

Gdański Uniwersytet Medyczny

Arkadiusz Szarmach

**Ocena zmian parametrów perfuzji tkanek mózgu w  
wielorzędowej tomografii komputerowej u pacjentów poddanych  
zabiegowi stentowania tętnic szyjnych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
Promotor: Prof. dr hab. med. Michał Studniarek

**Gdańsk 2011**

*Słowa wdzięczności kieruję do mojego promotora, prof. dr hab. med. Michała Studniarka za życzliwość, merytoryczną opiekę i cierpliwość.*

*Wyrażam również wdzięczność dr med. Grzegorzowi Halenie za współpracę oraz udostępnienie dokumentacji.*

*Dziękuję dr med. Mirosławie Dubaniewicz-Wybieralskiej i dr med. Edycie Szurowskiej za przekazaną wiedzę, serdeczność i poświęcony czas.*

*Dziękuję również pracownikom Biblioteki Głównie GUMed za nieocenioną pomoc i życzliwość.*

*Szczególne podziękowania składam rodzinie, przyjaciołom i współpracownikom za ich wsparcie, cierpliwość i troskę.*

*Auror*

<b>1.</b>	<b>WSTĘP</b> .....	4
1.1	Wprowadzenie .....	4
1.2	Anatomia krążenia mózgowego .....	5
1.2.1	Tętnice domózgowe .....	5
1.2.2	Koło tętnicze mózgu.....	6
1.3	Patofizjologia krążenia mózgowego.....	7
1.4	Epidemiologia chorób naczyń domózgowych.....	10
1.5	Model jednonaczyniowy izolowanego zwężenia tętnicy domózgowej .....	12
1.6	Metody diagnostyczne .....	15
1.6.1	Metody oceny ukrwienia mózgu .....	15
1.6.1.1	Tomografia Komputerowa .....	15
1.6.1.2	Perfuzja Tomografii Komputerowej .....	17
1.6.1.3	Rezonans Magnetyczny .....	18
1.6.1.4	Dyfuzja Rezonansu Magnetycznego .....	20
1.6.1.5	Obrazowanie Tensora Dyfuzji .....	22
1.6.1.6	Perfuzja Rezonansu Magnetycznego .....	23
1.6.1.7	Spektroskopia Pojedynczego Fotonu .....	25
1.6.1.8	Pozytronowa Tomografia Emisyjna .....	26
1.6.1.9	Łączna ocena metod radioizotopowych w perfuzji mózgu .....	28
1.6.2	Metody oceny przepływu w naczyniach domózgowych .....	29
1.6.2.1	Badanie dopplerowskie .....	29
1.6.2.2	Angiografia Tomografii Komputerowej .....	32
1.6.2.3	Angiografia Rezonansu Magnetycznego .....	34
1.6.2.4	Cyfrowa Angiografia Subtrakcyjna .....	36
1.7	Metody leczenia chorób naczyń krwionośnych .....	39
1.8	Stentowanie pojedynczego naczynia, jako metoda zwiększająca dopływ krwi do mózgu .....	40
<b>2.</b>	<b>CEL PRACY</b> .....	45
<b>3.</b>	<b>MATERIAŁ</b> .....	46
<b>4.</b>	<b>METODY</b> .....	50
4.1	Przygotowanie do badania .....	50
4.2	Technika badania .....	50
4.3	Analiza obrazów perfuzyjnych TK .....	52
4.4	Analizy statystyczne .....	52

<b>5. WYNIKI</b> .....	55
5.1 Wyniki perfuzji 8 cm .....	55
5.2 Wyniki perfuzji 4 cm .....	62
5.3 Ocena porównawcza perfuzji 8 cm i perfuzji 4 cm .....	70
<b>6. OMÓWIENIE</b> .....	73
6.1 Omówienie materiału.....	74
6.2 Omówienie metodyki .....	76
6.3 Analiza wyników .....	79
<b>7. WNIOSKI</b> .....	83
<b>8. PIŚMIENICTWO</b> .....	84
<b>9. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	94
<b>10. SPIS WYKRESÓW</b> .....	96
<b>11. SPIS RYCIN</b> .....	97
<b>12. SPIS TABEL</b> .....	98
<b>13. STRESZCZENIE</b> .....	99

## 1. WSTĘP

### 1.1 WPROWADZENIE

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa rośnie odsetek osób, u których występują schorzenia neurologiczne o podłożu naczyniowym poczynając od łagodnie przebiegających deficytów w krążeniu mózgowym takich jak przemijające ataki niedokrwienne (TIA), kończąc na najgroźniejszym powikłaniu, jakim jest udar mózgu [1,2,3,4,5,8,9].

Szacuje się, że naczyniopochodne schorzenia neurologiczne na świecie są trzecią po chorobach serca i nowotworach złośliwych przyczyną śmiertelności, a jednocześnie najważniejszą przyczyną przewlekłego inwalidztwa [5,105,108].

W 1980 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podała definicję, według której udarem określono ogniskowe lub globalne zaburzenia czynności mózgu, o nagłym początku, utrzymujące się ponad dobę.

Wynika z niej, iż do tej grupy schorzeń zaliczyć należy ostre niedokrwienie tkanek mózgu, ale także ostry krwotok śródczaszkowy, na przykład w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego czy też śródmózgowego.

Definicja ta nie obejmuje zaburzeń o charakterze przemijających ataków niedokrwienych (TIA- *transient ischemic attack*).

Wieloletnie zaburzenia przepływu krwi, będące efektem zwężenia tętnic szyjnych mogą prowadzić do upośledzonej autoregulacji w zakresie naczyń mózgowych skutkującej pojawieniem się uporczywych objawów neurologicznych.

Ponadto u chorych z tą patologią występuje znacznie wyższe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu [6,7,8,9].

Szacuje się, że przyczyną 20% udarów niedokrwienych mózgu jest materiał zatorowy pochodzący z blaszek miażdżycowych umiejscowionych obrębie tętnic szyjnych [10,13,14].

Poszerzenie zwężonego domózgowego naczynia krwionośnego u chorych z długotrwałą stenozą w jego obrębie może prowadzić do złagodzenia lub nawet całkowitego ustąpienia objawów neurologicznych, ale co ważniejsze, zmniejsza bezwzględne ryzyko wystąpienia ostrego udaru niedokrwienego [6,10,12,92,93,94,95,96].

Stale zwiększająca się liczba zabiegów udrażniania tętnic szyjnych wymaga precyzyjnej kwalifikacji chorych poddanych temu sposobowi terapii, ale także oceny krążenia mózgowego oraz ukrwienia tkanek mózgu po wykonanym leczeniu [21,22].

Takie możliwości daje perfuzja TK. Technika ta nie tylko umożliwia obiektywną ocenę zmian hemodynamicznych w zakresie mózgowia, ale również pozwala wyodrębnić grupę chorych, u których poprawa napływu domózgowego nie będzie skutkowałą wycofaniem się objawów neurologicznych. Co więcej, może prowadzić do wystąpienia niekorzystnych efektów takiego leczenia pod postacią wystąpienia objawów zespołu hiperperfuzji (*Cerebral Hyperperfusion Syndrome -CHS*) [15,16,17,18,19,20,30].

## **1.2 ANATOMIA**

Tkanki mózgu stanowią jedynie 2% ciężaru ciała, ale przez narząd ten przepływa aż 15% -20% krążącej krwi (25,26).

Jak z powyższego wynika, mózg jest narządem o najintensywniejszej przemianie materii, stąd konieczność jego sprawnego unaczynienia.

### **1.2.1. TĘTNICE DOMÓZGOWE**

Zaopatrzenie mózgu przez krew pochodzi od dwu parzystych tętnic: tętnice szyjne wewnętrzne dostarczające aż 80% krwi oraz tętnice kręgowe odpowiadające za 20% ukrwienia mózgowia [26].

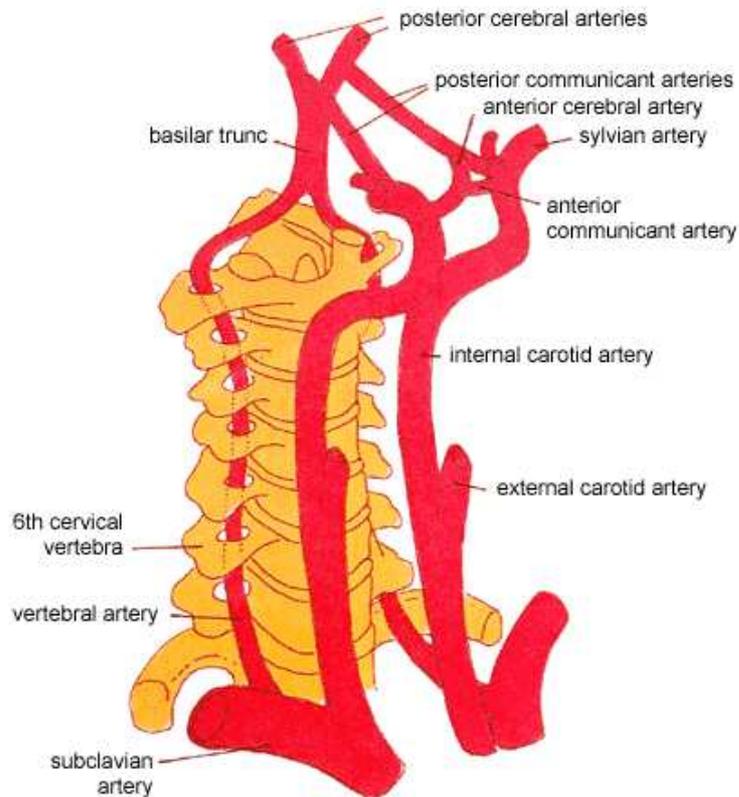
W przebiegu tętnicy szyjnej wewnętrznej można wydzielić cztery części: szyjną, skalistą, jamistą i mózgową- dwa ostatnie odcinki z języku neuroradiologicznym określane są mianem syfonu tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Gałęzie końcowe tętnicy szyjnej wewnętrznej to: tętnica przednia mózgu, tętnica środkowa mózgu, tętnica oczna oraz tętnica naczyniówkowa przednia.

W obrębie tętnicy kręgowej wyróżnia się trzy odcinki: część przedkręgową, część szyjną oraz część wewnątrzczaszkową.

W odcinku wewnątrzczaszkowym głównymi odgałęzieniami tętnicy kręgowej są: gałęzie oponowe, tętnica rdzeniowa przednia oraz tętnica tylna dolna mózdzku.

Na brzegu dolnym mostu obie tętnice kręgowie zespalają się tworząc tętnicę podstawną mózgu, która przy brzegu górnym mostu dzieli się na dwie tętnice tylne mózgu [25,27].



Ryc. 1 Schemat przebiegu naczyń tętniczych łuku aorty (wg. Nattera)

### 1.2.2. KOŁO TĘTNICZE MÓZGU

Koło tętnicze mózgu (*koło Willisa*) jest pierścieniem naczyń krwionośnych zlokalizowanym na podstawie mózgu, otaczającym skrzyżowanie nerwów wzrokowych, guz popielaty i dół między konarowy.

Z przodu tworzą go parzyste tętnice przednie mózgu złączone ze sobą za pośrednictwem tętnicy łączącej przedniej.

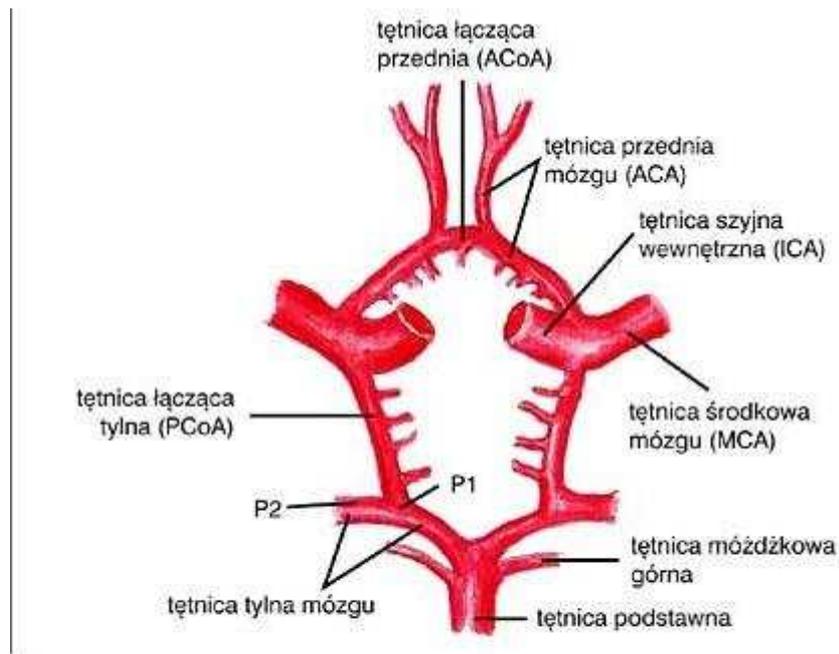
Z tyłu składową koła Willisa są parzyste tętnice tylne mózgu.

Natomiast po bokach pierścień naczyniowy tworzą tętnice szyjne wewnętrzne oraz tętnice łączące tylne [25,27].

Dzięki obecności koła tętniczego mózgu możliwy jest równomierny dopływ krwi do struktur mózgowych, a w razie potrzeby wytworzenie sprawnego krążenia obocznego.

Anatomia koła Willisa jest bardzo zmienna. U 97% populacji występują wszystkie naczynia tętnicze, ale jedynie u 20% ludzi spotkać można typowy układ naczyń tętniczych tak jak przedstawił to Thomas Willis w swojej pracy opublikowanej w 1664 roku.

U większości przedstawicieli naszego gatunku występują jednak różne warianty anatomiczne, takie jak na przykład wąskie (hipoplastyczne) lub niedrożne tętnice łączące czy też przetrwałe tętnicę pierwotne [25,27].



Ryc. 2 Schemat koła tętniczego mózgu- koło Willisa (wg. *Nattera*)

### 1.3 PATOFIZJOLOGIA KRĄŻENIA MÓZGOWEGO

Tkanki mózgu są bardzo wrażliwe nawet na najmniejsze wahania w przepływie krwi. Wiąże się to z niemożnością neuronów do przemiany beztlenowej [23,24].

Całkowite ustanie dopływu krwi do mózgu powoduje utratę świadomości już po 10 sekundach.

W warunkach fizjologii prawidłowy przepływ krwi przez mózg wynosi około 50-55 ml/100 g tkanki mózgowej/min. Wynika z tego, że przez mózg o średniej masie 1,5 kg

przepływa około 750 ml krwi/min co stanowi 15-20% pojemności minutowej serca, a sam mózg zużywa aż 20% przyswajalnego przez cały organizm tlenu [24,25,26,27].

Całkowity mózgowy przepływ krwi zależy od wielu czynników. Do najważniejszych należą:

- ciśnienie tętnicze i żyłne,
- ciśnienie śródczaszkowe,
- lepkość krwi,
- napięcie ścian tętniczek mózgowych,
- ciśnienie perfuzyjne,

Na średnicę naczyń wewnątrzmożgowych wpływ mają:

- stężenie jonów potasu w płynie zewnątrzkomórkowym,
- pH,
- preżność tlenu i dwutlenku węgla

Podobnie jak w innych narządach człowieka, tak i w mózgu występuje regionalna autoregulacja, która pozwala utrzymać optymalny przepływ krwi w szerokim zakresie wahań ciśnienia skurczowego krwi (od 65 mmHg do 140 mmHg).

Płynna autoregulacja mózgowia jest niezmiernie złożonym procesem zależnym od wielu czynników. Najważniejsze z nich to:

- ogólnoustrojowe ciśnienie krwi,
- neurogena regulacja średnicy naczyń mózgowych zależna od ciśnienia tętniczego,
- regulacja szybkości przepływu krwi zależna od miejscowych wartości wskaźnika pH,
- efektu kwasowości Bayliss (zwiększenie siły ssącej krążenia obocznego na skutek poszerzania obwodowych tętnic wewnątrzmożgowych jako następstwo spadku pH).

W sytuacji, gdy wyżej wymienione mechanizmy autoregulacji nie wystarczają do utrzymania prawidłowego zaopatrzenia mózgowia w krew, pobudzone zostają baroreceptory zlokalizowane w obrębie tętnic szyjnych [25,26].

W momencie gwałtownego spadku przepływu mózgowego poniżej wartości krytycznych dochodzi do wystąpienia deficytu energetycznego w zakresie tkanek mózgu skutkującego powstawaniem udaru niedokrwienego [26].

Gromadzenie mleczanów w obszarze niedokrwienia powoduje obniżenie pH (kwasica), a wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla działa relaksacyjnie na mięśniówkę ścian wewnątrzmożgowych naczyń tętniczych, co prowadzi do zwiększenia napływu i zalegania krwi w obszarze udaru (zjawisko luksusowego przepływu- *ang.: luxury perfusion*).

Jednocześnie, wraz z pogłębiającym się upośledzeniem autoregulacji oraz poszerzaniem naczyń krwionośnych wokół miejsca udaru dochodzi do wystąpienia zespołu podkradania, który dodatkowo pogłębia deficyt ukrwienia w obszarze martwicy [23,24,26,37,40].

Ocenia się, że we wczesnym etapie ostrego niedokrwienia mózgu przepływ krwi w zakresie miejsca udaru spada poniżej 6 ml/100g/min.

W sąsiadujących z zawałem tkankach mózgu przepływ krwi jest nieco lepszy- zawiera się pomiędzy 7 a 20 ml/100 g/min, obszar ten nosi nazwę penumbry.

Tkanka mózgowa w tej lokalizacji charakteryzuje się przepływami krwi między 20-40 % wartości prawidłowych, posiada również zachowaną autoregulację [37,38,39,40,41,42,43].

Przy szybkim i odpowiednio dobranym leczeniu w strefie penumbry nie dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia tkanki mózgowej, przez co obszar dokonanego udaru niedokrwienego zostaje ograniczony jedynie do pierwotnego ogniska martwicy.

Wraz ze starzeniem się organizmu stopniowemu upośledzeniu ulega krążenie mózgowe. Uważa się, że nawet u zdrowych ludzi po 50 tym roku życia, bez klinicznych występujących dolegliwości, przepływ mózgowy ulega pogorszeniu właśnie w mechanizmie upośledzenia autoregulacji [28,29].

Sytuacja ta pogarsza się dodatkowo wraz z progresją zmian miażdżycowych w zakresie tętnic szyjnych, przez co układ naczyniowy mózgu staje się bardziej wrażliwy na ortostatyczne spadki ciśnienia, podciśnienie farmakologiczne czy też zaburzenia w krążeniu ogólnoustrojowym.

Według niektórych badaczy u starszego chorego obarczonego dodatkowo obecnością blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych nawet przejściowy spadek ciśnienia tętniczego krwi poniżej 50 mmHg ogranicza przepływ mózgowy do 20 ml/100 g/min, co może skutkować (przy prawidłowej drożności naczyń krwionośnych) wystąpieniem hemodynamicznego udaru niedokrwienego (tzw. udar „obszaru ostatniej łąki”) [28].

Wieloletnie utrudnienie domózgowego napływu krwi będące efektem stenozy w obrębie tętnic szyjnych może nieodwracalnie upośledzić autoregulację krążenia mózgowego. Prawdopodobnie odbywa się to na podłożu długotrwałego, maksymalnego poszerzenia arterioli, które tracą naturalną zdolność do obkurczania, a po wykonanym zabiegu naprawczym nie powracają już do prawidłowej szerokości [10,11,12,13,21].

W tej grupie chorych udroźnienie zwężonego naczynia domózgowego może prowadzić do wystąpienia zespołu hiperperfuzji (*cerebral hyperperfusion syndrome- CHS*) [15,17,18,30,31,33,34,35,36].

Zespół hiperperfuzji (CHS) jest następstwem gwałtownego zwiększenia przepływu krwi (na przykład po implantacji stentu wewnątrznaczyniowego czy też endarterectomii) w stosunku do fizjologicznych potrzeb mózgu lub też, gdy wzrost domózgowego napływu krwi wzrasta o 100% i więcej w porównaniu do przepływu mierzonego przed udroźnieniem naczynia.

Im dłuższy jest czas trwania stenozy i im większy jest jej stopień tym prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu hiperperfuzji wzrasta [15,30,31,33,34,35].

Najpoważniejszym skutkiem zespołu hiperperfuzji jest wystąpienie krwawienia śródczaszkowego, ze śmiertelnością sięgającą nawet 40% [32,33,35].

#### **1.4. EPIDEMIOLOGIA CHORÓB NACZYŃ DOMÓZGOWYCH**

Najczęstszą (90%) nabytą przyczyną zwężenia w obrębie tętnic domózgowych w ich odcinku zewnątrzczaszkowych są zmiany miażdżycowe.

Częstość występowania tego schorzenia rośnie wraz z wiekiem. Po 60 r. ż. dotyczy ona 0,5% populacji, a po 80 r.ż. występuje u 10% społeczeństwa [2,7,9,117].

Błazki miażdżycowe, a następnie ich narastanie i stopniowe zwężenie światła tętnicy, stanowią późne objawy choroby, która rozpoczyna się od małych zmian w wewnętrznych warstwach ściany tętnicy- w kompleksie błony wewnętrznej oraz środkowej (*intima-media complex- IMC*).

Miażdżycyca w zewnątrzczaszkowych odcinkach tętnic szyjnych najczęściej zlokalizowana jest w opuszce tętnicy szyjnej wewnętrznej (75%) rzadziej w odejściu tętnicy podobojczykowej (15%).

W miarę progresji choroby błazki miażdżycowe pojawiają się w dalszym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej. Z czasem dochodzi również do zajęcia tętnicy szyjnej zewnętrznej.

W obrębie tętnic kręgowych miażdżycza najczęściej dotyczy ich odcinków proksymalnych.

Kolejną nabytą przyczyną zwężenia w zakresie tętnic domózgowych jest rozwarstwienie ściany naczynia.

Patologia ta częściej występuje u ludzi młodych lub w średnim wieku i stanowi przyczynę 15-20% udarów mózgu w tej grupie wiekowej.

Rocznie częstość rozwarstwienia tętnicy szyjnej wewnętrznej wynosi 3,5/100000, a tętnicy kręgowej 1-1,5/100000 [118, 119].

Zwężenie tętnic szyjnych może być również późnym powikłaniem przebytej radioterapii nowotworów głowy i szyi.

Choroba Takayasu jest formą przewlekłego zapalenia tętnic o nieznannej etiologii, które obejmuje przede wszystkim aortę i jej główne odgałęzienia (w tym naczynia szyjne) prowadzącą do ich stopniowego zwężenie.

Schorzenie to rozpoczyna się zwykle pomiędzy 15 a 30 rokiem życia, ośmiokrotnie częściej występuje u kobiet [120].

Rzadką przyczyną zwężenia tętnic szyjnych jest dysplazja włóknisto-mięśniowa (fibromuscular dysplasia- FMD).

Patologia ta występuje we wszystkich grupach wiekowych, nieco częściej u kobiet.

Zmiany w przebiegu dysplazji włóknisto-mięśniowej rozwijają się najczęściej w zakresie tętnic nerkowych, nieco rzadziej w obrębie tętnic szyjnych (w takim przypadku patologia dotyczy głównie tętnicy szyjnej wewnętrznej, w 60-85% o lokalizacji obustronnej).

W 21-50% przypadków dysplazji włóknisto-mięśniowej tętnic zewnątrzczaszkowych towarzyszą tętniaki tętnic śródczaszkowych [121].

Nieswoistą reakcją na zamknięcie śródczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej - niezależnie od jego przyczyny - jest rozwój drobnych naczyń krążenia obocznego na podstawie mózgu, w klasycznej angiografii (CAS) dające obraz kłębu dymu [122].

Zmiany tego typu spotyka się w chorobie moya-moya - postępującym schorzeniu o nieznannej etiologii, które cechuje się spontanicznym zamknięciem dystalnego odcinka

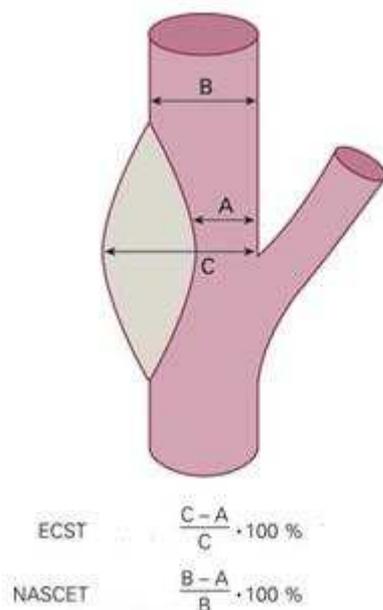
tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz proksymalnych części tętnic przednich i środkowych mózgu.

### 1.5. MODEL JEDNONACZYNIOWY IZOLOWANEGO ZWĘŻENIA TĘTNICY SZYJNEJ

Szereg dużych wieloośrodkowych i wieloletnich badań randomizowanych (np.: NASCET, ESCT, ACAS czy CASANOVA) poświęconych było leczeniu zaburzeń ukrwienia mózgowia spowodowanych stenozą w zakresie tętnic domózgowych [13,44,45,93,94,95].

W wymienionych badaniach prowadzone były próby obiektywnej oceny stopnia zwężenia naczynia krwionośnego oraz zależności pomiędzy nasileniem stenozy tętnicy domózgowej a rokowaniem i najskuteczniejszym sposobem leczenia tej patologii [44,45].

W ocenie stopnia zwężenie tętnic domózgowych obecnie najchętniej stosuje się kryteria NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) lub ECST (*European Carotid Surgery Trial*).



Ryc. 3. Ocena stopnia zwężenia tętnicy szyjnej na podstawie kryteriów NASCET i ECST

Według badań ESCT ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych ze stenozą powyżej 70% w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej, u których dodatkowo wystąpiły objawy kliniczne wynosi 16,8% w ciągu 10 lat

W grupie chorych o podobnym stopniu zwężenia, ale bez współistnienia objawów klinicznych ryzyko udaru spada do 1,2% w ciągu 10 lat [44].

W grupie pacjentów z izolowanym wieloletnim zwężeniem w zakresie tętnic domózgowych dochodzi do występowania zaburzeń w zakresie ukrwienia tkanek mózgowych.

Przy wydolnym kole Willisa powoli postępujące zmiany perfuzji tkanek mózgu w początkowej fazie nie muszą być odczuwalne przez chorego.

Niemniej jednak można wykazać już ich obecność stosując obiektywne, odpowiednio dobrane metody diagnostyczne takie jak perfuzja TK.

Według wielu doniesień [46,47,48,49] w półkuli mózgu zaopatrywanej przez zwężone naczynie tętnicze dochodzi do zmian parametrów perfuzji manifestujących się wydłużeniem średniego czasu przejścia (*Mean Transit Time - MTT*) i czasu dojścia do szczytu krzywej (*Time-To-Peak - TTP*).

Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie mózgowego przepływu krwi (*Regional Cerebral Blood Flow – rCBF*) oraz objętości krwi przepływającej przez mózg (*Regional Cerebral Blood Volume - rCBV*).

W idealnych warunkach, to znaczy przy prawidłowo funkcjonującej autoregulacji naczyń wewnątrzmożgowych, po wykonanym zabiegu poprawiającym przepływ domózgowy daje się zauważyć skrócenie wartości w zakresie MTT i TTP i jednocześnie wzrost wartości parametrów rCBV i rCBF [21,50].

Warunki idealne występują jednak niezmiernie rzadko. Wraz z wiekiem, w sposób naturalny dochodzi do zaburzeń w ukrwieniu całego mózgu, czego wyrazem jest stałe, niejako „fizjologiczne” zmniejszenie mózgowego przepływu krwi (o 0, 45% na każdy rok życia), które ulega istotnemu nasileniu przy współwystępowaniu stenozy naczynia domózgowego [28, 51,52,63].

Według niektórych badaczy obserwowany spadek wartości rCBF jest czułym wykładnikiem upośledzenia autoregulacji w zakresie naczyń mózgowych [13,48,49].

Aby obiektywnie ocenić autoregulację mózgową można wykonać test z wykorzystaniem blokera anhidrazy wodorowęglanowej (acetazolamidu).

Badanie to wykorzystuje silne właściwości rozszerzające naczynia tętnicze, jakimi charakteryzuje się dwutlenek węgla.

Jeśli pod wpływem podanej dożylnie anhidrazy wodorowęglanowej nie obserwuje się, w ocenianym regionie mózgu, wzrostu wartości rCBV i rCBF, a jednocześnie nie dochodzi obniżenia MTT można wnioskować o wyczerpaniu się rezerwy naczyniowej spowodowanej nieodwracalnym upośledzeniem autoregulacji w tym obszarze [54,55].

W niektórych pracach można spotkać się z twierdzeniem, że poszerzanie naczyńia domózgowego w tej grupie chorych niesie ze sobą istotnie większe ryzyko powikłań niż pozostawienie chorego jedynie przy leczeniu zachowawczym

W związku z czym test ten bywa wykorzystywany jako dodatkowy wskaźnik kwalifikacji chorych do zabiegów naprawczych w zakresie tętnicy szyjnej [56,57].

## 1.6. METODY DIAGNOSTYCZNE

Od czasów odkrycia promieniowania X przez Wilhelma Roentgena, a później skonstruowania pierwszego tomografu komputerowego i magnetycznego rezonansu jądrowego w diagnostyce obrazowej schorzeń ośrodkowego układu nerwowego dokonuje się nieustający postęp, który ma bezpośrednie przełożenie na wcześniejszą i dokładniejszą diagnozę a co za tym idzie skuteczniejsze leczenie schorzeń neurologicznych o podłożu naczyniowym..

Współczesne metody neuroobrazowania stanowią źródło informacji dotyczących nie tylko morfologii uszkodzenia mózgu (*tomografia komputerowa- TK, tomografia rezonansu magnetycznego- MRI*), ale również stanu naczyń krwionośnych (*doppler przezczaszkowy -TCD, angiografia naczyń mózgowych -DSA*).

Za ich pośrednictwem uzyskuje się również informację na temat funkcji (*obrazowanie zależne stężenia utlenowanej krwi- BOLD MRI (blood oxygenation level-dependent MRI), pozytronowa tomografia emisyjna -PET (positron emission tomography), perfuzji (p-TK, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu -SPECT- single photon emission-computed tomography)*), metabolizmu tkanki mózgowej (*PET, spektroskopia MR*), a także szybkości dyfuzji głównie w przestrzeni międzykomórkowej (*DWI- diffusion –weighted imaging*) oraz przebiegu dróg nerwowych (*traktografia*).

### 1.6.1. METODY OCENY UKRWIENIA MÓZGU

#### 1.6.1.1. TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA (TK)

Mimo że natywne badanie tomograficzne (*NCT*) nie pozwalała na bezpośrednią ocenę ukrwienia tkanek mózgu to metoda stała się wyjściowym badaniem u chorych z podejrzeniem zaburzeń perfuzji w obrębie tego narządu. Technika ta pozwala na szybkie i nieinwazyjne obrazowanie struktur wewnątrzczaszkowych oraz większości schorzeń w tej lokalizacji.

Tomografia komputerowa bez dożylnego podania środka kontrastującego (*NCT- non-contrast computed tomography*) jest metodą z wyboru w ocenie typu udaru mózgu. Pozwala ona na stwierdzenie czy mamy do czynienia z udarem niedokrwiennym,

czy też krwotocznym. Niesie również informacje o przybliżonym czasie wystąpienia tej patologii.

Mimo postępu w tworzeniu kolejnych generacji tomografów wielorzędowych oraz poprawy oprogramowania służącego do obróbki danych zbieranych przez detektory podczas badania, przeglądowa tomografia komputerowa nadal jest mało przydatna w ocenie zmian w nadostrej fazie udaru niedokrwiennego (3 do 6 godzin od momentu wystąpienia objawów klinicznych). W tej fazie choroby wartość badania ogranicza się w zasadzie do wykluczania krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Według dostępnej literatury w wykrywaniu świeżych zmian niedokrwiennych natywne badanie TK (*NCT*) charakteryzuje się czułością na poziomie 93%, a swoistością 67% [58,59].

U pacjentów z wieloletnim upośledzeniem przepływu mózgowego a także u ludzi w podeszłym wieku, prócz zaników mózgu i obszarów po przebytych drobnych udarach niedokrwiennych widoczne są rozlane lub ogniskowe regiony mózgu charakteryzujące się obniżonym współczynnikiem pochłaniania promieniowania rentgenowskiego noszące nazwę leukoarajozy.

Zmiany te powstają w skutek przewlekłych procesów niedokrwiennych oraz zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego, klinicznie manifestują się otępieniem naczyniopochodnym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu [60].



Ryc.4 Tomografia komputerowa (TK), bez wzmocnienia kontrastowego (NCT)

### 1.6.1.2. PERFUZJA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (p-TK)

W latach 80-tych ubiegłego wieku radiologia wzbogaciła się o nową technikę obrazowania czynnościowego noszącą nazwę *perfuzyjnej tomografii komputerowej* (p-TK). W technice tej wykorzystywane jest zjawisko zmiany współczynnika osłabienia liniowego tkanki mózgowej po dożylnym lub (znacznie rzadziej) wziewnym podaniu środka kontrastowego.

Metoda ta pozwala na czynnościową ocenę przepływu krwi przez mózg; umożliwia ilościowe lub półilościowe precyzyjne oszacowanie przepływu krwi w jednostce czasu w danym obszarze [19,20,62,63,64,97,98].

Nowoczesne programy komputerowe przetwarzają dane otrzymane w trakcie badania w taki sposób, że zobrazowaniu poddane jest jedynie pierwsze przejście środka kontrastowego, co w efekcie pozwala na znaczne ograniczenie jego dawki.

Pomiary współczynnika osłabienia w dużych naczyniach tętniczych i żylnych mózgowia pozwalają na ocenę takich parametrów jak: objętości krwi w obszarze pomiaru (*regional Cerebral Blood Volume- rCBV*), ilościowego regionalnego przepływu mózgowego (*regional Cerebral Blood Flow- rCBF*), średniego czasu przejścia (*Mean Transit Time- MTT*), czy też czasu dojścia środka cieniującego do obszaru pomiaru (*Time To Peak- TTP*).

Wszystkie wymienione wyżej parametry mogą być zobrazowane w postaci kolorowych map perfuzji, bądź też określone liczbowo w obszarze poddanym analizie – jako tzw. ROI (*Region Of Interest*) [19,20,66].

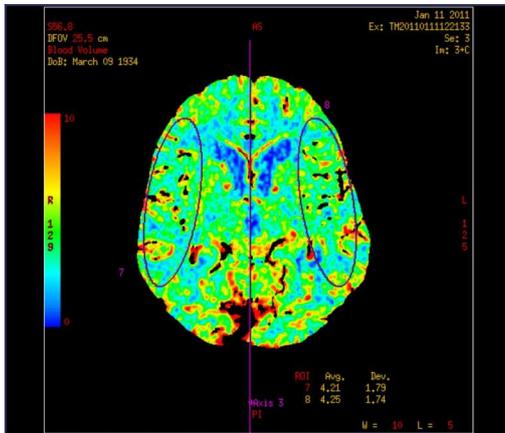
Perfuzja TK coraz chętniej stosowana jest w ośrodkach nastawionych na wczesne wykrywanie i leczenie ostrych zaburzeń naczyniowych w obrębie OUN, ale także w kwalifikacji oraz monitorowania efektów leczenia u chorych poddanych zabiegowi poszerzania zwężonych tętnic domózgowych [21,61,62,63,66,97,98].

Technika ta znalazła swoje miejsce w neuroonkologii gdzie z powodzeniem pomaga w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych, wykrywaniu ognisk podejrzanych o złośliwość w guzach rozpoznawanych pierwotnie jako łagodne, czy też monitorowaniu skuteczności leczenia zmian nowotworowych [62,63,64,65]

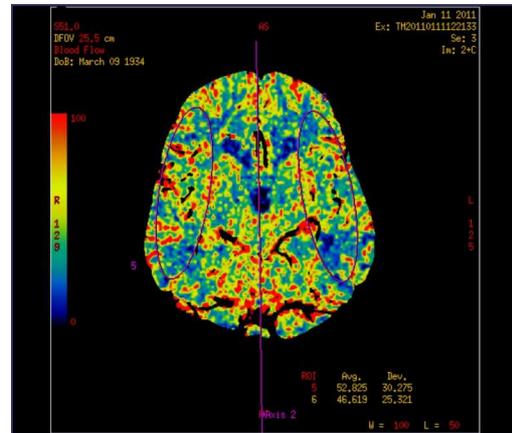
Pomimo, że dość ściśle określono normy ilościowe dla otrzymanych wskaźników perfuzji zaleca się jednak by w ocenie ukrwienia mózgowia stosować ich wartości

względne uzyskane na podstawie analizy porównawczej symetrycznych obszarów zainteresowania obu półkul mózgu i mózdzgu

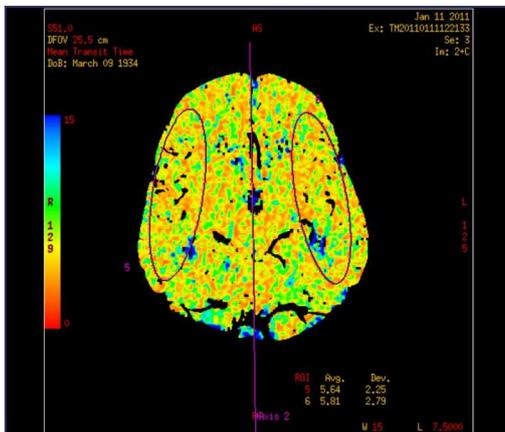
a.



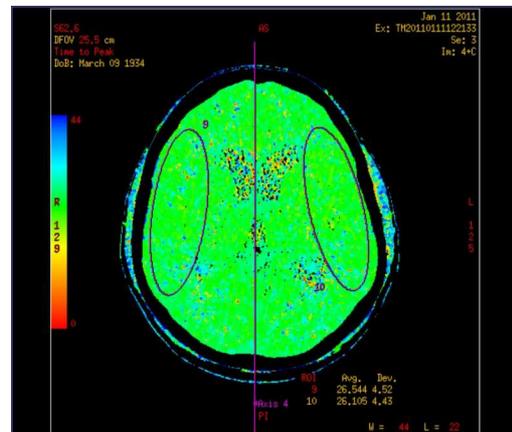
b.



c.



d.



Ryc. 5. Obrazy perfuzji TK (a. rCBV, b. rCBF, c. MTT, d. TTP).

### 1.6.1.3. REZONANS MAGNETYCZNY

Rezonans magnetyczny (MRI) ma od lat ugruntowaną pozycję w diagnostyce centralnego układu nerwowego. Podstawową zaletą MR w ocenie mózgowia jest wysoka rozdzielczość kontrastowa oraz brak artefaktów na granicy tkanki kostnej i mózgowej.

Standardowo w ocenie mózgowia stosowane są sekwencje echa spinowego (SE) i szybkiego echa spinowego (FSE, TSE) oraz inwersji i powrotu (FLAIR – fluid attenuated inversion recovery), które dzięki m.in. supresji sygnału płynu cechują się wysoką czułością w wykrywaniu zmian naczyniopochodnych.

Badanie MR daje większe możliwości w diagnostyce zmian w przebiegu przewlekłego niedokrwienia mózgu niż konwencjonalna tomografia komputerowa (TK).

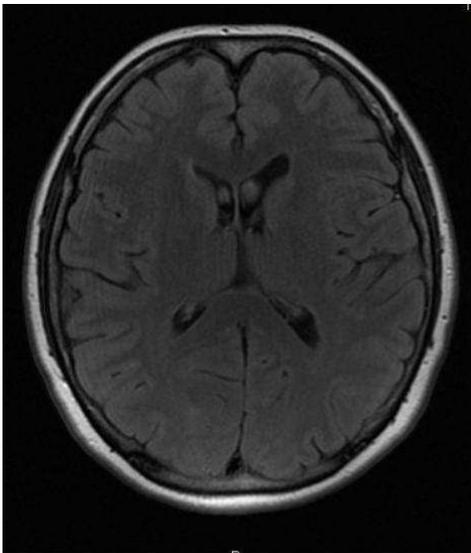
W diagnostyce schorzeń mózgu o podłożu naczyniowym bardzo przydatna jest ocena obrazów w kilku płaszczyznach – w badaniu MR rutynowo stosuje się przekroje poprzeczne, czołowe i strzałkowe, co umożliwia dokładną ocenę zaników mózgu.

Analizy wolumetryczne zaników w badaniu MR, dzięki wprowadzeniu morfometrii opartej na pomiarze sygnału w wokselu (*voxel based morphometry- VBM*) umożliwiają precyzyjniejsze niż w TK oceny objętości tkanki mózgowej, w tym istoty szarej [67].

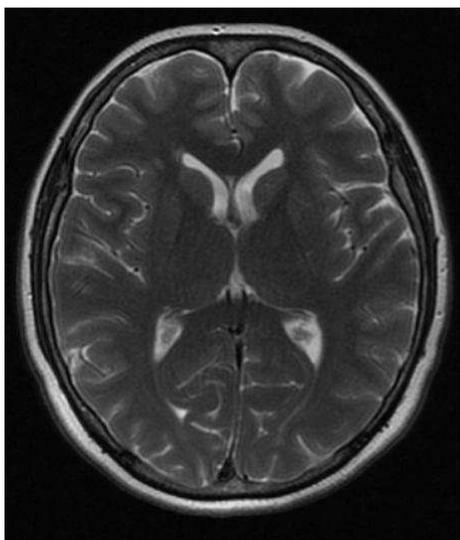
W grupie chorych z wieloletnim deficytem w zakresie domózgowego napływu krwi w obrębie istoty białej okołokomorowej oraz podkorowo widoczne są obustronnie położone rozlane lub wielogniskowe, słabo odgraniczone od otoczenia obszary hiperintensywne w obrazach T2-zależnych oraz w sekwencji FLAIR.

Badanie MR w porównaniu do TK jest badaniem bardziej czułym w wykrywaniu tego rodzaju patologii naczyniowych już na ich wczesnym etapie [68,69].

a.



b.



Ryc.6. Obrazy MR (a- sekwencja FLAIR, b- obrazy T2-zależne)

#### **1.6.1.4 DYFUZJA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (DWI - diffusion-weighted imaging)**

Sekwencja dyfuzyjna MR wprowadzona przez Le Bihan'a to czuła metoda umożliwiająca obrazowanie mikrodyfuzji wody w przestrzeni zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej [70].

Dyfuzja jest fizyczną własnością cząsteczek zależną od ich energii cieplnej (tzw. ruchy Browna). W obrazowaniu dyfuzyjnym MR wykorzystuje się zjawisko wielokierunkowej dyfuzji protonów cząsteczek wody w obrębie tkanek. W trakcie badania MR dzięki zastosowaniu cewek gradientowych o dużej mocy, zmieniających swą biegunowość, dochodzi do znakowania spinów protonów ruchomych i stacjonarnych. Przesunięcie fazowe pomiędzy rozfazowanymi spinami ruchomych protonów cząsteczek wody a ulegającymi fazowaniu w tym momencie spinami protonów stacjonarnych

wyrażone jest jako obszar o odmiennym sygnale w badaniu MR i zależy od szybkości dyfuzji w tkance [71].

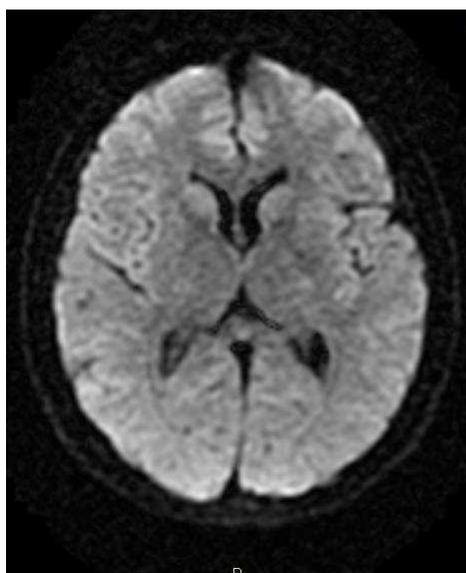
Parametrem biofizycznym świadczącym o szybkości procesu dyfuzji jest współczynnik efektywnej dyfuzji (ADC - apparent diffusion coefficient), mianowany w  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Zmiany wartości tego współczynnika są proporcjonalne do intensywności dyfuzji w badanym obszarze i wszelkie procesy (patologiczne czy terapeutyczne) powodują odpowiednią modyfikację swobody ruchów Browna. Przy użyciu dedykowanego do tej metody oprogramowania można uzyskać mapę ADC, pokazującą rozkład współczynników dyfuzji w badanej tkance oraz otrzymać liczbowe wartości współczynników dyfuzji.

W badaniu DWI obszary o zwiększonej dyfuzji charakteryzują się niższym sygnałem, natomiast zmniejszonej są hiperintensywne.

Obrazy dyfuzyjne umożliwiają łatwe i dokładne różnicowanie zmian niedokrwiennych o charakterze ostrym (wysoki sygnał w DWI) ze zmianami o charakterze przewlekłym (niski sygnał DWI).

W obszarach leukoarajozji ADC wykazuje wysoki sygnał będący efektem zanikania aksonów i jednoczesnej zmiany dystrybucji wody (z komórek do przestrzeni pozakomórkowej).

Natomiast w obrazach dyfuzyjnych sygnał DWI w regionach przewlekłego niedokrwienia jest nieznacznie podwyższony.



Ryc.7. DWI (*diffusion-weighted imaging*)

#### **1.6.1.5. OBRAZOWANIE TENSORA DYFUZJI (DTI)**

Obrazowanie tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging- DTI*) jest odmianą obrazowania dyfuzyjnego, w której określa się tzw. dyfuzję anizotropową przebiegającą zgodnie z kierunkiem danej grupy włókien nerwowych.

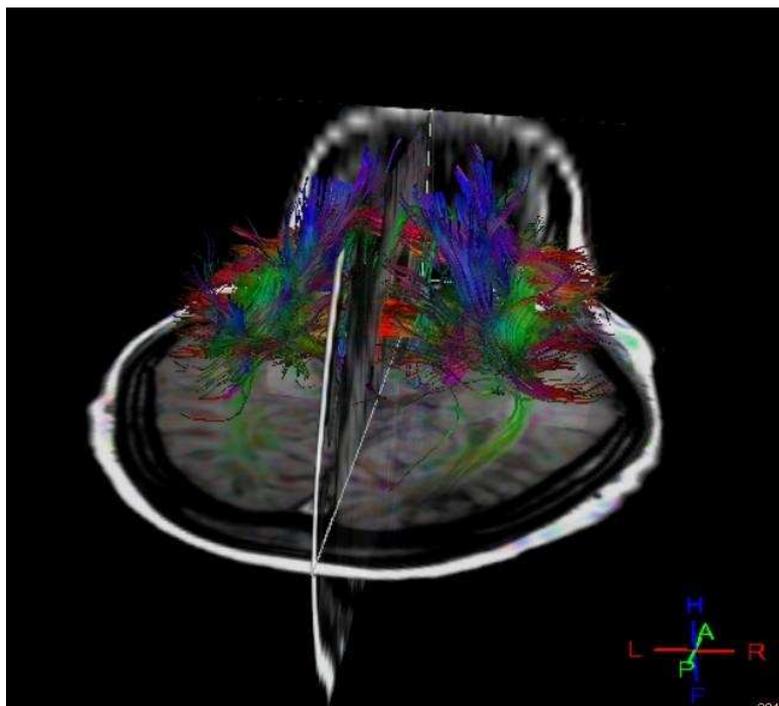
Miernikiem dyfuzji anizotropowej jest współczynnik anizotropii (*fractional anisotropy- FA*).

W warunkach prawidłowych współczynnik ten zbliża się do 1, a gdy dochodzi do uszkodzenia istoty białej jego wartości zbliżają się do 0.

Dzięki obrazowaniu tensora dyfuzji (DTI) możliwa jest ilościowa i jakościowa ocena zmian na poziomie histologicznym w zakresie badanej tkanki mózgowej (ubytki aksonalne, obszary gliozy czy też demielinizacji).

W diagnostyce chorób naczyniowych mózgu technika ta stosowana jest głównie w ocenie zwałów lakunarnych czy też obszarów leukoarajozy.

U chorych z przewlekłym niedokrwieniem mózgu obserwuje się obniżenie wartości anizotropii [72].



Ryc. 8- DTI (*diffusion tensor imaging*)

#### 1.6.1.6. PERFUZJA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Badanie *perfuzji MR* jest stosunkowo nową metodą diagnostyczną, umożliwiającą obrazowanie hemodynamiki tkanek i narządów. Jednak pomysł mierzenia przepływu mózgowego wykorzystywany jest już od dawna. Badanie perfuzyjne dzięki wysokiej rozdzielczości czasowej i ciągłemu unowocześnianiu systemów w celu minimalizacji artefaktów i poprawy stosunku sygnału do szumu staje się wiarygodną metodą diagnostyczną wykorzystywaną w wielu dziedzinach medycyny (neuroradiologii, onkologii, kardiologii).

Do oceny perfuzji mózgowej zasadniczo stosuje się trzy techniki: wzmocnienia kontrastowego – technika pierwszego przejścia (*dynamic susceptibility contrast imaging- DSC*) [73,74], znakowania spinów krwi tętniczej (*arterial spin labeling- ASL*) (75) oraz BOLD [76].

Badania ze wzmocnieniem kontrastowym wykonuje się po dożylnym podaniu pochodnych gadoliny w dawce 0,2 ml/kg w.c. w sekwencji dynamicznej. W metodzie tej cząsteczka paramagnetyku podanego dożylnie jest przyczyną zmiany fazy protonów w

obszarze równym promieniowi naczynia, w którym się znajduje. Wywołuje to zmianę sygnału w sekwencji T2\*-zależnej w otoczeniu, proporcjonalną do perfuzji tkankowej.

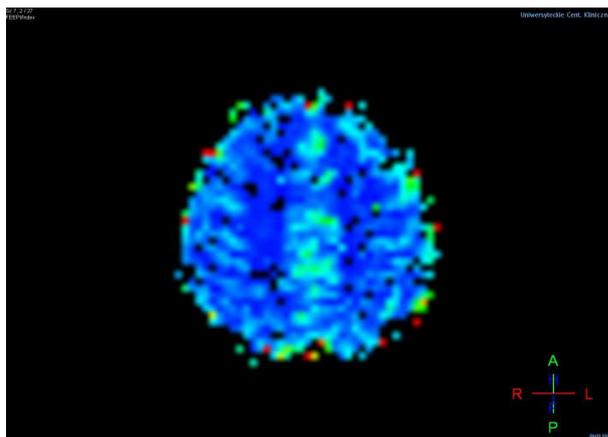
Metoda ASL opiera się na „znakowaniu” endogennej wody zawartej we krwi pulsacyjną energią o częstotliwości radiowej. Perfuzja mózgowa jest różnicą w magnetyzacji tkankowej przed i po inwersji spinowej.

Sekwencja BOLD jest obrazowaniem zależnym od poziomu utlenowanej krwi (*blood oxygenation level-dependent MRI*) i wykorzystuje zmienne właściwości magnetyczne hemoglobiny spowodowane stopniem jej utlenowania. Deoksyhemoglobina (zredukowana forma hemoglobiny) jest paramagnetykiem, a oksyhemoglobina – diamagnetykiem, zmiana stosunku ich stężeń skutkuje różnicami intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych.

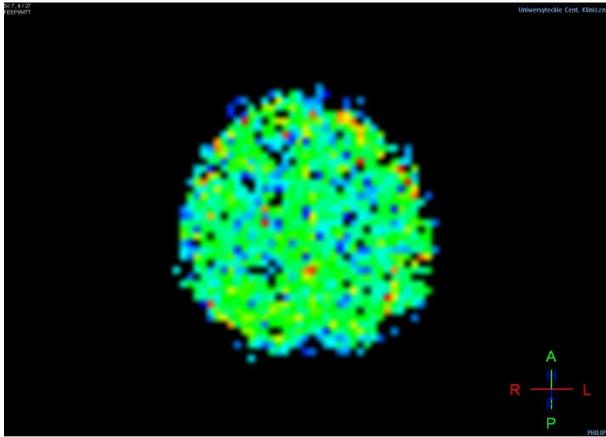
Do parametrów oznaczanych w technice DSC należą: względna objętość krwi mózgowej (rCBV – regional cerebral blood volume), średni czas przejścia (MTT- mean transit time) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia znacznika (TTP – time to peak). Czwarty parametr – względny przepływ mózgowy( rCBF – regional cerebral blood flow) jest ilorazem rCBV i MTT. W każdej z wyżej opisanych metod oprócz oceny ilościowej możliwa jest ocena jakościowa na podstawie map perfuzji.

Perfuzja MR w przypadku przewlekłego niedokrwienia mózgu obserwuje się obniżenie ukrwienia głównie w zakresie kory mózgu [77].

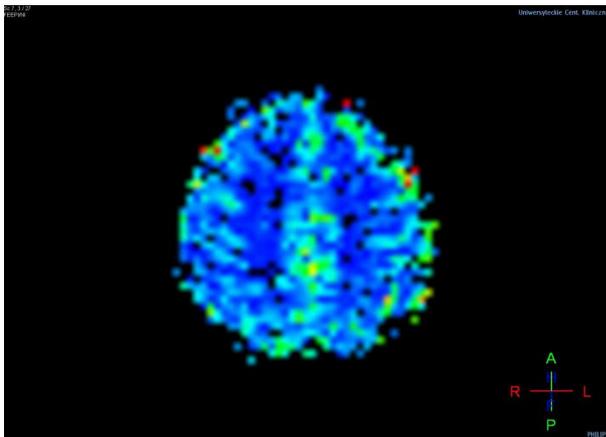
a.



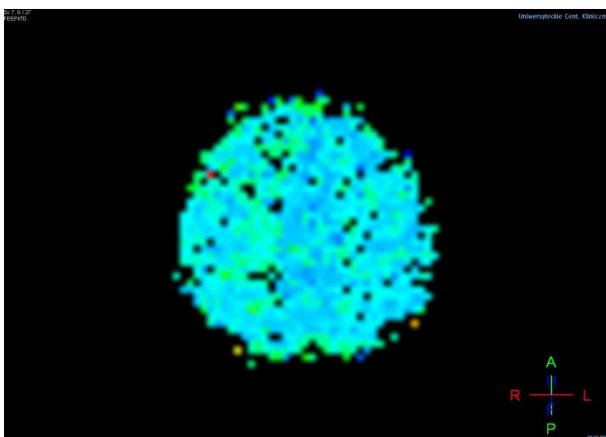
b.



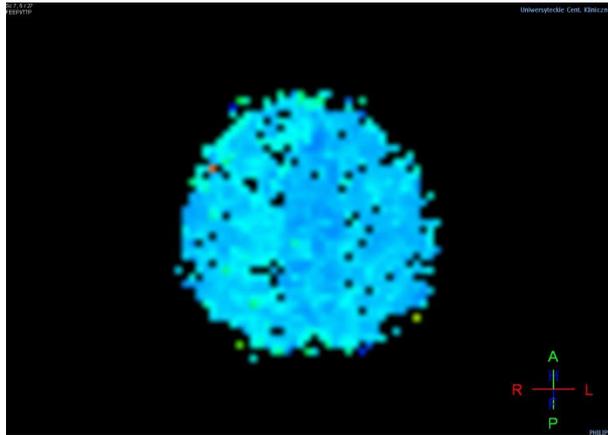
c.



d.



e.



Ryc.9. Perfuzja MR (a. INDEX, b. MTT, c. NI, d. TO, e. TTP)

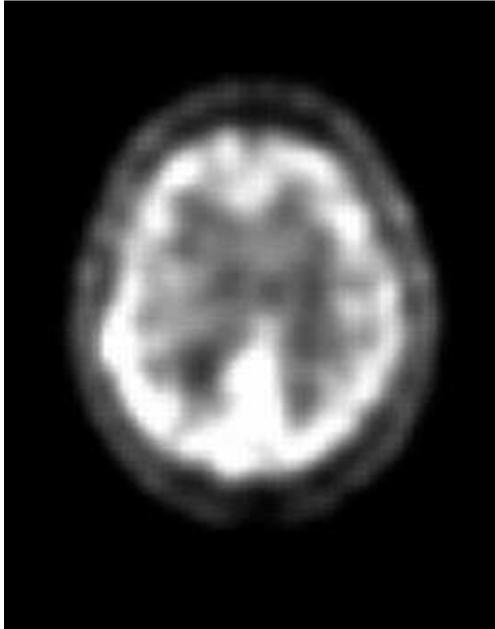
#### 1.6.1.7. SPEKTROFOTOMETRIA POJEDYNCZEGO FOTONU (SPECT)

SPECT (*single photon emission tomography*) jest metodą czynnościową umożliwiającą precyzyjną ocenę ukrwienia tkanek mózgu.

W badaniu SPECT mózgowia ocenia się perfuzję radioznacznika- zwykle technet 99m. Przepływ przez poszczególne części mózgowia można zobrazować za pomocą kolorowych mapach lub określić ilościowo z wykorzystaniem regionalnego przepływu krwi (*regional cerebral blood flow – rCBF*).

W chorobach o charakterze naczyniopochodnym obszary o obniżonym metabolizmie wykazują jednocześnie upośledzenie perfuzji.

Mimo, że SPECT charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian naczyniopochodnych jego zastosowanie ogranicza niska swoistość. Dlatego dobrze jest rozpatrywać wynik tego badania w łączności z badaniem MRI [78].



Ryc. 10. SPECT (*single photon emission tomography*)

#### **1.6.1.8. POZYTRONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA (PET)**

Głównym wskazaniem do wykonania badania PET jest diagnostyka chorób nowotworowych.

Metoda ta jednak może być również z powodzeniem stosowana w obrazowaniu chorób neurologicznych o podłożu naczyniowym.

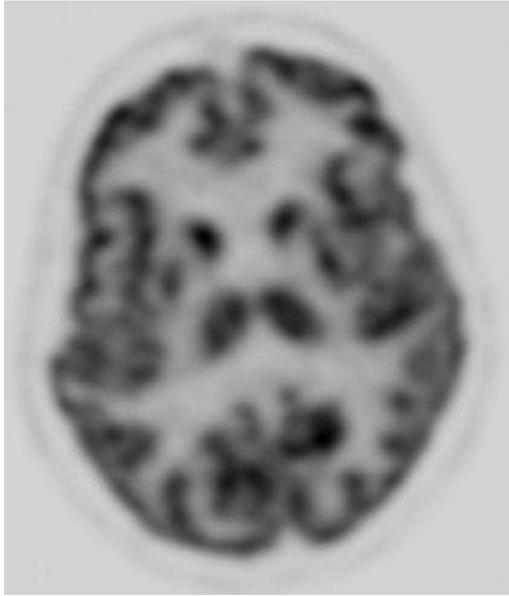
Badanie PET, na podstawie rozmieszczenia radioznacznika pozytonowego, pozwala na ocenę metabolizmu tkanek mózgu. Połączenie z TK (PET/TK) umożliwia dokładniejszą lokalizację morfologiczną stref hipometabolicznych.

Podstawowym radioznacznikiem PET we wszystkich zastosowaniach jest FDG (*<sup>18</sup>Ffluorodeoksyglukoza*), z uwagi na stosunkowo długi okres połowicznego rozpadu fluoru (110 min).

W chorobach naczyniowych, na podstawie rozmieszczenia FDG, oceniana jest utylizacja glukozy przez tkankę mózgu.

FDG-PET wykazuje zmniejszenie utylizacji glukozy w odpowiadających lekoarajozie obszarach mózgu.

Metoda ta uważana jest za bardzo skuteczną w wykrywaniu otępienia (czułość oceniana na 95%) [78].



Ryc. 11. PET (*pozytronowa tomografia emisyjna*)

#### **1.6.1.9. ŁĄCZNA OCENA METOD RADIOIZOTOPOWYCH W PERFUZJI MÓZGU**

Historia zastosowania radioizotopów do oceny stanu struktur ośrodkowego układu nerwowego liczy sobie już około pół wieku. Skonstruowanie gamma kamery, a następnie układu do detekcji przestrzennej - SPECT otworzyło szeroki kierunek badań nad zastosowaniem określonych radiofarmaceutyków do diagnozowania procesów chorobowych CUN. To z kolei dało impuls do rozwoju radiochemii i wprowadzenia izotopów krótkożyjących, w tym cyklotronowych, pozwalając na ocenę niektórych, selektywnych cech mózgu, takich jak perfuzja, zużycie glukozy czy tlenu.

Metody radioizotopowe można z grubsza podzielić na planarne, przestrzenne i dynamiczne (duża rozdzielczość czasowa akwizycji danych umożliwiła dokładny pomiar szybkości przepływu krwi i objętości łożyska naczyniowego).

Od strony dostępnych radiofarmaceutyków wyróżniamy techniki znakowania łożyska naczyniowego (angioscintygrafie), techniki pomiaru stopnia ukrwienia z wykorzystaniem gromadzenia substancji w stopniu proporcjonalnym do ukrwienia ( $^{99m}\text{Tc}$ -HM PAO) oraz techniki pomiaru aktywności metabolicznej ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET).

Ograniczeniem metod izotopowych jest stosunkowo mała dostępność unikalnej aparatury i izotopów cyklotronowych oraz niska rozdzielczość przestrzenna.

To drugie ograniczenie zostało ostatnio pokonane poprzez wprowadzenie hybrydowych aparatów SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI łączących akwizycję danych czynnościowych i morfologicznych uzyskiwanych równocześnie.

W związku z tym w ostatnich latach stale wzrasta wykorzystanie metod radioizotopowych również do oceny patologii naczyniowych w zakresie struktur CUN.

### **1.6.2. METODY OCENY PRZEPIYU W NACZYNIACH DOMÓZGOWYCH**

### 1.6.2.1. BADANIE DOPPLEROWSKIE

Ultrasonografia dopplerowska jest doskonałą metodą służącą ocenie przepływu krwi w zakresie naczyń domózgowych i to zarówno w obrębie ich zewnątrzczaszkowych jak i wewnątrzczaszkowych odcinków (*TCD transcranial doppler*).

Ta prosta, nieinwazyjna, a przy tym stosunkowo tania technika diagnostyczna pozwala ocenić przepływu krwi w czasie rzeczywistym.

Zwykle badanie dopplerowskie pozwala ustalić lokalizację i wielkość zwężenia w zakresie naczyń domózgowych, a w przypadkach wątpliwych umożliwia dokonanie właściwego doboru innych badań obrazowych.

Początki wykorzystania diagnostyki dopplerowskiej w ocenie patologii tętnic szyjnych sięgają lat 70-tych ubiegłego wieku.

W tym okresie stosowano technikę tzw. „ślepego” dopplera pozwalającego jedynie śledzić przepływ krwi bez możliwości oceny morfologii zmiany.

Obecnie, technikę tę w praktyce klinicznej wykorzystuje się jedynie podczas oceny przezczaszkowej tętnic mózgowych (*TCCD-transcranial color-coded duplex*).

Dopiero wprowadzenie systemu duplex doppler dało możliwości połączenia obrazów B-mode z jednoczasowym pomiarem przepływu krwi (doppler spektralny), co pozwoliło na badanie przepływów krwi pod kontrolą obrazów morfologicznych.

W latach 80-tych XX-ego wieku badanie dopplerowskie wzbogaciło się o opcje kolorowego dopplera.

W ostatnim dziesięcioleciu w diagnostyce dopplerowskiej znalazła zastosowanie coraz chętniej stosowane dożylnie środki kontrastujące.

Szeroka dostępność badań dopplerowskich oraz stały rozwój tej techniki diagnostycznej przyczyniły się do precyzyjnego ustalenia wskazań dla wykorzystania tej metody w diagnostyce patologii w obrębie naczyń domózgowych. Tak, więc każdy chory z podejrzeniem zaburzenia ukrwienia mózgowia spowodowanego patologią w zakresie wyżej wymienionych naczyń powinien być kierowany na to badanie.

Badanie dopplerowskie nie tylko pozwala na dość dokładny pomiar stopnia zwężenia naczynia krwionośnego, ale również umożliwia dokładną ocenę morfologii blaszki miażdżycowej.

Błazki miażdżycowe są wyznacznikiem przyszłego rozwoju miażdżycy, a ich wczesne wykrycie ma istotne znaczenie rokownicze.

Na podstawie uzyskanego w badaniu dopplerowskim pomiaru grubości kompleksu intima-media (IMC) można wyodrębnić grupę pacjentów, u których należy zastosować leczenie profilaktyczne, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie odsetka powikłań i zgonów wywołanych miażdżycą.

Nie ustalono jednoznacznie, w którym odcinku tętnicy szyjnej należy prowadzić pomiar grubości kompleksu infima-media (IMC).

Idealnie należałoby tego dokonać w wielu miejscach i uśrednić wynik, średnia wyników z wielu pomiarów w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej i szyjnej wewnętrznej jest bowiem bardziej reprezentatywna niż wynik pojedynczego pomiaru w którymkolwiek miejscu.

Zwykle wykonuje się trzy pomiary IMC na ścianie dalszej w tętnicy szyjnej wspólnej w odległości do 10 mm od opuszki po każdej stronie i uśrednia wyniki tych sześciu pomiarów, uzyskując w ten sposób wynik ostateczny.

Mediana IMC u osób dorosłych wynosi 0,5-1 mm, wartość IMC rośnie z wiekiem, a mężczyźni jest większa niż u kobiet.

Uważa się, że grubość IMC przekracza 2 mm u mniej niż 5% populacji. Większość autorów uznaje wartość IMC powyżej 1 mm za nieprawidłową, w części badań epidemiologicznych za wartość graniczną przyjęto jednak 1,2 mm [79,80,81].

Badanie dopplerowskie tętnic domózgowych w odcinku przedczaszkowym wykonuje się szerokopasmowymi głowicami liniowymi o wysokiej częstotliwości (8-12 MHz).

W badaniu TCD (*transcranial doppler*) wykorzystywane są ultradźwięki o częstotliwości około 2 MHz przenikające do wnętrza czaszki przez tzw. „okna”- naturalne otwory kostne czaszki, lub miejsca jej ścieńczenia.

Badanie układu krążenia podstawno - kręgowego (tzw. „krążenia tylnego”, *posterior circulation*) przeprowadza się poprzez okno podpotyliczne, którym jest otwór potyliczny wielki (badanie przepływu w odcinku wewnątrzczaszkowym tętnic kręgowych, tętnicy podstawnej oraz tętnic mózdkowych) oraz okno skroniowe (ocena przepływu tętnicy mózgu tylnej oraz szczytu tętnicy podstawnej) [82].

Niska rozdzielczością przestrzenną badania TCD ogranicza je tylko do dużych naczyń tętniczych podstawy czaszki oraz ich głównych, proksymalnych odgałęzień.

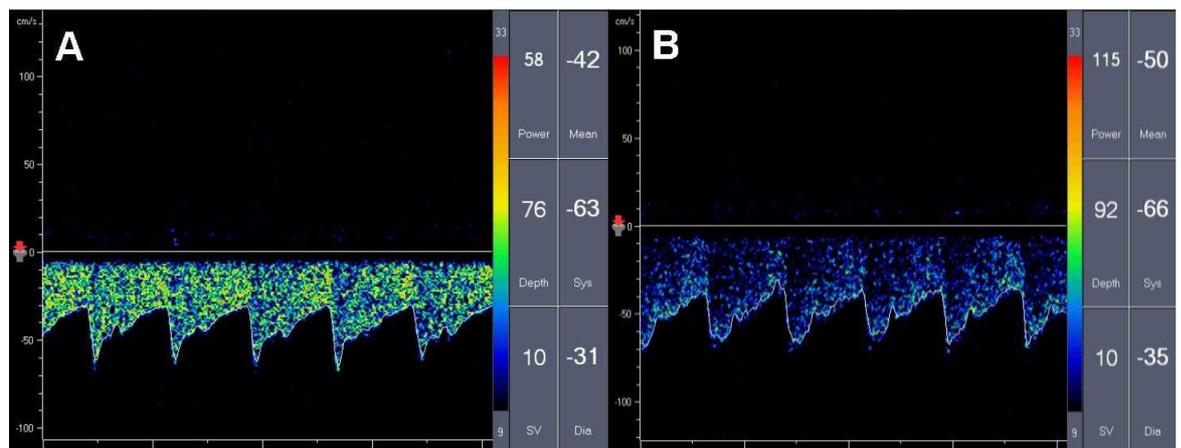
Identyfikacja naczynia dokonywana jest na podstawie miejsca i kierunku przyłożenia sondy, głębokości pomiaru, kierunku przepływu krwi, kształtu spektrum dopplerowskiego, dźwięku oraz testów aktywacji.

Z kolei przezczaszkowa ultrasonografia z kolorowym kodowaniem przepływu (*transcranial color coded duplex- TCCD*) ukazuje położenie naczynia w obrębie otaczających je struktur mózgu. Przebieg naczynia oraz prędkość i kierunek przepływu krwi prezentowane są w kolorze (zwykle wykorzystuje się kolor czerwony dla oznaczenia przepływu do sondy i niebieski dla przepływu od sondy) a w zależności od średniej prędkości przepływu zmienia się wysycenie koloru (im większa prędkość, tym jaśniejszy obraz).

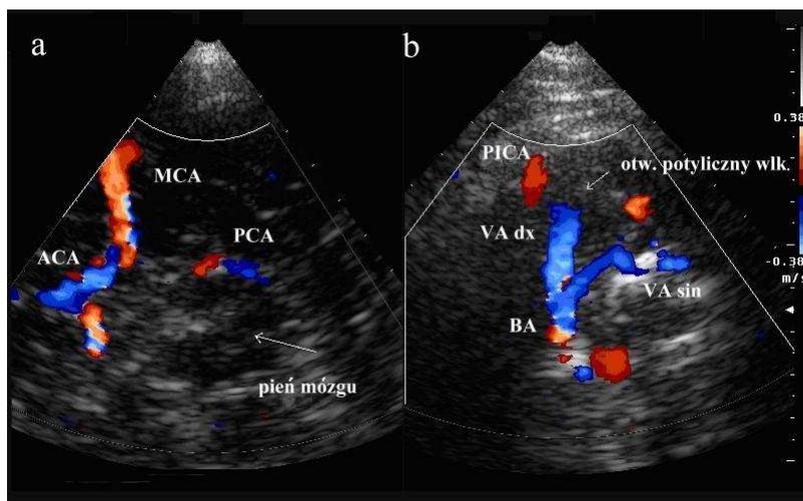
Nowoczesne aparaty USG pozwalają na jednoczesne użycie obu w/w. metod – tzw. USG Duplex (USG dopplerowskie z kolorowo zakodowanym przepływem + ultrasonografia dwuwymiarowa), co ułatwia badanie oraz identyfikację naczynia.

Stwierdzenie patologii przepływu w badaniu TCD jest zawsze wskazówką do uzupełnienia diagnostyki badaniem angio- MR, angio- CT lub DSA („złoty standard”) na kolejnych etapach diagnostyki.

Dynamiczny rozwój nowych technik ultrasonograficznych, takich jak obrazowanie trójwymiarowe 3D czy USG perfuzyjne oraz jednoczesna miniaturyzacja aparatów (przenośne aparaty USG duplex) zwiększają zakres i skalę praktycznych zastosowań TCD.



Ryc. 12. Spektrum dopplerowskie przepływu krwi w odcinku wewnątrzczaszkowym:  
a) tętnicy kręgosłupowej, b) tętnicy podstawnej



Ryc. 13. Przechiaszkowa ultrasonografia dupleksowa z kolorowym kodowaniem przepływu (TCCD):

a) badanie przez okno skroniowe: MCA t. mózgu środkowa, ACA t. mózgu przednia, PCA t. mózgu tylna

b) badanie przez okno podpotyliczne – obraz Y ("Y sign"): VA t. kręgową, BA t. podstawną, PICA t. mózdzku tylną dolną

#### 1.6.2.2. ANGIOGRAFIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (angio-TK)

Kolejną, nieinwazyjną metodą stosowaną w diagnostyce zaburzeń przepływu krwi w naczyniach domózgowych jest *angiografia-TK* (angio-TK)

Technika ta, z wykorzystaniem dożylnie podanego środka kontrastującego, pozwala na szybką i precyzyjną lokalizację niedrożności lub krytycznego zwężenia naczynia tętniczego zaopatrującego dany obszar mózgowia.

Dzięki wprowadzeniu spiralnej techniki akwizycji obrazów oraz coraz szerszej dostępności nowoczesnych wielorzędowych tomografów komputerowych (*Multi-Detector Computed Tomography- MDCT*) angio-TK staje się powoli metodą z wyboru w ocenie patologii naczyń domózgowych [83,84].

Zaletami tej metody w diagnostyce patologii naczyniowych są:

- krótki czas badania,
- jednoczesna ocena naczyń szyjnych w ich odcinku zewnątrzczaszkowym oraz wewnątrzczaszkowym (od poziomu łuku aorty do sklepiłości czaszki),
- wysoka rozdzielczość czasowa przekładająca się na wybiórcze obrazowanie naczyń tętniczych,

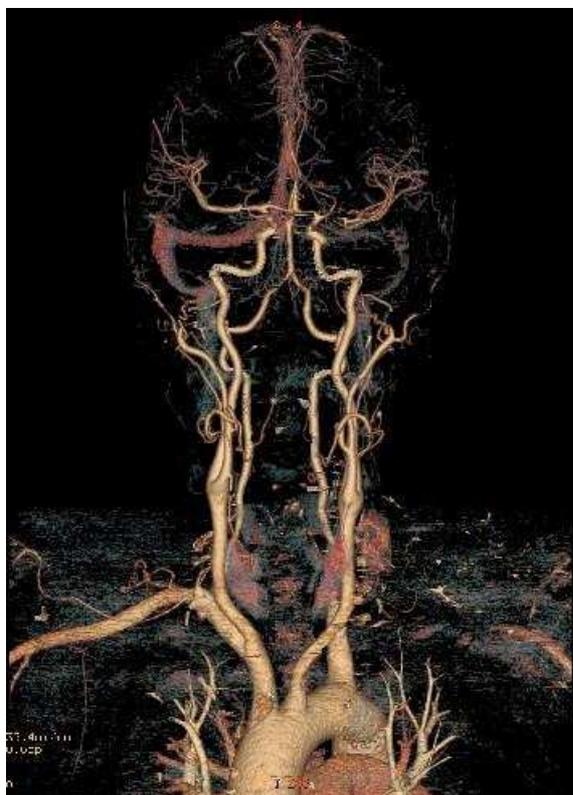
- blisko izotropowa rozdzielczość przestrzenna (rosnąca wraz z rzędowością tomografu) umożliwiająca tworzenie dobrej jakości obrazów przestrzennych.

Głównymi wskazaniami do wykonania angiografii-TK naczyń domózgowych są:

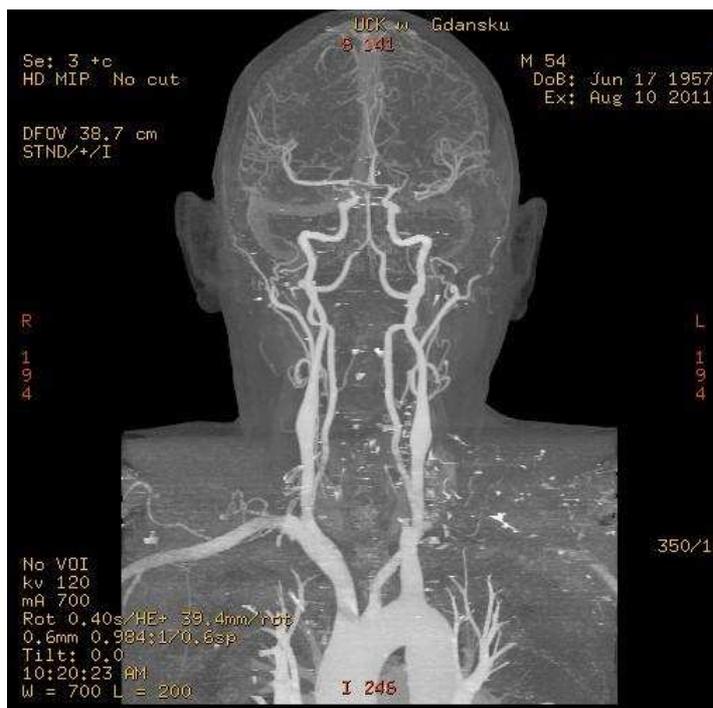
- zwężenie lub niedrożność w zakresie naczynia tętniczego,
- poszukiwanie obecności tętniaków lub malformacji naczyniowych,
- rozwarstwienie ściany tętnicy

Otrzymane „surowe” obrazy jednopłaszczyznowe można wykorzystać do tworzenia obrazów przestrzennych badanych naczyń krwionośnych. Do wtórnej rekonstrukcji danych wykorzystuje się:

- rekonstrukcje maksymalnej intensywności sygnału (*Maximum Intensity Projection – MIP*)
- rekonstrukcje objętościowe (*Volume Rendering- VR*),
- rekonstrukcje wielopłaszczyznowe (*Multipplanar Reconstructions- MPR*),
- rekonstrukcje po krzywej (*Curved- Planer Reconstructions- CPR*).



a.



b.

Ryc.14 angio-TK a- rekonstrukcja VR, b- rekonstrukcja MIP

### 1.6.2.3. ANGIOGRAFIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (angio-MR)

Angiografie-MR można wykonywać zarówno bez jak i po dożylnym podaniu środków kontrastujących.

Jako metoda nieinwazyjna (bez dożylnego podania środka kontrastowego) jest bezpieczna dla pacjenta.

W badaniu tym wykorzystuje dwie techniki akwizycji danych – TOF (*time of flight*) i PC (*phase contrast*).

Metoda TOF polega na zapisywaniu wysokiego sygnału namagnetyzowanej krwi, wpływającej do badanego obszaru przy jednoczesnym wytłumieniu sygnału z tkanek stacjonarnych.

Poprzez zmianę stron impulsu wytłumiającego możemy w tej metodzie obrazować tętnice lub żyły.

Wadą tej techniki jest zależność od prędkości przepływu krwi - przy wolnym przepływie sygnał z naczynia jest słaby i nie można odróżnić znacznego jego zwężenia od niedrożności.

Metoda PC rejestruje sygnał magnetyzacji poprzecznej i wskutek zastosowania impulsów wzbudzających uzyskuje się silny sygnał płynącej krwi.

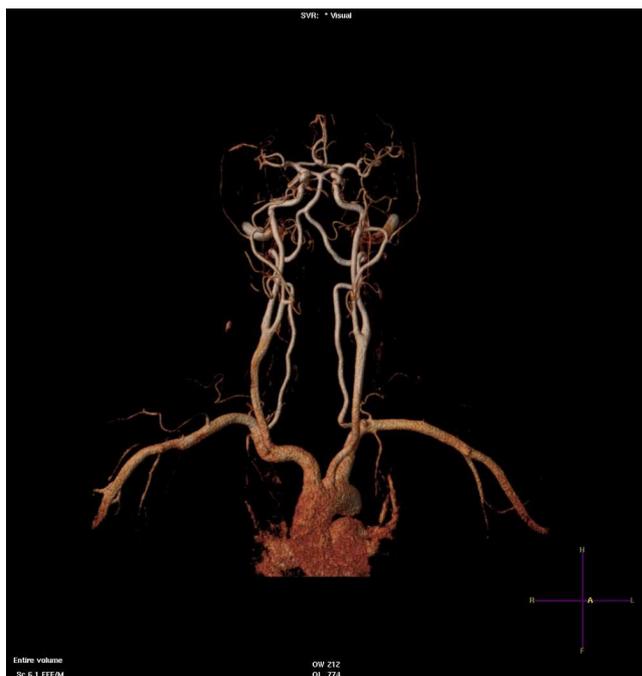
Jej zaletą jest brak tak silnej zależności pomiędzy prędkością przepływu a uzyskanym sygnałem oraz możliwość pomiaru szybkości przepływu krwi. Wadą zaś duża wrażliwość na artefakty ruchowe i długi czas badania.

W poszukiwaniu przyczyny obniżenia perfuzji tkanki mózgowej można w pierwszym rzucie w badaniu MR dla wizualizacji naczyń mózgowych zastosować technikę TOF, a następnie w celu zobrazowania naczyń szyjnych angiografię po dożylnym podaniu środka kontrastującego.

Angiografia-MR jest przydatnym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym umożliwiającym ocenę stanu naczyń mózgowych oraz wykrycie zwężeń i niedrożności w ich obrębie, a według Remondy i współautorów, aż w 86% jej wyniki są zgodne z badaniem DSA [85].



a.



b.

Ryc. 15 a,b. Angiografia rezonansu magnetycznego (MRA) naczyń szyjnych i koła Willisa

#### 1.6.2.4. CYFROWA ANGIOGRAFIA SUBTRAKCYJNA (CAS)

*Angiografia inwazyjna* (CAS) jest inwazyjną metodą obrazowania światła naczyń krwionośnych po dotętnicznym podaniu środka kontrastującego.

Dzięki komputerowemu odjęciu tła (subtrakcja) widoczne są jedynie zakontrastowane naczynia krwionośne, bez nakładających się struktur kostnych [86,87].

W nowoczesnych aparatach diagnostycznych najczęściej stosuje się ramię C, które umożliwia uzyskanie obrazów w dowolnej płaszczyźnie a także wykonanie angiografii rotacyjnej.

Podczas badania urządzenie może wykonać do 50 zdjęć na sekundę.

Z racji tego, iż CAS jest badaniem inwazyjnym technika ta obarczona jest pewnym ryzykiem dla pacjenta (reakcje uczuleniowe na podany środek kontrastujący, uszkodzenie naczyń krwionośnych, powikłania zatorowo-zakrzepowe).

Odsetek wszystkich efektów niepożądanych sięga nawet 10% , z czego 0,1% to powikłania ciężkie łącznie ze śmiercią chorego [88,89].

Efektywność konwencjonalnej angiografii subtrakcyjnej jest sumą zdobytego doświadczenia radiologa inwazyjnego ale także jakości sprzętu na którym pracuje.

Przyszłość badań CAS kieruje się w stronę obrazowania przestrzennego (3D DSA).

Po uzyskaniu danych na stacji roboczej tworzy się obrazy przestrzenne oraz rekonstrukcje wielopłaszczyznowe. Technika ta umożliwi również wykonanie wirtualnej angioskopii. Odpowiednie oprogramowanie automatycznie oblicza stopień stenozы, ułatwia wybór stentu, a także pozwala na wirtualne jego dopasowanie.

Technika 3D DSA pozwala na skrócenie czasu badania (zmniejszenie dawki promieniowania dla pacjenta i personelu), ale również ograniczenie ilości podanego dożylnie środka kontrastującego[90].

CAS pozostaje nadal metodą referencyjną („złotym standardem”) w obrazowaniu tętnic mózgowych nie tylko z racji lepszej, w porównaniu z innymi technikami jakości otrzymanych obrazów (rozdzielczość przestrzenna sięgająca 0,2 mm) ale również z powodu możliwości natychmiastowego zastosowania procedur terapeutycznych.

a.



b.



Ryc. 16. Cyfrowa Angiografia Subtrakcyjna

a. projekcja boczna

b. projekcja czołowa

## 1.7 METODY LECZENIA CHORÓB NACZYŃ DOMÓZGOWYCH

Udar mózgu stanowi przyczynę 10-20% zgonów w krajach wysoko rozwiniętych; często prowadzi do kalectwa. Przyczyną 15% wszystkich udarów jest miażdżycza okolicy podziału tętnicy szyjnej wspólnej - tę grupę udarów cechuje też najwyższa śmiertelność [4,5,9,99,100,101,102,103,104].

Profilaktyka udaru obejmuje leczenie farmakologiczne z zastosowaniem preparatów zmniejszających krzepliwość krwi (np. aspiryna, tiklopidyna).

Coraz powszechniej stosuje się natomiast metody zabiegowe takie jak: endarterektomię szyjną (*carotid endarterectomy- CEA*), przezskórna angioplastykę balonową (*percutaneous transluminal angioplasty- PTA*), lub też wewnątrznacyniową implantację stentu (*carotid angioplasty and stenting- CAS*).

W wielu badaniach udowodniono, że w objawowych zwężeniach światła tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 70% w ciągu 2 lat obserwacji u 26% chorych dojdzie do kolejnego udaru po tej stronie, podczas gdy w grupie chorych leczonych operacyjnie częstość ta wynosi zaledwie 9%.

Przewaga leczenia operacyjnego nad zachowawczym w grupie bezobjawowych zwężeń >60% jest mniejsza, choć również znamienne.

Chorych ze zwężeniami do 30% oraz chorych z całkowitym zamknięciem naczynia należy natomiast leczyć zachowawczo [93,94,95,101].

Panuje również powszechne przekonanie poparte przeprowadzonymi badaniami, aby chorych z owrzodzeniem lub krwotokiem w obrębie blaszki miażdżycowej wcześniej kwalifikować do leczenia operacyjnego [9,91,101].

W Europie, na podstawie wyników badania ESCT zaleca się wykonanie zabiegu poszerzania tętnicy szyjnej przy jej stenozie powyżej 80% dla mężczyzn i powyżej 90% dla kobiet. W USA natomiast, zgodnie z wynikami badania NASCET, zaleca się leczenie stenozy powyżej 50%.

Różnice w kwalifikacji chorych do zabiegu ze względu na stopień stenozy pomiędzy Europą a USA wynikają z zastosowania różnych metod pomiaru stopnia zwężenia (por. ryc. 3) [45,111,112].

Selekcji pacjentów ze stenozą w zakresie tętnicy szyjnych można dokonać stosując tanię, nieinwazyjne, łatwo dostępne, a przede wszystkim bezpieczne badanie przesiewowe jakim jest ultrasonografia dopplerowska.

### **1.8. STENTOWANIE POJEDYNCZEGO NACZYNIA JAKO METODA ZWIĘKSZAJĄCA DOPIŁYW KRWI DO MÓZGU.**

Początki zabiegów wewnątrznacyniowych sięgają 1964 roku, kiedy to Dotter i Judkins wykonali pierwszą przezskórna angioplastykę (*percutaneous transluminal angioplasty- PTA*).

W 1977 roku K. Mathias wykonał pierwszy zabieg PTA w zakresie tętnic szyjnych, a w 1984 roku J. Theron zastosował dodatkowo neuroprotekcję.

Natomiast w 1985 roku Palmaz jako pierwszy zastosował stent wewnątrznacyniowy u człowieka.

Zwieńczeniem drogi ewolucji tej techniki leczenia było wykonanie w 1989 roku przez K. Mathiasa pierwszego zabiegu PTA połączonego z neuroprotekcją i wewnątrznacyniową implantacją stentu do światła zwężonej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Przezskórne techniki leczenia okluzji naczyń domózgowych to grupa dynamicznie rozwijających się i coraz szerzej stosowanych metod terapii, która staje się powoli użyteczną alternatywą konwencjonalnej chirurgii.

Zgodnie z wynikami wieloośrodkowych badań (SAPPHIRE i CARESS) zabiegi przezskórne w grupie pacjentów wysokiego ryzyka operacyjnego są korzystniejsze niż klasyczna endarterektomia [113, 114,115,116].

Skuteczność zabiegu implantacji stentu wewnątrznacyniowego w obrębie tętnic szyjnych jest bardzo wysoka i sięga blisko 100%. Niemniej jednak, w niewielkim odsetku, występuje zjawisko restenozy. Aby je zmniejszyć stosuje się leki przeciwplatekcyjne, stenty pokrywane protezą nacyniową (*stent-graft*), stenty biodegradowalne czy też stenty pokrywane substancjami anty-mitotycznymi [91].

Zabiegi wewnątrznacyniowe w zakresie tętnic szyjnych wymagają szczególnego podejścia. Podczas procedur w tej okolicy wymagana jest neuroprotekcja polegająca na zastosowaniu specjalnych filtrów oraz cewników okluzyjnych.

Istotnym elementem kwalifikacji chorego do zabiegu stentowania tętnic szyjnych jest dokładna ocena stanu naczyń domózgowych (doppler, angio-TK, angio-MR) oraz tkanek mózgu (TK, p-TK).

Niezmierne ważna jest również ocena morfologiczna samej blaszki miażdżycowej (doppler).

Biorąc pod uwagę powyższe wymagania zabiegi stentowania tętnic domózgowych powinny być wykonywane w ośrodkach dysponujących odpowiednią infrastrukturą (oddziałem chirurgii naczyniowej, oddziałem neurologii z pododdziałem udarowym, OIOM-em i zakładem radiologii interwencyjnej) a przede wszystkim odpowiednio przeszkolonym personelem [91]).

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Angiologicznego z 2009 roku wskazaniami do zabiegowego leczenia stenozy tętnic szyjnych metodą endarterectomii są:

- zwężenie objawowe >50% u chorych z epizodami TIA lub udarem mózgu w okresie ostatnich 6 msc.
- bezobjawowe zwężenie >70%
- jedno- lub obustronne bezobjawowe zwężenie >50 % u chorych przed pomostowaniem tętnic wieńcowych lub inna dużą operacją naczyniową.

Wskazania do wewnątrznaczyniowej implantacji stentu są podobne jak do endarterectomii.

Dodatkowo, do tej techniki leczenia kwalifikują się pacjenci:

- z grupy wysokiego ryzyka chirurgicznego
- z restenozy po wykonanej endarterectomii
- ze zwężeniem po radioterapii
- po wcześniejszych operacjach w zakresie szyi, w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń krwionośnych
- z wysoko zlokalizowanym zwężeniem w tętnicy szyjnej wewnętrznej
- ze zwężeniem w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej położonym poniżej poziomu obojczyka
- z tzw. „krótką” szyją
- ze zwężeniem tandemowym
- z porażeniem nerwu krtaniowego.

Przeciwwskazaniami do implantacji stentu wewnątrznacyniowego w zakresie tętnic szyjnych są:

- niestabilna blaszka miażdżycowa (skrzeplina i owrzodzenie w zakresie blaszki)
- zwężenie obejmujące tętnice szyjną wspólną od łuku aorty do jej podziału
- silnie uwapnione, koncentryczne zwężenie naczyń
- trudne warunki anatomiczne stentowanego naczynia (kręty przebieg)
- przebyty udar niedokrwienny mózgu w okresie do 6 tygodni.
- zakrzepica tętnicza

Przed planowanym zabiegiem stentowania tętnic domózgowych każdy pacjent wymaga odpowiednich procedur przygotowawczych w skład, których wchodzi: badania laboratoryjne, EKG, badanie USG tętnic szyjnych metodą Dopplera, a w wybranych przypadkach arteriografia łuku aorty i angiografia wybiórcza tętnic szyjnych wspólnych (CAS), angio-TK lub angio-MR.

W wypadku przebytego udaru niedokrwiennego wskazane jest również wykonanie TK lub MRI mózgowia. Coraz powszechniej w ocenie ukrwienia mózgowia stosuje się również perfuzję TK (p-TK).

Przed zabiegiem wymagana jest także konsultacja neurologiczna i internistyczna

Co najmniej 72 godziny przed planowanym leczeniem podaje się choremu leki przeciwkrzepliwie (kwas acetylosalicylowy w dawce 150–325 mg/dobę oraz tiklopidynę w dawce 500 mg/dobę lub kłopidogrel 75 mg/dobę).

Każdy zabieg wewnątrznacyniowej implantacji stentu prowadzony jest z neuroprotekcją.

Współcześnie stentem z wyboru do zabiegu „poszerzenia” zwężonej tętnicy szyjnej wewnętrznej jest stent samorozprężalny.

Ze względu na fakt, że zwężenia miażdżycowe tętnic szyjnych lokalizują się zwykle w opuszcce tętnicy szyjnej wewnętrznej i obejmują podział tętnicy szyjnej, stenty implantowane są przez podział tętnicy szyjnej tak, aby dystalny koniec stentu znalazł się w tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej zwężenia, a koniec proksymalny w tętnicy szyjnej wspólnej poniżej podziału szyjnego. Wyniki odległe potwierdzają tę lokalizację jako najskuteczniejszą w leczeniu stenozy.

Nie oznacza to jednak, że w wybranych przypadkach (zwłaszcza zwężeń pooperacyjnych) nie można wszczepić stentu jedynie do tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Współcześnie odchodzi się od zabiegów poszerzania zwężeń w zakresie tętnic szyjnych jedynie za pomocą balonu do angioplastyki — wyjątkiem są zwężenia o etiologii innej niż miażdżycowa (np.: dysplazja włóknisto-mięśniowa) u chorych poniżej 40-ego roku życia.

Doświadczenia ostatnich lat dowiodły, że stosowanie neuroprotekcji istotnie zmniejszyło liczbę powikłań zatorowych po wewnątrznacyniowej implantacji stentu do tętnic szyjnych. Obecnie zaleca się stosowanie neuroprotekcji do wszystkich zabiegów stentowania zwężeń pierwotnych (miażdżycowych) i zwężeń pooperacyjnych.

Wybór systemu neuroprotekcijnego zależy do samego operatora, który podejmuje decyzję po zaznajomieniu się ze specyfiką krążenia mózgowego i morfologią blaszki miażdżycowej operowanego chorego.

Podczas samego zabiegu implantacji stentu konieczne jest stałe monitorowanie akcji serca, ciśnienia tętniczego oraz saturacji krwi.

Stosując technikę Seldingera do nakłucia tętnicy udowej wspólnej (rzadziej pachowej lub ramiennej) uzyskuje się dostęp do układu tętniczego, następnie podaje się heparynę w dawce 2500–5000 j.m.

Kolejnym etapem zabiegu jest wykonanie wstępnej angiografii (CAS) celem ostatecznego potwierdzenia zwężenia naczynia.

Następnie wprowadza się urządzenia do neuroprotekcji i aplikuje atropinę w dawce 0,5–1,0 mg.

W przypadku zwężenia przekraczającego 90% średnicy naczynia wskazana jest predylatacja cewnikiem balonowym o średnicy 3–4 mm.

U tak przygotowanego chorego dokonuje się ostatecznej implantacji stentu, a celem poprawy jego przylegania do ściany naczynia dodatkowo wykonywana jest postdylatacja cewnikiem balonowym, zwykle o średnicy 5–6 mm;

Ostatnim etapem zabiegu jest kontrolna angiografia, lokalna hemostaza oraz opatrunek uciskowy.

Po wykonanym zabiegu stentowania każdy chory wymaga 24-godzinnej obserwacji na oddziale chirurgii naczyniowej, podawania leków przeciwkrzepliwych (heparyna w dawce 25 000 j.m./dobę pod kontrolą PTT,) oraz leków przeciwplatek ( kwas acetylosalicylowy (150–325 mg/dzień) + tiklopidyna (500 mg/dzień) lub kłopidogrel (75 mg/dzień).

Dwulekowa następcza terapia przeciwplatek jest zalecana przez minimum 3 miesiące, natomiast stosowanie kwasu acetylosalicylowego rekomendowane jest przez resztę życia.

Kontrolne badania USG metodą Dopplera wykonuje się w interwałach czasowych: 1, 3, 6 i 12 miesięcy po zabiegu, a dalej raz do roku [91].

## **2. CEL PRACY**

Celem pracy była ocena zmian w zakresie ukrwienia tkanki mózgowej u chorych poddanych zabiegowi implantacji stentu do światła zwężonej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Cele szczegółowe:

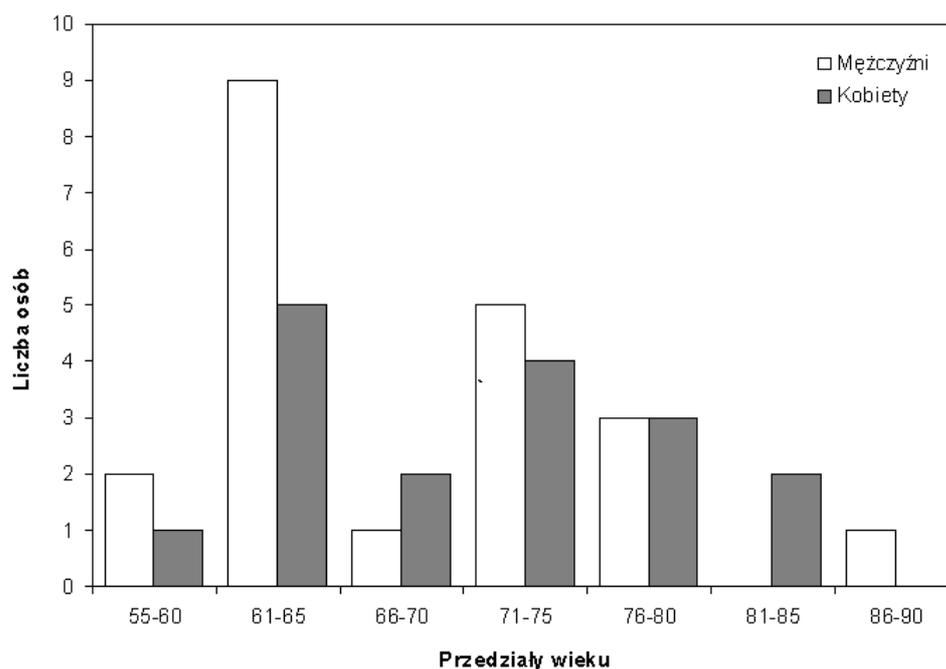
Próba wskazania parametrów perfuzji TK (p-TK), które mogą być najbardziej czułymi wskaźnikami potwierdzającym zmiany ukrwienia mózgowia po wykonanym zabiegu.

Wskazanie parametrów perfuzji TK (p-TK) użytecznych w przewidywaniu ewentualnych zmian ukrwienia mózgowia w zależności od stopnia stenozы w obrębie tętnic szyjnych wewnętrznych.

Ocena porównawcza perfuzji 8 cm i 4 cm jako metod obiektywnego pomiaru ukrwienia tkanek mózgowych.

### 3. MATERIAŁ

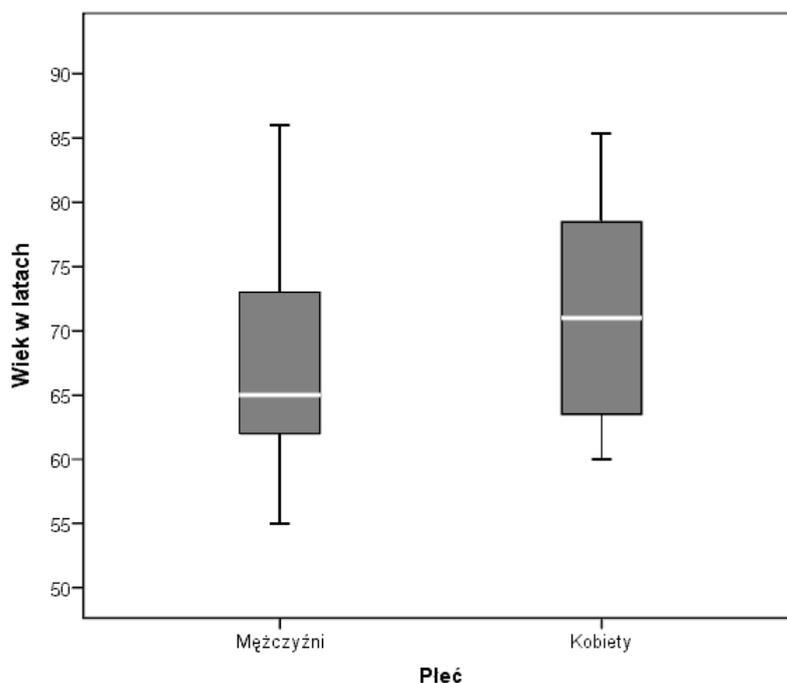
W latach 2008-2011 w Zakładzie Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik prof. dr hab. med. Michał Studniarek) wykonano perfuzję mózgowia za pomocą tomografii komputerowej u 40 kolejnych pacjentów, w tym 19 kobiet w wieku 60-85 lat (średnia wieku 71,5 lat) oraz 21 mężczyzn w wieku 55-86 lat (średnia wieku 67,7 lat) leczonych z powodu zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej.



Wykres 1. Graficzny obraz rozkładu wieku w grupie kobiet i mężczyzn

Płeć	Średnia wieku	Mediana	SD	N
Mężczyźni	67,67	65,00	7,82	21
Kobiety	71,47	71,00	7,90	19
Razem	69,74	69,5	7,99	40

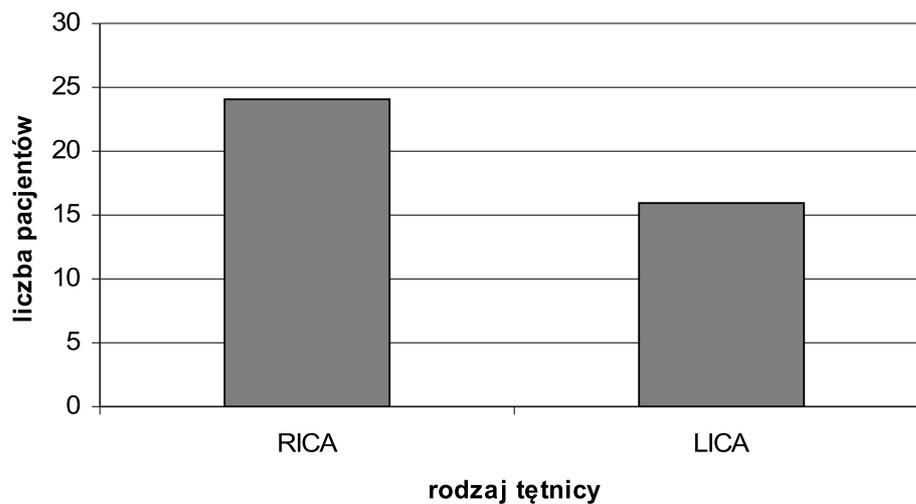
Tab. 1. Struktura wieku i płci w badanej grupie



Wykres 2. Graficzny obraz rozkładu wieku w grupie kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem mediany, rozrzutu (zmienności) oraz wartości minimalnej i maksymalnej (mediana zaznaczona białą linią) – nie wykazano różnicy istotnej statystycznie (grupa jest jednorodna).

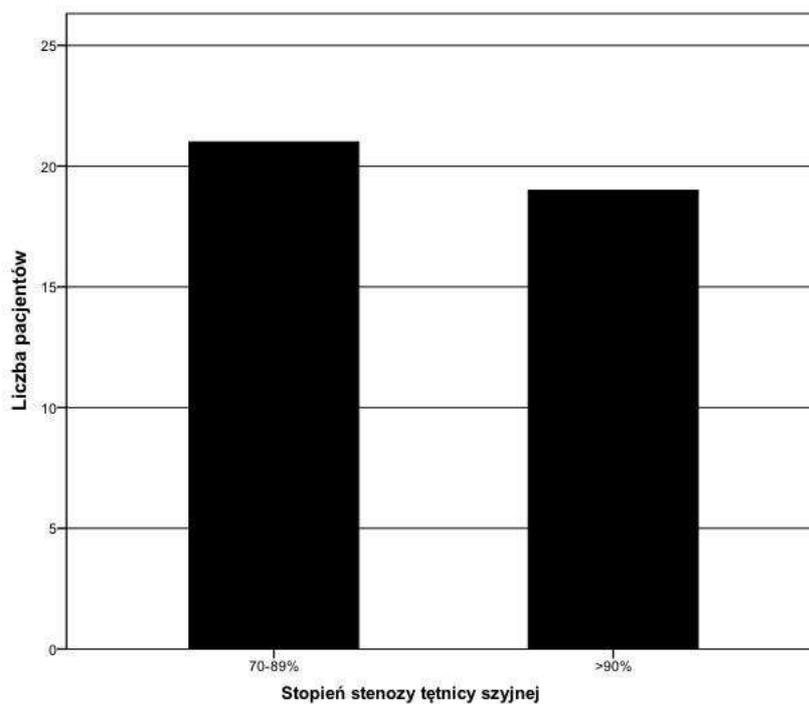
Do badania kwalifikowani byli chorzy ze zwężeniem powyżej 70% w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej po jednej stronie z współistniejącymi klinicznymi objawami neurologicznymi takimi jak: TIA (18 osób), przebyty udar niedokrwienny (16 osób) oraz z incydentami padaczkowym (6 osób) w wywiadzie.

Osoby z zwężeniem prawej tętnicy wewnętrznej (RICA) stanowiły 60% całej badanej grupy ( $n = 24$ ), a osoby ze stenozą w obrębie lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej (LICA) stanowiły 40% badanej grupy ( $n = 16$ ).



Wykres 3. Liczba pacjentów ze stenożą w zakresie prawej i lewej tętnicy szyjnej

Dodatkowo, wydzielono dwie grupy. Pierwsza to pacjenci ze zwężeniem w zakresie 70%-89%, czyli zwężeniem niekrytycznym (n=21), drugą zaś chorzy ze stenożą powyżej 90% -zwężenie krytyczne (n=19).



Wykres 4. Liczba pacjentów ze stenożą krytyczną i niekrytyczną

Zwężenie rozpoznane było najczęściej na podstawie badania dopplerowskiego. Rzadziej (w przypadkach wątpliwych) na podstawie angiografii TK (angio-TK) lub CAS.

Kryterium wyłączenia z zabiegu implantacji stentu stanowili chorzy z bezobjawowym, nieistotnym hemodynamicznie zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej, pacjenci z zamknięciem w zakresie którejś z tętnic szyjnych oraz chorzy z obustronnym istotnym hemodynamicznie zwężeniem w obrębie tętnic szyjnych.

Zabiegi implantacji stentów w zakresie zwężonych tętnic szyjnych wewnętrznych (ICA) przeprowadzane były w znieczuleniu miejscowym (1% Lignocaina) z zastosowaniem metody Seldingera (nakłucie tętnicy udowej wspólnej).

Każde badanie poprzedzono diagnostyczną arteriografią łuku aorty oraz wybiórczą arteriografię naczyń szyjnych celem ostatecznego potwierdzeniem obecności, wielkości oraz dokładnej lokalizacji zwężenia.

W dalszej kolejności (po umieszczeniu systemu protekcji naczyń mózgowych) przeprowadzano zabiegi implantacji stentów w obrębie zwężenia.

W żadnym przypadku nie było potrzeby wykonania wstępnego poszerzenia (za pomocą balonu) zwężenia w zakresie naczynia szyjnego.

U pacjentów stosowane były dwa rodzaje samorozprężalnych stentów: ACCULINK i X-act.

Po uwolnieniu stentu, celem poprawy przylegania do ściany naczynia i uzyskania prawidłowego rozprężenia, wykonywano jego doprężenie z zastosowaniem balonu oraz strzykawki wysokociśnieniowej.

Bezpośrednio po przeprowadzonym zabiegu wykonywana była wybiórcza, kontrolna arteriografia potwierdzająca właściwą lokalizację stentu oraz prawidłowy przepływ krwi w poszerzonym naczyniu krwionośnym.

## **4. METODY**

Wszystkie badania perfuzyjne TK wykonywano aparatem GE LightSpeed 64 VCT z zastosowaniem dożylnie podanego (za pomocą strzykawki automatycznej) jodowego niskoosmolarnego środka kontrastującego (OPTIRAY 350) w objętości 40 ml, z prędkością iniekcji 4 ml/sek.

Po wstrzyknięciu środka kontrastującego dodatkowo stosowany był bolus soli fizjologicznej w objętości 40 ml.

Wszyscy pacjenci zniesli badania dobrze, bez zgłaszanego większego dyskomfortu oraz bez powikłań.

### **4.1. PRZYGOTOWANIE DO BADANIA**

Badanie perfuzyjne TK nie wymagało specjalnego (prócz wstrzymania się przez 5 godzin od przyjmowania pokarmów) przygotowania.

Po zebraniu szczegółowego wywiadu (reakcje alergiczne, aktualne choroby, ewentualne przeciwwskazania do dożylnego podania środka kontrastującego), po zapoznaniu się z aktualnymi wynikami stężenia kreatyniny i wartościami GFR oraz po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenci poddawani byli badaniu.

U każdego pacjenta wykonywane było dwukrotne badanie perfuzyjne TK. Pierwsze przed implantacją stentu. Drugie zaś w okresie 4-8 tygodni po zabiegu.

Każde badanie perfuzyjne poprzedzone było badaniem TK bez podania środka kontrastującego celem wykluczenia obecności świeżego krwawienia, świeżych zmian niedokrwiennych lub cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

### **4.2. TECHNIKA BADANIA**

Z badanej grupy pacjentów wyodrębniono dwie podgrupy (każda liczyła po 20 osób) poddane dwóm rodzajom badania perfuzyjnego TK różniącego się zakresem mózgowia objętego skanowaniem.

Pierwsza podgrupa (10 kobiet i 10 mężczyzn) poddana była badaniu o zakresie skanowania mózgowia wynoszącym 80 mm (warstwy- 5 mm)- w efekcie uzyskano 16 poziomów podlegających pomiarowi (perfuzja 8 cm). W praktyce ocenę obrazów perfuzyjnych przeprowadzono od poziomu mostu do objętych zakresem badania górnych

części półkul mózgowych, w obszarze zaopatrywania tętnicy środkowej mózgu (MCA) uzyskując w sumie 272 warstwy podlegające dalszej analizie.

Dane techniczne badania:

- zakres skanowania: 8 cm,
- grubość warstwy: 5 mm,
- rozdzielczość czasowa: 2,5 sek.,
- czas badania: 46,6 sek.,
- prąd: 80kV, 500 mAs,
- pochylenie gantry: 0 stopni,
- FOV: 25 cm,
- opóźnienie: 5 sek.
- ilość skanów: 272

W drugiej podgrupie pacjentów (11 mężczyzn i 9 kobiet) wykonano skanowanie 4 cm mózgowia (perfuzja 4 cm) uzyskując obrazy do analizy z 8 poziomów (w sumie 712 skanów z każdego badania).

Dane techniczne badania:

- zakres skanowania: 4 cm,
- grubość warstwy: 5 mm,
- rozdzielczość czasowa: 0,5 sek.,
- czas badania: 45 sek.,
- prąd: 80kV, 180-200 mAs,
- pochylenie gantry: do 20 stopni,
- FOV: 25 cm,
- opóźnienie: 5 sek.
- ilość skanów: 712

Z zastosowaniem aplikacji CT Perfusion 4 (firmy GE)- Brain Stroke Protocol opracowano parametry perfuzji w każdej z ośmiu (perfuzja 4) i szesnastu (perfuzja 8) poziomów mózgowia objętych zakresem badania.

### 4.3 ANALIZA OBRAZÓW PERFUZYJNYCH TK

Surowe dane badania perfuzyjnego obrazujące pierwsze przejście środka kontrastującego opracowywano przy zastosowaniu stacji diagnostycznej AW 4.4.

Otrzymane obrazy posłużyły do wykreślenia krzywych stężenie środka kontrastującego w naczyniach żylnych i tętniczych oraz symetrycznych obszarów zainteresowania (ROI- *Region of Interest*) analizowanych w dorzeczu tętnic środkowych mózgu.

Następnym etapem postprocesingu było określenie optymalnego zakresu gęstości (standardowo 0-120 j.H).

Przystępując do tworzenia barwnych map perfuzyjnych starannie wybierano naczynie tętnicze i żyłne służące jako podstawę generowania obrazów perfuzyjnych.

Zwykle naczyniem tętniczym była tętnica przednia mózgu w odcinku A2 lub tętnica środkowa mózgu w odcinku M1.

Jako naczynie żyłne wybierano zatokę strzałkową bądź spływ zatok.

Obszary zainteresowania, o polu powierzchni około 20 mm<sup>2</sup>, starano się wyznaczać tak by ominąć duże naczynia krwionośne oraz przestrzenie płynowe i obszary malacji na każdym analizowanym poziomie.

Ocenie podlegały następujące parametry:

- średni czas przejścia- Mean Transit Time (MTT),
- regionalny przepływ krwi- regional Cerebral Blood Flow (rCBF),
- regionalna objętość krwi - regional Cerebral Blood Volume (rCBV),
- czas dojścia do szczytu krzywej- Time to Peak (TTP).

### 4.4. ANALIZY STATYSTYCZNE

Głównym celem analizy statystycznej była ocena zmian parametrów perfuzji w dorzeczu MCA u pacjentów ze stenozą w obrębie jednej z tętnic szyjnych wewnętrznych po zabiegu implantacji stentu wewnątrznaczyniowego.

Podstawą analizy była względna ocena zmian w zakresie parametrów perfuzji po wykonanym zabiegu stentowania w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych.

W analizie danych wykorzystano standardowe wskaźniki badania perfuzyjnego, to jest MTT, rCBV, rCBF i TTP.

Podstawowym narzędziem statystycznym, które wykorzystano do analizy różnic między średnimi była analiza wariancji (ANOVA). Narzędzie to wykorzystano, po pierwsze, w celu sprawdzenia czy wartości parametrów przed i po stentowaniu różnią się istotnie, po drugie, czy wielkość tej różnicy koreluje ze stopniem zwężenia stentowanej tętnicy.

Analiza wariancji (ANOVA) umożliwiła uzyskanie trzech rodzajów efektów:

- 1) efekt główny czynnika powtórzonego pomiaru, czyli znalezienia znamiennej statystycznej różnicy między parametrami perfuzji przed i po stentowaniu,
- 2) efekt główny czynnika stopnia stenozы (krytyczna vs niekrytyczna),
- 3) efekt interakcji, który wskazuje, czy wielkość różnicy pomiędzy wartościami danego parametru perfuzji zależy od stopnia zwężenia tętnicy (tj. czy są różnice w perfuzji zależne od stopnia zwężenia naczynia) - znamienność statystyczną efektu obrazuje wartość i istotność statystyki  $F$ .

Dodatkowo dla każdej wartości testu  $F$  wyliczono wskaźnik siły efektu – cząstkowe *eta-kwadrat* ( $\eta^2$ ), czyli standaryzowanej wielkości różnicy między średnimi. Przyjęto, że wartości  $\eta^2 \approx 0,1$  oznaczają słaby efekt,  $\eta^2 \approx 0,25$  efekt średni, a  $\eta^2 \approx 0,50$  efekt duży.

W sytuacji statystycznie istotnego efektu interakcji wykorzystano standardowe testy istotności różnic, to jest test  $t$  Studenta.

Dodatkowo, dla każdej wartości testu  $t$ , obliczono wskaźnik  $d$  Cohena.

Wskaźnik  $d$  informuje o sile efektu, to jest rzeczywistym znaczeniu analizowanej różnicy między średnimi. Przyjęto, że  $d > 0,20$  wskazuje na mały efekt (niewiele znaczącą różnicę);  $d \approx 0,50$  oznacza średni efekt;  $d > 0,80$  i wskazuje na duży efekt (dużą różnicę między średnimi).

Statystyka  $d$  umożliwia porównywanie różnych parametrów uzyskiwanych w badaniu perfuzyjnym. Dzięki temu, można wykazać, który z ocenianych parametrów perfuzji mózgowia jest najbardziej wrażliwy na stentowanie.

Przyjęto statystyczny poziom parametru  $p$  równy 0,05. Za istotną różnicę uznawano tylko taką, którą uzyskano w teście przy wartości poziomu istotności  $p$  mniejszej od założonej wartości krytycznej, to jest gdy  $p < 0,05$ .

Relacje między zmiennymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. Założono, że wartość korelacji Pearsona wynosząca około 0,20 oznacza niską stabilność, 0,60 średnią stabilność, a około 0,80 wysoką stabilność pomiaru.

Do scharakteryzowania otrzymanych danych wykorzystano średnią arytmetyczną ( $M$ ), odchylenie standardowe ( $SD$ ), przedziały ufności (95%), średni standaryzowany błąd

średniej (*MSE*). Zbadano także normalność rozkładu wszystkich zmiennych za pomocą testu *Z* czyli testu Kołmogorowa-Smirnowa (K-S).

Analizy statystyczne przeprowadzono na pełnym zbiorze danych surowych osobno dla każdej z technik pomiaru (tj. perfuzja 8 cm i perfuzja 4 cm).

## 5. WYNIKI

### 5.1 PERFUZJA 8 cm

Dla każdej osoby pozyskano 16 pomiarów każdego parametru perfuzji, co w przypadku całej 20 osobowej próby dało 360 punktów pomiarowych.

Taki sposób analizy danych umożliwił wykorzystanie szczegółowych danych, stwarzając okoliczności do bardzo dokładnej analizy statystycznej.

Przystępując do analizy otrzymanych wyników, w pierwszej kolejności zbadano normalność rozkładu zmiennych.

Następnie przeprowadzono analizę różnic między średnimi wyników uzyskanych w pomiarze parametrów perfuzji w obrębie półkuli zdrowej i chorej przed stentowaniem oraz stabilność czasową wykonanych pomiarów.

W kolejnym etapie porównano zmiany w zakresie parametrów perfuzji ipsolateralnej półkuli mózgu w dorzeczu tętnicy środkowej (MCA) po zabiegu implantacji stentu.

W ostatnim etapie zbadano, w jakim stopniu wielkość stenozы w zakresie tętnicy szyjnej wewnętrznej koreluje z ocenianymi parametrami perfuzji .

#### Normalność rozkładu zmiennych

Analizę normalności rozkładu otrzymanych parametrów perfuzyjnych przeprowadzono za pomocą testu Z Kołmogorowa-Smirnowa (K-S).

Tylko dla części parametrów uzyskano wyniki wykazujące normalność rozkładu.

Fakt ten nie miał wpływu na wybór testów statystycznych, gdyż jak pokazały analizy Monte Carlo (testy wiarygodności testów statystycznych) brak normalności rozkładu nie ogranicza stosowania parametrycznych testów istotności różnic bądź związków między zmiennymi [123].

W tabeli 2 zamieszczono wyniki analizy testem K-S wraz z interpretacją.

Wynika z niej, że złamanie założenia o normalności rozkładu zmiennej ujawniało się najczęściej, co jest szczególnie wyraziste w przypadku parametru TTP.

Tab.2. Normalność rozkładu parametrów perfuzji (test K-S, statystyka  $Z$ ) przed i po stentowaniu,  $N = 20$

Parametr, czas	Statystyka $Z$	Normalność rozkładu
MTT	przed stentowaniem	Tak
	po stentowaniu	Tak
Rcbv	przed stentowaniem	Nie
	po stentowaniu	Tak
Rcbf	przed stentowaniem	Nie
	po stentowaniu	Nie
TTP	przed stentowaniem	Nie
	po stentowaniu	Nie

\* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ . \*\*\* $p < 0,001$ . Statystyka pozbawiona oznaczenia jest nieistotna.

#### Różnice w zakresie parametrów perfuzji w obrębie obu półkul mózgu przed stentowaniem

W tym etapie analiz zbadano różnice pomiędzy obiema półkulami mózgu (tj. półkulą zaopatrywaną przez stenotycznie zmienione naczynie krwionośne- ipsolateralną, a półkulą zasilaną niezwążoną tętnicą) przed wykonanym zabiegiem implantacji stentu.

Analizę przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) w modelu mieszanym, dwuczynnikowym, gdzie pierwszym czynnikiem był powtórzony pomiar parametru perfuzji, a drugim był stopień zwężenia tętnicy (stenoza krytyczna i niekrytyczna).

W pierwszej kolejności przeprowadzono ANOVA dla parametru MTT. Analiza ujawniła jedynie efekt wielkości stenozy. Wielkość parametru MTT w grupie osób charakteryzujących się krytycznym przewężeniem miała istotnie wyższe wartości niż grupa charakteryzująca się niekrytycznym zwężeniem (odpowiednio:  $M = 10,19$ ;  $SD = 1,13$ ;  $M = 9,15$ ;  $SD = 0,92$ ),  $F(1,318) = 42,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $MSE = 0,074$ ;  $\eta^2 = 0,12$ . Różnice w zakresie zmian pozostałych parametrów nie były istotne statystycznie ( $F < 1$ ).

Kolejna ANOVA została wykonana dla parametru rCBV. Nie ujawniono żadnych istotnych efektów – średnie pomiarów nie różniły się znamienne.

W następnej analizie, wykonanej dla parametru rCBF ujawniono jedynie istotny efekt interakcji między czynnikami o niskiej sile ( $F(1, 318) = 4,58$ ;  $p < 0,05$ ;  $MSE = 0,482$ ;  $\eta^2 = 0,01$ ).

Konsekwencją istotnej interakcji było przeprowadzenie serii testów, ukierunkowanych na wykrycie źródeł interakcji.

Okazało się, że osoby ze stenozą krytyczną w obrębie ICA, w zakresie ipsolateralnej półkuli mózgu (tzw. chorej) miały wyższe wartości parametru rCBF niż osoby bez tak nasilonego zwężenia ( $t(318) = 2,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,19$ ). Ponadto ujawniono, że w grupie osób charakteryzujących się zwężeniem niekrytycznym średnie wartości parametru rCBF były niższe w półkuli chorej niż zdrowej ( $t(143) = 4,29$ ;  $p < ; d = 0,20$ ).

Wartości średnich przedstawiono w tabeli 3.

Ostatnią ANOVA przeprowadzono dla parametru TTP. Ujawniono efekt główny powtórzonego pomiaru o słabej sile; okazało się że średnia wartość tego parametru perfuzji dla półkuli chorej była niższa niż dla półkuli zdrowej (odpowiednio:  $M = 25,93$ ;  $SD = 3,51$ ;  $M = 26,17$ ;  $SD = 3,47$ ),  $F(1, 318) = 15,33$ ;  $p < 0,001$ ;  $MSE = 0,195$ ;  $\eta^2 = 0,05$ . Pozostałe efekty nie były istotne statystycznie ( $F < 1$ ).

Tabela 3. Statystyki dla parametrów perfuzji przed stentowaniem zależnie od stopnia stenozy,  $N = 20$

rodzaj stenozy, parametr	półkula skierowana do stentowania (chora)				półkula nieskierowana do stentowania (zdrowa)			
	statystyki opisowe		przedział ufności (95%)		statystyki opisowe		przedział ufności (95%)	
	M <sup>a</sup>	SD <sup>b</sup>	dolny	górnny	M	SD	dolny	Górnny
Krytyczna (n = 11) <sup>c</sup>								
MTT	10,24	1,13	10,24	10,40	10,14	1,14	9,97	10,31
rCBV	2,11	0,57	2,02	2,19	2,14	0,69	2,04	2,25
rCBF	21,65	7,03	20,61	22,70	21,19	6,07	20,19	22,19
TTP	25,63	3,18	25,16	26,11	25,72	3,11	25,33	26,25
Niekrytyczna (n = 9) <sup>d</sup>								
MTT	9,50	0,95	9,35	9,66	9,52	0,83	9,38	9,66
rCBV	1,99	0,48	1,92	2,08	2,03	0,52	1,95	2,12
rCBF	20,20	5,33	19,32	21,08	21,04	5,96	20,11	21,98
TTP	26,24	3,88	25,60	26,88	26,54	3,84	25,91	27,17

<sup>a</sup> $M$  – średnia arytmetyczna. <sup>b</sup> $SD$  – odchylenie standardowe. <sup>c</sup>Liczba pomiarów wynosiła 176, czyli liczba stopni swobody ( $df$ ) to 175. <sup>d</sup>Liczba pomiarów wynosiła 143, czyli liczba stopni swobody ( $df$ ) to 143. Łączna liczba stopni swobody to 318.

\* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ . \*\*\* $p < 0,001$ . Statystyka pozbawiona oznaczenia jest nieistotna.

Podsumowując powyższe analizy należy stwierdzić, że wykryte różnice między średnimi parametrów perfuzji przed stentowaniem są niewielkie, na co wskazuje niska albo

znikoma siła efektu obliczana za pomocą statystyki standaryzowanej różnicy między średnimi  $\eta^2$  i  $d$  Cohena.

Skutkiem tego należy wyciągnąć wniosek, że grupa chorych poddanych badaniu była jednorodna.

#### Stabilność czasowa pomiarów parametrów perfuzji

Celem tej analizy było sprawdzenie, w jakim stopniu poszerzenie tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA) wpłynie na stabilność pomiarów ocenianych parametrów ukrwienia mózgu.

Dla danych wyliczonych na całej próbie, w przypadku parametru MTT uzyskano niską stabilność  $r = 0,25$ , dla rCBV również niską, gdyż  $r = 0,17$ , podobnie dla rCBF  $r = 0,29$ . Natomiast dla parametru TTP stabilność pomiarów była najwyższa -  $r = 0,73$ .

#### Ocena zmian parametrów perfuzji w półkulach mózgu po wykonanym stentowaniu

Analizę zmian parametrów perfuzji dokonano na podstawie danych uzyskanych z dorzecza tętnicy środkowej (MCA) półkul mózgu zaopatrywanych przez stenotycznie zmienione tętnice, po wykonanym zabiegu stentowania.

Rycina 21 zawiera dane procentowe dla tych parametrów. Dane te wyznaczają stosunek wyliczony na podstawie wartości parametrów perfuzji półkuli chorej przed i po stentowaniu.

Porównano wartości procentowe przed i po stentowaniu dla każdego parametru perfuzji.

Nie dla wszystkich parametrów uzyskano różnice istotne statystycznie.

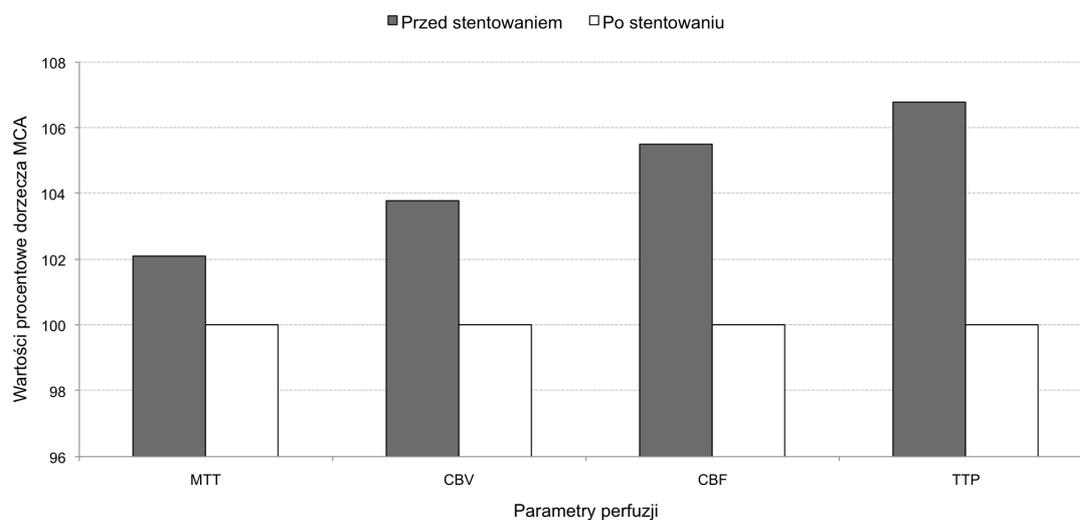
I tak dla MTT:  $t(19) = 1,78$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,34$ .

W przypadku parametru rCBV nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie, gdyż  $t(19) = 0,93$ ; *n.i.*;  $d = 0,19$ .

Tak samo dla kolejnego parametru perfuzji, rCBF, nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie,  $t(19) = 1,27$ ; *n.i.*;  $d = 0,28$ .

Natomiast dla ostatniego parametru perfuzji, TTP, uzyskano wyniki istotne statystycznie:  $t(19) = 3,65$ ;  $p < 0,01$ ;  $d = 0,82$ .

Zmianę parametru perfuzji zgodną z oczekiwaniami zaobserwowano wyłącznie w przypadku MTT i TTP (to jest spadek wartości po stentowaniu).



Wykres 5. Porównanie procentowych zmian w zakresie parametrów perfuzji w dorzeczu MCA przed i po zabiegu implantacji stentu w zwężonej tętnicy szyjnej.

#### Korelacja między wielkością stenozy w zakresie ICA a wartościami parametrów perfuzji po wykonanym stentowaniu

Celem tej analizy było sprawdzenie czy występują różnice w parametrach perfuzji w obrębie półkul mózgowych po wykonanym zabiegu poszerzenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a stopniem stenozy w zakresie tegoż naczynia (stenozą krytyczną vs niekrytyczną)

Do tego porównania wykorzystano analizę ROC. Zmienną klasyfikacyjną był rodzaj zwężenia a zmienną służącą do porównania był wskaźnik różnicy między wartościami procentowymi przepływu w dorzeczu MCA (por. wykres 5).

W analizie ROC wykorzystano wskaźniki opracowane dla MTT i TTP, gdyż wyłącznie w tych przypadkach zaobserwowano zmianę przed i po stentowaniu zgodną z oczekiwaniami (spadek wartości parametrów po implantacji stentu).

Analizę ROC prezentuje tabela 4. Wynika z niej, że jedynie MTT różnicuje grupę ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym. Średnia wartość współczynnika różnicy dla parametru MTT w grupie ze zwężeniem krytycznym wyniosła 5,12 ( $SD = 1,83$ ), a w grupie ze zwężeniem niekrytycznym -1,60 ( $SD = 1,95$ ), gdzie średnia poniżej zera oznacza, że wartość procentowa wskaźnika MTT przed stentowaniem była niższa niż po stentowaniu. Należy wyraźnie podkreślić, że tylko wartości powyżej zera, z punktu widzenia zabiegu

stentowania, są stanem oczekiwanym, bo oznaczają spadek wartości parametru perfuzji na skutek przeprowadzonego zabiegu.

W przypadku wskaźnika MTT stan oczekiwany po stentowaniu wystąpił wyłącznie u osób ze zwężeniem krytycznym.

Wartość współczynnika różnicy TTP dla pacjentów ze stenozą krytyczną w zakresie ICA wynosiła 8,10 ( $SD = 9,30$ ), a u chorych ze zwężeniem niekrytycznym 5,65 ( $SD = 7,63$ ). Każda z tych wartości różniła się istotnie od zera ( $t > 1,96$ ;  $d > 0,50$ ), co oznacza, że w każdej z grup zaobserwowano zmianę parametru perfuzji zgodną z oczekiwaniami (tj. spadek po stentowaniu).

Następnie sprawdzono, który z analizowanych parametrów najlepiej różnicuje porównywane grupy.

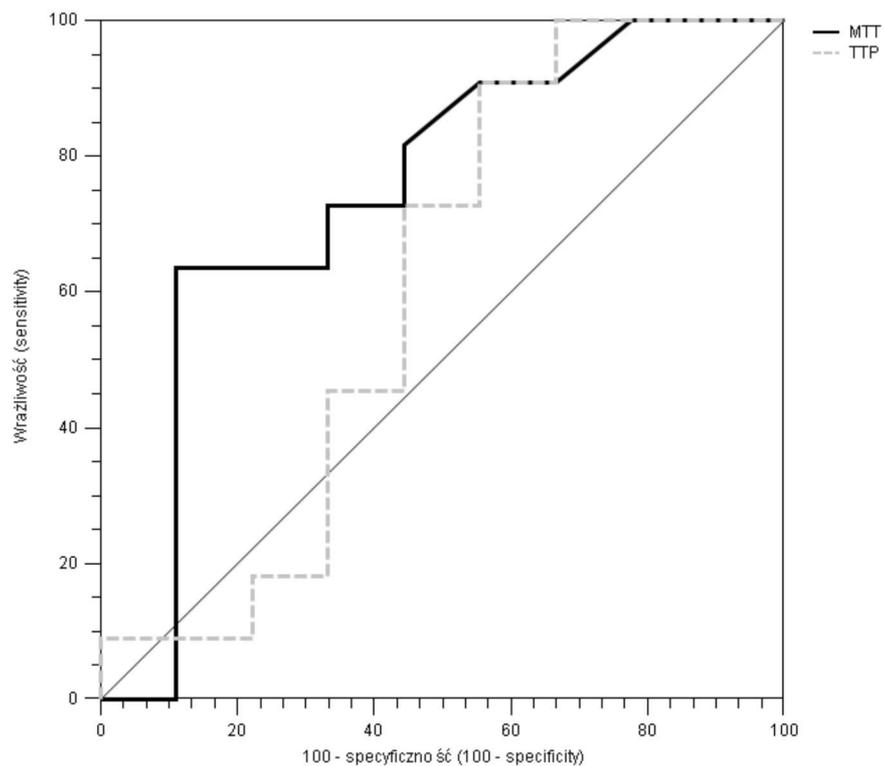
Okazało się, że MTT nie różnicuje lepiej niż TTP ( $z = 0,70$ ; *n.i.*; różnica między polami pod krzywą wyniosła 0,14)- wykres 6.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że chociaż żaden z parametrów nie różnicuje grup lepiej, to jedynym wskaźnikiem umożliwiającym wykrycie różnicy znamiennej statystycznie między grupami ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym był parametr MTT.

Tab. 4. Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP,  $N = 20$

Parametr przepływu	parametry ROC		przedział ufności (95%)			
	AUC <sup>a</sup>	SE <sup>b</sup>	Dolny	górnny	z <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
MTT	0,75	0,12	0,51	0,91	2,01	< 0,05
TTP	0,61	0,15	0,37	0,81	0,73	n.i.

<sup>a</sup>AUC – pole powierzchni pod krzywą. <sup>b</sup>SE – błąd standardowy. <sup>c</sup>z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i założonej (0,5). <sup>d</sup>p – poziom istotności statystyki z.



Wykres 6. Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym.

## 5.2. PERFUZJA 4 cm

W ocenie statystycznej wykorzystano takie same techniki jak w analizach dotyczących perfuzji 8 cm.

Dodatkowo wykorzystano kilka statystyk, służących porównywaniu wyników badania pierwszego (skanowanie 8 cm) i badania drugiego (skanowanie 4 cm).

Analizy przeprowadzono na pełnym zbiorze danych surowych. Dla każdej osoby pozyskano 8 pomiarów każdego parametru perfuzji, co w przypadku całej 20 osobowej próby dało 160 punktów pomiarowych. Taki sposób analizy danych umożliwił wykorzystanie szczegółowych danych, stwarzając okoliczności do bardzo dokładnej analizy statystycznej. Część analiz przeprowadzono zatem dla każdej osoby oddzielnie oraz dla całej grupy, to jest wszystkich pomiarów.

### Etapy analiz:

Tak jak przypadku perfuzji 8 cm w analizie wyników oceniono:

- normalność rozkładu zmiennych,
- dokonano analizy różnic między średnimi wyników uzyskanych w pomiarze parametrów perfuzji w obrębie półkuli zdrowej i chorej przed stentowaniem oraz stabilność czasową wykonanych pomiarów.
- porównano zmiany w zakresie parametrów perfuzji ipsolateralnej półkuli mózgu w dorzeczu tętnicy środkowej (MCA) po wykonanym zabiegu implantacji stentu.
- zbadano, w jakim stopniu wielkość stenozy w zakresie tętnicy szyjnej wewnętrznej koreluje z ocenianymi parametrami perfuzji .

### Normalność rozkładu zmiennych

Analizę normalności rozkładu pomiarów parametrów perfuzyjnych przeprowadzono za pomocą testu Z Kołmogorowa-Smirnowa. Tylko dla części parametrów uzyskano wyniki wykazujące normalność rozkładu. Fakt ten nie miał wpływu na wybór testów statystycznych, gdyż jak pokazały analizy Monte Carlo (testy wiarygodności testów statystyczne) brak normalności rozkładu nie ogranicza stosowania parametrycznych testów istotności różnic bądź związków między zmiennymi [123].

W niektórych sytuacjach brak normalności rozkładu może wpływać na syntezę danych i wnioskowanie. Dzieje się tak w sytuacji wnioskowania z próby na populacji, ze

względu na to, że zazwyczaj zakłada się, że rozkład parametrów w populacji jest normalny. Pomiar prezentowanego tutaj badania uzyskano w pomiarach próby z patologicznymi zmianami ukrwienia mózgu, co jednocześnie osłabia pewność prawdziwości stwierdzenia, że rozkład parametrów perfuzyjnych ma charakter normalny. Przyjęto zatem, że brak normalności rozkładu osłabia jedynie siłę wnioskowania indukcyjnego z próby na populację, ale nie, że czyni to wnioskowanie niemożliwym.

W tabelach 5 i 6 zamieszczono wyniki analizy testem K-S wraz z interpretacją. Z analizy tabeli 5 wynika z niej, że normalność rozkładu utrzymywała się w przypadku parametru MTT, brak normalności dotyczył przede wszystkim parametru TTP.

Tab. 5. Normalność parametrów perfuzji (test K-S, statystyka Z) przed i po stentowaniu dla półkuli chorej, N = 20

	Parametr, czas	Statystyka Z	Normalność rozkładu
MTT	przed stentowaniem	1,05	Tak
	po stentowaniu	0,91	Tak
rCBV	przed stentowaniem	1,00	Tak
	po stentowaniu	1,87**	Nie
rCBF	przed stentowaniem	0,50	Tak
	po stentowaniu	1,72**	Nie
TTP	przed stentowaniem	1,80*	Nie
	po stentowaniu	1,51*	Nie

\* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ . \*\*\* $p < 0,001$ . Statystyka pozbawiona oznaczenia jest nieistotna.

Analiza normalności rozkładu zmiennych, które scharakteryzowano w tabeli 6 wskazuje, że w przypadku większości parametrów perfuzji obserwowano zachowanie normalności rozkładu – wyjątek stanowi tutaj parametr MTT.

Tabela 6. Normalność parametrów perfuzji (test K-S, statystyka Z) przed i po stentowaniu dla półkuli zdrowej, N = 20

	Parametr, czas	Statystyka Z	Normalność rozkładu
MTT	przed stentowaniem	1,69**	Nie
	po stentowaniu	1,00	Tak
rCBV	przed stentowaniem	0,73	Tak
	po stentowaniu	1,11	Tak
rCBF	przed stentowaniem	1,05	Tak
	po stentowaniu	1,19	Tak
TTP	przed stentowaniem	1,12	Tak
	po stentowaniu	1,14	Tak

\* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ . Statystyka pozbawiona oznaczenia jest nieistotna.

#### Różnice w zakresie parametrów perfuzji w obrębie obu półkul mózgu przed stentowaniem

W tym etapie analiz zbadano różnice pomiędzy obiema półkulami mózgu (tj. półkulą zaopatrywaną przez stenotycznie zmienione naczynie krwionośne- ipsolateralną, a półkulą zasilaną niezwążoną tętnicą) przed wykonanym zabiegiem implantacji stentu.

Analizę przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) w modelu mieszanym, dwuczynnikowym, gdzie pierwszym czynnikiem był powtórzony pomiar parametru perfuzji, a drugim był stopień zwężenia tętnicy (stenoza krytyczna i niekrytyczna).

W pierwszej kolejności przeprowadzono ANOVA dla parametru MTT. Analiza ujawniła jedynie efekt wielkości stenozy. Wielkość parametru MTT w grupie osób charakteryzujących się krytycznym przewężeniem miała istotnie niższe wartości niż grupa charakteryzująca się niekrytycznym zwężeniem (odpowiednio:  $M = 6,67$ ;  $SD = 0,74$ ;  $M = 7,31$ ;  $SD = 0,34$ ),  $F(1, 158) = 13,42$ ;  $p < 0,001$ ;  $MSE = 0,122$ ;  $\eta^2 = 0,08$ . Różnice w zakresie zmian pozostałych parametrów nie były istotne statystycznie ( $F < 1$ ).

Kolejna ANOVA została wykonana dla parametru rCBV. Nie ujawniono żadnych istotnych efektów – średnie pomiarów nie różniły się znamienne.

W następnej analizie, wykonanej dla parametru rCBF ujawniono dwa istotne efekty. Efekt główny wielkości stenozy i istotny efekt interakcji. Ze względu na fakt, że efekt

interakcji ogranicza interpretację efektu głównego, tylko efekt interakcji został poddany dalszej analizie. Konsekwencją istotnej interakcji było przeprowadzenie serii testów, ukierunkowanych na wykrycie źródeł interakcji ( $F(1, 158) = 10,47$ ;  $p < 0,01$ ;  $MSE = 0,731$ ;  $\eta^2 = 0,06$ ). Okazało się, że osoby ze stenozą krytyczną w obrębie ICA, w zakresie ipsolateralnej półkuli mózgu (tzw. chorej) miały wyższe wartości parametru rCBF niż osoby bez tak nasilonego zwężenia ( $t(158) = 2,93$ ;  $p < 0,01$ ;  $d = 0,47$ ). Takie same różnice zaobserwowano w przypadku tzw. półkuli zdrowej ( $t(158) = 4,46$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 0,71$ ).

Ponadto ujawniono, że w grupie osób charakteryzujących się zwężeniem niekrytycznym średnie wartości parametru rCBF były niższe w półkuli zdrowej niż chorej ( $t(95) = 2,70$ ;  $p < ; d = 0,28$ ), natomiast w grupie ze zwężeniem krytycznym różnic znamiennej statystycznie w poziomie rCBF nie zanotowano. Wartości średnich przedstawiono w tabeli 7.

Ostatnią ANOVA przeprowadzono dla parametru TTP. Ujawniono efekt główny wielkości stenozy,  $F(1, 158) = 8,66$ ;  $p < 0,01$ ;  $MSE = 0,449$ ;  $\eta^2 = 0,05$ . Okazało się bowiem, że średnia wartość tego parametru perfuzji u osób z przewężeniem niekrytycznym była większa ( $M = 26,40$ ;  $SD = 4,33$ ) niż u osób z przewężeniem krytycznym ( $M = 24,52$ ;  $SD = 3,44$ ). Pozostałe efekty nie były istotne statystycznie ( $F < 1$ ).

Tab. 7. Statystyki dla parametrów perfuzji przed stentowaniem zależnie od stopnia przewężenia i półkuli, N = 20

Przewężenie, parametr	Półkula skierowana do stentowania (chora)				Półkula nieskierowana do stentowania (zdrowa)			
	Statystyki opisowe		Przedział ufności (95%)		Statystyki opisowe		Przedział ufności (95%)	
	<i>M</i> <sup>a</sup>	<i>SD</i> <sup>b</sup>	dolny	górnny	<i>M</i>	<i>SD</i>	Dolny	Górnny
Krytyczne ( <i>n</i> = 8) <sup>c</sup>								
MTT	6,71	0,84	6,50	6,92	6,63	0,64	6,47	6,78
rCBV	2,76	0,44	2,65	2,87	2,81	0,54	2,68	2,95
rCBF	31,10	6,14	29,57	32,64	32,17	7,85	30,21	34,13
TTP	24,58	3,38	23,73	25,42	24,27	3,49	23,60	25,34
Niekrytyczne ( <i>n</i> = 12) <sup>d</sup>								
MTT	7,25	1,26	6,99	7,51	7,36	1,41	7,08	7,65
rCBV	2,67	0,63	2,55	2,80	2,62	0,58	2,50	2,74
rCBF	28,23	6,03	27,01	29,45	27,28	6,00	26,07	28,50
TTP	26,49	4,41	25,59	27,38	26,31	4,24	25,45	27,17

<sup>a</sup>*M* – średnia arytmetyczna. <sup>b</sup>*SD* – odchylenie standardowe. <sup>c</sup>Liczba pomiarów wynosiła 64, czyli liczba stopni swobody (*df*) to 63. <sup>d</sup>Liczba pomiarów wynosiła 96, czyli liczba stopni swobody (*df*) to 95. Łączna liczba stopni swobody to 158.

Reasumując powyższe analizy należy stwierdzić, że wykryte różnice między średnimi parametrów perfuzji przed stentowaniem są niewielkie, na co wskazuje niska albo znikoma siła efektu obliczana za pomocą statystyki standaryzowanej różnicy między średnimi  $\eta^2$  i *d* Cohena. Skutkiem tego należy wyciągnąć wniosek, że grupa chorych poddanych badaniu była jednorodna.

#### Stabilność czasowa pomiarów parametrów perfuzji

Celem tej analizy było sprawdzenie, w jakim stopniu poszerzenie tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA) wpłynie na stabilność pomiarów ocenianych parametrów ukrwienia mózgu.

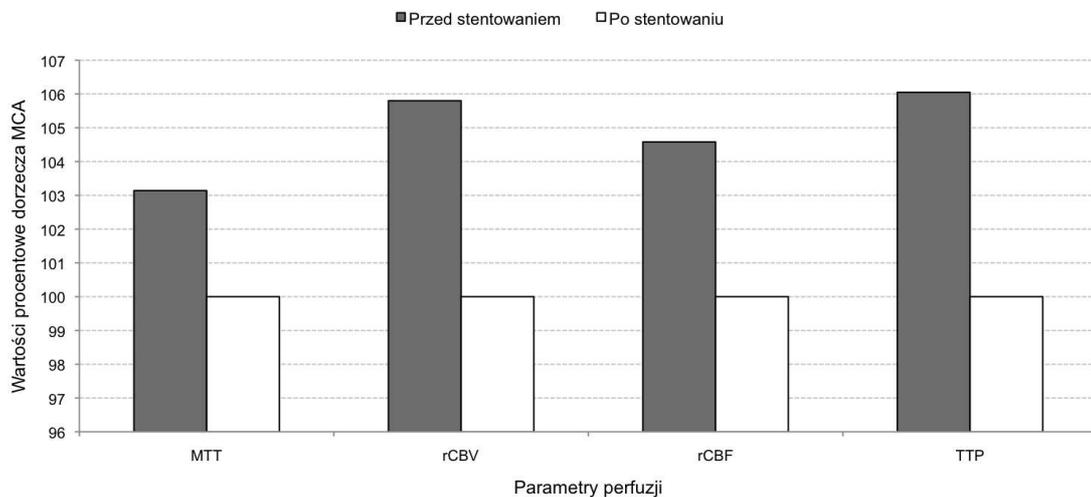
Dla danych wyliczonych na całej próbie, łącznie dla półkuli chorej i zdrowej, w przypadku parametru MTT uzyskano średnią stabilność  $r = 0,46$ , dla rCBV również średnią, gdyż  $r = 0,51$ , podobnie dla rCBF  $r = 0,46$ . Natomiast dla parametru TTP stabilność pomiarów była wysoka, ponieważ  $r = 0,75$ .

## Ocena zmian parametrów perfuzji w półkulach mózgu po wykonanym stentowaniu

Analizę zmian parametrów perfuzji dokonano na podstawie danych uzyskanych z dorzecza tętnicy środkowej (MCA) półkul mózgu zaopatrywanych przez stenotycznie zmienione tętnice, po wykonanym zabiegu stentowania.

Rycina 23 zawiera dane procentowe dla tych parametrów. Dane te wyznaczają stosunek wyliczony na podstawie wartości parametrów perfuzji półkuli chorej przed i po stentowaniu. Porównano wartości procentowe przed i po stentowaniu dla każdego parametru perfuzji.

Jedynie w przypadku parametru TTP otrzymano wynik znamieny statystycznie, natomiast zmianę parametru perfuzji zgodną z oczekiwaniami zaobserwowano wyłącznie w przypadku MTT i TTP (to jest spadek wartości po stentowaniu). I tak dla MTT:  $t(19) = 0,87$ ; n.i.;  $d = 0,19$ . W przypadku parametru rCBV nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie, gdyż  $t(19) = 1,40$ ; n.i.;  $d = 0,31$ . Tak samo dla kolejnego parametru perfuzji, rCBF, nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie,  $t(19) = 0,94$ ; n.i.;  $d = 0,21$ . Dla parametru perfuzji TTP, uzyskano wyniki istotne statystycznie:  $t(19) = 2,32$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,52$ .



Wykres 7. Porównanie procentowych zmian w zakresie parametrów perfuzji w dorzeczu MCA przed i po zabiegu implantacji stentu w zwężonej tętnicy szyjnej.

### Korelacja między wielkością stenozы w zakresie ICA a wartościami parametrów perfuzji po wykonanym stentowaniu

Celem tej analizy było sprawdzenie czy występują różnice w parametrach perfuzji w obrębie półkul mózgowych po wykonanym zabiegu poszerzenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a stopniem stenozы w zakresie tegoż naczynia (stenozа krytyczna vs niekrytyczna)

Do tego porównania wykorzystano procedurę ROC. Zmienną klasyfikacyjną był rodzaj zwężenia, a zmienną służącą do porównania był wskaźnik różnicy między wartościami procentowymi przepływu w dorzeczu MCA (por. wykres 7). W analizie ROC, podobnie jak miało to miejsce w perfuzji 8 cm, wykorzystano wskaźniki opracowane dla MTT i TTP, gdyż wyłącznie w tych przypadkach zaobserwowano zmianę przed i po stentowaniu zgodną z oczekiwaniami (spadek wartości parametrów po implantacji stentu). Należy wyraźnie podkreślić, że tylko wartości powyżej zera, z punktu widzenia zabiegu stentowania, są stanem oczekiwanym, bo oznaczają spadek wartości parametru perfuzji na skutek przeprowadzonego zabiegu.

Analizę ROC prezentuje tabela 8. Wynika z niej, że jedynie MTT różnicuje grupę ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym. Średnia wartość współczynnika różnicy dla parametru MTT w grupie ze zwężeniem krytycznym wyniosła 5,72 (SD = 20,28), a w grupie ze zwężeniem niekrytycznym 1,41 (SD = 13,45), gdzie średnia powyżej zera oznacza, że wartość procentowa wskaźnika MTT przed stentowaniem była wyższa niż po stentowaniu. Żadna z tych średnich nie różniła się istotnie od zera ( $t < 1,96$ ;  $d < 0,25$ ), co oznacza, że w żadnej z tych grup nie zaobserwowano zmiany parametru MTT zgodnie z oczekiwaniami.

Wartość współczynnika różnicy TTP dla pacjentów ze stenozą krytyczną w zakresie ICA wyniosła 13,08 (SD = 8,92), a u chorych ze zwężeniem niekrytycznym 1,36 (SD = 11,19). Tylko w grupie pierwszej wartość TTP różniła się istotnie od zera ( $t(7) = 4,15$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 3,14$ ), co oznacza, że jedynie w grupie ze stenozą krytyczną zaobserwowano zmianę parametru perfuzji zgodną z oczekiwaniami (tj. spadek po stentowaniu). W grupie ze stenozą niekrytyczną nie zaobserwowano wyniku znamiennej statystycznie ( $t(11) = 0,80$ ; n.i.;  $d = 0,48$ ), chociaż wartość średnia jest zgodna z oczekiwaniami, a wielkość efektu liczona statystyką  $d$  Cohena jest wysoka.

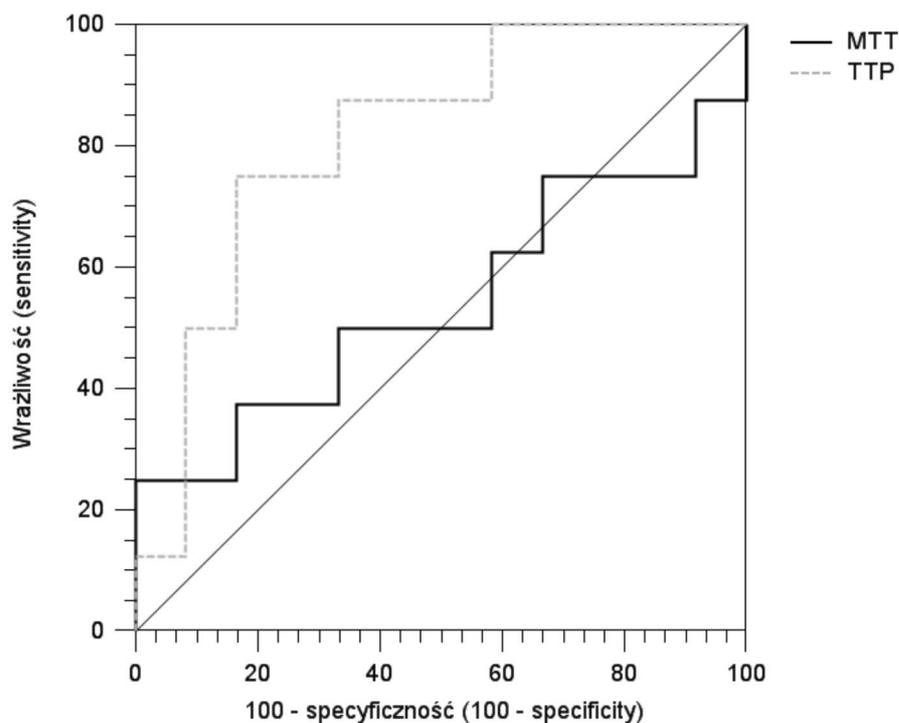
Następnie sprawdzono, który z analizowanych parametrów najlepiej różnicuje porównywane grupy. Okazało się, że TTP nie różnicuje lepiej niż MTT ( $z = 1,39$ ; n.i.; różnica między polami pod krzywą wyniosła 0,27). Układ krzywych prezentuje wykres 8.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że chociaż żaden z parametrów nie różnicuje grup lepiej, to jedynym wskaźnikiem umożliwiającym wykrycie różnicy znamiennej statystycznie, ale wyłącznie w grupie ze zwężeniem krytycznym był parametr TTP.

Tab. 8. Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP, N = 20

Parametr przepływu	Parametry ROC					
	Przedział ufności (95%)					
	AUC <sup>a</sup>	SE <sup>b</sup>	Dolny	Górny	z <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
MTT	0,54	0,15	0,31	0,76	0,76	<i>n.i.</i>
TTP	0,81	0,10	0,58	0,95	3,09	< 0,001

<sup>a</sup>AUC – pole powierzchni pod krzywą. <sup>b</sup>SE – błąd standardowy. <sup>c</sup>z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i założonej (0,5). <sup>d</sup>p – poziom istotności statystyki z.



Wykres 8. Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym.

### 5.3 OCENA PORÓWNAWCZA PERFUZJI 8 cm i 4 cm

Celem tych analiz było wykazanie, czy dwie techniki badania, (perfuzja 8 cm i perfuzja 4 cm) różniące się zakresem skanowania mózgowia są metodami równoważnymi.

Wykorzystano w tych celu dane z dwóch raportów. Na ich podstawie przygotowano zestaw tabel – zestawienie najważniejszych standaryzowanych parametrów.

W pierwszej kolejności sprawdzono wrażliwość metod na wykrywanie różnic między półkulami mózgu zdrową i chorą przed zabiegiem stentowania.

W tym celu obliczono średnie siły efektu (średnie  $\eta^2$ ). Obliczenia oparto na modelu dwuczynnikowych, który składał się z czynnika powtórnego pomiaru danego parametru perfuzji (w półkuli chorej i zdrowej) oraz czynnika wielkości stenozy (krytyczne vs. niekrytyczne).

Wartości tych statystyk były zbliżone do siebie. Żadna ze średnich nie przekroczyła wartości 0,1 traktowanej jako wartość graniczna efektu o małej sile co oznacza iż obie metody oceny perfuzji tkanek mózgowych są równoważne.

Tab. 9. Średnie siły efektu ( $\eta^2$ ) dla różnic między półkulami przed stentowaniem przy uwzględnieniu stopnia stenozy

Parametr perfuzji	Metoda	
	8 cm	4 cm
MTT	0,041	0,031
rCBV	0,006	0,031
rCBF	0,009	0,050
TTP	0,020	0,021

Następnie porównano wskaźniki stabilności czasowej zależnie od metody skanowania.

Ze względu na istnienie odpowiednich procedur statystycznych zbadano istotność różnic między wskaźnikami korelacji  $r$  Pearsona. W tym celu wykorzystano program G\*Power 3 (Faul, Erdfelder, Lang i Buchner, 2007).

W obliczeniach przyjęto, że liczba stopni swobody dla metody 8 cm wyniosła 318, a dla metody 4 cm 158, gdyż na bazie takich wartości stopni swobody wyliczono współczynniki stabilności czasowej parametrów perfuzji.

Różnica w wartościach  $r$  wystąpiła w przypadku parametrów MTT i rCBV, a nie wystąpiła dla rCBF i TTP.

Globalnie stabilności parametrów nie różniła się znamienne.

Przekładając powyższą analizę na język kliniczny należy wysunąć wniosek, że wyniki pomiarów parametrów perfuzji wykonane techniką 4 cm są bardziej powtarzalne ze względu na mniejszy obszar skanowania.

Tab. 10. Średnie wielkości współczynnika stabilności czasowej ( $r$  Pearsona)

Parametr perfuzji	Metoda		$p^a$
	8 cm	4 cm	
MTT	0,25	0,46	< 0,05
rCBV	0,17	0,51	< 0,05
rCBF	0,29	0,46	<i>n.i.</i>
TTP	0,73	0,75	<i>n.i.</i>

<sup>a</sup> $p$  – poziom istotności statystyki różnic między wartościami  $r$  Pearsona.

W ostatnim etapie analiz zbadano zdolność efektywnych parametrów perfuzji do różnicowania grup odmiennych w stopniu stenozy.

W tym celu dokonano zestawienia statystyk analiz ROC, a następnie obliczono krzywe ROC na danych po połączeniu wyników zebranych za pomocą metod perfuzji 8 cm i 4 cm.

Po pierwsze okazało się, że średnia wielkość pola pod krzywą wyliczona dla obydwu metod była taka sama (por. tabela 11).

Po drugie, po połączeniu danych, żaden z parametrów perfuzji nie różnicował lepiej osób z przewężeniem krytycznym (zob. tabela 12).

Tab. 11. Wielkości pola pod krzywą (AUC) w analizie ROC zależnie od metody skanowania

Parametr perfuzji	Metoda	
	8 cm	4 cm
MTT	0,75 <sup>a</sup>	0,54
TTP	0,61	0,81 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Parametr AUC istotny statystycznie

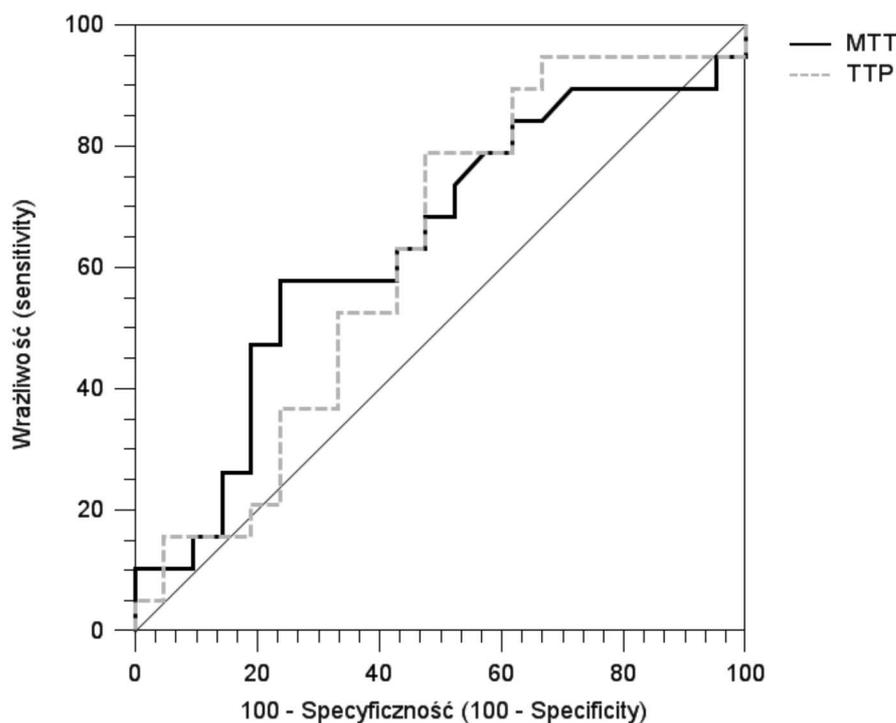
Po trzecie, żaden z parametrów nie różnicował lepiej grup o różnym stopniu stenozы ( $z = 0,12$ ; n.i.; różnica między wielkościami pól pod krzywą wyniosła 0,02).

Krzywe prezentuje wykres 9.

Tab. 12. Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP dla danych połączonych, tj. otrzymanych metodą skanowania 8cm i 4 cm, N = 40

Parametr przepływu	Parametry ROC					$z^c$	$p^d$
	AUC <sup>a</sup>	SE <sup>b</sup>	Przedział ufności (95%)				
			dolny	górný			
MTT	0,64	0,09	0,47	0,79	1,53	n.i.	
TTP	0,62	0,09	0,46	0,77	1,33	n.i.	

<sup>a</sup>AUC – pole powierzchni pod krzywą. <sup>b</sup>SE – błąd standardowy. <sup>c</sup>z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i założonej (0,5). <sup>d</sup>p – poziom istotności statystyki z.



Wykres 9 Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym dla danych zebranych za pomocą dwóch metod skanowania.

## 6. OMÓWIENIE

Udar mózgu stanowi obecnie trzecią pod względem częstotliwości (po nowotworach i chorobach serca) przyczynę zgonu. Szacuje się, że co dziesiąty Europejczyk po 50 roku życia i co drugi po 70 roku umiera z tego powodu [5,105]. Rokrocznie w efekcie przebytego udaru mózgu kończy życie ponad 30 tys Polaków, a 40 tys przeżywa, ale powstałe ubytki neurologiczne mogą prowadzić do różnego stopnia inwalidztwa [108].

Ryzyka wystąpienia powtórnego udaru mózgu w ciągu kolejnych 12 miesięcy wynosi 6-12%, a w okresie następnych 5 lat sięga aż 50% [9,109,110].

Przyczyną około 1/4 udarów niedokrwiennych mózgu jest materiał zatorowy pochodzący z blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w świetle zwężonych tętnic szyjnych wewnętrznych [10,13,14,21,22].

Poszerzenie zwężonych domózgowych naczyń krwionośnych u chorych ze stenozą 70% i więcej, u których dodatkowo wystąpiły objawy neurologiczne zmniejsza bezwzględne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego o 16% w ciągu pięciu lat [10].

Ogniska krwotoczne lub niedokrwiennie w obrębie mózgowia oraz określenie fazy ich ewolucji determinują postępowanie klinicysty w podjęciu decyzji o implantacji stentu do zwężonego naczynia krwionośnego, ponieważ obecność świeżego ogniska niedokrwiennego odsuwa wykonanie zabiegu o 6-8 tygodni [9,21].

Jak z powyższego wynika dokładna ocena stanu tkanki mózgowej jest niezmiernie ważną kwestią przed wykonaniem zabiegów zwiększających domózgowy napływ krwi.

Ocenę taką daje perfuzja TK (p-TK).

## 6.1 OMÓWIENIE MATERIAŁU

Do badania perfuzyjnego TK mózgowia włączono 40 pacjentów (21 mężczyzn i 19 kobiet) w wieku od 55 do 86 lat z potwierdzonym za pomocą badań obrazowych (doppler, angio-TK lub CAS) zwężeniem w zakresie tętnicy szyjnej wewnętrznej na poziomie 70% i więcej oraz z współistniejącymi objawami świadczącymi o deficytach krążenia mózgowego (TIA, napady padaczkowe, przebyte w przeszłości udary niedokrwienne).

Dodatkowo wyizolowano podgrupę chorych (19 osób) ze zwężeniem krytycznym (to jest powyżej 90%) w zakresie tętnicy szyjnej.

Wszyscy chorzy poddani badaniu perfuzyjnemu TK charakteryzowali się wieloletnią stenozą w zakresie naczyń domózgowych.

Materiał, który zebrano na podstawie przeprowadzonych badań odzwierciedlał średnią populacyjną dla występowania chorób o charakterze naczyniowym (dla mężczyzn średnia wieku zapadalności na tego typu schorzenia jest niższa, ponadto odsetek mężczyzn chorujących jest wyższy).

U kobiet zaś, początek występowania chorób naczyniowych jest późniejszy, również średnia długość życia kobiet jest wyższa.

Tak więc, w badanym materiale różnice między rozkładem wartości wieku w grupach kobiet i mężczyzn nie odbiegają od średniej populacyjnej. Przyjęto, że badana grupa jest jednorodna (por. tabela 1 i wykres 2).

Liczebność oraz charakter populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania nie odbiega od prezentowanych przez innych autorów zajmujących się podobną problematyką.

Dla porównania Walecki [21] przedstawia wyniki badań przeprowadzonych u 40 pacjentów (18 kobiet i 22 mężczyzn, wiek 43-72 lat) ze zwężeniem w zakresie tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 70%, z czego u 24 osób występowała stenoza powyżej 90%.

Pierwsze badanie p-TK przeprowadzane było, co najmniej dwie doby przed zabiegiem, kontrolne zaś nie później niż w trzeciej dobie po wykonanej procedurze.

Materiał Trojanowskiej [102] obejmuje 74 osoby (22 kobiety i 52 mężczyzn, wiek 52-81 lat) z potwierdzonym we wcześniejszych badaniach obrazowych zwężeniem tętnicy szyjnej powyżej 70% i współistniejącymi objawami klinicznymi.

Wyjściowe badanie p-TK wykonywano do 3 dni przed zabiegiem stentowania, badanie kontrolne zaś w okresie do 6 miesięcy.

Natomiast Wilkinson [92] zakwalifikował do badania 11 osób (5 kobiet i 6 mężczyzn, wiek 58-79 lat) ze stenozą w zakresie ICA powyżej 50% z towarzyszącymi objawami niedokrwienia mózgu lub siatkówki oka.

Ocenę ukrwienia mózgowia dokonywano stosując perfuzję MR 4 godziny przed implantacją stentu, a efekty leczenia oceniano we wczesnym (do 3 godzin po zabiegu) badaniu kontrolnym.

W badaniu Turk'a [49] udział wzięło 33 chorych ze stenożą w zakresie ICA powyżej 70%, którzy poddani zostali badaniu p-TK bezpośrednio przed wewnątrznacyniową implantacją stentu. Badanie kontrolne wykonywane było zaś średnio około 4 miesiące po zabiegu.

W pracy Soine [7] dokonano oceny ukrwienia mózgowia w perfuzji MR w grupie 46 chorych (17 kobiet i 29 mężczyzn, średnia wieku- 64, 1 lat), ze stenożą w zakresie tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 70%, z czego 23 osoby nie wykazy objawów deficytu krążenia mózgowego, u 23 chorych takie objawy występowały.

Badanie to przerodzone 3 dni przed implantacją stentu oraz 100 dni po zabiegu (podobnie jak w niniejszym materiale).

W pracy Waaijer [10] przeprowadzono analizę w oparciu o badanie p-TK u 36 pacjentów (13 kobiet i 23 mężczyzn, średnia wieku 67 lat) z symptomatycznym zwężeniem w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych powyżej 50%, które wykonywano 2 tygodnie przed zabiegiem oraz 4 tygodnie po przeprowadzonej implantacji.

Natomiast celem pracy Tseng'a [15] była próba wskazania parametrów perfuzji umożliwiających ocenę ryzyka wystąpienia zespołu hiperperfuzji (CHS) po implantacji stentu.

W tym celu analizował on ukrwienie mózgowia w badaniu perfuzyjnym TK w grupie 55 chorych (7 kobiet i 48 mężczyzn, średnia wieku 70,7 lat) ze stenożą powyżej 70% w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych na 1 dzień przed implantacją stentu.

Badanie kontrolne p-TK wykonywane było jedynie w przypadku wystąpienia klinicznych objawów zespołu hiperperfuzji (3 osoby) w 24 godziny po wykonanym zabiegu.

Niezależnie, każdy chory włączony do badania, poddany był kontrolnej tomografii komputerowej 10 dni po wykonanym zabiegu celem oceny stanu tkanek mózgu (klinicznie nieme niedokrwienie, krwawienia podpajęczynówkowe czy też obrzęk).

Jedynie duże, randomizowane, wielośrodkowe i wieloletnie badania (NASCET, ECST, ACAS czy CASANOVA) przeprowadzone były na liczniejszych grupach pacjentów ze stenożą w zakresie tętnic szyjnych powyżej 70% poddanych zabiegowi udraźniania stenozy (dla przykładu- w badaniu NASCET i ECST łącznie uczestniczyło 6092 pacjentów).

## 6.2. OMÓWIENIE METODY

Perfuzja tomografii komputerowej (p-TK) umożliwia ilościowe lub półilościowe precyzyjne oszacowanie przepływu krwi w jednostce czasu w danym obszarze.

W odróżnieniu od natywnego badania TK metoda ta pozwala określić, w jakim obszarze mózgowia dokonały się zmiany nieodwracalne w przebiegu przebytego udaru niedokrwiennego, a jakim niedokrwienie może mieć charakter przejściowy, odwracalny.

Technika ta pozwala również na ocenę ukrwienia mózgowia u chorych dotkniętych wieloletnimi deficytami w zakresie domózgowego napływu krwi, ale także u pacjentów podejrzewanych o niedostateczność krążenia mózgowego i to zarówno tych mających charakter przemijający (TIA) jak również u chorych z udarami dokonanymi.

Badanie p-TK powoli zaczyna być również doceniana w ocenie krążenia mózgowego u chorych kwalifikowanych do zabiegów w zakresie tętnic szyjnych oraz następczego monitorowania zmian w ukrwieniu mózgowia.

Perfuzja TK może być wykonana dwiema technikami opartymi na różnych środkach kontrastujących i różnych modelach matematycznych.

Pierwsza z nich wykorzystuje podawany wziewnie stabilny ksenon (XeCT), który jest niepromieniotwórczym gazem szlachetnym, o wysokiej lipofilności powodującym osłabienie promieniowania rentgenowskiego.

Gaz ten (podawany wziewnie przez 5 minut) w płucach przenika do krwioobiegu, bez przeszkód dyfunduje do przestrzeni zewnątrznaczyniowej i swobodnie przekracza barierę krew-mózg.

Oceny ilościowej mózgowego przepływu krwi dokonuje się w oparciu o równanie Kety-Schmidta, które uwzględnia zmianę stężenia ksenonu w tkankach mózgowych oraz w krwi tętniczej w określonej jednostce czasu.

Pomiar stężenia ksenonu w mózgowi dokonywany jest bezpośrednio przez aparat TK, natomiast stężenie gazu w krwi tętniczej wyliczane jest na podstawie analizy wydychanego powietrza.

Metoda ta jako obciążona stosunkowo licznymi wadami, między innymi: długim czasem akwizycji sięgającym 10 minut, długim czasem obróbki danych (10 min.), szczególną wrażliwością na artefakty ruchowe oraz stosunkowo często występującymi powikłaniami po inhalacji XE (pobudzenie, niepokój) uległa marginalizacji [21].

Druga, obecnie szeroko stosowana technika perfuzji tomografii komputerowej oparta jest rejestracji zmiany współczynnika osłabienia promieniowania rentgenowskiego

po dożylnym podaniu jodowego, niedyfundującego do przestrzeni zewnątrznaczyniowej środka kontrastującego w świetle drobnych naczyń krążenia mózgowego w czasie jego przejścia przez łożysko naczyniowe.

W trakcie badania dokonuje się pomiaru osłabienia promieniowania, w zależności od czasu, w tętnicy śródowej lub przedniej mózgu i w spływie zatok lub w zatoce esowatej.

W obróbce danych zwykle korzysta się z matematycznego modelu dokonwolucji Meiera-Zierlera.

Niekwestionowaną zaletą tej techniki jest krótki czas badania (40-50 sek) oraz relatywnie krótki czas obróbki danych- 5 min.

W niniejszym badaniu zastosowana była ta druga technika badania.

W ocenie ukrwienia tkanek mózgu brano pod uwagę następujące parametry perfuzji: rCBF, rCBV, MTT i TTP.

Każdy z wymienionych parametrów w inny sposób opisuje zmiany zachodzące w zakresie ukrwienia objętej analizą tkanki mózgowej.

I tak:

Regionalny przepływ krwi (*regional Cerebral Blood Flow - rCBF*) jest obliczany i wyświetlany w ml na 100 g mokrej tkanki mózgowej na minutę i informuje o ilości krwi przepływającej przez dany obszar.

Norma dla istoty szarej wynosi około 70-80 ml/100g/min, dla istoty białej: 20 ml/100g/min, średnio: 50-60 ml/100g/min.

Wartość tego parametru spada o 0,45% na każdy rok życia, również zmniejsza się proporcjonalnie do stopnia stenozы zaopatrującego półkulę mózgową naczynia krwionośnego [28, 51,52,63].

Regionalna objętość krwi (*regional Cerebral Blood Volume - rCBV*) jest obliczana i wyświetlana w ml na 100 g mokrej tkanki mózgowej i informuje o ilości krwi pozostającej w mikrokrążeniu.

Objętość krwi jest iloczynem przepływu krwi i średniego czasu przepływu:

$$rCBV = rCBF \times MTT$$

Norma dla istoty szarej wynosi około 5-6 ml/100g, dla istoty białej: 2-3 ml/100g.

Wzrost tego parametru świadczy o upośledzonej autoregulacji w niedotlenionej tkance mózgowej.

Średni czas przejścia (*Mean Transit Time - MTT*) jest obliczany i wyświetlany w sekundach.

Średni czas przejścia charakteryzuje średni czas obecności czynnika kontrastowego w tkance mózgowej świadcząc pośrednio o panującym w niej ciśnieniu perfuzyjnym.

W ujęciu matematycznym średni czas przejścia jest obliczany jako pierwsza wartość czasu funkcji pozostałego impulsu w stosunku do czasu aktywacji (IRF T0).

W warunkach prawidłowych jego wartości oscylują między 3 a 5 sekund.

Czas dojścia do szczytu krzywej (*Time-To-Peak -TTP*) jest czasem między wzmocnieniem przejściowym (ostatni obraz przed wzmocnieniem) i wartością szczytową krzywej czasu (obraz z wartością maksymalną przed pierwszym obrazem po wzmocnieniu).

Jego wartości zależą od wielu parametrów, między innymi: rzutu serca czy też stopnia stenozy naczynia domózgowego.

W niektórych dostępnych w piśmiennictwie pracach poświęconych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym u pacjentów z wieloletnim zwężeniem w zakresie naczyń domózgowych, przed implantacją stentu wykonywano test z acetazolamidem [21,54,55,106,107].

W niniejszej pracy zrezygnowano z wykonywania tego badania.

### 6.3 ANALIZA WYNIKÓW

U wszystkich chorych, w badaniu p-TK wykonanym przed implantacją stentu, w obrębie półkul mózgowych zaopatrywanych przez zwężoną tętnicę szyjną wewnętrzną (ICA) zaobserwowano wydłużenie MTT i TTP oraz zmniejszenie wartości rCBV i rCBF co było zgodne z doniesieniami innych autorów [10,21,46]- por. tabela 13 .

Tab. 13. Średnie wartości parametrów perfuzji w dorzeczu MCA półkuli mózgu zaopatrywanej przez stenotycznie zwężoną tętnicę szyjną wewnętrzną w okresie przed i po stentowaniu (perfuzja 8 cm i 4 cm).

Parametr perfuzji	Przed stentowaniem (półkula chora)				Po stentowaniu (półkula chora)			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	Przedział ufności (95%)		<i>M</i>	<i>SD</i>	Przedział ufności (95%)	
			dolny	górnny			dolny	górnny
MTT	8,45	1,12	8,30	8,59	8,22	0,97	8,10	8,35
rCBV	2,39	0,54	2,31	2,45	2,29	0,56	2,22	2,36
rCBF	25,18	6,20	24,37	25,99	24,14	6,60	23,26	25,03
TTP	25,90	3,82	25,13	26,41	24,22	3,22	23,79	24,65

Po wykonanym zabiegu jedynie MTT i TTP zachowywały się zgodnie z przewidywaniami tzn. ich wartości uległy skróceniu u każdego pacjenta.

Natomiast nie wykazano oczekiwanej zmiany w zakresie rCBF i rCBV- tj. nie obserwowano wzrostu ich wartości.

Prawdopodobnie sytuacja taka była efektem wieloletniego deficytu w ukrwieniu mózgowia spowodowanego stenozą w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych prowadzącą do zaburzeniem autoregulacji na poziomie naczyń mózgowych, co niejako potwierdzało się w postaci niewielkich różnic w wartościach rCBF i rCBV przed i po wykonanym zabiegu naprawczym.

Według Huntera i wsp. oraz Estebana i wsp. to rCBV jest najlepszym markerem zaburzeń autoregulacji w obrębie mózgowych naczyń krwionośnych, gdyż jego prawidłowe wartości zależą od ich liczby, kalibru a także zdolności do adekwatnej zmiany średnicy naczyń w zależności od zaburzeń w przepływie krwi [51,52].

W pracach wielu badaczy dominuje pogląd, że najczulszym wskaźnikiem zmian w perfuzji mózgowej jest MTT oraz TTP [21, 51,52,53].

W wykonanym badaniu potwierdzono tę tezę, a jednocześnie wykazano, iż TTP jest bardziej czułym markerem zmian w zakresie perfuzji.

W dostępnych publikacjach za najczulsze wskaźniki stopnia zwężenia w zakresie ICA uznawane są rCBF i TTP [20, 21, 51,52,53].

W trakcie wnikliwie przeprowadzonej analizy statystycznej, po odrzuceniu wskaźnika rCBF z racji niespełnienia założenia o jego wydłużeniu po wykonanej implantacji stentu, w naszym badaniu nie udało się jednoznacznie wskazać któregoś z parametrów perfuzji jako tego, który pozwoli w sposób pewny na zróżnicowanie chorych ze stenozą krytyczną i niekrytyczną w zakresie ipsolateralnej tętnicy domózgowej.

Zauważono jednak, że wartości MTT i TTP wykazują pewną, przewidywalną zmienność w zależności od stopnia stenozy naczynia domózgowego.

U około 5% chorych poddanych zabiegowi udrożnienia zwężonego naczynia domózgowego dochodzi do wystąpienia zespołu hiperperfuzji (CHS) [15,21, 31].

Zespół hiperperfuzji (CHS) jest następstwem gwałtownej poprawy przepływu krwi (np. po implantacji stentu czy też endarterectomii) w uprzednio długotrwale zwężonym naczyniu krwionośnym.

Im dłuższy jest czas trwania stenozy i im większy jest jej stopień tym prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu hiperperfuzji wzrasta [15,30, 31, 107].

Objawy tego zespołu występują w okresie tygodnia po zabiegu i manifestują się jako połowiczne bóle głowy, oka i twarzy. Czasami mogą występować napady drgawkowe czy też migrenowe bóle głowy [15,21,30, 31,107].

Najpoważniejszym skutkiem zespołu hiperperfuzji jest krwawienie śródczaszkowe ze śmiertelnością sięgającą nawet 40% [32].

W badanej grupie chorych u 2 osób (5%) wystąpiły jedynie łagodne cechy zespołu hiperperfuzji pod postacią bólów głowy oraz gałek ocznych, co jest zbieżne z innymi doniesieniami [30,107].

Natomiast ani w jednym badaniu nie wykryto krwawienia śródczaszkowego w efekcie przebytej implantacji stentu.

Według niektórych autorów, dobrym czynnikiem prognostycznym wystąpienia CHS jest różnica wartości MTT pomiędzy obiema półkulami mózgu przed wykonanym zabiegiem stentowania [17,18,30,34].

W analizowanej grupie właśnie u pacjentów z największą różnicą w zakresie MTT przed stentowaniem krytycznie zwężonego naczynia doszło do wystąpienia tego powikłania.

Teza ta jest zbieżna z poglądami Tsenga i wsp., który twierdzi, iż bezwzględna różnica wartości MTT pomiędzy półkulami mózgu powyżej 3 sek predysponuje do wystąpienia tego zespołu [30].

Natomiast według Fukusa i wsp., to wyjściowo wysokie wartości rCBV stwarzają ryzyko wystąpienia zespołu hiperperfuzji po wykonanym zabiegu poszerzenia tętnicy szyjnej [36].

W naszym materiale nie wykazaliśmy takiej zależności.

W ostatnim etapie analiz dokonano oceny porównawczej dwóch metod obrazowania ukrwienia mózgowia tj. perfuzji 8 cm i perfuzji 4 cm.

Obie techniki różnią się jedynie zakresem skanowania mózgowia zaopatrywanego przez tętnice środkowe mózgu.

W perfuzji 8 cm obszar skanowania sięgał od poziomu mostu do objętych zakresem badania górnych części półkul mózgowych, zaś w perfuzji 4 cm skanowanie zostało zawężone jedynie do śródmózgowia.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac, w których badacze zajmowałiby się tym zagadnieniem, z tego też względu ocena porównawcza wydaje się bardzo interesująca.

W badanym materiale, po wnikliwej analizie statystycznej wykonanych pomiarów paramentów perfuzji mózgowia nie wykazano statystycznie istotnych różnic upoważniających do wskazania, którejs z technik jako lepszej w ocenie ukrwienia tkanek mózgowych.

Zgodnie z otrzymanymi wynikami można postawić tezę, iż obie wyżej wymienione techniki są równoważne.

Jednocześnie należy stwierdzić, że perfuzja 4 cm wydaje się bardziej użyteczna w codziennej praktyce lekarskiej z racji mniejszej ilości danych wymaganych do opracowywania badania, co bezpośrednio przekłada się na skrócenie ścieżki diagnostycznej.

Dodatkowo ważkim argumentem przemawiającym na korzyść stosowania perfuzji 4 cm jest krótszy czas samego badania, a co za tym idzie mniejsza dawka promieniowania jonizującego pochłoniętą przez chorego podczas ekspozycji.

Niezaprzeczną zaletą perfuzji 8 cm jest możliwość dokładnego prześledzenia ukrwienia tkanek mózgu w zakresie prawie całego mózgowia.

Dodatkowo, jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia udaru niedokrwiennego w strukturach podnamiotowych lekarz radiolog tak można zaplanować badanie żeby zakres skanowania obejmował struktury tylnego dołu czaszki z jednoczesnym objęciem śródmózgowia, co umożliwia pełniejszą diagnostykę patologii o podłożu naczyniowym u danego pacjenta.

Ponadto, perfuzja 8 cm z racji szerokiego obszaru skanowania jest bardziej wrażliwa nawet na najmniejsze różnice w ukrwieniu tkanek mózgu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że perfuzja TK jest dobrą metodą w ocenie zmian ukrwienia tkanek mózgowych po wykonanych zabiegach naprawczych w zakresie zwężonych naczyń domózgowych.

Jednocześnie należy zauważyć, że wpływ stentowania zwężonych naczyń domózgowych u chorych z wieloletnimi, utrwalonymi objawami w zakresie zaburzeń krążenia mózgowego na remisję uporczywych objawów neurologicznych jest niewielki.

Wydaje się, że w tej grupie chorych niezaprzeczną zaletą stentowania zwężonego naczynia domózgowego jest prewencja wystąpienia udaru niedokrwiennego a nie wycofanie się objawów neurologicznych.

## 7. WNIOSKI

1. Implantacja stentu wewnątrznaczyniowego u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej skutkuje mierzalną zmianą w zakresie wybranych parametrów perfuzji tkanek mózgowych.
2. W wykonanym badaniu czulszym wskaźnikiem zmian w perfuzji mózgowej po wykonanej implantacji stentu wewnątrznaczyniowego okazał się TTP, a w nieco mniejszym stopniu MTT.
3. Nie udało się jednoznacznie wskazać parametru perfuzji pozwalającego na pełne różnicowanie chorych ze stenozą krytyczną i niekrytyczną.
4. Parametrem umożliwiającym przewidywanie wystąpienia zespołu hiperperfuzji jest wielkość różnicy wartości MTT pomiędzy obiema półkulami mózgu przed wykonanym zabiegiem stentowania.
5. Zgodnie z wykonanymi analizami statystycznymi, obie techniki perfuzji (tj. perfuzja 8 cm i perfuzja 4 mm) okazały się być równoważne, tj. nie wykazano różnic istotnych statystycznie w pomiarach ukrwienia mózgowia wykonanych tymi metodami badania.

## 8. PISMIENICTWO

1. Brain M., Hussain MS., Gonugunat V., et al. Indirect Reperfusion in the Setting of Symptomatic Carotid Occlusion by Treatment of Bilateral Vertebral Artery Origin Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2010;3 (19):241-246
2. Grubb RL. Jr, Derdeyen CP., Fritsh SM., et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280:1093-1094
3. Grubb RL. Jr. Extracranial-intracranial artery bypass for treatment of occlusion of the internal carotid artery. *Curr. Meurol. Neurosci Rep* 2004;4:23-30
4. Higashida RT, Furlan AJ., Roberts H., et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):109-137
5. Hartel M, Dziubińska-Basiak M., Kopoka M. Kompleksowa diagnostyka obrazowa udaru niedokrwiennego mózgu- opis przypadku. *Udar Mózgu*. 2006;8(2):81-86
6. Jongen LM., Worp HB., Waaijer A. Interrelation between the degree of Carotid Stenosis, Collateral Circulation and Cerebral Perfusion. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:277-284
7. Soenne L., Helenius J., Tatlisumak T., et al. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 2003;34:1655-1661
8. Marcus H., Culliname M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467
9. Blaser T., Hofmann K., Buerger T., et al. Risk of stroke, transient ischemic attack and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1-62
10. Waaijer A., van Leeuwen M., van Osch M., et al. Changes in Cerebral Perfusion after Revascularization of Symptomatic Carotid Artery Stenosis: CT Measurement. *Radiology* 2007;245(2):541-548
11. Bennett HJ. Hemodynamic cerebral ischemia: an appeal for symptomatic data gathering proper to a new EC/IC trial. *Stroke* 1997;28:1857-1860
12. Rothwell PM., Eliasziw M., Gutnikov SA., et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116

13. Coward L., McCabe D., Ederle J., et al. Long-Term Outcome After Angioplasty and Stenting for Symptomatic Vertebral Artery Stenosis Compared With Medical Treatment in Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A Randomized Trial. *Stroke* 2007;38:1526-1530
14. Schwartz CJ., Mitchell JRA. Atheroma of the carotid and vertebral arterial system. *BMJ* 1961;2:1056-1063
15. Noorani A, Sadat U, Gaunt Me. Cerebral Hemodynamic changes following carotid endarterectomy; cerebral hyperperfusion syndrome'. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(2): 217-223
16. Sanelli P., Shetty S., Lev M. Cerebral CT perfusion: Clinical Pearls and Technical Pitfalls. *Neurographics* Vol 4, Issue 2, Article 2
17. van Mook WN, Rennenberg RJ., Schurnic GW., et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:877-888
18. Wagner WH., Cossman DV., Faber A., et al. Hyperperfusion Syndrome after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2005;19:479-486
19. King M., Bultmann E., Bode-Schnurbs L., et al. Image quality in CT perfusion imaging of the brain. The role of iodine concentration. *European Radiology* 2007;17(1):39-47
20. Cianfoni A., Colosimo C., Basile M., et al. Brain perusion CT: principles, technique and clinical applications. *La Radiologia medica* 2007;112(8):1225-1243
21. Walecki J., Sikorska J., Andziak P. et al. The usefulness of perfusion CT (p-CT) In the assessment of Brain perfusion in autoregulation in patient with carotid stenosis before and after surgery or stenting: a preliminary report. *Pol J Radiol* 2005;70(1):35-47
22. Gandhi D. Computed Tomography and magnetic resonance angiography in cervicocranial vascular disease. *J Neuroophthalmol* 2004;4:306-314
23. Dunn IF., Ellegala DB., Fox JF. et al. Principles of cerebral oxygenation and blood flow in the neurological critical care unit. *Neurocrit Care* 2006;4(1):77-82
24. Wieloch T., Harris RJ., Siesjo BK. et al. Brain metabolism and ischemia: metabolism of cell damage and principles of protection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982;2(1):5-9
25. Gołąb BK. Anatomia czynnościowa ośrodkowego układu nerwowego PZWL 1990:93-93-103
26. Ganong W.F. Podstawy fizjologii klinicznej. PZWL 1994: 726-739
27. Bochenek A. Anatomia człowieka tom IV. PZWL 1993: 395-427

28. Chaer RA., Shen J., Rao A. et al. Cerebral reserve is decreased in elderly patient with carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2010;52(3):569-574
29. Novak V., Hajar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):686-689
30. Tseng YC., HSU HL., Lee TH., et al.; Prediction of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid stenting: a cerebral perfusion computed tomography study. *J Comput Assist Tomogr*; 2009, 33 (4): 540-545
31. Ogasawara K., Yamadate K., Kobayashi M., et al.; Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing endarterectomy. *J Neurosurg.* 2005; 1:38-44
32. Ogasawara K., Inoue T., Kobayashi M., et al.; Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy associated with asymptomatic perioperative cerebral ischemia detected by cerebral perfusion image: case report. *A. Surg. Neurol.* 2004; 4: 319-322
33. Coutts SB., Hill MD., Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery* 2003;53:1053-1058
34. Ablu-Chebl A., Yadav JS., Reginelli JP. Et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk, factors, prevention and treatment. *J Am. Coll Cardiol.* 2004;43:1596-1601
35. Karapanayiotides T., Meuli R., Devuyst G. et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke* 2004;36:21-26
36. Fukuda T., Ogasawara K., Kobayashi M. et al. Prediction of Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:737-742
37. Arsene D., Vasilescu F., Toader C. et al. Clinico-pathological correlations in fatal ischemic stroke. An immunohistochemical study of human brain penumbra. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):29-38
38. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43:461-467
39. William BO. Blood Pressure Control in Acute Cerebrovascular Disease. *J Clin Hypertens* 2011;13(3):205-211
40. Konopka M. Plich-Kowalczyk J., Hartel M. et al. Permeability surface in suspected infarct and penumbra areas of the brain in acute ischemic stroke patients. *Pol J Radiol* 2004;3:87-93

41. Scheafer PW., Barak ER., Kamalian S. et al. Quantitative Assessment of Core/Penumbra Mismatch in Acute Stroke. *Stroke* 2008;39(11):2986-2992
42. Witermark M., Flanders AE, Valthuis B. et al. Perfusion-CT Assessment in Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke* 2006;37(4):979-985
43. Provenzale JM., Wintermark M. Optimization of Perfusion Imaging for Acute Cerebral Ischemia: Review of Recent Clinical Trials and Recommendations for Future Studies. *AJR* 2008;191(4):1263-1270
44. Rothwell PM., Gutnicov SA., Warlow CP. Reanalysis of final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003;34(2):514-523
45. Ferguson GG., Eliasziw M., Barr HW. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30(9):1751-1758
46. Lu CJ., Kao HL., Sun Y., et al.; Postprocedural complications after angioplasty with stenting of the internal carotid artery. *Cerebrovasc. Dis.*; 2003, 3: 308-310
47. Gaudiello F., Colangelo V., Bolachi F. et al. Sixty-Four-Section CT Cerebral Perfusion Evaluation in Patients with Carotid Artery Stenosis before and after Stenting with Cerebral Protection Device. *Am J Neuroradiol* 2008;29:919-923
48. Waaijer A., van der Schaas IC., Velthuis BK. Reproducibility of Quantitative CT Brain Perfusion Measurements in Patients with Symptomatic Unilateral Carotid Artery Stenosis. *AJNR* 2007; 28:927-932
49. Turk A., Grayew A., Rowley H. Variability of clinical CT perfusion measurements in patient with carotid stenosis. *Neuroradiology* 2007;49:955-961
50. Cremonesi A., Castriota F., Manetti R. et al. Endovascular treatment of carotid atherosclerosis disease:early and late outcome in a non-selected population. *Ital Heart J.* 2000;12:801-809
51. Hunter GJ., Silvennoinen H., Hamburg LM., et al.: Whole-brain CT perfusion measurement of perfused cerebral blood volume in acute ischemic stroke: probability curve for regional infarction. *Radiology*, 2003; 3: 725-730
52. Esteban JM., Cervera V.: Perfusion CT and angio CT in the assessment of acute stroke. *Neuroradiology.* 2004:5
53. Koenig M., Kraus M., Theek C., et al.: Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion –related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*, 2001, Feb; 2: 431-437

54. Rogg J, Rutigliano M, Younas H et al. The acetazolamide challenge: imaging techniques designed to evaluate cerebral blood flow reserve. *AJR* 1989. Sep;153(3):605-12
55. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M et al. The acetazolamide challenge: technique and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR* 2009;30(5):876-84
56. Tan GS-S, Phaterous CC. Cerebral hyperperfusion syndrome post-carotid artery stenting. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2009;53(1):81086
57. Fukua T, Ogasawara K, Kobayashi M et al. Prediction of Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using Cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. *AJNR* 2007;29(4):737-42
58. Ezzeddine MA., Lev MH., McDonald CT., et al.: CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke*, 2002; 33:959-966
59. Hassan A., Zacharatos H., Rodriguez G., et al.; A comparison of computed tomography perfusion- guided and time- guided endovascular treatments for patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2010;41: 1673-1678
60. Ringelstein E.B. Nabavi D.G. Cerebral small Vessel diseases:Cerebral mikroangiopathies.*Curr. Opin. Neurol.* 2005,18,179-188.
61. Guadiello F, Colangelo V, Bolacchi F et al. Sixty-Four-Section CT cerebral perfusion evaluation in patients with carotid artery stenosis before and after stenting with a cerebral protection device. *AJER* 2008;29:919-28
62. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical application and advances. *Radiologic. clinic of North America* 2009;47(1):161-178
63. Meijerink MR, van Crujjsen H, Hoekman H, et al. The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. *Eur Radiol* 2007;17:1700-1713
64. Jain R, Scarpace L, Ellika S, et al. First-pass perfusion computed tomography: initial experience in differentiating recurrent brain tumors from radiation effects and radiation necrosis. *Neurosurgery* 2007;61(4):778-786
65. Ellika S, Jaain R, Patel SC et al. Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with conventional MR imaging features. *AJNR* 2007;28:1981-1987

66. Kambadakone AR., Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiologic clinics of North America* 2009;47(1):161-178
67. Walecki J, Pawłowski-Detko A. Adamczyk M. Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznawaniu i monitorowaniu otępienia. *Pol. Przegląd Neurologiczny* 2007;3(2):69-89
68. O'Sullivan M.: Leucoarariosis. *Pract. Neurol.* 2008, 8, 26-38
69. Lopez O.L., Becker J.T., Jungreis C.A, et. al. Computed tomography- but not magnetic resonance imaging- identified periventricular white- matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 659-64
70. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161: 401–407.
71. Walecki J., Bogusławska R.: Neuroobrazowanie we wczesnym okresie niedokrwiennego udaru mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1: 23–34.
72. Szewczyk P, Zimny A, Trypka E, et al. Assessment of degradation of selected projektle, commisural and association brain fibres in patient with Alzheimer's disease on diffusion tensor MR imaging. *Pol. J Radiol.* 2010; 75(2):7-14
73. Ostergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A. i wsp.: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36: 715–725.
74. Ostergaard L., Sorensen A.G., Kwong K.K. i wsp.: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36: 726–736.
75. Edelman R.R., Siewert B., Darby D.G. i wsp.: Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994; 192: 513–520.
76. Chen Q., Siewert B., Bly B.M. i wsp.: STAR-HASTE: perfusion imaging without magnetic susceptibility artifact. *Magn. Reson. Med.* 1997; 38: 404–408
77. Zimny A, Szewczyk P, Czarnecka A et al.; Usefulness of perfusion-weighted MR imaging In the differential diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Med. Sci Monit.* 2010;16 (1): 5-10

78. Brookes D.J.: Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography In central nervous system drug development. *NeuroRX* 2005;2:226-236
79. Nicolaides A.N., Shifrin E.G., Bradbury A., Dhanjil S., Griffin M., Belcaro G., Williams M.: Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J. Endovasc. Surg.* 1996;3:158-165.
80. Polak J.F., Bajakian R.L., O'Leary D.H. i wsp.: Detection of internal carotid artery stenosis: Comparison of MR angiography, color Doppler sonography and arteriography. *Radiology* 1992;182:35-40.
81. Polak J.F., O'Leary D.H., Kronmal R.A. i wsp.: Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: Relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993;188:363-370
82. Baumgartner R.W.: Handbook on neurovascular ultrasound. Karger, Basel 2006
83. Tomandl B.F, Kostne NC, Schemperhofe M, et al. CT angiography of intracranial aneurysms: a focus of postprocessing. *Radiographics* 2004; 24(3):637-55
84. Tomandl B.F, Klotz E, Handschu B, et al. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics* 2003; 23(3):565-92
85. Remonda L., Senn P., Barth A. et.al. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2002; 23: 213–219
86. Brody WR. Digital Subtraction Angiography. *Nuclear Science* 1982;29(3):1176-1180
87. Moran CJ. Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: DSA versus CT angiography- is the answer available? *Radiology* 2011; 258(1) 134-45
88. Hankey GJ., Warłów CP., Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke.*1990;21:209-222
89. Warnock NG., Gandhi MR., Bergvall U. Complications of intraarterial digital subtraction angiography in patient investigated for cerebral vascular disease. *British J of Radiology.* 1993;66:855-858
90. Anzalone N., Scomazzoni F., Castellano R., et al. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D Time of Flight MR angiography, conventional DSA and rotation angiography for detection and grading. *Radiology* 2005; 236:204-213
91. Ziaja K, Kucznik W I wsp. Zalecenie wewnątrznaczyniowego leczenia chorób tętnic obwodowych i aorty. *Chirurgia Polska* 2009;11(1):81-12

92. Wilkinson ID., Griffiths PD., Hoggart N. et al. Short-Term Changes in Cerebral Microhemodynamics after Carotid Stenting. *AJNR* 2003;24:1501-1507
93. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Eng J Med* 1991;325:445-453
94. European Carotid Surgery Trials Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387
95. CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomized study. *Lancet* 2001;357:1729-1737
96. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-381
97. Wintermark M., Sincic R., Sridhar D. et al. Cerebral perfusion CT: Technique and clinical applications. *Journal of Neuroradiology* 2008;35:253-260
98. Hoeffner EG., Case I., Rajan J. et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical applications. *Radiology* 2004; 231:632-644
99. Rosenberger R., Wojtek P., Konopka M. i wsp.: Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego metodą tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego metodą rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwiennym mózgu. *Udar Mózgu* 2004, 6, 71-78.
100. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J.P. i wsp.: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann. Neurol.* 2002, 51, 417-432.
101. Meschia JF., Brott TG., Hobson RW. Diagnosis and Invasive Management of Carotid Atherosclerotic Stenosis. *Mayo Clinic Proc.* 2007;92(7):851-858
101. Trojanowska A, Drop A, Jargiello T. et al. Changes in cerebral hemodynamics after carotid stenting: evaluation with CT perfusion studies. *J. Neuroradiol.* 2006;33:169-174
103. Apruzzese A., Silvestrini M., Floris R. et al. Cerebral hemodynamics in asymptomatic patients with internal carotid artery occlusion: a dynamic susceptibility contrast MR and transcranial doppler study. *AJNR* 2001;22:1062-1067
104. Markus H., Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predict stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*

2001;124:457-467

105. Wintermark M., Reichhart M., Tiran J.P., et al.: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann. Neurol.*, 2002; 51:417-432
106. Jain R., Hoeffner E., Deveikis M. et al. Carotid perfusion CT with balloon Occlusion and acetazolamide challenge test: feasibility. *Radiology.* 2004;231:906-913
107. Yamashita T., Kashiwagi S., Nakano S., et al.; The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity studied with stable XC-CT and acetazolamide test. *Neuroradiology*, 1991; 3:217-222
108. International Cardiovascular Disease Statistic 2007, World Health Report 2007
109. Easton JD. Epidemiology of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis* 1997; suppl.1:2-4
110. Wolfe CD. The impact of stroke. *Brit. Med. Bull* 2000;56:275-286
111. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387
112. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361(9352):107-116
113. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protect carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351,(15):1493-1501
114. Yadav JS. Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of the SAPPHERE trial. *Cleve Clin J Med.* 2004;71 (Suppl.1):S45-46
115. Mas JL. Chatellier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-1671
116. CARESS Steering Committee: Carotid revascularization using endarterectomy or stenting system (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003;10(6):1021-1030
117. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP: Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 31:615-621, 2000
118. Lee WW, Jensen ER: Bilateral internal carotid artery dissection due to trivial trauma. *J. Emerg. Med* 19:35-41, 2000
119. Oelerich M, Stogbauer F, Kurlmann G et al.: Craniocervical artery dissection: MR imaging MR angiography findings. *Eur Radiol* 9: 1385-91, 1999
120. Matsunaga H, Hayashi K, Sakamoto I: Takayasu arthritis: protean radiologic

- manifestations and diagnosis. *Radiographics* 17: 579-594, 1997
121. Van Damme H, Sakalihan N, Limet R: Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. Personal experience with 13 cases and literature review. *Act. Chir Belg* 99: 163-168, 1999
122. Suzuki J, Kodama N : Moyamoya disease- a review. *Stroke* 14: 104-109, 1983
123. Francuz, P. i Mackiewicz, R. (2005). *Liczby nie wiedzą, skąd pochodzą. Przewodnik po metodologii i statystyce nie tylko dla psychologów*. Lublin: Wydawnictwo Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego

## 9. INDEKS SKRÓTÓW

- ACAS- Asymptomatic Atherosclerosis Study
- ADC- Apparent Diffusion Coefficient
- Angio-MR- Angiografia Rezonansu Magnetycznego
- Angio-TK- Angiografia Tomografii Komputerowej
- ANOVA- Analysis of Variance
- ASL- Arterial Spin Labeling
- BOLD MR- Blood Oxygenation Level-Dependent Magnetic Resonance
- CAS- carotid angioplasty and standing
- CAS- Cyfrowa Angiografia Subtrakcyjna
- CASANOVA- Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing
- CEA- Carotid Endarterectomy
- CHS- Cerebral Hyperperfusion Syndrome- zespół hiperperfuzji
- CPR- Curved- Planer Reconstructions
- CT- Computed Tomography
- CUN- Centralny Układ Nerwowy
- ESET- European Carotid Surgery Trial
- FDG- 18 Fluorodeoksyglukoza
- FLAIR- Fluid Attenuated Inversion Recovery
- FMD- Fibromuscular Dysplasia
- FSE- Fast Spin Echo
- GE – General Electric
- ICA- Internal Carotid Artery
- IMC- Intima-Media Complex
- LICA- Left Internal Carotid Artery
- MCA- Middle Cerebral Artery
- MDCT- Multi-Detector Computed Tomography
- MIP- Maximum Intensity Projection
- MPR- Multiplanar Reconstructions
- MRI – Rezonans Magnetyczny
- MSE- Mean Squared Error
- MTT- Mean Transit Time

- NASCET- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
- NCT- Non Contrast Tomography
- OIOM- Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
- PC- Phase Contrast
- PET- Positron Emission Tomography
- PTA- Percutaneous Transluminal Angioplasty
- p-TK- perfuzyjna Tomografia Komputerowa
- PTT- Czas Częściowej Tromboplastyny
- rCBF- regional Cerebral Blood Flow
- rCBV- regional Cerebral Blood Volume
- RICA- Right Internal Carotid Artery
- ROC- Rate of Changes
- ROI- Region of Interest
- SD- Standard Deviation
- SE- Spin Echo
- SPECT- Single Photon Emission- Computed Tomography
- TCCD- Transcranial Color-Coded Duplex
- TCD- Transcranial Doppler
- TIA- Transient Ischemic Attack
- TK- Tomografia Komputerowa
- TOF- Time of Flight
- TSE- Turbo Spin Echo
- USG - Ultrasonografia
- VBM- Voxel Based Morphometry
- VR- Volume Rendering
- WHO- World Health Organisation
- Xe- Ksenon

## 10. SPIS WYKRESÓW

<u>Wykres 1.</u> Graficzny obraz rozkładu wieku w grupie kobiet i mężczyzn .....	46
<u>Wykres 2.</u> Graficzny obraz rozkładu wieku w grupie kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem mediany, rozrzutu (zmienności) oraz wartości minimalnej i maksymalnej (mediana zaznaczona białą linią).....	47
<u>Wykres 3.</u> Liczba pacjentów ze stenozą w zakresie prawej i lewej tętnicy szyjnej .....	48
<u>Wykres 4.</u> Liczba pacjentów ze stenożą krytyczną i niekrytyczną .....	48
<u>Wykres 5.</u> Porównanie procentowych zmian w zakresie parametrów perfuzji w dorzeczu MCA przed i po zabiegu implantacji stentu w zwężonej tętnicy szyjnej .....	58
<u>Wykres 6.</u> Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym .....	61
<u>Wykres 7.</u> Porównanie procentowych zmian w zakresie parametrów perfuzji w dorzeczu MCA przed i po zabiegu implantacji stentu w zwężonej tętnicy szyjnej .....	67
<u>Wykres 8.</u> Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym .....	69
<u>Wykres 9.</u> Krzywe ROC dla MTT i TTP różnicujących grupy pacjentów ze zwężeniem krytycznym i niekrytycznym dla danych zebranych za pomocą dwóch metod skanowania. ....	72

## 11. SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat przebiegu naczyń tętniczych łuku aorty (wg. Nattera) .....	6
Ryc. 2 Schemat koła tętniczego mózgu- koło Willis'a (wg. Nattera) .....	7
Ryc. 3. Ocena stopnia zwężenia tętnicy szyjnej na podstawie kryteriów NASCET i ECST.....	12
Ryc.4 Tomografia komputerowa (TK), bez wzmocnienia kontrastowego (NCT).....	16
Ryc. 5. Obrazy perfuzji TK (a. rCBV, b. rCBF, c. MTT, d. TTP) .....	18
Ryc.6. Obrazy MR (a- sekwencja FLAIR, b- obrazy T2-zależne) .....	19,20
Ryc.7. DWI ( <i>diffusion-weighted imaging</i> ) .....	21
Ryc.8- DTI ( <i>diffusion tensor imaging</i> ) .....	22
Ryc.9. Perfuzja MR (a. INDEX, b. MTT, c. NI, d. TO, e. TTP) .....	24,25
Ryc. 10. SPECT ( <i>single photon emission tomography</i> ) .....	26
Ryc. 11. PET ( <i>pozytonowa tomografia emisyjna</i> ) .....	27
Ryc. 12. Spektrum dopplerowskie przepływu krwi w odcinku wewnątrzczaszkowym: tętnicy kręgowej, b) tętnicy podstawnej .....	31
Ryc. 13. Przechyłkowa ultrasonografia dupleksowa z kolorowym kodowaniem przepływu (TCCD): a) badanie przez okno skroniowe: MCA t. mózgu środkowa, ACA t. mózgu przednia, PCA t. mózgu tylna b) badanie przez okno podpotyliczne – obraz Y ("Y sign"): VA t. kręgowa, BA t. podstawna, PICA t. mózdzku tylna dolna .....	32
Ryc.14. angio-TK a) rekonstrukcja MIP, b) rekonstrukcja VR .....	33,34
Ryc.15. angiografia rezonansu magnetycznego (MRA) naczyń szyjnych i koła Willis'a (a, b) .....	35,36
Ryc.16. Cyfrowa Angiografia Subtrakcyjna a. projekcja boczna, b. projekcja czołowa .....	37,38

## 12. SPIS TABELI

<u>Tabela 1.</u> Struktura wieku i płci w badanej grupie .....	46
<u>Tabela 2.</u> Normalność rozkładu parametrów perfuzji (test K-S, statystyka Z) przed i po stentowaniu, $N = 20$ .....	56
<u>Tabela 3.</u> Statystyki dla parametrów perfuzji przed stentowaniem zależnie od stopnia stenozы, $N = 20$ .....	57
<u>Tabela 4.</u> Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP, $N = 20$ .....	60
<u>Tabela 5.</u> Normalność parametrów perfuzji (test K-S, statystyka Z) przed i po stentowaniu dla półkuli chorej, $N = 20$ .....	63
<u>Tabela 6.</u> Normalność parametrów perfuzji (test K-S, statystyka Z) przed i po stentowaniu dla półkuli zdrowej, $N = 20$ .....	64
<u>Tabela 7.</u> Statystyki dla parametrów perfuzji przed stentowaniem zależnie od stopnia przewężenia i półkuli, $N = 20$ .....	66
<u>Tabela 8.</u> Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP, $N = 20$ .....	69
<u>Tabela 9.</u> Średnie siły efektu ( $\eta^2$ ) dla różnic między półkulami przed stentowaniem przy uwzględnieniu stopnia stenozы .....	70
<u>Tabela 10.</u> Średnie wielkości współczynnika stabilności czasowej ( $r$ Pearsona) .....	71
<u>Tabela 11.</u> Wielkości pola pod krzywą (AUC) w analizie ROC zależnie od metody Skanowania .....	71
<u>Tabela 12.</u> Analiza różnic między grupami na podstawie zmian przepływu w dorzeczu MCA w zakresie MTT i TTP dla danych połączonych, tj. otrzymanych metodą skanowania 8cm i 4 cm, $N = 40$ .....	72
<u>Tabela 13.</u> Średnie wartości parametrów perfuzji w dorzeczu MCA półkuli mózgu zaopatrywanej przez stenotycznie zwężoną tętnicę szyjną wewnętrzną w okresie przed i po stentowaniu (perfuzja 8 cm i 4 cm) .....	79

### 13.STRESZCZENIE

W latach 80-tych ubiegłego wieku radiologia wzbogaciła się o nową technikę neuroobrazowania noszącą nazwę perfuzyjnej tomografii komputerowej (p-TK).

W technice tej wykorzystywane jest zjawisko zmiany współczynnika osłabienia liniowego tkanki mózgowej po dożylnym lub (znacznie rzadziej) wziewnym podaniu środka kontrastującego. Metoda umożliwia czynnościową ocenę przepływu krwi przez mózg.

Nowoczesne programy komputerowe dają możliwości przetwarzania danych otrzymanych w trakcie badania w taki sposób, że zobrazowaniu zostaje poddane jedynie pierwsze przejście kontrastu, co w efekcie pozwala na znaczne ograniczenie objętości podanego środka kontrastującego.

Pomiary współczynnika osłabienia w dużych naczyniach tętniczych i żylnych mózgowia umożliwiają ocenę takich parametrów ilościowych jak: objętości krwi w obszarze pomiaru (regional Cerebral Blood Volume-rCBV), prędkości przepływu mózgowego (regional Cerebral Blood Flow- rCBF), średniego czasu przejścia (Mean Transit Time- MTT) oraz czas osiągnięcia szczytu amplitudy (Time To Peak- TTP).

Wszystkie wyżej wymienione wskaźniki są przedstawiane w postaci kolorowych map obrazów parametrycznych perfuzji, bądź też określone liczbowo – w tzw. ROI (Region Of Interest).

Wykładnikami skuteczności leczenia zwężenia tętnicy szyjnej jest poprawa przepływu mózgowego oraz ustąpienie objawów neurologicznych. Pomiary parametrów perfuzji ośrodkowego układu nerwowego mogą być przydatne do oceny zmian w krążeniu mózgowym po wykonanym zabiegu implantacji stentu wewnątrznaczyniowego.

Celem pracy była analiza zmian wskaźników perfuzji tkanek mózgu wyznaczonych w badaniu p-TK po udrożnieniu zwężonego naczynia domózgowego.

Celami dodatkowymi były:

Próba wskazania parametrów perfuzji TK (p-TK), które mogą być najbardziej czułymi wskaźnikami potwierdzającym zmiany ukrwienia mózgowia po wykonanym zabiegu.

Wskazanie parametrów perfuzji TK (p-TK) użytecznych w przewidywaniu ewentualnych zmian ukrwienia mózgowia w zależności od stopnia stenozы w obrębie tętnic szyjnych wewnętrznych.

Ocena porównawcza perfuzji 8 cm i 4 cm jako metod obiektywnego pomiaru ukrwienia tkanek mózgowych.

Materiał niniejszej pracy stanowiły wyniki badań p-TK przeprowadzone u 40 pacjentów, w tym: 19 kobiet w wieku 60-85 lat (średnia wieku 71,5 lat) oraz 21 mężczyzn w wieku 55-86 lat (średnia wieku 67,7 lat).

Do badania kwalifikowani byli chorzy ze zwężeniem powyżej 70% w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej po jednej stronie z współistniejącymi klinicznymi objawami neurologicznymi takimi jak: TIA (18 osób), przebyty udar niedokrwienny (16 osób) oraz z incydentami padaczkowym (6 osób) w wywiadzie.

Osoby z zwężeniem prawej tętnicy wewnętrznej (RICA) stanowiły 60% całej badanej grupy (n = 24), a osoby ze stenozą w obrębie lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej (LICA) stanowiły 40% badanej grupy (n = 16).

Ponadto, wydzielono dwie grupy. Pierwsza to pacjenci ze zwężeniem w zakresie 70%-89%, czyli zwężeniem niekrytycznym (n=21), drugą zaś chorzy ze stenozą powyżej 90% -zwężenie krytyczne (n=19).

Zwężenie rozpoznane było najczęściej na podstawie badania dopplerowskiego. Rzadziej (w przypadkach wątpliwych) na podstawie angiografii TK lub CAS.

Kryterium wyłączenia z zabiegu implantacji stentu stanowili chorzy z bezobjawowym, nieistotnym hemodynamicznie zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz chorzy z obustronnym istotnym hemodynamicznie zwężeniem w obrębie tt. szyjnych.

Każdy pacjent poddany był dwukrotnemu badaniu perfuzyjnemu TK. Pierwsze badanie wykonane było przed zabiegiem implantacji stentu. Drugie zaś w okresie 4-8 tygodni po implantacji.

Każde badanie perfuzyjne poprzedzone było badaniem TK bez podania środka kontrastującego celem wykluczenia obecności świeżego krwawienia, świeżych zmian niedokrwiennych lub cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Wszystkie badania perfuzyjne TK wykonywano aparatem GE LightSpeed 64 VCT z zastosowaniem dożylnie podanego (za pomocą strzykawki automatycznej) jodowego niskoosmolarnego środka kontrastującego (OPTIRAY 350) w objętości 40 ml, z prędkością iniekcji 4 ml/sek.

Po wstrzyknięciu środka kontrastującego dodatkowo stosowany był bolus soli fizjologicznej w objętości 40 ml.

Z badanej grupy 40 pacjentów wyodrębniono dwie podgrupy (każda liczyła po 20 osób) poddane dwóm rodzajom badania perfuzyjnego TK różniące się zakresem mózgowia objętego skanowaniem.

Pierwsza podgrupa (10 kobiet i 10 mężczyzn) poddana była badaniu o zakresie skanowania mózgowia wynoszącym 80 mm (warstwy- 5 mm)- w efekcie uzyskano 16 poziomów podlegających pomiarowi (perfuzja 8 cm).

W drugiej podgrupie pacjentów (11 mężczyzn i 9 kobiet) wykonano skanowanie 4 cm mózgowia (perfuzja 4 cm) otrzymując 8 poziomów podlegający dalszej analizie.

Ocenę parametrów perfuzji przeprowadzono w obszarze zaopatrywania tętnicy środkowej mózgu (MCA).

Z zastosowaniem aplikacji CT Perfusion 4 (firmy GE)- Brain Stroke Protocol opracowano parametry perfuzji w każdej z warstw mózgowia objętych zakresem badania.

Ocenie podlegały:

- Średni czas przejścia- Mean Transit Time (MTT),
- regionalny przepływ krwi- regional Cerebral Blood Flow (rCBF),
- regionalna objętość krwi - regional Cerebral Blood Volume (rCBV),
- czas dojścia do szczytu krzywej- Time to Peak (TTP).

Zabiegi implantacji stentów w obrębie zwężonych tętnic szyjnych wewnętrznych (ICA) przeprowadzane były w znieczuleniu miejscowym (1% Lignocaina) z zastosowaniem metody Seldingera (nakłucie tętnicy udowej wspólnej).

Każde badanie poprzedzono diagnostyczną arteriografią celem ostatecznego potwierdzenia obecności, wielkości oraz dokładnej lokalizacji zwężenia.

W dalszej kolejności (po umieszczeniu systemu protekcji naczyń mózgowych) przeprowadzano zabiegi implantacji stentów w obrębie zwężenia.

U pacjentów stosowane były dwa rodzaje stentów: ACCULINK i X-act.

Bezpośrednio po przeprowadzonym zabiegu wykonywana była wybiórcza, kontrolna arteriografia potwierdzająca właściwą lokalizację stentu oraz prawidłowy przepływ krwi w poszerzonym naczyniu krwionośnym.

Głównym celem analizy statystycznej była ocena zmian parametrów perfuzji w dorzeczu MCA (tętnica środkowa mózgu) u pacjentów ze stenozą w obrębie jednej z tętnic szyjnych wewnętrznych po zabiegu implantacji stentu wewnątrznaczyniowego.

Podstawą analizy były statystyki opisowe: średnie i odchylenia standardowe oraz wartości procentowe parametrów.

W analizie danych wykorzystano standardowe wskaźniki badania perfuzyjnego, to jest MTT, rCBV, rCBF i TTP.

Podstawowym narzędziem statystycznym, które wykorzystano do analizy różnic między średnimi była analiza wariancji (ANOVA).

Uzyskano następujące wyniki:

1. U wszystkich chorych, w badaniu p-TK wykonanym przed implantacją stentu, w obrębie półkul mózgowych zaopatrywanych przez zwężoną tętnicę szyjną wewnętrzną (ICA) zaobserwowano zmiany w zakresie parametrów perfuzji pod postacią wydłużenia MTT i TTP oraz zmniejszenia wartości rCBV i rCBF.
2. Po wykonanym zabiegu implantacji stentu zaobserwowano obniżenie wartości w zakresie parametrów MTT i TTP u każdego badanego pacjenta.
3. Nie wykazano zwiększenia wartości w zakresie rCBF i rCBV.
4. Potwierdzono tezę, że najczulszymi wskaźnikami zmian w zakresie ukrwienia tkanek mózgu są: MTT i TTP. Jednocześnie wykazano, iż TTP jest bardziej czułym markerem zmian w zakresie perfuzji.
5. Nie udało się jednoznacznie wskazać któregoś z parametrów perfuzji pozwalającego różnicowanie chorych ze stenozą krytyczną i niekrytyczną w zakresie ipsolateralnej tętnicy domózgowej. Zauważono jednak, że wartości MTT i TTP wykazują pewną, przewidywalną zmienność w zależności od stopnia stenozy naczynia domózgowego.
6. Dobrym czynnikiem prognostycznym wystąpienia zespołu hiperperfuzji (CHS) po wykonanym zabiegu naprawczym w zakresie długotrwale zwężonego naczynia domózgowego jest różnica wartości MTT pomiędzy obiema półkulami mózgu przed wykonanym zabiegiem stentowania.
7. W analizie porównawczej perfuzji 8 cm i 4 cm nie wykazano statystycznie istotnych różnic upoważniających do wskazania, którejś z technik jako lepszej w ocenie ukrwienia tkanek mózgowych.

Wyniki niniejszej pracy dały podstawę do sformułowania następujących wniosków końcowych:

1. Implantacja stentu wewnątrznaczyniowego u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej skutkuje mierzalną zmianą w zakresie wybranych parametrów perfuzji tkanek mózgowych.
2. W przeprowadzonym badaniu czulszym wskaźnikiem zmian w perfuzji

mózgowej po wykonanej implantacji stentu wewnątrznacyniowego okazał się TTP, a w nieco mniejszym stopniu MTT.

3. Nie udało się jednoznacznie wskazać parametru perfuzji pozwalającego na pełne różnicowanie chorych ze stenozą krytyczną i niekrytyczną.
4. Parametrem umożliwiającym przewidywanie wystąpienia zespołu hiperperfuzji jest wielkość różnicy wartości MTT pomiędzy obiema półkulami mózgu przed wykonanym zabiegiem stentowania.
5. Zgodnie z wykonanymi analizami statystycznymi, obie techniki perfuzji (tj. perfuzja 8 cm i perfuzja 4 cm) okazały się być równoważne, tj. nie wykazano różnic istotnych statystycznie w pomiarach ukrwienia mózgowia wykonanych tymi metodami badania.

