POVEZANOST ATEROSKLEROTSKIH OVAPNJENJA ARTERIJA VRATA I GLAVE SA SUŽENJEM UNUTARNJE KAROTIDNE ARTERIJE U BOLESNIKA SA ZNACIMA CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Gotovac, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:875652

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET

NIKOLA GOTOVAC

POVEZANOST ATEROSKLEROTSKIH OVAPNJENJA ARTERIJA VRATA I GLAVE SA SUŽENJEM UNUTARNJE KAROTIDNE ARTERIJE U BOLESNIKA SA ZNACIMA CEREBROVASKULARNE BOLESTI

DOKTORSKI RAD

OSIJEK, 2014

Ova doktorska disertacija izrađena je u Image Sciences Institute-u, Sveučilišnoga medicinskog centra Utrecht u Utrechtu, Nizozemska (prof. dr. sc. Max A.Viergever) i na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku.
CT snimci učinjeni su na Odjelu za radiologiju Sveučilišnoga medicinskog centra Utrecht u Utrechtu, Nizozemska. Analiza snimaka učinjena je na Odjelu za radiologiju Opće županijske bolnice Požega, u Požegi.

Mentori rada su:
- prof. dr. sc. Josip Fajdić, dr.med., Medicinski faukltet u Osijeku
- viši znanstveni savjetnik Ivana Išgum, dr. sc. i docent na Image Sciences Institute-u Sveučilišnoga medicinskog centra Utrecht, Utrecht, Nizozemska

Rad ima ukupno 130 stranica.

Korištene ilustracije su djelo autora, ukoliko nije drugačije označeno. Za izradu disertacije je korišten LibreOffice (inačice do 4.5.2.5), pismom Helvetica (Arial), veličine 12 točaka.

Lektura: Ines Velički

Zahvale

Mentorici doc. dr.sc. Ivani Išgum od srca zahvaljujem što je prihvatila voditi me kroz izradu znanstvenih članaka i ove disertacije. Njezina upornost i inzistiranje na kvaliteti svakog detalja bili su presudni kako bi ovu doktorsku disertaciju priveo kraju.
Mentoru, prof. dr. sc. Josipu Fajdiću, dr. med. zahvaljujem se na dugogodišnjoj suradnji u kliničkom i znanstvenom radu.

I am very much grateful to B. K. Velthius, MD, PhD, and prof. M. Prokop, MD, PhD for their help, time and effort during this research. I am also very thankful to prof. M. A. Viergever, PhD, for giving me an opportunity to work with I. Išgum, PhD, and other collegues from Image Sciences Institute, UMCU, Utrecht, The Netherlands.

Zahvaljujem Ivanu Čubeli, dr. med. i dr.sc. Pašku Konjevoda, dr.med za potporu i pomoć tijekom ovog istraživanja.

Posebno sam zahvalan Marti, Stjepanu, Ani i Franki Gotovac na razumijevanju, ljubavi i podršci.

Popis korištenih kratica

ACC zajednička karotidna arterija (*arteria carotis communis*)
ACI proksimalni dio unutarnje karotidne arterije (*arteria carotis interna*)
ACS intrakranijalni dio unutarnje karotidne arterije (sifon ACI)
CT kompjuterizirana tomografija
CAS suženje unutarnje karotidne arterije (*carotid artery stenosis*)
CTA CT angiografija
CTP snimanje perfuzije tkiva pomoću CT
DSA digitalna supstrakcijska angiografija
HU Hounfieldova jedinica (*Hounsfield unit*)
MDCT multidetektorski CT (uređaj)
MIP prikaz voxela maksimalnih vrijednosti (*maximum intensity projection*)
MR magnetska rezonancija (uređaj)
MRA MR angiografija
LA luk aorte
SCT spiralni CT (uređaj)
TIA prolazni ishemijski napad (*transitory ischaemic attack*)
UMCU University medical center Utrecht, Nizozemska

Sadržaj

1. Uvod....1

1.1 Moždani udar i ateroskleroza....5

1.1.1 Akutni ishemijski moždani udar....5

1.1.2 Osvrt na etiopatogenezu i patofiziologiju moždanog udara....7

1.1.3 Pregled anatomije arterija vrata i mozga....9

1.1.4 Promjene stijenke arterija u aterosklerozi....13

1.2 Radiološka dijagnostika moždanog udara....17

1.3 Radiološka dijagnostika arterija vrata i mozga....19

1.4 Prikaz karotidnih arterija s CTA....23

1.4.1 Mjerenje suženja unutarnje karotidne arterije na CTA....29

1.5 Mjerenje aterosklerotskih ovapnjenja arterija....34

1.5.1 Ocjenjivanje ovapnjenja....34

1.5.3 Mjerenje volumena ovapnjenja u ovom istraživanju....34

1.5.4 Važnost mjerenja ovapnjenja u kliničkoj praksi....37

2. Hipoteza....39

3. Cilj i svrha istraživanja....40

4. Ispitanici i metode istraživanja....41

4.1 Ustroj studije....41

4.2 Ispitanici....43

4.3 Metode....44

4.3.1 Snimanja....44

4.3.2 Mjerenje ovapnjenja....45

4.3.3 Mjerenje suženja arterija....49

4.4 Statistička obrada....51

5. Rezultati....53

5.1 Prvi dio istraživanja....53

5.1.1 Mjerenja suženja unutarnje karotidne arterije....54

5.1.2 Mjerenja volumena aterosklerotskih ovapnjenja vrata i glave.....55
5.1.3 Odnos volumena ovapnjenja i suženja (1 – 100%) unutranjih karotidnih arterija.....57
5.1.5 Odnos volumena ovapnjenja i suženja ≥ 50% unutarnjih karotidnih arterija.60
5.1.6 Odnos volumena ovapnjenja i suženja ≥ 70% unutarnjih karotidnih arterija.63
5.1.7 Omjeri izgleda.....66
5.2 Drugi dio istraživanja.....68
5.2.1 Mjerenja volumena ovapnjenja ACS na CT i CTA.....69
5.2.2 Utjecaj promjene praga na CT i CTA snimcima.....73
6. Rasprava.....80
7. Zaključak.....97
8. Sažetak.....99
9. Summary.....101
10. Referencije.....103
11. Životopis.....117

1. Uvod

Uprkos napretku u otkrivanju i liječenju, promjene krvnih žila koje nastaju zbog ateroskleroze izazivaju značajne zdravstvene probleme. Ta se stanja nazivaju cirkulacijske bolesti, ali se često spominju kao kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti. Ova su stanja najčešći uzrok smrtnosti, odnosno invalidnosti u Republici Hrvatskoj (1,2), kao i u većem broju razvijenih zemalja (3,4). Iako se uspješnim preventivnim, dijagnostičkim i terapijskim programima može postići smanjenje oboljenja od cirkulacijskih bolesti, one ostaju prvi ili drugi najčešći uzrok smrtnosti (3,4).

Prema službenim izvješćima, u 2011. godini u našoj je zemlji u skupini osoba starijih od 65 godina najviše osoba preminulo od cirkulacijskih bolesti (stopa od 29.2/1000). Promatra li se cijela populacija, bolesti cirkulacijskog sustava u 2012. godini također su bile najčešći uzrok smrti, uz stopu od 585.5 na 100 000 stanovnika (1,2). Također treba imati na umu da su posljedice ateroskleroze povod za dijagnostičke i terapijske postupke, koji predstavljaju značajan trošak za društvo.

Istraživanje ateroskleroze može se pratiti sve do 19. stoljeća, kada je prvi put prikazan bolesnik koji je preminuo naglom smrću koja se može povezati s aterosklerotskim promjenama (5,6). Značajan napredak u istraživanjima učinjen je tijekom 20. stoljeća, kada se oblikovao pogled na aterosklerozu kao dugotrajnu upalu stijenke arterije i shvaćanje aterosklerotskog plaka kao nestabilne promjene stijenke arterije. Takvo zadebljanje stijenke arterije prolazi kroz niz subkliničkih promjena koje u početku nemaju značajan utjecaj na protjecanje krvi kroz arteriju (7,8).

Velik problem u shvaćanju razvoja aterosklerotskog plaka je bila (sredinom 20 stoljeća) nedoumica o podrijetlu tromba koji se povremeno može naći u koronarnim arterijama bolesnika umrlih naglom smrću. Naime, nije bilo sasvim jasno kada je tromb nastao – uslijed prestanka protjecanja krvi nakon smrti ili tijekom života, kao

posljedica ateroskleroze. Problem je riješen radiološkom metodom - angiografskim prikazom arterija i promjenama njezine stijenke (*in vivo*) kao uzroka suženja i akutne okluzije (koronarnih) arterija. S vremenom je napredak angiografske tehnike donosio sve više dijagnostičkih informacija, ali i prilike za liječenje aterosklerotskih promjena arterija. Ipak, njezina su ograničenja potaknula razvoj boljih i sigurnijih metoda prikaza. Tako se pomoću digitalne tehnologije u angiografiji prvo pojavila mogućnost "brisanja" kostiju iz angiografskog prikaza (digitalna substrakcijska angiografija – DSA). Daljnji razvoj radioloških metoda omogućio je angiografiju - prikaz krvih žila pomoću kompjuterizirane tomografije (CTA) i magnetne rezonancije (MRA).

MR i CT danas se intenzivno koriste u dijagnosticiranju i istraživanju aterosklerotskih promjena arterija. Uređaji za MR danas koriste vrlo jaka magnetska polja, čime dobivamo dobar prikaz oblika stijenke arterije, ali i uvid u sastav promjena stijenke. Unatrag dva desetljeća CT se intenzivno koristi u kliničkom radu za angiografski prikaz. Treba napomenuti kako CT vrlo dobro prikazuje ovapnjenja stijenke arterija koja nastaju u aterosklerozi. Količina aterosklerotskih ovapnjena stijenke aorte i njezinih ogranaka mogu se mjeriti na više načina, dok je količina ovapnjenja koronarnih arterija (engl. *calcium score*) prepoznata kao neovisni čimbenik rizika za srčani udar (9–12).

Objavljena su istraživanja koja pokazuju povezanost aterosklerotskih plakova i ovapnjenja ne samo s ishemijom srca, nego i s ishemijskim promjenama mozga (13–15). Važnost aterosklerotskih ovapnjenja karotidnih arterija i njihova povezanost s moždanim udarom i ishemijom mozga također je istraživana (16), ali se u kliničkoj praksi ne koristi kao faktor rizika od moždanog udara. Za tu su se svrhu pogodnima pokazala mjerenja suženja karotidnih arterija na vratu, koja nastaju uslijed povećanja aterosklerotskih plakova.

Dvije velike, prospektivne angiografske studije provedene su u Sjevernoj Americi ("*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*" - NASCET) i u zapadnoj Europi ("*European Carotid Surgery Trial*" - ECST) krajem prošlog stoljeća da bi se utvrdilo kod kojeg stupnja suženja treba učiniti operativni zahvat uklanjanja suženja krotidnih arterija na vratu. Također je istraživano koliko taj zahvat umanjuje rizik od ishemije - moždanog udara (17–20). Važnost tih studija velik je, jer su rezultati tih istraživanja dio smjernica prema kojima se mjerenje suženja karotidnih arterija na vratu koristi za procjenu rizika od moždanog udara (21). Istraživanja koje su uslijedila do danas iznijela su podatke o postojanju određene povezanosti ovapnjenja karotidnih arterija na vratu s postojanjem znakova ishemijskih promjena mozga. Ipak, istraživanja povezanosti ovapnjenja i suženja karotidnih arterija na vratu nisu dala jednoznačne rezultate (16,22–31).

Koliko nam je u ovom trenutku poznato, dosad nije iscrpno istraživana povezanost ovapnjenja karotidnih arterija u lubanji s postojanjem suženja karotidnih arterija na vratu. Treba napomenuti da se ovapnjenja karotidnih arterija u lubanji mogu vidjeti na rutinskim CT snimkama vrata i mozga. Sukladno smjernicama, CT mozga dio je rutinske obrade u bolesnika sa sumnjom na moždani udar. Tako se u tih bolesnika ovapnjenja intrakranijalnih arterija mogu otkriti (i mjeriti) bez značajnih promjena uobičajenih protokola ili dodatnih snimanja.

Za razliku od rutinskih CT snimanja mozga, CT angiografija (CTA) obavlja se uz davanje kontrasta uslijed čega se znatno promjeni (poveća) gustoća krvi u arterijama. Kako su ovapnjenja stijenke arterije vrlo blizu lumena arterije, povišena gustoća krvi na CTA-u vjerojatno može utjecati na rezultate mjerenja ovapnjenja. Također valja imati na umu kako prilikom mjerenja ovapnjenja treba odrediti vrijednost praga kojom se odlučuje što jest ovapnjenje, a što je krv ili okolno tkivo. Kako je gustoća krvi povišena uslijed davanja kontrasta, koriste se različite visine praga pri mjerenju ovapnjenja na CT i CTA snimkama. Nažalost, gustoća krvi nakon davanja kontrasta nije uvijek jednaka, što opet može utjecati na izmjerene vrijednosti. Zbog toga su

korištene različite vrijedosti pragova za mjerenje ovapnjenja, uslijed čega je manje vjerojatno da se rezultati mjerenja mogu jednostavno uspoređivati.

Primarni je cilj ovog istraživanja istražiti moguću povezanost aterosklerotskih ovapnjenja arterija u lubanji s postojanjem suženja karotidnih arterija na vratu. Također ću u ovom istraživanju pokušati istražiti kako odabir snimaka na kojima se mjere ovapnjenja (CT ili CTA) i odabir visine praga pri mjerenju ovapnjenja utječu na izmjerene rezultate.

1.1 Moždani udar i ateroskleroza

1.1.1 Akutni ishemijski moždani udar

Moždani udar je najozbiljniji oblik cerebrovaskularne bolesti. To stanje je među vodećim uzrocima invalidnosti i smrti u Republici Hrvatskoj (1,2). Moždani udar se može definirati kao ozljeda centralnog živčanog sustava koja nastaje iznenadno (32–34). U većini je slučajeva (80%) uzrok moždanog udara akutna ishemija, zbog čega se u ovoj disertaciji pod moždanim udarom podrazumijeva akutna ishemija moždanog tkiva, odnosno akutni ishemijski moždani udar (34).

Akutni ishemijski moždani udar nastaje kad se dovoljno smanji protok oksigenirane krvi. Kako je mozak vrlo dobro prokrvljen, s velikim brojem spojeva između susjednih arterija, često je moguće ispad protoka kroz neku od arterija kompenzirati s opskrbom iz okolnog tkiva. Proces nastanka ishemije u moždanom udaru vrlo je složen, te je detaljniji osvrt dan u sljedećem poglavlju. Treba istaknuti da osim promjene količine krvi koja je dostupna tkivu, dijagnoza moždanog udara ovisi i o trajanju promjene. Ako akutna ishemija ne prouzroči trajni neurološki poremećaj, nego znakove i tegobe koje traju kraće od 24 sata, govorimo o prolaznom ishemijskom napadu (TIA, od engl. *transitory ishaemic attack*). Iako imaju različite posljedice, razlikovanje TIA-e i moždanog udara danas je dijelomično smanjene važnosti jer su preventivne mjere i liječenja u oba stanja slična (35). Korištenjem modernih radioloških tehnika možemo pokazati znakove ishemije, odnosno infarkta moždanog tkiva u oko trećine bolesnika čije tegobe traju kraće od jednog dana (36–38). Zbog toga je u definiciju TIA dodano da u tih bolesnika nema znakova ishemije moždanog tkiva (35) na CT-u ili MR-u. Također je poznato kako je TIA važan znak budućeg akutnoga ishemijskog moždanog udara. Objavljena istraživanja pokazuju da je rizik moždanog udara unutar 90 dana nakon TIA do 17%, a najveći rizik je u prvom tjednu (39,40).

Oko četvrtine slučajeva prvog akutnoga moždanog udara i TIA-e prouzročeno je aterosklerotskom tromboemboliijom s ishodištem na unutarnjoj karotidnoj arterije i to u njezinom dijelu koji se nalazi izvan lubanje (ACI), odnosno na vratu – od njezinog polazišta pa kranijalno sve do ulaska u lubanju (21,32,41,42). Moždani udari također su uvjetovani srčanim stanjima (uslijed embolije i hemodinamskih poremećaja), no uzrok mogu biti i hematološki poremećaji (policitemija, tromobocitoza, itd.). Moždani udar kao posljedica tromboze može nastati uslijed suženja arterije zbog samog plaka ili kombiniranjem tromba i plaka. Stoga je razumljivo da su promjene arterija vrata i mozga predmetom intenzivnog istraživanja.

Napredak u tehničkim mogućnostima radiološke opreme u posljednjih dvadesetak godina doveo je do značajnih promjena u dijagnostičkoj radiologiji. Tako je iz klasične angiografije razvijena digitalna substrakcijska angiografija (DSA), dok je iz kompjuterizirane tomografije (CT) razvijena CT angiografija. Razvojem uređaja za snimanje magnetskom rezonancijom je uvedena je i angiografija magnetskom rezonancijom (MRA). Također su, promijenjeni i dijagnostički ciljevi snimanja. Tako protokoli za snimanje bolesnika sa sumnjom na moždani udar nemaju samo zadatak isključiti krvarenje u moždano tkivo ili prikazati ishemijski promjenjeno područje, nego su usmjereni i na promjene tkiva koje se nalazi u okolici ishemijskog područja, prohodnosti arterija i analizu perfuzije moždanog tkiva. Stoga je prilikom dijagnostičkih postupaka potrebno imati na umu anatomske odnose, patofiziološke promjene i terapijske mogućnosti.

1.1.2 Osvrt na etiopatogenezu i patofiziologiju moždanog udara

Moždano je tkivo visoko diferencirano, specijalizirano i ima vrlo specifične zahtjeve za opskrbom kisikom i drugim hranjivim tvarima, te je posebno osjetljivo na ishemiju. Protok krvi kroz mozak velik je u odnosu na njegovu masu i veličinu - oko 15% udarnog volumena u mirovanju. Normalna funkcija mozga zahtjeva dopremanje potrebnih količina glukoze i kisika, ali i drugih metabolita. Nastajanje, opseg, smještaj i klinički znaci moždanog udara određeni su položajem, veličinom i ulogom arterija koje su zahvaćene stenozom ili okluzijom (32,33,41,43). U slučaju suženja ili začepljenja jedne od velikih unutrašnjih karotidnih arterija ili vertebralnih arterija, kolateralna cirkulacija često može osigurati dovoljnu opskrbu arterijskom krvi (33,41). Ako se poremećaj opskrbe dogodi u dijelovima mozga gdje je kolateralna cirkulacija manjkava, vjerojatnost ishemije je veća.

Ishemijom se označava svako smanjenje dopremanja metabolita/krvi u mozak. Neovisno o mehanizmu, poremećaj može biti prolazan ili trajan. Iako ishemije mozga najčešće nastaju uslijed lokalnih poremećaja npr. okluzije arterije, mogući su i globalni poremećaji, kao što je npr. hipotenzivna kriza ili zastoj srca. Prosječna normalna količina protoka jest 50 ml/100 g tkiva. Ishemijske promjene tkiva mozga obično nastaju kada se protok krvi smanji na manje od 20 ml/100g tkiva. U tom slučaju prestaje normalna aktivnost stanica, što se može vidjeti na elektroencefalogramu (EEG-u). Kod protoka krvi manjeg od 10 ml/100 g tkiva dolazi do otkazivanja funkcije kalij-natrij pumpe, anoksične depolarizacije i pojave edema tkiva. Kod takove ishemije dolazi do poremećaja autoregulacije arterija i pada pH vrijednosti krvi zbog nakupljanja laktata i rasta parcijalnog tlaka CO_2. Učinci ishemije na mozak ovise o mehanizmu prestanka protoka krvi, brzini prestanka, trajanju ishemije, anatomskoj organizaciji krvnih žila i stanju kolateralne cirkulacije (33,41).

Razlikujemo središnje područje ishemije moždanog tkiva (engl. *core infarct*) i područje

koje je manje izloženo ishemiji – (rubno područje, *penumbra*) koje je pod rizikom od daljnjeg napredovanja ishemije. U području penumbre ishemija je prouzročila smanjenje metabolizma, ali je moguće liječenjem utjecati na oporavak tkiva. Upravo je penumbra područje interesa današnjih dijagnostičkih postupaka i liječenja moždanog (akutnog ishemijskog) udara (33,41).

Klasifikacija moždanog udara zasniva se na mehanizmu koji izaziva žarišnu ozljedu moždanoga tkiva i smeštaju, odnosno tipu krvnih žila koje su zahvaćene promjenama koje izazivaju ishemiju. Uobičajena podjela razlikuje ishemiju nastalu uslijed ateroskleroze velikih arterija (bilo ekstrakranijalnog ili intrakranijalnog smještaja), uslijed embolije koja potječe od srca ili drugih uzroka i konačno, ishemije nepoznata uzroka (33,41).

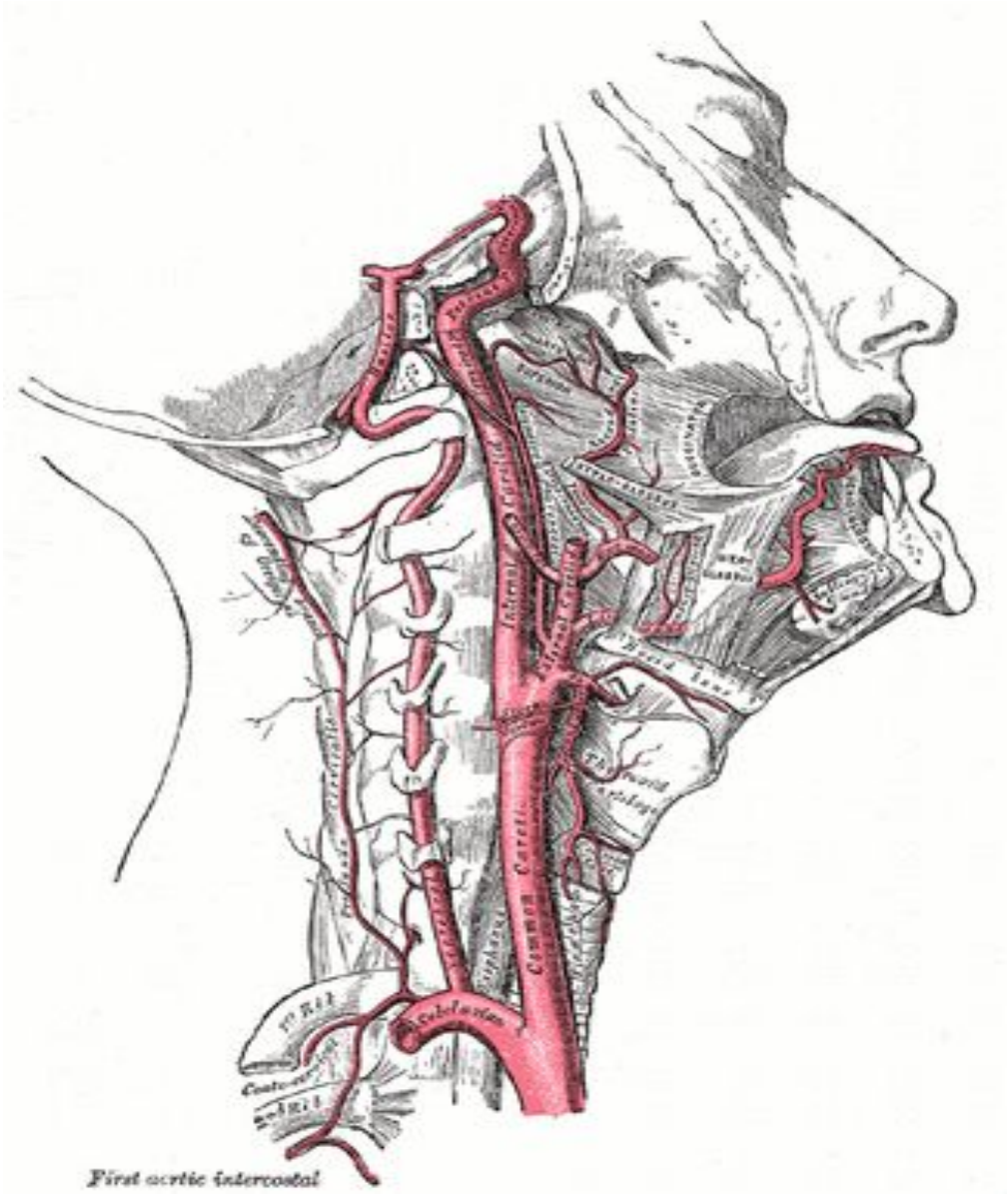
Prepoznato je više rizičnih čimbenika moždanog udara: povišeni krvni tlak, šećerna bolest, povišene razine lipida u krvi, pušenje, uživanje alkohola, metabolički sindorm, nedovoljna fizička aktivnost, ekstrakranijalna ili intrakranijalna ateroskleroza, atrijska fibliracija, infarkt miokarda, kardiomiopatija, bolest srčanih zalistaka, umjetni srčani zalisci, održani foramen ovale, disekcije arterija, hiperhomocieteinemija, trombofilije, bolest srpastih stanica (eritrocita), tromboza venskih sinusa, Fabryeva bolest, trudnoća, postmenopauzalna hormonalna terapija, itd (33).

Manjkavosti dijagnostičkih metoda koje se danas koriste ograničavaju pouzdanost ove klasifikacije mehanizma ishemije mozga zbog čega je ona daleko od idealne. Uslijed toga radiološki protokoli koji se koriste u slučaju sumnje na TIA i moždani udar, odnosno u bolesnika koji pate od cerebrovaskularnih bolesti, uključuju angiografski prikaz arterija vrata i lubanje, kao i prikaz perfuzije moždanoga tkiva (38,44–46).

1.1.3 Pregled anatomije arterija vrata i mozga

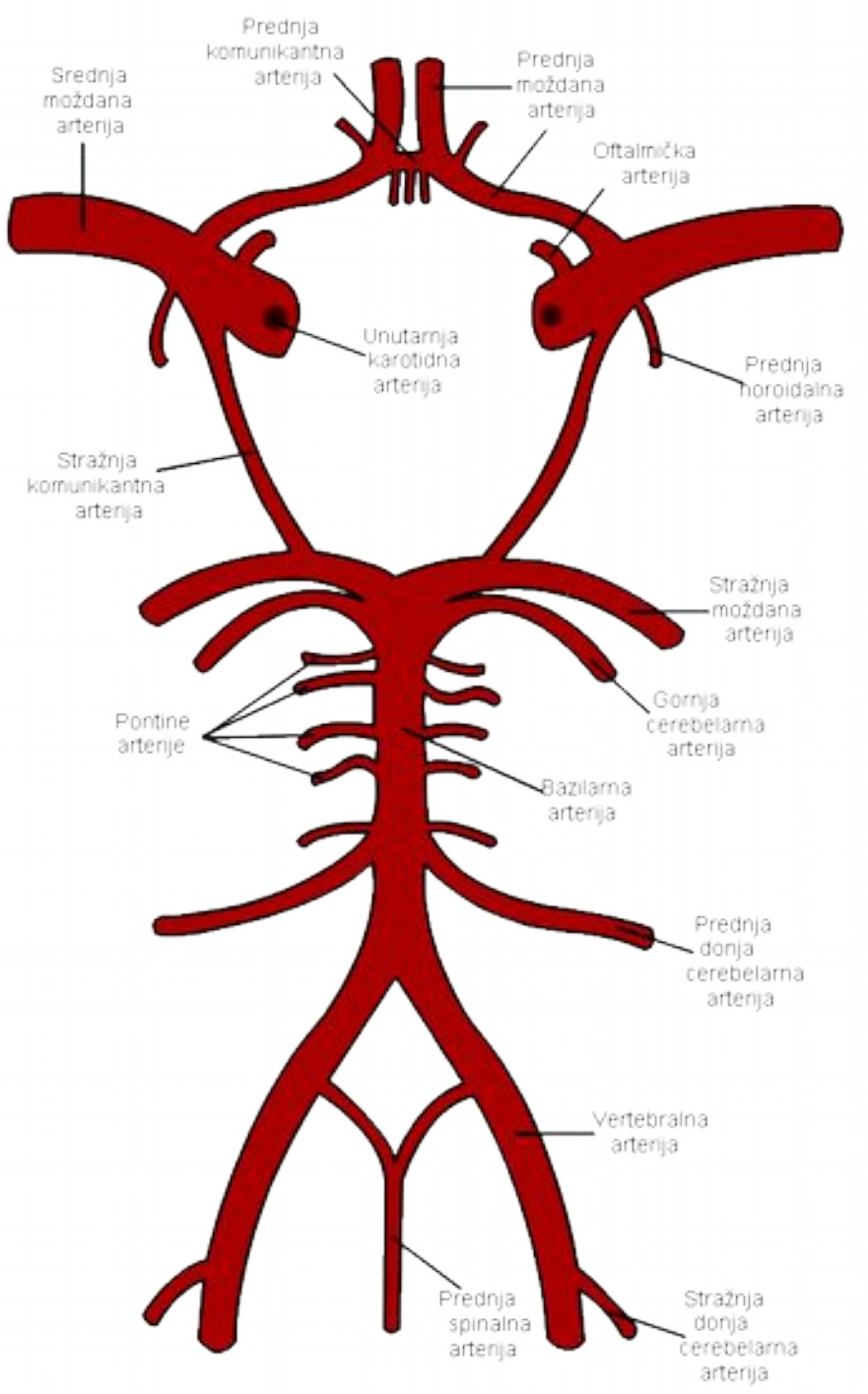
Arterijsku krv u mozak dopremaju karotidne i vertebralne arterije. One imaju polazište u prsištu, gdje postoji razlika u polazištu lijevih i desnih karotidnih arterija (41). Tako desna zajednička karotidna arterija (ACC - *arteria carotis communis*) polazi od ručnoglavenog stabla (*truncus brachiocephalicus*, brahiocefalična arterija), dok lijeva polazi od najšireg dijela luka aorte. Obje arterije prolaze kranijalno, te se granaju u visini gornjeg ruba štitne hrskavice na unutarnju (ACI – *arteria carotis interna*) i vanjsku karotidnu arteriju (ACE – *arteria carotis externa*). ACE prolazi do vrata donje čeljusti gdje se grana na završne ogranke za viscerani dio glave. ACI ulazi u lubanju te prolazi kroz karotidni kanal prema naprijed i medijalno, iz kojeg izlazi preko fibrozne ploče koja zatvara foramen lacerum i ulazi u kavernozni sinus (Slika 1.1). Zatim ACI zaokreće prema natrag, prolazi kroz duru i daje prvi veći ogranak – arteriju oka (*art. ophtlamica)*. U daljnjem grananju nastaju dijelovi Wilisova kruga – prednja i stražnja komunikantna arterija i srednja moždana arterija (*art. communicans anterior* - ACoA, *art. communicans posterior* - ACoP i *art. cerebri media* - ACM) (Slika 1.2).

Vratne arterije (*art. vertebralis*) polaze kao prva grana potključne arterije (*art. subclaviae)* i teku uz kralježnicu gdje ulaze u otvor poprečnih nastavaka (*foramen transverzarium)* šestog kralješka (Slika 1.1). Nadalje vratne arterije obilaze oko drugog vratnog kralješka i zatim kroz veliki okciptalni otvor (*foramen occipitale magnum)* ulaze u lubanju. U vratnom dijelu obje vertebralne arterije daju manje ogranke za okolne strukture i kralježničku moždinu. Ulaskom u lubanju pružaju se kranijalno i spajaju (lijeva i desna vertebralna) u bazilarnu arteriju (*art. basilaris* - AB). Bazilarna arterija kratka je, proteže se ispred mosta (*pons*) za koji daje manje ogranke - za most, kao i ogranke za labirint, kaudalnu arteriju malog mozga itd. (*rami pontis*, *a. labirinti*, *a. cerebeli inferior*). Na kranijalnom se rubu mosta grana na gornju arteriju malog mozga (*art. cerebeli superior)* i konačno na stražnju arteriju mozga (*art. cerebri posterior* - PCA). PCA sudjeluje u Wilisovu krugu tako što se spaja s AcoP-om i na taj način zatvara krug u njegovu stražnjem dijelu (Slika 1.2).



Slika 1.1. Prikaz tijeka karotidne arterije na vratu

(Prilagođeno prema anatomskom atlasu Gray i sur. 1918.)



Slika 1.2 Shematski prikaz intrakranijalnog arterijskog spleta – Wilisova kruga arterija koje čine kolateralni krvotok mozga na bazi lubanje.

(Prilagođeno prema : http://en.wikipedia.org/FileCircle_of_Willis_en.svg)

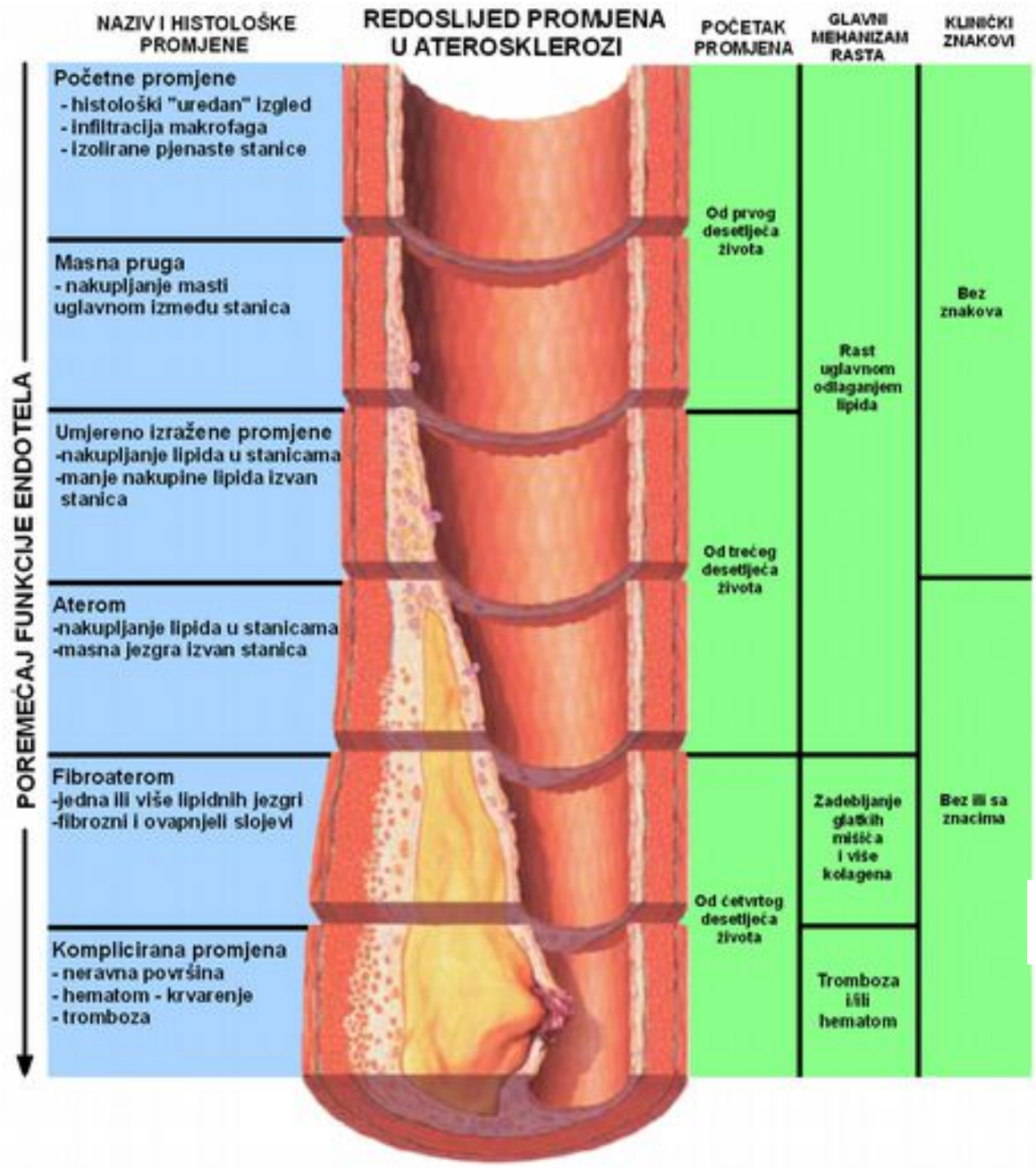
Zabilježen je veći broj varijacija tijeka, promjera i spajanja ekstrakranijalnih i intrakranijalnih arterija koje mogu mogu imati klinički značaj (41). S funkcionalnog stajališta, ishemijske promjene mogu se dogoditi uslijed promjena na sljedećim razinama: 1) kardijalnoj razini, 2) ekstra kranijanim velikim arterijama, 3) u Wilisovu arterijskom krugu, 4) na "graničnim područjima", 5) reološkoj kvaliteti krvi i 6) tkivnoj razini selektivne osjetljivosti (33).

1.1.4 Promjene stijenke arterija u aterosklerozi

Ateroskleroza je kronična bolest koja može započeti u mladosti, može se naći na svim arterijama i napreduje s dobi (7,8). Bolest započinje disfunkcijom epitela koji postaje pojačano propustan za lipoproteine i druge sastojke krvne plazme. Ove se promjene odvijaju na molekularnoj razini. Početne promjene stijenke arterije koje su vidljive makroskopski se očituju u obliku masnih pruga, koje se sastoje od makrofaga i lipidima ispunjenih monocita. U tako promjenjenoj stjenci arterije također se odvija niz promjena na molekularnoj razini koje imaju elemente upalne bolesti (7,8). Ovaj stupanj ateroskleroze obično se može naći u drugom desetljeću života.

U daljnjem napredovanju bolesti od umjerene prema uznapredovalu stanju nalazimo zadebljanje i promjene strukture stijenke. Obično se ovaj dio razvoja bolesti odvija u trećem desetljeću života. U ovom stupnju razvoja bolesti karakteristično je stvaranje fibrozne "kape" koja odvaja promjenu unutar stijenke arterije od lumena arterije. Stvaranje tih fibroznih kapa nastaje kao odgovor na opetovane ozljede stijenke krvne žile. Ispod fibrozne kape mogu se naći leukociti, lipidi i stanični detritus, odnosno nekrotična jezgra unutar ateromatozne promjene stijenke arterije. Uslijed nekroze može doći i do stvaranja ovapnjenja stijenke arterije.

Napredovanje bolesti karakteriziraju promjene stijenke koje nastaju uslijed opetovanih puknuća fibrozne kape, odnosno ulceriracija fibroznog plaka zbog čega se veličina promjene (plaka) smanjuje, nakon čega se plak ponovo povećava. Ovako nastala, uznapredovala promjena stijenke arterije može prouzročiti trombozu u distalnom dijelu arterije (7,8). Shematski prikaz napredovanja aterosklerotskih promjena prikazan je na slici 1.3.



Slika 1.3 Shematski prikaz razvoja ateroskleroze

(Prilagođeno prema http://en.wikipedia.org/wiki/FileEndo_dysfunction_Athero.PNG)

Prepoznato je da neke od rizičnih faktora za razvoj cerebrovaskularne bolest možemo liječiti: povišeni krvni tlak, šećernu bolest, povišenu razinu lipida u krvi. Na druge faktore rizika kao što su: muški spol, starija dob i slično, možemo utjecati teško ili nikako (21). Sve karakteristike i uvjeti razvoja ateroskleroze predmet su istraživanja, pa se tako mogu naći radovi koji ističu promjenjene vrijednosti upalnih faktora u osoba s aterosklerozom karotidnih arterija (47,48).

Etipatogeneza i patološka fiziologija razvoja ateroskleroze u mnogome prelazi opseg ove disertacije. Stoga mi je namjera osvrnuti se u daljnjem dijelu teksta na radiološke metode, odnosno morfološki prikaz aterosklerotskih promjena (poglavito karotidnih) arterija.

Zbog razvoja radioloških angoiografskih metoda, proučavanje morfoloških promjena arterija odvijalo se na svim arterijama tijela. Nažalost, angiografske metode također imaju svoja ograničenja. Primjerice, nije moguće dobiti uvid u promjene sličan pato-histološkoj analizi plaka. Za tu je svrhu pak u tijeku razvoj kako radioloških tako i drugih metoda (49,50).

Krajem dvadesetog stoljeća rastao je broj dokaza da medikamentozno liječenje ateroskleroze uvođenjem lijekova protiv povišena arterijskog tlaka i lijekova koji usporavaju grušanje krvi daje sve bolje rezultate. Tako je broj moždanih udara polagano počeo opadati u nekim državama, bez obzira na broj endarterektomija – uklanjanja aterosklerotski promjenjenih karotidnih arterija. Stoga je operacija uklanjanja suženja unutarnje karotidne arterije na vratu krajem dvadesetog stoljeća bila predmet velike studije provedene u sjevernoj Americi (NASCET).

Otprilike u isto vrijeme slična je studija izvršena i u europskim zemljama (ESCT) (17–19). Tim velikim, multicentričnim studijama pokazano je kako postoji korist od operativnog liječenja bolesnika u kojih se otkrije suženje ACI-e od ≥ 70%. Također, pokazano je kako izostanak takvog liječenja predstavlja povišen rizik za moždani udar (17–19). Suženja manja od 69% predstavljaju manji rizik za ishemiju i, uz analizu ostalih kliničkih znakova i nalaza, mogu biti indikacija za liječenje lijekovima ili u odabranim slučajevima mogu doći u obzir operativni ili slični zahvati (21).

Spomenute studije koristile su digitalnu substrakcijsku angiografiju pri čemu se selektivno prikazivalo karotidne arterije u barem dvijema projekcijama. Izračun suženja arterije koji su koristili u studiji NASCET prevladava u svakodnevnoj uporabi i u literaturi (17,51).

1.2 Radiološka dijagnostika moždanog udara

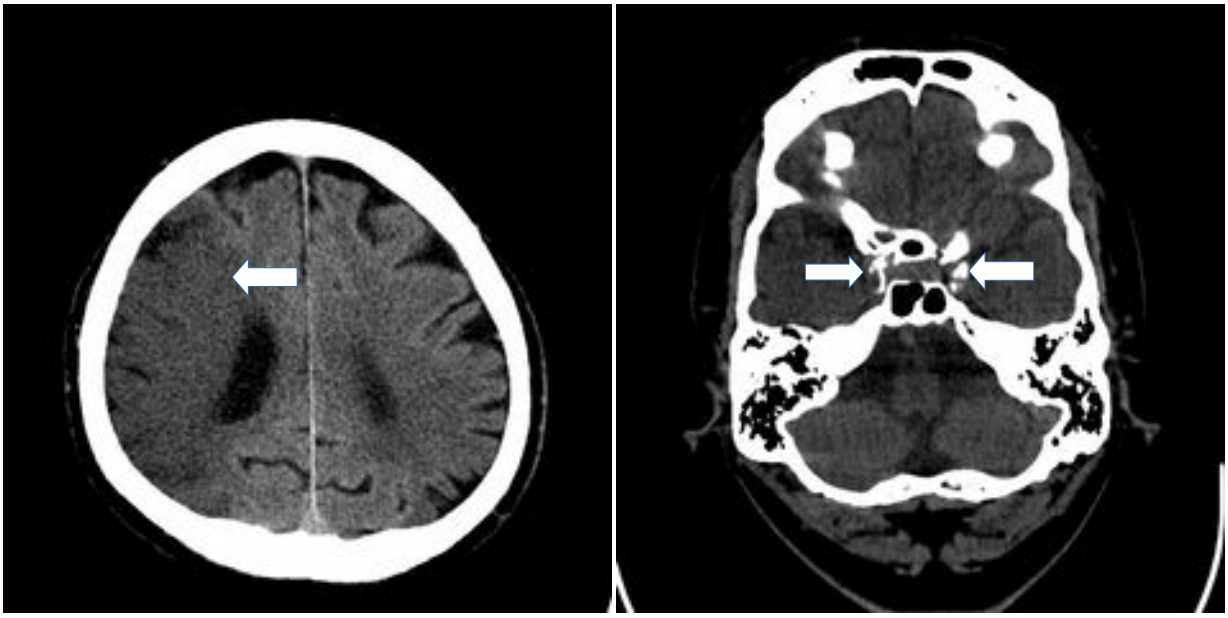
Kod bolesnika sa sumnjom na moždani udar potrebno je učiniti niz dijagnostičkih postupaka radi otkrivanja uzroka i procjene stanja bolesnika. U tu se svrhu desetljećima koristi CT mozga. Danas je CT dostupan u svim županijskim bolnicama u RH, dok su MR i DSA bitno manje dostupni uređaji. Treba napomenuti da je snimanje CT mozga brzo, što omogućuje brzu dijagnostiku i nužan brzi početak liječenja. Uvođenje trombolitičkih lijekova prouzročilo je promjene smjernica snimanja mozga pri sumnji na ishemiju. Naime, davanje trombolitičkih lijekova treba početi do 3 sata od pojave prvih simptoma (38).

Primarni je cilj snimanja CT-a mozga prikazati postojanje znakova ishemije mozga, i isključiti postojanje krvarenja u lubanji (Slika 1.3). Također je potrebno isključiti neka stanja koja mogu dati slične znakove (npr. upale, novotvorine), za što je potrebno dati kontrastno sredstvo, koje u rutinskom snimanju CT-a mozga nije nužno.

Danas preporuke uključuju uobičajeno snimanje CT-a mozga, uz dodatak CT angiografije od luka aorte do vrha lubanje i snimanje CT perfuzije (CTP). Ukoliko postoji mogućnost, CT se može zamjeniti MR-om snimanjem, MR angiografijom i MR prikazom difuzije ili perfuzije moždanog tkiva (44,46). Cilj snimanja perfuzije moždanog tkiva jest prikaz prijelaznog područja između potpune ishemije i očuvana tkiva (penumbra), da bi se mogla donijeti sto bolja odluka o upotrebi trombolitičke terapije. Dodavanje angiografije (CTA ili MRA) u protokol daje uvid u moguća suženja karotidnih arterija na vratu i glavi.

Rutinski CT snimci mozga prikazuju aterosklerotska ovapnjenja arterija u lubanji koja se mogu naći na arterijama ali se takva ovapnjenja u svakodnevnom radu ne analiziraju, ne mjere, niti se opisuju. Postojanje aterosklerotskog plaka intrakranijalnih arterija i eventualnog suženja ne može se prikazati običnim CT presjecima mozga. Naime, često je gustoća plakova slična gustoći krvi, pa se mogu otkriti samo ovapnjenja plakova (Slika 1.4). Stoga je za procjenu širine lumena arterije potrebno

dodati jodni kontrast, odnosno učiniti CTA. Povezanost postojanja ovapnjenja u intrakranijalnim dijelovima i u ekstrakranijalnim dijelovima unutarnjih karotidnih arterija malo je istraživano (52).

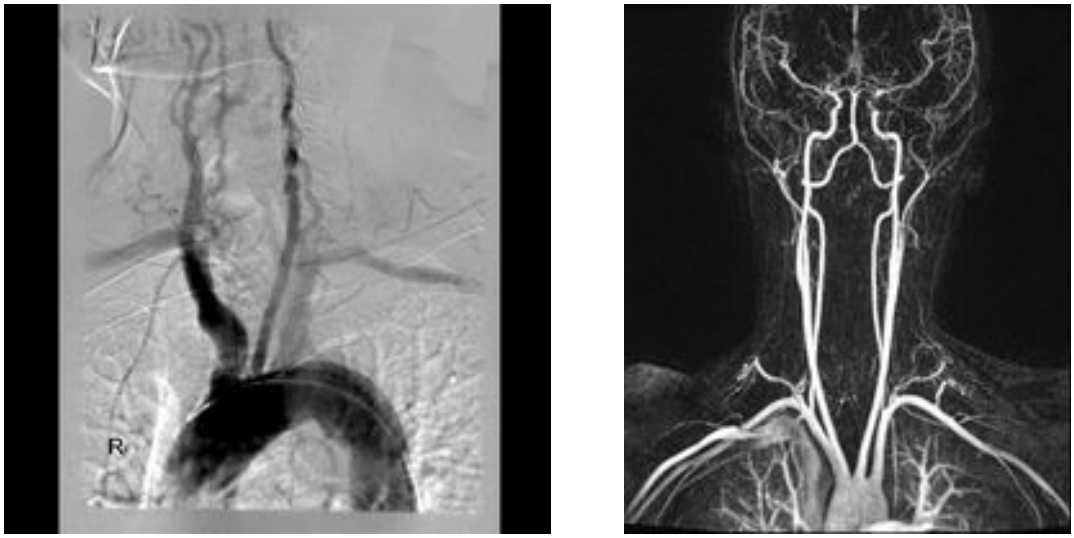


Slika 1.4 Primjer - CT mozga. Na slici lijevo prikazana je snižena gustoća tkiva parijetalnog režnja polovice velikog mozga (strelica na slici lijevo) koja upućuje na akutnu ishemijsku promjenu tkiva. Na presjeku kroz bazu lubanje obostrano su vidljiva ovapnjenja u sifonu untarnje karotidne arterije (strelice na slici desno). Snimke su primjeri bolesnika iz ove studije.

1.3 Radiološka dijagnostika arterija vrata i mozga

Cilj prikaza krvnih žila radiološkim metodama jest dobiti informaciju o promjeru krvne žile, smjeru i brzini protoka krvi, te obliku krvnih žila, odnosno promjenama stijenke arterija. U tu je svrhu, najprije polovicom dvadesetog stoljeća razvijena angiografija, dok se osamdesetih godina uvodi DSA (slike 1.5 – lijevo i 1.6 - lijevo). Danas se DSA koristi za dijagnostičke i nešto više za intervencijske postupke. Među prvim rezultatima uporabe klasične angiografije i DSA-e jest shvaćanje važnost aterosklerotskih promjena u izazivanju suženja i tromboze, odnosno tromboembolije (8). Također je ovo metoda kojom se može promatrati protok krvi u realnom vremenu, pa je brzo postala i do danas ostala zlatni standard prikaza protjecanja krvi u arterijama i drugim krvožilnim strukturama. Nažalost, DSA i druge angiografske metode imaju ograničenja u prikazu strukture samog plaka. Na primjer, kako se DSA tehnikom snima i prikazuje dvodimenzionalna projekcija, za pouzdaniju analizu potrebno je snimiti dvije projekcije. Zbog ove i drugih manjkavosti uslijedio je razvoj drugih metoda prikaza krvnih žila.

Krajem dvadesetog stoljeća u kliničku je uporabu uveden ultrazvučni prikaz u obojenoj Dopplerovoj tehnici. Neka od svojstava krvnih žila (promjer, brzina i smjer protoka i sl.) mogu se prikazati obojenim Dopplerom i Dopplerom snage koji se i danas često koriste u dijagnostičke svrhe. Uzevši u obzir iskustvo osobe koja vrši pregled, pouzdanost analize karotidnih arterija na vratu dovoljna je za indiciranje operativnog zahvata ili druge vrste liječenja. Slični se rezultati mogu postići i na uređajima za MRA snimanje (slike 1.5 - desno i 1.6 - desno), koji se koriste u kliničke svrhe. Prednost MRA snimanja u odnosu na DSA i CT/CTA jest u tome što se koristi neškodljivi elektromagnetski valovi i što se uglavnom ne mora davati kontrastno sredstvo. Razvijen je veći broj MRA protokola koji su namijenjeni prikazu pojedinih arterija. Nažalost, pregled MRA skuplji je i manje dostupan od CTA pregleda.



Slika 1.5 Angiografija luka aorte i arterija vrata. Digitalnom substrakcijskom angiografijom (DSA - lijevo). MR angiografija (desno, prikazane i arterije glave).

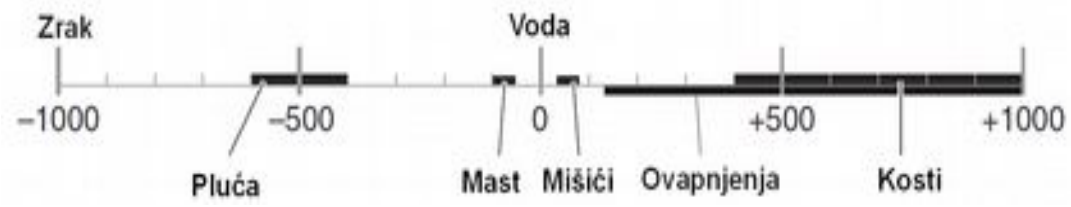


Slika 1.6 Angiografija intrakranijalnih arterija. Digitalnom substrakcijskom tehnikom (lijevo) i rekonstrukcije iz 3D snimaka dobivenih magnetnom rezonancijom (desno).

Napomena: Snimke DSA i MRA - glave i vrata (1.5 – obje snimke i 1.6 - lijevo) ljubazno ustupio dr. med. Hrvoje Vavro, KB Dubrava, Zagreb. Snimka 1.5 desno je djelo autora.

Uvođenjem spiralnih i višerednih uređaja za komjuteriziranu tomografiju (SCT, MDCT, CT) u kliničkoj se praksi počinje koristiti i CT angiografija (CTA), koja omogućuje prikaz kontrastom "obojene" krvi unutar arterije i okolnih struktura. CTA ima određene zajedničke karakteristike s DSA - obje metode koriste ionizirajuće zračenje i jodni kontrast za prikaz lumena krvnih žila. S obzirom na veliku ulogu koju CT i CTA uređaji imaju u današnjoj dijagnostici, potrebno je spomenuti osnovne pojmove CT tehnike prikaza.

Uređaj za CT snimanje radi pomoću rendgenske cijevi i detektora koji se u uređaju nalaze jedan nasuprot drugomu dok je osoba koju se snima smještena u sredini. Prilikom snimanja cijev i detektor se okreću, a rezultati mjerenja - količinu zračenja koje prođe kroz čovjeka, snima računalo. CT uređaj zapravo na skali sive boje prikazuje koliko je tkivo prigušilo zračenje iz rendgenske cijevi. Podaci dobiveni iz detektora snimaju se u obliku matrice i preračunavaju u sliku koja se prikazuje na zaslonu. Numerička vrijednost svake točke na slici predstavljaj gustoću tkiva u snimanom prostoru i označava se s HU (engl. "*Hounsfield units*", prema jednom od pronalazača CT uređaja - Sir Godfreyu Newboldu Hounsfield). Na toj je skali gustoća zraka predstavljena s -1000 HU, dok je druga zadana vrijednost gustoća vode, koja se predstavlja s 0 HU. Gustoća ostalih tkiva predstavlja se brojkama tako što se vrijednosti prigušenja zračenja preračunaju u odnosu na spomenute dvije zadane vrijednosti (Slika 1.7).



Slika 1.7 Primjer Hounsfieldove skale gustoće tkiva na CT snimcima. Definirane su vrijednosti gustoće zraka (-1000 HU) i vode (0 HU). Raspon gustoća ovapnjenja i kostiju djelomično se preklapaju.

Prilagođeno prema: "Introduction to CT phsyics", http://web.archive.org/web/20070328001316/http://www.intl.elsevierhealth.com/e-books/pdf/940.pdf

Gustoća krvi bez davanja kontrasta slična je gustoći mišićnog i moždanog tkiva, odnosno gotovo jednaka stjenci arterije (50 - 70 HU). Davanjem i.v. kontrasta podižemo gustoću krvi na razinu u rasponu 100 – 600 HU (53). Uslijed toga porasta gustoće moguće je analizirati konture arterija i vena.

Nažalost, ovaj način računanja gustoće tkiva i prostorna rezolucija uređaja imaju ograničenja. Tako razlučivanje struktura koje su vrlo blizu i slične gustoće nije sasvim oštro i time je manje pouzdano. Na primjer, ovapnjenja arterija koje se nalaze vrlo blizu kosti računalo može prikazati u kontinuitetu, bez vidljiva razmaka između tih dviju struktura, iako su u zbilji odvojene tankim slojem tkiva. To se unutar lubanje često može dogoditi na sifonu unutarnje karotidne arterije u blizini turskog sedla krilaste kosti (dvije strelice na slici 1.4 – desno) ili u dijelu gdje arterija prolazi kroz temporalnu kost. To je karakteristika algoritama kojima računalo CT uređaja izračunava sliku i ti su artefakti poznati od početka korištenja CT uređaja (engl. "*partial volume artefact*" i "*blooming artefact*"). Tako tim artefaktima može biti otežano ili dijelom onemogućeno razlikovanje arterije i okolne kosti u slučaju kada je gustoća krvi u arteriji dovoljno visoka. Stoga radiolog u radu s CT i CTA snimcima mora podešavati postavke prikaza (prozor i centar prikaza – od engl. "*window width, center*") podataka da bi na slici umanjio artefakte. Nažalost, podešavanje utječe na prikaz - veličinu ovapnjenja, kao i veličinu kontrastom obojene krvi unutar arterije (sadržaj lumena). Ove i druge artefakte radiolog mora imati na umu prilikom analize CT i CTA snimaka.

1.4 Prikaz karotidnih arterija s CTA

CT uređaji su krajem prošlog stoljeća značajno uznapredovali, uslijed čega je prostorna i vremenska rezolucija snimaka postala dovoljno dobra za prikaz svih arterija tijela, pa čak i koronarnih arterija. Iako se radi na istoj vrsti uređaja kao i CT mozga, CTA krvnih žila vrata i mozga tehnički je zahtjevnija pretraga, dulje traje i bolesnik prima značajnu količinu kontrastnoga sredstva. Također je znatno veća doza ionizirajućeg zračenja kojeg bolesnik primi (54). Stoga se CTA manje koristi, zbog čega je u našoj svakodnevnoj praksi broj CT snimanja mozga znatno veći nego CTA snimanja glave i vrata.

Intravensko kontrastno sredstvo koje se koristi da bi se povećala gustoća krvi u arterijama sadrži atome joda koji više priguši rendgensko zračenje u usporedbi s okolnim tkivom i tako daje kontrast u odnosu na stijenku arterije, aterosklerotski plak i ostala tkiva. Prilikom CTA snimanja potrebno je dati kontrast velikom brzinom i u dovoljnoj količini u venu (obično se koristi prednja lakatna vena), brzinom od 3 - 5 ml/s ili više. Korištenjem pumpe s dvije šprice nakon davanja kontrasta (iz prve šprice) kroz istu venu daje se fiziološka otopina (iz druge šprice) kojom se vena "ispere". To je korisno jer će u tom slučaju gustoća krvi u velikim venama u prsištu biti niža, te neće izazivati artefakte (engl. "*streak atrefact*") koji se javljaju pri korištenju pumpe s jednom špricom. Također, ovako je potrebno dati manju količinu kontrastnog sredstva za isti učinak (porast gustoće – HU vrijednosti krvi).

Zbog velike brzine snimanja i davanja kontrasta postoji više načina izvođenja CTA snimanja (Tablice 1.1, 1.2 i 1.3). Naime, poželjno je izvršiti snimanje dovoljno rano nakon davanja kontrasta da bi se snimalo kad je gustoća krvi u arterijama što veća. Preduga odgoda od početka davanja kontrasta do snimanja može dovesti do prikaza s nižom gustoćom krvi u arterijama pri čemu krv u venama jest slične gustoće. Takav prikaz može otežati razlikovanje vena od arterija. S druge strane, današnji su CT

uređaji brzi i možemo podesiti premali razmak od početka davanja kontrasta do početka snimanja. U tom se slučaju snimanje odvija prije nego što je kontrast prošao srce i pluća, odnosno nije se u dovoljnoj mjeri pojavio i arterijama vrata i glave. Oba se slučaja događaju u svakodnevnoj praksi i mogu biti razlog za ponavljanje snimanja.

Postoji više pristupa snimanju CTA (53). Može se davati samo kontrastno sredstvo (npr. 80 ml, 3 - 5 ml/s) ili se može davati kontrastno sredstvo praćeno fiziološkom otopinom (npr. 60 – 80 ml kontrasta, 40 ml fiziološke otopine, 3 – 5 ml/s). Može se davati manja količina kontrasta za probu (engl. *test bolus*), snimiti manje anatomsko područje da bi se vidjela gustoća arterijske krvi u trenutku snimanja. Zatim je potrebno podesiti uređaj na snimanje s optimalnom odgodom i dati ostatak kontrasta. Također se može davati kontrast i podesiti uređaj da bi učinio jedan snimak na odabranu mjestu svake sekunde, počevši npr. 10 sekundi od početka davanja (praćenje gustoće - engl. *bolus tracking, bolus chasing,...*). CTA snimanje nastavlja se nakon što gustoća u odabranoj arteriji dosegne zadanu vrijednost, obično više od 100 HU. Postoji i nekoliko varijacija protokola, no rezultati snimanja trebaju biti slični, ponovljivi i dovoljno kvalitetni za daljnju analizu. Svaki od ovih pristupa ima prednosti i mane. Odabir ovisi o stanju bolesnika, raspoloživu uređaju i pumpi (53).

Prema današnjim smjernicama, CT mozga i CTA vrata i mozga treba se koristiti zajedno sa snimanjem CTP-a mozga, ako to oprema omogućuje (37). U ovom istraživanju nisu korišteni podaci dobiveni snimanjem CTP-a mozga (Tablice 1.4 i 1.5).

Tablica 1.1 Primjer CTA protokola davanja kontrasta automatskom pumpom s dvije šprice za 16 - slojne MDCT uređaje (jedna šprica za kontrast, druga za fiziološku otopinu).

Sredstvo koje se daje	Brzina protoka (ml/s)	Količina (ml)
Probno davanje		
Kontrast	5	40
Fiziološka otopina	5	40
Pauza nakon koje slijedi davanje kontrasta i snimanje		
Kontrast	5	50
Kontrast	4	20
Fiziološka otopina	4	40

Tablica 1.2 Primjer CTA protokola davanja kontrasta pumpom s dvije šprice za 64 i više slojne MDCT uređaje (jedna šprica za kontrast, druga za fiziološku otopinu).

Sredstvo koje se daje	Brzina protoka (ml/s)	Količina (ml)
Probno davanje		
Kontrast	5	40
Fiziološka otopina	5	40
Pauza nakon koje slijedi davanje kontrasta i snimanje		
Kontrast	5	50
Fiziološka otopina	5	40

Tablica 1.3 Primjer CTA protokola davanja kontrasta pumpom s jednom špricom. Za ovaj protokol se preporuča koristiti praćenje gustoće krvi u arterijama. Snimanje započinje kada se praćenjem utvrdi kako je gustoća krvi povišena iznad unaprijed određenog praga (obično 100 HU).

Sredstvo koje se daje	Brzina protoka (ml/s)	Količina (ml)
Kontrast	4	150

Tablica 1.4 Primjer protokola CTA snimanja karotidnih arterija za 16-slojni MDCT uređaj koji je korišten u ovom istraživanju. Prikazane su postavke CT uređaja: debljina sloja, smjer pomicanja stola pri snimanju, položaj cijevi pri snimanju, radni napon i struja cijevi, vrijeme rotacije i snimci koji se rekonstruiraju.

	Orijentacijsko snimanje	CT mozga	Perfuzija	CTA
Kut (položaj) cijevi	90	-	-	-
Smijer snimanja	⇑	⇓	⇑	⇓
Kolimacija (mm)	0.6	6	6	1
Pomak (mm)	0.6	6	6	0,5
Snimljeni sloj (mm)	-	4*1.5	8*3	16*0.75
Broj rotacija	-	-	30	-
Napon cijevi (kV)	90	120	90	120
Struja cjevi (mAs)	20	350	150	180
Vrijeme rotacije (s)	-	1	0.75	0.4
Debljina/razmak snimaka (u mm) koji se dodatno rekonstruiraju				
Aksijalni			1/0.8	3/3 10/2 MIP*
Koronalni				3/2 10/2 MIP*
Sagitalni				3/2

*MIP – engl. m*aximum intensity projection*

Tablica 1.5 Primjer protokola CTA snimanja karotidnih arterija za 64 i više slojni MDCT uređaj, koji je korišten u ovom istraživanju. Prikazane su postavke CT uređaja: debljina sloja, smjer pomicanja stola pri snimanju, položaj cijevi pri snimanju, radni napon i struja cijevi, vrijeme rotacije i snimci koji se rekonstruiraju.

	Orijentacijsko snimanje	CT mozga	Perfuzija	CTA
Kut (položaj) cijevi	90	-	-	-
Smijer snimanja	⇑	⇓	⇑	⇓
Kolimacija (mm)	0.6	5	5	0.6
Pomak (mm)	0.6	5	5	0,33
Snimljeni sloj (mm)	-	64*0.625	64/128*0.625	64/128*0.625
Napon cijevi (kV)	90	120	80	120
Struja cjevi (mAs)	20	300	150	150
Vrijeme rotacije (s)	-	0.5	0.33	0.33
Debljina/razmak snimaka (u mm) koji se dodatno rekonstruiraju				
Aksijalni			1/0.8	3/3 10/2 MIP*
Koronalni				3/2 10/2 MIP*
Sagitalni				3/2

*MIP – engl. m*aximum intensity projection*

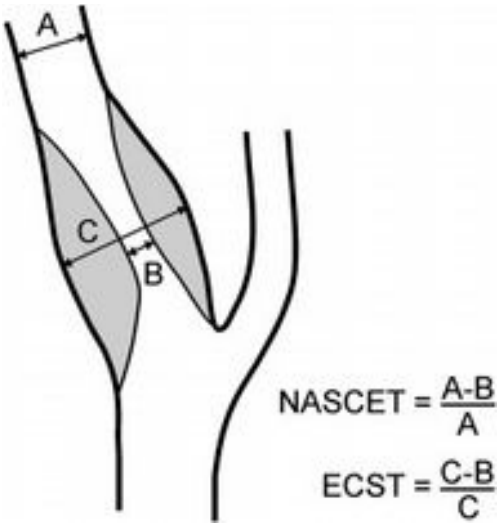
Prilikom CTA snimanja karotidnih arterija potrebno je snimiti slojeve koji su dovoljno tanki da bi se snimci mogli koristiti za rekonstrukcije slika koje predstavljaju presjeke u drugim ravninama. Naime, uređaj vrši snimanje u jednoj ravnini (poprečnoj), ali je tijek karotidnih arterija uslijed anatomskih odnosa i varijacija različit. Posljedica su presjeci koji nisu okomiti na arteriju. Zbog toga izmjerene dimenzije arterija ne bi predstavljale pravi promjer arterije pa je obično potrebno napraviti rekonstrukciju, odnosno prikazati arteriju u ravnini okomitoj na njezin tok i zatim izmjeriti njezin pravi promjer. Današnji MDCT uređaji mogu snimati dovoljno tanke slojeve u kojima svaki dio slike predstavlja dio prostora (engl. v*oxel*), koji ima sve tri prostorne dimenzije jednake. Zbog toga rekonstruiranje na taj način snimljena tkiva u bilo kojoj ravnini daje prikaz u kojem dobiveni voxeli nisu deformirani – izduženi su u jednoj dimenziji.

1.4.1 Mjerenje suženja unutarnje karotidne arterije na CTA

Mjerenje promjera unutarnje karotidne arterije (ACI) na vratu odvija se kranijalnije od njezina polazišta, prema postupnicima koji su korišteni u velikim, multicentričnim istraživanjima karotidnih arterija (17–19). Te su studije koristile DSA tehniku za prikaz suženja ACI-ja, sa snimanjem u barem dvije projekcije dok se suženje arterije računalo iz dva promjera. Mjerenje promjera ACI ponešto je različito u ovim istraživanjima pa su rezultati (postotak suženja) različiti. Prema NASCET istraživanju, mjeri se poprečni promjer na mjestu najvećeg suženja, blizu polazišta arterije. Drugi promjer mjeri se kranijalnije, na mjestu gdje su stijenke arterije paralelne (Slika 1.8). U ECST istraživanju mjerilo se također na mjestu najvećeg suženja (Slika 1.9), ali se kao drugi promjer uzimao vanjski promjer arterije. Zbog toga su postotci suženja u istraživanju ECST nešto veći nego u NASCET istraživanju (Tablica 1.6).

Danas se u kliničkoj praksi i istraživanjima uglavnom koristi način mjerenja koji je korišten u NASCET istraživanju (42). Tako se na ovaj način mjere i računaju suženja

ACI-ja bez obzira na to koja se metoda snimanja koristi (DSA, CTA, MRA, Doppler ultrazvuk).



Slika 1.8 Mjerenje suženja unutarnje karotidne arterije sukladno postupcima u NASCET i ESCT istraživanjima.

Tablica 1.6 Primjer odnosa rezultata mjerenja suženja ACI-ja metodama mjerenja korištenim u NASCET i ECST istraživanjima. Postotci suženja približni su, zaokruženi (55,56).

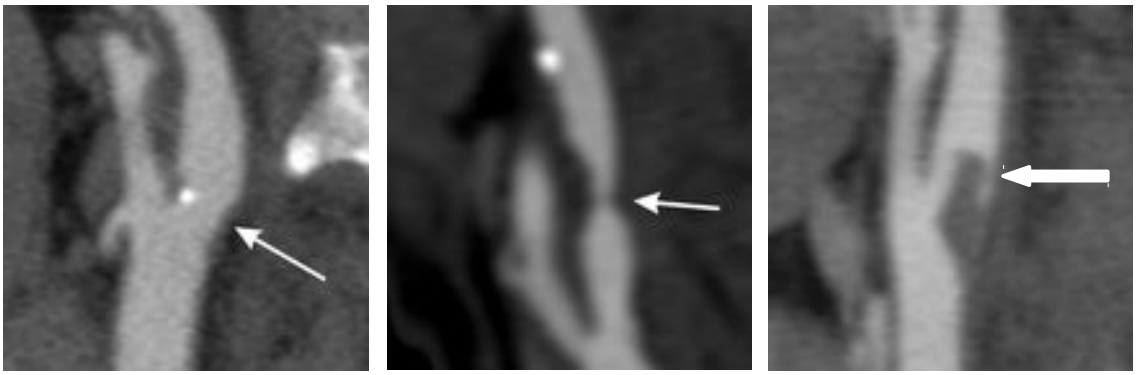
NASCET	ECST
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97



Slika 1.9 Mjerenje širine ACI-ja na razini najvećeg suženja ACI-ja, alatom koji je korišten u ovom istraživanju (primjer bolesnika iz ove studije). Mjerenje širine nesuženog dijela ACI-ja je obavljeno kranijalnije (nije prikazano), ondje gdje su stijenke arterije paralelne. Prikazani aterosklerotski plak ACI-ja je mješovite gustoće, pri čemu je manji dio gustoće ovapnjenja.

Rezultati NASCET i ECST istraživanja doveli su do uporabe suženja ACI-ja za procjenu rizika moždanog udara. Budući se rezultati mjerenja i računanja suženja razlikuju, moguće je procijeniti suženje po ECST metodi iz NASCET mjerenja koristeći jednadžbu $\%_{ECST} = 0.6 * \%_{NASCET} + 40\%$.

Prema smjernicama koje se danas koriste, suženje ACI-ja smatra se značajnim ukoliko je postotak suženja ≥ 70% (Slika 1.10). To nalaže daljnje liječenje (operativni ili endovaskularni zahvat) da bi se spriječio mogući moždani udar ili TIA (21). Poželjno je učiniti zahvat što prije, jer se pokazalo da odgađanje uklanjanja suženja povećava vjerojatnost za sljedeći moždani udar ili TIA (32,39–41,43). Također se u bolesnika koji su visokorizični preporučuje učiniti endovaskularni postupak, da bi se izbjegao rizik od moždanog udara ili smrtnog ishoda kod operativnog zahvata. Među visokorizične se svrstavaju bolesnici s izraženim drugim stanjima i bolestima (npr. zatajenje srca, angina, koronarna bolest) ili nepovoljnim anatomskim, odnosno tehničkim uvjetima (21).



Slika 1.10 Aterosklerotski plakovi na unutarnjoj karotidnoj arteriji sa suženjem (lijevo <50%, u sredini suženje između 50% i 70%, desno suženje >70%). CTA tehnika snimanja, rekonstrukcije u kosoj sagitalnoj ravnini (prikazana su tri bolesnika iz ove studije).

Smjernice ne iznose samo jedan, optimalan način liječenja u slučaju kada je suženje ACI-ja umjereno (između 50% i 69%) (21). Iako je postotak ponovljena moždanog udara (tijekom 5 godina praćenja) manji u operiranih bolesnika s takvim suženjem, potrebno je individualno razlučiti koliko je sam zahvat nužan. Potrebna je procjena koliko je operativni rizik povoljan za bolesnika, jer je perioperativni pobol i smrtnost u iskusna operatera oko 6%. Također treba imati na umu kako je za sprečavanje jednog moždanog udara potrebno operirati čak 15 bolesnika s umjereno izraženim suženjem ACI-ja (21). Kao alternativa, bolesniku se može preporučiti druga vrsta liječenja ili umanjivanje rizika djelovanjem na ostale rizične čimbenike - reguliranje povišenoga krvnog tlaka, šećerne bolesti, razine lipida u krvi, pušenje, korištenje alkohola, fizičku aktivnost, metaboličke promjene uslijed adipoznosti, itd.

Također, nije preporučeno operativno liječenje ako je suženje ACI-ja manje od 50%, nego je potrebno djelovati na smanjenje rizičnih čimbenika.

Suženja ACI-ja može se pouzdano procijeniti ("od oka" - bez mjerenja širina arterije) u koracima od 5%, što su Waaijer i sur. uspoređivali s mjerenjima suženja ACI-ja (slika 1.10), uz odlično slaganje rezultata procjene i mjerenja suženja ACI-ja (57).

1.5 Mjerenje aterosklerotskih ovapnjenja arterija

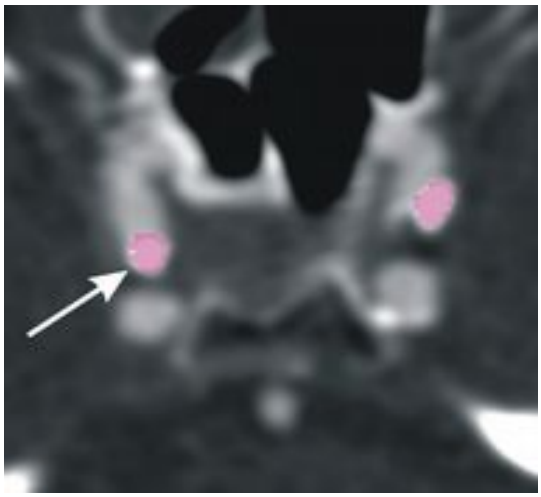
1.5.1 Ocjenjivanje ovapnjenja

Količina ovapnjenja stijenke arterija može biti mjerena na CT snimcima. Za segmentaciju ovapnjenja tj. određivanje voxela koji pripadaju ovapnjenju koristi se prag. Uobičajeno se svi voxeli u stijenci arterije gustoće veće od 130 HU smatraju ovapnjenjem. Količina ovapnjenja u arteriji najčešće se mjeri određivanjem volumena ili mase. Također, se koristi i Agatstonova ocjena, koja se računa kao umnožak volumena i broja koji ovisi o maksimalnoj gustoći ovapnjenja u jednom sloju. Najveća HU vrijednost izmjerena unutar ovapnjenja u rasponu od 130 do 199 HU daje množitelj 1, od 200 do 299 HU daje množitelj 2, od 300 do 399 HU daje množitelj 3, dok 400 i više HU daje množitelj 4. Treba istaknuti da se mjerenja odvijaju na CT snimcima bez davanja kontrasta (58). Prilikom CTA snimanja daje se jodni kontrast koji povećava gustoću krvi. Uslijed toga gustoća kontrastnom obojene krvi i ovapnjenja mogu imati iste HU vrijednosti na snimcima. Tako je onemogućen jasan prikaz ovapnjenja i njihovo razlikovanje od kontrastom obojene krvi.

1.5.3 Mjerenje volumena ovapnjenja u ovom istraživanju

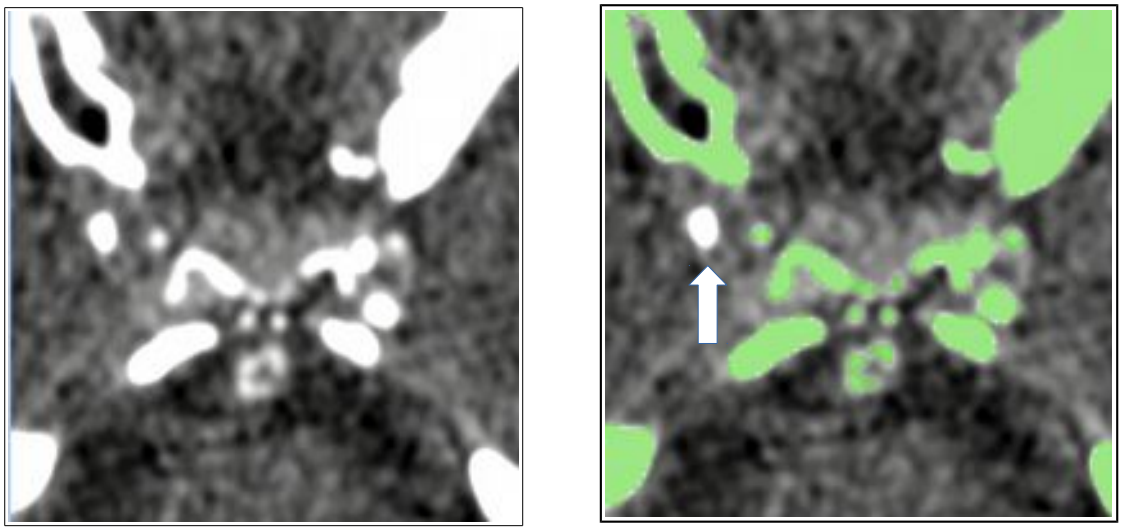
Količina ovapnjenja u ovom istraživanju izražena je volumenom. Da bi se odredio volumen ovapnjenja, potrebno je ovapnjenja segmentirati, odnosno definirati koji voxeli stijenke arterije pripadaju ovapnjenju. Za segmentaciju ovapnjenja korišten je program ImageXplorer (Image Sciences Institute, UMCU). Postupak segmentacije je sljedeći: Istraživač ručno odebere jedan voxel na slici koji pripada ovapnjenju, svi voxeli prostorno povezani s ručno odabranim voxelom koji imaju gustoću veću od zadanog praga (HU vrijednosti), bivaju označeni kao dio ovapnjenja. Segmentacija se

vrši u trima dimenzijama, a segmentirani se voxeli označavaju bojom (slika 1.11). Volumen segmentirana ovapnjenja automatski se izračuna, korištenjem podataka o dimenzijama voxela.



Slika 1.11 Ovapnjenja unutarnjih karotidnih arterija u visini kavernoznog sinusa, CTA snimak, presjek u transverzalnoj ravnini, prikazan bolesnik iz ove studije. Strelica označava ovapnjenje u desnoj arteriji. Korišten je prag za određivanje ovapnjenja od 400 HU, odabrane točke obojene su obostrano.

Segmentacija ovapnjenja odvija se na osnovi gustoće (HU vrijednosti) i međusobne prostorne povezanosti voxela koji su dovoljno visoke gustoće, a ne na osnovi anatomije. Stoga strukture u okolici plaka koje zadovoljavaju kriterije segmentacije, npr. kosti (slika 1.12), mogu također biti (pogrešno) segmentirane kao ovapnjenje stijenke arterije. Ako se takva greška dogodi, mjerenje se može ispraviti segmentacijom na višem pragu ili se pogrešno označene strukture mogu ručno ukloniti.



Slika 1.12 Prikaz voxela visokih vrijednosti gustoće, povezanih s arterijskim plakom. Na slikama je prikazan CT presjek (bolesnik iz ove studije) kroz dio sifona ACI-ja, u visini turskog sedla krilaste kosti (slika lijevo). Na slici desno zelenom su bojom označene strukture koje se dobiju automatskom segmentacijom. Jedno ovapnjenje nije zadovoljilo zadane uvijete (strelica na slici desno).

Pogotovo je to problem kod malenih arterija koje su blizu kostiju, kao što je sifon unutarnje karotidna arterije (ACS). Na slici 1.12 je uslijed blizine ovapnjenja i (krilaste) kosti pogrešno segmentirana kost lubanje kao ovapnjenje u intrakranijalnom dijelu (sifonu) unutarnje karotidne arterije (ACS). Naime, iako na trenutno vidljivoj snimci ovapnjenja i kost ne moraju biti spojeni, njihova povezanost je moguća u susjednim presjecima. U takvim slučajevima segmentacija se mora ponoviti uz ručnu kontrolu.

Uslijed davanja kontrasta prilikom CTA gustoća krvi biva većom od uobičajene (53), zbog čega se segmentacija na CTA snimkama radi s pragom od od 400, 500 ili više HU jedinica (23–26). Za segmentiranje na CT snimkama obično koristi prag od 130 HU (31,58).

1.5.4 Važnost mjerenja ovapnjenja u kliničkoj praksi

Aterosklerotska ovapnjenja stijenke koronarnih arterija prepoznata su kao samostalni rizični čimbenik za razvoj ishemije srčanog mišića u drugoj polovici dvadesetog stoljeća (12–14). Također je objavljena povezanost između aterosklerotskih ovapnjenja aorte i koronarnih arterija s povećanjem rizika od moždanog udara (14).

Nekoliko je istraživanja opisalo povezanost aterosklerotskih ovapnjenja karotidnih arterija i znakova ishemije mozga (22–31). Iako su istraživanja prikazala postojanje veze između ovapnjenja na karotidnoj arterija s moždanim udarom, za sada se ovapnjenja karotidnih arterija ne koriste kao samostalan rizični faktor moždanog udara (25–28).

Manji broj radova istraživao je odnos ovapnjenja i suženja karotidne arterija na vratu (ACI). Rezultati su bili različiti (29,30). Katano i sur. koristili su mjerenje ovapnjenja ACI na CT snimcima kao indikaciju za operativni zahvat - endarterektomiju. Prema njihovim rezultatima postoji izvrsna povezanost Agatstonove ocjene ovapnjenja i postojanja značajnog suženja ACI-ja. Iako su rezultati prikazani u tom istraživanju zanimljivi, treba napomenuti da aterosklerotske promjene ACI-ja uključuju plakove raznovrsnih gustoća i oblika, od kojih neki mogu biti ovapnjeli (Slika 1.9 i 1.10). Također, Agatstonova ocjena obično se koristi za koronarne arterije, kao neovisni faktor rizika od srčanog udara. Pokazano je kako je postojanje ovapnjenja intrakranijalnih arterija u određenoj mjeri povezano s ishemijskim promjenama mozga i drugim čimbenicima rizika (23–28).

Dok je odnos suženja ACI-ja i ovapnjenja (na vratu) prikazano u više radova, iste promjene na unutarnjoj karotidnoj arteriji unutar lubanje su manje istraživane. Rezultati nisu bili obećavajući kad su Woodcock i sur. pokušali dokazati odnos postojanja ovapnjenja ACI-ja na račvištu i značajnog suženja unutarnjih karotidnih arterija u lubanji (52). Marquardt i sur. objavili su rezultate prospektivnog praćenja populacije, pri čemu su zabilježili da suženje vertebralne i bazilarne arterije (≥ 50%) nije povezano s dobi, spolom i vaskularnim rizičnim faktorima (57). Zanimljivo je da su

pokazali povezanost suženja spomenutih arterija s povišenim rizikom za TIA i moždanim udarom unutar sljedećih 90 dana (59). Uzevši suženje ≥ 50% kao značajno, povezanost je bila bolja nego što je isti postotak suženja ACI-ja imao s TIA-om i moždanim udarom.

Iako se dostupni CT uređaji razlikuju od proizvođača do proizvođača, pokazano je da razlike u dobivenim mjerenjima volumena ovapnjenja nisu značajne (60). Također je objavljeno da položaj bolesnika u CT uređaju prilikom snimanja može dovesti do znatne promjene u mjerenju količine ovapnjenja u arterijama (61).

Objavljena su istraživanja u kojima se istraživala prediktivna vrijednost postajanja ovapnjenja ACI-ja kao rizičnoga ili prognostičkoga faktora za suženje ACI-ja. Tako su McKinney i sur. izvjestili o dobroj povezanosti volumena ovapnjenja ACI-ja sa suženjem ACI-ja (29), dok Marquering i sur. nisu našli takvu povezanost, iako su koristili iste alate i protokole snimanja (30). Razlike u rezultatima mogu postojati zbog više razloga, primjerice, zbog različitosti isipitanika, metoda kojima su uključivani u studiju, razlika u liječenju (ateroskleroze i drugih stanja). Vjerojatno treba uzeti u obzir i davanje kontrasta za CTA snimanja. Naime, pokazano je da gustoća krvi prilikom CTA snimanja ovisi o više uvjeta. Brzina davanja kontrasta, vrijeme snimanja i slično već su spomenuti ranije (poglavlje 1.4). Naime, čak i kada se koristi isti protokol, gustoća krvi u ACI-ju nije ista u svakog bolesnika (53). Stoga se nameće pitanje izbora idealne vrijednosti praga za segmentiranje aterosklerotskih ovapnjenja na CTA snimcima.

Nekoliko je autora pokušalo izbjeći mjerenje volumena ovapnjenja intrakranijalnog dijela unutarnje karotide uvođenjem raznih skala koje predstavljaju zahvaćenost ili oblik ovapnjenja (22,24,62,63). Pokazano je, da su te skale slabo povezane s točnim volumenom ovapnjenja (64). U objavljenim istraživanjima nije istraženo mogu li se na temelju postojanja ovapnjenja na sifonu (intrakranijani dio) ACI-ja pretpostaviti postojanje suženja ACI-ja na vratu. Između ostalog, objavljena istraživanja koriste različite pragove za CTA i CT snimke, što može utjecati na rezultate mjerenje ovapnjenja arterija.

2. Hipoteza

Iznosim dvije hipoteze:

1. Prikaz i mjerenje volumena ovapnjenja arterija glave i vrata na rutinskim CT presjecima mozga u bolesnika sa sumnjom na moždani udar mogao bi ukazivati na postojenja suženja ACI. Ukoliko je to slučaj, tada se može skratiti ili usmjeriti dijagnostičku obradu prema prikazu suženja ACI.
2. Razultati mjerenja količine ili veličine ovapnjenja razlikuju se zbog uvijeta snimanja (CT ili CTA snimanje). Može se očekivati da postoji vrijednosti praga za segmentiranje koja daje rezultate mjerenja volumena ovapnjena na CTA snimcima slične onima koje se dobiju na CT snimcima.

3. Cilj i svrha istraživanja

Slijedom navedenih hipoteza ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Istražiti može li postojanje aterosklerotskih ovapnjenja arterija vrata ili mozga ukazati na postojanje suženja ACI-ja.
2. Prikazati kako promijene vrijednosti praga za segmentiranje aterosklerotskih ovapnjena stijenke arterija mjenjaju izmjereni volumen ovapnjenja. Također, pokazati postoji li korelacija između mjerenja volumena na CTA snimcima s mjerenjima na CT snimcima.

Istraživanje je organizirano u dva dijela, prema navedenim ciljevima.

4. Ispitanici i metode istraživanja

4.1 Ustroj studije

Studija je dizajnirana kao retrospektivna studija u koju su uključeni bolesnici koji su pod sumnjom na moždani udar bili upućeni na CT snimanje mozga i CT angiografiju arterija mozga i vrata. Bolesnici su uključeni u studiju onako kako su bili snimljeni, bez slučajnog svrstavanja u grupe.

Glavni kriterij za uključivanje u istraživanje bilo je upućivanje bolesnika na CT obradu zbog sumnje na moždani udar. Za prvi cilj istraživanja bilo je nužno prikupiti CTA snimke glave i vrata. Pregledavanjem prikupljenih snimaka utvrđeno je kako snimci potrebni za drugi cilj istraživanja nisu dostupni za dovoljan broj bolesnika u prvoj skupini. U drugom dijelu istraživanja bilo je potrebno analizirati presjeke i CT i CTA snimke mozga, koji su jednake debljine. U bolesnika koji su uključeni u prvi dio istraživanja takvi snimci nisu bili dostupni. Zbog toga su snimci bolesnika za drugi dio istraživanja prikupljeni zasebno od onih bolesnika prve skupine.

Upućivanje na snimanje, samo snimanje, davanje kontrasta i ostali postupci s bolesnicima obavljeni su prema protokolima koji su u vrijeme istraživanja korišteni za bolesnike sa sumnjom na moždani udar i/ili TIA-u na Odjelu za radiologiju, UMCU-a. Razlika između prve i druge skupine bolesnika u tome je što su u arhivu dostupnu istraživačima dodane i rekonstrukcije potrebne za drugi cilj istraživanja.

Slikovni podaci prikupljani su na Odjelu za radiologiju UMCU-a dok su ostali podaci (dob, spol, konačna dijagnoza moždanog udara) prikupljeni unutar ustanove i dostupni samo odgovornoj osobi (I. I.) unutar ISI/UMCU-a u obliku baze podataka namijenjene ovom istraživanju. Nakon anonimiziranja podataka o bolesnicima (ime, prezime, podaci u snimkama,...), podaci su predani istraživaču.

Odabir bolesnika te poštovanje etičkih, moralnih i drugih normi u prikupljanju podataka regulirano je unutar ustanove UMCU-a. Za ovo je istraživanje dobiveno pozitivno mišljenje etičkog povjerenstva UMCU-a prema kojem nije potrebno dobiti pisani pristanak na sudjelovanje u istraživanju. Rad istraživača s podacima i programskim paketom za mjerenja dodatno je reguliran pisanim ugovorom između voditelja istraživanja i ISI/UMCU-a. Anonimizacija snimaka i podataka o pacijentima provedena je unutar ustanove (I. I.). Osobe koje su sudjelovale u istraživanju i nisu zaposlene u UMCU-a, imale su pristup samo anonimnim podacima, odnosno slikama.

4.2 Ispitanici

Bolesnici su uključeni u ovu studiju po redoslijedu dolaska u UMCU zbog navedenih tegoba, počevši od siječnja 2007. sve do kolovoza 2009. godine. Prema protokolu ustanove, snimanja su obavljena unutar 24 sata od početka znakova bolesti. Bolesnici su isključeni iz istraživanja ako prikupljeni snimci nisu bili dovoljne kvalitete, ako je snimcima nedostajao dio anatomskih struktura koje su istraživane, ako su anatomske varijacije ili artefakti (smetnje) na snimkama onemogućivale analizu.

Za prvi cilj istraživanja bilo je potrebno imati slojeve CTA glave i vrata, debljine ≤1 mm. Za drugi cilj istraživanja bilo je potrebno imati slojeve CT mozga i CTA mozga, također debljine ≤1 mm.

U istraživanje je ukupno uključeno 228 bolesnika. U prvu skupinu, za prvi cilj istraživanja prikupljeno je 174 bolesnika. Za te su bolesnike bili dostupne CTA snimci glave i vrata. U drugu su skupinu prikupljena 54 bolesnika, kojima je sniman CT i CTA mozga (bez prikaza arterija vrata).

4.3 Metode

4.3.1 Snimanja

Svi CT i CTA pregledi izvedeni su na MDCT uređajima koji snimaju više slojeva odjednom. Korišteni su uređaji Mx8000 IDT 16, Brilliance 16P i Brilliance 64, tvrtke Philips Medical Systems. Snimanja i pregledi u ovom istraživanju nisu se razlikovali od uobičajenih postupaka u pogledu postavljanja bolesnika, redoslijeda snimanja, davanja kontrasta i ostalih postupaka. Davanje kontrasta odvijalo se prema protokolu Odjela za radiologiju, UMCU-a (Tablice 1.4 i 1.5). Svi bolesnici koji su uključeni u prvi dio istraživanja snimljeni su (CT i CTA snimanje mozga) od brade do vrha glave, dok sudionici drugog dijela istraživanja imaju snimke od visine luka aorte do vrha glave (CTA snimanje arterija glave i vrata).

U ovoj su studiji iz snimljenih podataka rekonstruirani snimci koje predstavljaju slojeve debljine od 0.6 mm do 5 mm. Snimci CT mozga debljine su 5mm, dok su CTA snimke arterija vrata i glave debljine 0.6 mm. Korištenjem standardnih protokola snimanja ne mijenja se doza ionizirajućeg zračenja koju dobivaju bolesnici, niti se mijenja uobičajeni postupak davanja intravenskoga kontrastnog sredstva.

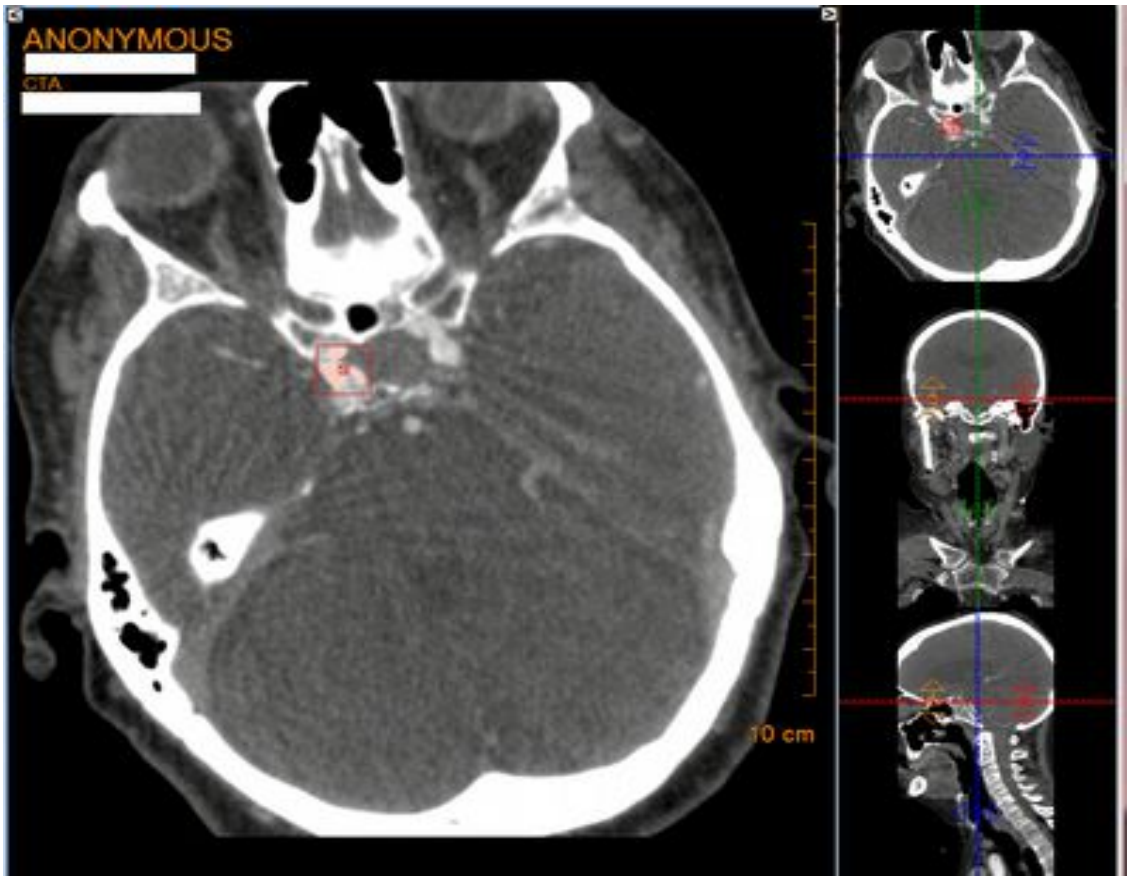
4.3.2 Mjerenje ovapnjenja

Sukladno ugovoru između istraživača i ISI/UMCU-a alat ImageXplorer je korišten za potrebe ovog istraživanja (61). Programski paket ImageXplorer razvija ISI/UMCU, a sastoji se od više dijelova. Dio (modul) za mjerenje ovapnjenja (engl. *Calcium scoring*) korišten je u ovom istraživanju.

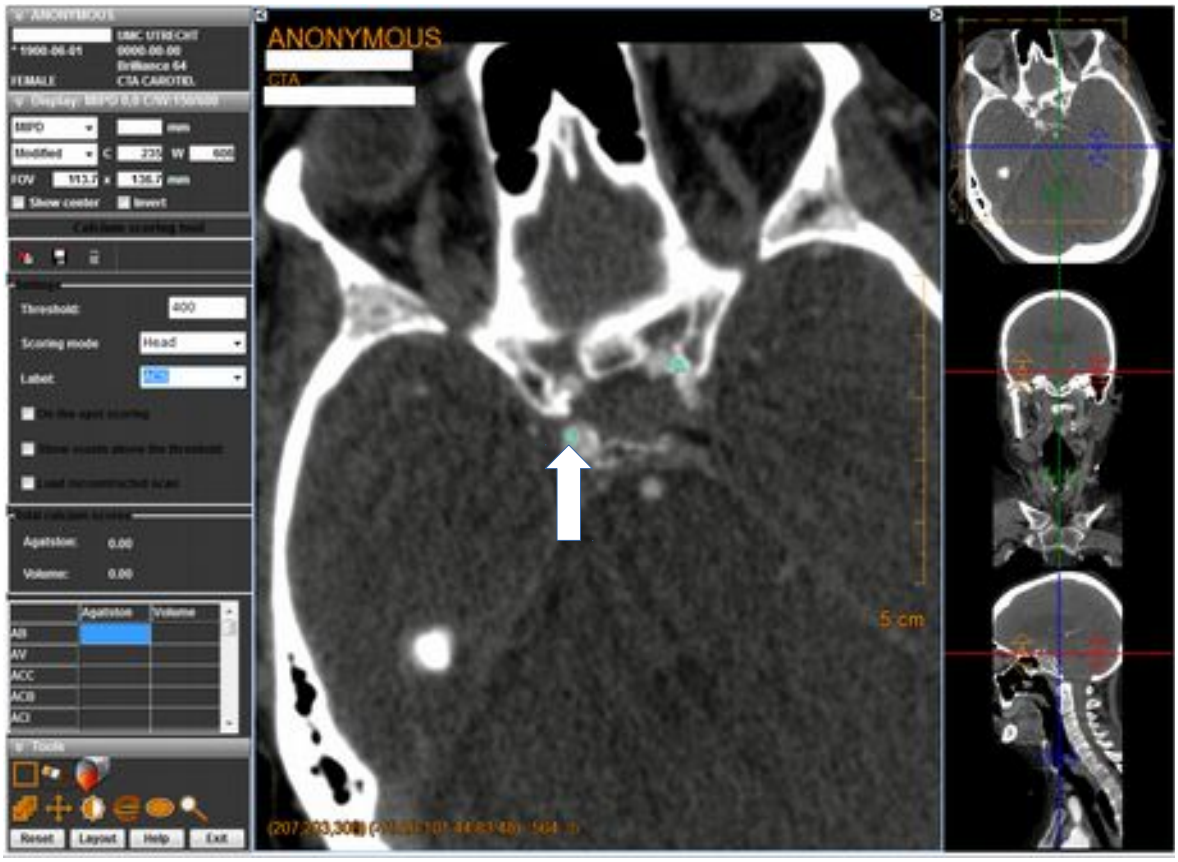
Modul za mjerenje ovapnjenja sadrži alate za učitavanje i pregledavanje snimaka i sam alat kojim se vrši mjerenje. Korisnik u modulu treba odabrati oznaku (skraćeni naziv) arterije na kojoj se mjeri ovapnjenje i odrediti prag za segmentiranja ovapnjenja na snimkama.

Kad korisnik odabere početnu voxel unutar ovapnjenja u stjenci arterije (engl. *seeding*), alat pregledava voxele povezane u prostoru koji su gustoće veće od zadanog praga za segmentiranje te ih pribraja volumenu ovapnjenja (engl. *region growing*). Analiza se vrši u tri dimenzije. Rezultat automatske segmentacije pregledava istraživač (Slika 1.11). Ako je prilikom automatske segmentacije pogrešno označeno područje ovapnjenja (Slika 1.12 - desno), istraživač može ručno obrisati one voxele koji ne zadovoljavaju ili pak može obrisati čitavo označeno područje.

Također, automatska segmentacija može se vršiti u dvijema dimenzijama, odnosno, analiza se može ograničiti na samo jedan sloj. Tada se segmentacija odvija samo na trenutačno prikazanom presjeku i samo unutar polja na snimku (pravokutnog oblika) koje korisnik odredi pokretom miša. Računalo pregledava označeno polje interesa (engl. *region of interest – ROI*, slika 4.1) i prepoznaje voxele koji su veće gustoće od zadana praga. Ako ni ovaj način ne zadovoljava, korisnik ima mogućnost ručnog označavanja voxela koji prema njegovu sudu predstavljaju aterosklerotska ovapnjenja stijenke arterije (slika 4.2). Tada korisnik pritiskom na tipku miša označava voxel po voxel, na mjestu gdje je pokazivač trenutačno postavljen. Program označava samo voxele koji prelaze zadani prag gustoće.



Slika 4.1 Merenje volumena ovapnjenja uz korištenje alata za mjerenje na samo jednom presjeku. Mjeri se volumen ovapnjenja samo unutar crvenog okvira s križićem u sredini (ROI).



Slika 4.2 Alat za ručno segmentiranje može označavati voxel po voxel (označene su točke zelene boje, strelica).

Nakon završene segmentacije, automatski se izračuna ukupan volumen ovapnjenja u mm^3 (65,66). Dobivene vrijednosti volumena ovapnjenja spremaju se u popis na računalu za daljnju analizu. Slike s označenim voxelima ovapnjenja (tkzv. maske) također se pohranjuju, da bi se mogle poslije koristiti.

Mjerenje ovapnjenja učinjeno je na opisani način unutar lubanje na obje unutarnje karotidne arterije (ACS) i na njezinim ograncima, zatim na bazilarnoj arteriji (AB) i vertebralnim arterijama (AV). Izvan lubanje mjerenja volumena ovapnjenja su obavljena na unutarnjoj karotidnoj arteriji - na vratu (ACI).

U prvom dijelu istraživanja korišteni su CTA snimci glave i vrata. Pri CTA snimanju kontrastno sredstvo poveća izmjerenu HU vrijednost krvi (gustoću), zbog čega je ona veća od praga za segmentiranje ovapnjenja na CT snimcima (130 HU). Gustoća kontrastom "obojenih" krvnih žila na CTA je prosječno je oko 300 HU (53). Zbog toga je segmentacija na CTA snimcima obavljena uz korištenje praga od 400 HU. Nažalost, davanje kontrasta pri CTA neće uvijek jednako podići HU vrijednost krvi, zbog čega je ponekad potrebno prilagoditi prag i ručno obaviti segmentiranje. Sve navedeno vjerojatno utječe na izmjereni volumen, što je predmet drugog dijela istraživanja.

U drugom dijelu istraživanja, obavljena su mjerenja volumena ovapnjenja u arterijama na CT snimcima s pragom od 90 HU, dok su CTA snimci i u ovom dijelu istraživanja segmentirani s pragom od 400 HU. Da bi se stekao uvid u to kako mijenjanje praga utječe na izmjereni volumen ovapnjenja, mjerenja volumena ovapnjenja na CT snimcima ponovljena su na višim razinama praga (130, 200, 400, 500 HU). U istih su bolesnika CTA snimci analizirane da bi pokazali kako davanje kontrasta utječe na mjerenje volumena ovapnjenja. Za segmentiranje na CTA snimcima korišteni su pragovi od 400, 500 i 600 HU.

Prilikom ponavljanja mjerenja volumena ovapnjenja (na višim pragovima) koristili smo istu masku da bi smo izbjegli varijacije u rezultatima koje se mogu javiti prilikom ponavljanja postupka segmentiranja (engl. *intra-observer variability*). Maska je dobivena prilikom segmentiranja s najnižim pragom. Pri ponavljanju mjerenja svi se voxeli koji nemaju gustoću veću ili jednaku pragu brišu i tako se dobiva volumen samo onih voxela koji prelaze novi prag, bez opasnosti da se izostavi dio ovapnjenja ili doda dio okolnih struktura (npr. pogreškom osobe koja izvršava mjerenje).

4.3.3 Mjerenje suženja arterija

Sukladno uobičajenoj kliničkoj praksi, postotak suženja unutarnje karotidne arterije na vratu izmjeren je i izračunat sukladno postupku korištenom u NASCET istraživanju, kao što je opisano u poglavlju 1.4 i prikazano na slikama 1.8 i 1.9.

Mjerenja suženja ACI također su obavljena pomoću programa ImageXplorer, korštenjem samo preglednika slika i alata za mjerenje udaljenosti. Program omogućuje rekonstrukcije s debljim presjecima, kao i istodobno korištenje rekonstrukcija u aksijalnoj, sagitalnoji koronalnoj, odnosno bilo kojoj kosoj ravnini. Istraživaču je ponuđeno koristiti uobičajene postavke širine i centra sive skale za prikaz CT snimaka, koje se može mijenjati po potrebi.

Pregled se započinje na aksijalnim CTA presjecima, dok se ostale rekonstrukcije koriste po potrebi. Na presjecima se pronađe mjesto suženja te se izmjeri promjer, okomito na stijenku arterije. Nakon toga se, kranijalnije (dalje od srca niz arteriju) nađe mjesto gdje su stijenke arterije paralelne te se ponovno izmjeri promjer arterije, također okomito na stijenku. Od većeg se promjera oduzme manji i rezultat se podjeli sa većim promjerom.

Rezultati suženja grupirani su kako slijedi:

- bez suženja,
- bilo koje suženje (1-100%),
- suženje ≥ 50% i
- suženje ≥ 70%.

Mjerenja su obavljena za svaku lijevu i desnu unutarnju karotidnu arteriju zasebno.

Mjerenja promjera arterija mogu dati različite rezultate uslijed tehničkih ograničenja. Naime, granice arterija obično nisu oštre, zbog čega se mjerenja mogu razlikovati.

Zbog toga su mjerenja izvršena dvaput (NG, IČ). Ponovljeno mjerenje suženja unutarnjih karotida obavljeno je na slučajnom uzorku od 100 bolesnika da bi se procijenila varijabilnost do koje može doći pri mjerenju od strane drugog istraživača (engl. *interobserver variability*).

4.4 Statistička obrada

U ovom je istraživanju dob bolesnika opisana aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Studentov t-test korišten je kako bi pokazali postoji li razlika u dobi između skupina bolesnika koje jesu i nisu imale ovapnjenja. Izmjereni volumeni ovapnjenja su testirani na normalnost raspodjele. S obzirom na to da njihova raspodjela nije ispunila uvijete normalnosti, korišteni su medijan i interkvartilni rasponi da bi se predstavila raspodjela izmjerenih volumena ovapnjenja.

Izmjerene vrijednosti volumena ovapnjenja su korištene za računanje i crtanje krivulje osjetljivosti (ROC - engl. *reciever operating characteristic*) da bi se uvidjelo u kojoj mjeri volumen ovapnjenja upućuje na postojanje suženja ACI-ja. Za vrijednost volumena ovapnjenja kod koje se nalazi postojanje suženja istaknuta je vrijednosti koja daje najveću točnost (engl. *accuracy*). Također su za tu vrijednost volumena ovapnjenja izračunati specifičnost, osjetljivost, negativna i pozitivna prediktivna vrijednost za svaki mjereni stupanj suženja karotidnih arterija (Poglavlje 4.3.3). ROC krivulje nisu međusobno uspoređivane.

Za procjenu korelacija izmjerenih volumena ovapnjenja na CT i CTA snimcima (Poglavlje 4.3.2), izračunati su koeficijenti korelacije (Spearmanov rho). Prikaz razlika izmjerenih volumena ovapnjenja koje nastaju zobg promjena vrijednosti praga za segmentiranje nacrtani su grafikoni po Blandu i Altmanu (67–70). Uspoređivani su rezultati mjerenja volumena ovapnjenja korištenjem praga od 130HU (mjereno na snimkama CT mozga), s rezultatima dobivenim na nižim i višim pragovima, na snimkama CT i CTA.

Za procjenu varijabilnosti rezultati mjerenja postotka suženja između dvaju

promatrača izračunata je Cohenova *kappa* (71).

Omjeri izgleda (OR – engl. odds ratio) izračunati su da bi se pokazala povezanost postojanja suženja s prisutnosti ovapnjenja, kliničkom dijagnozom moždanog udara i spolom. Za sve omjere izgleda izračunati su rasponi pouzdanosti (CI od engl. *confidence interval*).

Postojanje razlike u dobi bolesnika s i bez ovapnjenja ACS je testirano pomoću Studentovog t testa. U ovom istraživanju je za razinu statističke značajnosti (p) korištena vrijednost od 0,05. Analiza je obavljena korištenjem statističkih programa SPSS i R (http://www.r-project.org/).

5. Rezultati

5.1 Prvi dio istraživanja

Cilj je prvog dijela istraživanja pokazati može li postojanje aterosklerotskih ovapnjenja arterija vrata ili mozga ukazati na postojanje suženja ACI-ja.

U prvom dijelu istraživanja bolesnicima je snimljena CTA glave i vrata. Na tim je snimcima obavljeno mjerenje volumena ovapnjenja u arterijama na vratu i glavi, kao i mjerenja suženja unutarnjih karotidnih arterija na vratu. Učinjena je ROC analiza kako bi se pokazalo pri kojem volumenu ovapnjenja možemo pretpostaviti postojanje suženja ACI na vratu.

Ispitanici su isključeni iz prvog dijela istraživanja ako je nađen rascjep stijenke unutarnje karotidne arterije (2 bolesnika), ako dobiveni snimci ne pokrivaju čitavo željeno područje (9 bolesnika) ili snimci nisu dijagnostičke kvalitete (3 bolesnika). Konačan broj bolesnika u ovoj skupini bio je 160, od kojih je 63 (39%) bila ženskog spola. Prosječna je dob bolesnika u skupini bila 64 godine (±14 godina).

5.1.1 Mjerenja suženja unutarnje karotidne arterije

Suženje uz polazište unutarnje karotidne arterije (ACI) nije nađeno u obje ACI-ja u 79 (49%) bolesnika, odnosno u 86 (53%) bolesnika ako se promatrala samo jedna arterija. U daljnjem istraživanjuje korišten je najveći stupanj suženja, bio on lijevo, desno ili obostrano.

Kod 81 (51%) bolesnika izmjereno je suženje ACI-ja u rasponu 1-100%, dok je suženje ACI-ja od ≥ 50% izmjereno u 34 (21%) bolesnika. Značajno suženje (≥ 70%) na makar jednom ACI-ju zabilježeno je u 14 (9%) bolesnika. Rezultati mjerenja izneseni su u tablici 5.1.

Tablica 5.1 Prevalencija suženja unutarnjih karotidnih arterija (ACI) u bolesnika koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

	ACI (lijevo)	ACI (desno)	Obostrano
Nema suženja	86 (54%)	86 (54%)	79 (49%)
Suženje 1-100%	74 (46%)	74 (46%)	81 (51%)
Suženje ≥ 50%	23 (14%)	24 (15%)	34 (21%)
Suženje ≥ 70%	7 (4%)	11 (7%)	14 (9%)

5.1.2 Mjerenja volumena aterosklerotskih ovapnjenja vrata i glave

Prilikom mjerenja volumena ovapnjenja arterija glave i vrata u većine bolesnika nisu nađena ovapnjenja vertebralnih arterija (84%), ni na bazilarim arterijama (96%), zbog čega su ova mjerenja isključena iz daljnjeg istraživanja. Stoga su u prvi dio istraživanja odnosa volumena ovapnjenja i suženja unutarnje karotide uključena mjerenja volumena ovapnjenja na luku aorte, ACI-ja i intrakranijalnog dijela – sifonu unutarnjih karotidnih arterija (ACS).

U luku aorte zabilježena su ovapnjenja kod 103 (64%) bolesnika. Također su nađena ovapnjenja u lijevom ACI-ju u 84 (53%) bolesnika, odnosno desnom ACI-ju u 86 (54%) bolesnika. Ovapnjenja ACS izmjerena su u 100 (63%) bolesnika.

Rezultati mjerenja volumena ovapnjenja ne slijede normalnu distribuciju, nego je distribucija izmjerenih volumena ovapnjenja luka aorte, ACI-ja na vratu, ACS-a, desno i lijevo – izraženo spljoštena i asimetrična (engl. s*kewness, kurtosis*), što je prikazano u tablici 5.2. Stoga su za prikaz raspodjele izračunate kvartile dobivenih volumena ovapnjenja, ali koristeći samo pozitivna mjerenja (veća od 0 mm^3), što je prikazano u tablici 5.3.

Prilikom ponavljanja mjerenja suženja unutarnje karotidne arterije, drugo je mjerenje neovisno obavio drugi radiolog (I.Č.), bez znanja o rezultatima prvog mjerenja i bez poznavnja ostalih podataka o bolesnicima. Rezultat usporedbe rezultata slaganja mjerenja između dvaju promatrača (kappa po Cohenu) iznosi 0.88, što se može smatrati odličnim slaganjem između mjerenja (68).

Tablica 5.2 Raspodjela svih rezultata mjerenja volumena ovapnjenja (u mm^3) u luku aorte, ACI i ACS ne odgovara standardnoj raspodjeli.

Volumen ovapnjenja	Luk aorte	ACI (lijevo)	ACI (desno)	ACS (lijevo)	ACS (desno)
Prosječno	456.6	57.0	52.2	40.4	39.7
Stand. dev.	983.5	119.7	107.3	78.3	74.6
Asimetrija	4.2	3.2	3.0	3.0	2.9
Spljoštenost	23.7	12.7	9.4	10.3	9.5

Tablica 5.3 Prikaz interkvartilne raspodjele pozitivnih rezultata mjerenja volumena ovapnjenja (većih od 0 mm^3) u luku aorte, ACI i ACS.

Volumen ovapnjenja	Luk aorte	ACI (lijevo)	ACI (desno)	ACS (lijevo)	ACS (desno)
Minimum	0.3	0.6	0.2	0.1	0.2
25. kvartila	97.5	10.2	10.1	8.6	12.8
Median	249.9	57.6	47.0	33.0	42.0
75. kvartila	1004.9	132.6	128.2	90.5	122.2
Maksimum	5250.6	817.4	508.6	477.1	448.9

5.1.3 Odnos volumena ovapnjenja i suženja (1 – 100%) unutranjih karotidnih arterija

Ovapnjenja luka aorte volumena veća od 194 mm^3 ukazivala su na postojanje bilo kojeg suženja (1 - 100%) na bilo kojoj ACI-ju. Za taj volumen ovapnjenja izračunata je osjetljivost od 61%, uz specifičnost od 86%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) bila 82% i negativna prediktivna vrijednosti (NPV) od 69%. Površina ispod krivulje u tom slučaju bila je 0.77, uz raspon pouzdanosti od 0.69 do 0.83.

Ovapnjenja ACI-ja, u blizini njenog polazišta dala su volumen ovapnjenja od 18 mm^3 odnosno 6 mm^3 kao vrijednosti praga uz visoku specifičnost (94% lijevo, 86% desno) i zadovoljavajuću osjetljivost (61% i 73%). Također su PPV i NPV bili visoki, između 70% i 91%.

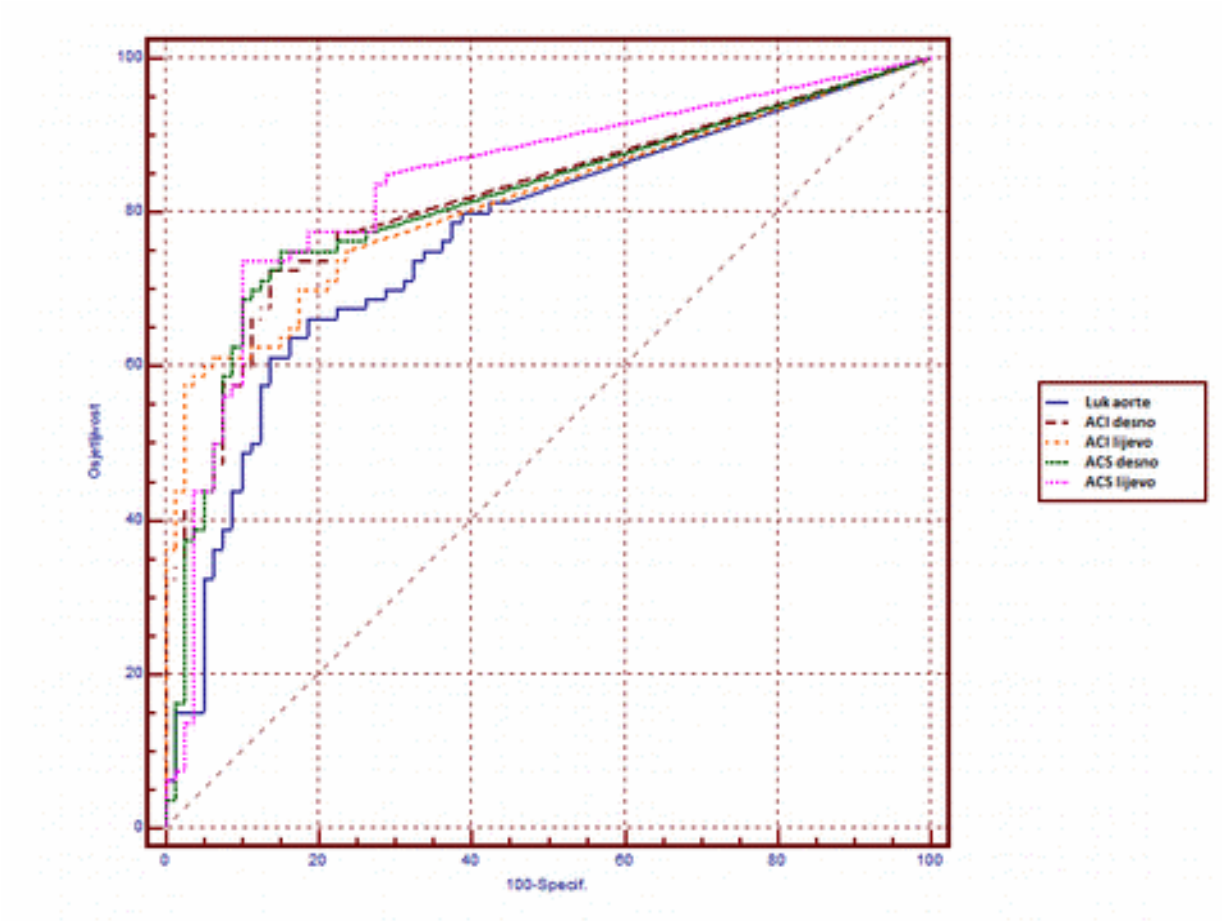
Volumen ovapnjenja ACS-a od 9 mm^3 (lijevo i 4 mm^3 (desno) ukazivao je na postojanje suženja ACI-ja, uz odličnu specifičnost (90% i 85%) i osjetljivost (74% i 75%), te vrlo dobre vrijednosti PPV-a i NPV-a.

Površine ispod krivulje ukazuju na to da je postojanje određene količine ovapnjenja na spomenutim arterijama relativno dobar pokazatelj postojanja bilo koje razine (1 - 100%) suženja ACI-ja.

Detaljni podaci izneseni su u tablici 5.4 dok su ROC krivulje za spomenute arterije prikazane na slici 5.1.

Tablica 5.4 Karakteristike ROC analize kada se uzme volumen aterosklerotskih ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-ja kao pokazatelj suženja (1 - 100%) bilo lijeve bilo desne unutarnje karotidne arterije na vratu. Površina ispod ROC krivulje označena je s Az.

	Luk aorte	ACI (lijevo)	ACI (desno)	ACS (lijevo)	ACS (desno)
Az (%)	0.77	0.81	0.82	0.84	0.81
Volumen ovapnjenja (mm^3)	194	18	6	9	4
Specifičnost	86	94	86	90	85
Osjetljivost	73	61	73	74	75
PPV	82	91	84	86	83
NPV	76	71	76	77	77



Slika 5.1 Usporedni prikaz ROC krivulja za postojanje bilo kojeg stupnja suženja (1 - 100%) na unutarnjim karotidnim arterijama (ACI), na koje ukazuje postojanje određenog volumena ovapnjenja luka aorte, ACI-ja, odnosno ACS-a.

5.1.5 Odnos volumena ovapnjenja i suženja ≥ 50% unutarnjih karotidnih arterija

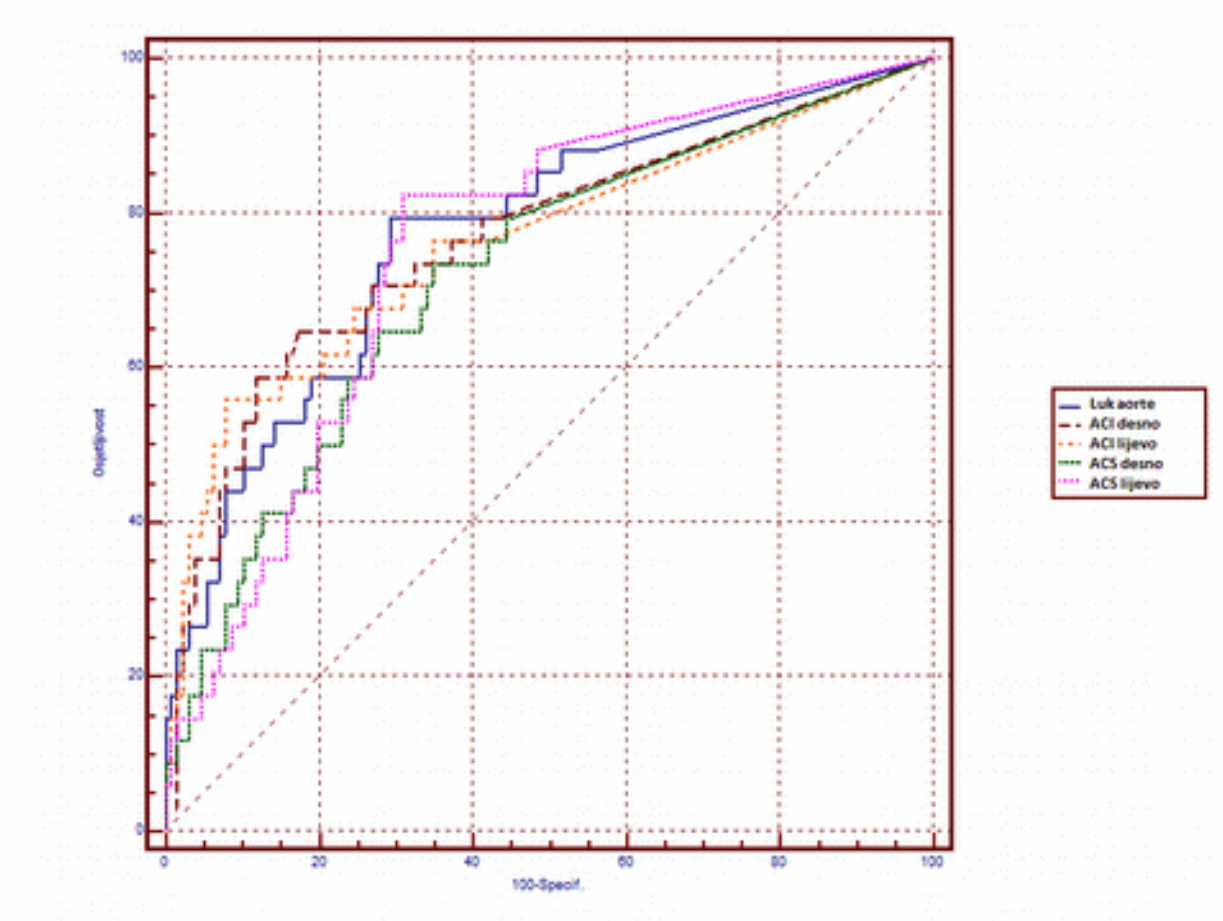
Najveća površina ispod krivulje za postojanja suženja ≥ 50% ACI-ja dobivena je za ovapnjenja u luku aorte veličine od 154 mm^3, što je slično volumenu koji ukazuje na prisutnost bilo kojeg suženja ACI-ja. Površina ispod krivulje također je ista, ali ako usporedimo ostale karakteristike volumena ovapnjenja kao indikatora suženja ACI-ja ≥ 50%, vidljivo je da je niža specifičnost i osjetljivost, dok je niži i PPV.

Volumeni ovapnjenja ACI-ja su kao pokazatelji postojanja suženja ≥ 50% ACI-ja su znatno veći, od 94 mm^3 za lijevu ACI, što je volumen ovapnjenja koji se nalazi između mediana i 75. kvartile. Za desni ACI je dobivena vrijednost od 43 mm^3, dok je median volumena ovapnjenja za tu arteriju bio 47 mm^3.

Pregled rezultata nalazi se u tablici 5.5 dok su ROC krivulje za spomenute arterije i suženje ACI-ja od ≥ 50% prikazani na slici 5.2. Površine (Az) ispod dobivenih ROC krivulja slične su onima koje su dobivene za ukazivanje na postojanje bilo kojeg stupnja suženja, ali su nešto manje. Također se Az smanjuje ako gledamo volumen ovapnjenja luka aorte, a zatim na ACI, odnosno ACS.

Tablica 5.5 Karakteristike ROC analize kada se uzima volumen aterosklerotskih ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a, kao pokazatelj suženja ≥ 50% ACI-ja na vratu. Az označava površinu ispod ROC krivulje.

	Luk aorte	ACI (lijevo)	ACI (desno)	ACS (lijevo)	ACS (desno)
Az	0.77	0.76	0.77	0.75	0.72
Volumen ovapnjenja (mm^3)	154	94	43	9	6
Specifičnost	71	92	83	69	65
Osjetljivost	79	56	65	82	74
PPV	42	66	56	42	36
NPV	93	89	89	94	90



Slika 5.2 Prikaz ROC krivulja za postojanje suženja ≥ 50% na lijevoj ili desnoj unutarnjoj karotidnoj arteriji (ACI) na koje ukazuje postojanje određenog volumena aterosklerotskih ovapnjenja luka aorte, ACI-ja, odnosno ACS.

Ovi su rezultati (slika 5.1, 5.2) dijelom slični već objavljenim istraživanjima (30). Možemo napomenuti da su PPV i dio rezultata osjetljivosti i specifičnosti lošiji ako se usporede s rezultatima za stupanj suženja 1-100%, dok je NPV ostao visok (71). Iako su ovapnjenja relativno dobar pokazatelj postojanja suženja ≥ 50% ACI-ja, potrebno je naći relativno velika ovapnjenja da bi se pretpostavilo postojanje suženja ≥ 50% ACI-ja.

5.1.6 Odnos volumena ovapnjenja i suženja ≥ 70% unutarnjih karotidnih arterija

Kako bi ukazali na postojanje značajnog suženja (≥ 70%) ACI-ju, volumen ovapnjenja na luku aorte, ACI-ja ili ACS-u, bili si blizu ili veći od medijana volumena ovapnjenja za pojedinu arteriju.

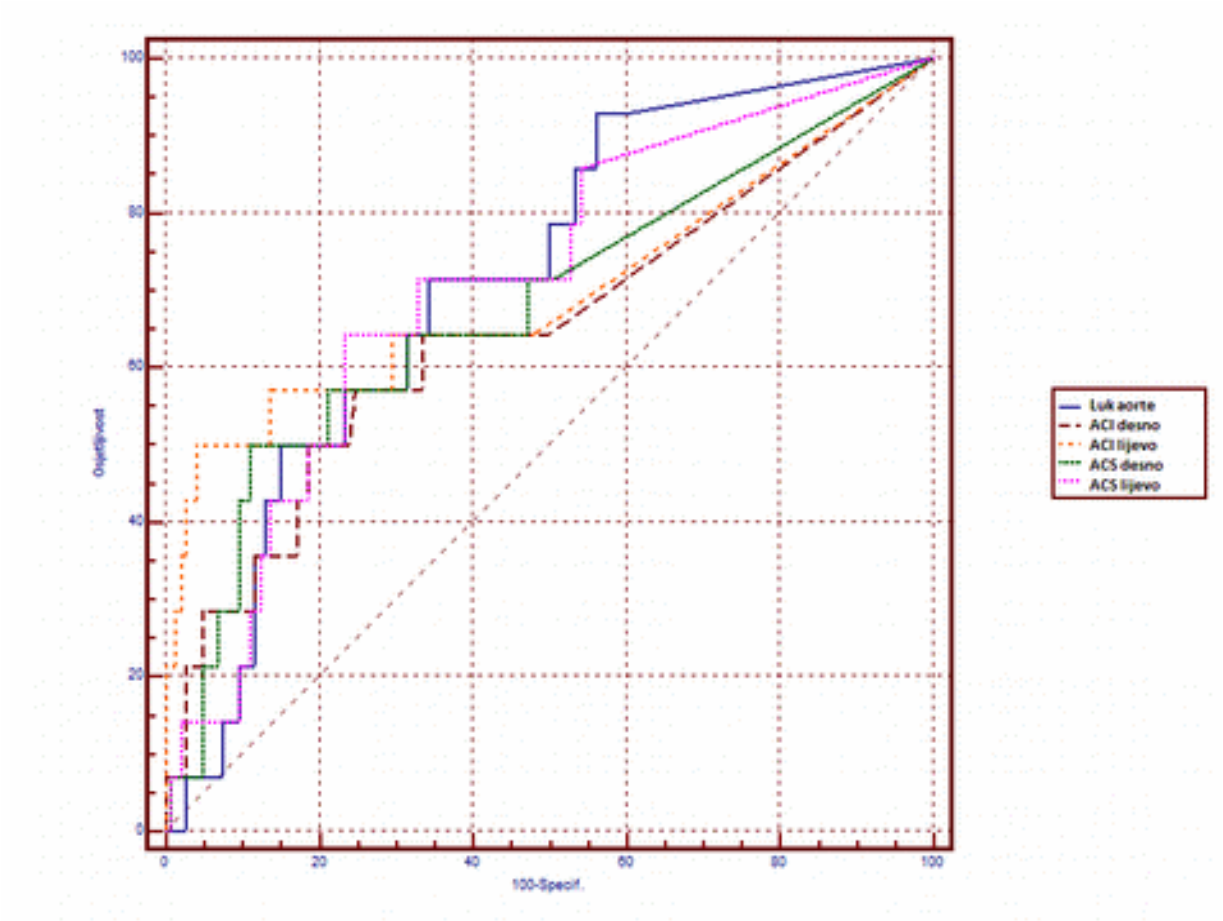
Volumen ovapnjenja za luk aorte (194 mm^3) ukazuje na suženje ≥ 70% ACI-ja, slično kao i volumeni ovapnjenja koji su dobiveni kao mogući pokazatelji za suženja 1-100% i ≥ 50%. Volumen ovapnjenja lošiji je pokazatelj suženja ≥ 70% ACI-ja u odnosu na suženja ≥ 50% i 1-100%. To pokazuje manja vrijednost površina ispod krivulje (Az), niža specifičnost, osjetljivost i PPV. Jedino NPV ostaje visoka za volumen ovapnjenja ispitivanih arterija kao pokazatelj suženja ≥ 70% ACI-ja.

Ovapnjenja ACI-ja i ACS-a također imaju sličnu površinu ispod ROC krivulje (Az), ali je volumen ovapnjenja koji je dobiven kao pokazatelj suženja ≥ 70% ACI-ja blizini mediana ili čak veći od 75. kvartile (za lijevi ACI). Također, PPV je vrlo malena, dok je specifičnost vrlo dobra, osjetljivost tek dobra, dok je NPV vrlo visoka.

Tablica 5.6 donosi pregled rezultata ROC analize, dok su krivulje prikazane na slici 5.3.

Tablica 5.6 Karakteristike ROC analize kada se uzima volumen aterosklerotskih ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a, kao pokazatelj suženja ≥ 70% ACI na vratu. Az označava površinu ispod ROC krivulje.

	Luk aorte	ACI (lijevo)	ACI (desno)	ACS (lijevo)	ACS (desno)
Az	0.71	0.69	0.65	0.71	0.68
Volumen ovapnjenja (mm^3)	194	250	43	36	104
Specifičnost	66	96	75.3	77	89
Osjetljivost	71	50	57.1	64	50
PPV	17	54	18.2	21	30
NPV	96	95	94.8	96	95



Slika 5.3 Prikaz ROC krivulja za postojanje suženja ≥ 70% na lijevoj ili desnoj ACI-ju na koje ukazuje postojanje određenog volumena ovapnjenja luka aorte, ACI-ja, odnosno ACS-a i luka aorte.

5.1.7 Omjeri izgleda

Od 160 bolesnika koji su sudjelovali u prvom dijelu istraživanja, u 95 (59%) bolesnika otkrivena su ovapnjenja ACS-a. Izračunati omjeri izgleda za postojanje suženja ACI-ja u slučajevim kada jesu zabilježena ovapnjenja u odnosu na bolesnike u kojih nisu zabilježena ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a, izneseni su u tablici 5.7.

Tablica 5.7 Omjeri izgleda za postojanje određenog stupnja suženja u slučaju kada su prisutna ovapnjenja (veća od 0 mm^3) u odnosu na bolesnike kada nisu prisutna ovapnjenja unutar luka aorte, ACI-ja ili ACS-a. Brojevi u zagradama su rasponi pouzdanost (CI).

	Ovapnjenja luka aorte	Ovapnjenja ACI-ja	Ovapnjenja ACS-a
Suženje ACI-ja 1-100%	13.8 (6.2–30.4)	13.8 (6.2–30.4)	13.8 (6.2–30.4)
Suženje ACI-ja ≥ 50%	10.0 (2.9–34.4)	10.0 (2.9–34.4)	10.0 (2.9–34.4)
Suženje ACI-ja ≥ 70%	10.1 (1.3–79.6)	10.1 (1.3–79.6)	10.1 (1.3–79.6)

Prosječna dob bolesnika koji nisu imali ovapnjenje ACS-a bila je 57 ± 15 godina, dok je prosječna dob bolesnika u kojih je pronađeno ovapnjenje ACS-a bila 69 ± 11 godina. Razlika u dobi statistički je značajna uz razinu značajnosti od $P < 0.001$.

Omjer izgleda postojanja suženja ACI-ja u odnosu na spol iznesen je u tablici 5.8. Najveći omjer odnosa za spol dobiven je za suženje ACI-ja od ≥ 50% i iznosi svega 1.3, dok najmanji omjera odnosa je dobiven za bilo koji stupanj suženja, od 0.5.

Tablica 5.8. Omjeri izgleda za postojanje suženja ACI-ja s obzirom na spol. Brojevi u zagradama su rasponi pouzdanost (CI).

	Omjer (CI)
Suženje ACI-ja 1-100%	0.5 (0.3–1.0)
Suženje ACI-ja ≥ 50%	1.3 (0.6 – 2.9)
Suženje ACI-ja ≥ 70%	1.2 (0.6–2.2)

Od 160 bolesnika u ovom dijelu istraživanja, u njih je 110 (69%) potvrđena klinička sumnja na moždani udar. Nije bilo statistički značajne razlike u dobi bolesnika s obzirom na to jesu li ili nisu imali dijagnosticirani moždani udar (P = 0.37). Od bolesnika koji su imali moždani udar, 14 (13%) imalo je značajno suženje ACI-ja. Omjeri izgleda za postojanje suženja ACI-ja u odnosnu na kliničku dijagnozu moždanog udara su doneseni u Tablici 5.9 i kreću se u rasponu od 0.3 do 0.6.

Tablica 5.9. Omjeri izgleda za postojanje suženja ACI-ja s obzirom na kliničku dijagnozu moždanog udara. Brojevi u zagradama su rasponi pouzdanost (CI).

	Omjer (CI)
Suženje ACI-ja 1-100%	0.5 (2.6–1.0)
Suženje ACI-ja ≥ 50%	0.6 (0.3 – 1.4)
Suženje ACI-ja ≥ 70%	0.3 (1.0–0.9)

5.2 Drugi dio istraživanja

Drugi je cilj ovog istraživanja utvrditi koliko se rezultati mjerenja volumena ovapnjenja mijenjaju pri korištenju različitog praga za segmentiranje ovapnjenja, odnosno kako korištenje CT ili CTA snimaka utječe na izmjerene vrijednosti volumena aterosklerotskih ovapnjenja.

U tu su svrhu korištene su CT i CTA snimci mozga. Na tim je snimcima mjeren volumen ovapnjenja samo u sifonu unutarnjih karotidnih arterija (ACS).

Usporedbe su obavljene s rezultatima mjerenja učinjenih na CT snimcima, s pragom od 130 HU, koji se uobičajeno koristi u literaturi. Ponovljena mjerenja obavljena su s višim razinama praga za segmentiranje aterosklerotskih ovapnjenja. Također su mjerena ovapnjenja nakon davanja kontrasta (CTA snimci). Najniži prag za CTA snimke bio je 400 HU, da bi se što je moguće više izbjegle pogrešne segmentacije zbog povišene gustoće krvi u ACI-ju. Ponovljena mjerenja volumena su obavljena na višim pragovima, od 500 i 600 HU.

Iz drugog dijela istraživanja isključeno je 9 bolesnika zbog nedovoljne kvalitete prikaza ili nepotpuna prikaza potrebnih anatomskih struktura. Od 41 bolesnika, 24 (59%) je ženskog spola. Prosječna dob bolesnika u ovoj skupini je 60 godina (± 10 godina).

Maksimalna gustoća krvi u ACS-u na CTA snimcima bila je 581 HU, dok je prosječna vrijednost maksimalne gustoće krvi u ACS-u na CTA snimcima bila 311 HU. U slučajevima kada je gustoća krvi bila viša od praga, korištena je ručna segmentacija, kako je opisano u poglavlju 1.5.

5.2.1 Mjerenja volumena ovapnjenja ACS na CT i CTA

Prilikom mjerenja volumena ovapnjenja na CT snimcima i koristeći prag od 130 HU od 41 bolesnika u ovoj skupini, 14 (34%) bolesnika nije imao ovapnjenja. Podizanjem praga na 200 HU, taj je broj bolesnika porastao na 15 (37%), dok je na pragu od 400 HU porastao na 24 (59%) bolesnika. Pri pragu segmentiranja od 500 HU, u 25 (61%) bolesnika ovapnjenja nisu bila mjerljiva. Pri korištenju praga od 600 HU, volumen ovapnjenja nije bilo moguće izmjeriti u čak 29 (71%) bolesnika, zbog čega smo ta mjerenja isključili iz daljenjeg prikaza.

Prosječni volumen ovapnjenja, standardna devijacija, asimetrija i spljoštenost distribucije izmjerenih volumena ovapnjenja intrakranijalnog dijela - sifona unutarnjih karotinih arterija izneseni su u tablici 5.2.1. Slično kao i u prvom dijelu istraživanja, raspodjela izmjerenih volumena ovpanjenja pri svim korištenim pragovima ne odgovaraju standardnoj raspodjeli, odnosno postoji znatna asimetrija i spljoštenost raspodjele podataka. Stoga je prikazana interkvartilna raspodjela samo volumena ovapnjenja većih od nule u tablici 5.10. Grafički prikaz promjene volumena ovapnjenja pri povećanju praga prikazan je na slici 5.4. Za svaki prag su prikazana svojstva raspodjele podataka, iz kojih se može reći povećavanje praga daje manje vrijednosti izmjerenog volumena.

Tablica 5.10 Pregled svojstava raspodjele volumena ovapnjenja u ACS-u, izmjerenih na CT snimcima, pri različitim pragovima za segmentiranje (90 HU do 500 HU).

Prag	90 HU	130 HU	200 HU	400 HU	500 HU
Prosječni volumen	135.2	37.3	25.8	12.1	8.7
Stand. dev.	215.5	98.9	73.0	37.0	26.8
Asimetrija	3.1	4.6	4.8	4.2	4.0
Spljoštenost	12.6	23.6	25.3	18.3	15.7

Tablica 5.11 Interkvartilna raspodjela izmjerenih volumena ovapnjenja ACS-a, mjerenih na CT snimcima, pri različitim pragovima za segmentiranje (90 HU do 500 HU).

Prag	90 HU	130 HU	200 HU	400 HU	500 HU
Minimum	4.6	0.5	0.2	0.2	0.1
25. kvartila	18.8	4.9	5.1	1.0	0.7
Median	114.0	19.2	19.5	7.6	5.0
75. kvartila	248.8	45.5	40.0	22.8	17.3
Maksimum	1161.8	580.0	432.0	195.8	22.2

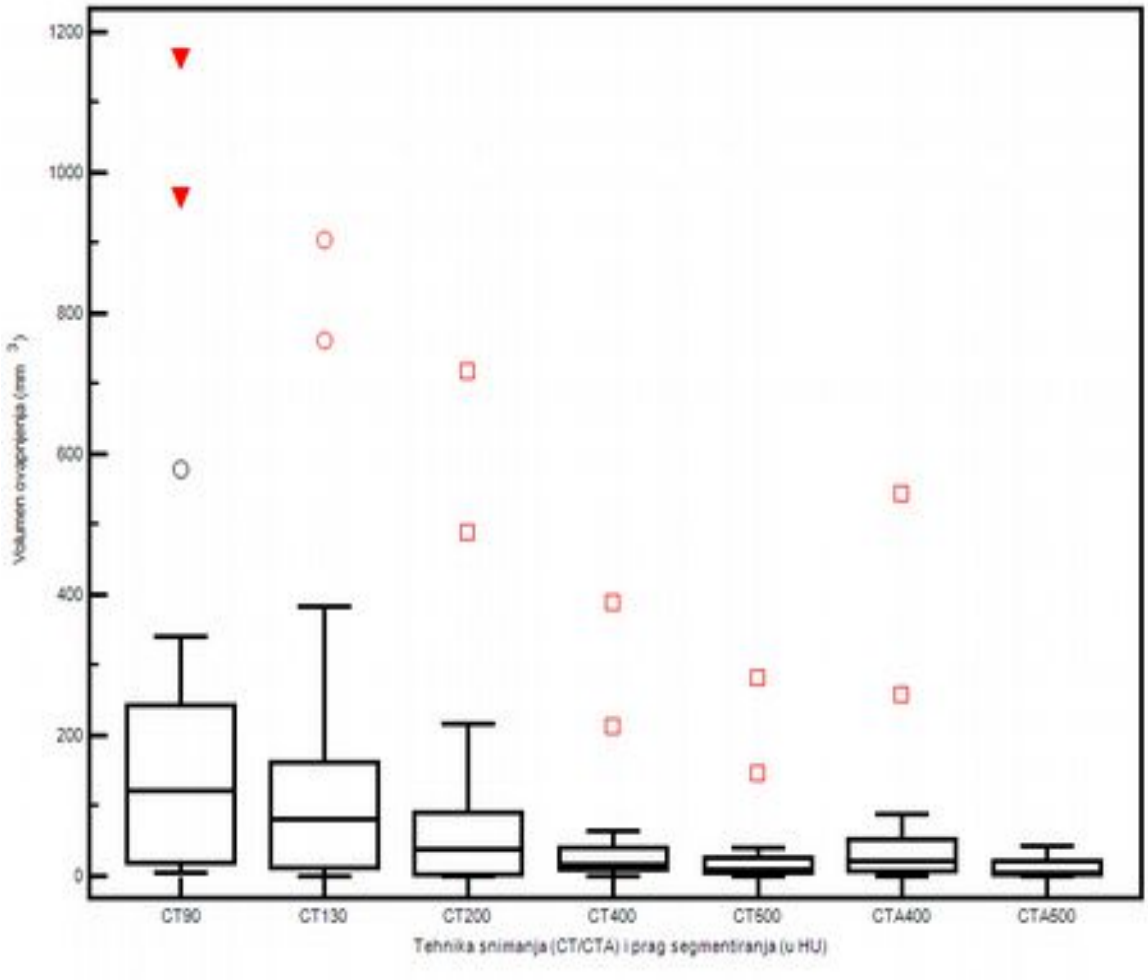
Kod analize CTA snimaka istih bolesnika uz korištenje praga od 400 HU, 21 (51%) bolesnik nije imao ovapnjenja. Nakon mjerenja uz korištenje praga od 500 HU, broj bolesnika bez ovapnjenja (izmjereni volumen ovapnjenja bio je nula) jest 26 (63%). Prikaz raspodjele rezultata mjerenja za ova dva praga prikazan je u tablicama 5.12 i 5.13.

Tablica 5.12 Pregled raspodjele volumena ovapnjenja u ACS-u na CTA snimcima i pri korištenju pragova od 400 HU i 500 HU.

Prag	400 HU	500 HU
Prosječni volumen	26.4	13.24
Stand. dev.	80.0	36.6
Asimetrija	5.5	5.0
Spljoštenost	32.2	28.3

Tablica 5.13 Interkvartilna raspodjela volumena ovapnjenja u ACS-u, izmjerenih na CTA snimcima pri korištenju pragova od 400 HU i 500 HU.

Prag	400 HU	500 HU
Minimum	0.7	0.0
25. kvartila	10.6	4.0
Median	21.2	10.1
75. kvartila	55.6	31.0
Maksimum	543.5	221.4



Slika 5.4 Prikaz izmjerenih volumena ovapnjenja obaju ACS - prikazom kvartila i interkvartilnih raspona (engl. *box and whisker plot*). Prikazani su rezultati mjerenja na CT snimcima na pragovima 90, 130, 200, 400, 500 HU i rezultati mjerenja na CTA snimcima s pragom od 400 i 500 HU. Simbolima (trokuti, kružić, pravokutnici) su označene najveće izmjerene vrijednosti. Izmjereni najveći volumeni se vidno smanjuju povišenjem praga mjerenja na 200 HU i više. Mjerenjem na CTA umjesto CT snimcima najveći volumeni porastu, ali samo ako se usporede mjerenja na istom pragu (400 HU).

5.2.2 Utjecaj promjene praga na CT i CTA snimcima

Korelacija između izmjerenih volumena ovapnjenja pri promjeni praga na CT snimcima po Spearmanu (Spearmanov rho) bila je najbolja (0.99), kada su uspoređena mjerenja na pragovima 200 HU i 130 HU.

Za CTA snimke dobiven je koeficijent korelacije od 0.96, kada su uspoređena mjerenja na pragovima od 400 i 500 HU.

Mjerenja na standardnom pragu za CT snimke (130 HU) dala su odlične koeficijente korelacije od 0.86 i 0.93, kada su uspoređena s pragovima od 400 i 500 HU za CTA. Najniže vrijednosti *rho* dobivene su kad su uspoređivani izmjereni volumeni s najnižim pragom (90HU) za CT snimke i s pragom od 500 HU za CTA snimke, pri čemu je dobiven *rho* od 0.71.

Povezanost rezultata mjerenja pri različitim pragovima iznesena je u tablici 5.2.5.

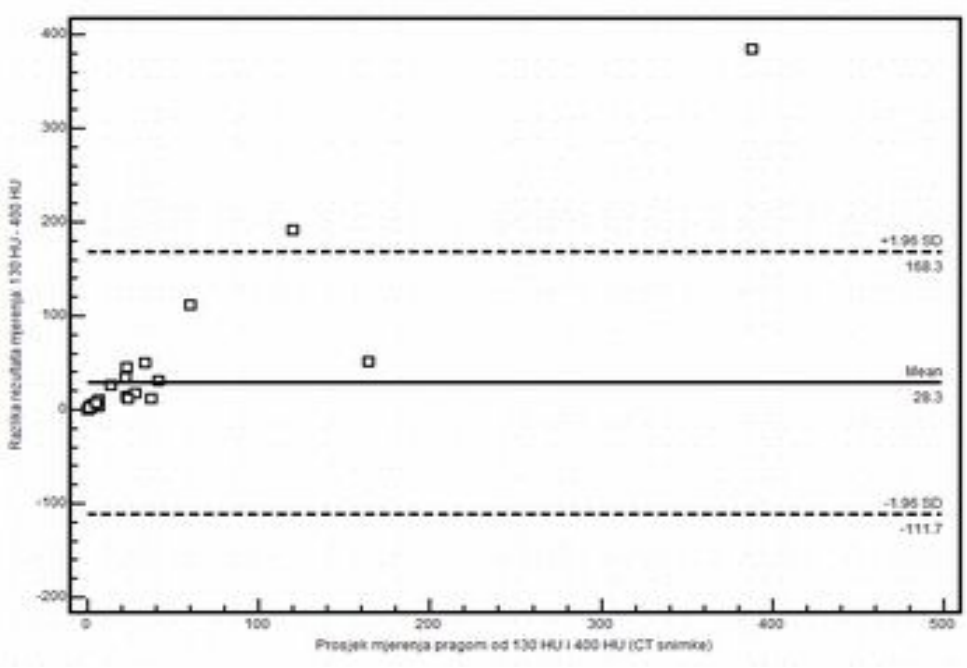
Tablica 5.14 Spearmanov faktor korelacije za volumene izmjerenih ovapnjenja. Prikazani su faktori korelacije dobiveni uspoređivanjem rezultata mjerenja na više pragova (od 90 HU do 500 HU), mjerenjima na CT, odnosno CTA snimcima.

	CT 90 HU	CT 130 HU	CT 200 HU	CT 400 HU	CT 500 HU	CTA 400 HU	CTA 500 HU
CT 90 HU	1	0.97	0.94	0.80	0.79	0.81	0.71
CT 130 HU	0.97	1	0,99	0,93	0,88	0,86	0,93
CT 200 HU	0.94	0,99	1	0,96	0,92	0,88	0,94
CT 400 HU	0.80	0,93	0,96	1	0,99	0,85	0,88
CT 500 HU	0.79	0,88	0,92	0,99	1	0,81	0,81
CTA 400 HU	0.81	0,86	0,88	0,85	0,81	1	0,96
CTA 500 HU	0.71	0,93	0,94	0,88	0,81	0,96	1

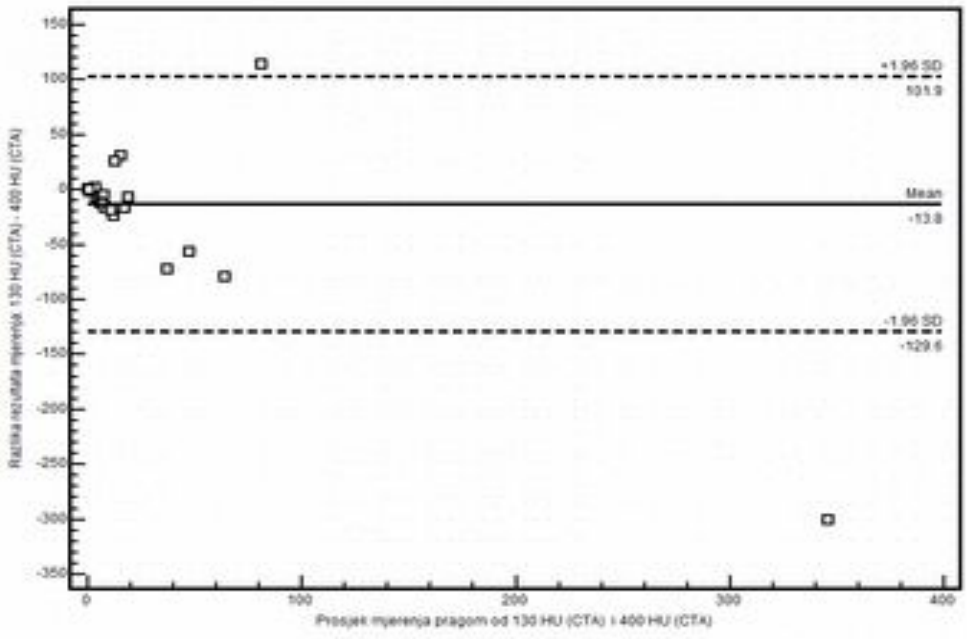
Utjecaj promjene praga mjerenja na rezultate također se može pokazati grafikonom za prikaz razlika (prema Blandu i Altmanu, odnosno Tukeyu). Razlike između rezultata dobivenih mjerenjima na CT snimkama, uz korištenje uobičajenog praga od 130 HU, čiji su rezultati uspoređeni s izmjerenim volumenima s pragom od 400 HU na CT-u (slika 5.5). Izmjereni volumeni ovapnjenja su za različiti više od dvije standardne devijacije samo u dva slučaja.

Usporedba rezultata mjerenja s uobičajenim pragom na CT snimcima (prag od 130 HU i CTA snimcima (prag od 400 HU) prikazana je na slici 5.6. Također su svega dva mjerenja izvan gornje (UloA, od engl. u*pper limit of agreement*) i donje granice slaganja (LloA, od engl. l*ower limit of agreement*), koje se izražunavaju kao vrijednost od ±1.96 standardnih devijacija (SD) od srednje vrijednosti (engl. *mean*).

Prema očekivanjima, podizanjem praga za segmentiranje ovapnjenja, izmjereni se volumeni smanjuju. Ako se uspoređuju mjerenja obavljena na CT snimcima uz prag od 200 HU i 400 HU, s onim dobivenim uz prag od 400 HU na CTA snimcima, vidimo da su razlike relativno malene. U tablici 5.15 vidimo da su razlike u rezultatima slične razlikama između mjerenja na CT snimcima, kada se koriste pragovi od 130 HU i 200 HU. Usporedba razlika rezultata mjerenja volumena na uobičajenim pragovima za segmentiranje na CT snimcima prikazana je u tablici 5.15, dok su razlike za mjerenja obavljena na CTA snimcima prikazane u tablici 5.16.



Slika 5.5 Prikaz razlike volumena ovapnjenja (u mm^3) između mjerenja na CT snimcima uz korštenje praga od 130 HU i mjerenja uz korištenje praga od 400 HU.



Slika 5.6 Prikaz razlike volumena ovapnjenja (u mm^3) između mjerenja obavljenih na CT snimcima uz korištenje praga od 130 HU i volumena izmjerenih na CTA snimcima uz korištenje praga od 400 HU.

Tablica 5.15 Slaganje izmjerenih vrijednosti volumena ovapnjenja u sifonu ACI, korištenjem metode po Blandu i Altmanu. Prikazani rezultati su dobiveni usporedbom volumena ovapnjenja izmjerenih na CT snimcima pri pragu segmentiranja od 130 HU i izmjerenih volumena ovapnjenja na CT i CTA snimcima uz korištenje navednih pragova za segmentaciju. Vrijednosti su iznesene u mm^3.

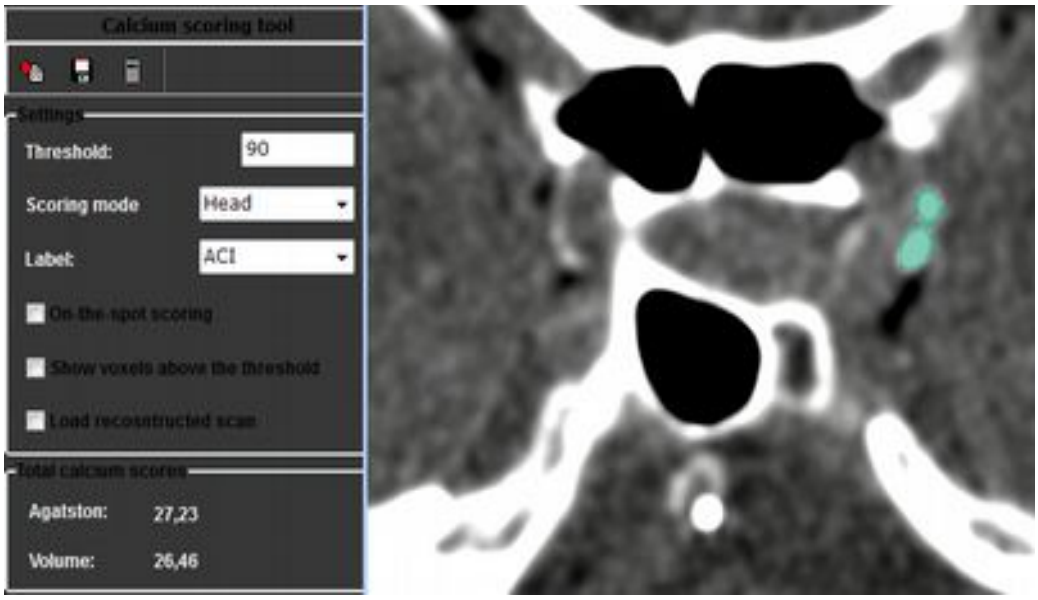
	PR	CI	SDD	ULoA	CI	LLoA	CI
CT 90 HU	-103.0	-148.2 do -57.7	-139.6	170.6	92.6 do 248.6	-376.5	-454.5 do -298.5
CT 200 HU	12.3	2.5 do 22.5	30.9	72.9	55.4 do 90.4	-48.0	-65.6 do -30.6
CT 400 HU	28.3	4.1 do 52.5	71.4	168.3	126 do 210.0	-111.7	-153.4 do -70.0
CT 500 HU	32.2	4.3 do 60.2	82.6	194.1	145.9 do 242.4	-129.7	-178.0 do -81.5
CTA 400 HU	11.0	-3.4 do 25.4	41.8	93.0	68.2 do 117.8	-71.0	-95.8 do -46.2
CTA 500 HU	27.5	-8.2 do 63.2	105.5	234.3	172.7 do 295.8	-179.3	-240.9 do -117.8

PR - prosjek razlike, SDD - standardna devijacija razlike, UloA - gornja granica slaganja, LloA - donja granica slaganja, CI - rasponi pouzdanosti (95%).

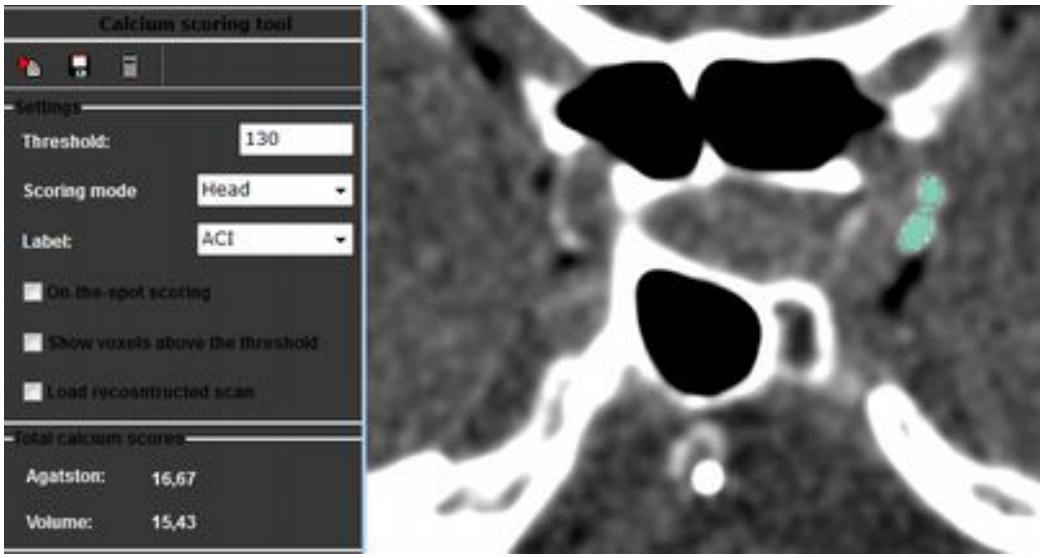
Odlična ili dobra korelacija (tablica 5.14) te dobro slaganje mjerenja (slike 5.5 i 5.6) između izmjerenih volumena ovapnjenja pri korištenju različitih pragova ukazuje kako su sva ovapnjenja – svih veličina i oblika pod sličnim ili jednakim utjecajem pri mijenjanju praga. Slika 5.5. i podaci u tablici 5.14 prikazuje kako se izmjereni volumen ovapnjenja smanjuje povisivanjem praga, što se moglo i očekivati. Također se može reći da snižavanje praga ispod 130 HU znatno povećava izmjerene volumene ovapnjenja. Može se pretpostaviti da pretjerano smanjivanje praga pojačava utjecaj artefakata (engl. *blooming artefact*) i tako uvećava izmjereni volumen.

Slični rezultati mjerenja na CT snimcima pri pragu od 130 HU ili 200 HU i utjecaj kontrastom obojene krvi na CTA snimcima uz korištenje praga od 400 HU daju slične rezultate, uz održane dobre faktore korelacije (tablica 5.14).

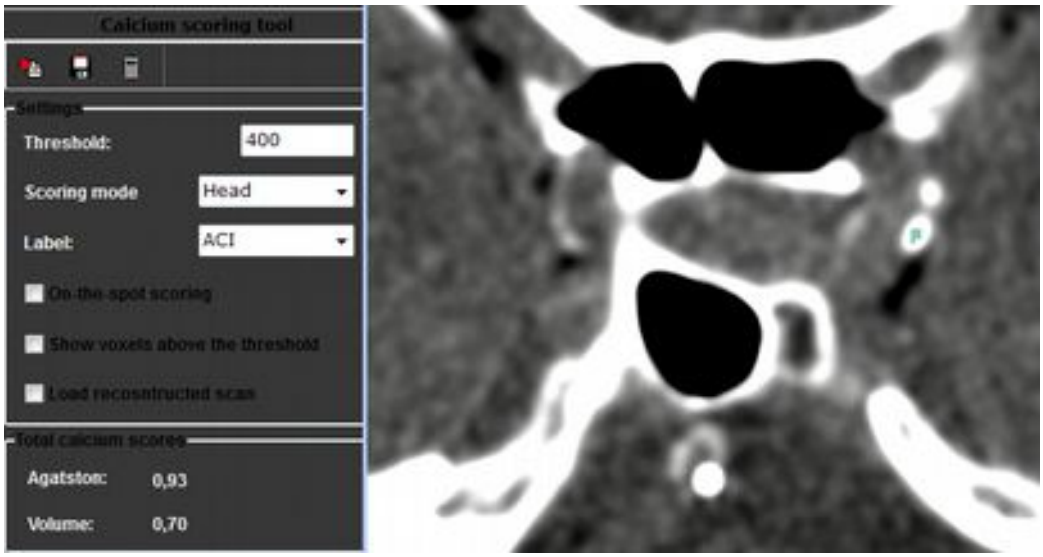
Kako mijenjanje praga utječe na izmjereni volumen prikazano je na slikama od 5.7 do 5.10. Na slikama je prikazano mjerenje jednog aterosklerotskog ovapnjenja ACS-a. Korištenje praga od 90 HU daje početnu vrijednost volumena od 26.46 mm^3, dok podizanjem praga izmjereni volumen postaje sve manji, da bi na pragu od 500 HU iznosio 0 mm^3, jer ni jedan dio ovapnjenja nema toliko veliku gustoću. Tako je podizanjem praga volumen ovog ovapnjenja zapravo izbačen iz rezultata mjerenja.



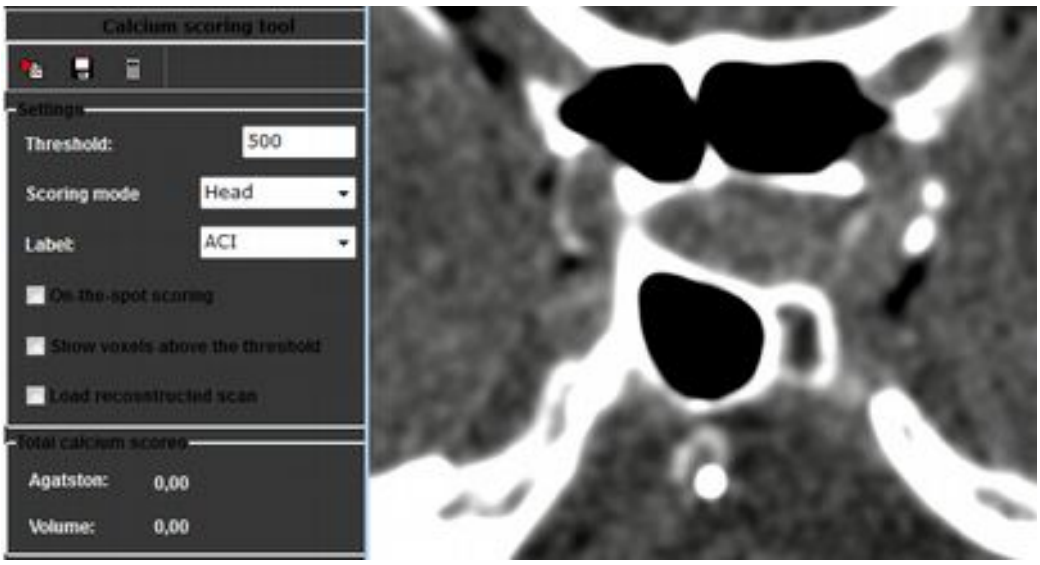
Slika 5.7. Primjer izmjerena ovapnjenja lijevog ACS-a na CT snimcima i pri korištenju praga od 90 H, čime se dobiva volumen od 26.46 mm^3. Gustoća u okolici ovapnjenja visoka je zbog artefakta tipičnog za CT (*blooming*), zbog čega program uključuje i okolne točke u mjerenje, iako se po promjeni boje na rubu ovapnjenja može reći da te točke vjerojatno nisu dio ovapnjenja. Stoga se može pretpostaviti da je ovom ovapnjenju izmjeren pretjerano velik volumen (engl. o*versegmented*).



Slika 5.8. Primjer mjerenja ovapnjenja lijevog ACS-a uz korištenje praga od 130 HU. Izmjereni volumen iznosi 15.43 mm^3.



Slika 5.9. Primjer mjerenja ovapnjenja lijevog ACS-a uz korištenje praga od 400 HU. Izmjereni volumen iznosi 0.70 mm^3.



Slika 5.10. Primjer mjerenja ovapnjenja lijevog ACS-a uz korištenje praga od 500 HU. Izmjereni volumen za ovaj prag iznosi 0 mm^3 jer ni jedna točka nema vrijednost gustoće veću od zadana praga.

Tablica 5.16 Slaganje izmjerenih vrijednosti volumena ovapnjenja ACS-a (CTA snimci), izmjerenih na pragu od 500 HU s volumenima na pragu od 400 HU.

	PR	CI	SDD	ULoA	CI	LLoA	CI
CTA 500 HU	20.7	-7.1 do 48.6	82.3	182.1	134.1 do 230.2	-140.6	-188.7 do -92.6

PR - prosjek razlike, SDD - standardna devijacija razlike, UloA - gornja granica slaganja, LloA - donja granica slaganja, CI - rasponi pouzdanosti (95%).

6. Rasprava

Moždani udar jedan je od vodećih uzroka smrti uz značajne posljedice na pojedinca i populaciju (1–3). Kao jedan od faktora rizika moždanog udara prepoznato je suženje unutarnje karotidne arterije, koje se može naći kao uzročnik moždanog udara u oko 20-30% bolesnika s moždanim udarom (7). Također je prepoznata povezanost postojanja aterosklerotskih ovapnjenja koronarnih arterija, luka aorte i karotidnih arterija s povećanim rizikom ishemije srca i mozga (15–18,20,22–28,72), međutim povezanost ovapnjenja sa suženjem unutarnje karotidne arterije na vratu predmet je manjeg broja objavljenih istraživanja i rezultati nisu jednoznačni (28–30).

U bolesnika sa znacima cerebrovaskularne bolesti potrebno je prikazati postojanje eventualnih suženja unutarnje karotidne arterije, da bi se pravodobno moglo terapijski djelovati i možda spriječiti ponavljanje ishemijske krize, odnosno moždani udar (39,40). Zbog toga se danas povećava broj pregleda arterija vrata i mozga. Stoga u bolesnika sa sumnjom na moždani udar ili TIA-u, CTA postaje dio dijagnostičke obrade (37,38). Fairhead i sur. su pokazali da se nedovoljno koriste dijagnostičke mogućnosti na dijelu populacije s povećanim rizikom za moždani udar u državama Zapadne Europe, dok su o mogućnostima u našoj zemlji pisali Vuletić i sur. (73,74).

Potrebno je imati na umu da upotreba CTA metode za prikazivanje stanja arterija vrata i mozga povećava ukupnu dozu ionizirajućeg zračenju koju bolesnik primi tijekom života, što može imati za posljedicu mjerljiv porast rizika oboljenja od malignih bolesti (54). Korištenje najmanje moguće doze zračenja za potrebni prikaz imperativ je radiološke prakse. Zbog toga treba napomenuti da se za rekonstrukciju slike danas istražuju algoritmi iterativne rekonstrukcije i rekonstrukcije prema modelu (za CT) koji mogu uz istu razinu šuma na slici smanjiti dozu zračenja za 10 – 50% (75,76). Rezultati istraživanja koja uspoređuju ove metode rekonstruiranja CT slike uglavnom

su ohrabrujući, pa se može očekivati da će ubuduće manja doza zračenja postati dio uobičajene prakse (76–82).

Važnost ovapnjenja arterija vrata i mozga kao mogućeg pokazatelja postojanja suženja ACI-ja predmet je prvog dijela ovog istraživanja, dok je u drugom dijelu istraživanja prikazano kako promjene uvjeta mjerenja ovapnjenja mijenjaju rezultate.

Prvi dio istraživanja – povezanost ovapnjenja i suženja unutarnjih karotidnih arterija

U prvom je dijelu istraživano mogu li aterosklerotska ovapnjenja arterija mozga i vrata vidjivih na CTA i CT snimcima ukazati na postojanje suženja unutarnjih karotidnih arterija na vratu.

Volumeni ovapnjenja luka aorte, ACI-ja, vertebralne arterije, bazilarne arterije, intrakranijalni dijela (sifon) unutarnje karotidne arterije (ACS) i njenih intrakranijalnih ogranka su mjerni na CTA snimcima glave i vrata. Ovapnjenja vertebralne i bazilarne arterije, kao i intrakranijalni ogranci unutarnje karotidne arterije isključeni su iz istraživanja zbog malog broja bolesnika kod kojih su otkrivena ovapnjenja tih arterija.

Suženje unutarnjih karotidnih arterija od 1-100%

Volumen aterosklerotskih ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a mogu se smatrati dobrim indikatorima postojanja bilo kojeg (1-100%) suženja ACI-ja. Nažalost, klinička vrijednost informacije o postojanju bilo kojeg stupnja suženja ACI-ja ne može se koristiti za liječenje bolesnika prema današnjim smjernicama. Iako postojeće preporuke ne nalažu specifično liječenje, nalaženje aterosklerotskih promjena se može koristiti za savjetovanje. Objavljena istraživanja donose kako postoji povezanost između aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama i ishemijskim promjenama mozga, odnosno povišenje rizika za TIA-u i moždani udar (21-28). Prema ovim je rezultatima značenje postojanja ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a u prvom redu

kao indikatora postojanja ateroskleroze uz sumnju na suženje ACI-ja.

Suženje unutarnjih karotidnih arterija ≥ 50%

Prema smjernicama koje se danas koriste, umjereno ili veće suženje ACI-ja (≥ 50%) se može koristiti za daljnju obradu ili liječenje. Osobe koje imaju umjereno suženje ACI-ja (50% - 69%) upućuje se na dijagnostičko praćenje, mijenjanje životnih navika i druge oblike liječenja, dok još veći stupnjevi suženja ACI-ja predstavljaju povišen rizik od ishemije mozga, zbog čega se preporučuje daljnja dijagnostička obrada i liječenje suženja koje uključuje endovaskularni ili kirurški postupak uklanjanja suženja ACI-ja (9-16, 21-28, 39, 55).

Volumen ovapnjenja u luku aorte i u ACI-ju relativno je dobar pokazatelj suženja ACI-ja od ≥ 50%. Volumen ovapnjenja ACS-a kao pokazatelj suženja dao je odličnu negativnu prediktivnu vrijednost (NPV), dok su ostale vrijednosti bile znatno lošije. Iako su ovapnjenja luka aorte i ACI-ja bolji pokazatelju suženja u odnosu na ovapnjenja ACS-a, CTA snimanje vrata radi utvrđivanja ovapnjenja luka aorte ili ACI-ja kao pokazatelja suženja ACI-ja nema svrhe, jer se eventualno suženje može izmjeriti na tim istim CTA snimcima. Međutim, ukoliko je bolesniku učinjeno CT snimanje vrata iz nekog drugog razloga, suženje ACI-ja ne može se izmjeriti, zbog čega postojanje ovapnjenja ACI-ja može biti koristan podatak jer može uputiti kliničara na daljnju dijagnostičku obradu u cilju mjerenja stupnja suženja ACI-ja. Ipak, volumen ovapnjenja ACI-ja koji ukazuje na vjerojatnost postojanja suženja od ≥ 50% relativno je velik. Potrebno je imati na umu da je liječenje kod suženja od 50 – 69 % ovisno i o drugim čimbenicima, što dodatno umanjuje korisnost tog podatka. S druge je strane, visok NPV za ovapnjenja ACS-a zanimljiv jer se mjerenje tog volumena može dobiti i na CT snimanju mozga (koje ne prikazuje suženja ACI-ja ni ACS-a), ali koje se rutinski obavlja već na početku dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na moždani udar. Drugim riječima, u bolesnika kojima se učini CT mozga i ne nađe ovapnjenja ACS-a, s velikom se vjerojatnosti može pretpostaviti da se u njih neće naći suženje ACI-ja ≥ 50%.

Suženje unutarnjih karotidnih arterija ≥ 70%

Značajno suženje ACI-ja (≥ 70%) predstavlja rizik za moždani udar, uslijed čega je taj stupanj suženja indikacija za početak liječenja - lijekovima, ali i zahvatom na ACI-ju kojim se uklanja suženje (16-21).

Vrijednosti osjetljivosti, specifičnosti i PPV koje su manje kad se volumen ovapnjenja koristi kao indikator značajnog suženja (≥ 70%) ACI-ja, u odnosu na iste vrijednosti kada se volumen ovapnjenja koristi kao indikator suženja ACI-ja ≥ 50%. Ovaj rezultat je izračunat za sve tri mjerene arterije (luk aorte, ACI, ACS). Iznimka je visoka NPV, zbog čega se može reći da je prisutnost aterosklerotskih ovapnjenja nepouzdan pokazatelj postojanja značajnog suženja (≥ 70%), ali je nedostatak tih ovapnjenja odličan pokazatelj nepostojanja tih suženja ACI-ja (tablica 5.1.6). Stoga možemo reći kako ovapnjenja spomenutih arterija ne ukazuju na postojanje značajnog suženja ACI-ja, ali izostanak ovapnjenja ukazuje na visoku vjerojatnost izostanka značajnog suženja.

Prethodno objavljeni radovi koji su istraživali povezanost ovapnjenja arterija i suženja ACI-ja obrađivali su samo ovapnjenja i suženje ACI-ja (na istom dijelu karotidne arterije). Rezultati u jednom istraživanju ukazivali su na prognostičku važnost ovapnjenja (29), dok su drugi autori dobili znatno slabiju povezanost postojanja ovapnjenja i suženja ACI-ja (30). Oba spomenuta istraživanja nisu mjerila ovapnjenja ostalih arterija koja su u ovom istraživanju iznesena. McKinney i sur. (29) mjerili su volumen ovapnjenja ACI-ja koristeći CTA snimke bolesnika koji nisu imali znakove cerebrovaskularnih bolesti. Snimanje je obavljeno MSCT uređajem slično kao što je učinjeno i u ovom istraživanju. Kasnije su Marquering i sur. ponovili istraživanje koristeći slične MSCT uređaje, jednak način procjene ovapnjenja i isti program za pregledavanje i mjerenje, ali uz skoro dvostruko veći broj bolesnika (30). U obje navedene studije istraživane su samo promjene i ovapnjenja ACI-ja, za razliku od istraživanja opisanog u ovoj disertaciji, gdje su mjerena ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i

ACS-a.

Korištene metode mjerenja količine, odnosno volumena ovapnjenja, predstavljaju mogući izvor razlika u rezultatima između navedenih studija (29, 30). Spomenuta istraživanja nisu procijenila varijabilnost mjerenja volumena ovapnjenja, niti su prikazala varijabilnost mjerenja suženja (29, 30). Sam postupak mjerenja količine ovapnjenja koji je korišten u oba spomenuta istraživanja sastoji se od označavanja onih dijelova ovapnjenja koji su najgušći, ali se u tom postupku nije obraćala pozornost na kvantitativnu vrijednost gustoće voxela, nego se istraživač oslanjao na svoju vizualnu procjenu. Naime, istraživač je vizualno procijenio koji voxeli pripadaju ovapnjenju, dok su određene samo postavke sučelja programa za pregledavanje snimaka. Ovakav postupak mjerenja količine aterosklerotskih ovapnjenja može za posljedicu imati varijaciju u dobivenim rezultatima jer nije jasno definirano koji voxeli pripadaju ovapnjenju. U istraživanju u ovoj disetaciji voxeli koji pripadaju ovapnjenju određeni su unaprijed definiranim pragom na gustoću ovapnjenja, što je uobičajen način u radiološkoj praksi. Zbog točno definirana praga, neupitno je koji voxeli pripadaju ovapnjenju, te to određivanje ne ovisi o postavkama sučelja korištena programa. Takav bi postupak nužno trebao rezultirati većim slaganjem među istraživačima. Ipak, treba napomenuti da razlike u mjerenjima ipak mogu biti izazvane procjenom istraživača. Ovapnjenja intrakranijalnih arterija često se nalaze uz kost koja ima sličnu ili jednaku gustoću kao i ovapnjenje, te istraživač mora odrediti koji voxeli pripadaju ovapnjenju arterije, a koji su dio kosti. Nadalje, izvor razlika pri korištenju bilo koje metode može biti šum u slici koji može onemogućiti ili otežati razlikovanje artefakta od malih ovapnjenja. Zbog navedenoga istraživač može pogrešno procijeniti pripada li dio slike ovapnjenju, kosti ili je artefakt, zbog čega može tijekom mjerenja pogrešno prepoznati dio slike i zbog toga označiti kosti i artefakte na slici kao ovapnjenja ili pak isključiti ovapnjenje iz mjerenja. Kako bi se ove greške izbjegle što je više moguće, u istraživanju unutar ove disertacije, snimci su pregledavani istodobno u tri anatomske ravnine (aksijalna, koronalna i sagitalna), koje su se mogle slobodno podešavati.

Treba istaknuti da rezultati mjerenja ovapnjenja mogu ovisiti i o uvjetima snimanja.

Tako su Rutten i sur. pokazali da i manje razlike u namještanju bolesnika mogu utjecati na rezultate mjerenja volumena aterosklerotskih ovapnjenja (61). Kako bi se što više umanjio utjecaj namještanja bolesnika na stolu CT uređaja, mjerenja u ovoj disertaciji rađena su na slojevima debljine ≤1 mm, što je trećina debljine koju su koristili Rutten i sur., što i danas predstavlja standard za kvantifikaciju koronarnih arterija. Prethodno spomenuta dva istraživanja također su koristila slojeve slične debljine kao istraživanje u ovoj disertaciji (29, 30). Slike s debljinom sloja ≤1 mm nužno imaju više šuma (artefakta) u usporedbi sa slojevima debljine 3 mm, te zahtijevaju znatno više vremena za analizu. Također, standard od 3 mm definiran je zbog najmanje kvantitativne varijacije količine volumena ovapnjenja na koronarnim arterijama (13, 58, 60, 61). Arterije vrata i glave šire su i dulje od koronarnih arterija i za njihovu se analizu češće koriste slojevi manjih debljina (14-16, 25-30). Buduće studije trebaju prikazati slaganje među ponovljenim snimanjima.

Kako je ponovljivost kvantifativnog mjerenja ovapnjenja vrlo važno radi prikazivanja pouzdanosti izmjerenih vrijednosti, tako je zbog istih razloga važna ponovljivost kvantitativnih mjerenja suženja ACI-ja. Iako navedene studije nisu odredile ponovljivost mjerenja tih suženja, možemo očekivati da su varijacije u mjerenjima prihvatljivo niske jer su obje studije koristile NASCET kriterije za mjerenje suženja. Odnosno možemo očekivati da su varijacije barem na razini objavljenih varijacija u drugim istraživanjima (42, 51, 56, 57). Međutim varijacije u rezultatima mogu nastati, primjerice zbog jednostavnih promjena u postavkama kontrasta i svjetline slike, koju radiolozi u svakodnevnom radu koriste pri analizi CT slika. Upravo je zbog toga uobičajeno prilikom mjerenja jednom postavljene postavke ne mijenjati do kraja mjerenja, dok se katkad koriste i određene vrijednosti podešavanja sive skale (57). U ovom je istraživanju mjerenje suženja ACI-ja ponavljano. Rezultati su pokazali odlično slaganje između mjerenja koja su obavila dva istraživača, gdje je vrijednost linearno težinski izračunate Cohenove kappe bila 0.88.

Iako su oba prethodno spomenuta istraživanja koristila metodu mjerenja suženja ACI-ja po NASCET studiji, treba napomenuti da su McKinney i sur. koristili samo prag od 40% (29). Taj stupanj suženja nije uobičajen i manji je od suženja koja se koriste u

sličnim istraživanjima, odnosno stupnja suženja za koja smjernice preporučuju liječenje (9-21). S druge, strane Marquering i sur. odlučili su ponoviti prethodno spomenutu studiju, ali su uključili i stupnjeve suženja ACI-ja od 50%, odnosno 70% (30). Moguće je da je niža razina suženja ACI-ja pridonijela rezultatu koji prikazuje prognostičku važnost ovapnjenja ACI-ja, ali je malo vjerojatno da je to jedini razlog razlike u zaključcima ovih studija. Rezultati istraživanja u ovoj disertaciji govore u prilog te mogućnosti jer rezultati mjerenja ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a u u njoj navedeni upućuju na postojanje bilo koje razine suženja (1-100%).

No, mogući uzrok tih razlika vjerojatnije leži u analiziranoj populaciji. Treba spomenuti da su McKinney i sur. koristili znatno manju skupinu bolesnika (61 bolesnik) u usporedbi s istraživanjem koje su obavili Marquering i sur. (113 bolesnika), koji su opet imali nešto manji broj bolesnika u odnosu na istraživanje u ovoj disertaciji (174 bolesnika). Zatim, McKinney i sur. uključili su u studiju bolesnike koji nisu imali znakove cerebrovaskularne bolesti, dok su Marquering i sur. uključili bolesnike koji su imali sumnju na suženje ACI-ja (29, 30). Također, prosječna dob bolesnika u prvoj spomenutoj studiji (63 godine) bila je manja nego u drugoj studiji (67 godina), ali je bila slična prosječnoj dobi bolesnika u našoj studiji (64 godine). Iz svega navedenoga možemo zaključiti da, usprkos nastojanju autora (Marquering i sur.) da dosljedno ponove istraživanje koje su proveli McKinney i sur., postoje razlike u odabiru bolesnika, odnosno zdravstvenom stanju i dobi bolesnika, a koje su sve mogle utjecati na rezultat. Stoga možemo pretpostaviti da je opravdana razlika između rezultata ove studije s rezultatima koje su objavili Marquering i sur., dok je u cijelosti izostala izvrsna vrijednost volumena ovapnjenja ACI-ja kao pokazatelja postojanja suženja ACI-ja koju su objavili McKinney i sur.

U ovom su istraživanju korišteni CTA snimci, kao i u dva prethodno spomenuta istraživanja (29, 30). S druge se strane količina ovapnjenja standardno kvantificira na CT snimcima, te se izražava volumenom, masom ili Agatstonovom ocjenom (engl. score). Ponavljanje CT snimaka vrata samo radi ovog istraživanja nije poželjno zbog ionizirajućeg učinka snimanja, odnosno zato što CT snimanje vrata nije indicirano u bolesnika sa znacima TIA-e ili moždanog udara. Za razliku od ranijih istraživanja, u

ovoj je disertaciji istraživana povezanost između ovapnjenja na snimcima ne samo arterija vrata nego i arterija mozga sa suženjem ACI-ja, što bi imalo znatno veću uporabnu vrijednost u kliničkoj praksi.

U sličnom su istraživanju Katano i sur. objavili da su značajna suženja ACI-ja povezana s ovapnjenjima ACI-ja, mjerenima Agatstonovom metodom (31). Za razliku od te studije, ni McKinney, ni Marquering, ni istraživanje u ovoj disertaciji nisu imala tako visok postotak bolesnika sa značajnim suženjima ACI-ja. Naime, u istraživanju koje su objavili Katano i sur. samo je jedan bolesnik imao suženje ACI-ja manje od 67%, što predstavlja populaciju gotovo isključivo značajnog suženja ACI-ja, dakle vrlo različitu od populacije korištene u ovom istraživanju. Također, Katano i sur. su u istraživanje uključili bolesnike koji su u prosjeku 7, odnosno 4 godine stariji nego što je to bio slučaj u istraživanjima koje su objavili McKinney i Marquering. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji pokazuju da su bolesnici koji nisu imali ovapnjenja ACS-a bili prosječno 12 godina mlađi od bolesnika koji su imali ovapnjenja ACS-a, dok su u prosjeku bolesnici u istraživanju u ovoj disertaciji bili u 6 godina mlađi nego u studiji koje su objavili Katano i sur. Budući da starije osobe imaju više ovapnjenja arterija uslijed napredovanja ateroskleroze, ovaj podatak daje naslutiti kako je starija dob, odnosno odabir bolesnika, mogući izvor pristranosti u spomenutom istraživanju, koji je uzrokovao odličnu povezanost rezultata ocjenjivanja ovapnjenja s postojanjem značajnog suženja ACI-ja (31, 65, 66). Pregledom literature, nije nađeno nijedno kasnije istraživanje s tako malim brojem bolesnika koji nisu imali značajno ili umjereno suženje ACI-ja (< 50%). Možemo napomenuti da su Katano i sur. u svom istraživanju koristili Agatstonovu metodu za ocjenjivanje aterosklerotskih ovapnjenja, koja se obično koristi za procjenu ovapnjenja koronarnih arterija (9-14, 61, 65, 66). Iako Agatstonova metoda daje kvalitativno drugačije rezultata od mjerenja volumena (ili mase) ovapnjenja, malo je vjerojatno da je ona uzrok različitih rezultata i zaključaka.

Pitanje visine praga za mjerenje ovapnjenja (ili bilo kojih drugih struktura) temeljna je informacija za sva mjerenja volumena ili mase na CT i CTA snimcima. Pri tome veliku ulogu igra gustoća krvi pri CTA snimanju. Tako su De Monye i sur. pokazali kako metoda davanja kontrasta utječe na gustoću krvi arterija glave i vrata (53). Među

rezultatima te studije treba istaknuti da se vrijednosti gustoće krvi pri CTA snimanju kreću između 240 HU i 425 HU. Upravo je ova činjenica razlog što u objavljenim radovima ne susrećemo uobičajenu vrijednost praga za segmentaciju - mjerenje volumena ovapnjenja. Budući da ne postoji preporučena ni standardno korištena vrijednost, različiti su autori koristili različite vrijednosti praga za segmentaciju na CTA snimcima. Dok je u ovom istraživanju korišten prag za segmentaciju od 400 HU, Katano i sur. koristili su 420 HU, McKinney i Marquering nisu koristili prag, nego procjenu istraživača uz određene postavke prikaza (250 - 500 HU, širina prikaza 10 - 20 HU). Buduća istraživanja nužna su da bi se odredila idealna visina praga za segmeniranje ovapnjenja na CTA snimcima.

Za razliku od ove disertacije, spomenuta istraživanja nisu pokušala koristiti ovapnjenja ACS-a kao pokazatelj postojanja suženja ACI-ja (29, 30, 31). ACS se redovito prikaže na CT presjecima mozga. Studiju o ovapnjenjima i suženjima ACS-a objavili su 1999. godine Woodcock i sur. (52), u kojoj su iznijeli da samo velika ovapnjenja ACS-a ukazuju na postojanje značajnog suženja ACS-a (≥ 50%). Ni u toj studiji nisu istraživali povezanost ovapnjenja ACS-a ili arterija vrata s postojanjem suženja ACI-ja. Treba istaknuti da postoji više razlika u postupku mjerenja veličine ovapnjenja i suženja arterija u odnosu na istraživanje u ovoj disertaciji. Ponajprije, u ovom je istraživanju korištena CTA tehnika, dok su Woodcock i sur. koristili DSA tehniku snimanja za procjenu suženja (ACS-a), koja ne daje mogućnost slobodnog biranja ravnine u kojoj se vrši mjerenje promjera arterije. ACS više puta mijenja smjer kroz kosti na bazi lubanje i uz samu krilastu kost, gdje uz trup kosti ima vijugavi oblik - sifon. Zbog toga je moguće da mjerenje nije obavljeno u idealnoj ravnini – okomito na tok arterije. S druge je strane taj izbor metode snimanja opravdan jer je DSA tehnika desetljećima bila zlatni standard za mjerenje suženja arterija. Zatim, procjena veličine ovapnjenja obavljena je kvalitativno, prema tome koji dio površine ACS-a zauzimaju, dok su u ovoj disertaciji mjereni volumeni ovapnjenja (52). Rezultati mjerenja volumena trebali bi imati manju varijabilnost između različitih istraživača, odnosno veću ponovljivost te bi se rezultati mjerenja i njihova analiza trebale moći usporediti

između više studija. S druge strane, većina autora koja je koristila kvalitativno ocjenjivanje aterosklerotskih ovapnjenja ACI-ja ili ACS-ja koristila je različite načine ocjenjivanja, koji nisu usporedivi, a moguće ni ponovljivi. Tako su kvalitativni i kvantitativni načini ocjenjivanja ovapnjenja ACS-a korišteni u više istraživanja (62, 63, 64). U članku koji je proizašao iz ove disertacije pokazano je da nijedan od spomenutih kvalitativnih načina ocjenjivanja ne opisuje ovapnjenja dovoljno precizno u usporedbi s volumenom (83). S druge strane, upitna je klinička važnost same informacije volumena jer rezultati ovog istraživanja govore da izostanak ovapnjenja ima jaku negativnu prediktivnu vrijednost, dok se volumen ovapnjenja nije pokazao kao pouzdan pokazatelj postojanja značajnog suženja, nego tek može služiti kao indikacija postojanja bilo kojeg stupnja suženja.ka u odnosu na istraživanje u ovoj disertaciji (174 bolesnika). Zatim, McKinney i sur. su uključili u studiju bolesnike koji nisu imali znakove cerebrovaskularne bolesti, dok su Marquering i sur. uključili bolesnike koji su imali sumnju na suženje ACI-ja (29, 30). Također, prosječna dob bolesnika u prvoj spomenutoj studiji je bila (63 godine) manja nego u drugoj studiji (67 godina), ali je bila slična prosječnoj dobi bolesnika u našoj studiji (64 godine). Iz svega navedenog možemo zaključiti kako uprkos nastojanju autora (Marquering i sur.) da dosljedno ponove istraživanje koje su proveli McKinney i sur., postoje razlike u odabiru bolesnika, odnosno zdravstvenom stanju i dobi bolesnika, koje su sve mogle utjecati na rezultat. Stoga možemo pretpostaviti kako je opravdana razlika između rezultata ove studije s rezultatima koje su objavili Marquering i sur., dok je u cijelosti izostala izvrsna vrijednost volumena ovapnjenja ACI-ja kao pokazatelja postojanja suženja ACI-ja koju su objavili McKinney i sur.

U ovom istraživanju su korišteni CTA snimci, kao i u dva prethodno spomenuta istaživanja (29, 30). S druge strane, količina ovapnjenja se standardno kvantificira na CT snimcima, te se izražava volumenom, masom ili Agatstonovom ocjenom (engl. *score*). Ponavljanje CT snimaka vrata samo radi ovog istraživanja nije poželjno zbog ionizirajućeg učinka snimanja, odnosno zato što CT snimanje vrata nije indicirano u bolesnika sa znacima TIA-e ili moždanog udara. Za razliku od ranijih istraživanja, u ovoj disertaciji je istraživana povezanost između ovapnjenja na snimcima ne samo

arterija vrata, nego i arterija mozga sa suženjem ACI-ja, što bi imalo znatno veću uporabnu vrijednost u kliničkoj praksi.

U sličnom istraživanju, Katano i sur. su objavili kako su značajna suženja ACI-ja povezao s ovapnjenjima ACI-ja, mjerenim Agatstonovom metodom (31). Za razliku od te studije, niti McKinney, ni Marquering, ni istraživanje u ovoj disertaciji nisu imala tako visok postotak bolesnika sa značajnim suženjima ACI-ja. Naime, u istraživanju koje su objavili Katano i sur., samo jedan bolesnik je imao suženje ACI-ja manje od 67%, što predstavlja populaciju skro isključivo značajnog suženja ACI-ja, dakle, vrlo različitu od populacije korištene u ovom istraživanju. Također, Katano i sur. su u istraživanje uključili bolesnike koji su u prosijeku 7, odonosno 4 godine stariji nego što je to bio slučaj u istraživanjima koje su objavili McKinney i Marquering. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji pokazuju da su bolesnici koji nisu imali ovapnjenja ACS-a bili prosječno 12 godina mlađi od bolesnika koji su imali ovapnjenja ACS-a, dok su u prosjeku bolesnici u istraživanju u ovoj disertaciji bili u prosjeku 6 godina mlađi nego u studiji koje su objavili Katano i sur. Budući starije osobe imaju više ovapnjenja arterija uslijed napredovanja ateroskleroze, ovaj podatak daje naslutiti kako je starija dob, odnosno odabir bolesnika moguć izvor pristranosti u spomenutom istraživanju, koji je uzrokovao odličnu povezanost rezultata ocjenjivanja ovapnjenja sa postojanjem značajnog suženja ACI-ja (31,65,66). Pregledom literature, nije nađeno niti jedno kasnije istraživanje s tako malim brojem bolesnika koji nisu imali značajno ili umjereno suženje ACI-ja (< 50%). Možemo napomenuti kako su Katano i sur. u svom istraživanju koristili Agatstonovu metodu za ocjenjivanje aterosklerotskih ovapnjenja, koja se običano koristi za procjenu ovapnjenja koronarnih arterija (9-14,61,65,66). Iako Agatstonova metoda daje kvalitativno drugačije rezultata od mjerenja volumena (ili mase) ovapnjenja, malo je vjerojatno kako je ona uzrokom različitih rezultata i zaključaka.

Pitanje visine praga za mjerenje ovapnjenja (ili bilo kojih drugih struktura) je temeljna informacija za sva mjerenja volumena ili mase na CT i CTA snimcima. Pri tome veliku ulogu igra gustoća krvi pri CTA. Tako su deMonye i sur. pokazali kako metoda davanja kontrasta utječe na gustoću krvi arterija glave i vrata (53). Među rezultatima

te studije treba istaknuti kako se vrijednosti gustoće krvi pri CTA kreću između 240 HU i 425 HU. Upravo je ova činjenica razlog što u objavljenim radovima ne srećemo uobičajenu vrijednost praga za segmentaciju - mjerenje volumena ovapnjenja. Budući da ne postoji preporučena, niti standardno korištena vrijednost, različiti autori su koristili različite vrijednosti praga za segmentaciju na CTA snimcima. Dok je u ovom istraživanju korišten prag za segmentaciju od 400 HU, Katano i sur. su koristili 420 HU, McKinney i Marquering nisu koristili prag, nego procjenu istraživača uz određene postavke prikaza (250 - 500 HU, širina prikaza 10 - 20 HU). Buduća istraživanja su nužna da bi se odredila idealna visina praga za segmeniranje ovapnjenja na CTA snimcima.

Za razliku od ove disertacije, spomenuta istraživanja nisu pokušali koristiti ovapnjenja ACS-a kao pokazatelj postojanja suženja ACI-ja (29,30,31). ACS se redovito prikaže na CT presjecima mozga. Studiju o ovapnjenjima i suženjima ACS-a objavili su 1999. godine Woodcock i sur. (52), u kojoj su iznijeli kako samo velika ovapnjenja ACS-a ukazuju na postojanje značajnog suženja ACS-a (≥ 50%). Niti u toj studiji nisu istraživali povezanost ovapnjenja ACS-a ili arterija vrata sa postojanjem suženja ACI-ja. Treba istaknuti kako postoji više razlika u postupku mjerenja veličine ovapnjenja i suženja arterjia u odnosu na istraživanje u ovoj disertaciji. Prvo, u ovom istraživanju je korištena CTA, dok su Woodcock i sur. koristili DSA tehniku snimanja za procjenu suženja (ACS-a), koja ne daje mogućnost slobodnog biranja ravnine u kojoj se vrši mjerenje promjera arterije. ACS više puta mijenja smjer kroz kosti na bazi lubanje i uz samo krilastu kost, gdje uz trup kosti ima vijugavi oblik - sifon. Zbog toga je moguće kako mjerenje nije obavljeno u idealnoj ravnini – okomito na tijek arterije. S druge strane, taj izbor metode snimanja je opravdan, jer je DSA desetljećima bila zlatni standard za mjerenje suženja arterija. Zatim, procjena veličine ovapnjenja je obavljena kvalitativno, prema tome koji dio površine ACS-a zauzimaju, dok su u ovoj disertaciji mjereni volumeni ovapnjenja (52). Rezultati mjerenja volumena bi trebali imati manju varijabilnost između različitih istraživača, odnosno veću ponovljivost te bi se rezultati mjerenja i njihova analiza trebale moći usporediti između više studija. S

druge strane, većina autora koja je koristila kvalitativno ocjenjivanje aterosklerotskih ovapnjenja ACI-ja ili ACS-ja je koristila različite načine ocjenjivanja, koji nisu jednostavno usporedivi, a moguće niti ponovljivi. Tako su kvalitativni i kvantitativni načini ocjenjivanja ovapnjenja ACS-a korišteni u više istraživanja (62,63,64). U članku koji je proizašao iz ove disertacije je pokazano kako ni jedna od spomenutih kvalitativnih načina ocjenjivanja ne opisuje ovapnjenja dovoljno precizno u usporedbi sa volumenom (83). S druge strane, upitna je klinička važnost same informacije volumena jer rezultati ovog istraživanja govore kako izostanak ovapnjenja ima jaku negativnu prediktivnu vrijednost, dok se volumen ovapnjenja nije pokazao kao pouzdan pokazatelj postojanja značajnog suženja, već tek može služiti kao indikacija postojanja bilo kojeg stupnja suženja.

Kao i svako istraživanje, tako i ovo ima svoja ograničenja. Prvo, na snimanja su upućeni samo oni bolesnici za koje je kliničar smatrao da im je snimanje potrebno zbog sumnje na moždani udar. Iako su kriteriji upućivanja bili dobro definirani, moguće je postojanje (prikrivene) pristranosti u odabiru bolesnika. Donekle se pristranošću može smatrati i sam odabir bolesnika u kojih se sumnja na moždani udar. Drugo, bolesnici koji su isključeni zbog tehnički razloga (nedostatni snimci, artefakti na snimcima, itd.) mogli su dati mjerenja koja bi dodatno mogli utjecati na rezultate. Ovi razlozi uglavnom su izvan naših utjecaja i očekivani su u svakom istraživanju. Bolesnici koji su nemirni obično bivaju snimani ponovo, kao i u slučaju artefakata na slikama zbog metalnih predmeta, nepogodne faze snimanja kod davanja kontrasta i tehničkih nesavršenosti pri snimanju. Za ove se bolesnike može pretpostaviti da ne utječu na rezultate, no jedini je način smanjivanja ovog utjecaja znatno povećavanje broja ispitanika. Treće, broj analiziranih bolesnika tek je umjereno velik i samim time nepodesan za donošenje zaključaka koji bi se odnosili na čitavu populaciju. Ipak, rezultati ove studije mogli bi se provjeriti u većoj studiji koja bi bolje prikazivala vrijednost ovapnjenja unutarnje karotidne arterije kao pokazatelja suženja ACI-ja u dijelu populacije koja ima znakove cerebrovaskularne bolesti. Postoji barem jedna studija (Dutch Stroke Study (DUST), Nizozemska) koja prati bolesnike s

moždanim udarom i unutar koje bi se moglo istražiti postojanje ovih rezultata na većem broju ispitanika.

Potencijalna vrijednost rezultata ove studije u kliničkoj praksi postoji, jer nam ukazuje kako se može skratiti dijagnostički postupak u bolesnika sa sumnjom na moždani udar. Rezultati upućuju da bi se u bolesnika bez ovapnjenja ACS-a moglo pretpostaviti da je vjerojatnost značajnog suženja ACI-ja mala. Zbog toga se može pretpostaviti da se u tih bolesnika može izostaviti CTA snimanje vrata i mozga. Time se može izbjeći izlaganje bolesnika znatnoj dozi zračenja i davanja kontrastnog sredstva (CTA). Druge promjene ACI-ja, kao što su disekcija ili tromboza, mogu se otkriti ultrazvučnim Doppler prikazom, koji je u našoj praksi uobičajen dio obrade ovih bolesnika.

Drugi dio istraživanja – utjecaj praga na izmjereni volumen ovapnjenja

U drugom smo dijelu istraživanja promatrali ukupni volumen ovapnjenja prikazan na CT i CTA snimcima mozga. Mjerenja volumena ovapnjenja na CT, odnosno CTA snimcima izvršena su na nizu različitih vrijednosti pragova. Da bi se izbjegle varijacije pri ponavljanju mjerenja s različitim pragovima, segmentacije su izvršene ručno na najnižim pragovima, te su volumeni na višim pragovima izračunati automatski, koristeći ručno označene (segmentirane) volumene. Niže vrijednosti praga korištene su u ranijim studijama za mjerenje ovapnjenja koronarnih arterija (84), te su motivirane činjenicom da krv na CT snimcima obično ima vrijednost od 50 do 60 HU, dok okolno tkivo ima niže vrijednosti, od -150 HU, pa sve do 40 HU. Stoga se može zaključiti da svi voxeli u arterijama koji imaju vrijednost veću od 60 HU predstavljaju ovapnjenja stijenke arterija. No, zbog prisutnih artefakata proizašlih iz snimanja i rekonstrukcije slika, takve se niske vrijednosti nisu pokazale upotrebljive. Znatno veći prag od 130 HU pokazao je najbolju ponovljivost mjerenja te se danas smatra

standardom za kvantifikaciju ovapnjenja ponajprije koronarnih arterija. Međutim, algoritmi rekonstrukcije slika posljednjih godina znatno napreduju (76, 80, 80, 81), pa se mijenjaju i debljine rekonstruiranih slojeva. Stoga se i nadalje istražuju pragovi koji bi dali najbolju ponovljivost mjerenja na najpodesnijim debljinama slojeva. Takve su optimalne vrijednosti znatno manje istraživane za kvantifikaciju ovapnjenja arterija glave i vrata, te danas ne postoji definirani standard, a većina istraživača prati vrijednosti definirane na koronarnim arterijama. Na CTA snimcima optimalne vrijednosti praga manje su istraživane i trenutačno ne postoji preporučena vrijednost. Kako bi vrijednosti mjerenja volumena ovapnjenja bile usporedive na CT i CTA snimcima, u ovom je istraživanju izvršena i analiza utjecaja ovisnosti visine praga na vrijednosti količine ovapnjenja mjerenih na CT i CTA snimcima.

Dobiveni su odlični koeficijenti korelacije (Spearmanov rho) za sve izmjerene volumene, na istraživanim vrijednostima pragova, na CT i CTA snimcima (tablica 5.14). Stoga možemo reći da se vrijednosti volumena ovapnjenja slično mijenjaju, bez obzira na odabir praga i vrste snimaka pri mjerenju. Ipak, poželjno bi bilo koristiti što niže vrijednosti praga, jer se pokazalo kako podizanjem praga jako opada i rezultat mjerenja volumena ovapnjenja (slika 5.4). Stoga, u budućnosti dolazi u obzir i korištenje nižih vrijednosti praga za segmentiranje ovapnjenja i njihovo mjerenje. Vrijednosti su također uspoređivane pomoću Bland-Altmanovih grafikona, gdje je prosjek razlika (bias) pokazao da smanjivanje praga ispod 130 HU jako povećava vrijednosti volumena ovapnjenja. Razlog vjerojatno leži u samoj CT tehnologiji, što je prethodno spomenuto u poglavlju 1.3.

Na pragu od 600 HU veći broj manjih ovapnjenja uopće se ne može izmjeriti, zbog čega je taj prag, odnosno vrijednosti izmjerenih volumena ovapnjenja na pragu od 600 HU su izostavljene iz ovog dijela istraživanja. Treba primijetiti da su prosjeci razlika između susjednih pragova u visini mediana volumena, što predstavlja značajnu promjenu rezultata.

Slični volumeni ovapnjenja dobivaju se na CT snimcima s pragom od 130 i CTA snimcima s pragom mjerenja od 400 HU. Razlike između ta dva mjerenja (na CT i CTA snimcima) daju slične razlike kao mjerenja na CT snimcima, ali uz promjenu praga sa 130 HU na 200 HU. Drugim riječima, porast gustoće krvi pri CTA snimanju utječe na vrijednost volumena ovapnjenja tako da umanjuje učinak povišena praga. Daljnje podizanje praga za mjerenje ovapnjenja smanjuje dobivene vrijednosti volumena ovapnjenja, slično kao i na CT snimcima. Razlog ove promjene izmjerenih ovapnjenja dobro je poznat radiolozima u svakodnevnoj praksi. Naime, poznato je kako rubni dijelovi tkiva nemaju oštre rubove uslijed artefakata CT tehnologije (engl. blooming artefact). Ovaj učinak također može biti prouzročen nehomogenom gustoćom ovapnjenja (kalcija) po rubu plaka.

Preniska vrijednost praga za segmentaciju ovapnjenja opet donosi slabije koeficijente korelacije za izmjerene volumene ovapnjenja, pa su tako najslabiji koeficijenti zabilježeni između praga od 90 HU (CT snimci) i 500HU (CTA snimci). Tako nizak prag za segmentaciju na CT-u daje veće volumene ovapnjenja, vjerojatno zbog toga što se u volumen ovapnjenja uključi i krv, kost ili druga tkiva u blizini arterije koja ima ateroklerotska ovapnjenja (slika 5.7). Iz tablice 5.14 može se primijetiti kako susjedni pragovi za CT daju slične korelacije, vjerojatno zbog toga što su rezultati mjerenja najmanje različiti (slike od 5.7 do 5.10). Osim toga, pri mjerenju možemo biti prisiljeni koristiti viši prag za segmentaciju, npr. uslijed kontrastom promijenjene gustoće krvi, što je slučaj sa CTA snimcima. U tom je slučaju volumen izmjeren na pragu od 400 HU vjerojatno sličan volumenu izmjerenom na pragu od 103 HU i time uporabljiv u daljnjem postupku s bolesnikom – što je i razlog zašto bi snimanje i mjerenje bilo učinjeno.

Sličnu promjenu izmjerenih vrijednosti aterosklerotskih ovapnjenja koronarnih arterija opisali su Mühlenbruch i sur. (85). U tom su istraživanju autori promatrali kako dodavanje kontrasta mijenja rezultate mjerenja (usporedba CT i CTA snimaka), in vivo, ali i in vitro. Prilikom mjerenja ovapnjenja korišteno je Agatstonovo ocjenjivanje

ovapnjenja, ali samo na dva praga (130 HU i 350 HU). Mühlenbruch i sur. su u in vitro dijelu istraživanja kontrolirali gustoće kontrastne otopine unutar umjetnih arterija, tako da je gustoća bila pri svakom snimanju ista, odnosno 250 HU. U našem i drugim objavljenim istraživanjima pokazalo se da gustoću arterijske krvi u ACI nije moguće lako predvidjeti, nego ona varira ovisno o načinu davanja kontrasta, ali se razlikuje među bolesnicima (53). Vjerojatno je to i razlog zašto dosad nije postignut konsenzus o preporučenoj vrijednost praga za segmentaciju ovapnjenja na CTA snimcima. Istraživači su koristiti više pragove za segmentaciju u odnosu na istraživanje koje su proveli Mühlenbruch i sur. jer je to uvjetovano višim vrijednostima gustoće krvi na CTA snimcima (53).

Kao što je vidljivo iz ranijih studija, odabir optimalne vrijednosti praga za mjerenje aterosklerotskih ovapnjenja nije jednostavan, te je veliki utjecaj tog izbora na kvantitativne rezultate mjerenja volumena vidljiv iz drugog dijela ovog istraživanja. Zbog različitih gustoća krvi u arterijama glave i vrata pri CTA među različitim bolesnicima, kao i na odabranoj snimci jednog bolesnika, potrebno je odabrati prag koji je dovoljno visok, a istodobno dovoljno nizak, da bi bio primjenjiv na sve snimke studije. Prenizak prag često uključuje šum, odnosno onemogućuje razlikovanje artefakata i malih ovapnjenja. Tako prenizak prag na CTA slikama otežava razlikovanje kontrastnim sredstvom označene krvi u lumenu arterije od ovapnjenja. S druge strane, previsok prag isključuje veći broj manjih ovapnjenja, koja čine značajan dio ukupnog volumena ovapnjenja u arterijama glave i vrata. Budući da su intrakranijalne arterije relativno malene, takva su mala ovapnjenja česta. Nadalje, iz ranijih studija poznato je da davanje kontrasta pri CTA u određenoj mjeri podiže dobivene vrijednosti volumena ovapnjenja (85). Bez obzira na taj efekt, rezultati ove studije pokazuju da su izmjerene vrijednosti volumena ovapnjenja manje pri visim pragovima, te na pragovima većim od 500 HU veći broj ovapnjenja postaje nemjerljiv.

Daljnja bi se istraživanja mogla usredotočiti na postupak odabira idealne vrijednosti praga za segmentaciju na CTA snimcima, pomoću kojeg bi se dobili volumeni što sličniji mjerenjima na CT snimcima pragom od 130 HU. Budući da je vrijednost gustoće krvi na CTA snimcima promjenjiva od bolesnika do bolesnika, te se mijenja i ovisno o promatranoj anatomskoj lokaciji, možemo pretpostaviti da će biti potrebno za svakog bolesnika mjeriti gustoću arterijske krvi. Vrijednost praga ovisila bi o gustoći u karotidnoj arteriji, npr. izvan glave (ACC, ACI) ili unutar glave (npr. ACS), dok bi lokalne vrijednosti mogle biti odabrane u blizini ovapnjenja, ali ne na slojevima u neposrednoj blizini ovapnjenja. Ovo bi moglo biti važno jer samo ovapnjenje može utjecati na rezultate tako što povisi gustoću krvi u svojoj okolici (engl. blooming artefact)

U ovom istraživanju nismo promatrali "tandemska" suženja ACI-ja i ACS-a. Budući da ovakva aterosklerozom izazvana suženja pogoršavaju prognozu bolesnika, uputno bi bilo u budućim studijama promatrati postoji li povezanost između postojanja ovapnjenja i –„tandemskih“ suženja karotidnih arterija. Također su u istraživanju provedenom u ovoj disertaciji ovapnjenja vertebralnih arterija ili bazilarne arterije bila rijetka, vidljiva u manje od 25% bolesnika i stoga nisu dalje analizirana, iako se ona mogu vidjeti na CT snimcima glave (i vrata) u bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima (59). Daljnja istraživanja mogla bi se usredotočiti na bolesnike koji imaju znakove cerebrovaskularne bolesti i moguće postojanje aterosklerotskih promjena vertebralnih i bazilarnih arterija i njihovu povezanost s prisutnosti ovapnjenja u dijelovima arterija koje se prikazuju rutinski na CT snimcima mozga.

U ovdje prikazanoj studiji sudjelovali su samo bolesnici sa znacima cerebrovaskularne bolesti, dok su u nekim od prethodno spomenutih istraživanja uključeni bolesnici koji nisu imali takve simptome (29, 30). Daljnja istraživanja mogla bi biti usredotočena na pronalaženje razlika u pojavnosti ovapnjenja i znakove cerebrovaskularne bolesti. Naime, nekoliko objavljenih studija pokazalo je povezanost ovapnjenja intrakranijalnih arterija i ishemijskih promjena mozga, zbog čega se može pretpostaviti da određena veza postoji (22-28). Također je spomenuto da postoje razlike u prosječnoj starosti bolesnika koji su sudjelovali u objavljenim istraživanjima, dok su bolesnici u ovoj

studiji, koji su imali ovapnjenja ACS-a, bili u prosjeku stariji. S druge strane u ovoj su studiji ovapnjenja ACS-a pronađena i u bolesnika koji su bili mlađi od 40 godina. U budućim bi se istraživanjima bolesnike moglo podijeliti u skupine prema dobi, znacima cerebrovaskularne bolesti, mjestu gdje se nalaze aterosklerotska ovapnjenja ili pak rizičnim faktorima. U ovoj studiji to nije bilo moguće jer nisu bili dostupni podaci o rizičnim faktorima za sve bolesnike, ali to bi mogao biti predmet sljedeće - perspektivne studije koja bi obuhvatila veći broj bolesnika i dalje pomogla utvrditi značaj aterosklerotskih ovapnjenja arterija koja se prikazuju na CT snimcima mozga.

Iako se danas u rutinskoj analizi uglavnom koristi poluatomatska kvantifikacija ovapnjenja arterija koja su sastavni dio mnogih komercijalnih paketa za analizu radioloških slika, potpuna automatska analiza još nije komercijalno dostupna. Znanstveni radovi opisuju algoritme za automatsko otkrivanje aterosklerotskih ovapnjenja, ali su uglavnom primjenjivi na koronarne arterije. Znatno manji interes usmjeren je na otkrivanje i mjerenja ovapnjenja karotidnih arterija u vratu i unutar glave. U ovom je istraživanju pokazano kako točno određivanje voxela koji pripadaju ovapnjenju u intrakranijalnim arterijama, te optimalan prag za tu identifikaciju nije jednostavno odrediti vizualno i ručno. Stoga bi algoritmi za automatsko mjerenje ovapnjenja, te lokalno određivanje praga vjerojatno bili od velike pomoći za daljnja istraživanja značaja tih ovapnjenja. Nadalje, automatska analiza omogućila bi istraživanja koja su trenutačno neizvediva ili vrlo teško izvediva. Oblik, anatomski odnosi i struktura ovapnjenja u koronarnim arterijama opisivani su kao rizici faktora za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Računalni algoritmi koji bi omogućavali takvu analizu bili bi preduvjet za daljnja istraživanja kliničke relevantnosti ovapnjenja arterija glave i vrata.

Rezultati prvog dijela istraživanja govore da mjerenje volumena ovapnjenja može biti iskorišteno u svrhu isključivanja postojanja suženja ACI-ja. U drugom dijelu istraživanja rezultati govore da mjerenja ovapnjenja ACS-a učinjena pragom od 130 HU za CT snimke daju slične rezultate mjerenjima pragom od 400 HU za CTA

snimke. Također, mijenjanje praga jednoliko utječe na izmjerene volumene ovapnjenja na CT snimcima, dok prag od 600 HU (i viši) neće dati rezultate za većinu ovapnjenja ACS-a, kako na CT tako i na CTA snimcima.

7. Zaključak

Dijagnostika suženja unutarnje karotidne arterije dio je dijagnostičke obrade bolesnika s rizikom ili znacima cerebrovaskularnih bolesti. Postojanje značajnog suženja unutarnje karotidne arterije na vratu (ACI) predstavlja neovisni rizični faktor za moždani udar. Suženje ACI-ja može se liječiti i tako umanjiti rizik od moždanog udar u budućnosti.

Pregled mozga CT-om danas je rutinski dio dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na moždani udar, dok se CTA, MR(A) i mjerenja perfuzije također sve više koriste. U ovoj se studiji ispitivala povezanost postojanja aterosklerotskih ovapnjenja u luku aorte, unutarnjim karotidnim arterijaama i intrakranijalnom dijelu (sifonu) unutarnjih karotidnih arterija.

Također je istraživano kako promjene praga za segmentiranje - određivanje i mjerenje volumena ovapnjenja utječu na volumen ovapnjenja, te kako kontrast na CTA snimcima utječe na rezultate mjerenja.

S obzirom na dobivene rezultate možemo zaključiti sljedeće:

- Volumeni ovapnjenja unutra luka aorte u blizini polazišta unutarnjih karotidnih arterija ili u intrakranijalnom dijelu unutarnjih karotidnih arterija ukazuju na postojanje suženja ACI-ja.
- Razina suženja ACI-ja ≥ 50% može se očekivati u slučajevima kada u bolesnika postoje ovapnjenja luka aorte. Ovapnjenja ACI-ja i ACS-a su slabi pokazatelji postojanja takva suženja ACI-ja.
- Prisutnost ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a nije dobar pokazatelj razine suženja ≥ 70% ACI-ja.
- Nepostojanje ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a ukazuje na vrlo veliku vjerojatnost odsutnosti bilo kojeg stupnja suženja (≥ 70%, ≥ 50%, 1 - 100%)

- Vrijednosti praga iznad od 600 HU i više isključiti će većinu ovapnjenja ACS-a i ACI-ja.
- Mjerenje volumena ovapnjenja na CTA snimcima pri pragu od 400 HU daje slične volumene ovapnjenja mjerenjem na CT snimcima uz pragove od 130 i 200 HU.

8. Sažetak

Broj riječi sažetka na hrvatskom: 341 od maks. 350

Uvod: Moždani udar jedna je od najčešćih indikacija za snimanje CT glave. Postojanje suženja proksimalnog dijela unutarnje karotidne arterije (ACI) predstavlja čimbenik rizika za moždani udar.

Cilj: Primarni je cilj ovog istraživanja bio istražiti može li volumen ovapnjenja arterija vrata i glave biti indikator postojanja suženja proksimalnog dijela ACI-ja. Sekundarni je cilj bio istražiti kako se mjerenje volumena ovapnjenja mijenja promjenom praga za segmentaciju ovapnjenja na CTA i CT snimcima.

Metode: Istraživanje obuhvaća 228 bolesnika, koji su uključeni u studiju slijedom od siječnja 2007. godine do kolovoza 2009. godine. Prvoj grupi od 174 bolesnika je snimljen CTA glave i vrata (prosječna dob 64±14 god., 39% žene). Suženje ACI-ja mjereno je sukladno NASCET studiji: nema suženja, postoji suženje, umjereno suženje (≥50%) i značajno suženje (≥70%). Volumen aterosklerotskih ovapnjenja mjeren je u: luku aorte, ACI i sifonu ACI (ACS). ROC analiza je izvršena kako bi se pronašao volumen ovapnjenja koji ukazuje na suženje ACI.

U drugoj grupi od 54 bolesnika mjeren je volumen ovapnjenja ACS (prosječna dob 60±10 godina, 59% žene). Korišteni su pragovi za segmentaciju od 90 HU (CT) i 400 HU (CTA). Volumen ovapnjenja izračunat je na većim pragovima (130, 200, 400, 500 i 600 HU za CT; 500 i 600 HU za CTA) korištenjem prvotno definiranih segmentacija. Zatim su izračunati koeficijenti korelacije te je učinjena analiza prema Blandu i Altmanu.

Rezultati: Volumeni ovapnjenja luka aorte, ACI-ja i ACS-a ukazuju na postojanje suženja, ali nisu dobri pokazatelji značajnog suženja ACI-ja. Izostanak ovapnjenja odličan je pokazatelj izostanka suženja ACI-ja, uz negativnu prediktivnu vrijednost od ≥0.95. Dobivena je korelaciju (Spearmanov rho) od 0.93 pri uobičajenom pragu od 130 HU (CT) i 400 HU (CTA). Najbolja korelacija je dobivena za pragove od 400 HU (CTA) i 500 HU (CTA), a najslabija između praga od 90 HU (CT) i praga od 500 HU

(CTA).

Zaključak: Nepostojanje ovapnjenja u luku aorte, ACI-ju i ACS-u ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za suženja ACI-ja. Ipak, postojanje ovapnjenja nije pouzdan pokazatelj značajna suženja ACI-ja.

Korelacija između volumena ovapnjenja prikazanih i izmjerenih na CT i CTA snimcima vrlo je dobra.

Ključne riječi: ateroskleroza, suženje karotidnih arterija, moždani udar, bodovanje kalcija

9. Summary

Aterosclerotic calcifications of head and neck arteries, and it relation to stenosis of internal carotid artery in patients with cerebrovascular disease symptoms

(Word count: 405 out of 450 max.)

Introduction: The stroke and TIA are common indications for head CT, or head and neck CT angiography (CTA). Presence of a stenosis at the proximal part of the internal carotid artery (ACI) is a risk factor for stroke.

Objectives: The primary objective of this study to investigate weather the volume of the calcifications in the arteries of the head and neck can be used as indicator of stenosis at proximal part of ACI. The secondary goal was to describe the effect of the defined threshold for calcification segmentation on calcium volume determined with CT and CTA.

Methods: This study included 228 consecutive patients suspected of stroke or TIA, from January 2007 until August 2009.

The patients in first group underwent CT and CTA of the head and neck (174 patients, age 64±14 years, 39% females). Proximal internal carotid artery stenosis (CAS) was measured according to NASCET study, and evaluated as not present (0%), present (1-100%), moderate (≥50%), and significant (≥70%). Atherosclerotic calcifications were quantified using calcium volume in aortic arch, ACI, and the intracranial carotid artery (ACS). ROC analysis was performed to identify calcium volume indicating CAS.

The patients in second group underwent CT and CTA of head, and had ACS calcium volume segmented using threshold of 90 HU on CT, and 400 HU on CTA images (age 60±10 years, 59% females). The calcium volumes were recalculated using higher threshold levels, namely (130, 200, 400, 500, 600 HU for CT; 500, 600 HU for CTA images) using initially created segmentation masks.

Results: Calcium volumes in the aortic arch, ACI, and ACS indicate a presence of any CAS, but are not a good indicator of the significant CAS. However, absence of calcium in the arteries is an excellent indicator of the absence of CAS, with NPV ≥0.95.

Correlation (Spearman's rho of 0.93) was found between calcium volumes as determined using commonly used threshold levels with CT and CTA images (130 and 140 HU, respectively). The best correlation was determined using thresholds of 400 HU and 500 HU with CTA. The worst correlation was calculated using 90 HU threshold (CT), and 500 HU threshold (CTA).

Conclusion: Absence of calcium in the aortic arch, ACI and ACS determined with CTA has high negative predictive value for carotid artery stenosis in patients with suspected stroke. However, it is not a reliable indicator of significant carotid artery stenosis.

Correlation between calcium volumes determined using CT and CTA is very good.

Key words: atherosclerosis, carotid artery stenosis, (cerebral) stroke, calcium scoring

10. Referencije

1. Miller A, Ćorić T. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb, Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju; 2012.

2. Grupa autora. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu. Zagreb, Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013.

3. World Health Organization. World health statistics 2012. Geneva, Švicarska: World Health Organization; 2012.

4. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva, Švicarska: World Health Organization; 2012.

5. Falk E. Why do plaques rupture? Circulation. 1992;86 Suppl 6:III30–42.

6. Herrick JB. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. JAMA J Am Med Assoc. 1983 7;250(13):1757–65.

7. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(7):1282–92.

8. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115–26.

9. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS i sur.

Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. Circulation. 2003;107(20):2571–6.

10. Hoff JA, Daviglus ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrukov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. Ann Epidemiol. 2003;13(3):163–9.

11. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. Radiology. 2003;228(3):826–33.

12. Jacobs PC, Prokop M, van der Graaf Y, Gondrie MJ, Janssen KJ, de Koning HJ i sur. Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. Atherosclerosis. 2010;209(2):455–62.

13. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. Am J Cardiol. 2000;86(5):495–8.

14. Stolzmann P, Donati OF, Scheffel H, Azemaj N, Baumueller S, Plass A i sur. Low-dose CT coronary angiography for the prediction of myocardial ischaemia. Eur Radiol. 2010;20(1):56–64.

15. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MMB, van der Kuip DAM, Hofman A, Oudkerk M i sur. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. Stroke J Cereb Circ. 2002;33(2):462–5.

16. Odink AE, van der Lugt A, Hofman A, Hunink MGM, Breteler MMB, Krestin GP i sur. Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study. J Hum Hypertens. 2010;24(2):86–92.

17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke J Cereb Circ. 1991;22(6):711–20.

18. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351(9113):1379–87.

19. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA J Am Med Assoc. 1995;273(18):1421–8.

20. De Donato G, Setacci C, Deloose K, Peeters P, Cremonesi A, Bosiers M. Long-term results of carotid artery stenting. J Vasc Surg. 2008;48(6):1431–1440; discussion 1440–1441.

21. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC i sur. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic

attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke J Cereb Circ. 2011;42(1):227–76.

22. Babiarz LS, Yousem DM, Wasserman BA, Wu C, Bilker W, Beauchamp NJ Jr. Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(5):872–7.

23. Babiarz LS, Yousem DM, Bilker W, Wasserman BA. Middle cerebral artery infarction: relationship of cavernous carotid artery calcification. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(6):1505–11.

24. Erbay S, Han R, Baccei S, Krakov W, Zou KH, Bhadelia R i sur. Intracranial carotid artery calcification on head CT and its association with ischemic changes on brain MRI in patients presenting with stroke-like symptoms: retrospective analysis. Neuroradiology. 2007;49(1):27–33.

25. De Weert TT, Cakir H, Rozie S, Cretier S, Meijering E, Dippel DWJ i sur. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(1):177–84.

26. Fanning NF, Walters TD, Fox AJ, Symons SP. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(2):378–83.

27. Saba L, Sanfilippo R, Pascalis L, Montisci R, Mallarini G. Carotid artery

abnormalities and leukoaraiosis in elderly patients: evaluation with MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(2):W63–70.

28. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR i sur. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. AJR Am J Roentgenol. 2006;186(2):547–52.

29. McKinney AM, Casey SO, Teksam M, Lucato LT, Smith M, Truwit CL i sur. Carotid bifurcation calcium and correlation with percent stenosis of the internal carotid artery on CT angiography. Neuroradiology. 2005;47(1):1–9.

30. Marquering HA, Majoie CBLM, Smagge L, Kurvers AG, Gratama van Andel HA, van den Berg R i sur. The relation of carotid calcium volume with carotid artery stenosis in symptomatic patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(7):1182–7.

31. Katano H, Yamada K. Analysis of calcium in carotid plaques with Agatston scores for appropriate selection of surgical intervention. Stroke J Cereb Circ. 2007;38(11):3040–4.

32. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet. 2003;362(9391):1211–24.

33. Bešenski N, Janković S, Buča A. Klinička neuroradiologija mozga. Klinička neuroradiologija mozga. 1.izd. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada; 2011

34. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E i sur. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for

healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke J Cereb Circ. 2009;40(6):2276–93.

35. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. Stroke J Cereb Circ. 2003;34(4):919–24.

36. Beauchamp NJ Jr, Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. Radiology. 1999;212(2):307–24.

37. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW i sur. Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;10(11):828-32.

38. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM i sur. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke J Cereb Circ. 2013;44(3):870–947.

39. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA J Am Med Assoc. 2000;284(22):2901–6.

40. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. Neurology. 2005;64(5):817–20.

41. Demarin Vlasta i sur. Moždani krvotok – klinički pristup. 1. izd. Zagreb, Hrvatska: Naprijed; 1994.

42. Rothwell PM, Pendlebury ST, Wardlaw J, Warlow CP. Critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. Stroke J Cereb Circ. 2000;31(6):1444–50.

43. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. BMJ. 1989;298(6666):75–80.

44. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2006;26 Suppl 1:S75–95.

45. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R i sur. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. Radiology. 2010;255(1):142–53.

46. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT i sur. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement

from the American Heart Association. Stroke J Cereb Circ. 2009;40(11):3646–78.

47. Arenillas JF, Alvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A i sur. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. Stroke J Cereb Circ. 2003;34(10):2463–8.

48. Bang CO, Park HK, Ahn MY, Shin HK, Hwang KY, Hong SY. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2001;11(4):294–9.

49. Jang I-K, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N i sur. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. Circulation. 2005;111(12):1551–5.

50. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T i sur. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. Eur Heart J. 2009;30(11):1348–55.

51. Fox AJ. How to measure carotid stenosis. Radiology. 1993;186(2):316–8.

52. Woodcock RJ Jr, Goldstein JH, Kallmes DF, Cloft HJ, Phillips CD. Angiographic correlation of CT calcification in the carotid siphon. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20(3):495–9.

53. De Monyé C, Cademartiri F, de Weert TT, Siepman DAM, Dippel DWJ, van Der Lugt A. Sixteen-detector row CT angiography of carotid arteries: comparison of different volumes of contrast material with and without a bolus chaser. Radiology. 2005;237(2):555–62.

54. Rehani M, Frush D. Tracking radiation exposure of patients. Lancet. 2010;376(9743):754–5.

55. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. Lancet. 1998;351(9113):1372–3.

56. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke J Cereb Circ. 1994;25(12):2435–9.

57. Waaijer A, Weber M, van Leeuwen MS, Kardux J, Veldhuis WB, Lo R i sur. Grading of carotid artery stenosis with multidetector-row CT angiography: visual estimation or caliper measurements? Eur Radiol. 2009;19(12):2809–18.

58. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15(4):827–32.

59. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis:

prospective population-based study. Brain J Neurol. 2009;132(Pt 4):982–8.

60. Detrano RC, Anderson M, Nelson J, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M i sur. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility--MESA study. Radiology. 2005;236(2):477–84.

61. Rutten A, Isgum I, Prokop M. Coronary calcification: effect of small variation of scan starting position on Agatston, volume, and mass scores. Radiology. 2008;246(1):90–8.

62. Hong NR, Seo HS, Lee YH, Kim JH, Seol HY, Lee NJ i sur. The correlation between carotid siphon calcification and lacunar infarction. Neuroradiology. 2011;53(9):643–9.

63. Kassab MY, Gupta R, Majid A, Farooq MU, Giles BP, Johnson MD i sur. Extent of intra-arterial calcification on head CT is predictive of the degree of intracranial atherosclerosis on digital subtraction angiography. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2009;28(1):45–8.

64. Ahn SS, Nam HS, Heo JH, Kim YD, Lee S-K, Han K i sur. Quantification of intracranial internal carotid artery calcification on brain unenhanced CT: evaluation of its feasibility and assessment of the reliability of visual grading scales. Eur Radiol. 2013;23(1):20–7.

65. Isgum I, Rutten A, Prokop M, van Ginneken B. Detection of coronary calcifications from computed tomography scans for automated risk assessment of coronary

artery disease. Med Phys. 2007;34(4):1450–61.

66. Isgum I, Rutten A, Prokop M, Staring M, Klein S, Pluim JPW i sur. Automated aortic calcium scoring on low-dose chest computed tomography. Med Phys. 2010;37(2):714–23.

67. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;1(8476):307–10.

68. Altman D, Bland J. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. The Statistician. 1983;(32):307–17.

69. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res. 1999;8(2):135–60.

70. Hanneman SK. Design, analysis, and interpretation of method-comparison studies. AACN Adv Crit Care. 2008;19(2):223–34.

71. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159–74.

72. Al-Mutairy A, Soliman A, Melhem ER, Hurst R, Krejza J, Al-Okaili R. Carotid calcium scoring may correlate in males with the traditional Framingham epidemiologic risk variables for stroke. Surg Neurol. 2009;71(2):197–200; discussion 201.

73. Fairhead JF, Rothwell PM. Underinvestigation and undertreatment of carotid

disease in elderly patients with transient ischaemic attack and stroke: comparative population based study. BMJ. 2006;333(7567):525–7.

74. Vuletić V, Dikanović M, Lezaić Z, Sapina L, Kadojić D. Are we ready for intravenous thrombolysis in acute stroke treatment in our region? Acta Clin Croat. 2011;50(2):145–8.

75. Nelson RC, Feuerlein S, Boll DT. New iterative reconstruction techniques for cardiovascular computed tomography: how do they work, and what are the advantages and disadvantages? J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011;5(5):286–92.

76. Niesten JM, van der Schaaf IC, Riordan AJ, de Jong HWAM, Horsch AD, Eijspaart D i sur. Radiation dose reduction in cerebral CT perfusion imaging using iterative reconstruction. Eur Radiol. 2014;24(2):484–93.

77. Vardhanabhuti V, Ilyas S, Gutteridge C, Freeman SJ, Roobottom CA. Comparison of image quality between filtered back-projection and the adaptive statistical and novel model-based iterative reconstruction techniques in abdominal CT for renal calculi. Insights Imaging. 2013;4(5):661–9.

78. Willemink MJ, Takx RAP, de Jong PA, Budde RPJ, Bleys RLAW, Das M i sur. The impact of CT radiation dose reduction and iterative reconstruction algorithms from four different vendors on coronary calcium scoring. Eur Radiol. 2014;24(9):2201–12.

79. Willemink MJ, de Jong PA. Pediatric Chest Computed Tomography at a Radiation Dose Approaching a Chest Radiograph. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(5):626–7.

80. Willemink MJ, de Jong PA, Leiner T, de Heer LM, Nievelstein RAJ, Budde RPJ i sur. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles. Eur Radiol. 2013;23(6):1623–31.

81. Willemink MJ, Leiner T, de Jong PA, de Heer LM, Nievelstein RAJ, Schilham AMR i sur. Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2: initial results in dose reduction and image quality. Eur Radiol. 2013;23(6):1632–42.

82. Willemink MJ, Schilham AMR, Leiner T, Mali WPTM, de Jong PA, Budde RPJ. Iterative reconstruction does not substantially delay CT imaging in an emergency setting. Insights Imaging. 2013;4(3):391–7.

83. Gotovac N, Išgum I, Viergever MA, Biessels GJ, Fajdić J, Velthuis BK i sur. Calcium at the carotid siphon as an indicator of internal carotid artery stenosis. Eur Radiol. 2013;23(6):1478–86.

84. Carr JJ, Crouse JR, Goff DC, D'Agostino RB, Peterson NP, Burke GL. Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(4):915–21.

85. Mühlenbruch G, Wildberger JE, Koos R, Das M, Flohr TG, Niethammer M i sur. Coronary calcium scoring using 16-row multislice computed tomography:

nonenhanced versus contrast-enhanced studies in vitro and in vivo. Invest Radiol. 2005;40(3):148–54.

11. Životopis

Nikola Gotovac

Adresa:
Ivana Šveara 6,
Požega 34000 - HR

Telefon: ++385-95-903-9749
e-mail: nikolagotovac@net.hr

Rođen sam 2. studenog 1973. u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu (XV. gimnazija). Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1992. godine, koji sam završio položivši završni ispit u siječnju 1999. godine.

Nakon fakulteta sam 1999. godine primljen na pripravnički staž u Općoj županijskoj bolnici u Požegi. U travnju 2000. godine sam položio državni ispit i stekao licencu za samostalni rad.

Specijalizaciju iz radiologije sam započeo u svibnju 2001, nakon služenja vojne obveze. Istu sam nastavio na Kliničkoj bolnici “Sestre milosrdnice” u Zagrebu i uspješno završio u lipnju 2005. pod mentorstvom prof. dr. sc. M Marotti dr. med. i K. Milinković, dr.med.

Od 2003. do 2006. sam obavljao dužnost predsjednika Sekcije mladih radiologa Hrvatske, koji djeluju u sklopu Hrvatskog društva radiologa i član je Društva mladih radiologa Europe (International radiology trainees forum).

Urednik sam i izdavač hrvatskog prijevoda knjige “Pomoć u radiološkoj diferencijalnoj dijagnostici”, S. Chapman i R. Nakielny koju sam izdao u vlastitoj nakladi 2005. godine. Također sam autor i koautor nekoliko članaka, postera i predavanja na

međunarodnim kongresima i simpozijima (popis u prilogu).

Uz specijalizaciju sam završio tečaj "Ultrazvučna dijagnostika u dječjoj dobi" (voditelj doc.dr. G. Roić, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, listopad 2004.) i tečaj "Ultrazvuk muskuloskeletalnog sustava" (voditelj mr.sc. D. Miklić, dr. med. i M. Eršek, dr. med., Klinika za traumatologiju, veljača 2004). Nakon specijalizacije sam pohađao tečaj o naprednim tehnikama korištenja CT-a u hitnim stanjima (travanj 2008, voditelj prof. Dr. sc. M. Bondhorf, Klinička bolnica Augsburg, Njemačka).

Od 2005. do 2009. godine sam vršio dužnost predjsednika Županijske lige protiv raka Požeško-slavonske županije, dok sam od studenog 2013. godine tajnik iste.

U studenom 2011. godine održao sam predavanje "Izvori zračenja u svakodnevnom životu" u Organizaciji Županijske lige protiv raka u Požegi. U prosincu 2011. godine održao sam stručno predavanje "Indikacije za MR" na poziv Hrvatskog liječničkog zbora Nova Gradiška, u Općoj bolnici u Novoj Gradišci.

Radim kao radiolog na Odjelu za radiologiju u Općoj županijskoj bolnici u Požegi. U znanstvenom radu surađujem s Images Sciences Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Nizozemska. Posjedujem aktivno znanje engleskog jezika i razumijem njemački.

Objavljeni znanstveni radovi:

1. Štambuk N, Gotovac N, Martinis M, Ćurković T, Biđin Z, DellaMarina A, Pokrić B. Simple three-step method for the analysis and design of repetitive and bioactive protein motifs. Advances in Systems, Signals, Control and Computers, vol. 2. Bajić, V.B. IAAMSAD, South African branch of the Academy of Nonlinear Sci. Durban, 1998:310-312
2. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. Nucleotide coding of amino acid polarity and protein structure. Acta Universitatis Debreceniensis de Ludovico Kossuth Nominatae, Seria Physica et Chimica, 2002; 171-188.
3. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac, N. Binary Coding, mRNA information and protein structure. Journal of Computing and Information Technology, 2004; 2; 73-81
4. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac, N. Binary Coding, mRNA information and protein structure, Journal of Computing and Information Technology, 2004; 2; 73-81
5. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac, N. Symbolic coding of amino acid and nucleotide properties, Journal of Biological Systems, 2004; 45-64
6. Konjevoda P, Štambuk N, Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Gotovac N, Ježek D, Vikić-Topić D, Votava-Raić A. Effects of alpha-MSH on experimentally induced mucosal injury of rat gastrointestinal system, Periodicum Biologorum, 2004;106:355-9
7. Marjan D, Rumboldt Z, Gotovac N, Sajko T. CT findings in patient with head inyurj from captive bolt gun. (editorial) AJR 2004;182:827-828.
8. Tjesić-Drinković D, Stambuk N, Tjesić-Drinković D, Konjevoda P, Gotovac N, Curković T, Votava-Raić A. Met-enkephalin effects on histamine-induced bronchoconstriction in guinea pigs. Coll Antropol. 2005;29(2):689-92.Z

9. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Kristek J, Horvat V, Kaufmann M. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. Onkologie. 2007 Mar;30(3):113-8.

10. Crnković T, Matijasević B, Gotovac N, Kolundzić R, Matoković D. Posterior horn cyst of the medial meniscus. Lijec Vjesn. 2007;129(10-11):333-5.

11. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Fassbender WJ. Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: a review. Adv Med Sci. 2008;53(2):167-71.

12. Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z, Fassbender WJ. Influence of stress related to war on biological and morphological characteristics of breast cancer in a defined population. Adv Med Sci. 2009;54(2):283-8.

13. Fajdic J, Gotovac N, Glavic Z, Hrgovic Z, Jonat W, Christian S. Microdochetcomy in the management of pathologic nipple discharge. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(4):851-4.

14. Matoković D, Haspl M, Smilović J, Gotovac N. Osteochondral fracture of the patella after acute dislocation. Lijec Vjesn. 2011;133(5-6):187-9.

15. Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z. Fournier Gangrene: Our Approach and Patients, Urol Int. 2011.

16. Matokovic D, Haspl M, Drkulec V, Gotovac N, Cesarik M. Arthroscopic decompression of suprapatellar cyst: case report. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(11):2325-8. doi: 10.1007/s00167-012-1883-z.

17. Fajdić J, Durović D, Gotovac N, Gugić D, Stastny T, Slisurić F. Ileus caused by metastasis of cutaneous malignant melanoma: case report Acta Med Croatica. 2011;65(3):279-83.

18. Crnković T, Bilić R, Trkulja V, Cesarik M, Gotovac N, Kolundžić R. The effect of epineurotomy on the median nerve volume after the carpal tunnel release: a prospective randomised double-blind controlled trial. Int Orthop. 2012 ; 36(9):1885-92. doi: 10.1007/s00264-012-1565-y.

19. Gotovac N, Išgum I, Viergever MA, Biessels GJ, Fajdić J, Velthuis BK, Prokop M. Calcium at the carotid siphon as an indicator of internal carotid artery stenosis. Eur Radiol. 2013;23(6):1478-86. doi: 10.1007/s00330-012-2766-x.
20. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. Acta Inform Med. 2013;21(1):16-9. doi: 10.5455/AIM.2013.21.16-19.
21. Ugljen R, Blazeković R, Sego K, Dulić G, Leksan I, Gotovac N. First quadricuspid aortic valve to be reported in Croatia. Coll Antropol. 2013;37(1):285-7.
22. Kolundzic Z, Klaric AS, Krip M, Gotovac N, Banozic L, Vodanovic D. Language Recovery After Acute Intracerebral Hematoma in Temporoparietal Region. J Child Neurol. 2014.

Sažetci u zbornicima skupova s međunarodnom recenzijom:

1. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. Analysis of primary gene and protein sequences by means of SCAN software. MATH/CHEM/COMP/2001, str. 101.
2. Gotovac N, Cubela I, Milinkovic K, Uvalic A. 3D reconstructions and modelling with conventional CT, Croatian Slovenian Hungarian Radiological Symposium 2001. str. 4.
3. Gotovac N. Open source software programs for DICOM and other image formats in radiology, Slovenian Croatian Hungarian Radiological Symposium 2002. atr. 12.
4. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N, Pokrić B, Prediction of protein folding types from the primary nucleotide sequences. Book of Abstracts MATH/CHEM/COMP 2002, atr.77.
5. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. Binary coding of the secondary protein structure. Booklet of Abstracts of ICTCP-IV International Society for Theoretical Chemical Physics, 2002, str. 89.
6. Konjevoda P, Štambuk N, Gotovac N, New expert system for the prediction of protein folding types. International Society for Theoretical Chemical Physics, 2002, str. 140.
7. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. New binary algorithm for the prediction of protein folding types, Book of Abstracts MATH/CHEM/COMP 2004, 2004. str. 78-78.
8. Gotovac N, Herman D, Hat J, Viznar B, A case of unusual prolactinoma. 6th Hungarian-Croatian-Slovenian Radiological Symposium, 2004. str. 21
9. Papeš Z, Papeš, V, Bengez D, Konjevoda P, Rešetar Z, Gotovac N, Večerina VS, Ibrahimpašić T. An experimental Web-based collaboration and semantic knowledge management approach in hospital environment, CARNet, The sixth CARNet Users Conference CUC 2004

10. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. Symbolic coding of amino acid and nucleotide properties**,** International Conference on Bioinformatics and its Applications (ICBA) 2004.

11. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N, Pokrić B, Molecular recognition of the complementary peptide structures, Book of Abstracts MATH/CHEM/COMP 2005. str. 71.

12. Gotovac N, Fajdic J, Gotovac M, Glavic Z. Emergency MRI, Croatian Hungarian Slovenian radiological symposium, 2007.

13. Gotovac N, Andric Z. Nepošitvanje algoritma i posljedice, Simpozij infektologa s međunarodnim sudjelovanjem, Požega, 2009.

Radovi u zbornicima skupova:

1. Drkulec V, Tomic Rajic M, Gotovac N. Including children with asthma in sport activities. Proceedings of XXVII FIMS world congress of sports medicine, 2002. 197.
2. Štambuk N, Konjevoda P, Gotovac N. Binary coding, mRNA information and protein structure. Proceedings of the 26th International Conference on Information Technology Interfaces, 2004.

Radovi na skupovima s međunarodnom recenzijom:

1. R. Klaric-Custovic, N. Gotovac, I. Krolo, M. Marotti, N. Babic, Detection and occurance of retained surgical textilomas, European Congress of Radiology, elektronski poster, 2005.
2. N. Gotovac, I. Isgum, B.K. Velthuis, M.A. Viergever, J. Fajdic, M. Prokop, Feasibility of calcium scoring of intracranial arteries as a measure of arteriosclerosis in stroke patients, European Congress of Radiology, elektronski poster, 2011.
3. N. Gotovac, I. Isgum, B.K. Velthuis, M.A. Viergever, J. Fajdic, M. Prokop, Positive calcium scores in the carotid arteries indicate carotid bifurcation stenosis, European Congress of Radiology, elektronski poster, 2011.
4. M. Kolarić, D. Dokozić, R. Rališ, N. Gotovac, Feasibility of MR-HSG using low-field open MR. European Congress of Radiology, 2014. doi 10.1594/ecr2014/C-0933