

## Exploraciones diagnósticas para el *stent* carotídeo

R. Vila-Coll

### Introducción

Los resultados de la angioplastia y *stent* carotídeo (ASC), al igual que los de la mayoría de técnicas endovasculares, dependen en gran manera de un correcto planteamiento de la técnica y de la selección de los materiales idóneos para cada caso. Este planteamiento no es posible sin un adecuado estudio diagnóstico, en el que podamos valorar la ruta de acceso, las características de la lesión y el grado de afectación del lecho distal, en este caso el parénquima cerebral.

Clásicamente la angiografía con sustracción digital por cateterismo de los cuatro troncos se consideraba el principal método para un correcto estudio de los pacientes candidatos a revascularización carotídea; sin embargo, el desarrollo y optimización de exploraciones como el eco-Doppler, la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) han ido reemplazando a la angiografía convencional, cuyo uso se reserva en general para el propio procedimiento terapéutico.

La selección de los pacientes para una ASC dependerá no sólo del grado de estenosis y de que la lesión sea más o menos accesible, sino también de que podamos establecer en qué casos existe un mayor

riesgo de que se produzcan embolismos o complicaciones durante el procedimiento. Existen varias maneras de predecir el 'riesgo' aterotrombótico o 'vulnerabilidad' de la placa de ateroma. El estudio de la composición de la placa o su morfología puede hacerse con eco-Doppler, RM de alta resolución o tomografía por emisión de positrones (PET). La ultrasonografía intravascular con histología virtual también es capaz de analizar con gran sensibilidad la composición de la placa [1], aunque es difícil de proponer como estudio anterior al procedimiento. El registro de señales transitorias de elevada intensidad con Doppler transcraneal detecta de forma directa el paso de material embólico por las arterias cerebrales [2]. Por último, se ha correlacionado la 'vulnerabilidad' de la placa con los niveles en suero de factores inflamatorios, como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), metaloproteasas de matriz (MMP) o la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus).

Revisaremos los diferentes métodos empleados en el estudio de los pacientes candidatos a una ASC y resumiremos las principales características, ventajas e inconvenientes de cada uno.

### Estudio anatómico

#### Eco-Doppler

La asociación de ecografía en modo B con Doppler pulsado permite la valoración directa de las bifurcaciones carotídeas con una elevada fiabilidad en la determinación del grado de estenosis.

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, España.*

*Correspondencia: Dr. Ramón Vila Coll. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). E-mail: rvila@sub.scs.es*

© 2007, ANGIOLOGÍA

Basándose en parámetros hemodinámicos, es decir, en los valores de velocidad sistólica máxima y en cocientes de velocidad entre carótida primitiva e interna, el eco-Doppler consigue una fiabilidad diagnóstica superior al 95% en la determinación de la existencia de estenosis de carótida interna superiores al 70% [3]. Esta fiabilidad es semejante a la de la propia angiografía, si tomamos en consideración la posible variabilidad interobservador en el calibrado de estenosis, y ha permitido que en muchos centros se utilice como único examen para la indicación de cirugía carotídea.

Los criterios diagnósticos establecidos hace más de 20 años por la Universidad de Washington están vigentes todavía, con las correspondientes adaptaciones que cada laboratorio debe realizar a tenor de los estudios de validación [4]. Además, la imagen ecográfica es de gran valor para realizar mediciones de la extensión de la placa y de los calibres arteriales proximal y distal, que serán de gran importancia a la hora de seleccionar el *stent* que debemos implantar.

Clásicamente se ha esgrimido como principal inconveniente del eco-Doppler el hecho de ser 'dependiente del explorador'. Sin embargo, la mejora de la calidad de la imagen ecográfica y la estandarización de la metodología de la exploración, junto con los sistemas de homologación de los laboratorios vasculares, permiten minimizar esta supuesta dependencia del explorador, al menos hasta niveles semejantes a los que conlleva el análisis, manipulación digital e interpretación de las imágenes que requiere la angiografía por resonancia magnética (ARM) o por tomografía computarizada.

El principal inconveniente del eco-Doppler es que no permite valorar el arco aórtico. La tortuosidad de los vasos cervicales se valora bien con eco-Doppler, pero al entrar en el tórax, la información que puede ofrecer es solamente indirecta e insuficiente para un correcto planeamiento de la terapéutica. La importancia otorgada a la configuración del arco en la indicación de la ASC varía mucho según los auto-

res. Es evidente que si nuestra técnica de ASC es por vía transcervical, el tipo de arco no tendrá ninguna importancia, pero cuando el abordaje es por vía femoral y, sobre todo, si debemos llegar a la carótida derecha, una configuración del arco muy angulada con el origen del tronco braquiocefálico muy por debajo del origen de la subclavia izquierda (arco de tipo 3) puede llegar a ser una contraindicación para la ASC, como sucedía en el estudio SAPHIRE [5]. La instrumentación del arco aórtico ha demostrado ser uno de los momentos de mayor riesgo embólico de todo el procedimiento, especialmente si se trata de pacientes octogenarios con importantes lesiones ateromatosas a dicho nivel.

### Angiografía por resonancia magnética

La ARM parte de la detección de diferencias en la energía emitida por los neutrones en movimiento frente a los estacionarios después de aplicar pulsos de energía de radiofrecuencia dentro de un campo magnético. Existen diversas técnicas para obtener una ARM, cada una con su fiabilidad e indicaciones. Es posible visualizar los vasos sanguíneos sin emplear contraste con la técnica *time of flight* (TOF) y con la técnica *phased contrast*; sin embargo, la técnica más empleada es la adquisición de imágenes durante la inyección endovenosa de contraste paramagnético.

La técnica de diferenciar la energía liberada por los *spins* en movimiento frente a los estacionarios se denomina TOF. En una ARM de dos dimensiones en TOF (TOF 2D) se adquieren secciones de 2 a 3 mm de grosor si empleamos aparatos de 1,5 T, y de 0,9 a 1,2 mm si la capacidad del aparato es de 3 T. Si sometemos todo el volumen de un vaso a pulsos de energía, podremos analizar los tres planos del espacio y obtendremos TOF 3D. Los estudios iniciales que compararon la ARM TOF 3D con la angiografía convencional observaron que la ARM tenía tendencia a sobreestimar el grado de estenosis [6,7]. Las posibles causas de esta sobreestimación son diversas. Los grandes gradientes de velocidad y los com-

plejos patrones de flujo en zona de estenosis causan desfase intravóxel, que provoca una pérdida de la intensidad de señal. Además, el algoritmo de proyección de máxima intensidad (MIP) empleado para la reconstrucción 3D puede provocar también que las señales más débiles se pierdan o no se muestren en la imagen, con lo cual zonas de vaso permeable no aparecen en la imagen y se aumenta como artefacto el grado de estenosis. Por otra parte, teniendo en cuenta que las estenosis carotídeas no suelen ser concéntricas, existe también la posibilidad de que, dado que la ARM analiza muchos más planos que la angiografía convencional para componer la imagen, esta supuesta sobreestimación sea de hecho una valoración más completa. Estudios que comparan la angiografía rotacional con la ARM han observado una mejor correlación en la estimación de la estenosis carotídea [8].

A pesar de las buenas prestaciones de la RM sin contraste, los posibles artefactos provocados por el hecho de ser una técnica dependiente del flujo y la práctica imposibilidad de estudiar correctamente el arco aórtico han conducido a que, en la actualidad, la mayoría de estudios de ARM se realice con la administración endovenosa de contraste paramagnético. Con una adecuada secuenciación o con detección automática del contraste es posible adquirir imágenes multiplanares del árbol arterial y reconstrucciones MIP desde el arco aórtico hasta los vasos intracraniales.

Comparada con la angiografía convencional, la ARM con gadolinio ofrece una sensibilidad del 97% y especificidad del 95% para el diagnóstico de estenosis de carótida interna superiores al 70% [9]. Sin embargo, la adquisición de todo el árbol arterial suele requerir mucho tiempo y la administración de varias dosis de contraste; además, el momento de adquisición debe estar muy bien escogido para maximizar la señal en arterias y evitar la contaminación con flujo venoso. Por otra parte, la resolución espacial de las imágenes, que condiciona en gran manera

la potencia diagnóstica de la prueba, viene limitada por el grueso de los cortes, que en las RM de 1,5 T está entre 1,8 y 2 mm. Los nuevos aparatos de 3 T consiguen rebajar este grosor a 0,5 mm, y alcanzan resoluciones muy superiores a la TC o al eco-Doppler [10].

Por último, la RM no permite identificar la presencia de calcificaciones, lo que puede tener importancia a la hora de escoger el tipo de *stent* en cuanto a la necesidad de una mayor fuerza radial; además, las calcificaciones a nivel del arco pueden orientar sobre la existencia de lesiones arterioesclerosas, que, al atravesarlas con el catéter, puedan ser embolígenas.

### **Angiografía por tomografía helicoidal computarizada (angioTC)**

El progresivo aumento en el número de coronas de los aparatos de TC permite obtener secciones cada vez más finas de la zona de estudio, lo que, junto con una óptima secuenciación del contraste, bien sea por detección automática del mismo o mediante un test de tiempo de circulación previo, nos ofrece la posibilidad de reconstruir imágenes precisas del árbol arterial. Se trata, como en la ARM, de una valoración multiplanar, que permite reconstrucciones en tres dimensiones y que, a diferencia de la angiografía convencional, permite estudiar también la pared del vaso y las estructuras adyacentes. Así pues, con angioTC es posible valorar la calcificación de la placa y el tamaño real de la arteria, informaciones que, como ya hemos comentado, son de gran interés a la hora de planear la ASC.

La adquisición de imágenes es rápida, y es posible estudiar desde el arco aórtico hasta la base de cráneo con una sola inyección. Requiere, sin embargo, un posprocesado de las imágenes que puede suponer de 10 a 15 minutos por sector estudiado. Para conseguir una medición exacta, la valoración del grado de estenosis de la carótida interna debe realizarse en imágenes biplanares oblicuas, con un plano estrictamente perpendicular al eje de la arteria, lo cual no

siempre es fácil ni posible. Si empleamos las reconstrucciones, podemos incurrir en sobreestimaciones por el mismo fenómeno, debido a la intensidad del contraste (MIP), que ya comentamos en la ARM. Además, la presencia de calcificaciones intensas puede impedir una correcta visualización de la luz y, por lo tanto, imposibilitar la medición del grado de estenosis. Estas particularidades hacen que la sensibilidad de la angioTC frente a la angiografía convencional para el diagnóstico de estenosis de carótida interna superiores al 70% varíe desde el 74 al 100% según los diferentes estudios, mientras que la especificidad se sitúa siempre por encima del 98% [9,11].

La angioTC, al partir de secciones de 1 mm de grueso, ofrece mejor resolución espacial que la RM de 1,5 T, y gracias a ello es capaz de valorar las irregularidades de la pared arterial o las ulceraciones de la placa arterioesclerosa con mayor precisión que la angiografía convencional o la ARM [11].

## Valoración de la vulnerabilidad de la placa

### Estudio de la morfología de la placa

El método más utilizado en la actualidad para valorar la morfología de la placa de ateroma es el análisis de la imagen ecográfica en modo B de alta resolución, también llamada 'caracterización'. La clasificación definida por Gray-Weale [12] es la más comúnmente utilizada, aunque resulta relativamente vaga y comporta una elevada variabilidad entre exploradores. Se clasifican las placas en cuatro tipos: tipo I, predominantemente ecolucente; tipo II, principalmente ecolucente, pero con áreas ecogénicas; tipo III, principalmente ecogénica, pero con áreas ecolucen-tes; y tipo IV, uniformemente ecogénica. Existe un quinto tipo reservado para aquellas placas mal visualizadas o muy calcificadas. Utilizando esta clasificación se ha conseguido establecer que los pacientes sintomáticos tienen una mayor prevalencia de placas tipo I y II, mientras que los asintomáticos la tienen de los

tipos III y IV [13,14]. Sin embargo, el área gris en la que quedan los casos con mala visualización y aquellos con placas difíciles de clasificar entre el tipo II y el III es todavía muy grande y, lo que es peor, puede variar considerablemente de un centro a otro.

La 'caracterización' de la placa mediante ecografía se ha comparado también con el análisis anatómopatológico de la misma, tras endarterectomía. Gray-Weale, en su estudio inicial sobre 244 piezas [12], determinó que el 80% de las placas con aspecto macroscópico de hemorragia intraplaca había sido clasificado como tipo I o II; Feeley et al [15], utilizando la misma clasificación, hallaron que el eco-Doppler tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 67% en la determinación de placas 'blandas' o *soft*. Sin embargo, el tejido blando que compone una placa de ateroma no sólo es hemorragia intraplaca, y resulta difícil correlacionarlo con la clínica [16]. En un estudio europeo en el que participamos [17], se demostró una relación inversamente proporcional entre la ecogenicidad de la placa y el tejido blando. El problema es que este 'tejido blando' puede estar constituido por materiales muy distintos, como, por ejemplo, la hemorragia o los depósitos de colesterol o fibrina, e incluso los agregados de células espumosas o inflamatorias. Cada uno de estos constituyentes tiene una significación patógena diferente, que va desde la consideración de placa estable o incipiente (depósitos de colesterol) hasta la placa con elevado riesgo embolígeno (hemorragia). De todos modos se consiguió relacionar la presencia de material blando con la existencia de síntomas recientes, aunque no con el hecho de que el paciente fuera sintomático o asintomático. Estudios posteriores han relacionado estrechamente la hipoecogenicidad de las placas carotídeas con los niveles de triglicéridos en sangre y con un elevado contenido relativo de lípidos en la placa [18,19]. Sin embargo, el principal problema de la 'caracterización' de la placa es que la clasificación mediante ecografía está sujeta a una gran variabilidad interobservador [20,21], y que

existe una amplia zona gris o intermedia entre las placas claramente patógenas (tipo I, totalmente hipoecogénicas) y las claramente estables (tipo IV, totalmente ecogénicas).

Para estandarizar la medición de la ecogenicidad de la placa y poder aplicarla a un gran número de pacientes se ha propuesto el análisis digitalizado de la misma a partir de una imagen ecográfica 'normalizada'. Para ello, la imagen en modo B, almacenada preferiblemente en formato digital, se analiza con la ayuda de un programa de tratamiento de imagen. Tras realizar un proceso de equilibrado de grises o 'normalización', se determina, entre otros parámetros, la mediana de escala de grises (GSM). Diversos estudios han conseguido correlacionar el valor de la GSM con la presencia de lípidos o hemorragia intraplaca [22], o con la existencia de infarto cerebral [23]. El objetivo principal es determinar la capacidad predictiva del valor de la GSM con relación a la aparición de clínica neurológica, es decir, poder tener una cifra que nos cuantifique o determine cuáles son las placas en riesgo y cuáles son estables. En lo que se refiere a la valoración del potencial embólico de la placa de ateroma antes de realizar una ASC, el estudio ICAROS [24] llegó a conclusiones muy claras. Los pacientes cuyas placas de ateroma tenían una GSM inferior o igual a 25 tuvieron una incidencia de eventos neurológicos del 12,9%, mientras que en aquéllos con una GSM superior a 25 los eventos fueron del 3%, lo que es una diferencia significativa estadísticamente ( $p = 0,002$ ). La GSM, junto con el grado de estenosis, fueron los únicos predictores independientes de ictus en el estudio multivariante. Además, esta mayor incidencia de eventos en los pacientes con una GSM  $< 25$  no se evitó con la utilización de sistemas de protección o filtros distales, mientras que sí que se redujeron los eventos en el grupo con una GSM  $> 25$ .

Sin embargo, los contundentes resultados del estudio ICAROS no han podido ser reproducidos por otros autores [25]. Lo cierto es que, si bien es verdad

que, en teoría, las placas más blandas son las que más fácilmente pueden embolizar, y que este material blando se correlaciona con material hipoecogénico, es difícil establecer valores de corte tan nítidos. De una parte, existe un gran número de placas con extensa sombra acústica producida por calcificaciones que no permite una correcta medición de la GSM y, de otra, se hace difícil entender cómo han podido llegar a tanta precisión en las medidas partiendo de imágenes obtenidas de registros en vídeo de las ecografías, con la importante pérdida de información que se produce al pasar del sistema digital del ecógrafo al analógico de la cinta de vídeo. A pesar de esto, el análisis de la composición ecográfica de la placa es un campo prometedor que está solamente empezando, y es evidente que, aunque es importante saber identificar las placas globalmente 'blandas', basta con que la zona que está en contacto con la luz lo sea para que pueda embolizar al pasar la guía. La GSM valora la placa en su totalidad, y es evidente que, además de la composición 'global', también nos interesa conocer cuál es la distribución de estos componentes y en qué zona de la placa se ubican. El análisis de la distribución de píxeles propuesto por Lal et al [26] puede ser un buen método para estudiar automáticamente la distribución y composición de las placas de ateroma. De todas maneras, falta tiempo para que estos sistemas estén implementados en los ecógrafos y puedan ser de uso clínico diario; mientras tanto, deberemos seguir con la valoración subjetiva y considerar las placas claramente hipoecogénicas (tipo 1 de Grey-Weale, GSM  $< 25$ ) como más peligrosas para ASC. El resto, que es la gran mayoría, quedará sin clasificar.

Si bien el eco-Doppler es el método más asequible y empleado para el estudio de la morfología de la placa, el aumento de la resolución de la RM y la TC hace que ya sea posible emplearlas para estudiar la composición de la placa de ateroma. La RM de 3 T con empleo de *coils* carotídeos de superficie de 16 a 32 canales permite alcanzar resoluciones inframili-

métricas con una *ratio* de señal/ruido suficientemente elevada como para permitir valorar los componentes de la placa. Igualmente, la TC helicoidal también puede alcanzar resoluciones inferiores al milímetro y, por lo tanto, ser útil para analizar la composición de las placas de ateroma. Sin embargo, son pocos los centros que disponen de RM o TC con tanta resolución y, por ello, los estudios morfológicos de la placa con estos métodos se consideran todavía experimentales, aunque con el tiempo llegarán a ser habituales.

### Estudio funcional de la placa

Los diferentes métodos de estudio anatómico (eco-Doppler, RM, TC) ofrecen hoy en día una excelente resolución de imagen, pero no permiten valorar el estado metabólico de las lesiones, su contenido en células inflamatorias y su potencial riesgo de rotura.

Durante las últimas décadas, la medicina nuclear ha ensayado diversos radioisótopos para intentar valorar la arterioesclerosis. Sin embargo, la mayoría de marcadores tiene el inconveniente de un aclaramiento sanguíneo muy lento, que obliga a lecturas a más de 48 h y escasa afinidad para la placa. Se han estudiado lipoproteínas marcadas con tecnecio-99m en un intento de identificar las placas con mayor captación de lípidos y, por lo tanto, mayor actividad. Otros marcadores empleados son plaquetas marcadas con In-111, fragmentos de fibrina marcados con In-123 o tecnecio-99, o IgG humana policlonal marcada con In-111. Todos se han empleado en modelos experimentales, pero ninguno ha demostrado ser de verdadera utilidad clínica.

La PET con F-18-fluorodesoxiglucosa (FDG) se empezó a usar en la valoración de pacientes con cáncer gracias a su capacidad de identificar células metabólicamente activas; sin embargo, la FDG no es un marcador específico y se ha empleado también para identificar zonas de infección o inflamación. Estudios experimentales en conejos con lesiones arteriales han demostrado que la incorporación de FDG en las lesiones arterioesclerosas se corresponde con la

proliferación intimal y, además, se correlaciona con la densidad de macrófagos, células musculares lisas y linfocitos en las lesiones [27]. Estos hallazgos sugieren que un aumento de la adquisición de FDG representa un posible indicador de la presencia de placas vulnerables. Los estudios clínicos iniciales con FDG-PET en arterioesclerosis carotídea han demostrado un aumento de la captación en las estenosis sintomáticas [28,29]. El principal inconveniente de la PET es su incapacidad para localizar con precisión el punto de captación del trazador; por ello se asocia habitualmente a TC. La asociación de PET/TC permite identificar puntos de interés de la pared arterial y estudiar la captación de FDG en ellos. Las zonas arteriales con actividad inflamatoria serán aquellas que capten el trazador, mientras que placas crónicas o 'inactivas' no serán positivas para la FDG [30]. Así pues, el empleo de FDG PET/TC permite determinar la existencia de placas metabólicamente activas o más vulnerables a sufrir complicaciones y presentar síntomas.

### Estudio de marcadores inflamatorios

No es el objetivo de esta revisión detallar los numerosos marcadores séricos de actividad de la arterioesclerosis. Sin embargo, una de las posibles maneras de estudiar qué lesiones carotídeas pueden suponer un mayor riesgo embólico es intentar establecer qué pacientes tienen una placa más vulnerable.

El endotelio vascular no expresa normalmente señales inflamatorias (moléculas de adhesión); sin embargo, cuando está 'disfuncionante' con placas arterioesclerosas, y especialmente cuando son sintomáticas, existe un aumento de la expresión de moléculas de adhesión intercelular como ICAM-1 [31].

Las MMP juegan un importante papel en la estabilidad de la placa. Se han demostrado niveles significativamente elevados de MMP 12 en placas carotídeas con ruptura de la cubierta [32].

La PCRus es un marcador de riesgo cardiovascular bien establecido. No se ha determinado aún que

sea un marcador del riesgo de ictus, pero sí que se ha podido establecer que, en los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea, la PRCus disminuye después de la intervención [33]. No se ha estudiado si el *stent* carotídeo produce también esta disminución de la PCRus.

## Conclusión

La indicación de una ASC requiere estudios anatómicos que nos permitan prever las posibles dificultades en el acceso y 'negociado' de la lesión. La angioTC es una buena opción para el estudio no invasi-

vo del arco aórtico, la adquisición de imágenes es rápida y con un único bolo de contraste podremos elaborar una reconstrucción en tres dimensiones que nos identifique los pacientes con arco difícil. El eco-Doppler es un método de alta resolución y fiabilidad demostrada para el calibrado de la estenosis carotídea y el estudio de la morfología de la placa, y con él podremos identificar los casos en los que podemos tener mayores dificultades de progresión de la guía y aquéllos en los que es de esperar un mayor riesgo embólico. Los estudios de marcadores inflamatorios y de actividad de la placa pueden ser un complemento útil a la hora de indicar la reparación de estenosis en pacientes sin sintomatología.

## Bibliografía

1. Kawano T, Honye J, Takayama T, Yokoyama SI, Chiku M, Ando H, et al. Compositional analysis of angioscopic yellow plaques with intravascular ultrasound radiofrequency data. *Int J Cardiol* 2007; Apr 20. [Epub ahead of print].
2. Ackerstaff RG, Suttrop MJ, Van den Berg JC, Overtom TT, Vos JA, Bal ET, et al. Antonius carotid endarterectomy, angioplasty, and stenting study group. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2005; 41: 618-24.
3. Moneta GL, Edwards JM, Papanicolaou G, Hatsukami T, Taylor LM Jr, Strandness DE Jr, et al. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis. *J Vasc Surg* 1995; 21: 989-94.
4. Taylor DC, Strandness DE Jr. Carotid artery duplex scanning. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 635-44.
5. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
6. Patel MR, Kuntz KM, Klufaz RA. Preoperative assessment of the carotid bifurcation: can magnetic resonance and duplex ultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke* 1995; 26: 1753-8.
7. Lutsgarten JH, Solomon RA, Quest DO, Khanjdi AG, Mohr JP. Carotid endarterectomy after non-invasive evaluation by duplex ultrasonography and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1994; 34: 612-8.
8. Elgersma OEH, Wüst FJ, Van der Graaf Y, Eikelboom BC, Mali WPTM. Multidirectional depiction of internal carotid arterial stenosis: three-dimensional time-of-flight MR angiography vs rotational and conventional subtraction angiography. *Radiology* 2000; 216: 511-6.
9. Álvarez-Linera J, Benito-León J, Escribano J, Campollo J, Gesto R. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compares with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1012-9.
10. DeMarco JK, Huston J III, Nash AK. Extracranial carotid MR imaging at 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14: 109-21.
11. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, et al. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium enhanced MR and conventional angiography. *Radiology* 2001; 220: 179-85.
12. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-81.
13. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A. Characterisation of symptomatic and asymptomatic plaques using high resolution real time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80: 1274-7.
14. AbuRahma AF, Kyer PD III, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque haemorrhage: clinical implications. *Surgery* 1998; 124: 721-8.
15. Feeley TM, Leen EJ, Colgan MP, Shanik GD. Histologic characterisation of carotid artery plaque. *J Vasc Surg* 1991; 13: 719-24.
16. Cave EM, Pugh ND, Wilson RJ, Sissons GR, Woodcock JP. Carotid artery duplex scanning: does plaque echogenicity correlate with patients symptoms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 77-81.
17. 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.
18. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke* 1996; 27: 2166-72.
19. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998; 97: 34-40.
20. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso Study. *Stroke* 1997; 28: 2201-7.
21. De Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V. Reproducibility in ultrasonic characterisation of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 273-7.
22. El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 414-6.
23. Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Piglionica MR, Ferrari SA. Carotid plaque characterisation using digital image processing and its potential in future studies of carotid endarterectomy and angioplasty. *J Endovasc Surg* 1998; 5: 240-6.
24. Biasi GM, Froio A, Dietrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini PM, et al. Carotid plaque ecolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004; 110: 756-62.
25. Reiter M, Bucek RA, Effenbreguer I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, et al. Plaque ecolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006; 37: 2378-80.
26. Lal BK, Hobson RW II, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1210-7.
27. Tawakol A, Migrino RQ, Hoffman U, Abbata S, Houser S, Gewirtz H. Noninvasive in-vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 294-301.
28. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N. Imaging atherosclerotic plaques inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708-11.
29. Arauz A, Hoyos L, Zenteno M, Mendoza R, Alexanderson E. Carotid plaque inflammation detected by (18)F-fluorodesoxyglucose-positron emission tomography pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; Apr 4. [E-pub ahead of print].
30. Ben-Haim S, Israel O. PET/CT for atherosclerotic plaque imaging. *Q J Nucl Mol Imaging* 2006; 50: 53-60.
31. DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intracellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29: 1405-10.
32. Morgan AR, Rerkasem K, Gallagher PJ, Zhang B, Morris GE, Calder PC, et al. Differences in matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 12 transcript levels among carotid atherosclerotic plaques with different histopathological characteristics. *Stroke* 2004; 35: 1310-5.
33. Dosa E, Rugonfalvi-Kiss S, Prohaszka Z, Szabo A, Karadi I, Selmei L, et al. Marked decrease in levels of two inflammatory markers, hs C-reactive protein and fibrinogen in patients with severe atherosclerosis after eversion carotid endarterectomy. *Inflamm Res* 2004; 53: 631-5.