Korelacija nalaza kalcificiranih arterija dojki s aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija

Kosović, Vilma

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:339138

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Kosović, Vilma (2015) ***Korelacija nalaza kalcificiranih arterija dojki s aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija [Correlation between breast arterial calcifications and atherosclerotic changes of carotid arteries].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/2228

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vilma Kosović

Korelacija nalaza kalcificiranih arterija dojki s aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vilma Kosović

Korelacija nalaza kalcificiranih arterija dojki s aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu i na Radiološkom odjelu Opće bolnice Dubrovnik.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ivan Krolo, dr.med., specijalist radiologije, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Ivanu Krolu, na velikoj pomoći i savjetima pri izradi ove disertacije.

SADRŽAJ

1. UVOD, SVRHA RADA ……1

1.1 Cerebrovaskularna bolest

1.1.1 Epidemiologija cerebrovaskularne bolesti

1.1.2 Moždani udar

1.1.3 Ateroskleroza

1.1.4 Patologijske promjene krvnih žila kod ateroskleroze

1.1.5 Rizični čimbenici za aterosklerozu

1.2 Arterijske kalcifikacije dojki- dosadašnje spoznaje

1.3 Radiologijski prikaz krvih žila u ovom ispitivanju

1.3.1 Krvne žile vrata

1.3.2 Kalcificirane krvne žile dojki

2. HIPOTEZA ……...35

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA ……...36

4. MATERIJALI I METODE ……37

4.1 Skupine ispitanica i metode

4.2 Etička načela

4.3 Statistička obrada

5. REZULTATI ……43

6. RASPRAVA ……60

7. ZAKLJUČAK ……..65

8. SAŽETAK ……..66

9. SUMMARY ……67

10. POPIS LITERATURE ……70

11. ŽIVOTOPIS ……80

POPIS OZNAKA i KRATICA:

ACC - zajednička karotidna arterija

ACE - vanjska karotidna arterija

ACI - unutrašnja karotidna arterija

BMI - (body mass index) indeks tjelesne mase

B-mod - (brightness mode), B-prikaz

CC snimka - kraniokaudalna

CIMT- (carotid intima media thickness) intima medija debljina karotide

CVI- cerebrovaskularni inzult

2D - dvodimenzionalni

GUK - glukoza u krvi

Hz – herc

IMT- (intima media thickness) intima medija debljina

kV - kilovolt

mGy - miligrej

MHz - megaherc

MLQ - mediolateralna kosa

mmol/L - milimol po litri

MR - magnetska rezonancija

PD- power (osnaženi) dopler

PRF - (pulse repetition frequency) pulsirajuća opetovana frekvencija

RTG - rentgen

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

UZV – ultrazvuk

1. UVOD I SVRHA RADA

Cerebrovaskularne bolesti su na samom vrhu problematike moderne medicine obzirom na učestalost te visoki postotak letaliteta, mortaliteta i vodeći uzrok invalidnosti u odraslih. Milijuni onih koji prežive moždani udar svake godine imaju smanjenu kvalitetu života uz restrikcije u dnevnim aktivnostima, a mnogi su ovisni i o tuđoj pomoći.

Težnja moderne medicine je prevencija cerebrovaskularnih bolesti, ukazivanje na čimbenike rizika, te potreba otkrivanja novih čimbenika rizika kao dodatnih markera. Pokušava se bolest što prije detektirati te zaustaviti daljnju progresiju iste. Provode se i razni programi ranog otkrivanja cerebrovaskularnih bolesti, a cilj ovog istraživanja je jedan od mogućih doprinosa tim nastojanjima.

1.1. Cerebrovaskularna bolest

Cerebrovaskularna bolest je prolazni ili trajni poremećaj moždane funkcije, uzrokovan ishemijom, krvarenjem ili patološkim procesom u jednoj ili više moždanih arterija. Prema kliničkim znakovima cerebrovaskularne bolesti dijelimo na asimptomatske, moždane fokalne poremećaje, moždani udar, vaskularnu demenciju i hipertenzivnu encefalopatiju (1). Cerebrovaskularne bolesti su posljedica organskih promjena intrakranijskih i ekstrakranijskih krvnih žila, uz pridružene i funcionalne poremećaje cirkulacije u smislu hipotenzivnih ili hipertenzivnih kriza. Cerebrovaskularne bolesti se klinički prezentiraju akutno ili polagano poremećajima cirkulacije mozga (2).

1.1.1. Epidemiologija cerebrovaskularnih bolesti

Prema pokazateljima za program „Zdravlje za sve“, Svjetske zdravstvene organizacije, cerebrovaskularne bolesti su među deset vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2007. godine, i u muškaraca i u žena, a nalaze se na drugom mjestu, iza ishemične bolesti srca, s 3 418 umrlih i udjelom od 13% u muškaraca, 4 905 umrlih i udjelom od 18.8% u žena te s 15.9% u ukupnom broju umrlih (3). Moždani udar nespecificiran kao krvarenje ili infarkt je najčešća dijagnoza, s udjelom od 65.4% u ukupnom broju umrlih od kardiovaskularnih bolesti, a slijede posljedice cerebrovaskularnih bolesti (13.2%) i intracerebralno krvarenje (8.4%) (4). U Hrvatskoj cerebrovaskularne bolesti nalazile su se na trećem mjestu uzroka hospitalizacije 2002. godine, s udjelom od 22.9%, te stopom od 396.7/100 000 među kardiovaskularnim bolestima, koje su bile tada vodeći uzrok hospitalizacija. Najčešći uzrok hospitalizacije iz skupine

cerebrovaskularnih bolesti bili su moždani infarkt s udjelom od 41%, inzult nespecificiran kao krvarenje ili infarkt s udjelom od 29.4% i intracerebralno krvarenje s udjelom od 8.3% (5).

Cerebrovaskularne bolesti su, uz ishemijske bolesti srca, glavni uzroci smrti iz skupine kardiovaskularnih bolesti koje su vodeći uzrok smrti. Godišnje u svijetu od kardiovaskularnih bolesti umire preko 16,5 milijuna, a u Europi više od 5 milijuna ljudi. Udio cerebrovaskularnih bolesti na razini svijeta iznosi 32.9%, a u Europi 29.4%. U 2001. godini u svijetu cerebrovaskularne bolesti uzrok su smrti u oko 5,5 milijuna ljudi, što je ekvivalentno 9.6% svih smrti, a od toga blizu 1,5 milijun u Europi (5,6).

Epidemiološke analize na razini Europe pokazuju da su stope smrtnosti i za cerebrovaskularne bolesti i za ishemijske bolesti srca najniže u Zapadnoj Europi, posebno u mediteranskim zemljama, a najviše u zemljama Istočne Europe. U svim su zemljama dobno specifične stope smrtnosti niže u žena, nego u muškaraca (5). Ukupna prevalencija cerebrovaskularnih bolesti u Europi varira između 5 i 8 na 1000 (7).

Prema podacima Službe za epidemiologiju, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Republici Hrvatskoj u 2012. godini prema skupinama bolesti vodeći uzrok smrtnosti su bolesti cirkulacijskog sustava, od koje je u dobi do 64 godine starosti umrlo ukupno 2702 osobe, odnosno 26.62%, a u dobi preko 65 godina 22286 osobe, odnosno 53.63%. U istoj godini prema udjelu deset vodećih uzroka smrti, za sve osobe, cerebrovaskularne bolesti su na drugom mjestu, iza vodećeg uzroka - ishemijske bolesti srca, s udjelom u ukupnoj smrtnosti od 14.10%, odnosno od cerebrovaskularne bolesti u toj godini je umrlo ukupno 7291 osoba. Iste godine od cerebrovaskularne bolesti je umrlo 4194 žene, odnosno 16.17% žena, a vodeći uzrok smrti je bila također ishemijska bolest srca od koje je umrlo 6193 žene, odnosno ukupno 23.88% žena (8).

1.1.2. Moždani udar

Moždani udar je jedan od najčešćih uzroka smrti i invalidnosti u odrasle populacije modernog društva, te važan zdravstveni i socijalno-ekonomski problem u svijetu i u nas (7). U mnogim državama srednje i istočne Europe epidemiološki podaci ukazuju na trend porasta učestalosti obolijevanja od moždanog udara, pa je u skoroj budućnosti moguća pojava masovnog obolijevanja od moždanog udara. Za razliku od tih zemalja, od unatrag nekoliko zadnjih desetljeća prošlog stoljeća, u zemljama Zapadne Europe povoljan je trend smanjivanja pobola i smrtnosti od moždanog udara što je uvjetovano dobrom prevencijom (9). Moždani udar, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), je klinički sindrom brzog početka fokalnog ili globalnog cerebralnog deficita, koji traje više od 24h ili vodi smrti, bez vidljivog uzroka osim onog vaskularnog (10).

Prema American Heart Association Scientific Statement iz 2001. godine incidencija ishemijskog moždanog inzulta od 55. godine života udvostručuje se za svako desetljeće života. Incidencija je viša u muškaraca (174/100 000), nego u žena (122/100 000), dok ukupna incidencija iznosi 145/100 000 (5).

Moždani udar (cerebrovaskularni inzult) se dijeli na dva osnovna oblika: ishemijski udar ili cerebralni infarkt s udjelom od oko 85% bijele populacije i hemoragični udar, odnosno cerebralno krvarenje s udjelom oko 15%. Hemoragični udar se odnosi na intracerebralnu ili subarahnoidalnu hemoragiju (7).

Procjenjuje se da u svijetu na godinu dana od moždanog udara oboli oko 4 milijuna ljudi. Od tog broja, otprilike 570 000 slučajeva se pojavi u Europi i oko 500 000 u SAD-u. Međunarodne epidemiološke studije pokazuju kako stope rastu eksponencijalno s dobi i kreću se između 0.3 promila u trećem i četvrtom desetljeću života, sve do 30 promila u osmom i devetom desetljeću života, što u prosjeku iznosi 1 - 2 promila. Stope prevalencije moždanog udara u svijetu kreće se između 5 promila i nekoliko postotaka (11). Zadnji podaci o prevalenciji moždanog udara u Hrvatskoj objavljeni su 1984. godine, kad je utvrđena prevalencija moždanog udara od 2.5%, odnosno 3.1% za populaciju iznad 25 godina starosti (12).

Širom svijeta, oko 4.6 milijuna smrtnih slučajeva godišnje je uzrokovano moždanim udarom i ¾ ovih se javljaju u zemljama u razvoju (11).

Godine 2008. od svih bolesnih u Hrvatskoj 9.6% je umrlo od moždanog udara i njegovih posljedica, odnosno 6 190 ljudi. Stopa smrtnosti za moždani udar 2008. godine je bila 182/100 000 (13).

Incidencija udara u mnogim razvijenim zemljama je u padu, najviše kao posljedica prevencije rizičnih čimbenika kao što su visoki krvni tlak i redukcija korištenja duhana. Hipertenzija je najvažniji promjenjivi rizični faktor za moždani udar, tako da na svakih deset koji umru od moždanog udara, četvoro ih je moglo ostati pošteđeno da su imali dobro reguliran krvni tlak. Ipak zbog starije strukture stanovništva trend je povećanja apsolutnog broja udara (14).

Utvrđeno je da svake godine u Europi najmanje 250 000 ljudi oboli od nekog oblika moždanog udara, oko ¼ njih ima prvi put moždani udar u životu, a ishod ovisi o patološkom tipu udara. Smrtnost od moždanog udara je bila najmanja u ranim 1990-im godinama, i bila je strmo u opadanju u zemljama zapadne Europe, ali je bila dva ili tri puta veća u zemljama u razvoju i zemljama u tranziciji u istočnoj Europi. Oko 30% oboljelih ipak umire unutar godinu dana od moždanog udara. Rana smrt nakon moždanog udara je pretežito uzrokovana komplikacijom lezije mozga odnosno mass efektom i ometanjem vitalnih centara. Od preživjelih od moždanog udara, ipak oko polovica su ovisni o tuđoj pomoći. U slučaju oporavka nakon moždanog udara odvija se nekoliko preklapajućih procesa. Najraniji procesi nakon udara mogu uključiti rezoluciju ishemijske penumbre, edem mozga te komorbiditete koji pogoršavaju funkcionalne efekte moždanog udara. Kasnije, neuralna plastičnost, vježbanjem stečene nove vještine i modifikacija pacijentova okruženja vode daljnjim dobicima u funkciji (7).

Smrtnost u petogodišnjem razdoblju nakon ishemijskog moždanog udara iznosi i do 60%. Među oboljelima većinu, odnosno oko 75% slučajeva čine prvi, a 25% slučajeva recidivirajući moždani udar. Rizik recidiva moždanog udara je najveći u prvoj godini i kreće se oko 10%, a svake sljedeće godine oko 5% (12). Strmi je porast incidencije moždanog udara s dobi, s ¾ svih prvih moždanih udara koji se javljaju nakon 65 godina života (5). U demografski razvijenim zemljama prosječna dob u kojoj se javlja moždani udar je oko 73 godine, uzevši u obzir stariju populaciju. Mogućnost prvog udara ili prve tranzitorne ishemijske atake je oko 1.6 na 1,000 i 0.42 na 1,000. U manje razvijenim zemljama prosječna dob je mlađa obzirom na različitu dobnu strukturu stanovništva (15).

Do 2020. godine smrtnost od moždanog udara će se gotovo uduplati, uglavnom kao rezultat povećanja proporcije starijeg stanovništva i budućih negativnih učinaka čimbenika rizika u zemljama u razvoju (7).

1.1.3 Ateroskleroza

Ateroskleroza je glavni patološki supstrat u gotovo 90% svih slučajeva okluzivne ekstrakranijske cerebrovaskularne bolesti. Aterotrombotička infarkcija mozga je učestaliji uzrok cerebrovaskularne bolesti u odnosu na druge uzroke kao što su intracerebralna i subarahnoidalna hemoragija te cerebralna embolizacija (16). Obzirom da je osnovna i zajednička bolest u najvećem broju slučajeva ishemijskog ili hemoragijskog cerebralnog vaskularnog inzulta ateroskleroza, radiološka dijagnoza se postavlja temeljem prikaza morfoloških promjena krvnih žila koje su aterosklerotski promijenjene (2). Ostalih 10% radiološki dijagnosticimo s određenom sigurnošću, a odnose se na različite vrste upalnih arteritisa, arterijsko presavinuće, aneurizme, fibromuskularnu displaziju, traumatsku okluziju ili intimalnu disekciju karotida, te kongenitalne anomalije (2). Uzrok ishemijskog ili hemoragijskog cerebrovaskularnog inzulta je najčešće lociran u vratnom dijelu arterija odnosno ekstrakranijski (16).

Ishemijski moždani udar nastaje usljed stvaranja aterosklerotskih plakova koji reduciraju lumen arterija, a hemoragijski moždani udar usljed slabljenja stijenke arterija (17). Obzirom da ateroskleroza, kao osnovni entitet cerebrovaskularne bolesti uvjetuje patološkoanatomske promjene stijenke arterije, dobro se podsjetiti da je stijenka arterije histološki građena od tri sloja: intime, medije i adventicije. Intima se sastoji od endotelnih stanica sloja i oblaže lumen arterije, medija je srednji sloj građen od vaskularnih glatkih mišićnih stanica, a vanjski sloj arterije, adventicija se sastoji od kolagena, elastičnih i vezivnih vlakana, te nešto glatkih mišićnih stanica i fibroblasta. Vasa vasorum i živci za opskrbu arterijske stijenke prolaze kroz adventiciju (16).

Ateroskleroza je upalni fibroproliferativni proces formiranja nakupina, ateroma na stijenkama arterija. Te nakupine građene su od jezgre koju prekriva kapa. Jezgra ateroma sadrži lipide, osobito kolesterol i raspadnute stanice, a „kapa“ je građena od veziva i izmijenjenih glatkih mišićnih stanica. Različiti čimbenici rizika ateroskleroze kao što su hiperkolesterolemija i/ili hipertrigliceridemija, pušenje, arterijska hipertenzija, hiperhomocisteinemija, pretilost i poremećen metabolizam glukoze, dovode do poremećaja funkcije endotela odnosno povećane propusnosti endotela za serumske lipoproteine i druge sastojke plazme čime počinje proces stvaranja ateroma. Obzirom na povećanu propusnost endotela i leukociti i monociti/makrofagi ulaze u subendotelni prostor. Potom glatke mišićne stanice migriraju iz medije krvne žile u intimu, te se umnažaju, a makrofagi se pretrpavaju lipidima i postaju tzv. pjenaste stanice (19).

Glatke mišićne stanice sintetizirajući molekule elastina i kolagena formiraju vezivnu kapu ateroma koja prekriva lipidnu jezgru. Pucanjem kape ateroma slijedi aktivacija makrofaga koji luče kovinoproteinaze, a koji dovode do razgradnje vezivnog tkiva kape ateroma, pri čemu krv iz lumena arterije prodire u aterom ili dolazi do krvarenja iz vasa vasorum. Obzirom na izraženu trombogenost lipida iz jezgre ateroma i pjenastih stanica, formira se tromb koji može začepiti arteriju, povećati aterom, ali i otkinuti se i embolizirati udaljene krvne žile, a time se potakne i vazospazam. Stvaranjem tromba na mjestu puknute kape ateroma započinje klinička prezentacija bolesti.
Ateromi koji se sastoje od dosta lipida i upalnih stanica, a imaju tanku vezivnu kapu koja lako puca nazivaju se nestabilni ili vulnerabilni plakovi i „meki“ plakovi. Zbog povećanog sadržaja lipida ovi plakovi se ultrazvučno mogu jasno prikazati. Za razliku od njih, stabilni ateromi imaju debelu vezivnu kapu, malu lipidnu jezgru i malo upalnih stanica (20).

Arterioskleroza se odnosi na strukturne promjene koje se očituju otvdnućem i zadebljanjem arterijske stijenke te gubitkom elasticiteta. Ta skleroza se nalazi na malim, elastičnim i muskularnim arterijama i arteriolama (16). Tri su različita tipa arterioskleroze, svaki s različitim kliničkim i patološkim posljedicama:

Prvi tip je arterioloskleroza koja zahvaća male arterije i arterole i može uzrokovati ishemijsku ozljedu, uz podjelu iste na dva podtipa: hijalina i hiperplastična arterioloskleroza.

Drugi tip je Monckeberg skleroza medije, koju označava prisustvo kalcificiranih depozita u mišićnim arterijama osoba preko 50 godina, te obično nije klinički značajna. Monckeberg kalcificirajuća skleroza medije (MCS) je prstenasta kalcifikacija medije krvne žile, malih do srednje velikih krvnih žila, bez promjena intime krvne žile (21).

Treći tip je ateroskleroza, koja je prema definiciji Svjetske zdravstvene oganizacije bolest stijenke velikih i srednje velikih mišićnih i elastičnih arterija, gdje je osnovno oštećenje intime aterom ili fibrolipidni plak (16,18). Na aterosklerozu upućuje prisustvo lezije intime odnosno aterom (ateromatozni ili aterosklerotični) plak. Masne pruge prethode ateromu, a dalje slijede komplikacije plaka kao ulceracija, tromboze, krvarenje i kalcifikacija (18,20). Patogeneza ateroskleroze još nije u potpunosti razjašnjena, a većina patologa se slaže da se aterosklerotičke promjene mogu podijeliti na tri osnovna oblika: rana, uznapredovala i kompliciranа oštećenja arterijske stijenke. Rana i uznapredovala aterosklerotska oštećenja prolaze najčešće bez simptoma i dugo se razvijaju, a klinički bolest se prezentira kad

oštećenja postaju komplicirana. Razvoj ateroskleroze može se podijeliti i u dvije odvojene faze: događaji koja prethode nastanku aterosklerotskog plaka i komplikacije aterosklerotskog plaka koje uzrokuju bolest. U procesu aterogeneze važna je subintimalna migracija i proliferacija glatkih mišićnih stanica iz medije koja je određena mitogenim čimbenicima rasta, od kojih je najpoznatiji trombocitni faktor rasta (PDGF) (16). Predilekcijsko mjesto nastanka ateroskleroze, u slučaju ekstrakranijskih moždanih arterija, je karotidna bifurkacija gdje nastaje vrtloženje krvne struje odnosno hemodinamski i hemoreološki uvjeti za te procese. Uznapredovala aterosklerotska oštećenja odgovaraju aterosklerotičnim plakovima koji nastaju iz masnih pruga, a izgledaju kao sjajno bijela ili žućkasta naglašena zadebljanja koja protrudiraju u lumen arterije. Opisani aterosklerotski plakovi imaju stalnu tipičnu predilekcijsku lokalizaciju na račvištima, ušćima, polazištima i zavojima arterija gdje dokazano nastaju lokalni poremećaji protoka (16).

Stalna predilekcijska lokalizacija aterosklerotskih plakova događa se usljed razlika u građi, metabolizmu i permeabilitetu stijenke tih arterija, ali i promjena oblika, odnosno geometrijskih parametara koji dovode i do poremećaja hemodinamike u tom dijelu (16).

Okluzivna bolest ekstrakranijskih moždanih arterija aterosklerotskog porijekla je češća nešto više od dva puta u odnosu na onu na intracerebralnim arterijama. Aterosklerotske promjene se nalaze u ekstrakranijskom (vratnom) dijelu moždanih arterija u oko 30-40% bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima (22). Karotidne arterije su ukupno u oko 66% slučajeva uzrokom ekstrakranijske cerebrovaskularne bolesti. Tipično, i najčešće mjesto ekstrakranijske ateroskleroze, je karotidna bifurkacija. (16). Ateroskleroza je na karotidnoj bifurkaciji uvijek jače izražena na unutrašnjoj, nego na vanjskoj karotidnoj arteriji, a promjenama su osim polazišta obično zahvaćeni i jedan do dva centimetra proksimalnog segmenta arterije. Zbog aterosklerotskih promjena na karotidnoj bifurkaciji od cerebrovaskularnog inzulta obolijeva 5% ljudi iznad 65 godina života, te nastaje preko 80% slučajeva tranzitornih ishemičkih ataka (TIA), cerebrovaskularnog inzulta ili amaurosis fugax (23).

Na unutrašnjoj karotidnoj arteriji aterosklerotičko zadebljanje intime najranije zahvaća karotidni bulbus, osobito njegovu dorzolateralnu stijenku. Napredovanjem bolesti, na stijenci završnog dijela zajedničke te početnog dijela unutrašnje karotidne arterije, u segmentu dužine 2 do 3 centimetra, formiraju se složeni aterosklerotski plakovi, koji upućuju na manifestnu bolest. Karotidni bulbus djeluje kao prirodno aneurizmatsko proširenje jer ima gotovo dvostruko veći promjer od promjera postbulbarnog dijela unutrašnje karotidne arterije. Konfiguracija karotidnog bulbusa, u kombinaciji s veličinom kuta grananja karotidnih grana,

uvjetuje opsežno vrtloženje krvne struje duž lateralne stijenke unutrašnje karotidne arterije. Veličina kuta bifurkacije je bitna za samu rasprostranjenost lateralnog vrtloga. U slučaju većega kuta karotidne bifurkacije i višega račvišta, aterosklerotski plakovi na lateralnoj stijenci su nepovoljnije rasprostranjeni distalno u postbulbarnom segmentu unutrašnje karotidne arterije. Na lateralnoj stijenci se razvijaju plakovi te se mijenja geometrijska konfiguracija lumena uz posljedične novonastale poremećaje lokalne hemodinamike koji pridonose rastu plaka na lateralnoj, ali i na medijalnoj stijenci, te na cijeloj površini karotidnog bulbusa. Kod uznapredovale bolesti aterosklerotske promjene se nalaze u području cijele površine bulbusa karotide (16).

Cerebrovaskularna bolest koja je lokalizirana ekstrakranijalno, a uzrokovana aterosklerozom, klinički se prezentira tranzitornim ili trajnim simptomima cerebelarne ili cerebralne hemisferalne ili monokularne ishemije, a uobičajeno je dugo bez simptoma. Tromboembolijski mehanizam aterosklerotske geneze je učestaliji uzrok ishemije mozga od hemodinamskoga u karotidnom sustavu. Ovisno o razvijenosti i adekvatnosti kolateralne cirkulacije i minimalna stenoza može dovesti do teškog moždanog inzulta, ali i začepljenje arterije može proći asimptomatski. Komplikacije su krvarenje u plak, nekroze te rupture plaka s pražnjenjem sadržaja ateroma u krvnu struju, sekundarne agregacije trombocita i stvaranje pravog tromba. Kritična stenoza se odnosi na granični stupanj stenoze, nakon kojega i oskudno daljnje suženje lumena žile dovodi do značajnijeg pada tlaka i reduciranja protoka u žili iznad stenoze. Na arteriografskom prikazu hemodinamski značajna stenoza je kad je promjer arterije smanjen 70%, što ukazuje na oko 90% smanjenja površine poprečnoga presjeka arterije, odnosno 50% suženja promjera i 75% smanjenja površine poprečnoga presjeka u uvjetima opterećenja (16).

Ateromi su uzdignute lezije koje se na prerezu sastoje od meke lipidne jezgre, odnosno žutog i mekanog područja amorfne kašaste mase, koja je pretežito napravljena od kolesterola i kolesterolskih estera, s nekrotičnim debrisom, a prekrivena je fibroznom vezivnom kapom. Napredovanjem ateroskleroze nastaje komplicirano oštećenje kao što je kalcifikacija, ulceracija, krvarenje, tromboza, aneurizmatsko proširenje. Odlaganjem kristala i granula kalcija u plak dolazi do kalcifikacije i središnjeg dijela i omotača plaka. Žarišna ili masivna kalicifikacija može pretvoriti arterije u krute i čvrste cijevi. Takvu aterosklerotičku klacifikaciju treba razlikovati od medijaskleroze (Monckebergova kalcifikacija), koja je česta kod dijabetesa, a koja zahvaća pretežno mediju. Aterosklerotički plak može mehanički

reducirati lumen žile, te dovesti do tromboze žile koja je sastavni dio aterogeneze. Plakovi mogu i oslabiti priležeću mediju, te rezultirati formiranjem aneurizmatskog proširenja (16).

Ateroskleroza je sistemska bolest koja se klinički manifestira kao kardiovaskularne bolesti, moždani udar i bolesti perifernih arterija, a koji predstavljanju vodeće uzroke morbiditeta i mortaliteta (24,25). Puno se financijskih sredstava troši u mnogim epidemiološkim studijama koje ispituju učestalost akutnih vaskularnih bolesti obzirom da iste zahtijevaju praćenje godinama i to uz veliki broj ispitanika (25).

U studiji autora Cobble i ost. pomoću ultrazvučnog B-moda mjerena je debljina intima - medija karotide (CIMT), te je pokazala da je ista nadomjesni surogat marker za aterosklerozu i može se koristiti za otkrivanje ubrzanog procesa bolesti i subkliničkih bolesti. Prednosti ultrazvučnog mjerenja intima medija debljine su što je neinvazivna, relativno jeftina metoda, a može biti izvedena u više navrata, bez štetnih učinaka na bolesnika. Karotidna intima medija debljina (CIMT) je povezana s kardiovaskularnim bolestima, i neovisni je predskazatelj moždanog udara i srčanog infarkta (26).

U ARIC studiji s 15800 sudionika, visokorezolutni B mod ultrazvuk je pokazao da je koristan u procjeni svih stadija ateroskleroze. Naizgled malo povećanje intima medija debljine od 0,2 mm je pokazao značajan povišen relativni rizik od infarkta miokarda (32%) i moždanog udara (28%) (27). Slično tome, u studiji Rundek i dr. procijenjeno je, temeljem epidemioloških studija i kliničkih pokusa, da je B-mod ultrazvukom detektirano zadebljanje intima medija važno oruđe za evaluaciju aterosklerotske stijenke i može se koristiti kao validan surogat marker ateroskleroze, koji može efikasno identificirati i opisati populacije pod kardiovaskularnim rizikom (28).

U Cardiovascular studiji između 4476 sudionika preko 65 godina starosti bez kliničke kardiovaskularne bolesti, intima medija debljina je bila povezana s incidentima kardiovaskularnih događaja, u prosječnom praćenju od preko 6 godina (29). U Rotterdam prospektivnoj studiji, u 8000 individua preko 55 godina starosti, veza između intima medija debljine i moždanog udara, angine pektoris, intermitentne klaudikacije i hipertenzije je nađena za vrijeme praćenja od 2,7 godina (30).

U istraživanju de Freitas, koje je obuhvatilo 129 osoba 29 do 94 godine starosti, dokazana je pozitivna povezanost intima medija debljine sa starenjem, te značajna veza intima medija debljine sa sistoličkom hipertenzijom. Istraživanje je dokazalo važnu ulogu starenja s

debljinom intima medije, te sistoličke hipertenzije s intima medija debljinom i prisutnosti plakova (31).

Prema tome uporaba surogat markera ateroskleroze, kao što je intima medija debljina mjerena ultrazvučnim B modom, od presudne je važnosti za detekciju supkliničke bolesti i omogućuje istraživačima da imaju pouzdane podatke u manje vremena i u manjoj populaciji (24,25).

U studiji Csiba i ost. pokazano je da na povećanje intima medija zadebljanja utječu brojni rizični čimbenici (dob, pušenje, povišeni krvni tlak, dislipidemija, alkohol), te je povezano s incidencijom vaskularnih događanja u arterijskoj vaskulaturi (moždani udar, infarkt miokarda) (32).

U istraživanju autora Rundek pokazano je da su intima medija debljina karotide i plak preklinički surogat markeri moždanog udara i drugih aterosklerotičkih vaskularnih bolesti (33). U nekim istraživanjima su razine lipoproteina i metabolički sindrom u korelaciji s intima medija debljinom karotide i plakom (34, 35, 36).

U studiji Kazimierski i dr. ispitivana je hipoteza da je intima medija zadebljanje zajedničke karotidne arterije ovisno o spolu i dobi kod skupine bolesnika s moždanim udarom i kod kontrolne skupine zdravih ispitanika. Svima je bilateralno mjerena intima medija debljina unutar 20 mm proksimalno od karotidnog bulbusa u anteroposteriornoj i laterolateralnoj ravnini. Rezultati su uspoređeni s rezultatima dobivenim u dobi i spolu podudarnih ispitanika. Nađena je snažna povezanost između intima medija debljine i moždanog udara. Intima medija debljina je jako pozitivno povezana s rizikom za moždani udar. Učestalost aterosklerotskih plakova u zajedničkim karotidnim arterijama je statistički značajno viša u bolesnika, nego u kontrolnoj skupini (37).

Karotidna intima medija debljina (IMT) je nezavisni prediktor vaskularnih događaja u dobnim skupinama preko 45 godina. Međutim, obzirom da je malo informacija o prediktivnoj vrijednosti IMT u mladih osoba, u progresivnoj studiji ateroskleroze karotida kod mlađih (<50 godina, n = 2436) i starijih ispitanika (> ili = 50 godina, n = 2620), zaključeno je da IMT karotide nezavisno predviđa buduće vaskularne događaje. Njegova prediktivna vrijednost je barem jednako visoko u mlađih ispitanika kao kod starijih ispitanika (38).

1.1.4. Patomorfologijske promjene krvnih žila kod ateroskleroze

U odnosu na muškarce pojava kalcija u različitim žilama se javlja 10 do 15 godina kasnije kod žena (39). U patološkim ispitivanjima kalcifikacije medije se razlikuju od kalcifikacije intime u odsutnosti znakova upale i lipidih depozita. Kalcifikacije intime se javljaju u kontekstu ateroskleroze, a povezane su s lipidima, makrofagima i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, dok se kalcifikacije medije javljaju neovisno o aterosklerozi i mogu biti povezane s elastinom i glatkim mišićnim stanicama (40, 41, 42). Aterosklerotičke kalcifikacije koje se nakupljaju u intimi velikih i srednje velikih arterija, za vrijeme razvoja ateromatozne bolesti, razlikuju se od kalcifikacije medije kod arterijskih kalcifikacija dojki (43, 44, 45, 46, 47). Uz konvencionalne RTG tehnike ne može se sa sigurnošću razlikovati intimalne i medijine kalcifikacije, iako izgled kalcifikacija medije je finiji i difuzan u malim žilama, u usporedbi s velikom i diskontinuiranom pojavom kalcifikacija intime u velikim i srednje velikim arterijama (48, 49).

1.1.5. Rizični čimbenici

U zapadnom svijetu, stope mortaliteta i morbiditeta su veće za aterosklerozu, nego za bilo koji poremećaj, s pola svih smrti koja se dodaju ovom entitetu. Prevalencija i opsežnost ateroskleroze su u korelaciji s rizičnim čimbenicima, koji mogu biti konstitucijski ili ireverzibilni, a drugi su modificirajući ili izmjenjivi učinci. U konstitucijske, odnosno ireverzibilne rizične čimbenike ubrajamo: dob, spol, rasa - etnitet i genetska uvjetovanost. U izmjenjive (modificirajuće) rizične čimbenike ubrajamo: hiperlipidemiju, hiperkolesterolemiju, hipertenziju, diabetes mellitus, atrijsku fibrilaciju i druga srčana oboljenja, stenozu karotidne arterije, pušenje, lošu prehranu, fizička inaktivnost, gojaznost. U potencijalno izmjenjive rizične čimbenike ubrajamo: alkohol, drogu i hiperhomocisteinemiju. Manje dobro dokumentirani, odnosno dodatni čimbenici rizika, su upala čiji je marker CRP (C-reaktivni protein), infekcija i hiperkoagulabilni poremećaji (16,18). Dob je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika, jer nakon 60. godine života rizik za nastanak moždanog udara raste za oko 10% sa svakim desetljećem starosti. U starijoj životnoj dobi u apsolutnom broju ima više žena s moždanim udarom, obzirom da je prosječni životni vijek duži u žena, a nakon menopauze raste rizik od nastanka moždanog udara (50). Najznačajniji čimbenici rizika su hiperlipoproteinemija, hipertenzija i pušenje, a hiperlipidemija i hiperkolesterolemija

su glavni rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze, te mogu inducirati lezije i u odsustvu drugih rizičnih čimbenika. Loši kolesterol, LDL (low density lipoprotein) je povezan s povišenim rizikom, te distribuira kolesterol perifernim tkivima. Suprotno njemu, dobri kolesterol, HDL (high density lipoprotein) mobilizira kolesterol iz plakova i vodi ih u jetru za ekskreciju žuči, te djeluje kao „čistač“ žila (18). Diabetes mellitus povezan s povišenim kolesterolom u cirkulaciji značajno povećava rizik ateroskleroze (16,18). Hiperhomocisteinemija - povišeni homocistein u serumu je u korelaciji s koronarnom aterosklerozom, perifernom vaskularnom bolešću, venskom trombozom i potencijalnim rizikom za aterotrombotske vaskularne poremećaje, što uključuje moždani udar (51). Kod ispitanika s povišenom razinom homocisteina, većom od 15 micromola/L, bio je dva puta povećan rizik ishemijskog moždanog udara, u usporedbi s ispitanicima čije razine su bile ispod 10 micromola/L (51). U dodatne čimbenike rizika ubrajamo i metabolički sindrom koji je povezan s centralnom debljinom, razine lipoproteina, povišenu razinu prokoagulanata, psihološki profil osobe i ponavljani psihički stresovi, nedostatatna fizička aktivnost, alkoholizam, srčana oboljenja, uzimanje oralnih kontraceptiva, adipozitet, uričku dijatezu (18). Čimbenike rizika za nastanak moždanog udara možemo podijeliti na one na koje se ne može utjecati i čimbenike rizika na koje se može utjecati. Rizični čimbenici za nastanak moždanog udara na koje se ne može utjecati su: dob, spol, rasa i/ili etnička pripadnost, nasljedni čimbenici, moždani udar u obiteljskoj anamnezi, te podatak o prethodnom moždanom udaru i/ili o prethodnim tranzitornim ishemijskim napadajima (TIA). Rizični čimbenici na koje se može utjecati su: hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje, asimptomatska stenoza karotide, atrijska fibrilacija i srčane bolesti. Pretilost, tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana, prekomjerno uzimanje alkohola, hiperhomocisteinemija, hiperkoagulabilnost, uzimanje oralnih kontraceptiva, hormonska nadomjesna terapija i upalni procesi se ubrajaju u dosad nedovoljno dokumentirane ili potencijalno izmjenjive čimbenike rizika koji su povezani s načinom života. Iako je u današnje vrijeme dobra informiranost stanovništva o štetnosti rizičnih čimbenika za zdravlje, najnovija istraživanja provedena u Hrvatskoj pokazuju njihovu visoku zastupljenost među zdravom populacijom, a mogući razlog je niska razina motivacije za promjenu loših navika i načina života (52).

Iako je incidencija moždanog udara u mnogim razvijenim zemljama u padu, najviše kao rezultat preventivnih aktivnosti, slučajevi moždanih udara se nastavljaju povećavati, isključivo zbog starenja populacije. Najvažniji izmjenjivi rizični čimbenik za moždani udar na koji se može utjecati je povišeni krvni tlak koji zahtijeva dobru regulaciju.

Obzirom da u podlozi nastanka većine moždanih udara su aterosklerotske promjene žila, i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji cilj je smanjiti rizik od nastanka moždanog udara reguliranjem rizičnih čimbenika na koje se može utjecati: hipertenzije, dijabetesa, pušenja, hiperlipidemije, srčane bolesti, prekomjerne tjelesne težine kao i ostalih čimbenika povezanih s načinom života. U patogenezi moždanog udara važna je i uloga genetskih čimbenika, pa tako i neke vrste kardiomiopatija i aritmija, homocisteinemija, dislipidemije, hemoglobinopatije povećavaju rizik (53). Sekundarna prevencija moždanog udara uključuje poduzete mjere i liječenje, u svrhu produljenja životnog vijeka i podizanja kvalitete života, a s ciljem sprječavanja njegovog ponovnog nastanka, tako da se postupci i strategije primarne i sekundarne prevencije preklapaju (50). Za to je potrebna promjena načina života: prestanak pušenja, povećana tjelesna aktivnost, smanjenje tjelesne težine, promjene loših prehrambenih navika, te liječenje popratnih bolesti na koje se može utjecati: hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, fibrilacije atrija.

1.2 Arterijske kalcifikacije dojki – dosadašnje spoznaje

Na postraničnom dijelu prednje strane prsnog koša, od razine drugog do sedmog rebra, prostire se mamarna ili pektoralna regija. Medijalnu granicu te regije čini postranični rub prsne kosti, lateralnu srednja pazušna linija, dok veliki i mali prsni mišić čine mišićnu podlogu dojke. Dojka se sastoji od alveotubuloznih žlijezda, između kojih je masno tkivo, te izvodnih kanala koji su uloženi u vezivnu stromu. U arterijskoj irigaciji dojke sudjeluju: arteria thoracica interna, koja preko perforantnih grana što probijaju međurebrene prostore opskrbljuje medijalni dio dojke, zatim arteria thoracica lateralis, koja opskrbljuje lateralni dio dojke, te ogranci interkostalne arterije za duboki dio dojke (54).

Patogeneza i uzrok, a prema tome i kliničko značenje krvožilnih kalcifikacija nisu u potpunosti razjašnjeni. Vaskularne kalcifikacije se smatraju reguliranim procesom s mehanizmima sličnim formiranju kosti, s raznolikosti lokacija i morfologije kalcificiranih depozita. Hipotetski u nekim istraživanjima navodi se kao mogući uzrok istih hormonalne promjene tijekom trudnoće (55, 56). U kalcificirajućim depozitima aterosklerotskog plaka, te sklerozi medije, su nađena tkiva nalik kosti kao što je hidroksiapatit (40, 45).

Mamografske arterijske kalcifikacije se pripisuju sklerozi medije arterija dojki, a skleroza medije je usporediva s Monckeberg sklerozom medije, koja se često vidi u manjim perifernim žilama starijih pacijenata s dijabetesom mellitusom (57, 58). Prema radu autora Hassan i dr.

arterijske kalcifikacije dojki su marker generaliziranih kalcifikacija medije arterija, te su povezane s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti (59, 60). Kalcificirajuća skleroza je temeljni uvjet za ono što se naziva kalcificirane arterije dojki otkrivene na mamografiji (61). Kalcificirajuće arterije dojki se javljaju kao slučajan nalaz na screening mamografiji, te predstavljaju degenerativne kalcificirajuće promjene, koje se javljaju u mamarne arterije, a povećavaju se s dobi, tako da su najjače izražene kod starijih (41).

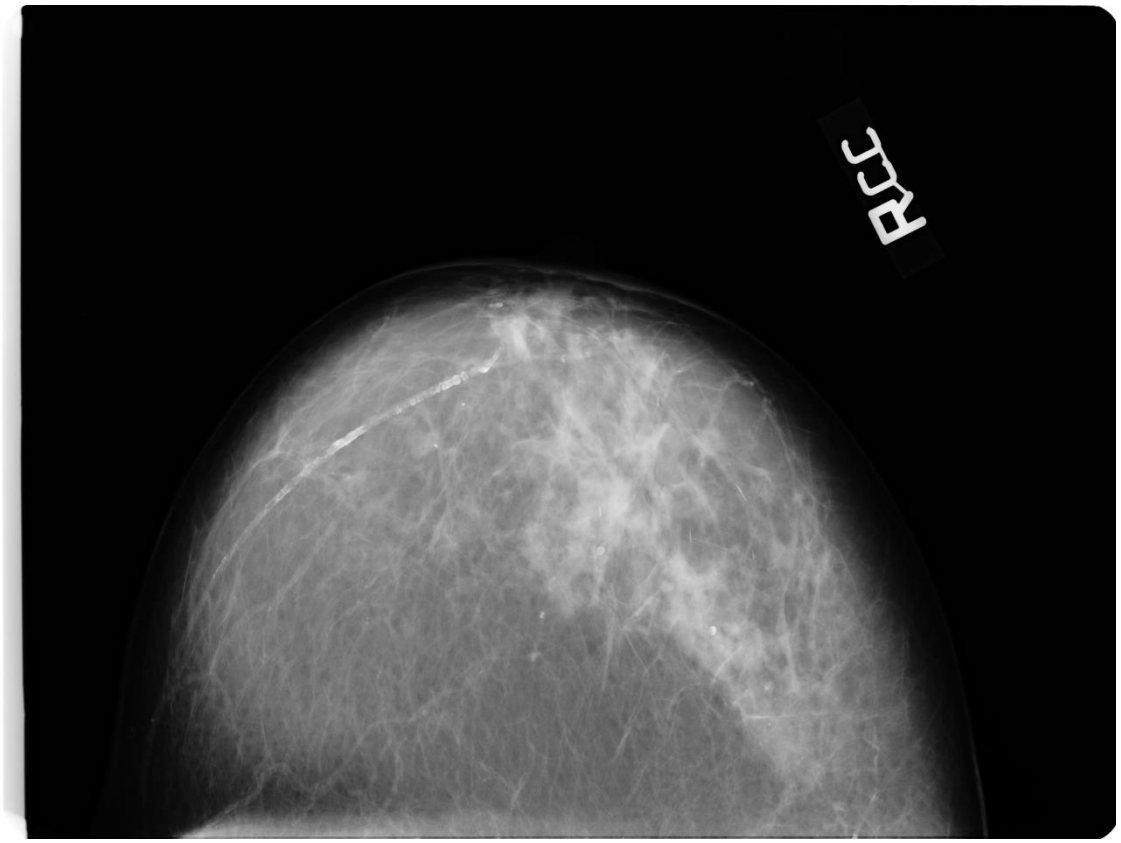
Arterijske kalcifikacije dojki su relativno čest nalaz na mamografiji. Klasični radiografski uzorak istih je „railroad track“, uzorak željezničke pruge, koji se pojavljuje kao paralelne dvotračne ili linearne sjene koje prate tubularnu strukturu krve žile, odnosno vide se uzduž tijeka krvne žile barem na jednoj mamografskoj projekciji (61,62). Odraz su cirkumferentnog uzorka kalcifikacija u Monckeberg kalcificirajućoj sklerozi medije, odnosno kalcificirane arterije dojki, se prvenstveno odnose na ekstenzivne depozite kalcija pretežno u mediju arterija dojki. Na nativnom mamogramu se lako interpretiraju kao tipično benigne kalcifikacije i ne moraju uvijek biti spomenute u opisu (62).

Arterijske kalcifikacije dojki mogu upućivati na mogući rizik za kardiovaskularne bolesti (62). Povezane su s dijabetesom, starenjem i kroničnim renalnim zatajenjem (46, 49).

U istraživanju autora Sedighi i dr., koje obuhvaća 537 žena, ispitivana je povezanost arterijskih kalcifikacija dojki i ateroskleroze karotida, te se kod žena koje imaju arterijske kalcifikacije dojki na mamogramu (njih ukupno 79) našla veća vjerojatnost da imaju veću intima medija debljinu nego plak, što se može pripisati sličnom zahvaćanju sloja medije u odnosu na aterosklerotični plak (63). Dosadašnja istraživanja su pokazala različitu prevalenciju nalaza kalcificiranih arterija dojki na mamogramima ispitanica. Prevalencija arterijskih kalcifikacija povećava se s povećanjem dobi, i to je uočeno u 9-12% žena starijih od 50 godina (64, 65). Nekoliko istraživanja su otkrili povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom ili hipertenzijom (66, 67, 68, 69).



Slika 1. Nježne kalcifikacije arterija dojki na mamografskoj snimci



Slika 2. Intenzivne kalcifikacije arterija dojki na mamografskoj snimci

U istraživanju autora Kataoka i ost., koje je obuhvatilo 1590 žena preko 55 godina starosti, prevalencija kalcificiranih arterija dojki na mamogramu je 16%, a ispitivana je povezanost arterijskih kalcifkacija dojki na mamogramu s kardiovaskularnom bolesti i njenim rizičnim faktorima. Utvrđena je povezanost istih s od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću, dok nije nađena povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s ranijim moždanim udarom, kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima kao što su: BMI (body mass index), hiperglikemijom i hiperlipidemijom (70). U dva istraživanja autora Maas i dr., koja su obuhvatila 1699 i 499 žena, prevalencija arterijskih kalcifikacija na mamogramu je bila 11% i 12%, te je nađena povezanost istih s dobi, brojem trudnoća i laktacijom, ali ne s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima (47, 71). U jednom od istraživanja ovog autora našla se povezanost s razvojem kalcifikacija u koronarnim arterijama (71, 72). Povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s porastom dobi, brojem trudnoća i laktacijom pokazuje i istraživanje autora Irribarena i sur. (66).

Druge studije pokazuju prevalenciju intramamarnih kalcifikacija arterija od 7.9% i 9.1%, te njihovu povezanost s dobi, čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti: hipertenzijom, TIA-om, moždanim udarom, trombozom, infarktom miokarda, dijabetesom, hiperlipidemijom, albuminurijom, te uzimanjem hormonske nadomjesne terapije i oralnih kontraceptiva, brojem poroda i dojenjem (73,74,75). U istraživanju autora Taskin i ost., koje je obuhvatilo 6156 mamografija uzastopnih pacijentica koje su se revalorizirale na prisutnost arterijskih kalcifikacija na mamogramu, pronađeno je 485 pacijentica s arterijskim kalcifikacijama na mamogramu, što je prevalencija od 7.9%, te je slučajno odabrano 500 pacijentica kontrolne skupine bez kalcifikacija arterija na mamogramu. Sudija je pokazala da je prisutnost arterijskih kalcifikacija snažno povezana s dobi, tako da je 46% pronađeno kod dobne skupine preko 60. godine, 34% kod dobne skupine 50 - 59 godine, te 19% između 40 - 49 godine. Arterijske kalcifikacije dojki su povezane i s hormonskim nadomjesnim liječenjem u svim dobnim skupinama. U skupinama od 40 - 49 godina i 50 - 59 godina arterijske kalcifikacije dojki na mamogramu povezane su s uzimanjem oralnih kontraceptiva, hormonskim nadomjesnim liječenjem, povišenim lipidima i dijabetesom. U odnosu na anamnestički podatak o ranijem infarktu miokarda povezane su kod dobnih skupina iza 50. i 60. godine, a iza 60. godine nisu povezane s oralnim kontraceptivima, te povišenim lipidima i dijabetesom. Uobičajeno je da se kalcificirane arterije dojki rutinski ne izvijeste tijekom evaluacije mamografskih nalaza obzirom da su benigni nalaz. Ova je studija pokazala da je prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki na mamografiji snažno povezana s poodmaklom dobi, te može značiti i sustavni rizik, pa se može koristiti i kao pokazatelj za neregistrirane sistemske bolesti, pogotovo u premenopauzalnih žena (73). U istraživanju autora van Noord i dr., u kojem su se analizirali mamogrami 12 239 žena između 50 i 69 godina starosti, nađena je prevalencija arterijskih kalcifikacija dojki od 9.1%. Nađena je značajna povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s albuminurijom, hipertenzijom, ranijom TIA-om i moždanim udarom, trobozom, brojem trudnoća, te s dijabetesom kod starije grupe žena (74).

Mnoge studije pokazuju da kalcificirane arterije dojki na mamogramu mogu biti rizičan čimbenik i upozorenje za koronarnu arterijsku bolest. U retrospektivnoj studiji autora Fiuza Ferrera i ost. procijenio se odnos između intramamarnih arterijskih kalcifikacija, otkrivenih mamografijom, i istodobno bolesti koronarnih arterija, otkrivene koronarnom angiografijom. Ova studija je obuhvatila rezultate 131 uzastopne bolesnice, u dobi od 42 do 81 godina. Čimbenici rizika za koronarne bolesti (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, pušenje, pretilost) dobiveni su iz medicinske dokumentacije za utvrđivanje mogućih istovremenih rizika za

bolest koronarnih arterija. Iz rezltata ove studije je vidljivo da je osamdeset i pet žena imalo bolest koronarnih arterija (od toga 41 s intramamarnim arterijskim kalcifikacijama i 44 bez takvih kalcifikacija), a 46 su imale normalnu koronarografiju (11 imalo arterijske kalcifikacije, a 35 nije). Utvrđena je jaka povezanost između intramamarnih arterijskih kalcifikacija i koronarne bolesti, prema čemu bi mamografski nalaz intramamarnih arterijskih kalcifikacija trebao primiti više pozornosti od radiologa i njegova prisutnost ne bi trebala biti izostavljena iz nalaza. Obzirom da je većina pacijenata imala samo dva čimbenika rizika, ili manje, pa navedeni čimbenici rizika nisu značajno povezani s nalazom na mamogramu. Najčešći čimbenik rizika za koronarne bolesti je povišeni krvni tlak, sa znatno većom učestalošću u skupini koronarne bolesti (P <0,01) (76).

Mamografski otkrivene kalcifikacije arterija dojki se smatraju slučajan nalaz bez kliničkog značaja, jer nisu povezane s povećanim rizikom od raka dojke. U članku autora Iribarren i dr. učinjen je pregled postojećih dokaza da prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki na mamografiji korelira s nekoliko čimbenika rizika kardiovaskularne bolesti, te s prevalencijom i incidencijom kardiovaskulane bolesti. Dakle, kalcificirane arterije dojki, otkrivene tijekom rutinske mamografije, su značajan nalaz koji bi mogao biti vrijedan u identificiranju asimptomatske žene s povećanim rizikom kardiovaskularne bolesti (77). Slično tome, rezultati mnogih studija upućuju na važnost kalcificiranih arterija dojki u otkrivanju asimptomatskih žena s povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest, te predlažu kalcificirane arterije dojki, otkrivene na mamogramu, kao dodatan marker za rizik od kardiovaskularnih bolesti: koronarne bolesti, ishemijskog moždanog udara i srčanog zatajenja (78, 79).

Prema pojedinim dosadašnjim istraživanjima rezultati pokazuju da su intramamarne arterijske kalcifikacije dodatan rizični čimbenik za koronarnu bolest kod žena ispod 59 godina, osobito kod dijabetičarki (57). Rezultati sličnih studija pokazuju da kalcificirane arterije dojke predstavljaju povišen rizik za smrtnost od kardiovaskularne bolesti i kod mlađih žena i preko 50 godina, osobito kod dijabetičarki (68). Kod žena u menopauzi, koje dulje vrijeme boluju od dijabetesa, dokazana je povezanost kalcificiranih arterija dojki s mikrovaskularnim kroničnim komplikacijama (80).

U istraživanju Cetin i ost. obuhvaćeno je 2406 žena kojima je učinjena mamografija, uz podjelu ispitanica u dijabetičku skupinu, te antihipertenzivnu skupinu (81). Da bi se ispitao odnos arterijskih kalcifikacija dojki i sustavne hipertenzije, te šećerne bolesti, pacijenti koji koriste inzulin ili oralne hipoglikemijske lijekove su bili uključeni u dijabetičku skupinu, a

pacijenti koji koriste antihipertenzivne lijekove su uključeni u hipertenzivnu skupinu, tako da je dijabetes definiran kao korištenje oralnih hipoglikemijskih agenata ili inzulina, a hipertenzija je definirana kao korištenje antihipertenziva. Rezultati ovog rada su pokazali da je učestalost arterijskih kalcifikacija na mamogramu među dijabetičarima bila veća, nego kod bolesnika s hipertenzijom (17,6%)(25). Prevalencija arterijskih kalcifikacija dojki u nedijabetičkoj i nehipertenzivnoj skupini je bila najniža (7,3%). Učestalost istih raste s dobi. Arterijske kalcifikacije dojki su gotovo četiri puta češće u bolesnika s dijabetesom i tri puta češće u bolesnika s hipertenzijom, nego u kontrolne skupine. U zaključku ove studije arterijske kalcifikacije dojki su povezane s dijabetesom i hipertenzijom, te mogu ukazivati na dijabetes ili hipertenziju, pogotovo nakon 59 godina (81). U usporedbi s ovom, ranije studije uočile su između kalcificiranih arterija dojki i dijabetesa preslabu povezanost koja bi imala kliničkog značaja (64,65). Markopoulos i sur. su u svom istraživanju pokazali da postoji značajna korelacija između intramamarnih kalcificiranih arterija na mamogramu i periferne vaskularne bolesti, te i ateromatoznih promjena karotidnih i femoralnih arterija, pa ističu važnost mamografije u otkrivanju žena pod rizikom za sistemsku vaskularnu bolest. U istraživanju su uključili tri grupe ispitanica (studijske grupe A i B, 77 žena), od kojih je prva grupa imala kalcificirane arterije dojki na mamogramu, druga grupa ispitanica je bila podvrgnuta operaciji stenoze karotide ili aneurizme abdominalne aorte ili femoropoplitealnom bypassu, a treća kontrolna grupa (skupina C) 33 žene nije imala kalcificirane arterije dojki na mamogramu. U drugoj grupi 61.3% ispitanica su imale kalcificirane arterije dojki na mamogramu. Svim grupama je učinjen dupleks dopler, te su mjerene vrijednosti glukoze, kolesterola i triglicerida u krvi. 75.4% ispitanica prvih dviju grupa, s kalcificiranim arterijama dojki na mamogramu, imale su pozitivan doplerski nalaz (ateromatozni plak debljine >2.5 mm ili stenoza >40%). Dokazana je značajna razlika razine kolesterola i triglicerida između ispitanica s kalcificiranim arterijama dojki na mamogramu i ispitanica koje ih nemaju, dok za razinu glukoze nije nađena značajna razlika (82).

Studija Ahn i dr., objavljena u Arch Gynecol Obstet koja je obuhvatila 168 žena od 40-78 godina podvrgnutih MR mozga i mamografiji, pokazala je jaku povezanost arterijskih kalcifikacija dojki na mamogramu s pozitivnim MR nalazom moždanog udara (T2 hiperintenzivnost bijele tvari, odnosno mrljast i konfluirajući hiperintenzitet bijele tvari i nepravilni periventrikularni hiperintenzitet su smatrani kao pozitivan nalaz za cerebralnu arterijsku bolest*).* Zaključak u ovoj studiji je da mamografski nalaz kalcifikacije arterija dojki

može biti koristan marker za žene visokog rizika moždanog udara, te da iste trebaju zahtijevati pažnju kliničara, a njihov nalaz se ne smije ispustiti iz izvještaja radiologa (83).
U retrospektivnom istraživanju autora Ilica i dr., koje je obuhvatilo 6118 mamografija, njih 701 je imalo arterijske kalcifikacije dojki prema čemu je prevalencija istih bila 11,5% . U ovom radu hiperglikemija povećava izglede arterijskih kalcifikacija dojki od 8.1 (95% CI 3,0 do 22,1, P <0,001) u 50 do 59 godišnjoj dobnoj skupini. Prisutnost povišenih uree i kreatinina u serumu također povećava vjerojatnost arterijskih kalcifikacija dojki 2,6 (95% CI 1,2 do 6,0, P = 0.016) i 2.3 (95% CI 1,0 do 5,2, P = 0,045) u žena ≥ 70 godina starosti. Hiperlipidemija nije bila značajan faktor rizika za arterijske kalcifikacije dojki u bilo kojoj dobnoj skupini. Prema tim rezultatima prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki na mamografiji može biti pokazatelj dijabetesa u sredovječnih žena dobi 50 do 59 godina. S druge strane, arterijske kalcifikacije dojki nisu vrlo koristan pokazatelj za predviđanje rane bubrežne disfunkcije kod žena <70 godina starosti u bilo kojoj dobnoj skupini (84).

U studiji autora Rotter i ost. od 1919 žena s rezultatima, 268 imaju arterijske kalcifikacije dojki na mamogramu, dajući prevalenciju arterijskih kalcifikacija dojki 14%. Pet čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (starost, hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest i menopauza) bili su znatno češći u pozitivne populacije s arterijskim kalcifikacijama (P <0.001). Kod grupe bez kalcifikacija također je značajno bila viša (P <0.001) pojava aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja, odnosno ASCVD (angina, prethodni infarkt miokarda, prethodna abnormalna angiografija, prethodni moždani udar i prethodne koronarne premosnice). Multiple logističke regresijske analize pokazale su da su arterijske kalcifikacije dojki snažno povezane s navedenim događajima ASCVD (omjer = 2.29, 95% CI: 1,40 - 3,74), u usporedbi s drugim čimbenicima rizika koronarne arterijske bolesti (uključujući hipertenziju, pušenje, šećernu bolest, dob i obiteljsku povijest ASCVD). U zaključku ove studije arterijske kalcifikacije dojki su povezane s povećanom učestalosti rizičnih čimbenika kardiovaskularnog rizika i kardiovaskularnog morbiditeta. Arterijske kalcifikacije dojki mogu se koristiti kao indikator rizika za koronarnu arterijsku bolest u žena (85).

Prema studiji Erdogmus i dr. na ukupno 75 pacijentica mjerenjem intima medija debljine glavne brahijalne arterije, nađena je statistički značajna razlika u srednjoj debljini intima medije, između skupine s arterijskim kalcifikacijama dojki i negativne skupine bez arterijskih kalcifikacija dojki, nakon što su grupe bile prilagođene po dobi. Pokazali su snažnu povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s dobi više nego s aterosklerozom (86).

U studiji autora Zafar i dr., na Zavodu za dijagnostičku radiologiju u Vojnoj bolnici u Rawalpindiju od siječnja 2006. do siječnja 2007., koja je obuhvatila dvjesto pacijentica kojima je učinjena mamografija, prevalencija pacijentica s kalcificiranim arterijama dojki je 13.5%, a i prosječna dob takvih pacijentica je bila veća u odnosu na ove bez kalcificiranih arterija dojki. Studija je pokazala da žene koje su rodile više djece su pokazale najveću učestalost arterijskih kalcifikacija dojki. Sedamdeset i sedam (10,38%), od mamografski pozitivnih s arterijskim kalcifikacijama, je imalo prethodnu povijest laktacije, dok 15,44% mamografski pozitivnih nije dojilo. Ne postoji značajna povezanost prisutnosti arterijskih kalcifikacija dojki s tjelesnom težinom. Zaključak ove studije je da učestalost prisutnosti arterijskih kalcifikacija dojki na mamografiji je povezana sa sistemskom hipertenzijom i višoj dobi, te s reproduktivnim parametrima žena: brojem trudnoća i laktacijom (87).

Shah i sur. su pregledali relevantnu literaturu koja ispituje odnos između arterijskih kalcifikacija i ateroskleroze. Od ukupno 35 542 bolesnika upisanih u preko 25 studija koje su ispitivale povezanost kalcificiranih arterija dojki i koronarne arterijske bolesti, kardiovaskularne bolesti, moždanog udara, bolesti cerebralnih arterija, karotida i perifernih arterija, kalcifikata u koronarnim arterijama, većina studija pokazala je da postoji statistički značajna povezanost između arterijskih kalcifikacija dojki i prisustva koronarne arterijske bolesti i kardiovaskularnih bolesti, kao i povezane smrtnosti. Osjetljivost kalcificiranih arterija dojki u predviđanju kardiovaskularnih događaja bila je niska, a specifičnost visoka. Kalcificirane arterije dojki su prediktor pojave incidencije i prevalencije moždanog udara, ali ne i smrtnosti od moždanog udara. Slično tome, kalcificirane arterije dojki su prediktor na cerebralnu, karotidnu i perifernu arterijsku bolest (88).

U istraživanju Yildiz i ost. uključeno je 25 pacijentica u postmenopauzi s mamografskim arterijskim kalcifikacijama i 29 ispitanica bez arterijskih kalcifikacija dojki. Kardiovaskularni rizični čimbenici, broj poroda, postmenopauza, trajanje i dob u menopauzi su svi zabilježeni pored detaljnog fizičkog i laboratorijskog ispitivanja. Svima u studiji izmjerena je intima medija debljina karotide B-mod ultrazvukom. Žene s arterijskim kalcifikacijama dojki značajno imaju veći broj poroda, trajanje postmenopauze, učestalost šećerne bolesti, sistolički krvni tlak, glukozu natašte i IMT karotide (0,87 + / - 0,17 mm u odnosu na 0,60 + / - 0,19 mm) u usporedbi sa ženama bez arterijskih kalcifikacija dojki (P <0,05 za sve). Jedini neovisni prediktor arterijskih kalcifikacija dojki je debljina intima medija karotide (chi (2) = 23.41, beta = 7.56, P = 0,004). Nalazi ovog istraživanja ukazuju na to da su arterijske kalcifikacije dojki na mamografiji neovisno povezane s intima medija debljinom karotide.

Screening mamografija, koja se ocjenjuje na prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki, bi mogla doprinijeti kardiovaskularnoj preventivnoj medicini u žena predviđajući aterosklerozu. Kalcificirane arterije dojki na mamografiji se identificiraju kao kalcificirana medijalna skleroza srednje velikih arterija dojki, te su povezane s rizičnim čimbenicima kardiovaskularnih bolesti, bolesti koronarnih arterija i kardiovaskularnoj smrtnosti. Intima-medija debljina karotide (IMT) je poznat surogat pokazatelj (marker) ateroskleroze i faktor predviđanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (89).

Studija autora Sarrafzadegann istražuje povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s koronarnom bolesti u mladih premenopauzalnih žena, i ocjenjuje povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s intima medija debljinom karotide i standardnim rizičnim čimbenicima za koronarnu bolest. Među 84 premenopauzalne žene u dobi <55 godina koje su bile upućene na koronarne angiografije, 34 (40,5%) je imalo abnormalan angio nalaz, a 6 (7,1%) je pokazalo arterijske kalcifikacije u svojim mamogramima. Indeks tjelesne mase bolesnika s arterijskim kalcifikacijama dojki je bio znatno veći od onih bez arterijskih kalcifikacija dojki, dok mamografski detektirane arterijske kalcifikacije dojki nisu imale značajnu povezanost s angiografskim potvrđenom koronarnom bolešću (90).

Obzirom da je većina studija ograničena na bijele populacije, u studiji autora Reddy koja se odnosi na mamografije od 1905 uzastopnih žena koje nisu samo bijela rasa (51,2% latino, 25,8% bijeli, crni 15,3%, 5,4% ostali, 2.2% Azijski, u dobi od 35 do 92 godina), procijenjena je prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki i broj kalcificiranih arterija. Rezultati ove studije su pokazali da je sveukupna prevalencija arterijskih kalcifikacija dojki 29,4% i bila je značajno viša u Latinoamerikanki u usporedbi s bjelkinjama (34,5% naspram 24,0%, p = 0,0002) i niža za Azijatkinje u usporedbi s bjelkinjama(7,1% vs 24,0%, p <0,02). Među pozitivnim ženama u dobi od 65 godina ili manje, crnkinje su imale više kalcificiranih arterija nego bjelkinje (p <0,01). Prisutnost arterijskih kalcifikacija raste s dobi (p za trend <0,0001). U modelima prilagođenima dobi, kod starijih Latinoamerikanki bilo je više vjerojatno da će biti više onih s mamografskim arterijskim kalcifikacijama, nego kod bjelkinja slične dobi (p <0,02). Zaključak ove studije je da rezultati pokazuju da arterijske kalcifikacije dojki značajno variraju prema dobi i rasi odnosno nacionalnosti (91).

U istraživanju Akinola i sur., koje samo obuhvaća Nigerijke, nađena je prevalencija arterijskih kalcifikacija dojki od 20%, a nije potvrđena povezanost istih s kardiovaskularnim čimbenicima rizika, kao što su diabetes mellitus, hipertenzija, pretilost, ingestija alkohola,

uzimanje oralnih kontraceptiva i hormonske nadomjesne terapije (92). U novijem istraživanju autora Friedlander i sur., koje je također obuhvatilo ne samo bjelkinje nego i crnkinje, ispitivana je povezanost kalcificirajućih plakova karotide na panoramskim slikama s arterijskim kalcifikacijama na mamogramima. U zaključku ovog rada nije nađena njihova povezanost, a ispitanice s arterijskim kalcifikacijama dojki su bile češće nešto starije dobi, hipertoničarke i crnkinje, mada ove razlike među grupama ispitanica nisu bile statistički značajne ($p>0.1$) (93). Mamografski otkrivene kalcifikacije arterija dojki se smatraju slučajan nalaz bez kliničkog značaja, jer nisu povezane s povećanim rizikom od raka dojke. U članku autora Iribarrena su pregledani nalazi koji ukazuju da prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki na mamografiji korelira s nekoliko (ali ne sa svim) čimbenika rizika kardiovaskularne bolesti, te s prevalencijom i incidencijom kardiovaskularne bolesti. Dakle, kalcificirane arterije dojki, otkrivene tijekom rutinske mamografije, su značajan nalaz koji bi mogao biti vrijedan u identificiranju asimptomatske žene s povećanim rizikom kardiovaskularne bolesti (77).

1.3. Radiologijski prikaz krvnih žila u ovom ispitivanju

1.3.1. Krvne žile vrata

Uz konvencionalnu rendgenologiju najzastupljenija slikovna metoda u medicinskoj dijagnostici je ultrazvuk, koji je nezamjenjiv u evaluaciji vaskularne patologije. Ultrazvučna dijagnostika ima niz prednosti u odnosu na druge metode, a to su: nema ionizirajućeg zračenja, neinvazivnost postupka i po ispitanika i po ispitivača, može se ponavljati bez rizika za bolesnika, UZV uređaji su bitno jeftiniji u odnosu na mnoge radiološke uređaje, mogućnost ostvarenja slike u realnom vremenu, pokretni su na kotačima pa se mogu odvesti do bolesničkog kreveta, te bolja diferenciraju meka tkiva, nego klasični uređaji (94).

Doplerski ultrazvuk ekstrakranijskih arterija vrata, te transkranijski dopler, su značajno doprinijeli pravodobnom otkrivanju asimptomatskih pacijenata visokog rizika za razvoj moždanog udara, time smanjivši morbiditet i mortalitet cerebrovaskularnih bolesti (95). Ultrazvučna vaskularna dijagnostika temelji se na Doplerovom učinku. Temeljni je princip Doplerovog učinka, u slučaju kad se ultrazvučni val usmjeri prema nekom objektu od kojeg se odbija (reflektoru), promjena frekvencije u odnosu na gibanje reflektora prema izvoru ili od izvora ultrazvuka. Ako se reflektor ne kreće, frekvencija reflektiranog vala f_1 jednaka je emitiranoj frekvenciji f_0. Ako se reflektor kreće prema primopredajniku UZV valova (sondi),

reflektirana frekvencija bit će viša od emitirane. Ake se reflektor kreće u smjeru suprotnom od odašiljača, odbijena frekvencija bit će niža od emitirane frekvencije f_0. Ova razlika u emitiranoj i reflektiranoj frekvenciji UZV snopa naziva se doplerski pomak izražen u Hercima (Hz) (96, 97, 98). U medicinskoj primjeni sonda ultrazvučnog uređaja odašilje ultrazvučne valove u tijelo i prima reflektirane valove iz tijela. Zatim taj uređaj mora izmjeriti razliku između odaslane i primljene frekvencije. Eritrociti su glavni reflektori ultrazvuka, koji su dominantne stanice u krvi i gibaju se određenom brzinom i smjerom unutar žile. Frekvencija reflektiranog je veća od frekvencije emitiranog ultrazvuka u slučaju kad se eritociti kreću prema ultrazvučnoj sondi, a manja kad se eritrociti od sonde udaljuju. U medicini se doplerov učinak najčešće primjenjuje na način da se insoniraju krvne žile i analiziraju doplerski pomaci u frekvenciji reflektiranog ultrazvuka na eritrocitima. Za procjenu brzine protoka krvi dovoljna je energija valova reflektiranih prema izvoru ultrazvuka. Obzirom da se relativno malo energije reflektira unatrag prema izvoru ultrazvuka, potrebna je jako osjetljiva elektronika ili se mora povisiti poslana energija, kako bi se reflektirana energija mogla upotrijebiti.

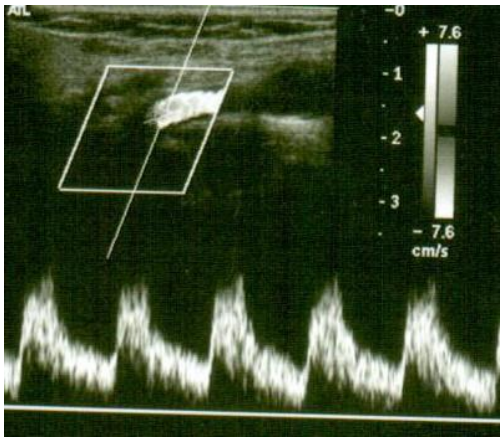
Kompjutor ultrazvučnog aparata izračunava brzinu protoka krvi. Da bi se valjano mogla mjeriti brzina protoka potrebno je odašiljati ultrazvučni snop u tijelo na smjer protoka, odnosno vektor krvne žile pod određenim kutom alfa. Obzirom da je doplerski pomak razmjeran kosinusu kuta između UZV snopa i krvne žile, kut između ultrazvučnog snopa i krve žile, trebao bi biti što manji, a idealan kut bi bio 0 stupnjeva, dok je pod kutem od 90 stupnjeva nemoguće mjeriti brzinu, jer je doplerski pomak za kut od 90 stupnjeva jednak nuli.

Protok je ovisan o kvaliteti stijenke i promjeru žile. Kad je žila dovoljno velika, a stijenke glatke, profil protoka je paraboličan, a protok laminaran. Kod takvog protoka najveća je brzina u sredini žile i postepeno opada prema stijenkama, a zakon po kojem se to mijenja je parabola. Kad u žili postoji plak koji reducira promjer iste, onda u protoku dolazi do odstupanja od parabole, može nastati i turbulencija kada u svakom presjeku, krv stalno i istodobno teče različitim gotovo nepredvidivim brzinama (23,98).

Sonda je najosjetljiviji i najskuplji dio ultrazvučnog aparata, a razlikuju se linearne, konveksne, sektorske i endokavitarne sonde. Za pregled karotida najbolje je koristiti linearne sonde frekventnog raspona 5 do 10 MHz, koje stvaraju sliku u obliku pravokutnika. Sonda sadrži pretvarače od kojih je svaki spojen posebnom žicom s elektronikom aparata. Odgođeno elektroničko aktiviranje pojedinih skupina pretvarača omogućuje zakošenje snopa odmah na izlazu iz sonde (tzv. beam steering), na način da se na žilu koja je paralelna s kožom odmah

pristupa pod kutem od 20 do 30 stupnjeva, tako da se izbjegava pregled pod nepovoljnim doplerskim kutem (23).

Metoda kojom se kvantificira doplerski spektar je spektralna frekvencijska analiza, koja razlaže ultrazvučni signal u niz frekvencijskih komponenti, koje se grafički prikazuju na vremenskoj skali, a kumulativno u vremenu. Kompjutorski sustav ultrazvučnog uređaja (spektralni analizator) izvršava kompliciranu operaciju, brzu Fourierovu transformacijsku analizu podataka, razlažući ultrazvučni signal u 128 frekvencijskih komponenti 160 puta u sekundi. Doplerski spektri se ovom analizom prikažu kao vremenska funkcija u „živom vremenu“. Grafički se na vertikalnoj skali se prikažu brzine protoka koje aparat automatski računa i mjeri, nakon što se izvrši kutna korekcija, a na horizontalnoj skali prikazuje se vrijeme. Na ovaj način prikažu se krivulje na ekranu koje odgovaraju grafičkom prikazu promjena frekvencije tijekom srčanog ciklusa, s vremenom na apscisi, te brzinama na ordinati. Oblik krivulje odnosno spektar ovisi o kontraktilnoj snazi srca, elastičnosti i popustljivosti stijenke krvne žile, viskoznosti, promjeru krvne žile te udaljenosti ispitivane žile i srca. Najveći utjecaj na izgled krivulje ima periferni vaskularni otpor. Povećanjem perifernog vaskularnog otpora dolazi do povišenja vrijednosti indeksa otpora i indeksa pulsatilnosti, pa se omogućuje razlikovanje niskorezistentnih i visokorezistentnih vaskularnih područja, te se na taj način ukazuje na patološka zbivanja u arterijama. Arterije imaju karakterističan pulsatilan arterijski spektar iznad bazalne linije uz veliku razliku brzina u sistoli i dijastoli, tako da se na spektru može mjeriti maksimalna sistolička i dijastolička brzina, kao i srednja brzina tijekom ciklusa (23). Obzirom na različite doplerske spektre sa sigurnošću se razlikuju unutrašnja i vanjska karotidna arterija. Unutrašnja karotidna arterija (ACI) opskrbljuje krvlju mozak i ima karakterističan niskorezistentni doplerski spektralni uzorak, s dosta visokim dijastoličkim protokom, gdje nakon brzog sistoličkog vrha slijedi jedan širi sistolički vrh koji se spaja s dijastoličkim dijelom ciklusa uz razliku sistole i dijastole. U odnosu na ACI, vanjska karotidna arterija (ACE) opskrbljuje krvlju mišiće lica, a ima visokorezistentan spektar gdje nakon jednog brzog sistoličkog vrha slijedi znatno niži dijastolički protok (23).



Slika 3. Dopler ultrazvuk karotida - spektar u unutarnjoj karotidnoj arteriji

Dva su tehnička načina za korištenje Doplerova učinka u medicini, a to su kontinuirani i pulsirajući dopler. Kontinuirani dopler se odnosi na sustav gdje se ultrazvučni val kontinuirano odašilje i prima istom sondom, koja ima jedan piezoelektrični pretvarač koji neprekidno odašilje i drugi koji stalno prima ultrazvučne valove. Prednost kontinuiranog doplera je što mjeri vrlo male i vrlo velike brzine, a problem je što nema dubinsku rezoluciju, na način da će se superponirati mjerni rezultati svih protoka i žila koje se nađu uzduž UZV snopa. U usporedbi s kontinuiranim, pulsirajući (impulsni) dopler se odnosi na sustav gdje se ultrazvuk odašilje u obliku impulsa, kojima se doplerski pomak mjeri nakon vremena potrebnog da impuls stigne do unaprijed određene dubine u tijelu i natrag, tako da je prednost ovog doplera što ima dubinsku rezoluciju i omogućuje analizu protoka u sasvim određenoj krvnoj žili na određenoj dubini. Duljina impulsa i širina snopa određuju osjetljivi volumen (doplerski uzorak), unutar kojega se mjeri doplerski pomak tako da spektralna analiza daje podatke samo iz relativno malog volumena. Nedostatak pulsirajućeg doplera je što se ne mogu mjeriti velike brzine duboko u tijelu, obzirom da je najveća mjerljiva brzina ograničena brojem ultrazvučnih impulsa koji se šalju u tijelo, a taj broj je dalje ograničen trajanjem putovanja ultrazvučnog vala do određene dubine i natrag. Kad je veća udaljenost između ispitivane krvne žile i sonde, potrebna je manja pulsirajuća opetovana frekvencija (PRF). Najveći doplerski pomak (brzina protoka), koji se može izmjeriti pulsirajućim doplerom, zadan je polovicom pulsirajuće opetovane frekvencije, a ograničenje se naziva Nyquistova granica. Prebacivanjem preko ove granice, u slučaju kad je doplerski pomak veći od polovice PRF-a, javlja se najčešći doplerski artefakt, koji se naziva frekvencijsko prebacivanje ili aliasing, koji ima veliku kliničku važnost. U spektralnoj analizi uvijek se treba koristiti

najmanja pulsirajuća opetovana frekvencija (PRF) koja ne izaziva artefakt, jer su tako mjereni doplerski indeksi najsigurniji. Aliasing se može eliminirati na više načina, a to su povišenjem PRF-e, povećanjem doplerskog kuta, pomicanjem bazalne linije te korištenjem sonda niže frekvencije.

Klinička široka primjena pulsirajućeg doplera započela je uvođenjem tzv. dupleks sustava, gdje se pulsirajući dopler kombinira s dvodimenzionalnim (2D) prikazom. 2D prikazom dobijaju se informacije o smjeru protoka krvi i o srednjoj brzini protoka.

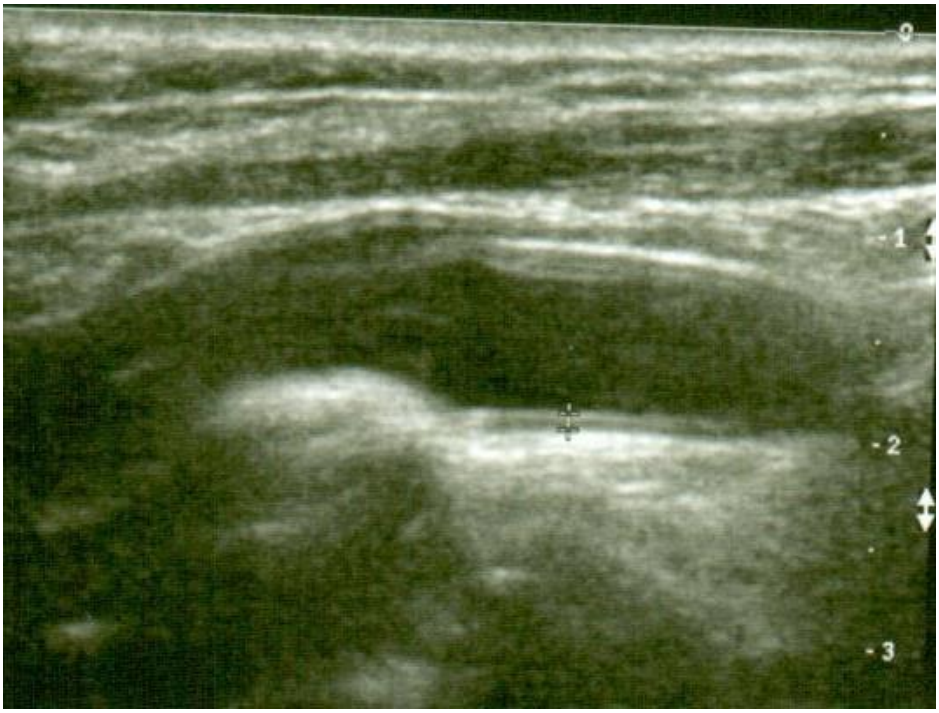
Bojom se kodira srednja brzina protoka i smjer protoka na način da se npr. raznim tonovima crvene boje prikazuju protoci u smjeru odašiljača odnosno sonde, raznim tonovima plave boje protoci od odašiljača, dok se protok pod kutom od 90 stupnjeva na sondu ne prikazuje, odnosno izgleda crno (97). Obojeni (Color) dopler daje informacije o smjeru protoka krvi, o srednjoj vrijednosti brzine i varijanci iz svih položaja u anatomskom presjeku prikazanom na ekranu i ograničenim doplerskim poljem (23). Za prikazivanje sporog protoka u malim krvnim žilama koristi se power dopler, PD. To je poseban oblik dvodimenzionalnog prikaza koji u boji prikazuje snagu doplerskog signala. PD koristi ukupnu integriranu snagu doplerskog spektra, dok se obojeni dopler temelji na procjeni srednjeg doplerskog pomaka u frekvenciji (23).

Obojeni dupleks dopler je istodobni prikaz protoka kodiranog bojom u žili i spektra dobivenog spektralnom analizom. Tripleks prikaz istovremeno na zaslonu prikazuje protok krvi u žilama u živoj slici te obavlja spektralnu analizu postavljanjem osjetljivog volumena u ispitivanu žilu odabranu na zaslonu (23).

Auskultatorni nalaz šuma u području ACI nije pouzdan u evaluaciji postojanja i stupnja stenoze. Obojeni dupleks dopler je postao značajna dijagnostička metoda u procjeni stupnja stenoze ACI i u odabiru kandidata za operaciju. Dopler ultrazvuk karotida ima široko značenje u medicinskoj dijagnostici jer je jedina neinvazivna radiološka metoda koja osim o morfologiji krvnih žila pruža i funkcionalne informacije. Ova metoda je individualno osjetljiva o pregledavaču, a senzitivnost se kreće od oko 90-96%, specifičnost oko 86%, pozitivna prediktivna vrijednost od 89%, negativna prediktivna vrijednost 94% i točnost od 91% za dijagnozu stenoze veće od 50% (23,98). Zbog neinvazivnosti se može ponavljati i više puta, po potrebi, što omogućuje praćenje hemodinamike mozga u živom vremenu. Visokorezolutni utrazvuk daje vrhunski morfološki prikaz karotidnih arterija, što omogućuje procjenu debljine stijenke, intime medije, morfologiju plaka, ehogenosti, površine plaka i stupnja suženja. B-modom, tzv. sivom skalom isključene boje, morfološki, prvo se prikazuje

lumen i stijenka žile, a visokorezolutan ultrazvuk daje morfološki prikaz stijenke žile i omogućuje mjerenje debljine intime medije, obzirom da se njezino zadebljanje pokazalo kao rani pokazatelje ateroskleroze (99).

Stijenka karotidne arterije se sastoji od dvije paralelne ehogene linije i jednog hipoehogenog prostora između njih, a njihov promjer, odnosno udaljenost mjerenu između granice lumena s intimom i granice medije s adventicijom, nazivamo intima medija debljina (IMT) (100). Mjerenje ovog parametra pokazalo se u mnogim studijama kao prediktor i prognostički pokazatelj ateroskleroze. Normalne vrijednosti IMT-a karotidnih arterija su ispod 1 mm (101,102). Muškarci imaju veću debljnu intime medije u usporedbi sa ženama, a debljina raste za 0.01 mm na godinu. Kako se ateroskleroza razvija, stijenka karotidne arterije postaje deblja (99). Mjerenje debljine stijenke može ukazati na pacijentov rizik za kardiovaskularne bolesti (103).



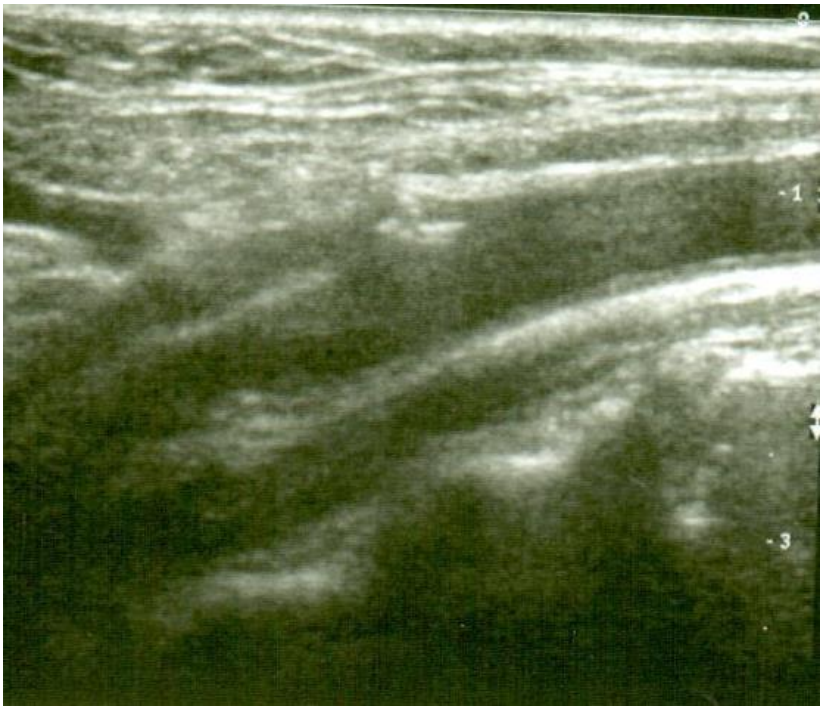
Slika 4. Ehografski prikaz zajedničke karotidne arterije B modom: Mjerena intima medija debljina stražnje stijenke uz vidljiv plak u području prednje stijenke

Prikazujući stijenku žile analiziraju se i plakovi. Analizirajući plak procjenjuje se morfologija, dužina, ehogenosti, značajke površine plaka i stupanj stenoze. Dupleks

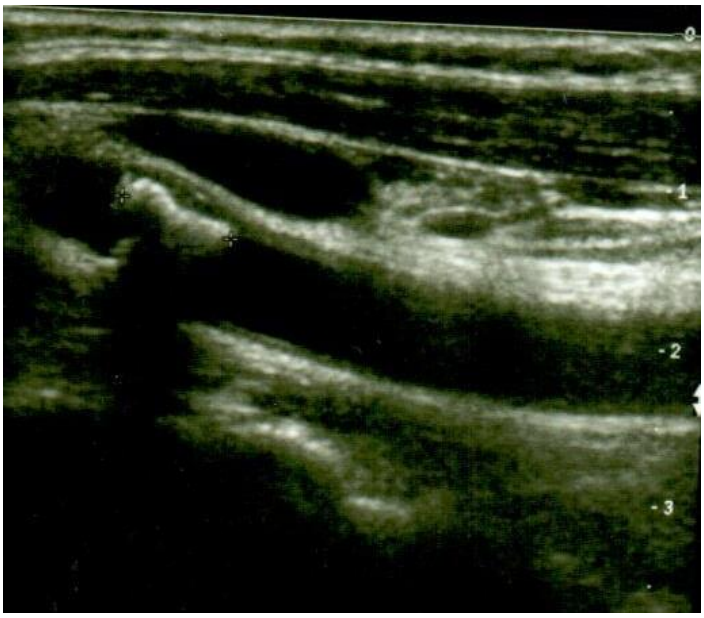
ultrazvučni prikaz omogućuje istodobno informacije o anatomiji i fiziologiji kombinirajući visokorezolutni B-prikaz, odnosno dvodimenzionalni prikaz anatomije žile na ekranu u „živom vremenu“, sa spektralnom frekvencijskom analizom pulsnog doplera, odnosno spektralnom analizom brzine protoka na temelju reflektiranih dopler signala. Protok kodiran bojom u žili istovremeno sa spektrom dobivenim spektralnom analizom prikazuje obojeni dupleks dopler. Važne informacije o orijentaciji krvne žile, hemodinamici, patologiji te različitim anatomskim varijantama krvnih žila proizlaze iz superpozicije bojom kodiranog protoka (100). Više ispitivanja je ukazalo da velika većina bolesnika s jasnim hemisferalnim neurološkim simptomima, nema znakova signifikatne stenoze ACI. Prema tome, ultrazvuk visoke rezolucije se primjenjuje u mnogim studijama, radi evaluacije unutrašnjih karakteristika plakova na karotidnoj bifurkaciji, koji ne dovode do hemodinamički važnih smetnji u protoku u karotidnim arterijama, ali čija bi ehostruktura i ehogenost mogla implicirati na prognozu (23) .

Više je podjela ehografski dijagnosticiranih plakova u literaturi. Prema Johnsonu i koautorima razlikuju se tri vrste plakova: meki s odjecima niskih amplituda, gusti s odjecima srednjih do viših amplituda i kalcificirani plakovi s odjecima najviših amplituda i akustičkim muklinama (104). Prema ehogenosti, plakovi se razlikuju kao homogeni ili heterogeni. Homogeni plakovi su jednoličnog izgleda, a mogu ili ne moraju imati akustičku sjenu. Heterogeni plakovi su inhomogeni, sastoje se od mješavine niske, srednje i visoke razine odjeka. Niske razine odjeka su posljedica masti, kolesterola, staničnog debrisa, nekrotičnog materijala ili krvarenja unutar plaka usljed pucanja malih, vulnerabilnih žila. Više razine odjeka obično odgovaraju fibroznom materijalu, dok su visoke razine odjeka posljedica kalcifikacija. Kalcifikacije su karakterizirane potpunom refleksijom ultrazvučnog vala, te na taj način tvore akustičke sjene koje onemogućuju adekvatnu analizu stijenke ispod plaka. Takvi plakovi su manje opasni te imaju nizak potencijal za embolizaciju ili rast plaka.

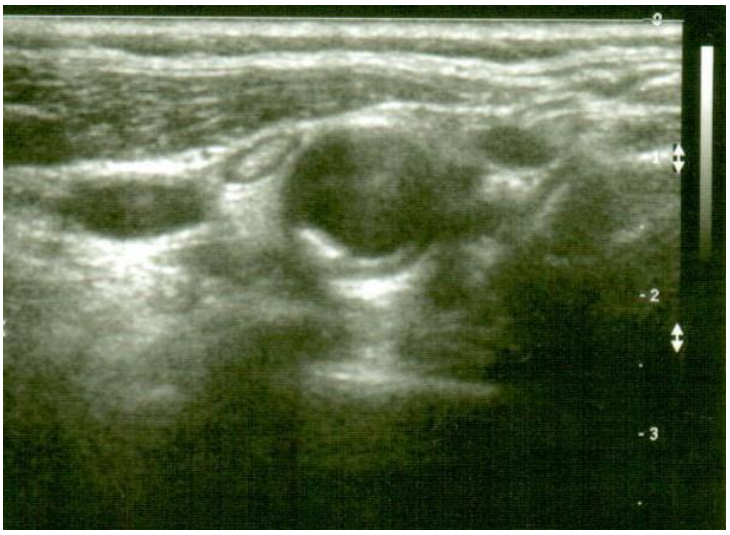
Plakovi se prema sastavu svrstavaju u pet skupina: 1. uniformno anehogeni plakovi s visokim rizikom za nastanak moždanog udara, 2. pretežito hipoehogeni plakovi u kojima hipoehogeni dijelovi zauzimaju više od 50% strukture, 3. pretežito hiperehogeni u kojima se hipoehogeni dijelovi nalaze u manje od 50% strukture plaka, 4. kalcificirani plakovi i 5. kalcificirani plakovi koji tvore akustičke sjene, koje onemogućuju adekvatan pregled žile i kod kojih treba procijeniti rizik za nastanak moždanog udara. Plakovi tipa 2.,3. i 4. skupine imaju niži rizik za nastanak moždanog udara.



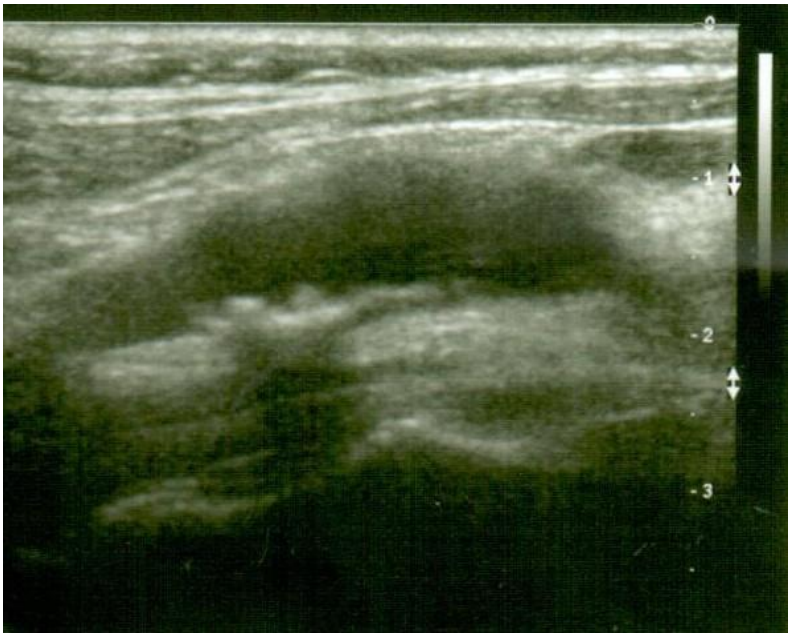
Slika 5. Ehografski prikaz hiperehogenog plaka u području stijenke zajedničke karotidne arterije



Slika 6. Ehografski prikaz hiperehogenog kalcificiranog plaka u području stijenke zajedničke karotidne arterije



Slika 7. Ehografski prikaz hiperehogenog mjestimično kalcificiranog plaka u zajedničkoj karotidnoj arteriji - transverzalni presjek



Slika 8. Ehografski prikaz hiperehogenog mjestimično kalcificiranog plaka u zajedničkoj karotidnoj arteriji - longitudinalni presjek

Površina plaka se ultrazvučno prikaže kao ravna, nepravilna ili ulcerirana. Ulkusi plaka se mogu opisati ultrazvučno kao niše ili formacije kratera (99,105). Ultrazvučne značajke plakova koji su skloni rupturi su: plak nepravilnih rubova, inhomogenost, duljina suženja iznad 1 cm, plak deblji od 4 mm, napredovanje plaka i hipoehogenost odnosno eholucencija istog (23). Inhomogenost i hipoehogenost plaka su u korelaciji s prisustvom krvarenja unutar plaka. Krvarenje unutar plaka upućuje na nestabilni plak koji može producirati embolus, dovesti do začepljenja arterije i posljedičnih neuroloških ispada (103).

U procjeni odluke za kiruršku intervenciju bitna je dužina plaka, budući da je dužina insonacije ujedno i dužina do koje je dostupan operacijski zahvat. Bolesnici s plakovima koji se protežu u C2 ili intrakranijski segment, nisu kandidati za operaciju (99).

1.3.2. Kalcificirane krvne žile dojki

Mamografija, kao najvažnija radiološka slikovna metoda u dijagnostici bolesti dojki, ima svrhu prikazati dojku visokim kontrastom i visokom rezolucijom uz što manju dozu zračenja. Postoji screening mamografija, koja se primjenjuje na asimptomatskim ženama kako bi se detektirao karcinom dojke u ranom stadiju, te dijagnostička mamografija usmjerena na rješavanje problema, a koja se primjenjuje kod evaluacije abnormalnih nalaza u dojkama kao što je palpabilna tvorba u dojci, retrakcija i iscjedak bradavice te kožne promjene dojke. (106,107). Sukladno smjernicama Vijeća Europe kao i znanstveno utemeljenim smjernicama, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, od listopada 2006. godine provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“, koji obuhvaća žene u dobi od 50 - 69 godina koje sveke dvije godine unutar ovog programa mogu obaviti mamografski pregled. Na razini države praćenje i evaluaciju obavlja Hrvatski zavod za javno zdravstvo, koji redovito izvještava Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Ciljana skupina žena na kućnu adresu dobiva poziv s datumom, vremenom i mjestom gdje mogu obaviti mamografski pregled. Ciljevi ovog programa su sljedeći: smanjiti mortalitet od raka dojke za 25% pet godina nakon provođenja programa, otkriti rak dojke u početnom stadiju u većem postotku odnosu na uznapredovalu bolest te time smanjiti troškove liječenja te poboljšati kvalitetu života oboljelih bolesnica.

Obzirom da je dojka mekotkivni organ, građen od tkiva niske gustoće i elemenata niskog atomskog broja, jako je slaba apsorpcija rentgenskih zraka u tkivu dojke, pa pri

uobičajenim uvjetima snimanja dobivene snimke se ne bi mogle adekvatno radiološki analizirati jer ne bi imale dovoljnu oštrinu i kontrastnost . Zato je postupak snimanja potrebno prilagoditi tehnici snimanja mekih tkiva. To se postiže rentgenskim cijevima specijalne konstrukcije koje emitiraju rentgenske zrake male energije, oko 20 kV. Nedostatak primjene ovih zraka je visoka apsorpcija i posljedično relativno visoka doza zračenja dojki. Sadašnji uređaji su tehnički unaprijeđeni što je doprinijelo značajnom smanjenju doze zračenja na manje od 1 mGy po snimci. Mamografski uređaj se sastoji od posebnog generatora koji proizvodi struju napona na rentgenskoj cijevi od 25 do 35 kV, specijalno građenih rentgenskih cijevi i specijalnih filmova. Zajednička karakteristika svih mamografskih cijevi je rotirajuća anoda s malim žarištem (od 0.1 mm do 0.6 mm). Zbog veoma slabog prirodnog kontrasta anatomskih i patoloških struktura dojke, za mamografiju je potreban film posebno velike osjetljivosti. Mamografske uređaje, kao specijalno građene rentgenske aparate za snimanje dojki, dijelimo na klasične i digitalne. Klasični uređaji koriste sustav film - folija, a digitalni mogu biti s fosfornim pločama i ravnim detektorima (108).

Digitalna „full - field“ mamografija s fosfornih ploča koristi ravnu detektorsku ploču u kojoj nakon ekspozicije nastaje latentna slika, koja se elektroničkim putem izravno digitalizira, te se trenutno prikazuje slika na ekranu radne stanice ili monitora. Nakon toga se na ekranu mogu izvesti različita mjerenja, mijenjanje kontrasta i rezolucije slike; sliku se može snimiti na film ili CD, telemamografski razmjenjivati ili pohraniti u digitalnoj arhivi ustanove. Uz navedene prednosti digitalna mamografija daje i snimke velike kontrastnosti te slike velike rezolucije. Vrijeme potrebno za dobivanje mamograma je kraće za 50-60%, a doze zračenja žena su manje za oko 50%. (109). Ipak kvaliteta snimke ovisi o tehnici snimanja, te je nužno da radiološki tehničar na adekvatan način postavi dojku u aparat i odabere optimalne parametre snimanja. Standardno snimaju se kraniokaudalne (CC) i kose mediolateralne snimke (MLQ) svake dojke (četiri snimke ukupno). Iz dviju projekcija ove snimke omogućuju analizu čitave dojke, te detekciju i opis eventualnih promjena (107). Dopunske projekcije dojki se mogu snimiti u slučaju potrebe evaluacije određenog područja u dojci. Kad je pacijentica adekvatno namještena MLQ projekcija pokazuje veliki pektoralni mišić i čitavu dojku, uključujući donji aspekt iste i aksilarni rep. Koncept MLQ projekcije je da je dojka komprimirana na istom kutu kosine kao što veliki pektoralni mišić premoštava torakalnu stijenku. Pacijentica stoji s ipisilateralno eleviranim ramenom do 90 stupnjeva, a u ovom namještaju snimanje se vrši pod kutom između 45° i 60° (110). Kraniokaudalna projekcija (CC) je komplementarna MLQ, a ista (CC) potpuno prikazuje subareolarno

područje, medijalni aspekt dojke, te lateralni što je više moguće tako da je bradavica u neutralnoj poziciji, odnosno u centru snimke. Pri snimanju ove projekcije dojka se postavlja horizontalno na držač kazete, a rentgenska cijev je vertikalno orijentirana s centralnom zrakom u kraniokaudalnom smjeru. Podižući dojku miče se inframamarni nabor prema gore, a držač kazete se podiže na razinu inframamarnog kuta (111,112). Osim tehnikom snimanja, kvalitetna snimka se postiže i kompresijom dojke u optimalnoj mjeri, a za to se koriste automatski uređaji za kompresiju dojke, osim za dojke sa silikonskim implantatima. Adekvatnom kompresijom se postiže puno veća rezolucija slike, a značajno se reducira količina raspršenog zračenja.

Osim uobičajenog nalaza koji upućuje na karcinom dojke i posljedično doprinosi smanjenju smrtnosti od istog, na mamografskim snimkama mogu se naći i vaskularne kalcifikacije koje se ubrajaju u tipično benigne kalcifikacije dojki. Prikazuju se kao paralelne dvotračne ili linearne sjene koje prate tubularnu strukturu krvne žile. Obzirom da ne upućuju na karcinom dojke, obično se ne spominju na radiološkom nalazu, ali mogu upućivati na mogući rizik za kardiovaskularne bolesti (62).

2. HIPOTEZA

1. Mamografski nalaz kalcificiranih stijenki arterija dojki predstavlja povećan rizik za postojanje aterosklerotskih promjena karotidnih arterija, koje su značajan čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti.

2. Stupanj kalcifikacija stijenki arterija dojki je u korelaciji sa stupnjem aterosklerotskih promjena karotidnih arterija, i stupnjem stenoze karotidnih arterija procijenjenih ultrazvukom.

3. Pojava kalcifikacija stijenki intramamarnih arterija povezana je s dobi, pušenjem, povišenim vrijednostima glukoze u krvi (GUK-a), krvnog tlaka, lipida, BMI (body mass index)indeksom tjelesne mase, perifernom arterijskom bolešću, prethodnim CVI/TIA/RIND/IM, fibrilacijom atrija, uzimanjem oralnih kontraceptiva.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je :

1. Istražiti povezanost kalcificiranih arterija dojki na mamogramu i njihovog stupnja, s aterosklerotskim promjenama i njihovim stupnjem u karotidnim arterijama.

2. Odrediti povezanost određenih rizičnih čimbenika: dob, pušenje, dijabetes, hipertenzija i hiperlipidemija, BMI, periferna arterijska bolest, fibrilacija atrija, oralni kontraceptivi, te prethodni CVI/TIA/RIND/ sa stupnjem kalcifikacija intramamarnih arterija na mamogramu.

3. Dokazati značaj mamografskog nalaza kalcificiranih arterija dojki kao važnog pokazatelja za postojanje aterosklerotskih promjena karotidnih arterija kao indikatora cerebrovaskularne bolesti.

4. **MATERIJALI I METODE**

4.1 Skupine ispitanica i metode

Mamografija je etablirana radiologijska metoda koja se provodi u Republici Hrvatskoj u sklopu „Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke - mamografskog screeninga“ kod žena od 50 - 69 godina, te u svakodnevnom radu. Pri analizi mamograma često se otkriju kalcificirane arterije dojki. Taj nalaz se samo evidentira i smatra se usputnim nalazom, te se ne provodi daljnja medicinska obrada. Budući da smo željeli ispitati povezanost kalcificiranih arterija dojki s aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija tim ispitanicama smo učinili dodatno dopler karotidnih arterija. Pozitivni patologijski nalaz doplera karotidnih arterija je značajan čimbenik rizika za cerebrovaskularnu bolest. Kontrolna skupina su žene iste dobi, ali bez vidljivih kalcificiranih arterija dojke na mamogramu.

USTROJ STUDIJE: Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija u KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i u OB Dubrovnik, na Radiološkom odjelu.

ISPITANICE: Istraživanje je obuhvatilo 300 žena u dobi od 47 - 69 godina kojima je učinjen mamografski pregled u sklopu „Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke“, te tijekom svakodnevnog rada. U istraživanje nisu bile uključene žene koje su imale operativni zahvat ili intervenciju na karotidnim arterijama, one kojima je detektiran karcinom dojke, te one koje su imale operativni zahvat na dojci. Od ukupnog broja žena, podjednak broj žena je u ispitivanoj skupini s arterijskim kalcifikacijama na mamogramu i u kontrolnoj skupini žena bez kalcificiranih arterija dojke na mamogramu.

PLAN RADA, PRIKUPLJANJE PODATAKA I METODE: Ispitanice u dobi od 47 - 69 godina kojima su na mamografiji otkrivene kalcificirane arterije dojki, kao i kontrolna skupina informirane su o navedenom istraživanju te o rezultatima dijagnostičkih postupaka. Ispunjen je upitnik s općim podacima i pitanjima vezanim za čimbenike rizika za cerebrovaskularnu bolest. Učinjen je dopler karotidnih arterija. Mamografsko snimanje dojki vršilo se na klasičnom mamografskom uređaju MAMMOMAT 300, Siemens, te na digitalnom mamografskom uređaju Sophia - PlanMed, Shimadzu u KBC „Sestre milosrdnice“ i na digitalnom mamografskom uređaju MAMMOMAT 1000, Siemens, u OB Dubrovnik.

Standardni mamografski pregled za žene uključuje kraniokaudalnu (CC) i mediolateralnu kosu (MLO) projekciju svake dojke uz obvezno prikazan pektoralni mišić (112).
Tijekom analize mamograma, dva nezavisna radiologa evidentirala su kalcificirane arterije dojki, te ih temeljem vizualne procjene razvrstala prema intenzitetu u dva stupnja:
1. stupanj označava nježno kalcificiranu stijenku arterije
2. stupanj označava intenzivno kalcificiranu stijenku arterije.
Kod ispitanica koje su imale i nježno i intenzivno kalcificirane arterije dojki na mamogramu, uzet je u obzir viši stupanj.

Učinjen je doplerski ultrazvučni pregled karotidnih arterija svim ispitanicama, te prema rezultatima nalaza karotidnih arterija i aterosklerotskih promjena istih svrstane su u jedan od četiri stupnja:
0. stupanj - normalan doplerski ultrazvučni nalaz karotidnih arterija
1. stupanj - blage aterosklerotske promjene u smislu zadebljanja stijenke ACI i početnog manjeg plaka
2. stupanj - umjerene aterosklerotske promjene u smislu većih plakova i stenoze ACI do 50%
3. stupanj – uznapredovale aterosklerotske promjene u smislu stenoze ACI preko 50%.

Doplerska procjena aterosklerotskih promjena karotidnih arterija se temeljila na objektivnim, mjernim parametrima: debljina stijenke, veličina i izgled plaka, brzina protoka krvi. Na temelju ovih patomorfologijskih promjena objektivno se utvrdio stupanj stenoze karotidne arterije prema dolje navedenim kriterijima (slika 9).
U KBC „Sestre milosrdnice“ radilo se na ultrazvučnom uređaju ATL HDI 5000 s linearnim sondama frekventnog raspona 7.5 - 16 MHz, a u OB Dubrovnik na ultrazvučnom uređaju GE VOLUSION 730 expert s linearnom sondom frekventnog raspona 6 - 12 MHz .
Prvo se izvodio B-mod konvencionalni UZV pregled kojim se izmjerila debljina stijenke, analizirali plakovi, njihova ehogenost i rubovi, te okvirno procijenio stupanj suženja lumena.
Normalna intima medija (IMT) debljina stijenke arterije je manja od 0.8 mm, a mjeri se od granice između krvi u lumenu i intime do granice između vanjske medije i adventicije (103, 114). Neodređene vrijednosti su u rasponu između 0.8 i 1.1 mm, a vrijednosti preko 1.1 mm su abnormalne (114). Kako se ateroskleroza razvija, stijenka karotidne arterije postaje deblja. Mjerenje debljine stijenke može kategorizirati pacijentov rizik za koronarni događaj ili moždani udar (103). Karotidni plakovi se najčešće nalaze unutar 2 cm od bifurkacije, te su se isti adekvatno analizirali prema već ranije navedenim karakteristikama, a to su: površina plaka

koja može biti glatka, iregularna ili ulcerirana, ehogenost plaka prema kojemu razlikujemo hipoehogeni, izehogeni i hiperehogeni plak, te tekstura plaka koja se odnosi na homogenost ili inhomogenost plaka (114).

Za adekvatnu procjenu postojanja i određivanja stupnja stenoze ACI, koristio se obojeni dupleks dopler uz prikaz protoka i kvantifikaciju doplerskih spektara. Pregledavala se zajednička karotidna arterija (ACC) u cijelom toku, u poprečnim i uzdužnim presjecima; zatim je slijedio pregled karotidne bifurkacije, te unutarnje karotidne arterije (ACI) i vanjske karotidne arterije (ACE).

Desna zajednička karotidna arterija ishodi od bifurkacije brahiocefaličnog arterijskog stabla, a lijeva ishodi od aortalnog luka. Zajednička karotidna arterija je položena anterolateralno gore prema vratu, medijalno od jugularne vene, a lateralno od štitnjače. Svaka mjeri 6 – 8 mm promjera. Dilatira se u zajednički karotidni bulbus, a u razini C3-C4 odnosno u razini gornjeg ruba štitne hrskavice se grana na unutrašnju i vanjsku karotidnu arteriju. Prikaz ACI u što dužem ekstrakranijskom segmentu je bio najzahtjevniji dio pregleda. Učinila se spektralna analiza na svim mjestima gdje se uočeni plakovi. ACI se razlikovala od ACE, jer je ACI direktni nastavak bulbusa, obično je šira od ACE, promjera je 5 - 6 mm, te je smještena posterolateralno u odnosu na ACE, koja je promjera 3 – 4 mm i koja na vratu nema ogranaka (114). ACI i ACE su se razlikovale i na temelju različitih doplerskih spektara kako je već ranije opisano. Pri pregledu bolesnik leži na leđima s hiperekstendiranim vratom. Ispitanica tijekom pregleda je trebala okrenuti glavu na suprotnu stranu arterijama koje su se pregledavale. Tijekom ultrazvučnog pregleda stupnjevala se i eventualna stenoza karotidnih arterija.

Stenoza koja je klinički značajna je smještena na bifurkaciji zajedničke karotidne arterije i/ili polazištu ACI, dok stenoze ACE nisu klinički značajne. Glavni parametar, na osnovi kojeg se postavlja dijagnoza signifikantne stenoze, je doplerski kut između UZV snopa i insonirane žile, koji uvijek mora biti što manji, odnosno mora biti ispod 60 stupnjeva. Doplerski ehografski parametri koji su se izmjerili su maksimalna sistolička brzina protoka na mjestu stenoze ACI (peak systolic velocity, PSV), enddijastolička brzina protoka na mjestu stenoze ACI (end-diastolic velocity, EDV), te omjer maksimalnih sistoličkih brzina na mjestu stenoze ACI s maksimalnom sistoličkom brzinom u srednjem ili distalnom odsječku ACC (tzv. ACI/ACC omjer) (23).

Stenoza ACI dijagnosticirala se prema konsensusu o izvođenju dopler ultrazvuka, kojeg je donijela skupina stručnjaka pod pokroviteljstvom Društva radiologa u ultrazvuku (Society of Radiologists in Ultrasound) 2002. godine u San Franciscu (SAD) (38). Stenoza od 50% je

hemodinamički važna jer ne može održati normalan protok bez obzira na veću brzinu istoga. Indikaciju za intervenciju kao što je karotidna endarterektomija ili postavljenje stenta predstavlja stenoza od 70%, koja je klinički značajna i upućuje na visoki rizik nastanka kliničkih simptoma i veliki morbiditet (96). Sastavni dio pregleda ACI obuhvatio je i procjenu smjera protoka u granama ACI odnosno oftalmičkim arterijama, jer u slučajevima visokog stupnja stenoze ili okluzije ACI, protok u ipsilateralnoj oftalmičkoj arteriji se usporava te mijenja smjer, i to zbog kolateralizacije i preko punjenja moždanih ogranaka ACI preko ACE . Subtotalna stenoza se razlikuje od okluzije, jer kod subtotalne stenoze se odmah treba pristupiti endarterektomiji, a potpuna okluzija ACI je kontraindikacija za operaciju.

	Primarni parametri		Dodatni parametri	
STUPANJ STENOZE (%)	PSV ACI (cm/sec)	UTVRĐEN PLAK (%)*	PSV ACI/ACC Ratio	EDV ACI (cm/sec)
NORMALAN	<125	Nema	<2.0	<40
< 50%	<125	redukcija promjera žile za <50%	<2.0	<40
50-69%	125-230	redukcija promjera žile za ≥50%	2.0-4.0	40-100
≥70%, ali manje od subokluzije	>230	redukcija promjera žile za ≥ 50%	>4.0	>100
PREOKLUZIJA	varijabilno/nedetektabilno	Vidljiv	Varijabilno	Varijabilno
POTPUNA OKLUZIJA	Nedetektabilno	vidljiv, nedetektabilan lumen	Neprimjenjivo	Neprimjenjivo

* utvrđen plak (redukcija promjera) sivom skalom i kolor dopler ultrazvukom

Slika 9. Tablični prikaz kriterija za dijagnosticiranje stenoze ACI

Tijekom istraživanja ispitanice su odgovarale na upitnik kojim su se sakupili anamnestički podaci i podaci vezani za čimbenike rizika za cerebrovaskularnu bolest: dob, pušenje, tjelesna težina i tjelesna visina, šećerna bolest, hipertenzija, prethodni CVI/TIA/RIND/IM, periferna arterijska bolest, hiperlipidemija, fibrilacija atrija, oralna kontracepcija.

U upitniku se ispitalo da li je anamnestički bilo cirkulacijskih bolesti, odnosno: CVI - cerebrovaskularni inzult, TIA - tranzitorna ishemijska ataka, RIND - reverzibilni ishemijski neurološki deficit i IM - infarkt miokarda.

BMI (body mass index) je mjera količine masti u organizma, a izračunala se omjerom tjelesne težine u kilogramima i tjelesne visine u metrima (kg/m^2). Indikacija za prekomjernu tjelesnu težinu je BMI od 25 do 29.9, a BMI od 30 i više je indikacija na obesitas (14).

Ispitanice koje su uzimale antihipertenzive ubrojile su se u skupinu ispitanica koje su bolovale od povišenog krvog tlaka.

Vrijednosti GUK-a (mmol/L), ukupnog kolesterola (mmol/L) i triglicerida (mmol/L) su analizirani u okviru pripadajućeg medicinsko-biokemijskog laboratorija ili su izvađeni iz medicinske dokumentacije.

Normalne vrijednosti GUK-a su 4.4-6.4 mmol/L, a normalne vrijednosti ukupnog kolesterola su <5 mmol/L, a triglicerida <1.7 mmol/L.

4.2 Etička načela

Istraživanje je provedeno uz poštivanje temeljnih etičkih načela. Dobivene su pismene suglasnosti za provedbu istraživanja od Etičkog povjerenstva KBC „Sestre milosrdnice“ i Etičkog povjerenstva Opće bolnice Dubrovnik.

4.3 Statistička obrada

Odnos mamografskog nalaza stijenki arterija dojki s ostalim rizičnim čimbenicima ispitan je analizom varijance, ukoliko su varijable rizičnih čimbenika bile mjerene na intervalnim ili omjernim skalama. Ukoliko su mjere rizičnih čimbenika bile izmjerene na dihiotomnim skalama, izračunat je Hi-kvadrat test. Odnos aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i mamografskog nalaza prvotno je utvrđen Kendallovim Tau koeficijentom korelacije, dok je odnos pojedinih podkategorija nalaza mamografije i promjena karotidnih arterije utvrđen Hi-

kvadrat testom i pripadajućim Fi-koeficijentom korelacije, kod kontingencijskih tablica 2x2. Procjena relativne važnosti promjena na arterijama dojke utvrđena je logističkom regresijom. Obrada podataka provedena je pomoću programskog paketa IBM SPSS Statistic 20. Rezultati su interpretirani na 5%-tnoj razini značajnosti.

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju je uključeno ukupno 300 ispitanica, koje su razvrstane u dvije grupe podjednakog broja ispitanica. Kontrolnu grupu čini 151 ispitanica bez arterijskih kalcifikacija dojki na mamogramu, a drugu ispitivanu grupu čini 149 ispitanica s arterijskim kalcifikacijama dojki na mamogramu, obzirom da je jedna ispitanica iz ove grupe isključena jer je ranije imala operativni zahvat na dojci te prema tome nije zadovoljila kriterije za uključivanje u ovo istraživanje. U ispitivanoj grupi su dvije podgrupe ispitanica - ispitanice s nježnim i ispitanice s intenzivnim kalcifikacijama.

U ovom istraživanju prosječna dob ispitanica iznosila je 61,95 ± 6,41 godina, s rasponom od 47 do 69 godina (tablica 1).

Prosječan BMI je 25,58 ± 3,11, s rasponom od 14,4 do 40,51.

Prosječan broj poroda je 1,54 ±0,8, s rasponom od 0 do 4.

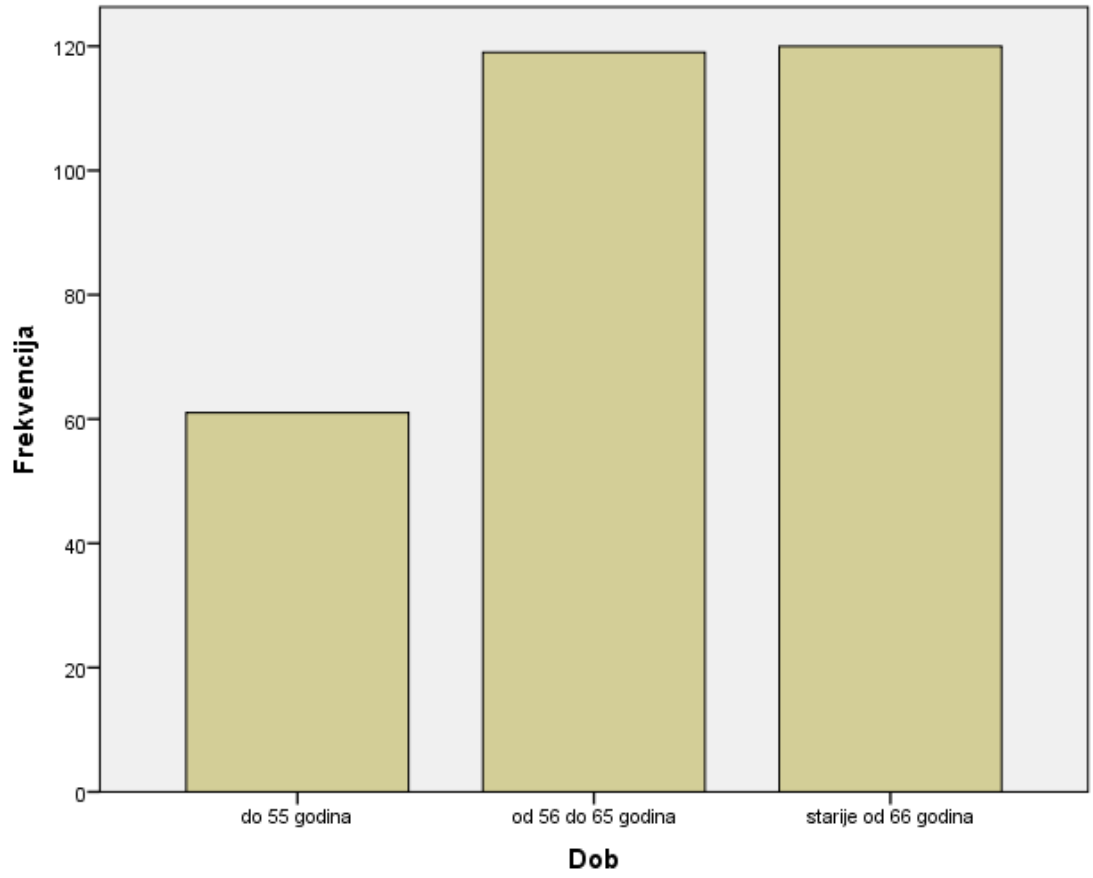
Tablica 1. Deskriptivni podaci o dobi, indeksu tjelesne mase (BMI) i broju poroda ispitanica u istraživanju

	Dob	BMI	Broj poroda
N	300	300	300
Aritmetička sredina	61,95	25,58	1,54
Centralna vrijednost (Median)	63	24,80	2,00
Standardna devijacija	6,41	3,11	,80
Totalni raspon	22,00	26,11	4,00
Minimum	47,00	14,40	,00
Maximum	69,00	40,51	4,00

Tablica 2. Raspodjela ispitanica prema dobnim kategorijama

		Frekvencija	%
Dob	do 55 godina	61	20,3
	od 56 do 65 godina	119	39,7
	starije od 66 godina	120	40,0
	Ukupno	300	100,0

Iz tablice 2. vidi se dobna struktura ispitanica, koja pokazuje da je nešto veći broj ispitanica u skupini starijih od 66 godina u odnosu na skupinu od 56 do 65 godina.

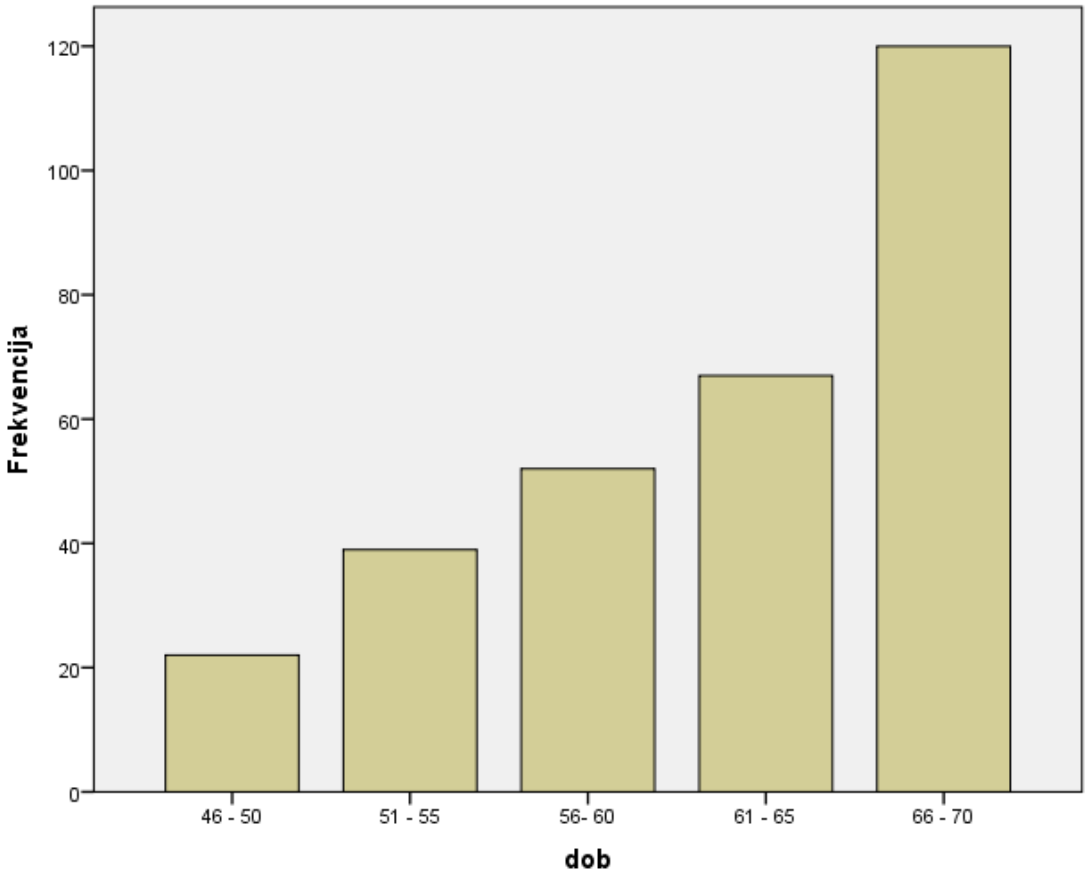


Slika 10. Raspodjela ispitanica prema dobi

Tablica 3. Raspodjela ispitanica prema dobnim kategorijama

		Frekvencija	%
Dob	46 – 50	22	7,3
	51 – 55	39	13,0
	56 – 60	52	17,3
	61 – 65	67	22,3
	66 – 70	120	40,0
	Ukupno	300	100,0

Slika 11. Raspodjela ispitanica prema dobi



Svim ispitanicama u istraživanju su prikupljeni parametri mjereni krvnim pretragama kao poznati čimbenici rizika cerebrovaskularne bolesti, a to su: kolesterol, trigliceridi i glukoza u krvi. Na tablici 4. prikazana je raspodjela ispitanica prema tim podacima.

Tablica 4. Deskriptivni podaci o rezultatima krvnih nalaza kod ispitanica u istraživanju

	Glukoza u krvi	Kolesterol	Trigliceridi
N	300	300	300
Aritmetička sredina	6,00	5,37	1,45
Centralna vrijednost (Median)	5,70	4,90	1,30
Standardna devijacija	1,75	,94	,50
Totalni raspon	21,95	4,86	3,49
Minimum	4,00	3,94	,74
Maximum	25,95	8,80	4,23

Prosječna vrijednost glukoze u krvi je 6 ± 1,75 mmol/L, s rasponom od 4 do 25,95 mmol/L. Prosječna vrijednost kolesterola u krvi je 5,37 ± 0,94 mmol/L, s rasponom od 3,94 do 8,8 mmol/L. Prosječna vrijednost triglicerida u krvi je 1,45 ±0,5 mmol/L s rasponom od 0,74 do 4,23 mmol/L.

Od ispitanica su dobiveni i anamnestički podaci vezani uz čimbenike rizika cerebrovaskularne bolesti: pušenje, konzumiranje alkohola, podatak o prethodnom korištenju oralne kontracepcije i uzimanje hormonskog nadomjesnog liječenja. Na tablicama 5. i 6. prikazana je raspodjela ispitanica prema navedenim anamnestičkim podacima.

Tablica 5. Raspodjela ispitanica obzirom na pušenje i konzumaciju alkohola

		Frekvencija	%
Pušenje	NE	246	82,0
	DA	54	18,0
	Ukupno	300	100,0
Konzumacija alkohola	NE	293	97,7
	DA	7	2,3
	Ukupno	300	100,0

Tablica 6. Raspodjela ispitanica obzirom na korištenje oralne kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije

		Frekvencija	%
Oralna kontrecepcija	NE	259	86,3
	DA	41	13,7
	Ukupno	300	100,0
Hormonska nadomjesna terapija	NE	292	97,3
	DA	8	2,7
	Ukupno	300	100,0

U tablici 7. se navodi raspodjela ispitanica prema anamnestičkim podacima o hipertenziji, eventualnom prethodnom obolijevanju od kardiovaskularnih bolesti kao što su: CVI/TIA/RIND/IM, fibrilacija atrija i periferna arterijska bolest.

Tablica 7. Raspodjela ispitanica prema elementima zdravstvenog statusa

		Frekvencija	%
Hipertenzija	Uredan	184	61,3
	Povišen	116	38,7
	Ukupno	300	100,0
Celebrovaskularna bolest	NE	295	98,3
	DA	5	1,7
	Ukupno	300	100,0
Fibrilacija atrija	NE	293	97,7
	DA	7	2,3
	Ukupno	300	100,0
Periferna arterijska bolest	NE	294	98,3
	DA	5	1,7
	Ukupno	299	100,0

U tablici 8. uspoređene su grupe ispitanika s obzirom na rezultat mamografije po prosjecima na navedenim varijablama. Jedina varijabla čiji se prosjeci statistički značajno razlikuju po grupama je dob ($F=5,494$; $p<,05$). Uvidom u aritmetičke sredine dobi po

grupama vidljivo je da je prosjek dobi značajno viši u grupi ispitanica s intenzivnom kalcifikacijom.

Tablica 8. Odnos rezultata mamografije i nekih zdravstvenih varijabli

		N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	F
Dob ispitanice	bez kalc	151	61,07	6,68	5,494*
	nježni kalc	83	61,81	6,15	
	intez kalc	66	64,15	5,62	
	Ukupno	300	61,95	6,41	
Glukoza u krvi	bez kalc	151	6,09	2,19	,473
	nježni kalc	83	5,93	1,28	
	intez kalc	66	5,87	0,95	
	Ukupno	300	6,00	1,75	
Kolesterol	bez kalc	151	5,31	0,99	,674
	nježni kalc	83	5,46	0,87	
	intez kalc	66	5,37	0,91	
	Ukupno	300	5,37	0,94	
Trigliceridi	bez kalc	151	1,50	0,61	1,547
	nježni kalc	83	1,40	0,33	
	intez kalc	66	1,40	0,39	
	Ukupno	300	1,45	0,50	
Indeks tjelesne mase	bez kalc	151	25,59	3,12	,016
	nježni kalc	83	25,61	3,08	
	intez kalc	66	25,53	3,17	
	Ukupno	300	25,58	3,11	
Broj poroda	bez kalc	151	1,54	0,76	,698
	nježni kalc	83	1,48	0,94	
	intez kalc	66	1,64	0,69	
	Ukupno	300	1,54	0,80	

*p<,05

Tablica 9. Odnos rezultata mamografije i pušenja

		Mamografija			
		bez kalc	nježni kalc	intez kalc	Ukupno
Pušenje	NE	129	59	58	246
	DA	22	24	8	54
Ukupno		151	83	66	300

* (χ^2=9,450; p<0,05)

Tablica 10. Odnos rezultata mamografije i korištenja oralne kontracepcije

		Mamografija			
		bez kalc	nježni kalc	intez kalc	Ukupno
Oralna kontrecepcija	NE	137	68	54	259
	DA	14	15	12	41
Ukupno		151	83	66	300

* (χ^2=0,868; p>0,05)

Tablica 11. Odnos rezultata mamografije i hipertenzije

		Mamografija			
		bez kalc	nježni kalc	intez kalc	Ukupno
Hipertenzija	uredan	89	54	41	184
	povišen	62	29	25	116
Ukupno		151	83	66	300

* (χ^2=4,978; p>0,05)

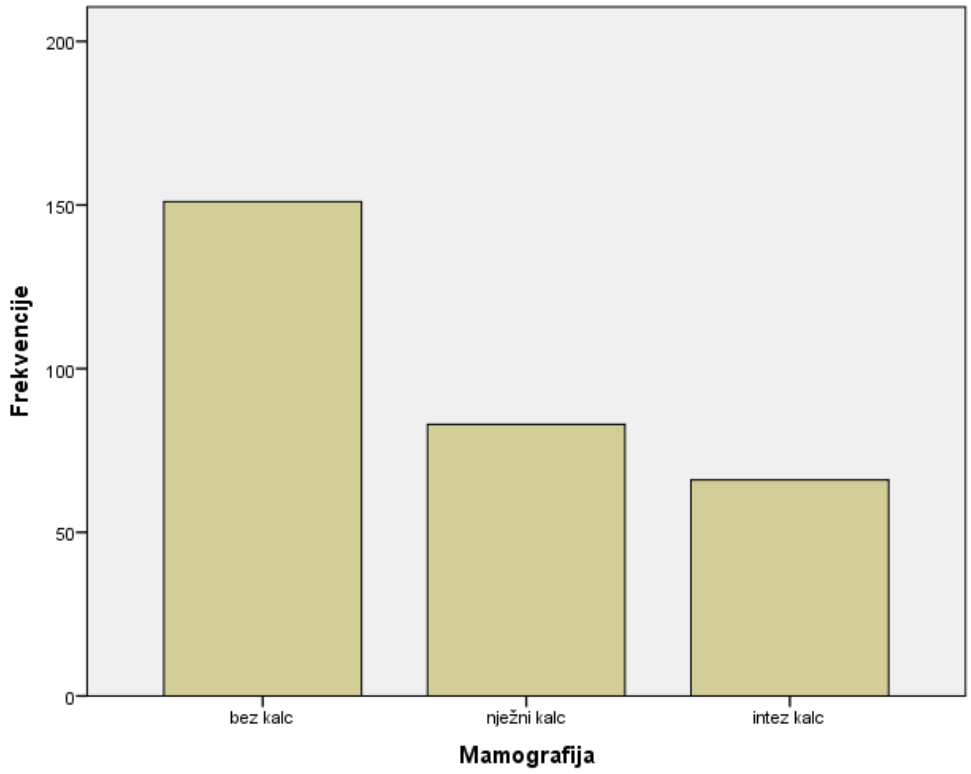
Od tri promatrane varijable jedina koja se ne raspoređuje podjednako po grupama ispitanica s obzirom na mamografiju je pušenje (χ^2=9,450; p<0,05). U grupi s nježnim kalcifikatima ima najveći udio pušačica (28,9%), u odnosu na grupe bez kalcifikata (14,6%) i s intenzivnim kalcifikatom (12,1%).

Tablica 12. Raspodjela ispitanica obzirom na rezultate mamografije

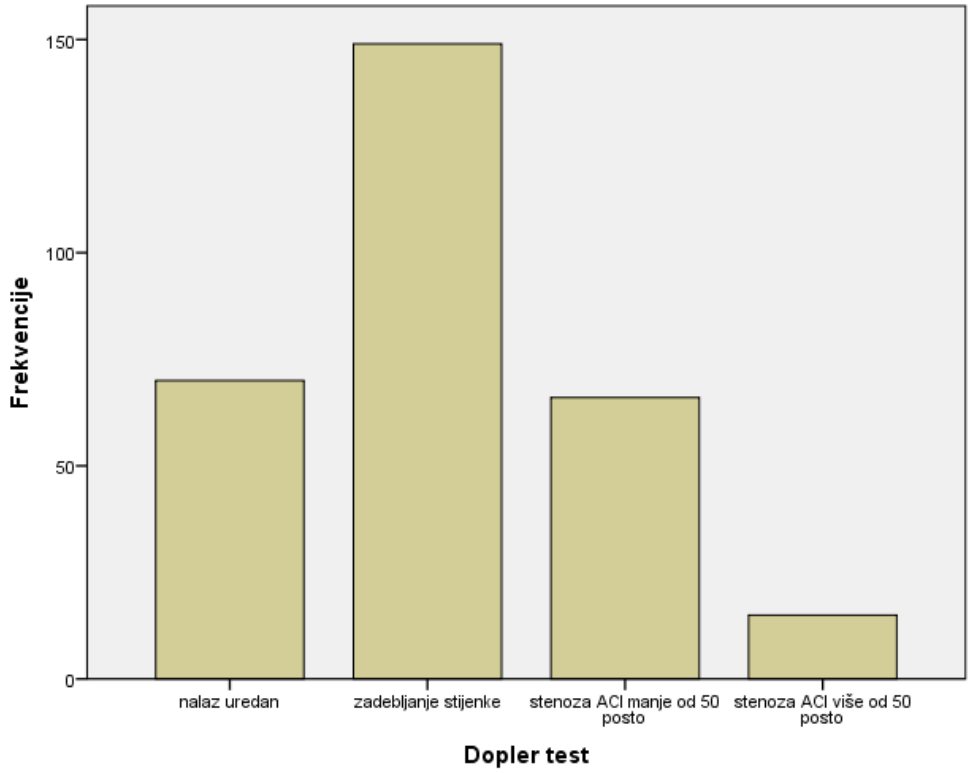
		Frekvencija	%
Mamografija	Bez kalcifikata	151	50.3
	Nježni kalcifikat	83	27.7
	Intenzivni kalcifikat	66	22.0
	Ukupno	300	100.0

Tablica 13. Raspodjela ispitanica s obzirom na rezultate Dopler testa

		Frekvencija	%
Dopler test	Nalaz uredan	70	23.3
	Zadebljanje stijenke	149	49.7
	Stenoza ACI < 50%	66	22.0
	Stenoza ACI > 50%	15	5.0
	Ukupno	300	100.0



Slika 12. Raspodjela ispitanica prema rezultatima mamografije



Slika 13. Raspodjela ispitanica prema rezultatima na Dopler testu

Problemi istraživanja

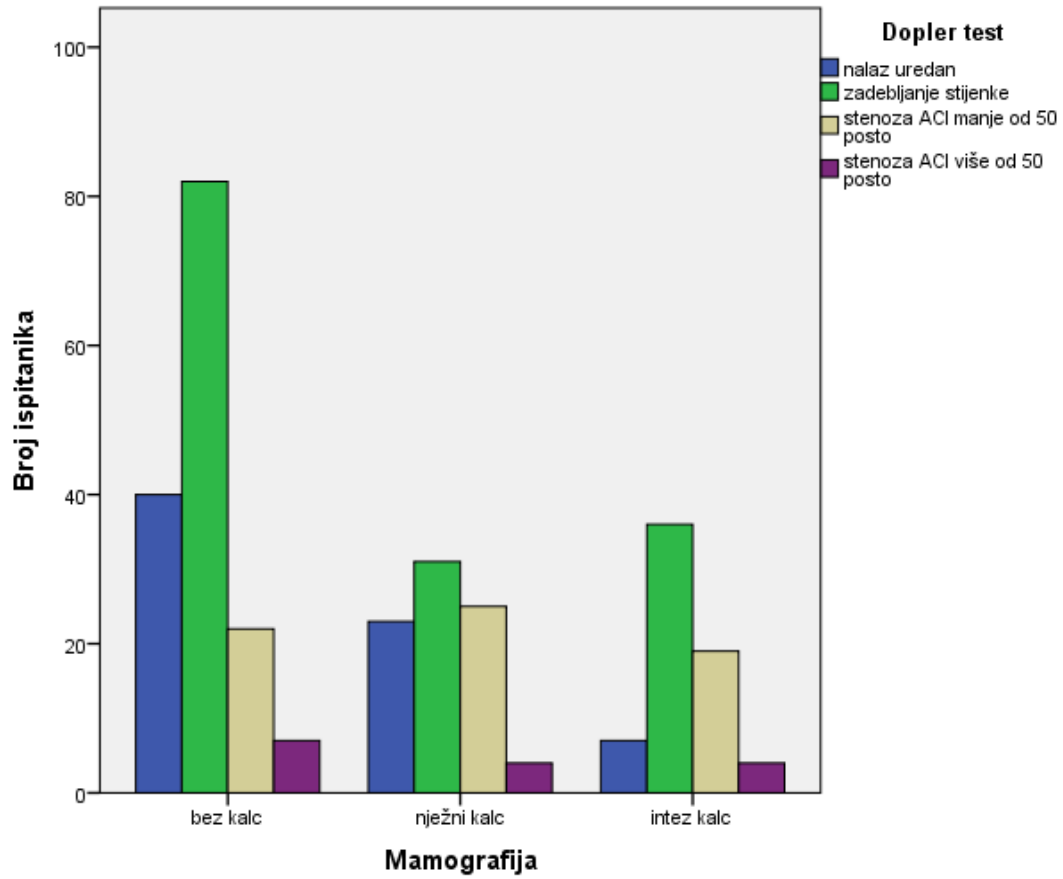
1. Mamografski nalaz kalcificiranih stijenki arterija dojki predstavlja povećan rizik za postojanje arterosklerotskih promjena karotidnih arterija, koje su značajan čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti.

2. Stupanj kalcifikacija stijenki arterija dojke je u korelaciji sa stupnjem aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i stupnjem stenoze karotidnih arterija**.**

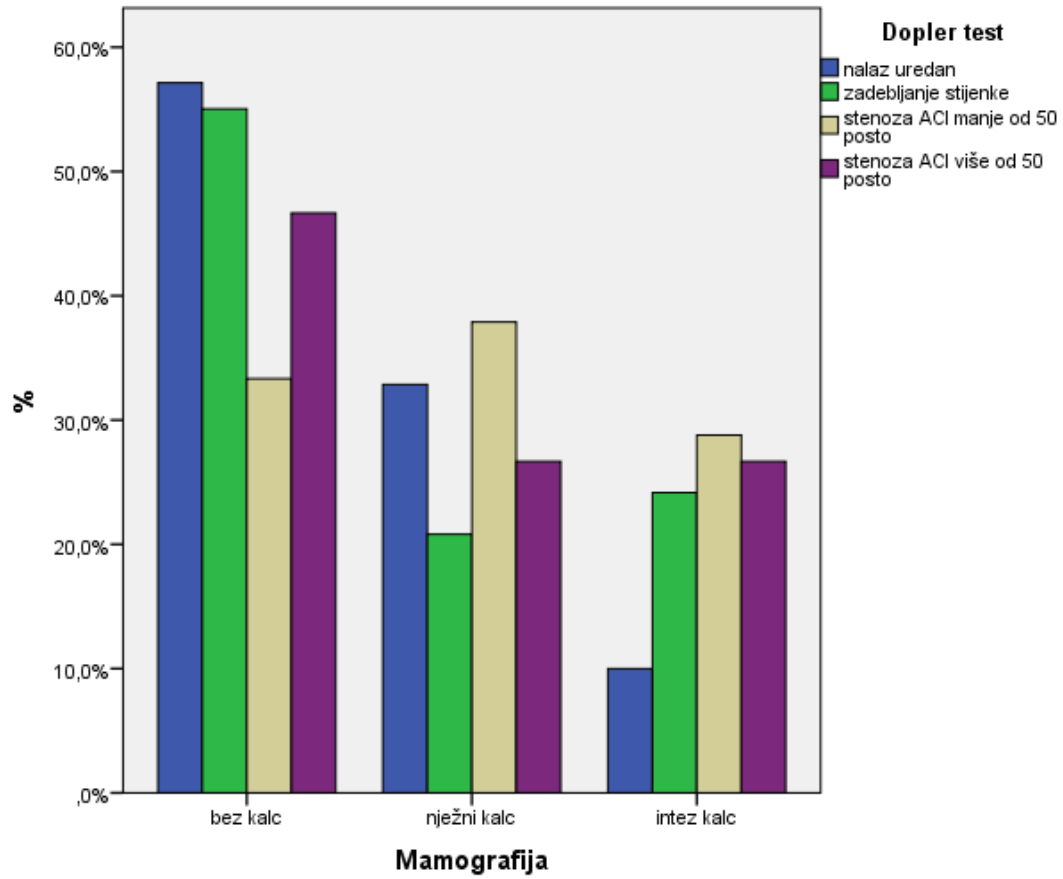
Dakle, ova dva problema su u stvari jedinstevni problem u kojem se ispituje povezanost rezultata mamografije i rezultata Dopler testa. Zato je jedna moguća obrada takva da se obje varijeble kompletne analiziraju, odnosno da se utvrdi opće povezanost između rezultata na tim varijablama. To je moguće jer su obje varijable mjerene na ordinalnim skalama, gdje veći broj upućuje na „lošije zdravstveno stanje“ (1 - Bez kalcifikata; 2 - Nježni kalcifikat; 3 - Intenzivni kalcifikat, i s druge strane Dopler karotida: 1 - Nalaz uredan; 2 - Zadebljanje stijenke; 3 - Stenoza ACI < 50%; 4 - Stenoza ACI > 50%).

Tablica 14. Odnos promjena aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i mamografskog nalaza

		Dopler test				
		nalaz uredan	zadebljanje stjenke	stenoza ACI manje od 50 posto	stenoza ACI više od 50 posto	Ukupno
Mamografija	bez kalc.	40	82	22	7	151
	nježni kalc.	23	31	25	4	83
	Intez. kalc.	7	36	19	4	66
Ukupno		70	149	66	15	300



Slika 14. Odnos nalaza mamografije i Dopler testa



Slika 15. Relativan odnos nalaza mamografije i Dopler testa

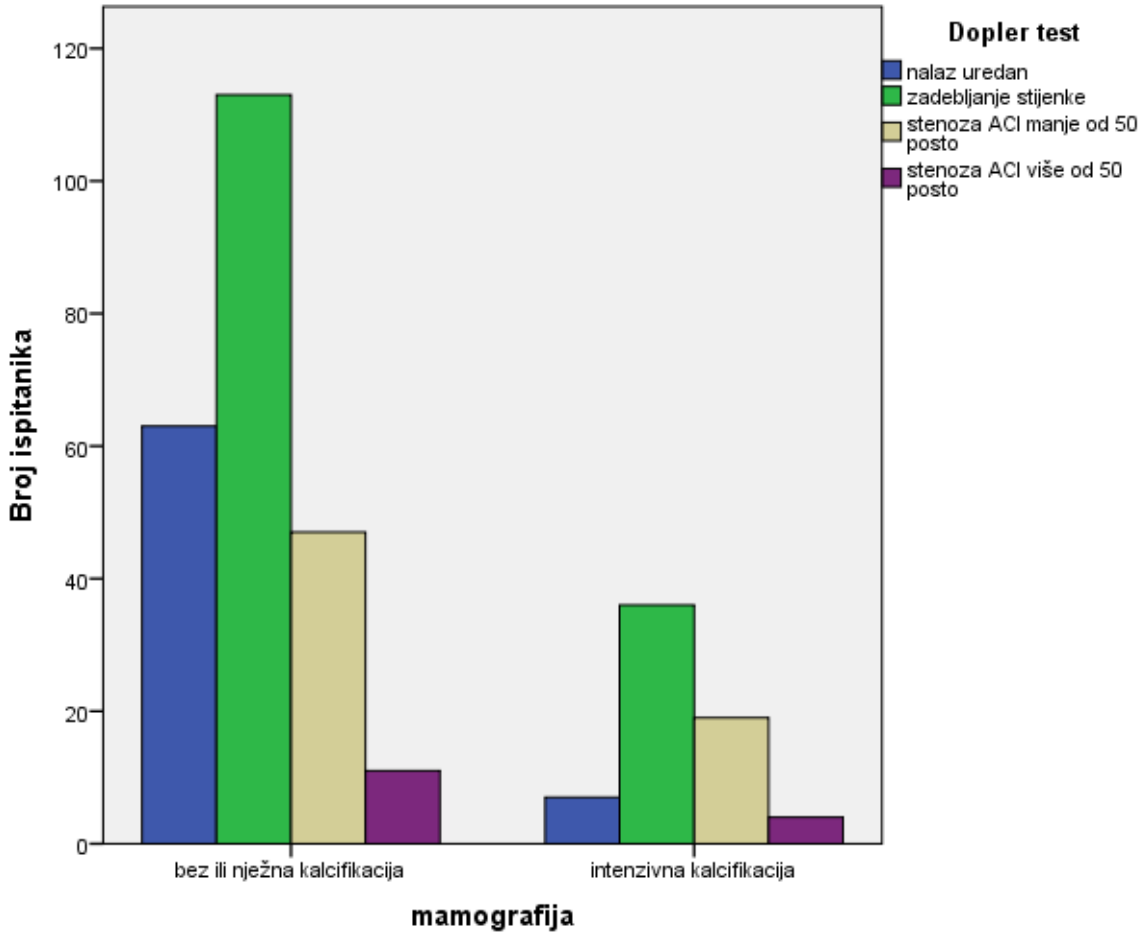
Tablica 15. Visina povezanosti između rezultata mamografije i Dopler testa (Kendallov Tau) i test njezine značajnosti

	T	Standardna pogreška	Procijenjeni T^b	P
Kendallov tau-b	,149	,047	3,118	,002
N	300			

Gore navedeni tablični i grafički prikazani podaci ukazuju na statistički značajnu povezanost rezultata mamografije i rezultata na Dopler testu (τ=,149; p<0,05). S porastom kalcifikacije na mamografiji u određenoj mjeri raste rezultat na Dopler testu. Ipak, treba naglasiti da je ta povezanost umjerena, odnosno da ta dva nalaza variraju sukladno u maloj mjeri. Ta se povezanost očituje u smanjenju urednog nalaza i povećanju stenoze na Dopler testu s povećanjem kalcifikacije na mamografiji.

Tablica 16. Odnos rezultata na mamografiji i Dopler testu

		Dopler test				
		nalaz uredan	zadebljanje stijenke	stenoza ACI <50 %	stenoza ACI >50 %	Ukupno
Mamografija	bez ili nježna kalcifikacija	63	113	47	11	234
	intenzivna kalcifikacija	7	36	19	4	66
Ukupno		70	149	66	15	300



Slika 16. Odnos nalaza mamografije i Dopler testa

Napravljena je dodatna analiza gdje su pacijentice podijeljene u dvije grupe: „bez ili nježna kalcifikacija“ i „intenzivna kalcifikacija“. Na osnovi podataka iz gornje tablice i grafičkog prikaza, te dobivenog Hi-kvadrat testa (χ^2=8,242; p<0,05) može se utvrditi da postoji statistički značajna povezanost na mamografiji i rezultata na Dopler testu. U grupi s

intenzivnom kalcifikacijom arterija dojki ima manji udio pacijentica s urednim nalazom Doplera, odnosno veći udio onih sa stenozom (pogotovo stenoza ACI <50%).

Logistička regresija korištena je za procjenu relativne važnosti promjena na arterijama dojke kao prediktora cerebrovaskularne bolesti. (tablica 17)

Tablica 17. Kodiranje kriterijske varijable:

Originalna vrijednost	Kodirano za analizu
nalaz uredan	0
zadebljanje stijenke ili stenoza	1

Tablica 18. Prediktivnosti i značajnost logističkog modela

-2 Log likelihood	Cox i Snell R^2	Nagelkerke R^2	χ^2
317,208	,029	,043	8,755*

*p<0,05

Tablica 19. Korisnost i značajnost mamografskih nalaza za predviđanje bolesti karotida

	B	Standardna pogreška	Wald	Stupnjevi slobode	p	Exp(B)
mamografija_RC			7,116	2	,028	
mamografija_RC(1)	-,062	,307	,041	1	,840	,940
mamografija_RC(2)	1,111	,440	6,368	1	,012	3,037
Konstanta	1,021	,184	30,631	1	,000	2,775

Nalaz mamografije, odnosno točnije rezultat mamografije „intenzivna kalcifikacija“ (Exp(B)= 3,037; p<,05), je značajan prediktor pozitivnog rezultata na Dopleru. Ovaj potonji parametar za mamografiju bi se mogao interpretirati tako da pacijentice koje imaju intenzivnu kalcifikaciju, u odnosu na one koji imaju uredan nalaz, imaju 3,037 puta veća vjerojatnost, da će imati i zadebljanje stijenki ili stenozu. Nježna kalcifikacija, u usporedbi s urednim nalazom, nije se pokazala značajnim prediktorom vaskularnih promjena (p>0.05).

Tablica 20. Povezanost rezultata na mamografiji s ostalim varijablama (izražena Kendallovim Tau b koeficijentom)

	Mamografija
Dob ispitanice	,135**
Pušenje	,033
Glukoza u krvi	,014
Kolesterol	,071
Trigliceridi	-,015
Indeks tjelesne mase	-,007
Hipertenzija	-,038
Oralna kontrecepcija	,116*
Broj poroda	,032
Hormonska nadomjesna terapija	-,024
Konzumacija alkohola	,006
Celebrovaskularna bolest	,040
Fibrilacija atrija	,025
Periferna arterijska bolest	,053

*p <,05; **p<,01

Iz tablice korelacija rezultata mamografije i ostalih varijabli utvrđeno je da su dvije varijable statistički značajne (p<,05), radi se o pozitivnoj povezanosti kalcifikacija s dobi i s korištenjem oralne kontracepcije.

Tablica 21. Kodiranje kriterijske varijable

Originalna vrijednost	Kodirano za analizu
Nalaz uredan	0
Nježni ili intenzivni kalcifikat	1

Tablica 22. Kodiranje kategorijalnih prediktorskih varijabli

		Frequency	Parameter coding (1)	(2)	(3)
Dopler test	nalaz uredan	70	,000	,000	,000
	zadebljanje stijenke	148	1,000	,000	,000
	stenoza ACI manje od 50 posto	66	,000	1,000	,000
	stenoza ACI više od 50 posto	15	,000	,000	1,000
Periferna arterijska bolest	NE	294	1,000		
	DA	5	,000		
Hipertenzija	Uredan	184	1,000		
	Povišen	115	,000		
Oralna kontrecepcija	NE	258	1,000		
	DA	41	,000		
Hormonska nadomjesna	NE	291	1,000		
terapija	DA	8	,000		
Konzumacija alkohola	NE	292	1,000		
	DA	7	,000		
Fibrilacija atrija	NE	292	1,000		
	DA	7	,000		
Celebrovaskularna bolest	NE	294	1,000		
	DA	5	,000		
Pušenje	NE	245	1,000		
	DA	54	,000		

Tablica 23. Prediktivnosti i značajnost logističkog modela

-2 Log likelihood	Cox i Snell R^2	Nagelkerke R^2	χ^2
376,030	,121	,161	38,469*

*p<0,05

Tablica 24. Korisnost i značajnost pojedinih prediktora u prognozi mamografskih nalaza

	B	Standardna pogreška	Wald	Stupnjevi slobode	P	Exp(B)
Dob	,044	,021	4,189	1	,041	1,045
Pušenje(1)	-,572	,340	2,829	1	,093	,565
Guk	-,119	,087	1,861	1	,173	,888
Kolesterol	,274	,164	2,790	1	,095	1,316
Trigliceridi	-,739	,317	5,453	1	,020	,477
BMI	-,010	,043	,055	1	,815	,990
RR(1)	,460	,289	2,529	1	,112	1,584
Dopler			11,013	3	,012	
dopler(1)	,126	,314	,160	1	,689	1,134
dopler(2)	1,214	,406	8,934	1	,003	3,366
dopler(3)	,377	,636	,352	1	,553	1,458
ORAL.KONTRACEPCIJA(1)	-,918	,380	5,825	1	,016	,399
BROJ_PORODA	-,072	,168	,183	1	,668	,931
HORM_NAD_TH(1)	,897	,868	1,068	1	,301	2,452
ALKOHOL(1)	-,002	,893	,000	1	,998	,998
CVI_TIA_RIND(1)	,036	1,019	,001	1	,972	1,036
FIBRIL_ATRIJA(1)	,057	,826	,005	1	,945	1,058
perif_art_bol(1)	-1,248	1,169	1,140	1	,286	,287
Constant	-1,150	2,633	,191	1	,662	,317

Analiza koristi predviđanja analiziranih prediktora za mamografski nalaz (nalaz uredan vs. nježni ili intenzivni kalcifikat) Nagelkerke R^2 = ,161 (p<,05) je umjereno statistički značajna jer ukazuje na 16,1% varijabiliteta. Od prediktora su značajni, dob (Exp(B)= 1,045; p<,05), što ukazuje da s porasti dobi raste vjerojatnost lošeg nalaza na mamografiji, te nalaz na Dopler testu „stenoza ACI manje od 50%" u odnosu na uredan nalaz (Exp(B)= 3,366; p<,05), pri čemu vjerojatnost nalaženja kalcifikacije na mamografiji raste 3,366 puta kod ispitanica koje imaju stenozu <50% u odnosu one s urednim nalazom. Taj nalaz na Dopler testu predstavlja ujedno i najbolji pojedinačni prediktor u ovom modelu (Wald test; 8,934).

6. RASPRAVA

Ispitivana grupa od 149 žena s mamografski detektiranim arterijskim kalcifikacijama dojki, koje su ispunjavale kriterije za uključivanje u ovu grupu, su razvrstane u dvije podgrupe: podgrupu s nježnim kalcifikacijama koju čini 83 žene, odnosno 56% udjela u ovoj grupi i podgrupu s intenzivnim kalcifikacijama u koju ubrajamo 66 žena, odnosno 44% udjela u ovoj grupi. Drugu kontrolnu grupu sačinjava 151 ispitanica bez mamografskih arterijskih kalcifikacija dojki. Prema dobnoj raspodjeli najveći udio u ovom istraživanju čine ispitanice u dobi od 66 godina i preko (40%), a potom dobna skupina od 56 do 65 godina s udjelom od 39,7%. Najveći udio od 40% se odnosi na ispitanice u dobi od 66 godina i više, a potom slijedi skupina od 61 do 65 godina s udjelom od 22,3%.

Prema lošim životnim navikama udio pušačica je 18%, 2,3% ispitanica konzumiraju alkohol, 13,7% ispitanica je koristilo oralnu kontracepciju, a 2,7% ih uzima hormonsko nadomjesno liječenje. Prema zdravstvenom statusu 38,7% žena boluje od hipertenzije, a po 1,7% žena je imalo u anamnezi podatak o ranijem CVI/TIA/RIND/IM, te ima perifernu arterijsku bolest.

Obzirom na rezultate Doplera karotida većina ispitanica ima zadebljanje stijenke i manji plak, i to s udjelom od 49,7%, potom uredan nalaz ima 23,3% ispitanica, a 22% ispitanica ima stenozu ACI <50% i veći plak, odnosno redukciju promjera žile <50%. Ostalih 5% se odnosi na ispitanice sa stenozom ACI>50%.

Usporedba dobi ispitivane i kontrolne grupe opisnim parametrima pokazuje da je u ovom istraživanju dob varijabla, čiji se prosjeci statistički značajno razlikuju po grupama ($F=5,494$; $p<,05$). Uvidom u aritmetičke sredine dobi po grupama vidljivo je da je prosjek dobi značajno viši u grupi ispitanica s intenzivnom kalcifikacijom. I u istraživanju autora Zafar i dr. prosječna dob pacijentica s arterijskim kalcifikacijama dojki je bila veća u odnosu na ove bez kalcificiranih arterija dojki (87). Slični rezultati su u i istraživanju autora Loberant i dr., koje obuhvaća veliki uzorak od 1786 žena sa širim dobnim rasponom od preko 40 godina, gdje je nađena statistički značajna jaka povezanost dobi i arterijskih kalcifikacija dojki, a statistički značajna, manje jaka povezanost dobi sa stupnjem intenziteta arterijskih kalcifikacija dojke (115). Obzirom na veliki uzorak, u zadnje navedenom radu se ukazuje da intenzivniji kalcifikati se rjeđe javljaju ispod 50. godine, a češće iza 60. godine (115).

U ispitivanim parametrima hipertenzija, oralna kontracepcija i pušenje u ovom radu nema statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne grupe. Od tri promatrane varijable (hipertenzija, oralna kontracepcija, pušenje - tablica) jedina koja se ne raspoređuje

podjednako po grupama ispitanica s obzirom na mamografiju je pušenje (χ^2=9,450; p<0,05). U grupi s nježnim kalcifikatom ima najveći udio pušačica (28,9%), u odnosu na grupe bez kalcifikata (14,6%) i s intenzivnim kalcifikatima (12,1%).

Mamografski otkrivene kalcifikacije arterija dojki se smatraju slučajan nalaz bez kliničkog značaja, jer se ubrajaju u benigne kalcifikacije i prema tome nisu povezane s povećanim rizikom od raka dojke (77). Međutim prisutnost arterijskih kalcifikacija dojki bi mogla imati koristi u kardiovaskularnoj preventivnoj medicini u žena predviđajući aterosklerozu (89). Jedini neovisni prediktor arterijskih kalcifikacija dojki je debljina intima medija karotide, odnosno arterijske kalcifikacije dojki na mamografiji su neovisno povezane s intima medija debljinom karotide, koja je poznati surogat marker ateroskleroze (89).

U ovom istraživanju smo statistički utvrdili povezanost mamografski detektiranih arterijskih kalcifikacija dojki s aterosklerotskim promjenama karotida, koje su značajan čimbenik rizika za cerebrovaskularne bolesti. U ovom radu značajno je što se Hi kvadrat testom našla statistički značajna povezanost mamografski detektiranih intenzivnih arterijskih kalcifikacija s doplerom potvrđenim nalazom aterosklerotskih promjena karotida. U grupi s mamografski intenzivnom kalcifikacijom arterija također ima i manji udio pacijentica s urednim nalazom Doplera, odnosno veći udio onih s uznapredovalim aterosklerotskim promjenama stijenke karotidne arterije, odnosno sa stenozom (pogotovo stenoza ACI <50%).

Slični rezultati se mogu naći u pregledu postojeće literature koja ispituje odnos između arterijskih kalcifikacija dojke i ateroskleroze. Shah i sur. su na velikom uzorku mamografija, ukupno 35.542 bolesnica upisanih u preko 25 studija koje su ispitivale povezanost arterijskih kalcifikacija dojki i koronarne arterijske bolesti, kardiovaskularne bolesti, moždanog udara, bolesti cerebralnih arterija, karotida i perifernih arterija, kalcifikata u koronarnim arterijama, utvrdili da je većina studija pokazala da postoji statistički značajna povezanost između arterijskih kalcifikacija dojki i prisustva koronarne arterijske bolesti te kardiovaskularnih bolesti, kao i povezane smrtnosti. Osjetljivost kalcificiranih arterija dojki u predviđanju kardiovaskularnih događaja bila je niska, a specifičnost visoka. Prema ovom velikom uzorku ispitanica pokazano je da kalcificirane arterije dojki upućuju na cerebralnu, karotidnu i perifernu arterijsku bolest (88). Arterijske kalcifikacije dojki na mamografiji su neovisno povezane s intima medija debljinom karotide, koja je poznati surogat marker ateroskleroze (89). Kalcificirane arterije dojki su prediktor pojave incidencije i prevalencije moždanog udara, ali ne i smrtnosti od moždanog udara. Dakle, uloga kalcificiranih arterija dojki kao surogat markera koronarne i sistemske ateroskleroze je trenutno neizvjesna, a njegova uloga može biti dodatno razjašnjena u budućim istraživanjima velikih razmjera i kliničkom iskustvu

(88). Prikazani rezultati ovog istraživanja su slični rezultatima istraživanja Markopoulos u kojem se razlikuju tri grupe: dvije grupe ispitanica i kontrolna grupa bez mamografskih arterijskih kalcifikacija. 75.4% ispitanica s kalcificiranim arterijama dojki na mamogramu su imale pozitivan Doplerski nalaz (ateromatozni plak debljine >2.5 mm ili stenoza >40%) (82).

Također, u ovom istraživanju logističkom regresijom utvrđeno je da je nalaz mamografije, odnosno intenzivne kalcifikacije, značajan prediktor pozitivnog nalaza na Dopleru (Exp(B);p<,05), što se može interpretirati tako da ukoliko ispitanica ima intenzivnu kalcifikaciju utvrđenu mamografijom postoji 3,307 puta veća vjerojatnost da će imati aterosklerotske promjene karotide, odnosno zadebljanje stijenki ili stenozu. Ovaj rezultat je u skladu s recentnim istraživanjem autora Sedighi i dr. (63), koje obuhvaća uzorak od 537 žena, gdje je ispitivana povezanost arterijskih kalcifikacija dojki i ateroskleroze karotida, te se analizom logističke regresije kod žena koje imaju arterijske kalcifikacije dojki na mamogramu našla značajna povezanost s rizikom ateroskleroze karotida. Za razliku od ovog i navedenih radova, u istraživanju autora Friedlander i sur. (93) nije nađena povezanost kalcificirajućih plakova karotide s arterijskim kalcifikacijama na mamogramima.

Ispitali smo i povezanost mamografskog stupnjevanog nalaza na način: nalaz bez arterijskih kalcifikacija, preko nalaza nježnih, do intenzivnih kalcifikacija, s doplerskim urednim nalazom karotida i daljnjim stupnjem aterosklerotskih promjena karotida. Kendallovim testom se u ovom radu ukaže na blagu, ali statistički značajnu povezanost rezultata mamografije i rezultata na Dopler testu (τ=,149; p<0,05). To znači da sa stupnjevanjem (porastom) kalcifikacije na mamografiji, odnosno koristeći kompletni raspon skale tj. sve kategorije u određenoj mjeri, raste rezultat na Dopler testu.Ta povezanost je se očituje u postotnom smanjenju urednog nalaza i povećanju stenoze na Dopler testu, s povećanjem kalcifikacije na mamografiji. Prema ovim rezultatima uredan Dopler nalaz ima 40 ispitanica kontrolne grupe bez kalcifikacija, 23 ispitanice s nježnim kalcifikatima i 7 ispitanica s intenzivnim kalcifikacijama.

Ispitivanjem povezanosti rezultata na mamografiji s dobi, pušenjem, povišenim vrijednostima GUK-a, krvnog tlaka, lipida, BMI (body mass index), perifernom arterijskom bolešću, prethodnim CVI/TIA/RIND/IM, fibrilacijom atrija, uzimanjem oralnih kontraceptiva, hormonskom nadomjesnom terapijom, konzumacijom alkohola, brojem poroda u ovom istraživanju Kendallovim Tau b koeficijentom utvrđena je statistički značajna povezanost mamografskih arterijskih kalcifikacija s dobi i s korištenjem oralne kontracepcije. Dakle, u ovom radu postoji povezanost rezultata na mamografiji s dobi, gdje s dobi raste vjerojatnost intenzivnije kalcifikacije arterija dojki. Slični rezultati su opisani i u radu autora Loberant i dr.

koje obuhvaća 1786 mamografija, odnosno puno veći broj ispitanica šireg dobnog raspona, od 40 godina na dalje (115). U tom radu mamografije su analizirane na prisustvo arterijskih kalcifikacija i stupanj njihovog intenziteta. Rezultati tog istraživanja također pokazuju statistički značajnu, manje jaku, povezanost dobi sa stupnjem intenziteta arterijskih kalcifikacija (115). Prema rezultatima ovog istraživanja utvrđeno je da ispitanice koje uzimaju oralnu kontracepciju imaju nešto nešto veću razinu kalcifikacije arterija dojki na mamografiji. Sličnu povezanost pokazali su rezultati u radu autora Leinster i dr. (116).

Razina kalcifikacija arterija dojki na mamografiji u ovom istraživanju statistički nije značajno povezana s arterijskom hipertenzijom niti dijabetesom. Slični rezultati su vidljivi i u radu autora Taskin i ost. (73). Sudija je pokazala da je prisutnost arterijskih kalcifikacija povezana s dobi, tako da je 46% pronađeno kod dobne skupine preko 60. godine, 34% kod dobne skupine 50 - 59 godine, te 19% između 40 - 49 godine. U skupinama od 40 - 49 godina i 50 - 59 godina arterijske kalcifikacije dojki na mamogramu povezane su također s uzimanjem oralnih kontraceptiva (73).

Nije nađena povezanost arterijskih kalcifikacija dojki na mamogramu s kardiovaskularnim bolestima, odnosno s ranijim moždanim udarom, BMI (body mass index), hiperglikemijom i hiperlipidemijom što je vidljivo iz prikazanih rezultata. Oni su slični rezultatima istraživanja autora Kataoka i ost.(70) koje je obuhvatilo 1590 žena preko 55 godina. Ispitivana je povezanost arterijskih kalcifkacija dojki na mamogramu s kardiovaskularnom bolesti i njenim rizičnim faktorima. Utvrđena je povezanost istih s od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću, dok nije nađena povezanost s ranijim moždanim udarom, kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima kao što su: BMI (body mass index), hiperglikemijom i hiperlipidemijom. Također u radu autora Fiuza Ferreira (76) nije nađena značajna povezanost arterijskih kalcifikacija s rizičnim čimbenicima za koronarnu arterijsku bolest: hipertenzijom, dijabetesom, dislipidemijom, pušenjem i pretilosti. Slične rezultate pokazalo je istraživanje autora Akinola (92) u kojem nema povezanosti arterijskih kalcifikacija dojki s rizičnim čimbenicima kardiovaskularne bolesti: diabetesom mellitusom, hipertenzijom, debljinom, alkoholom, hormonskim nadomjesnim liječenjem, oralnim kontraceptivima. Da nije nađena značajna povezanost arterijskih kalcifikacija s dijabetesom ukazalo se u više radova (70, 82, 116). U radu autora Ilica nema povezanosti arterijskih kalcifikacija dojki s hiperlipidemijom, dok su suprotni rezultati u radu autora Markopoulos, gdje je nađena značajna povezanost kolesterola i triglicerida s arterijskim kalcifikacijama dojki (82, 84). Da nema povezanosti arterijskih kalcifikacija dojki s povećanom tjelesnom težinom pokazuju rezultati u radu autora Zafar (87). U nekim istraživanjima utvrđena je

povezanost arterijskih kalcifikacija dojki s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima: hipertenzijom, ranijom TIA-om, CVI-om, trobozom, dijabetesom, infarktom miokarda, hiperlipidemijom, albuminurijom, te uzimanjem hormonske nadomjesne terapije i oralnih kontraceptiva, brojem poroda i dojenjem (73, 74,75).

Kendallov Tau testom utvrđena je statistički značajna povezanost rezultata mamografije i rezultata na dopler testu. S porastom kalcifikacije na mamografiji u određenoj mjeri raste rezultat na dopler testu. Ta se povezanost očituje u postotnom smanjenju urednog nalaza i povećanju stenoze na Dopler testu s povećanjem kalcifikacije. Na osnovu Hi kvadrat testa utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost na mamografiji i rezultata na Dopler testu. U grupi s intenzivnom kalcifikacijom ima manji udio ispitanica s urednim nalazom Doplera, odnosno veći udio onih sa stenozom, pogotovo sa stenozom ACI<50%. Logističkom regresijom za cerebrovaskularnu bolest utvrđeno je da je razultat mamografije, odnosno intenzivna kalcifikacija, značajan prediktor pozitivnog rezultata na Dopleru. Ovo se može interpretirati tako da pacijentice koje imaju intenzivnu kalcifikaciju, u odnosu na one koje imaju uredan nalaz, imaju 3,037 puta veću vjerojatnost da će imati i zadebljanje stijenke ili stenozu.

7. ZAKLJUČAK

Istraživanje je bilo prospektivna studija, u koju je bilo uključeno 300 ispitanica dobi od 47 do 69 godina. Kod 149 ispitanica su se na mamografskom pregledu našle arterijske kalcifikacije dojki, dok su kontrolnu grupu činile 151 ispitanica bez arterijskih kalcifikacija dojki na mamogramu. Uspoređene su grupe ispitanika s obzirom na rezultat mamografije po dobi, te je temeljem statističke analize dobivena varijabla čiji se prosjeci statistički značajno razlikuju po grupama. Uvidom u aritmetičke sredine dobi po grupama, vidljivo je da postoji korelacija nalaza više dobi u grupi ispitanica s intenzivnom kalcifikacijom i aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija. ($F=5,494$; $p<,05$). Kendall Tau testom utvrđena je statistički značajna povezanost rezultata mamografije s nalazom blagih kalcificiranih arterija i promjenama u smislu smetnji cirkulacije karotidnih arterija na Dopler testu ($\tau=,149$; $p<0,05$). S porastom kalcifikacije na mamografiji, u određenoj mjeri raste rezultat na Dopler testu. Ta se povezanost očituje i u postotnom smanjenju urednog nalaza i povećanju stenoze na Dopler testu, s povećanjem kalcifikacije na mamografiji. Postoji statistički značajna povezanost rezultata intenzivnih kalcifikacija na mamografiji i rezultata na Dopler testu. U grupi s intenzivnom kalcifikacijom arterija dojki ima manji udio pacijentica s urednim nalazom Doplera, odnosno veći udio onih sa stenozom. Statistički nema značajne povezanosti arterijskih kalcifikacija dojki s rizičnim čimbenicima u krvi (kolesterol, trigliceridi, glukoza), pušenjem, konzumacijom alkohola, kardiovaskularnim bolestima i BMI.

Od tri promatrane varijable (pušenje, hipertenzija, oralna kontracepcija), jedina koja se ne raspoređuje podjednako po grupama ispitanica s obzirom na mamografiju je pušenje ($\chi^2=9,450$; $p<0,05$). U grupi s nježnim kalcifikatom ima najveći udio pušačica (28,9%), u odnosu na grupe bez kalcifikata (14,6%) ili s intenzivnim kalcifikatom (12,1%). Dobiveni rezultati ovog ispitivanja su potvrdili statistički visoku korelaciju između grupe intenzivnih kalcifikacija arterija dojki i postojanja aterosklerotskih promjena u karotidnim arterijama. Logističkom regresijom utvrđeno je da je nalaz intenzivnih kalcifikacija značajan prediktor pozitivnog rezultata na Dopleru, odnosno ispitanice s intenzivnim kalcifikacijama imaju 3,037 puta veću vjerojatnost da će imati zadebljanje stijenke ili stenozu. Waldovim testom je utvrđeno da vjerojatnost nalaženja kalcifikacije na mamografiji raste 3,366 puta kod ispitanica koje imaju stenozu <50%, u odnosu one s urednim nalazom. Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost arterijskih kalcifikacija s dobi i s uzimanjem oralne kontracepcije. S dobi, raste vjerojatnost povećanja kalcifikacija arterija dojki. Također, žene koje su uzimale oralnu kontracepciju imaju nešto veću razinu kalcificiranih arterija dojki.

8. SAŽETAK

Ciljevi provedenog istraživanja bili su: istražiti povezanost kalcificiranih arterija dojki na mamogramu i njihovog stupnja, s aterosklerotskim promjenama i njihovim stupnjem u karotidnim arterijama, odrediti povezanost određenih rizičnih čimbenika: dob, pušenje, dijabetes, hipertenzija i hiperlipidemija, BMI, periferna arterijska bolest, fibrilacija atrija, oralni kontraceptivi, te prethodni CVI/TIA/RIND/ sa stupnjem kalcifikacija intramamarnih arterija na mamogramu, i dokazati značaj mamografskog nalaza kalcificiranih arterija dojki kao važnog pokazatelja za postojanje aterosklerotskih promjena karotidnih arterija, te tako pridonijeti ranom otkrivanju rizika za cerebrovaskularnu bolest.

U ovom istraživanju je uključeno 300 ispitanica koje su razvrstane u dvije skupine: ispitivana skupina sa 149 ispitanica s arterijskim kalcifikacijama dojki na mamogramu, i kontrolna skupina sa 151 ispitanicom bez arterijskih kalcifikacija dojki na mamogramu. U ispitivanoj grupi su dvije podgrupe ispitanica - ispitanice s nježnim i ispitanice s intenzivnim kalcifikacijama. Svim ispitanicama učinjen je Dopler karotida, uzeti su anamnestički podaci i učinjene su laboratorijske pretrage.

Istraživanje je, temeljem statističke obrade, pokazalo statistički značajnu povezanost kalcificiranih arterija dojki na mamografiji, i stupanj ateroskleroze karotidnih arterija na ultrazvučnom Dopler testu kod ispitivanih. Obradom je utvrđena statistički značajna povezanost nalaza srednje intezivnih kalcificiranih arterija dojki i uzimanja oralne kontracepcije, te dobi ispitanica. Statistički nema značajne povezanosti arterijskih kalcifikacija dojki s rizičnim čimbenicima u krvi (kolesterol, trigliceridi, glukoza), pušenjem, konzumacijom alkohola, kardiovaskularnim bolestima i BMI. Dobiveni rezultati ovog ispitivanja su potvrdili statistički visoku korelaciju između grupe intenzivnih kalcifikacija arterija dojki i postojanja aterosklerotskih promjena u karotidnim arterijama. Logističkom regresijom utvrđeno je da je nalaz intenzivnih kalcifikacija značajan prediktor pozitivnog rezultata na Dopleru.

Ispitivanjem je potvrđena hipoteza, da nazočnost kalcificiranih stijenki arterija dojke na mamografskom pregledu, upućuje na veću vjerojatnost aterosklerotičnih promjena stijenki karotidnih arterija. Mamografski nalaz kalcificiranih stijenki arterija dojki predstavlja povećan rizik za postojanje aterosklerotskih promjena karotidnih arterija, koje su značajan čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti.

.

9. SUMMARY

Correlation between breast arterial calcifications and atherosclerotic changes of carotid arteries

Cerebrovascular diseases in all its forms according to the frequency and the high percentage of lethality and mortality are at the very top of the problems of modern medicine. The goal of modern medical science is the prevention of cerebrovascular disease . In this research breast arterial calcifications in mammograms were detected predominantly within The National programme of early detection of breast cancer in Croatia which has been implemented in the Republic of Croatia since 2006. The aim of the research was to investigate a connection between calcified arteries on breast mammograms and atherosclerotic changes in the carotid arteries. The second objective was to determine the association of certain risk factors : age , smoking, diabetes, hypertension and hyperlipidemia, BMI, peripheral artery disease, atrial fibrillation, oral contraceptives and previous stroke /TIA/RIND/IM with the degree of intramammary arterial calcifications on mammograms. The study aimed to assess the importance of mammography findings of breast arterial calcifications (finding to which attention was not paid in everyday diagnosis) as an important indicator for the presence of atherosclerotic changes in the carotid arteries, and thus contribute to the early detection of the risk for cerebrovascular disease. This was a prospective study that included 300 women aged 47-69 years. Breast arterial calcifications were found in mammograms of 149 women while the control group consisted of 151 women without breast arterial calcifications in mammograms .

The hypothesis of the study was :

1. Mammographic finding of breast arterial calcifications represents an increased risk for the existence of atherosclerotic changes of the carotid arteries, which are a significant risk factor for cerebrovascular disease.
2. The degree of breast arterial calcification is correlated with the degree of atherosclerotic changes in the carotid artery and carotid artery stenosis assessed by ultrasound.
3. The occurrence of breast arterial calcification is associated with age, smoking, elevated blood glucose, high blood pressure, lipids, BMI (body mass index), peripheral artery disease , previous stroke / TIA / RIND / MI , atrial fibrillation , taking oral contraceptives, hormon replacement therapy .

All patients were included in mammography and Doppler ultrasound of carotid arteries with the risk factor anlaysis.

During the analysis of mammograms two independent radiologists recorded breast arterial calcifications and based on their visual assessement classified them according to the degree of intensity in two stages:

1. First degree indicates gentle arterial calcifications
2. Second degree indicates intense arterial calcifications

In order to assess the presence and degree of stenosis duplex Doppler ultrasound with spectral flow quantification was done**.** The common carotid artery (CCA) throughout the course , in the transverse and longitudinal sections was examined , then the bifurcation and the internal carotid artery (ICA) and external carotid artery (AC). Stenoses were diagnosed by consensus on performing Doppler ultrasound adopted by a group of experts under the auspices of the Society of Radiologists in ultrasound in San Francisco (USA) in the year of 2002 .

Assessment of atherosclerotic lesions of the carotid arteries was performed in four stages:

O. level - normal Doppler ultrasound of the carotid arteries

1. degree - mild atherosclerotic changes in terms of wall thickening and ACI initial small plaque

2. degree - moderate atherosclerotic changes in terms of larger plaques and stenosis of up to 50 %

3. degree - advanced atherosclerotic changes in terms of stenosis over 50 %

All subjects underwent blood test analysis with attention to the risk factors for atherosclerosis (triglycerides, cholesterol, glucose) .

The results were statistically analyzed and presented numerically and in tables .

In this study, the average age of subjects was 61.95 ± 6.41 years , range 47-69 years. Groups of patients were compared by age and with regard to the result of mammography by age and the resulting variable whose averages are statistically significantly different in groups was based on statistical analysis. Insight into the mean age in groups, it is evident that there is a correlation between the findings of the age group of subjects with an intense calcification and atherosclerotic changes in the carotid artery ($F = 5.494$, $p < .05$) .

The above tabular and graphical data indicate a slight, statistically significant correlation between mammography findings with mild calcified arteries and changes in circulation disorder of the carotid arteries on Doppler test ($\tau = ,149$, $p < 0.05$). With the increasing arterial calcification on mammography the result of Dopler test is increasing to some extent.

This connection is manifested in mild percent reduction proper findings and a slight increase of stenosis on Doppler test with increasing calcifications on mammography.

It can be determined that there is a statistically significant correlation between the results of intensive calcifications on mammography and the results of the Doppler test based on the data from the table and graphic display and the resulting chi-square test ($\chi 2 = 8.242$, $p < 0.05$). There is less proportion of patients with a normal Doppler and a greater proportion of those with stenosis (especially stenoses < 50 %) in the group with intense breast arterial calcifications.

In the research all respondents underwent blood tests with an analysis of known risk factors for cerebrovascular disease including: cholesterol, triglycerides and glucose .

The average blood glucose value was 6 ± 1.75 mmol / L , with a range from 4 to 25.95 mmol / L. The average amount of cholesterol in the blood was 5.37 ± 0.94 mmol / L , with a range from 3.94 to 8.8 mmol / L. The average value of triglycerides in the blood was 1.45 ± 0.5 mmol / L with a range of 0.74 to 4.23 mmol / L. There is no statistically significant correlation between breast arterial calcifications and these risk factors. History data related to cerebrovascular disease risk factors: smoking, alcohol consumption, data about previous use of oral contraceptives and taking hormone replacement therapy , hypertension , a prior morbidity from cardiovascular disease and peripheral arterial disease , BMI, atrial fibrillation were obtained from the respondents. Smoking is the only one variable of the three observed variables(smoking, hypertension, taking oral contraceptives) that is not allocated equally by both groups of respondents compared to mammography ($\chi 2 = 9.450$, $p < 0.05$) . In the group with gentle(mild) calcification is the highest proportion of smokers (28.9 %) compared to the group without calcification (14.6 %) or the group with intense calcification (12.1 %) .

It is evident that the index of smoking was 0.33, for alcohol consumption 0.006 and 0.33 for hypertension. Also low indices were for body mass index, hormone replacement therapy, atrial fibrillation, peripheral arterial disease and the number of births .

The results of this study confirmed a statistically high correlation between the intensive breast arterial calcifications and the presence of atherosclerotic changes in the carotid arteries. Mammographic finding of intense calcifications is a significant predictor of a positive result on Doppler or subjects with intense calcifications are 3,037 times more likely to have thickening of the carotid wall or stenosis. The results showed small statistically significant correlation with age and also with taking oral contraceptives. The probability of an increase in breast artery calcification slightly increases with age. Also, women taking oral contraceptives have a higher level of calcified breasts arteries.

10. POPIS LITERATURE

1. Podobnik–Šarkanji S. Klinička slika i etiološki vidovi moždanoga udara. U: Demarin V. I sur., ur. Moždani krvotok - klinički pristup. Zagreb: Naprijed; 1994, str. 50:26-30.

2. Papa J, Radoš M. Središnji živčani sustav. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R, ur. Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; str. 314.

3. Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo. Hrvatski zdravstveno - statistički ljetopis za 2007. godinu. Zagreb. 200; 69-70.

4. Hrabak-Žerjavić, Kralj V. Epidemiologija moždanog udara. Liječ Vjesn 2008; Suppl 6:6.

5. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V. Epidemiologija moždanog udara. U: Demarin V, Trkanjec Z, Vuković V. Zbornik radova drugog kongresa Hrvatskoga društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb:Acta Clin Croat; 2004, str. 14-18 .

6. World Health Organization. The World Health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. 2002. World Health Organization.

7. Demarin V. Stroke. Period Biol 2012;114:237-8.

8. Ćorić T, Miler A, Mihel S. I sur. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, 2013; 10-12.

9. Demarin V. Moždani udar - rastući medicinski i socijalno ekonomski problem. U: Demarin V, Trkanjec Z, Vuković V. Zbornik radova drugog kongresa Hrvatskoga društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: Acta Clin Croat; 2004; 9.

10. WHO MONICA Project, Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitorig trends and determinants in cardiovascular disesase): a major international collaboration. J Clin Epidemiol 1988; 41:105-114.

11. Kadojić D, Dikanović M, Bitunjac M, Vuletić V, Čengić Lj, Rostohar Bijelić B. Epidemiology of stroke. Period Biol. 2012; 255.

12. Kadojić D. Kliničko značenje proučavanja epidemiologije moždanog udara. U: Demarin V, Trkanjec Z, Vuković V. Zbornik radova drugog kongresa Hrvatskoga društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: Acta Clin Croat; 2004; 22.

13. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. Medix. 2010; 16:102-107.
14. Mackay J, Mensah G , Mendis S, Greenland K. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva:World Health Organization; 2004; 52,93.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K i sur. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1373-80.
16. De Syo D, Podobnik-Šarkanji S, Despot I, Ferenčić Ž. Patologija okluzivne cerebrovaskularne bolesti. U: Demarin V. I sur., ur. Moždani krvotok - klinički pristup. Zagreb: Naprijed; 1994, str. 27-30.
17. Demarin V, Trkanjec Z. Neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008;140-141.
18. Kumar V, Abbas AK, Fausto, N, Mitchell R, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012; 335.
19. Reiner Ž, Tedeaschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. Liječ Vjesn 2001; 123:26-31.

20. Reiner Ž. Ateroskleroza i cerebrovaskularne bolesti. Liječ Vjesn 2008; Suppl 6:14-15.

21. Saxena A, Waddell IC, Friesen RW, Michalski RT. Monckeberg medial calcific sclerosis mimicking malignant calcification pattern at mammography. J Clin Pathol 2005; 58:447-448.
22. Demarin V, Podobnik Šarkanji S. Hiperlipidemija kao čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti. Lipidi. Ljubljana Lek 1996; 6:27-31.
23. Brkljačić B. Dopler krvnih žila. Zagreb: Medicinska naklada; 2000; 79-88,3-4,7-8.
24. Ter Avest E, Stalenhoef AF, de Graaf J. What is the role of non - invasive measurements of atherosclerosis n individual cardiovascular risk prediction? Clin Sci (Lond). 2007 May; 112(10); 507-16.

25. Coll B, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements; tecnniques and clinical relevance. Curr Atheroscler Rep 2008 Oct; 10(5):444-50.

26. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice**.** Postgrad Med 2010 Jan;122(1): 10-8. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2091.

27. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR i sur. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atheroslerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. AM J Epidemiol 1997; 146:483-94.

28. Rundek T, Demarin V. Carotid intima-media thickness (IMT): Asurrogate marker of atherosclerosis. Acta Clin Croat 2006; 45:45-51.

29. O Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14-22.

30. Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. J Clin Epidemiol 1997; 50:801-7.

31. de Freitas, Barandao AA, Pozzan R, Magalhies ME, Castier M, Brandao AP. Study of the intima-media thickening in carotid arteries of healthy elderly with high blood pressure and elderly ewith high blood pressure and dyslipidemia. Clin Interv aging 2008; 3(3):525-34.

32. Csiba L. Carotid intima-media thickness measured by ultrasonography: effect of different pharmacotherapies on atherosclerosis progression. Orv Hetil. 2005 Jun 5;146(23): 1239-44.

33. Rundek T, Arif H, Bode-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan study Neurology. 2008; 70(14):1200—1207.

34. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chabless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations:associationswith cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol. 1991; 134:250-256.

35. Jeng JS, Sacco RL, Kargman DE i sur. Apolipoproteins and carotid artery atherosclerosis in an elderly population;the Northern Manhattan stroke study. Atherosclerosis 2002; 165(2):317-325.

36. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind MS, Sacco RL. The metabolic syndrom and subclinical carotid atherosclerosis:the Northern Manhattan study. J Cardiometab syndr 2007 winter; 2(1):24-29.

37. Kazmierski R, Kozubski W, Watala C. Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke. Neurol Neurochir pol. 2000 Mar Apr; 34(„):243-53.

38. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higer vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) Stroke 2006 Jan; 37(!):87-92.

39. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. Am J Clin Nutr 2000; 71(5 suppl):1312S–1316S.

40. Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. Herz 2001; 26:245–251.

41. Nielsen B, Holm NV. Calcification in breast arteries. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A] 1985;93:13.

42. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmond ME.Medial localisation of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis:evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. Circulation 1999; 100:2168-2176.

43. Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. Curr Opin Lipidol 2001; 12:555–560.

44. Jono S, Shioi A,Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. J Bone Miner Metab. 2006; 24(2):176-81.

45. Bostrom K, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2000; 10(2):151-8.

46. Kozaki K. Current concepts of vascular calcification. Nippon Ronen Igakkai Zasshi.2005; 42(6):659-61.

47. Maas A.H, van der Schouw Y T, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y. Arterial calcification seen on mammograms-cardiovascular risk factors, pregnancy and lactation, Radiology 2006; 240:33-38.

48. Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. RadioGraphics 1999; 19:1401–1403.

49. Shanahan CM, Proudfoot D, Tyson KL, Cary NR, Edmonds M, Weissberg PL. Expression of mineralisation-regulating proteins in association with human vascular calcification. Z Kardiol. 2000; 89 suppl 2:63-8.

50. Trkanjec Z. Prevencija moždanog udara. U: Demarin V, Trkanjec Z, Vuković V. Zbornik radova drugog kongresa Hrvatskoga društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: Acta Clin Croat; 2004; 27.

51. Sacco RL, Anand K, Lee HS i sur. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort:the Northern Manhattan Study. Stroke 2004; 35(10):2263-2269.

52. Rundek T. Risk factor mamagement in primary stroke prevention. U: Demarin V, Roje Bedeković M. Images and memories from the first 20 years, 20 th Anniversary of the International Course „Summer Stroke School-Healthy Life Style and Prevention of stroke" Inter-University center Dubrovnik. Zagreb: Croatien Stroke Society; 2011; str.71.

53. Demarin V. Suvremeni pristup u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Liječ Vjesn 2008; Suppl 6:12.

54. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 1993; 283.

55. Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. Cardiovasc Pathol 2004; 13:63–70.

56.Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286:E686–E696.

57. Moshyedi AC, Puthawala AH, Kurland RJ, O'Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. Radiology 1995; 194:181–183.

58. Baum JK, Comstock CH, Joseph L. Intramammary arterial calcifications associated with diabetes. Radiology 1980; 136:61–62.

59. Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi EJ, O'Neill WC.The risk for medial arterial calcification in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(2):275-9.

60. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, D'Orsi CJ, Adams AL, O'Neill WC. Breast arterial calcification:a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease.Clin J Am Nephrol. 2011 Feb; 6(2):377-82.

61. Oliveira EL, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, Murta EF, Ferro JE. Vascular calcifications seen on mammography: An independent factor indicating coronary artery disease.Clinics (Sao Paulo), 2009 August; 64(8):763-767.

62. Brkljačić B, Huzjan-Korunić R. ACR BI-RADS oslikavanje dojki – atlas. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu-Medicinski fakultet. Merkur A.B.D; 2006, str.7, 65.

63. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, Hashemi P, Hajizadah A, Taheri AP. Braest arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis focusing on the preferentially afected layer of the vessel wall. Eur J Radopl 2011 Aug; 79(2)250-6.

64.Schmitt EL, Threatt BA. Mammographic intra-arterial calcifications. J Can Assoc Radiol. 1984; 35:14–16.

65. Sickles EA, Galvin HB. Breast arterial calcification in association with diabetes mellitus: too weak a correlation to have clinical utility. Radiology. 1985; 155:577–579.

66. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, Sidney S, Johnston SC, Spring DB. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13:381–389.

67. Cetin M, Cetin R, Tamer N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients. Clin Radiol. 2004; 59:92–95.

68. Kemmeren JM, van Noord PA, Beijerinck D, Fracheboud J, Banga JD, van der Graaf Y. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: the DOM Project. Doorlopend Onderzoek Morbiditeit en Mortaliteit. Am J Epidemiol. 1998; 147:333–341.

69. Crystal P, Crystal E, Leor J, Friger M, Katzinovitch G, Strano S. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol.2000; 86:216–217.

70. Kataoka M, Warren, Luben R, Camus J, Denton E, Sala E, Day N, Khaw KT, How preictive is brats arterial calcofication of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? AJR Am J Roentgenol. 2006. Jul; 187(!):73-80.

71. Maas AH, van der Schouw YT, Atsma F i sur. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. Eur J Radiol. 2007; 63(3):396-400.

72. Hekimoqlu B, Simsir BD, Ozturk E, Yucesoy C, Akdetur R. The association of intramammarian arterial calcification with coronary artery disease and its factors.JBR-BTR 2012 Jul-Aug; 95(4):229-34.

73.Taşkin F. Akdilli A. Karaman C. Unsal A. Köseoğlu K. Ergin F. Mammographically detected breast arterial calcifications: indicators for arteriosclerotic diseases? Eur J Radiol. 2006; 60(2):250-5.

74. van Noord PA, Beijerinck D, Kemmeren JM, van der Graaf Y. Mammograms may convay more than breast cancer risk: breast arterial calcifications and arterio-sclerotic related disease in women of the DOM cohort. Eur J Cancer Prev 1996; 5:483-487.
75. Ratti C, Chiurlia E, Grimaldi T, Barbieri A, Romagnoli R, Modena MG. Breast arterial calcification and coronary calcifications: a common link with atherosclerotic subclinical disease? Ital Heart J Suppl. 2005; 6(9):569-74.
76. Fiuza Ferreira EM, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation between intramammary arterial calcification and CAD. Acad Radiol. 2007, 14 (2):144-50.
77. Iribarren C, Molloi S. Arterial Calcification: a New Marker of Cardiovascular Risk? Curr Cardiovasc Risk Rep. 2013 Apr; 7(2):126-135. Epub 2013 Feb 3.
78. Topal U, Kaderli A, Topal NB i sur. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease. Eur J Radiol.2007; 63(3):391-5.
79. Adkins JR, Gamblin TC, Christie DB, Collings C, Dalton ML, Dale PS. Mammography as screening for coronary artery disease. Am Surg. 2007; 73(7):717-21.
80. Fuster SMJ, Orozco BD, Saez CJ, Merino SJ. Association between breast arterial calcification and degree of control and severity of diabetes. Med Clin (Barc) 2004; 122:329-333.
81. Cetin M, Cetin R, Tamer N, Kelekci S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. J Diabetes Complications. 2004; 18(6):363-6.
82. Markopoulos C; Mantas D; Revenas K i sur. Breast arterial calcifications as an indicator of systemic vascular disease. Acta Radiol 2004; 45(7):726-9 (ISSN: 0284-1851)

83. Ahn KJ, Kim YJ, Cho HJ i sur. Correlation between breast arterial calcification detected on mammography and cerebral artery disease. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284(4):957-64 (ISSN: 1432-0711)
84. Ilica AT, Aydogan U, Guvenc I. Risk factors associated with breast arterial calcifications. Acta Radio 2011; 52(7):702-5.

85. Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA, O'Sullivan DM. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. Menopause. 2008; 15(2):276-81 (ISSN:1072-3714)

86. Erdogmus B, Buyukkaya R, Buyukkaya A, Yazıcı B. Relationship between breast arterial calcifications detected on mammography and brachial artery intima-media thickness.Wien Klin Wochenschr. 2013; 125(3-4):100-4 (ISSN: 1613-7671)

87. Zafar AN; Khan S; Zafar SN. Factors associated with breast arterial calcification on mammography. J Coll Physicians Surg Pak. 2013; 23(3):178-81 (ISSN: 1681-7168)

88. Shah N, Chainani V, Delafontaine P, Abdo A, Lafferty J, Abi Rafeh N. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification And Atherosclerosis: A Review. Cardiol Rev. 2014 Mar-Apr; 22(2):69-78.

89. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N i sur. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. Heart Vessels 2008; 23(6):376-82.

90. Sarrafzadegann , Ashrafi F, Noorbakhsh i sur. .Association of breast arterial calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. East Mediterr Health J 2009; 15(6):1474-82.

91. Reddy J, Son H, Smith SJ,Paultre F, Mosca L. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. Ann epidemiol 2005 May; 15(5):344-50.

92. Akinola RA, Oqbera OA, Onakoya JA, Enabulele CE, Fadeyibi IO. Mammograms and breast arterial calcifications:looking beyond breast cancer:a preliminary report. BMC Res Notes 2011 Jun 20; 4:207.

93. Friedlander AH, Chang TI, Chantra PK, Aghazadehsanai H, Harada ND,Garrett NR. Do carotid atheromas on panoramic images prognosticate arterial calcifications on mammograms: acknowledged markers of future adverse cardiovasular events? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012.Oct; 114(4)526-32.

94. Boko H. Suvremene tendencije u ultrazvučnoj dijagnostici. U:Brkljačić B, Hebrang A, Breyer B, ur. Doplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Thomas Jefferson University Medical College, Ultrasound Research and Education Institute Philadelphia; Zagreb; 2006.

95. Demarin V. Neurosologija. U: Brkljačić B, Hebrang A, Breyer B, ur. Doplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Thomas Jefferson University Medical College, Ultrasound Research and Education Institute Philadelphia; Zagreb; 2006.

96. Brkljačić B, Sjekavica. Doplerska dijagnostika krvnih žila. U: Hebrang Hebrang A, Klarić-Čustović R, ur. Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; str. 281-4.

97. Breyer B. Fizikalni principi Dopplerovog efekta i njegova primjena u medicini. U: Brkljačić B, Hebrang A, Breyer B, ur. Doplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Thomas Jefferson University Medical College, Ultrasound Research and Education Institute Philadelphia; Zagreb; 2006, str.1-6.
98. Allan P. Doppler ultrasound of the peripheral arteries and abdominal vessels. (Sutton D, Gregson RHS. Arteriography and Interventional angiography). U: Sutton D, ur. Textbook of radiology and imaging. 7th edition. Churchill Livingstone: Elsevier; vol 1; 2003, str. 465.

99. Lovrenčić-Huzjan A. Neurosonološke metode u dijagnostici moždanog udara. U: Zbornik radova drugog kongesa Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora. Acta clin croat, vol. 43, suppl.1, Zagreb; 2004, str. 43.
100. Vuković I. Dijagnostika bolesti krvnih žila ultrazvukom. U: Hozo I, Karelović D, ur. Ultrazvuk u kliničkoj praksi. Split: Hrvatsko gastroenterološko društvo Ogranak Split; 2004, str. 381.

101. Handa N, Matsumoto M, Mauda H i sur. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. Stroke 1990; 21:1568.

102. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Padetti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74:1399-1406.

103. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Neck and chest. U: Ultrasound The Requisites. 2. izd. Philadelphia?:Mosby; 2004, str. 260, 265.
104. Johnson JM, Kennely MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Arch surg 1985; 120:1010-1017.
105. Čovićković Sternić N, Pavlović AM, Podgorać A, Jovanović Z. Ultrasound diagnostics of carotid and vertebral arteries. Period Bio 2012; 305.
106. Novelline RA. Squire's Fundamentals of Radiology. 6th edition.Massachusetts: Harvard University Press; 2004, str.411.

107. Brkljačić B, Brnić Z. Dojka. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R, ur. Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; str. 353.
108. Janković S, Eterović D. Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Zagreb:Medicinska naklada; 2002; 89.

109. Janković S. Rentgenski uređaji.U: Hebrang,Klarić Čustović, ur. Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; 52-54.

110. Shaw De Paredes E. Atlas of mammmography. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str.26-30.

111. Dronkers DJ, Hendriks JHC, Holland R, Rosenbusch G. The practice of Mammography: Pathology, Technique, Interpretation, Adjunct Modalitie. Thieme; 2002; 101, 103.

112. Michell MJ. The breast. U:Sutton D, ur. Textbook of radiology and imaging. 7th edition. Churchill Livingstone: Elsevier; vol 2; 2003, str. 1453-4.

113. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology 2003; 229:340-346.

114. Dougherty RS, Brant WE. Vascular ultrasound. U: Brant WE, Helms CA, ur. Fundamentals of Diagnostic Radiology.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 1027.

115. Loberant N, Salamon V, Carmi N, Chernihovsky A. Prevalence and degree of breast arterial calcification on mammography: A cross sectional Analysis. J Clin Imaging Sci 201; 3:36.

116. Leinster SJ, Whitehouse GH. Factors which influence the occurence of vascular calcification in the breast. Br J Radiol 1987 May: 60(713):457-8.

11. ŽIVOTOPIS

Vilma Kosović, dr. med., specijalist radiolog, rođena je 30. siječnja 1978. u Dubrovniku. Diplomirala je 2002. god. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Jednogodišnji staž obavila je u OB Dubrovnik. Nakon položenog državnog ispita 2004. god., radila je u hitnoj službi i u ambulanti obiteljske medicine. Završila je znanstveni poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, te stručni poslijediplomski studij iz radiologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Položila je specijalistički ispit iz radiologije 2009. godine. Član je Hrvatske liječničke komore. Aktivno govori engleski i talijanski jezik. Sudjelovala je na više domaćih i međunarodnih znanstvenih skupova