Comments and Opinions

Identifying Which Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis Could Benefit From Intervention

Kosmas I. Paraskevas, MD; J. David Spence, MD, FRCPC; Frank J. Veith, MD; Andrew N. Nicolaides, MD, FRCS, PhD (Hon)

Carotid guidelines recommend carotid endarterectomy (CEA) for patients with 60% to 99% asymptomatic carotid stenosis (ACS) provided the perioperative stroke/death rates are <3%.1,2 Several reports have noted that the average annual risk of ipsilateral/any territory stroke among patients with asymptomatic moderate to severe internal carotid artery stenosis receiving medical therapy (MT) alone has now fallen to ≈1%.3-5 The decreased incidence of stroke has been attributed to modern MT and has made opinion leaders demand a revision of management strategies6 by either refraining from CEA6 or by identifying high-risk patients.7 Such high-risk patients should be offered prophylactic CEA in addition to MT to reduce the risk of a future stroke. It is therefore essential to develop methods to identify these ACS patients at high enough risk to warrant prophylactic intervention.

Several methods have been proposed for the identification of ACS patients at high risk for future stroke (Table).6,8-22 namely: (1) the detection of microemboli by transcranial Doppler (TCD), (2) identification of the unstable carotid plaque using ultrasound, (3) reduced cerebral blood flow reserve, (4) intra-plaque hemorrhage using magnetic resonance imaging (MRI) scans, (5) silent embolic infarcts on brain computed tomography (CT) or MRI, and (6) progression in the severity of ACS. A discussion of the involved mechanisms and the predictive value of each of these methods is presented.

Microemboli Detection on TCD

The predictive value of microemboli detection on TCD for the identification of ACS patients at high risk for stroke has been validated by 2 independent studies and is further supported by a meta-analysis.6,8-10,23 A small prospective, observational, cohort study failed to verify the association between TCD-detected emboli and higher stroke risk for ACS patients.24 A possible reason is that this study accepted 1 microembolus as positive although the test was repeated at 6 monthly intervals.24 Evidence suggests that ≥2 embolic signals detected in a recording lasting 1 hour improve the accuracy of the method.25-26 The detection of ≥2 embolic signals in a single 1-hour recording suggests a high-risk, unstable asymptomatic plaque or a plaque with a thrombus on its surface.26 In the most recent meta-analysis,10 microembolic signals were detected in 195 (17%) of a total of 1144 patients. At the end of the follow-up, this high-risk group with an average annual stroke risk of 8% contained 17 (57%) of the 30 strokes that occurred during follow-up. This means that TCD recording once for 1 hour may not be enough or many plaques may rupture and produce strokes without prior microemboli. It may be argued that TCD equipment or expertise may not be available in many hospitals. However, the cost of TCD equipment is low (approximately the cost of 3 CEAs), and training and certification for TCD embolus detection is not onerous. In view of the increasing use of TCD for neurovascular disorders,27,28 it could be argued that TCD embolus detection should be performed in all centers that perform CEA for ACS.

Identification of the Unstable Carotid Plaque Using Ultrasound

Recent reports from the largest prospective study on ACS patients undergoing medical intervention alone, the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACRSRS) study,11,20,29 demonstrated clearly that not all ACS patients carry the same stroke risk. In ACRSRS, 1121 patients with 50% to 99% ACS received MT and were followed up for 6 to 96 months (mean, 48 months).

As shown in ACRSRS,11,20,29 severity of stenosis, a history of contralateral transient ischemic attack (TIA) episodes and a number of plaque texture features at baseline could stratify patients into groups of varying annual stroke rate from <1% to >10%. In addition, the presence of a juxtaluminal black area of >8 mm2 in a plaque (indicating a thrombus or a thin or absent fibrous cap) identified a group of 245 patients (21% of the cohort) that had an average annual stroke rate of 4.1% and contained 42 (86%) of the strokes that occurred during follow-up.11 These results clearly show that not all ACS patients are...
### Table. Suggested Predictors of the Development of Stroke/Transient Ischemic Attack in Asymptomatic Carotid Patients

<table>
<thead>
<tr>
<th>Study</th>
<th>Study Outcome</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Microemboli detection on TCD</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Spence et al</td>
<td>Patients with microemboli at baseline (n=32) were more likely to have a stroke during the first year of follow-up (15.6% [95% CI, 4.1–79] vs 1% [95% CI, 1.01–1.36]; P=0.0001)</td>
</tr>
<tr>
<td>Spence et al</td>
<td>In the first year, a stroke was recorded in 3 of 37 patients with vs 5 of 431 patients without microemboli (10.3% vs 1.4%, respectively; P=0.02). In the second year, a stroke was recorded in 5 of 37 patients with vs 5 of 431 without microemboli (18.5% vs 1.8%, respectively; P=0.001)</td>
</tr>
<tr>
<td>Markus et al</td>
<td>Patients with embolic signals on TCD had a &gt;2.5-fold higher 2-year stroke and TIA risk compared with patients without (HR, 2.54; 95% CI, 1.20–5.36; P=0.015) For ipsilateral stroke alone, the HR was 5.57 (95% CI, 1.61–19.32; P=0.007) The absolute ipsilateral stroke or TIA annual risk was 7.13% in patients with and 3.04% in patients without embolic signal</td>
</tr>
<tr>
<td>Topakian et al</td>
<td>Plaque echolucency (164 carotid plaques; 37.7%) was associated with an increased risk of ipsilateral stroke (HR, 6.43; 95% CI, 1.36–30.44; P=0.019) Plaque echolucency in combination with TCD emboli was associated with a &gt;10-fold higher ipsilateral stroke risk (HR, 10.61; 95% CI, 2.98–37.82; P=0.0003)</td>
</tr>
<tr>
<td>Identification of unstable carotid plaques using ultrasound</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Kakkos et al</td>
<td>The mean annual stroke rate was 0.4% in 706 patients with a JBA &lt;4 mm², 1.4% in 171 patients with a JBA 4–8 mm², 3.2% in 46 patients with a JBA 8–10 mm², and 5% in 198 patients with a JBA &gt;10 mm² (P=0.001) Of the 59 ipsilateral ischemic strokes, 42 (71%) occurred in the 244 patients (22% of the cohort) who had a JBA ≥8 mm²</td>
</tr>
<tr>
<td>Reduced cerebral blood flow reserve</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Gupta et al</td>
<td>A positive relationship was observed between baseline cerebrovascular reserve impairment and increased risk of stroke/TIA (summarized random effects OR, 3.96; 95% CI, 2.60–6.04)</td>
</tr>
<tr>
<td>Intraplaque hemorrhage using MRI</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Singh et al</td>
<td>Of the 98 carotid arteries included, 36 had MRI-depicted intraplaque hemorrhage (36.6%) MRI-depicted intraplaque hemorrhage was associated with a &gt;3.5-fold higher risk of cerebrovascular events (HR, 3.59; 95% CI, 2.48–4.71; P=0.001)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hellings et al</td>
<td>Patients with intraplaque hemorrhage had a &gt;2-fold higher risk for the occurrence of stroke compared with patients without intraplaque hemorrhage (50 of 591 vs 9 of 227 or 8.4% vs 3.9%, respectively; HR, 2.1; 95% CI, 1.1–4.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>van Lammeren et al</td>
<td>The carotid plaques from ACS patients (n=182) had less frequently intraplaque hemorrhage (21 of 182 vs 25 of 82 or 11.5% vs 30.5%, respectively; P=0.005) compared with patients with ipsilateral events &gt;6 mo before CEA (n=82)</td>
</tr>
<tr>
<td>Qiao et al</td>
<td>The occurrence of cerebrovascular ischemic events was associated with the presence of intraplaque hemorrhage (OR, 10.18; 95% CI, 1.42–72.21; P=0.02)</td>
</tr>
<tr>
<td>Silent embolic infarcts on brain CT or MRI</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Kakkos et al</td>
<td>In 462 patients with 60% to 99% ACS, the annual stroke rate was 3.6% vs 1.0% when embolic signals were present vs absent, respectively (HR, 3.0; 95% CI, 1.46–6.29; P=0.002) In the subgroup of 216 patients with 60% to 79% ACS, the annual TIA and stroke rate was 4.4% vs 1.3% when embolic signals were present vs absent, respectively (P=0.005)</td>
</tr>
<tr>
<td>Miwa et al</td>
<td>During an average follow-up of 4.1±2.0 y (range, 1–105 mo), the presence of SCI was associated with a &gt;8.5-fold higher risk for the development of stroke/TIA after adjustment for carotid IMT (HR, 8.56; 95% CI, 1.72–42.55; P=0.003)</td>
</tr>
<tr>
<td>Progression in the severity of ACS</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Balestrini et al</td>
<td>Progression of ACS was detected in 129 patients (24.7%). Of these, 35 patients (27.1%) had an ipsilateral stroke and 22 (17.0%) had a TIA Progression of ACS was strongly associated with the risk of ipsilateral stroke (HR, 31.97; 95% CI, 9.83–103.91; P&lt;0.001)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kakkos et al</td>
<td>The 8-year cumulative ipsilateral cerebral ischemic stroke rate was 0% in patients with regression, 9% of the stenosis was unchanged, and 16% if there was progression (relative risk in patients with progression, 1.92; 95% CI, 1.14–3.25; P=0.05)</td>
</tr>
<tr>
<td>Conrad et al</td>
<td>Plaque progression occurred in 262 arteries and 36 (13.7%) of these developed symptoms The symptomatic conversion rate in patients with plaque progression was almost twice that of those without plaque progression (13.7% vs 8.5%; P=0.02)</td>
</tr>
<tr>
<td>Plaque ulceration on 3D ultrasound</td>
<td><strong>Study Outcome</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Madani et al</td>
<td>Patients with &gt;3 ulcers had a 2-year stroke risk of 18.2% vs 1.7% in patients with &lt;3 ulcers</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Notes:** 3D indicates 3-dimensional; ACS, asymptomatic carotid stenosis; CEA, carotid endarterectomy; CI, confidence interval; CT, computed tomography; HR, hazard ratio; IMT, intima-media thickness; JBA, juxtaluminal black area; MRI, magnetic resonance imaging; OR, odds ratio; SCI, silent cerebral infarction; TCD, transcranial Doppler; and TIA, transient ischemic attack.
the same. It therefore seems inappropriate to offer all asymptomatic individuals the same treatment. Furthermore, these results provide proof that multiple risk stratification parameters (4 independent predictors: baseline degree of stenosis, history of contralateral stroke or TIA, size of black juxtaluminal plaque area ≥ 8 mm² without a visible echogenic cap, and the presence of discrete white areas in a hypoechoic plaque) are better than single parameters for stroke risk stratification.¹¹

A limitation of this technique is that ultrasonographers require special training in equipment settings and image capture during duplex scanning and in image analysis using commercially available software (info@lifeqmedical.com) on a laptop. In the ACSRS study,¹¹ a 1-day course was adequate for each ultrasonographer from the 80 centers participating. Besides training, there are the issues of cost and also if these analyses could be readily and reliably performed in the community setting.

**Reduced Cerebral Blood Flow Reserve**
Several studies have demonstrated that impairment in cerebral blood flow reserve is associated with the development of stroke in ACS patients.¹⁰⁻¹³ With increasing degree of carotid stenosis and an incomplete circle of Willis or contralateral occlusion, cerebral perfusion pressure is reduced. As a result of cerebrovascular autoregulation, cerebral arterioles dilate maximally to maintain a constant cerebral blood flow. However, when the arterioles are maximally dilated, further reduction in cerebral perfusion pressure (such as may occur during a hypotensive episode) is associated with a reduction in perfusion that may result in TIA or stroke.

Four studies have investigated the cerebrovascular reserve using TCD velocity measurements in response to acetazolamide or breathing 5% CO₂ in asymptomatic patients with severe stenosis or occlusion.¹⁰⁻¹¹ Average follow-up was 24 months. Raw data are not available in 1.¹⁵ Impaired cerebrovascular reserve was present in 183 (75%) of the 244 included in the remaining three studies.¹⁰⁻¹² This high-risk group had an average annual stroke rate of 3.5% contained 9 (24%) of the 38 strokes that occurred during follow-up.¹⁷ This means that 76% of the plaques that produce a stroke will be missed probably because many plaques rupture without giving off emboli that produce silent infarcts. This report,¹⁷ as well as an independent study,¹⁸ seem to support that ACS patients found to have prior infarcts should be referred for intervention.

Another factor to be considered is that brain CT scans are not sensitive in demonstrating small embolic infarcts. It is well known that brain CT scans may miss ≤50% of small infarcts shown on brain MRI scans. Future longitudinal studies need to investigate the value of silent infarcts using MRI.

**Silent Embolic Infarcts on Brain CT or MRI**
Earlier studies demonstrated that the presence of silent embolic infarcts on brain CT or MRI scans is associated with an increased risk of stroke in the general population.³⁴⁻³⁵ The prevalence of silent infarcts on brain CT scans in asymptomatic patients having CEA was 14% and 18% in 2 studies.³⁶⁻³⁷ The ability of such infarcts to predict the risk of future strokes was tested in the ACSRS study.¹⁷ Embolic infarcts were present in 61 (9.6%) of 633 patients with 60% to 99% stenosis in relation to the normal distal internal carotid. This high-risk group which had an average annual stroke rate of 3.5% contained 9 (24%) of the 38 strokes that occurred during follow-up.¹⁷ This means that 76% of the plaques that produce a stroke will be missed probably because many plaques rupture without giving off emboli that produce silent infarcts. This report,¹⁷ as well as an independent study,¹⁸ seem to support that ACS patients found to have prior infarcts should be referred for intervention.

**Progression in the Severity of ACS**
Several natural history studies in medically managed patients with ACS have investigated the association between stenosis progression and risk of ipsilateral cerebrovascular events.³⁸⁻⁴⁰ Most authors have concluded that progression to >80% stenosis in relation to the diameter of the distal internal carotid was associated with an increased risk of cerebrovascular events. However, these studies did not determine whether progression itself is a risk factor that is independent of the degree of stenosis and have not answered the question whether different degrees of stenosis are associated with different rates of progression.

In a recently published series involving 900 carotid arteries (794 patients) with 50% to 69% ACS, plaque progression occurred in 262 (29.1%) arteries during a mean follow-up of 3.6 years.²¹ This high-risk group (average annual stroke rate, 2.1%) contained 20 (38%) of the 52 strokes that occurred during follow-up (absolute values calculated from percentages given in the article). In the absence of progression the average annual stroke rate was 1.4%.²¹

In a second study involving 523 patients with 50% to 69% ACS, plaque progression occurred in 129 (24.7%) arteries during a mean follow-up of 3.5 years.²⁹ This high-risk group (average annual stroke rate, 7.7%) contained 35 (92%) of the
38 strokes that occurred during follow-up. In the absence of progression the average annual stroke rate was 0.4%.19

In the most recently published study (ACRS) involving 1121 patients with 50% to 99% ACS in relation to the bulb, plaque regression occurred in 43 (3.8%), no change in stenosis in 856 (76.4%), and progression in 222 (19.8%) arteries during a mean follow-up of 4.0 years.20 This high-risk group (average annual stroke rate, 2.0%) contained 19 (32%) of the 59 strokes that occurred during follow-up. In the absence of progression the average annual stroke rate was 1.12%, whereas it was 0% in the presence of regression.20 For patients with 80% to 99% baseline stenosis (70%–99% in relation to the distal internal carotid), the average annual ipsilateral ischemic stroke rate was 1.7% in the absence and 3.1% in the presence of progression.20 In addition, this study demonstrated that the incidence of plaque progression is inversely proportional to the severity of baseline stenosis and that both baseline stenosis and progression were independent predictors of stroke risk.20

These data argue for continued screening and treatment by CEA of patients with progressive ACS even if they remain asymptomatic.

Combination of Methods

The combination of multiple risk stratification parameters, which are independent predictors (baseline degree of stenosis, history of contralateral stroke or TIA, size of black juxtaluminal plaque area ≥ 28 mm² without a visible echogenic cap and the presence of discrete white areas in a hypoechoic plaque), is better than single parameters when it comes to stroke risk stratification.41 Another example is the combination of gray scale median score with TCD microembolic signals.9 A low gray scale median score is an independent predictor for an increased risk of stroke during carotid intervention.41

Conclusions

Although intensive MT now reduces the overall risk of stroke below that of CEA in the majority of ACS patients, some patients with ACS may go on to have a stroke. It is therefore important to identify specific subgroups of ACS patients who despite MT are still at increased risk (>2%/y) and may require a carotid intervention. Identification of these high-risk ACS patients is crucial to target carotid revascularization procedures appropriately and to avoid excessive use of unnecessary interventions. Performing CEA or carotid artery stenting on those with >80% stenosis as currently practiced in many centers ignores the fact that many strokes occur in patients with moderate stenosis, which may be identified by the presence of TCD embolic signals or unstable plaques using ultrasound. Thus, the approach of selective intervention will lead to a refinement of the current indications for CEA and would also reduce costs spent on unnecessary or even harmful procedures.

Current evidence suggests that certain ACS patients (ie, those with TCD-detected microemboli or silent embolic infarcts on brain CT/MRI scans, those with reduced cerebrovascular reserve, ACS severity progression despite MT or history of contralateral stroke/TIA, size of black juxtaluminal plaque area ≥ 28 mm² without a visible echogenic cap) are at increased stroke risk and should be considered for prophylactic CEA or carotid artery stenting. Another modality that may be of use in the future is ulceration on 3-dimensional ultrasound.22

A limitation of practically all the studies reviewed above is that they have been performed during the era when MT was not optimal. Many of these studies need to be repeated in cohorts that are on what is currently considered optimal MT. Positive results from such studies are likely to make risk stratification methods accepted in routine medical practice.

Disclosures

Dr Nicolaides has >10000 or 5% stock or other ownership of LifeQ Ltd. Dr Spence received research grants from the Heart & Stroke Foundation of Canada (Ontario) that are pertinent to the topic of this article. The other authors report no conflicts.

References


KEY WORDS: endarterectomy, carotid
Identifying Which Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis Could Benefit From Intervention

Kosmas I. Paraskevas, J. David Spence, Frank J. Veith and Andrew N. Nicolaides

Stroke. 2014;45:3720-3724; originally published online October 30, 2014; doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006912

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org/content/45/12/3720

Data Supplement (unedited) at:
http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/04/06/STROKEAHA.114.006912.DC1

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in Stroke can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to Stroke is online at:
http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/
중재시술로 도움을 받을 수 있는 무증상 경동맥협착 환자 파악

Identifying Which Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis Could Benefit From Intervention

Kosmas I. Paraskevas, MD; J. David Spence, MD, FRCPC; Frank J. Veith, MD; Andrew N. Nicolaides, MD, FRCS, PhD (Hon)

(Stroke.2014;45:3720-3724.)

경동맥질환에 관한 진료지침에는 60%~99%의 무증상 경동맥협착(asymptomatic carotid stenosis, ACS) 환자의 경우 수술에 의한 뇌졸중이나 사망 위험이 3% 미만인 경우에 경동맥내막절제술(carotid endarterectomy, CEA)을 권고한다.1,2 여러 연구에서 무증상인 중등도 이상의 내경동맥협착 환자에서 약물치료 받은 경우에 혈착 내경동맥의 영역 또는 전체 영역의 경상식 양상 발생 위험률 평균이 1% 정도까지 낮아졌다는 것을 언급했다.3-5 경동맥협착을 가진 경우에도 경동맥협착이 심한 단체리서 판찰된 경우, 경동맥협착이 심한 경우의 병리학적 평가는 경동맥협착의 경상식 양상 발생 위험을 낮춘다고 보고되었다.6-10 TCD를 이용한 미세색전의 감지

TCD를 이용한 미세색전의 감지

ACS 환자에서 뇌졸중의 위험이 높을 때 TCD를 이용하여 미세색전을 확인하는 방법이 특히 유용한 방법이다.11,12 TCD를 이용한 미세색전 감지 방법의 정확도는 여러 연구에서 입증되었다.13-15 TCD의 정밀도는 이론적으로 높지만, 실제 환자에서의 적용은 한계가 있다.16 TCD의 정밀도를 높이기 위한 방법으로는, TCD 검사를 1시간 동안 반복하여 감지된 미세색전의 양상을 고려하는 것이 필요하다.17,18 ACS 환자에서 뇌졸중의 위험이 높은 환자 중 10%는 경동맥협착을 가진 경우로 알려져 있으며, 이들 환자에서 경동맥협착의 경상식 양상 발생 위험은 1%~2% 정도로 알려져 있다.19 TCD를 이용한 미세색전 감지

From the Sheffield Vascular Institute, Northern General Hospital, Sheffield, UK (K.I.P.); Stroke Prevention and Atherosclerosis Research Centre, Robarts Research Institute, Western University, London, Ontario, Canada (J.D.S.); Division of Vascular Surgery, New York University Langone Medical Center, New York (F.J.V.); Department of Vascular Surgery, The Cleveland Clinic, OH (F.J.V.); and St. George’s London/Nicosia University Medical School, University of Nicosia, Engomi, Cyprus (A.N.N.).

Correspondence to Kosmas I. Paraskevas, MD, Sheffield Vascular Institute, Northern General Hospital, Herries Rd, Sheffield S5 7AU, UK. E-mail paraskevask@hotmail.com

ⓒ 2014 American Heart Association, Inc.
초음파를 이용한 불안정성 경동맥증상성뇌졸중의
규명

ACS 환자가 내과적 치료만 받은 경우에 대한 최대규모 전향적 연구인 Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACRS) 연구\(^{11,20,29}\)에서 최근 보고한 바에 따르면, 모든 ACS 환자의 뇌졸중 위험률이 모두 같은 것은 아님을 분명히 확인하였다. ACRS 연구에서, 50%~99%의 협착을 보이는 ACS 환자의 뇌졸중 위험률이 모두 같은 것은 아님을 분명하게 보여준다. 그러므로, 모든 ACS 환자는 같은 치료를 받는 것은 부적절하다는 것을 의미한다. 반면에, 이 결과를 통해, 뇌졸중 발생 위험 정도를 나누는데 있어서, 여러 개의 위험 계층 변수(4개의 독립적인 예측인자: 전신적 점수 또는 ACS 환자들의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없음을 시사함)의 존재 또는 ACS 환자의 산출량이 알자리 또는 없을
경우)가 하나의 변수를 사용하는 것보다 더 좋다는 것도 증명했다. 이 방법의 제한점은 초음파 기사가 기구 설정 및 이중초음파 검사 중에 영상을 포착하는 것, 소프트웨어(info@lifeqmedical.com)를 사용하여 영상을 분석하는 과정 등에 특별한 훈련이 필요하다는 점이다. ACSRS 연구에서는, 연구에 참여하는 80개 센터의 음파기사들 대상 1일 코스의 훈련으로 충분했다. 훈련뿐 아니라, 비용 문제도 있으며 이 분석이 지역사회 상황에서도 쉽게, 믿을만한 수준으로 시행될 수 있음을 여부도 문제가 된다.

뇌혈류 예비력의 감소

여러 연구에서 뇌혈류 예비력의 손상이 ACS 환자에서 뇌졸중의 발생과 연관되어 있음을 보고하였다. 30-33 뇌혈류 예비력은 뇌혈류를 변형없이 유지하기 위해 최대한 확장된다. 그러나, 모세혈관이 최대한으로 확장될 때에는, 뇌혈류 예비력이 감소하게 된다. ACS 연구에서는, 2개의 연구에서 14와 18%로 보고되었다. 이러한 ACS 환자에서 뇌혈류 예비력이 감소한 것은 ACS 환자에서 뇌졸중 위험이 증가한다는 것을 의미한다. ACS 환자에서 뇌혈류 예비력의 감소는 ACS 환자에서 뇌졸중 위험성을 증가시킨다는 것을 의미한다. ACS의 중증도의 진행

약물치료를 받은 ACS 환자의 자연 경과에 대한 여러 연구에서 혈착 정도의 진행과 같은 영역의 뇌혈관사건의 위험도 증가와 연관성을 조사하였다. 46-49 대부분의 저자들은 원위부 내경동맥의 직경에 대해 80% 이상 혈착이 진행하는 것이 뇌혈관사건의 위험도 증가와 연관되어 있다고 결론을 내렸다. 그러나, 이들 연구에서는 혈착 정도의 진행 그 자체가 혈착의 정도와 별개로 위험요인이 작용하는지 여부에 대해서도 검토하지 않았다.
50%에서 69%의 협착 정도를 보인 ACS 환자의 900개 경 동맥을 대상으로 최근 발표된 시리즈에서, 죽상경화반의 진행은 평균 3.6년의 추적기간 동안 262개의 경동맥(29.1%)에서 나타났다. 이 고위험군(평균 뇌졸중 발생률 2.1%)에는 추적기간 중 발생한 52례의 뇌졸중 중 20례(38%)의 뇌졸중이 포함되었다(논문에 발표된 백분율에서 발생 증례 수를 계산함). 진행이 없었던 군에서는 평균 연간 뇌졸중 발생률이 1.4%이었다. 

가장 최근에 발표된 연구(ACSRS)에서는 경동맥 팽대부 대비 50%에서 99%의 협착 정도를 보인 ACS 환자 523명을 대상으로 한 두 번째 연구에서는, 죽상경화반의 진행이 평균 3.5년의 추적기간 동안 129개의 혈관(24.7%)에서 나타났다. 이 고위험군(평균 연간 뇌졸중 발생률 7.7%)에는 추적기간 중 발생한 38례의 뇌졸중 중 35례(92%)가 포함되었다. 진행하지 않은 군에서는 평균 연간 뇌졸중 발생률은 0.4%이었다.

앞서까지의 근거는 특정 ACS 환자(즉, TCD에서 미세색전이 관찰되는 경우, 또는 뇌 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상상서 무증상 쿨락성뇌경색이 있는 경우, 또는 대비성 혈관의 해부학적 변형이 있는 경우, 혹은 혈관내피열과 관찰되는 경우)에서 뇌졸중 위험이 증가하며, 그러므로 예방적 CEA나 경동맥스텐트삽입술을 고려해야 한다는 것을 뒷받침한다. 앞으로 사용될 수 있음을만한 다른 방법은 3차원 초음파에서 관찰되는 궤양이다. 

현실적으로 여기서 검토한 모든 연구의 제한점은 이들이 최적의 약물치료가 아닌 시대에 이루어진 연구라는 것이다. 위와 같은 연구들에 의하면, ACS 환자에서 뇌졸중 위험은 증가하고, 그러므로 예방적 CEA나 경동맥스텐트삽입술을 고려해야 한다는 것을 뒷받침한다. 앞으로 사용될 수 있음을만한 다른 방법은 3차원 초음파에서 관찰되는 궤양이다. 

Disclosures
Dr Nicolaides has >10000 or 5% stock or other ownership of LifeQ Ltd. Dr Spence received research grants from the Heart & Stroke Foundation of Canada (Ontario) that are pertinent to the topic of this article. The other authors report no conflicts.

References


33. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery


---

Key Word: endarterectomy, carotid