁴⁴⁻⁴⁷. Las decisiones como qué método diagnóstico usar y cuándo tratar a los pacientes asintomáticos no sólo están influenciadas por los resultados de los grandes ensayos sino también por los recursos diagnósticos disponibles, la financiación del sistema médico y la posibilidad de tratar a los pacientes con estenosis de la arteria carótida con una morbilidad reducida en un centro particular. La TCMD aumenta el coste de la evaluación diagnóstica para cada paciente si se compara con el análisis exclusivo con eco-Doppler y expone a los pacientes a la radiación. Sin embargo, este procedimiento no es cruento y es muy preciso en el diagnóstico de esta entidad¹⁸⁻²². Además, ha

demostrado una buena concordancia interobservador en la evaluación del grado de estenosis de la carótida y también puede proporcionar información sobre el tipo de tejido analizado y la presencia de estenosis arterial intracraneal^{18-22,29,48,49}. En los estudios que describen el examen con eco-Doppler de esta entidad patológica se demuestran notables variabilidades interobservador⁵⁰⁻⁵². En diversos estudios basados en la determinación de la mediana de la escala de grises de las placas de la carótida se han revelado resultados conflictivos con respecto a la correlación de los hallazgos con el contenido histológico, mientras que los estudios basados en la evaluación visual de los hallazgos ecográficos han demostrado una variabilidad elevada de la concordancia intra e interobservador⁵³. En nuestra opinión, el eco-Doppler y la TCMD son estudios complementarios. En primer lugar realizamos un estudio dúplex, seguido de la TCMD, si se demuestra la presencia de una estenosis > 60%. Consideramos que el mayor coste de la evaluación diagnóstica que incluye la TCMD puede ser compensado en parte por la reducción potencial del número de pacientes asintomáticos intervenidos.

CONCLUSIÓN

La TCMD demostró un elevado nivel de sensibilidad y un nivel moderado de especificidad en la detección de hemorragia dentro de la placa carotídea aterosclerótica. Aquellas placas cuya densidad tisular era de más de 31 UH en la TCMD no estuvieron complicadas con hemorragia intraplaca. Es probable que los progresos técnicos de los equipos de TC aumenten la especificidad del método.

BIBLIOGRAFÍA

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Medical Research Council European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235.
3. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
4. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
5. Grønholdt MLM, Nordestgaard BG, Schroeder TV, et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68-73.

6. Serfaty JM, Nonent M, Nighoghossian N, et al. for the CARMEDAS Study Group. Plaque density on CT, a potential marker of ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:118-120.
7. Nandalur KR, Baskur E, Hagspiel KD, et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:295-298.
8. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition—relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:23-30.
9. Carra G, Visona A, Bonanome A, et al. Carotid plaque morphology and cerebrovascular events. *Int Angiol* 2003;22:284-289.
10. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso Study. *Circulation* 2001;103:2171-2175.
11. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 1998;208:649-654.
12. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke* 2006;37:818-823.
13. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
14. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-1178.
15. Rao DS, Goldin JG, Fishbein MC. Determinants of plaque instability in atherosclerotic vascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:285-293.
16. Mofidi R, Crotty TB, McCarthy P, et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg* 2001;88:945-950.
17. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, et al. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* 1983;197:195-203.
18. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* 2004;63:457-460.
19. Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, et al. Multi-slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke* 2004;35:83-85.
20. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35:2306-2312.
21. Moll R, Dinkel HP. Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol* 2001;39:155-162.
22. Ibarra-de Grassa B, Romero-Vidal FJ, Munoz-Martinez V. Usefulness of arteriography with multislice spiral computed tomography in the diagnosis of preocclusive stenosis of the cervical internal carotid artery. *Rev Neurol* 2003;37:632-636.
23. Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, et al. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque:

- correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke* 2002;33:977-981.
24. Estes JM, Quist WC, Lo Gerfo FW, et al. Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1998;39:527-534.
 25. Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, et al. Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:897-901.
 26. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:449-454.
 27. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430-1435.
 28. Depre C, Wijns W, Robert AM, et al. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:694-702.
 29. De Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2366-2372.
 30. McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG, Messina LM, Eslami MH. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004. *J Vasc Surg* 2007;46:1112-1118.
 31. Kragsterman B, Björck M, Lindbäck J, Bergqvist D, Pärsson H on behalf of the Swedish Vascular Registry (Swedvasc). Long-term survival after carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *Stroke* 2006;37:2886-2891.
 32. Šoša T, Ajduk M, Erdelez L, Škopljanc A. Carotid surgery 2004. State of the art, prognosis and perspective. *Acta Clin. Croatica* 2004;43(Suppl. 1):106-117.
 33. Mayo SW, Eldrup-Jorgensen J, Lucas FL, Wennberg DE, Bredenberg CE. Carotid endarterectomy after NASCET and ACAS: a statewide study. *J Vasc Surg* 1998;27:1017-1023.
 34. Long GW, Nuthakki V, Bove PG, et al. Contemporary outcomes for carotid endarterectomy at a large community-based academic health center. *Ann Vasc Surg* 2007;21:321-327.
 35. LaMuraglia GM, Brewster DC, Moncure AC, et al. Carotid endarterectomy at the millennium: what interventional therapy must match. *Ann Surg* 2004;240:535-544.
 36. Mehta RH, Zahn R, Hochadel M, et al. Comparison of in-hospital outcomes of patients with versus without previous carotid endarterectomy undergoing carotid stenting (from the German ALKK CAS Registry). *Am J Cardiol* 2007;99:1288-1293.
 37. Smurawska LT, Bowyer B, Rowed D, Maggisano R, Oh P, Norris JW. Changing practice and costs of carotid endarterectomy in Toronto, Canada. *Stroke* 1998;29:2014-2017.
 38. Karp HR, Flanders WD, Shipp CC, Taylor B, Martin D. Carotid endarterectomy among Medicare beneficiaries: a statewide evaluation of appropriateness and outcome. *Stroke* 1998;29:46-52.
 39. Setacci C, Chisci E, de Donato G, Setacci F, Galzerano G. Carotid artery stenting in a single center: are six years of experience enough to achieve the standard of care? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:655-662.
 40. Rodgers H, Oliver SE, Dobson R, Thomson RG. on behalf of the Northern Regional Carotid Endarterectomy Audit Group. A regional collaborative audit of the practice and outcome of carotid endarterectomy in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:362-369.
 41. Wong JH, Lubkey TB, Suarez-Almazor ME, Findlay JM. Improving the appropriateness of carotid endarterectomy: results of a prospective city-wide audit. *Stroke* 1999;30:12-15.
 42. Cebul RD, Snow RJ, Pine R, Hertzner NR, Norris DG. Indications, outcomes and provider volumes for carotid endarterectomy. *JAMA* 1998;279:1282-1287.
 43. Melissano G, Castellano R, Mazzitelli S, Zoppei G, Chiesa R. Safe and cost-effective approach to carotid surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:164-169.
 44. Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, Cloft HJ. Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:937-944.
 45. Rockman CB, Riles TS, Lamparello PJ, et al. Natural history and management of the asymptomatic, moderately stenotic internal carotid artery. *J Vasc Surg* 1997;25:423-431.
 46. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
 47. CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-1235.
 48. Saba L, Mallarini G. MDCTA of carotid plaque degree of stenosis: evaluation of interobserver agreement. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W41-W46.
 49. Schuknecht B. High-concentration contrast media (HCCM) in CT angiography of the carotid system: impact on therapeutic decision making. *Neuroradiology* 2007;49(Suppl. 1):S15-S26.
 50. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;41:962-972.
 51. Mikkonen RH, Kreula JM, Virkkunen PJ. Reproducibility of Doppler ultrasound measurements. *Acta Radiol* 1996;37:545-550.
 52. Henry-Feugeas M, Alkilic-Genauzeau I, Aymé N, Schouman-Claeys E. Variability of ultrasonography velocity assessment of the carotid arteries. *J Radiol* 2000;81:445-449.
 53. Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss Med. Wkly* 2005;135:635-643.