

# DT-angiografi och ultraljud likvärdiga vid undersökning av halspulsådern

Karotiscentrum bör ha tillgång till båda



**JAN MALM**, docent, överläkare, Neurocentrum  
jan.malm@neuro.umu.se  
**KJELL ÖHMAN**, överläkare, diagnostisk radiologi

**CHRISTER BACKMAN**, överläkare, klinisk fysiologi  
**CONNY ARNERLÖV**, docent, överläkare, kärlkirurgi; samtliga Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Kirurgi avseende förträngning i halspulsådern, karotiskirurgi, har under de senaste 15 åren utvecklats till en viktig behandlingsmetod för att förebygga stroke och TIA. Såväl symtomgivande (dvs TIA, amaurosis fugax eller stroke på grund av karotisstenos) som icke symtomgivande karotisstenoser blir i dag föremål för utredning och behandling. Operationsindikationen bygger på gradering av stenosgraden i procent: patienter med symtomatiska stenoser 70–99 procent har stor risk att återinsjukna och bör opereras. I vissa fall är symtomatiska stenoser 50–69 procent liksom asymtomatiska stenoser 70–99 procent också aktuella för kirurgi [1, 2].

De stora multicenterprövningar som ligger till grund för dessa stenosgraderingar utfördes med kateterbunden cerebral angiografi. Därför betraktas denna metod som referens mot vilken nya metoder ska jämföras. De senaste åren har ultraljud av karotiskärnen ersatt konventionell angiografi [3]. Metoden är riskfri och utan obehag för patienten men är teknik- och undersökarberoende och kan ibland omöjliggöras, t ex på grund av att kraftigt förkalkning ger s k ekoskugga.

Moderna datortomografi(DT)-apparater har möjlighet att ge högupplösta angiografisekvenser (DT-angiografi) från arcus aortae upp till circulus arteriosus Willisii, och på många svenska sjukhus ökar användningen av DT-angiografi som ett komplement till ultraljudsundersökningen. Det finns därför ett behov av kvalitetsssäkra stenosgradering med DT-angiografi.

Konventionell angiografi utförs i dag sparsamt och kan därför inte längre användas som referens.

Eftersom DT utförs på i stort sett alla svenska patienter med TIA eller stroke, skulle det i ett framtidsperspektiv också vara möjligt att till denna undersökning koppla DT-angiografi och därmed omedelbart efter strokeinsjuknandet ha kunskap om eventuell stenosis i karotiskärnen. Att snabbt screena karotisarterierna i adekvata patientgrupper är viktigt, eftersom symtomatiska karotisstenoser ska opereras så snart som operationen tillåter, helst inom 2 veckor från insjuknandet. Väntan innebär hög risk för återinsjuknande.

»... ultraljud är i dag den viktigaste metoden för att bestämma stenosgrad, men DT-angiografi 'väntar runt hörnet'.«

I en metaanalys från 2004 angavs sensitiviteten till 77 procent och specificiteten till 95 procent för DT-angiografi jämförd med referensangiografi för att diagnostisera karotisstenos 70–99 procent; motsvarande för ultraljud var 89 procent och 84 procent samt 94 procent och 93 procent för kontrastförstärkt magnetkameraundersökning [4]. De senaste åren har mjuk- och hårdvara för datortomografi förbättrats, varför diagnostiken sannolikt förbättrats.

I denna prospektiva studie inkluderades 62 patienter och totalt 124 kärl, som undersöktes med både ultraljud och DT-angiografi. Syftet med studien var att jämföra stenosgradering med DT-angiografi och ultraljud och undersöka huruvida metoderna kan ersätta varandra eller är kompletterande. Stenosgrad vid DT-angiografi kan beräknas på olika sätt, och syftet var också att se om olika metoder ger samma resultat.

## METOD

I ett prospektivt kvalitetssäkringsprojekt undersöktes 124 karotiskärl hos 62 patienter med ultraljud och DT-angiografi. För att få så stor spridning som möjligt på stenosgraden användes två olika patientgrupper:

- patienter med kända stenoser, vilka utreddes inför karotiskirurgi med datortomografi av hjärnan och ultraljud av halskärnen
- patienter som inkom akut med fokalneurologisk symtologi.

Om patienten inte hade diabetes, känd njursjukdom eller överkänslighet mot kontrastmedel gjordes DT-angiografi i samband med den akuta DT-undersökningen. Utredningen kompletterades med ultraljud av halskärl inom de närmaste dagarna.

## Ultraljud av halskärl

Patienterna undersöktes av en av fem biomedicinska analytiker. En Acuson Sequoia ekokardiograf (Siemens) användes, utrustad med 8L5 och/eller 5C2 linjärskanner med 4 MHz pulsad och färgkodad doppler. Karotisarterierna skannades i flera tvärsnitts- och längsaxelplan. Områden med höga flödes hastigheter i arteria carotis communis och interna lokaliserades med färgkodad doppler, varefter den maximala flödes hastighe-

## SAMMANFATTAT

**Ultraljud av halskärl** är i dag den viktigaste metoden för bestämning av stenosgrad i karotiskärnen.

**Förbättrad teknik** gör DT-angiografi till ett möjligt alternativ.

**Det finns** en god överensstämmelse mellan metoderna; även höggradig stenosis och oklusion avbildas korrekt.

**Karotisopererande** centrum bör använda båda meto-

derna, eftersom de är kompletterande.

**Remitterande** centrum kan själva välja vilken metod man använder – den undersökning som kan utföras snarast efter TIA eller stroke bör prioriteras.

**Man bör** validera sin egen metod, oavsett om man använder ultraljud eller DT-angiografi, eftersom operationsindikationen är beroende av undersökningsresultatet.

ten eftersöktes med pulsad doppler. Vinkeln mellan flödesriktningen och den pulsade dopplersignalen hölls alltid under 62 grader [5, 6]. Remissvaren skrevs av ansvarig biomedicinsk analytiker tillsammans med en av fem läkare, för vilken undersökningen också demonstrerades.

Svårigheter och osäkerhet i tolkningen noterades utifrån följande kända faktorer: slingriga kärl, uttalade förkalkningar, stenosis i annat kärlsegment än bifurkationen, misstänkt ocklusion och misstänkt dissektion.

## DT-angiografi

Patienterna undersöktes med ett standardprotokoll på 4-kanals datortomograf (GE lightSpeed, General Electric, Fairfield, USA). Snittjockleken var 1,25 mm (konfiguration 4\*1,25) och bordförflyttningen 3,75 mm/s (160 mAs, 120 kV).

I kubital ven injicerades 90 ml johexol (Omnipaque, 300 mg/ml) med en konstant hastighet av 2,5 ml/s. Undersökningen utfördes med »smart prep«-teknik. Den avbildade volymen inkluderade hela karotiskärl, från och med kotkroppen C5 och upp till skullbasen. Undersökningen utfördes i kaudal-kranial riktning.

Skanningtiden var 30 sekunder och stråldosen 3 mSv.

»String sign« (dvs då karotiskärl är kollaberat i hela sin längd på grund av höggradig karotisstenos; stenosgradering brukar därför anses osäker) approximerades till »subtotal ocklusion«.

## Bedömning av stenosgrad

DT-angiografibilderna samlades och undersöktes vid ett och samma tillfälle av en neuroradiolog som inte hade tillgång till ultraljuds- eller röntgensvar eller annan information om patienten. Stenosgrad skattades efter de s k NASCET-kriterierna (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), dvs kärlets tvärsnitt där stenosen är maximal i förhållande till normal kärldiameter distalt därom, i två projektioner:

- axiala snitt (Figur 1 A och B); projektioner lades så att mätningen skedde vinkelrätt mot kärlets längsriktning
- MPR (multiplanar reconstruction) (Figur 1 C).

Ytterligare två mätmetoder testades. På DT-angiografi, i axiala snitt där stenosen var som mest uttalad, mättes

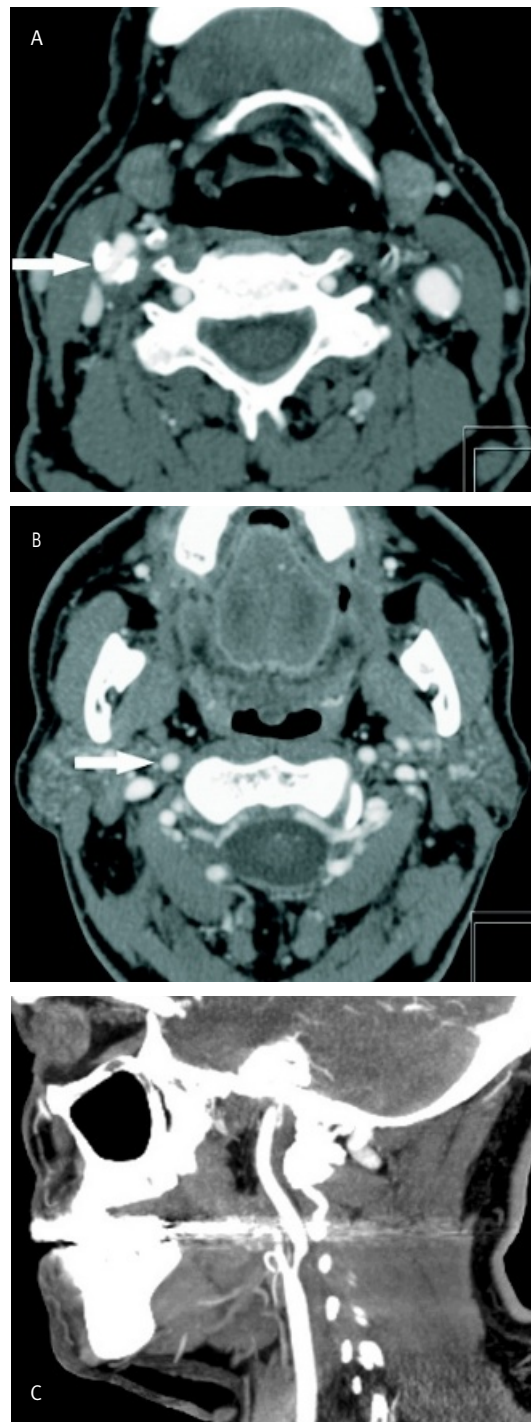
- area i axiellt snitt (mm<sup>2</sup>)
- tvärsnittsdiаметer (mm).

De skriftliga remissvaren från ultraljudsundersökningen granskades, och stenosgrad och eventuellt problem vid undersökningarna noterades. Ocklusion ansågs föreligga om kärlets lumen var helt utfyllt av trombotiskt material och flödessignal inte erhöles. Som  $\geq 99$  procent stenosis (subtotal ocklusion) bedömdes ett av sannolik trombos utfyllt lumen, där flödessignal med mycket låg maximal hastighet kunde registreras. I övrigt bedömdes stenosgraden utifrån relationen mellan densamma och den vinkelkorrigerade maximala flödeshastigheten [7].

Resultaten från ultraljud och DT-angiografi delades in i fyra grupper utifrån stenosgrad: ingen-lätt stenosis (0–49 procent), måttlig stenosis (50–69 procent), uttalad stenosis (70–99 procent) och ocklusion (100 procent).

## RESULTAT

I studien inkluderades 62 patienter (124 kärl). I sammanlagt 18 kärl angav ultraljudsundersökaren eller radiologen stora svårigheter eller omöjlighet att bestämma stenosgrad med respektive undersökning. Vid ultraljud angav undersökaren »svårig-



**Figur 1.** A och B visar axiala snitt, där A visar var stenosen är som mest uttalad (pil). I detta snitt mättes tvärsnittsdiаметern och arean. För att räkna ut procentgraden av stenosen mättes också tvärsnittsdiаметern där kärlet ånyo hade normal diameter (B; pilen visar carotis interna). Projektioner lades så att mätningen skedde vinkelrätt mot kärlets längsriktning. C visar s k MPR (multiplanar reconstruction), en teknik som i ett plan avbildar voxlar med de högsta attenueringsvärdena i en undersökt volym. På detta sätt erhålls en bild som liknar en konventionell angiografi. På MPR-bilderna mättes stenosen där den var som mest uttalad i relation till tvärsnittsdiаметern där kärlet ånyo hade normal diameter.

**TABELL I.** Korrelation mellan ultraljud och stenograd beräknat på olika sätt med DT-angiografi. A. axial stenosis (%), NASCET-kriterier räknat på axiala snitt; B. axial stenosis, stenosisens tvärsnittsdiаметer mätt i mm; C. MPR (%), NASCET-kriterier räknat i MPR-projektioner (multiplanar reconstruction) (Figur 1 C); D. axial, arean mätt i mm<sup>2</sup> där stenosen var mest uttalad. Se också metodbeskrivning och Figur 1.

DT-angiografi	Ultraljud	DT angiografi			
	Stenograd (%)	A. Axial stenosis (%)	B. Axial stenosis (mm)	C. MPR (%)	D. Axial, minsta area i stenosis (mm <sup>2</sup> )
A. Axial (%)	0,80				
B. Axial stenosis (mm)	0,61	-0,84			
C. MPR (%)	0,69	0,84	-0,72		
D. Axial, minsta area i stenosis (mm <sup>2</sup> )	-0,61	-0,79	0,85	-0,70	

heter och osäkerhet« (framför allt ekoskugga) i 13 kärl (10 procent) (11 patienter). För 6 av de 13 kärlen lyckades inte undersökaren bestämma någon stenogradning, för de övriga 7 avvek angiven stenograd i samtliga fall mot DT-angiografi.

I 7 (6 procent) (4 patienter) av 124 kärl gick DT-angiografi inte att analysera på grund av dels rörelseartefakter (6 kärl), dels lågt sittande karotisbifurkation som inte avbildats (2 kärl).

I 16 av de 18 kärlen kompletterade ultraljud och DT-angiografi varandra så att när det fanns tekniska svårigheter med den ena metoden kunde den andra användas. Hos en patient kunde varken höger eller vänster karotiskärl undersökas adekvat, vare sig med ultraljud eller DT-angiografi. Inför den fortsatta analysen avseende jämförelse ultraljud vs DT-angiografi exkluderades dessa 18 kärl. Den fortsatta analysen baseras på 106 kärl (53 höger och 53 vänster), där både DT-angiografi och ultraljudsundersökning varit av god kvalitet.

Fyra olika metoder att kvantifiera stenograd på DT-angiografi användes (se metodavsnittet och Figur 1 A–C). Var och en av dessa jämfördes mot ultraljudsundersökningen, och de olika korrelationskoefficienterna redovisas i Tabell I. Generellt fanns en hög korrelation mellan stenograd på ultraljud och DT-angiografi. Den bästa överensstämmelsen fanns mellan beräkning av stenosisens diameter/normalt kärl (NASCET-kriterier) i axiala snitt ( $r^2=0,8$ ;  $P<0,0001$ ), och i den fortsatta analysen redovisas endast mätningar med denna metod.

I Tabell II har kärlen indelats i de grupper som vanligen används för indikationen karotiskirurgi. Det fanns samstämmighet mellan de båda metoderna i 93 procent av de undersökta kärlen ( $\kappa = 0,88$ ). Vidare framgår t ex att en patient hade okklusion enligt DT-angiografi men inte enligt ultraljud och att 5 patienter hade indikation för karotiskirurgi utifrån ultraljud men inte utifrån DT-angiografi. Om ultraljud definieras som etablerad diagnosmetod, var sensitiviteten för att DT-angiografi skulle kunna förutsäga en  $\geq 70$ -procentig stenosis 86 procent, specificiteten 98 procent och det positiva prediktiva värdet 97 procent. I 7 kärl påvisades string sign på DT-angiografibilden. Ultraljud visade hos dessa patienter en stenograd på 75–99 procent.

Tabell III visar stenogradning utifrån minsta tvärsnitt av karotiskärl i axiala snitt mätt i mm (Figur 1 A) utifrån de referensvärden som tidigare angivits [8, 9]. Överensstämmelsen mot ultraljud är sämre än beräkning enligt NASCET-standard, men ändå förvånansvärt god.

## DISKUSSION

I flertalet undersökta karotisarterier överensstämde ultraljud och DT-angiografi avseende stenograd. Även okklusion eller »nästan okklusion« identifierades korrekt av båda metoderna. Teknikerna kompletterar varandra så att den ena ger en uppskattning av stenograd hos patienter där det uppstått undersökningstekniska problem med den andra. Mätning av stenograd i axiala snitt enligt s k NASCET-kriterier (Figur 1) överensstämde bäst med ultraljud.

**TABELL II.** Jämförelse mellan ultraljud och DT-angiografi. DT-angiografi avser mätning i axiala snitt enligt de s k NASCET-kriterierna. Siffrorna anger antal kärl.

Ultraljud	DT angiografi			
	<50 %	50–69 %	70–99 %	100 %
<50 %	57	2	0	0
50–69 %	2	6	1	0
70–99 %	2	3	22	1
100 %	0	0	0	10

**TABELL III.** Gradering utifrån minsta tvärsnitt i mm mätt i axiala snitt (<1,3 mm = 70 %; 1,3–2,2 mm = 50–69 %). Siffrorna anger antal kärl.

Ultraljud	DT-angiografi			
	<50 %	50–69 %	70–99 %	100 %
<50 %	59	0	0	0
50–69 %	7	1	1	0
70–99 %	1	7	19	1
100 %	0	0	0	10

Bildbehandling av karotisarterier är ett område som genomgår en snabb utveckling. DT-angiografi blir snabbare, och DT-apparaturen har gått från att ta en bild per rotation till att klara 64 eller 128 bilder per rotation. Därigenom kan hjärnans hela kärlträd visualiseras med stor detaljrikedom i en och samma kontrastinjektion.

Den snabba teknikutvecklingen på både hård- och mjukvarusidan [10] gör det ibland svårt att jämföra studier där man använt äldre apparater med den nya maskin man har i sin egen »vagnpark«. Även ultraljud och MR förbättras, och med dessa utvecklas framför allt möjligheten att beskriva kärlets utseende avseende kärltjocklek, förkalkningar, tromber och ulcererande plack (dvs morfologi). Kontrastförstärkt MR (som har bra sensitivitet och specificitet) används sällan, eftersom metoden är kostsam, kräver lång undersökningstid och på de flesta centrum är förenad med begränsad tillgänglighet.

**Det finns flera studier** där DT-angiografi jämförts med selektiv angiografi. Emellertid finns en trend att allt färre sådana studier publiceras beroende på att framför allt ultraljud slagit ut selektiv karotisangiografi som screeningmetod inför karotiskirurgi på grund av skillnaden i patientrisk, kostnad och enkelhet för patienten. I dag saknas därför en bra metod som kan validera icke-invasiva metoder som DT-angiografi, ultraljud eller MR-angiografi.

Två äldre metanalyser, med patienter inkluderade före 2004, finns publicerade. I den ena studien jämfördes DT-angiografi utförd med s k 1-kanals-DT mot selektiv karotisangiografi avseende 864 patienter [11]. För stenoser  $\geq 70$  procent var sensiti-

viteten 85 procent och specificiteten 93 procent. I den andra jämfördes flera icke-invasiva avbildningsmetoder mot konventionell angiografi. MR-angiografi med kontrast angavs som den bästa metoden (sensitivitet 94 procent; specificitet 93 procent) för att bestämma höggradig karotisstenos, följt av ultraljud (sensitivitet 89 procent; specificitet 84 procent) och DT-angiografi (sensitivitet 76 procent; specificitet 94 procent) [4]. Jämfört med konventionell angiografi brukar anges att DT-angiografi underskattar stenosgraden [12].

Två aktuella studier har använt modernare DT-teknik, 4- respektive 8-kanalsskannrar. Man jämförde DT-angiografins förmåga att urskilja höggradig karotisstenos mot konventionell angiografi [12, 13] och beskriver en sensitivitet på 95 procent [12] respektive 75 procent [13] och en specificitet på 93 procent [12] och 96 procent [13].

Det kan tyckas märkligt att man som i denna studie jämför två icke-invasiva metoder, där båda ger ett mått av osäkerhet gentemot referensen selektiv karotisangiografi. Detta beror på att vi tidigare gjort en större valideringsstudie av ultraljud mot selektiv karotisangiografi [3]. En hög sensitivitet, 95 procent, men något lägre specificitet, 89 procent, konstaterades för att med ultraljud påvisa karotisstenoser  $\geq 70$  procent.

Två andra studier har utgått från det motsatta, dvs att DT-angiografi är referens, och jämfört ultraljud med DT-angiografi. Resultatet är väldigt lika våra: i den ena [14] jämfördes olika ultraljudstekniker med en av de modernaste varianterna av DT-angiografi, 64-kanalsskanner. Framför allt hade s k B-flow (bi-directional flow) en mycket hög överensstämmelse med DT-angiografi, med en korrelationskoefficient på 0,88. I ett annat arbete anges överensstämmelse mellan metoderna i 94,5 procent av de undersökta kärlen [15].

**Precis som i den här studien** har andra angivit att stenosgradering i axiala snitt är det bästa sättet att bestämma stenosgraden [8, 13, 16] (Figur 1 A). Frontala och sagittala (Figur 1 C) rekonstruktioner kan med fördel användas för att få en uppfattning om kärlträdets utseende och för kirurgisk planering. I två studier [8, 9] har angivits att kärlets diameter i stenosen, uppmätt på axiala bilder (Figur 1 A), skulle korrelera till stenosgraden uppmätt med NASCET-metoden vid angiografi. I den ena studien angavs sensitivitet 88 procent och specificitet 92 procent för detta sätt att mäta [8]. Detta kan tyckas ologiskt, efter-

som t ex män och kvinnor har olika diameter på karotiskärlen. Av Tabell III framgår en hyfsad överensstämmelse med ultraljud, och kanske en tvärsnittsdiometer  $\leq 1,3$  mm kan användas för att ge en grov, men snabb, uppskattning av stenosgrad  $> 70$  procent i den kliniska vardagen.

Nackdelar med ultraljud är främst att undersökningen är be- häftad med interbedömar- och intermaskinell variabilitet. På grund av resursbrist bedömde endast en neuroradiolog bilderna i denna studie, men det finns ett flertal andra studier som visar hög interbedömarreliabilitet [8].

Vid DT-angiografi visualiseras hjärnans kärlträd, medan ultraljud i första hand visar endast området kring karotisbifurkationen. Svårbedömbara fall förekommer med båda undersökningarna, precis som denna studie visar, men är något vanligare vid ultraljud. DT-angiografi är snabb att utföra och finns omedelbart tillgänglig vid DT-hjärna, något som utförs på alla TIA- och strokepatienter. Man kan mäta direkt i stenosen, och det är lätt att standardisera undersökningen. De största nackdelarna är främst att patienten utsätts för strålning och att kontrastmedlet kan vara njurtoxiskt.

**Strokepatienter ska utredas snabbt** avseende stenoser i karotiskärlen. Om så inte sker förloras snabbt nyttan med behandlingen. Det finns för- och nackdelar med både DT-angiografi och ultraljud av halskärl; ultraljud är i dag den viktigaste metoden för att bestämma stenosgrad, men DT-angiografi »väntar runt hörnet«. Denna studie visar att teknikerna kompletterar varandra och att karotiscentrum bör ha tillgång till båda metoderna, medan remitterande centrum sannolikt kan välja den metod som passar de lokala förhållandena bäst för att snabbt kunna utreda nyinsjuknade patienter med TIA och stroke. Oavsett vilken metod man använder är det viktigt att kvalitetssäkra verksamheten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

- Norrving B, Wester P. Nationella riktlinjer för strokesjukvård 2005. Stockholm: Socialstyrelsen; 2006.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502
- Ågren Wilsson A, Backman C, Fagerlund M, Malm J. Ultraljud inför karotiskirurgi måste kvalitetssäkras lokalt. *Läkartidningen*. 2000; 97:2313-6.
- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Lancet*. 2006;367: 1503-12.
- Alexandrov A, Norris J. Primer on cerebrovascular diseases. In: Welch K, Caplan L, Reis D, Siesjö BBW, eds. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic press; 1997. p. 614-20.
- Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:57-63
- Hansen F, Bergqvist D, Lindblad B, Lindh M, Mätzsch T, Lanne T. Accuracy of duplex sonography before carotid endarterectomy - a comparison with angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;12:331-6.
- Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:13-9.
- Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Carotid stenosis index revisited with direct CT angiography measurement of carotid arteries to quantify carotid stenosis. *Stroke*. 2007;38:286-91.
- Hyde DE, Habets DF, Fox AJ, Gulka I, Kalapos P, Lee DH, et al. Comparison of maximum intensity projection and digitally reconstructed radiographic projection for carotid artery stenosis measurement. *Med Phys*. 2007;34:2968-74.
- Koelmay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004;35:2306-12.
- Berg M, Zhang Z, Ikonen A, Sipola P, Kalviainen R, Manninen H, et al. Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: Comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1022-34.
- Silvennoinen HM, Ikonen S, Soinne L, Railo M, Valanne L. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: Comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:97-103.
- Clevert DA, Johnson T, Jung EM, Clevert DA, Flach PM, Strautz TI, et al. Color doppler, power doppler and B-flow ultrasound in the assessment of ICA stenosis: Comparison with 64-MD-CT angiography. *Eur Radiol*. 2007;17:2149-59.
- Bucek RA, Puchner S, Haumer M, Rand T, Sabeti S, Minar E, et al. Grading of internal carotid artery stenosis: Comparative analysis of different flow velocity criteria and multidetector computed tomographic angiography. *J Endovasc Ther*. 2006;13:182-9.
- Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*. 2000; 31:2168-74.