

ATEROSKLERÓZA V NEUROLOGII

MUDr. Michal Dufek

I. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně

Ateroskleróza je onemocnění velkých a středních arterií a je charakterizována endoteliální dysfunkcí, vaskulárním zánětem a hromaděním lipidů, cholesterolu, vápníku a buněčného odpadu v cévní stěně. Tyto změny vedou ke vzniku plátu, vaskulární remodelaci, akutní a chronické obstrukci lumina tepny, k abnormalitám krevního průtoku a sníženému zásobení cílových orgánů kyslíkem. Ateroskleróza tvoří hlavní část neurovaskulární problematiky, setkáváme se s ní zejména u stenotických procesů magistrálních mozkových tepen. Diagnostické a terapeutické možnosti jsou diskutovány.

Klíčová slova: ateroskleróza, stenóza, okluze, iktus, endarterektomie, angioplastika, stent.

ATHEROSCLEROSIS IN NEUROLOGY

Atherosclerosis represents disease of large and medium-sized arteries and is characterized by endothelial dysfunction, vascular inflammation and deposits of lipids, cholesterol, calcium and cell debris in the vessel wall. These changes lead to the development of plaque, vascular remodeling, acute and chronic obstruction of arterial lumen, they cause abnormalities in blood flow and thus decrease oxygen supply to the target organs. Atherosclerosis represents the fundamental part of neurovascular area, for example stenotic processes of principal cerebral arteries. Diagnostic and therapeutic modalities are discussed.

Key words: atherosclerosis, stenosis, occlusion, stroke, endarterectomy, angioplasty, stent.

Úvod

Ateroskleróza je pomalu probíhající onemocnění velkých a středních arterií s tvorbou aterosklerotického plátu a vedoucí v konečném výsledku k akutní či chronické obstrukci lumina tepny, k porušení krevního průtoku a tím ke snížení zásobení cílových orgánů kyslíkem (obrázky 1 a 2).

Mechanismus aterosklerózy zůstává nejasný. Nejrozšířenější je „response-to-injury“ teorie. Endoteliální poškození způsobuje vaskulární zánět s následnou fibroproliferativní odpovědí. Za možné příčiny endoteliálního poškození se považuje LDL, infekční agens, toxiny včetně produktů cigaretového kouře, hyperglykemie a hyperhomocysteinemie. Cirkulující monocyty přestupují do intimy a působí jako úklidové buňky, pohlcují cholesterol a mění se v lipofágy, tzv. „pěnové buňky“. Tyto makrofágy produkují množství faktorů, některé mohou endotelium poškozovat, některé působí jako růstové faktory stimulující hladké svalové buňky k proliferaci.

Místa aterosklerotického poškození nejsou náhodná. Aterosklerotické pláty se charakteristicky vyskytují v místech větvení, zakřivení tepen a tam, kde krevní proud podstupuje rychlé změny ve směru a rychlosti toku. Rovněž turbulence napomáhá aterogenezi.

Ateroskleróza může postihovat tepny mozku, srdce, ledvin, dalších orgánů a také končetin.

Aterosklerotické poškození magistrálních tepen může způsobit cévní mozkové příhody několika mechanismy:

1. objemný plát → významná stenóza → redukce krevního průtoku → hypoperfuze cílového orgánu
2. fragilní plát → ruptura a exulcerace plátu → embolizace části plátu distálně
3. trombóza nasedlá na intaktní či exulcerovaný plát → akutní stenóza či uzávěr a nebo embolizace trombu distálně.

V neurologii se setkáváme s aterosklerotickým postižením extrakraniálních i intrakraniálních tepen. Nejčastějším

místem je karotická bifurkace, zejména odstup vnitřní karotidy (obrázek 3).

Průkaz aterosklerotického postižení v jakýchkoli vaskulárních teritoriích znamená vyšší riziko iktu. Pacienti s historií infarktu myokardu (IM), anginy pectoris (AP), aneuryzmatu břišní aorty nebo klaudikací dolních končetin mají větší pravděpodobnost iktu. Naopak platí, že pacienti, kteří prodělali iktus na podkladě aterosklerózy, jsou ohroženi kardiovaskulární příhodou.

Výskyt

Zjistit opravdovou frekvenci výskytu aterosklerózy je prakticky nemožné, protože se jedná především o asymptomatickou záležitost. Manifestace aterosklerózy tvoří vrcholek ledovce, skutečný počet neznáme. Proces aterosklerózy začíná již v dětství, v intimě aorty se mohou nacházet tukové infiltrace v podobě žlutého proužku (fatty streaks) již brzy po narození. Orgánově specifické manifestace aterosklerózy se vyskytují od 3. dekády, s maximem v 5. a 6. dekádě života.

Ve Spojených státech a většině zemí západní Evropy je ateroskleróza hlavní příčinou úmrtnosti. Ve Spojených státech způsobuje téměř 1 milion úmrtí ročně, dvakrát více než rakovina a desetkrát více než dopravní nehody. Přes nesporné pokroky na tomto poli jsou aterosklerotické onemocnění srdce a mozku odpovědné za více úmrtí než všechny ostatní příčiny dohromady.

Klinická manifestace

Stenotický proces na mozkových tepnách se projeví tranzitorní ischemickou atakou (TIA) (přechodný, krátkodobý výpadek funkce určité části centrálního nervového systému nejčastěji v trvání minut – amaurosis fugax, hemiparéza, hemihypestézie, fatická porucha, centrální vestibulární syndrom, diplopie atd.) a nebo ischemickou cévní mozkovou příhodou (iktus) s projevy odpovídajícími postižené oblasti.

TIA je z tohoto pohledu velmi důležitý rizikový faktor a každý pacient s TIA má být akutně neurosonologicky vyšetřen k odhalení stenóz magistralních tepen.

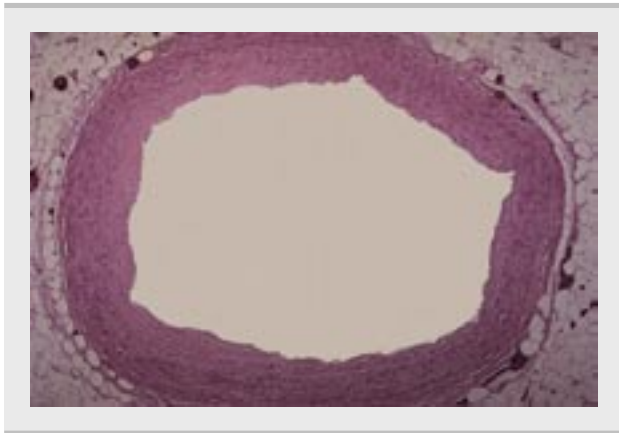
Aterosklerotický proces může být odlišný u intrakraniálních a extrakraniálních tepen. V koronárních nebo krčních tepnách způsobuje ulcerace nebo ruptura nestabilního plátu trombembolie daleko více než v intrakraniálních tepnách, kde jsou daleko častější fibrózní nebo fibrokalcifikované stabilní pláty. Pomocí TCD se mohou detekovat mikroembolické signály (MES) distálně od nestabilního plátu. V dlouhodobém sledování intrakraniálních stenóz nebyly žádné MES zjištěny. Intrakraniální stenózy působí hemodynamickým mechanismem (15).

Abychom se mohli rozhodnout pro správnou léčbu stenóz, musíme především znát rizika, která tyto stenózy pro pacienta znamenají. Musíme vědět, jaké je vlastní riziko stenózy (symptomatické i asymptomatické), jaký je efekt medikamentózní terapie a jaký je poměr riziko-benefit u operačních (či endovaskulárních) řešení.

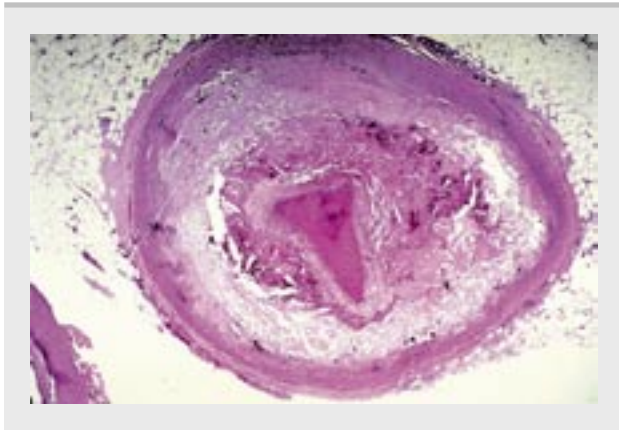
Stenózy extrakraniálních tepen

Nejčastější místo extrakraniálních stenóz je oblast odstupu arteria carotis interna (ACI), méně často odstup arteria vertebralis (AV).

Obrázek 1. Zdravá tepna (ilustrativní foto)



Obrázek 2. Konečné stadium aterosklerózy s trombózou tepny a její úplnou okluzí (ilustrativní foto)



Karotické povodí

Prevalence hemodynamicky významných karotických stenóz kolísá s věkem a dalšími rizikovými faktory: v 5. dekádě se karotické stenózy vyskytují v 0,5 %, v 8. dekádě pak ve více než 50 %. Pacienti s karotickou stenózou mají vyšší riziko iktu, mozkového infarktu a smrti. Riziko iktu je větší u těch, kteří již prodělali iktus nebo TIA, a platí, že záleží více na tom, zda je stenóza symptomatická než na stupni stenózy. Menší stenóza symptomatická představuje vyšší riziko než větší stenóza asymptomatická (6).

Riziko ipsilaterálního iktu u pacientů se symptomatickou karotickou stenózou $\geq 60\%$ je udávána 13–25 % (2, 22) a s asymptomatickou stenózou $\geq 60\%$ je 1–2 % za rok (1, 4).

Vertebrální povodí

Jsou jen malé údaje o prevalenci extrakraniálních stenóz a. vertebralis. Největší publikované údaje jsou z New England Medical Center posterior circulation stroke registry (30). Tento registr obsahuje pacienty s iktem v zadní cirkulaci, kteří byli sledováni v New England Medical Center v Bostonu v průběhu 10 let (1987–1997). Ze 407 pacientů, kteří měli TIA nebo iktus v zadní cirkulaci (vertebrobazilární povodí, a. cerebri posterior), 80 (20 %) mělo více než 50 % stenózu a. vertebralis ve VI úseku (úsek od odstupu a. vertebralis po obratel C6). Polovina (37 z 80) měla úplnou okluzi a. vertebralis a 15 % (12 z 80) mělo oboustranné stenózy vertebrální arterie. Jedna čtvrtina (22 z 80) měla také intrakraniální stenózu AV nebo arteria basilaris (AB). Okluzivní nemoc postihující VI segment AV je častá u pacientů s iktem v zadní cirkulaci, ale je obvykle spojena s dalšími potencionálními mechanismy iktu. V této sérii bylo AS postižení primárním mechanismem iktu u 9 % pacientů.

V angiografické studii zahrnující 4 748 pacientů s iktem byl popsán určitý stupeň stenózy proximálního extrakraniálního úseku AV v 18 % vpravo a ve 22,3 % vlevo (4).

Obrázek 3. Odstupová stenóza a. carotis interna v DSA vyšetření (ilustrativní foto)



Prognóza symptomatické stenózy AV je neznámá. Prospektivní sledování stenóz AV z Cleveland Clinic (20) zahrnuje zejména asymptomatické stenózy. Sledováno bylo 96 pacientů s DSA potvrzenou stenózou AV $\geq 50\%$, z nichž 89 mělo odstupovou stenózu a 8 mělo intrakraniální stenózu AV nebo AB a 74 mělo navíc stenózu ACI $\geq 50\%$. Sledování byli pět let s ročním rizikem iktu 5,25 %, ale jen dva iktu byly ve vertebrální povodí a v obou případech byla současně přítomna stenóza AB. U žádného pacienta s izolovanou extrakraniální stenózou AV se nevyskytl iktus z VB povodí. Je to zřejmě proto, že obě *aa. vertebrales* se spojují a tak při výpadku jedné tepny dokáže druhostranná AV zajistit dostatečné krevní zásobení.

Stenózy intrakraniálních tepen

Karotické povodí

Nejčastěji je postižen intrakraniální úsek ACI (sifon) a arteria cerebri media (ACM).

Některé retrospektivní studie ukázaly, že roční riziko iktu u pacientů s intrakraniální stenózou (karotický sifon nebo *a. cerebri media* (ACM) je 4–12 % (14). Data z EC-IC By Pass study (8) ukázala, že pacienti se symptomatickou stenózou karotického sifonu nebo ACM, kteří byli léčeni jen medikamentózně (1 300 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA) denně), měli roční riziko iktu mezi 8–10 %.

Juan et al (15) zjistili u symptomatických stenóz ACM roční riziko ipsilaterální cévní příhody 9,05 % (iktus 2,25 % a TIA 6,79 %). Sledování bylo po dobu pěti let včetně kontrol transkraniálním dopplerem (TCD). Progrese stenózy byla ve 32,5 %, regrese v 7 %, stejný stupeň stenózy v 60 %. Jako potenciální prediktory progrese stenózy ACM byla zjištěna přítomnost současné asymptomatické extrakraniální stenózy, naproti tomu absence extrakraniální stenózy ACI a léčba antikoagulancii byly signifikantně spojeny s nižší progresí. Jako nezávislý prediktor ipsilaterálního iktu i výskytu jakékoli závažné cévní příhody během sledování se ukázala pouze progrese stenózy ACM, byla malá korelace mezi iniciálním stupněm stenózy a recidivou iktu. Pouze antikoagulace zůstala ve statistickém hodnocení nezávislým prediktorem menší progrese stenózy (zřejmě zabráněním vzniku trombu a jeho dalšího nárůstu v místě aterosklerotické stenózy).

Vertebrální povodí

Intrakraniální stenózy AV a AB jsou daleko významněji spojené s kmenovým iktem než extrakraniální stenózy AV.

Pacienti se symptomatickou stenózou AV nebo AB mají vysoké riziko iktu (14).

Studie Chimowitz et al na souboru 68 pacientů s intrakraniální stenózou AV, AB, *a. cerebri posterior* (ACP) nebo PICA (posterior inferior cerebellar artery) $\geq 50\%$ zjistila vyšší incidenci iktů u těchto pacientů – 22 % během necelých 14 měsíců. Pacienti s těžší stenózou (80–99 %) měli podstatně vyšší riziko iktu než pacienti s menší stenózou (50–79 %). Vysoký počet iktů v teritoriu symptomatických stenóz této lokalizace přes antitrombotickou terapii ukazuje, že je nutná další preventivní terapie (např. angioplastika) (3, 12, 14, 28) War-

farin se zdá být účinnější než ASA v sekundární prevenci iktu u těchto pacientů (14, 20, 27).

V Cleveland Clinic sledováni ze 44 pacientů s distální stenózou AV nebo stenózou AB bylo 38 pacientů symptomatických (ve stejném povodí). V šestiletém sledování byla větší incidence TIA nebo iktů v zadní cirkulaci ve srovnání s pacienty s extrakraniální stenózou AV s ročním výskytem iktu 7 % (19).

V prospektivní nerandomizované studii aspirin verus warfarin v sekundární prevenci u pacientů s intrakraniální stenózou v zadní cirkulaci byla ve více než 50 % postižena AV (37 ze 68). Celkový počet iktů spojený intrakraniální stenózou AV byl 13,7 % za rok. Warfarinem léčená skupina měla nižší počet recidiv iktů, ale čísla jsou malá, léčba nebyla randomizována, a tak je těžké dělat definitivní závěry stran efektu warfarinu u těchto pacientů (27).

Diagnostika

V diagnostice aterosklerotického postižení se uplatňují zobrazovací metody: ultrazvuk, CT angiografie, MRI angiografie, ale zlatý standard stále představuje digitální subtrakční angiografie (DSA), i když toto vyšetření je zatíženo určitým rizikem (riziko iktu jako komplikace DSA se udává kolem 1 %).

Ultrazvukové vyšetření v diagnostice hraje klíčovou roli pro neinvazivnost, bezrizikovitost, rychlost provedení, možnost častých kontrol, dostupnost. V neurosonologii užíváme duplexní vyšetření extrakraniálních tepen a transkraniální dopplerovskou sonografii (TCD).

Duplexní vyšetření sestává z vyšetření 2D obrazu (B-mód) a dopplerovského vyšetření (D-mód). Senzitivita duplexního sonografického vyšetření karotid je udávána 80–89 % pro lehké (< 50 %) a těžké (> 70 %) karotické stenózy a pouze 46 % pro střední (50–69 %) stenózy.

TCD vyšetření je využíváno k detekci toků intrakraniálních tepen. Temporálním oknem se vyšetřují *a. cerebri anterior* (ACA), *a. cerebri media* (ACM) a *a. cerebri posterior* (ACP), transorbitálním přístupem se vyšetřuje intrakraniální úsek *a. carotis interna* (ACI) (oblast sifonu) a *a. ophthalmica*, subokcipitálně se vyšetřuje intrakraniální úsek obou *aa. vertebrales* (AV) a *a. basilaris* (AB). Literatura udává vysokou senzitivitu i specificitu TCD vyšetření v diagnostice přítomnosti intrakraniálních stenóz ve srovnání s DSA, i když v určení stupně stenózy je senzitivita poměrně nízká. Další využití TCD vyšetření je v detekci embolů (ukázalo se, že jsou velmi časté asymptomatické embolizace u pacientů se symptomatickou karotickou stenózou (4), dále v možnosti kontinuální monitorace, určování rezervní funkční kapacity cerebrálního řečiště, v detekci pravolevého zkratu (pomocí bubble testu) aj.

Terapie: medikamentózní léčba

Prevence a léčba aterosklerózy spočívá v léčbě ovlivnitelných rizikových faktorů. To zahrnuje léčbu hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a nikotinizmu.

Arteriální hypertenze

Hypertenze je rizikový faktor pro vznik aterosklerózy, aterosklerotické kardiovaskulární nemoci a iktu.

Úspěšná léčba hypertenze je spojena se signifikantním snížením rizika iktu. Metaanalýzy randomizovaných studií ukázaly, že snížení diastolického tlaku v průměru o 6 mmHg mělo za následek snížení incidence iktů o 42% (5, 16). Léčba izolované systolické hypertenze u lidí starších 60 let redukovala incidenci iktu o 36% (24).

Úspěšné léčení hypertenze je jedním z hlavních důvodů snížení výskytu CMP v poslední třetině 20. století v USA. Doporučované hodnoty krevního tlaku jsou ≤ 130 torr systoly (respektive 120 torr u mladých pacientů a u pacientů s diabetem mellitus) a ≤ 80 torr diastoly. Léčba by měla být komplexní, mimo farmakologické i změna životního stylu s redukcí nadváhy, tělesným cvičením, omezeným příjmem soli a omezením konzumace alkoholu.

Hyperlipoproteinemie

Existují přesvědčivé důkazy, že snížení sérového cholesterolu redukuje riziko následné koronární srdeční příhody a celkovou mortalitu.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) se ukázaly efektivní v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Kardiovaskulární mortalita byla v několika studiích redukována u 30% pacientů. Ve srovnání s těmito výsledky mělo dietní opatření nebo starší hypolipidemika (fibráty) jen minimální benefit. Dobrý efekt statinů je relativně nezávislý na výchozí hodnotě cholesterolu i na stupni jeho snížení. Nyní se ukazuje, že statiny mohou redukovat i riziko CMP navzdory ne zcela jasné spojitosti mezi sérovou hladinou cholesterolu a CMP. V metaanalýzách kardiologických randomizovaných placebem kontrolovaných studií byla popsána asi 30% redukce rizika nefatálních iktů u pacientů léčených inhibitory HMG-CoA reduktázy ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo. V současné době probíhá studie SPARCL s atorvastatinem v sekundární prevenci CMP, jejíž výsledky budou k dispozici zhruba za tři roky.

Fyzická inaktivita

Fyzická inaktivita je menší rizikový faktor. V epidemiologických studiích se ukázalo, že fyzické cvičení redukuje riziko srdečních příhod. Mechanismus by mohl spočívat ve zvýšení HDL cholesterolu a snížení tělesné hmotnosti, inzulínové rezistence a krevního tlaku. Optimální intenzita a trvání cvičení není známé, soudí se ale, že 20–30 minut aerobního cvičení malé nebo střední intenzity včetně chůze 3× týdně je dostatečné.

Protidestičková léčba

Protidestičková terapie se ukázala jak v jednotlivých studiích, tak v metaanalýzách účinná v redukcii rizika iktu a dalších cévních příhod u pacientů s vysokým rizikem (2).

Klinické studie ukázaly benefit ASA v redukcii iktu u symptomatických pacientů, ale nebyl pozorován žádný benefit ve velkých studiích u asymptomatických pacientů. U pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy, kteří mají nízké riziko ischemické příhody, chronická léčba ASA neposkytuje jednoznačný benefit oproti možnému riziku hemoragických komplikací. Multicentrická prospektivní studie srovnávající ASA a placebo u asymptomatických pacientů se stenózou karotidy $> 50\%$ nenachází žádný rozdíl ve výskytu iktů.

Ticlopidin respektive dnes již jen clopidogrel jsou alternativou k ASA u pacientů s rizikem gastrointestinálního krvácení, intolerancí ASA a u pacientů, kteří prodělali iktus při současné léčbě ASA. Ticlopidin pro riziko neutropenie (kolem 1%) je dnes nahrazován clopidogrelem a už nefiguruje v oficiálních doporučeních léčby iktu (např. doporučení American Heart Association (AHA)). Efekt ticlopidinu či clopidogrelu u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy není znám.

Medikamentózní léčba symptomatických intrakraniálních stenóz není jasně stanovena. Ačkoliv protidestičková terapie má jen mírný efekt, je všeobecně předepisována jako první volba. Warfarin se zdá být účinnější než ASA, ale je spojen s častějším výskytem intracerebrálního krvácení (27).

Terapie: endarterektomie

Karotická endarterektomie (CEA)

CEA se v léčbě karotických stenóz užívá od 50. let minulého století, ale teprve v posledním desetiletí byly provedeny randomizované studie ke zhodnocení její bezpečnosti a účinnosti v prevenci iktů.

Pokud se jedná o symptomatickou stenózu, je doporučení jednoznačné: CEA je indikovaná u pacientů se stenózou 70–99%, kteří v nedávné době prodělali lehký iktus nebo TIA z tohoto povodí. Benefit operace se snižuje, pokud je CEA provedena s delším odstupem od iktu a po dvou letech již žádný benefit případné operace není (2).

Obtížnější je indikace u asymptomatických stenóz. Byly provedeny čtyři velké studie, které srovnávaly medikamentózní terapii s endarterektomií, z nichž tři neprokázaly žádný efekt CEA a všechny ukázaly srovnatelně nízké riziko iktu ve skupině léčené medikamentózně (13, 17, 26). Jediná studie, kde byl zjištěn benefit CEA, byla studie ACAS, kde bylo roční riziko iktu operací redukováno z 2,2% na 1% a redukce se týkala především malých iktů (9).

Canadian Stroke Consortium nepovažuje CEA pro asymptomatické stenózy za indikované, neboť chybí důkaz redukce rizika pro velké iktusy, průkaz dlouhodobého benefitu po CEA a otázka reprodukovatelnosti operačních výsledků v široké populaci (ve studijní populaci byla prakticky absence komorbidit – jako vylučující kritérium bylo srdeční, plicní, ledvinové a neurologické onemocnění) (23).

Doporučení AHA stran CEA připouští provedení endarterektomie pro asymptomatickou stenózu za předpokladu, že stenóza je $\geq 60\%$, operační riziko pracoviště pod 3%, očekávaná délka života je nejméně 5 let a bez ohledu na ev. přítomnost stenózy druhostranné karotidy (2).

Pokud je současně přítomna okluze druhostranné karotidy, udává se poněkud vyšší mortalita a morbidita odhadovaná na 10%. Da Silva i AbuRahma (7) neuvádějí signifikantní rozdíl v mortalitě a morbiditě (perioperační i v celém sledování) mezi CEA u pacientů s okluzí druhostranné ACI a bez okluze.

Vertebrální endarterektomie

Endarterektomie pro aterosklerotické stenózy odstupu a proximálního extrakraniálního úseku AV se prováděla spíše ojediněle od začátku 60. let minulého století s variabilním technickým výsledkem a velkou mortalitou a morbiditou. Užíval se supraklavikulární přístup, někdy s osteotomií klíčku pro zlepšení přístupu. Tyto operace jsou technicky obtížné, nedoznaly širšího uplatnění a v současné době jsou tyto výkony nahrazeny endovaskulárním řešením.

Terapie: angioplastika a stenting

Perkutánní transluminální angioplastika (PTA) je uznávaná metoda léčby koronárních, femorálních, renálních a jiných tepenných stenóz. PTA začíná být užívána i k léčbě extra- i intrakraniálních stenóz způsobených aterosklerotickým procesem, fibromuskulární dysplazií a vaskulitidou. V literatuře jsou uváděny dobré výsledky PTA v řešení intrakraniálních vazospasmů u subarachnoidálního krvácení (29).

Mezi její výhody patří malá zátěž pro pacienta, odpadají komplikace spojené s celkovou anestezí (jako je tomu

u CEA). Hlavní komplikací tohoto typu léčby je aterotrombotická intracerebrální embolizace.

Angioplastiku v neurovaskulární problematice můžeme rozdělit na dvě skupiny:

1. Angioplastika v terapii karotických stenóz v oblasti bifurkace. Zde zatím nedosahuje výsledků CEA a zatím je brána jako experimentální alternativa CEA, jejíž užitečnost musí potvrdit klinické studie, které právě probíhají. Je akceptována pouze pro pacienty s vysokým operačním rizikem, vysokým rizikem iktu a závažnou komorbiditou (33).
2. Angioplastika v terapii extrakraniálních symptomatických stenóz AV a symptomatických intrakraniálních stenóz, kde je vysoké riziko iktu (viz odstavec o intrakraniálních stenózách), kde neexistuje jiná operační alternativa a medikamentózní léčba je nedostatečná. V literatuře uváděné technické výsledky (technické provedení výkonu, stupeň zbytkové stenózy atd.) jsou slibné, uváděná morbidita a mortalita se pohybují ve velkém rozmezí, ale většinou pod 10% (10, 11, 18, 29).

Literatura

1. Adams HP, delZoppo G, von Kummer R. Management of Stroke Professional Communications Inc. Second Edition 2002: 42.
2. Biller J, et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A statement for health care professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 501-509.
3. Clark WM, Barnwell SL, Nesbit G, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1200-1204.
4. Cloud GC, Markus HS. Diagnosis and Management of Vertebral Artery Stenosis. *QJMed* 2003; 96: 27-34.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qiyilbash A, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
6. Connors JJ, Seidenwurm D, Wojak JC, Hurst RW, Jensen ME, Wallace R, Tomsick T, Barr J, Kerber C, Russell E, Nesbit GM, Fox AJ, Tsai FY. Treatment of atherosclerotic disease at the cervical carotid bifurcation: current status and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 444-450.
7. da Silva AF, McCollum P, Szymanska T, de Cossart L. Prospective study of carotid endarterectomy and contralateral carotid occlusion. *Br J Surg* 1996; 10:1370-1372.
8. EC/IC by pass study group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of a international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191-1200.
9. Executive Committee for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. **Endarterect22.** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *A Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
10. Hans C Nahser, Hans Henkes, Werner Weber, Elisabeth Berg-Dammer, Tarek A. Yousry, and Dietmar Kuhne. Intracranial Vertebrabasilar Stenosis: Angioplasty and Follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1293-1301.
11. Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, Dowd CF, Smith T, Fraser K, Hieshima GB. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg* 1993; 78: 192-198.
12. Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, Dowd CF, Smith T, Fraser K, Hieshima GB. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg* 1993; 78: 192-198.
13. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-227.
14. Chimowitz MI, et al. Prognosis of patients with Symptomatic Vertebral or Basilar artery stenosis. *Stroke* 1998; 29: 1389-1392.
15. Juan F, Arenillas MD, Carlos A, Molina MD, Joan Montaner MD, Sònia Abilleira MD, Miguel A, González-Sánchez, José Álvarez-Sabín PhD. Progression and Clinical Recurrence of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. A Long-Term Follow-Up Transcranial Doppler Ultrasound Study. *Stroke* 2001; 32: 2898.)
16. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S5-S14.
17. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 513-518.
18. Michael P Marks MD, Mary Marcellus RN, Alexander M Norbash MD, Gary K Steinberg MD PhD, David Tong MD, Gregory W Albers MD. Outcome of Angioplasty for Atherosclerotic Intracranial Stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1065-1069.
19. Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ, Leatherman JR, William GW. Basilar and distal vertebral artery stenosis: long term follow up. *Stroke* 1986; 17: 938-942.
20. Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ, Williams G, Marzewski DJ. Vertebral artery stenosis: long-term follow-up. *Stroke* 1984; 15: 260-263.
21. Muller-Kupfers M, Graf KJ, Pessin MS, DeWitt LD, Caplan LR. Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *EurNeurol* 1997; 37: 146-156.
22. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *A Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
23. Perry JR, Szalai JP, Norris JW. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis: Canadian Stroke Consortium. *Arch Neurol* 1996; 54: 25-28.
24. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
25. Shin HK, Yoo KM, Chang HM, Caplan LR. Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center, Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1999; 56: 1353-1358.
26. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1229-1235.
27. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke* 1998; 29: 1389-1392.
28. Touho H. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation and hemodynamic evaluation. *J Neurosurg* 1995; 82: 953-960.
29. Wayne M, Clark MD, Stanley L, Barnwell MD PhD, Gary Nesbit, MD, Oisín R, O'Neill MD, FRCSI Michael L, Wynn DO, Bruce M, Coull MD. Safety and Efficacy of Percutaneous Transluminal Angioplasty for Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1200-1204.
30. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998; 55: 470-478.