

Hodnocení aterosklerotických plátů v karotických tepnách pomocí duplexní sonografie

MUDr. Petra Kešnerová

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Ateroskleróza je chronické degenerativní onemocnění, celosvětově vedoucí mezi příčinami úmrtnosti. Jedním z nečastěji postižených cév jsou karotické arterie, kde progresse aterosklerotického plátu patří mezi nejvýznamnější faktory vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Duplexní sonografie je metodou široce dostupnou a bezpečnou, umožňující spolehlivou diagnostiku aterosklerotického postižení karotických arterií. Ke kvantifikaci stenózy je doporučeno aplikovat multiparametrický přístup s využitím sonografických kritérií přímých i nepřímých, recentní výzkum se navíc zaměřuje na klasifikaci rizikovosti aterosklerotických plátů (zejména detekci neovaskularizace, vysokého podílu lipidů, krvácení do plátu, nekrózu, ulceraci či porušení fibrinové čepičky na povrchu plátu) a jejich sonografického korelátu, které umožňují lépe individualizovat indikace k invazivním výkonům včetně endarterektomie či stentingu.

Klíčová slova: duplexní sonografie, aterosklerotický plát, stenóza, karotická tepna, složení plátu, objem plátu.

Atherosclerotic plaque evaluation in the carotid arteries by duplex sonography

Atherosclerosis is chronic degenerative disease leading world death rates. One of the most affected areas are carotid arteries in which atherosclerotic plaque progression belongs to the most important causes of ischaemic stroke. Duplex sonography is method widely available and safe enabling reliable diagnostic of carotid arteries atherosclerosis. For stenosis quantification it is recommended to apply multiparametric approach using criteria of direct and indirect sonographic diagnostic, moreover, recent research focuses on risk classification of atherosclerosis plaques (mainly detection of neovascularization, high lipid content, intraplaque hemorrhage, necrosis, ulceration, disruption of fibrin cap on plaque surface) and its sonographic correlate which allow better individualization of invasive procedure indications, carotid endarterectomy and stenting included.

Key words: duplex sonography, atherosclerotic plaque, stenosis, carotid artery, plaque composition, plaque volume.

Úvod

Ateroskleróza je chronické degenerativní onemocnění postihující cévní systém ukládáním tukových látek do stěny tepny se vznikem aterómů, jehož etiopatogeneze dosud není navzdory dlouholetému výzkumu zcela přesně objasněna (Peeters et al., 2009; Školoudík et al., 2003). Mezi rizikové faktory pro vznik a rozvoj onemocnění patří dyslipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, genetická výbava, vyšší hladina homocysteinu či nikotinismus. Ateroskleróza a její následky jsou nejčastější příčinou úmrtí celosvětově.

Předpokládá se, že aterosklerotický plát v karotických tepnách je v různých studiích stenózy tepny etiopatogenetickou příčinou 20–30 % případů ischemické cévní mozkové příhody (CMP) (Školoudík et al., 2003; von Reutern et al., 2012). Progrese aterosklerotických plátů v karotických tepnách, charakterizovaná zvětšením objemu plátu, obvykle také nárůstem procenta stenózy tepny a event. změnou složení plátu, může vést jak k hemodynamickým důsledkům se snížením perfuze v tomto řečišti, tak k trombóze nebo tromboembolii a následně ke klinické ischemické příhodě. V tomto procesu hraje roli mnoho

faktorů, např. genetika, mechanické vlivy (krevní tlak, turbulence, nízká hodnota střížné síly, úhel odstupu vnitřní karotidy), zánět, množství jednotlivých tukových částic v krvi a další (Owen et al., 2011; Školoudík et al., 2003).

Detekce aterosklerotických změn v karotických tepnách pomocí sonografie

Díky technickému pokroku dnešní sonografické přístroje dokáží detekovat různé stupně aterosklerotického postižení cévní stěny. Je však třeba zdůraznit, že výtečnost ultrazvukového



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petra Kešnerová, kesnerova.petra@gmail.com
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 229–232
Článek přijat redakcí: 8. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2017

Tab. 1. Určení procenta stenózy vnitřní karotidy podle jednotlivých měřených parametrů

| Procento stenózy | PSV (cm/s) | EDV (cm/s) | Charakter toku | B-obraz | Oftalmická cirkulace | PSV ACI / PSV ACC | EDV ACI / EDV ACC | TCCS – tok v ACM a kolaterálách |
|------------------|------------|------------|-----------------------------------|--|-------------------------|-------------------|-------------------|---|
| < 50 % | < 120 | < 90 | laminární (ev. příměs turbulencí) | aterosklerotický plát | ortográdní | < 3 | < 3,5 | symetrická PSV i RI v ACM oboustranně bez kolaterálního toku |
| 50–69 % | 120 – 239 | < 90 | turbulentní | aterosklerotický plát redukující lumen tepny | ortográdní | ≥ 3 | < 3,5 | symetrická PSV i RI v ACM oboustranně bez kolaterálního toku |
| 70–94 % | ≥ 240 | ≥ 90 | turbulentní | aterosklerotický plát s reziduálním lumenem < 2 mm | ortográdní/ retrográdní | ≥ 4 | ≥ 3,5 | snížená PSV anebo RI v ipsilaterální ACM při stenóze ≥ 75 %, obvykle detekovatelný kolaterální tok při stenóze ≥ 80 % |
| 95–99 % | < 120 | < 90 | turbulentní | aterosklerotický plát s reziduálním lumenem < 1 mm | ortográdní/ retrográdní | < 3 | < 3,5 | snížená PSV anebo RI v ipsilaterální ACM s detekovatelným kolaterálním tokem |
| okluze | NA | NA | žádný | není viditelné lumen | ortográdní/ retrográdní | NA | NA | snížená PSV anebo RI v ipsilaterální ACM s detekovatelným kolaterálním tokem |

ACC – a. carotis communis; ACI – a. carotis interna; ACM – a. cerebri media; EDV – konečná diastolická rychlost; NA – nelze změřit; PSV – maximální systolická rychlost; TCCS – transkraniální barevná duplexní sonografie

Tab. 2. Odhadované 5leté riziko ischemické cévní mozkové příhody dle charakteru stenózy vnitřní karotidy

| NASCET 50-79% (ECST 70-89%) | | GSM / ischemická CMP nebo TIA kontralaterálně | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|---|--------------|--------------|----------------|------------|--------------|
| NASCET 80-95% (ECST 90-99%) | | >30 / neg. | >30 / pozit. | 30-15 / neg. | 30-15 / pozit. | <15 / neg. | <15 / pozit. |
| plocha plátu (mm ²) / DWA | >80 / pozit. | 5 / 7 | 14 / 30 | 49 / 20 | 35 / 50 | 27 / 39 | 70 / 95 |
| | >80 / neg. | 3 / 5 | 9 / 13 | 10 / 13 | 24 / 34 | 17 / 26 | 55 / 70 |
| | 40-80 / pozit. | 4 / 5 | 9 / 14 | 9 / 14 | 24 / 36 | 18 / 27 | 48 / 70 |
| | 40-80 / neg. | 2 / 3 | 6 / 9 | 6 / 8 | 16 / 20 | 12 / 17 | 31 / 46 |
| | <40 / pozit. | 2 / 3 | 5 / 8 | 5 / 8 | 14 / 20 | 11 / 15 | 27 / 45 |
| | <40 / neg. | 1 / 2 | 3 / 5 | 3 / 5 | 9 / 13 | 7 / 11 | 17 / 26 |

DWA – anechogenní oblast v aterosklerotickém plátu, především juxtaluminárně (discrete white area); GSM – medián echogenity aterosklerotického plátu (grey scale median); CMP – cévní mozkové příhoda; neg. – negativní; pozit. – pozitivní; TIA – tranzitorní ischemická ataka

vyšetření je závislá na typu a kvalitě přístroje, na zkušenosti sonografisty a na nastavení přístroje.

Intimomediální tloušťka

Prvním, subklinickým stupněm aterosklerotického postižení karotických tepen, detekovatelným sonograficky, je rozšíření intimomediální tloušťky (IMT). Tato se dle Mannheimského konsenzu měří na distální stěně a. carotis communis v úseku dlouhém alespoň 10 mm, a to 10 mm proximálně od bifurkace, v místě absence plátu, optimálně na konci diastoly. Měření v jiných částech karotického řečiště se pro nízkou reprodukovatelnost a menší klinickou výtežnost nedoporučuje (Ho, 2011; Owen et al., 2011). Vlastní měření se může provádět semiautomaticky či automaticky, prostě manuální měření

není již v běžné praxi akceptovatelné (Ho, 2011). Výsledné hodnoty IMT se přepočítávají vzhledem k věku a pohlaví, a fyziologické hodnoty se pohybují v rozmezí od 0,4–0,6 mm. Patologická hranice IMT je předmětem diskuzí, American Society of Echography (ASE) doporučuje považovat za patologii hodnotu převyšující 75 percentil pro daný věk a pohlaví. V praxi se zatím používá 99 percentil, odpovídající 0,9 mm.

Aterosklerotický plát

Detekce aterosklerotického plátu má větší klinický význam. Nejčastějším používaným kritériem definujícím aterosklerotický plát při ultrazvukovém vyšetření je lokální rozšíření IMT o 50 % (Ho, 2011). V B-obrazu je potřeba zhodnotit echogenitu, homogenitu, povrch plátu, veli-

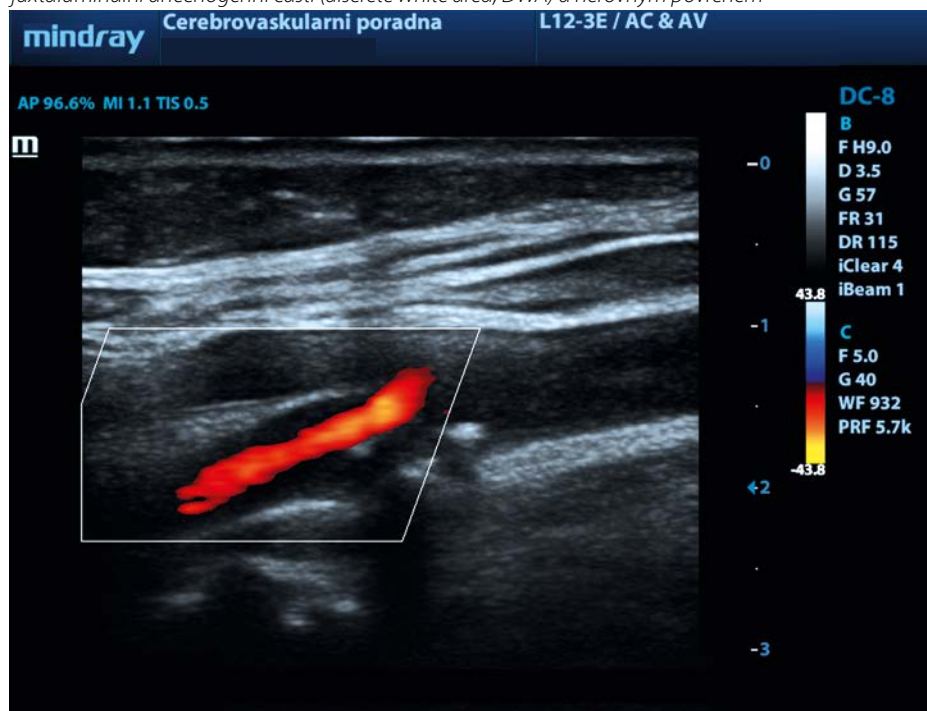
kost (plocha či objem) plátu a procento stenózy tepny. Pokud se nedaří plát snadno vizualizovat v B-modu, je vhodné ozřejmit okraje plátu s pomocí barevného či energetického modu (Školoudík et al., 2003; von Reutern et al., 2012).

Samotná detekce aterosklerotického plátu s určením procenta stenózy se v současnosti stává nedostatečnou, neboť se ukazuje, že rizikovost (nestabilita) plátu nezávisí jen na procentu stenózy, ale také na dalších faktorech (celková velikost plátu, echogenita plátu, anechogenní část blízko povrchu plátu, ulcerace a jejich velikost, progresse plátu, detekce mikroembolizací v periferním řečišti, detekce němých ischemií v daném povodí nebo ischemická příhoda v jiném řečišti). Detekce rizikovosti aterosklerotického plátu pak určí další terapeutické postupy (Brinjikji et al., 2015; Rübenthaler, Reiser et Clevert 2016; von Reuteren et al., 2012).

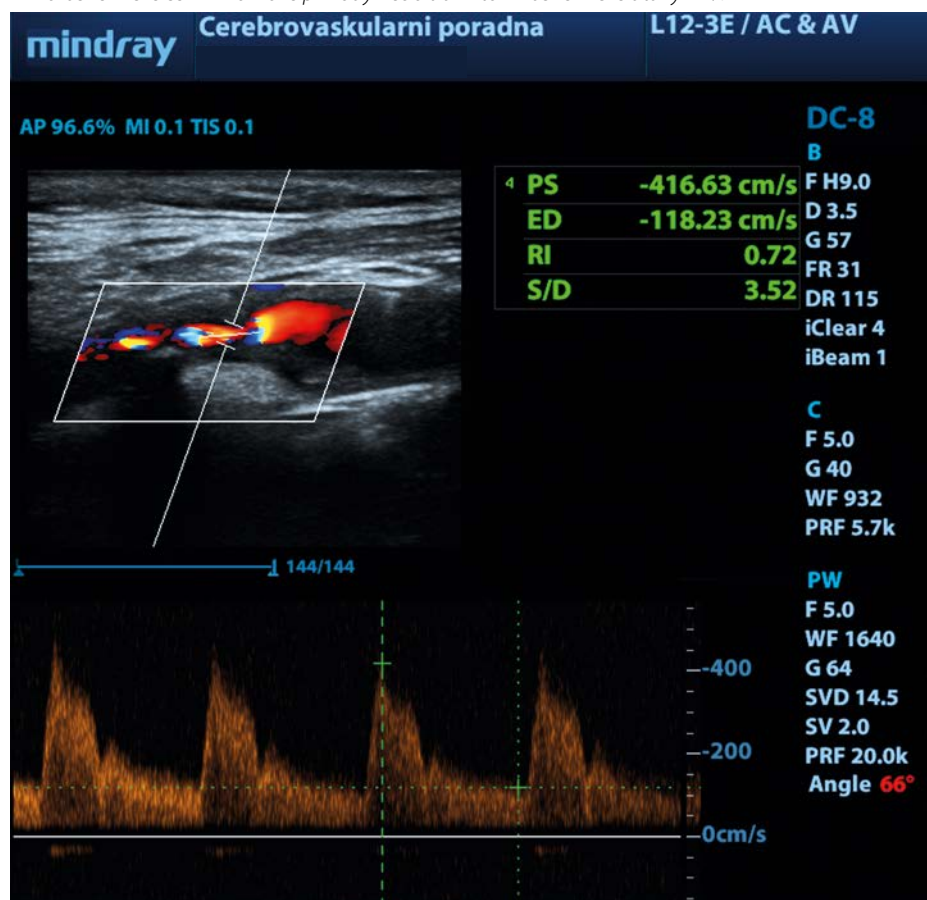
Kvantifikace stenózy vnitřní karotidy

Jedná se o jedno ze základních ultrazvukových měření, které se v praxi používá již čtvrtým desetiletím. Nicméně, stále zůstává do jisté míry kontroverzním tématem zejména v otázce, zda samotné sonografické vyšetření je dostatečné k indikaci dalších terapeutických postupů. Rovněž pro méně zkušené sonografisty je ne vždy snadným úkolem správně stanovit závažnost stenózy vnitřní karotidy. American Heart Association (AHA) ve svých doporučeních z roku 2011 stále uvádí ultrazvukové vyšetření karotid jako vhodnou screeningovou metodu, avšak nikoliv potvrzující diagnostickou metodu před plánovaným operačním výkonem (Brott et al., 2011; von Reutern et al., 2012).

Obr. 1. Heterogenní aterosklerotický plát s grey scale median (GSM) <15, total plaque area (TPA) >80 mm², juxtaluminální anechogenní částí (discrete white area, DWA) a nerovným povrchem



Obr. 2. Asymptomatická stenóza 80–95 % dle NASCET s maximální systolickou rychlostí 416 cm/s a anechogenním heterogenním aterosklerotickým plátem s grey scale median (GSM) <15, total plaque area (TPA) >80 mm², juxtaluminální anechogenní částí (discrete white area, DWA) – odhadované 5leté riziko ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky 27 %



Senzitivita duplexní sonografie v určení stupně stenózy karotidy se pohybuje dle dostupných studií v rozmezí 77–95 %. Přesnost

vyšetření lze zvýšit pomocí standardizace měření, např. pomocí NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ne-

bo ECST (European carotid Surgery Trial) hodnocení (Saba et Mallarini 2010; von Reutern et al., 2012).

K vlastnímu měření stenózy a zjištění tíže stenózy je nutné aplikovat tzv. multiparametrický přístup a hodnotit přímé i nepřímé diagnostické známky stenózy (Školoudík et al., 2003; von Reutern et al., 2012).

Mezi přímá kritéria stenózy ACI patří:

- získání průtokové křivky z oblasti stenózy a změření průtokových rychlostí
- zobrazení reziduálního lumina v barevném či energetickém modu
- měření AS plátu a reziduálního lumina tepny v B-obrazu

Mezi nepřímá kritéria stenózy ACI patří:

- analýza změn průtoku krve před či za stenózou
- průkaz kolaterálního oběhu

Progrese aterosklerotického plátu v tepně obvykle vede k dalšímu zúžení jejího průsvitu a zvýšení rychlosti průtoku v oblasti stenózy. Při této progresi postupně dochází ke změně laminárního toku na turbulentní, zvyšování průtokových rychlostí, které vede k nárůstu střížných sil v oblasti aterosklerotického plátu, což může vést až k ruptuře endotelové vrstvy na povrchu plátu, tvorbě trombu, trombembolií či trombóze s okluzí tepny.

V současnosti je nejpřesnějším parametrem korelujícím s angiografickým hodnocením procenta stenózy a s rizikem ischemické cévní mozkové příhody maximální systolická rychlost (peak systolic velocity, PSV) (von Reutern et al., 2012). Jako doplňkový parametr se používá měření konečné diastolické rychlosti (end diastolic velocity, EDV), poměr PSV, event. i EDV ve vnitřní a společné karotidě (tabulka 1).

Pro zhodnocení hemodynamické významnosti karotické stenózy je nutné zhodnotit průtok ve střední mozkové tepně a detekce event. kolaterálního toku. Změny v průtokových parametrech a. cerebri media a zapojení kolaterál je detekovatelné u stenóz vnitřní karotidy nad 75 %.

Kromě vyšetření v dopplerovském modu je nutné také zhodnocení charakteru aterosklerotického plátu v B-obrazu a změření reziduálního lumina, v čemž nám může pomoci barevný či energetický mod (Školoudík et al., 2003; von Reutern et al., 2012) (obrázky 1 a 2).

Morfologické charakteristiky aterosklerotického plátu (nestabilní plát)

Ačkoliv hlavní pozornost při sonografickém vyšetření krčních tepen byla věnována kvantifikaci stenóz, s novými vyšetřovacími modalitami a zlepšující se rozlišovací schopnosti a reprodukovatelnosti ultrazvukového B-obrazu se pozornost začala ubírat směrem k analýze složení aterosklerotických plátů. Ukazuje se, že vlastní složení plátu má velký vliv na jeho stabilitu a riziko ischemické příhody (Bar et al., 2014; Owen et al., 2011). Zejména neovaskularizace, zánětlivé změny s infiltrací makrofágy, vysoký podíl lipidů, krvácení do plátu, nekróza, ulcerace, ztenčení či porušení fibrinové čepičky na povrchu plátu se ukazují jako koreláty rizikovitosti plátu (Brinjikji et al., 2016; Brinjikji et al., 2015; Kakkos et al., 2011; Owen et al., 2011; Peeters et al., 2009). Krvácení do plátu, přítomnost neovaskularizace a vysoký podíl lipidů v plátu jsou při ultrazvukovém vyšetření detekovatelné jako anechogenní části v plátu. Dle meta-analýzy prospektivních observačních studií byla nalezena významná pozitivní korelace mezi anechogenním ložiskem v plátu, především pokud je uloženo blízko povrchu plátu a rizikem budoucí ipsilaterální ischemické CMP napříč všem stupňům karotické stenózy (Gupta et al., 2015; Kakkos et al., 2011) (tabulka 2). Dalšími prokázanými rizikovými faktory jsou průměrná echogenita aterosklerotického plátu (grey scale median, GSM – tato hodnota je získána jako výsledek ana-

lýzy speciálního softwaru pro daný ultrazvukový přístroj, výsledné parametry jsou snímány jako celková průměrná hodnota echogenity v plátu, a dále v jednotlivých vrstvách plátu – obvykle na povrchu, ve 30%, 50% hloubky plátu a v úrovni cévní stěny; v principu platí, že nízké hodnoty GSM korelují k plátům hypoechogenním, tedy rizikovým, zatímco vysoké hodnoty odpovídají plátům kalcifikovaným, tedy relativně stabilním) (Kakkos et al., 2011) a plocha plátu v podélném řezu (total plaque area, TPA – parametr, který lze přesně změřit za pomoci speciálního softwarového vybavení přístroje, hodnoty blíže viz tabulka 2). Ukazuje se, že progresse TPA bez ohledu na zhoršení tíže stenotického postižení lumina má vyšší prediktivní hodnotu pro určení cerebrovaskulárního a kardiovaskulárního rizika než měření IMT (Spence et Hackam, 2010; Spence, 2015; Spence, 2016). Měření TPA se zdá navíc možnou technikou ke zpřesnění morfologického určení tíže stenózy (Peltz et al., 2017).

V současnosti je snaha o vytvoření digitální analýzy plátů s automatickým určením rizikovitosti plátu přímo při ultrazvukovém vyšetření. Nicméně k detekci složení a tím určení rizikovitosti nestability aterosklerotických plátů lze použít také další vyšetřovací metody – CT angiografii (ozřejmí stupeň stenózy, ulcerace, či míru kalcifikace plátu), MR vyšetření plátu (k detekci krvácení do plátů, lipidového jádra apod.), PET-CT (k detekci zánětlivých procesů v plátu) či ultrazvukové vyšetření s kontrastní látkou (k detekci

neovaskularizace) (Brinjikji et al., 2010; Fitzpatrick et al., 2017; Kakkos et al., 2011; McNally et al., 2016).

Díky rozšíření vyšetřovacích modalit umožňujících určení struktury a morfologie aterosklerotických plátů, včetně pokroků v technikách sonografických, bude možno lépe stratifikovat pacienty vhodné k intenzifikaci konzervativní terapie a lépe individualizovat indikace k invazivním výkonům (karotické endarterektomie či angioplastiky a stentingu) – a to včetně optimálního výběru intervenční techniky (Brinjikji et al., 2016; Litsky et al., 2014; Naylor, Schroeder et Sillesen, 2014; Spence et Hackam, 2010).

Závěr

Duplexní sonografie je v současnosti široce dostupnou metodou umožňující spolehlivou diagnostiku aterosklerotického postižení karotických tepen. Toto relativně levné a bezpečné vyšetření umožňuje individualizovat terapii, jejíž cílem je snížení rizika vzniku ischemické příhody.

Recentní výzkum se zaměřuje nejen na zpřesnění kvantifikace karotické stenózy, ale především na klasifikaci rizikovitosti aterosklerotických plátů dle morfologických charakteristik jako prediktoru cerebrovaskulárního a kardiovaskulárního rizika.

Poděkování: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-30299A, 16-30965A a 17-31016A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Bar M, Roubec M, Farana R, Ličev L, Tomášková H, Školoudík D. Inter-rater reliability of carotid atherosclerotic plaque quantification by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2014; 33(7): 1273–1278.
2. Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg.* 2016; 124: 27–42.
3. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 40(3–4): 165–174.
4. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. ECVD guideline: executive summary 2011. *JACC* 2011(57): 1002–1044.
5. Fitzpatrick LA, Berkovitz N, Dos Santos MP, Majeed N, Gliksstein R, Chakraborty S, Veinot JP, Stotts G, Berthiaume A, Chatelain R. Vulnerable carotid plaque imaging and histopathology without a dedicated MRI receiver coil. *Neuroradiol J.* 2017 Jan 1;1971400916678244. doi: 10.1177/1971400916678244. [Epub ahead of print].
6. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015; 46: 91–97.

7. Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2016; 6(3): 285–296.
8. Kakkos SK, Nicolaides AN, Kyriacou E, Daskalopoulou SS, Sabetai MM, Pattichis CS, Geroulakos G, Griffin MB, Thomas D. Computerized texture analysis of carotid plaque ultrasonic images can identify unstable plaques associated with ipsilateral neurological symptoms. *Angiology* 2011; 62: 317e328.
9. Litsky J, Stip E, Njoh R, Mena-Hurtado C. Management of symptomatic carotid disease in 2014. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(3): 462.
10. McNally JS, Burton TM, Aldred BW, Kim SE, McLaughlin MS, Eisenmenger LB, Stoddard GJ, Majersik JJ, Miller DV, Treiman GS, Parker DL. Vitamin D and Vulnerable carotid plaque. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37: 2092–2099.
11. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 633–640.
12. Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 25–40.
13. Peltz J, Weinreich A, Karlas T, Saur D. Evaluation of freehand b-mode and power-mode 3d ultrasound for visualisation and grading of internal carotid artery stenosis. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0167500. doi: 10.1371/journal.pone.0167500. eCollection 2017.
14. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DP, de Vries JP, Moll FL, Vink A, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(1): 128–133.
15. Rübenthaler J, Reiser M, Clevert DA. Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography.* 2016; 35(4): 289–301.
16. Saba L, Mallarini G. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *Eur J Radiol.* 2010; 76(1): 42–47.
17. Spence JD, Hackam D. Treating Arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke.* 2010; 41: 1193–1199.
18. Spence JD. Carotid ultrasound phenotypes are biologically distinct. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Sep; 35(9): 1910–1913.
19. Spence JD. Determinants of carotid plaque burden. *Atherosclerosis* 2016(255): 122–123.
20. Szczepko-Trojanowska M, Jargiello T, Drelich-Zbroja A. Management of carotid stenosis. History and today. *J Ultrasound* 2013; 13: 6–20.
21. Školoudík D, Škoda O, Bar M, Brozman M, Václavík D. *Neurosonologie.* Galén, Praha, 2003: 52–77.
22. Von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong LK, Yasaka M; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke.* 2012; 43(3): 916–921.