

Rozwój koncepcji choroby dużych naczyń jako przyczyny udaru i jej określenie

Udar niedokrwienny mózgu jest zespołem klinicznym o zróżnicowanej etiologii – stanowi kliniczne następstwo wielu odrębnych chorób prowadzących do powikłania w postaci incydentu naczyniowego mózgu. Każda z tych przyczyn ma potencjalnie różne czynniki ryzyka, a w związku z tym inną strategię zapobiegania incydentom naczyniowym. Możliwe, że w przyszłości będziemy również w odmienny sposób leczyć udar niedokrwienny w zależności od jego przyczyny. Dlatego już dziś wydaje się nieodzowne oddzielne rozpatrzenie poszczególnych przyczyn udaru niedokrwiennego określanych, niekiedy na wyrost, mianem chorób.

Choroba dużych naczyń (ang. *Large Vessel Disease*, LVD) jest prawdopodobnie najczęstszą przyczyną udarów niedokrwiennych mózgu. Bliski związek większości przypadków LVD z miażdżycą sprawia, że problem ten jest przedmiotem zainteresowania przedstawicieli wielu specjalności medycznych, w tym neurologów, internistów, kardiologów, radiologów i chirurgów naczyniowych. Mnogość spojrzeń na tę samą chorobę powoduje, że mamy do czynienia z jednej strony z wieloma odmiennymi opiniami na temat etiopatogenezy, niespójnymi określeniami, strategiami postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Z drugiej strony, wielodyscyplinarne podejście przynosi dużą liczbę pożytecznych danych i sprawia, że nasza wiedza na temat LVD dynamicznie się zwiększa z korzyścią dla chorych.

Historia

Chociaż opisy „apopleksji” związanej z uszkodzeniem mózgu można znaleźć już w dziełach starożytnych Greków (Aretaeus z Kapadocji), to związek naczyń domóz-

gowych i mózgowych z udarem pozostawał ukryty aż do XVIII w. Zmiany miażdżycowe w naczyniach opisywane były pod różnymi nazwami przez Willisa, Malpighiego czy Morgagniego – ten ostatni powiązał po raz pierwszy „skostnienie” naczyń wieńcowych z bólami w klatce piersiowej (cyt. za: Schiller, 1970). H. Boerhaave w wykładach *Praelectiones de Morbis Nervorum* (1730–1735) wymienia uciśnięcie naczyń szyi (przez guz lub podwiązanie) jako jedną z możliwych przyczyn „apopleksji”; tam też znajduje się wzmianka o zwężeniu tętnicy szyjnej wskutek obecności chrząstkowatych zmian (*stenochoria in chondrogonia arteriae*), jednak bez związku z „apopleksją” (cyt. za: Schiller, 1970). Co ciekawe, już w wieku XVIII Valsalva planował eksperymenty oparte na umieszczaniu w obrębie tętnic szyjnych zwierząt rozmaitych przeszkód i na tej podstawie chciał wyciągnąć wnioski dotyczące powstawania udaru.

Określenie *arteriosclerosis* pojawia się po raz pierwszy w pracy na temat anatomii patologicznej, opublikowanej przez Lobsteina w 1829 r.; później spopularyzował je Virchow, który już wówczas uważał, że zmiany miażdżycowe mają pochodzenie zapalne. Na początku XX w. Chiari, a potem Hunt zwracali uwagę na współistnienie udaru ze zwężeniem tętnicy szyjnej. Niemniej jednak do połowy ubiegłego wieku udar niedokrwienny wiązano raczej ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach wewnątrzczaszkowych lub z zatorowością pochodzenia sercowego, a za najczęstszą przyczynę udaru przyjmowano skurcz naczyń mózgowych.

Pierwsze nowoczesne powiązanie obrazu klinicznego udaru niedokrwiennego z pośmiertnie stwierdzanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicy szyjnej wewnętrznej zawdzięczamy Fisherowi (1951), który jako pierwszy uznał powstawanie zakrzepów w obrębie owrzodzonej blaszki miażdżycowej za przyczynę udarów niedokrwiennych u osób ze zwężeniem tętnicy szyjnej. Ugruntowanie tej wiedzy było możliwe po wprowadzeniu przyżyciowego badania kontrastowego tętnic szyjnych przez Moniza, a później przez Seldingera.

W rejestrze *Stroke Data Bank* (Kunitz i wsp., 1984) zaproponowano uwzględnienie miażdżycy z niedomogą

krążenia mózgowego w dystalnych gałęziach tętnic domózgowych jako przyczynę udaru niedokrwiennego. Przyczynę taką rozpoznawano, jeżeli w tomografii komputerowej głowy zawał obejmował obszar czołowo-środkowy półkuli mózgu, z zajęciem stref granicznych unaczynienia lub bez takiego zajęcia. W angiografii oczekiwano obrazu zamknięcia lub zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej w miejscu odejścia od tętnicy szyjnej wspólnej lub w okolicy syfonu, z brakiem zwężeń w dalszych gałęziach tętnicy albo zwężenia lub zamknięcia tętnicy podstawnej. Dołączono kategorię „wyboru klinicznego”, w której za miażdżycą przemawiały przebyte TIA w tym samym zakresie unaczynienia, stopniowe narastanie deficytu neurologicznego albo objawy stopniowo postępującego niedokrwienia pnia mózgu (Kunitz i wsp., 1984).

Najpopularniejszą i najszerzej stosowaną obecnie definicję udaru w przebiegu miażdżycy dużej tętnicy zaproponowano w 1993 r. Grupa badaczy określiła na potrzeby badania *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) podstawowe podtypy etiologiczne udaru niedokrwiennego mózgu (Adams i wsp., 1993). Wyróżniono w niej pięć podstawowych przyczyn udaru niedokrwiennego: 1) miażdżycę dużej tętnicy; 2) zatorowość pochodzenia sercowego; 3) zamknięcie małego naczynia; 4) udar o innej określonej etiologii oraz 5) udar o nieokreślonej etiologii.

Miażdżycę dużej tętnicy wg tej klasyfikacji można wskazać jako przyczynę udaru niedokrwiennego, jeżeli u chorego występują objawy kliniczne uszkodzenia kory mózgu, mózdzku albo pnia mózgu, w badaniu obrazowym mózgowia ognisko zawałowe będzie miało ponad 1,5 cm średnicy i będzie zlokalizowane w korze mózgowej, podkorowo, w mózdzku lub w pniu mózgu, a w badaniu tętnic stwierdzone będzie zwężenie (w odcinku zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowym) o ponad 50% w zakresie tętnicy odpowiedniej dla lokalizacji udaru.

Kliniczne rozpoznanie mogą wspierać dodatkowe czynniki, takie jak obecność szmeru nad tętnicą szyjną lub osłabione tętno w dystalnych częściach kończyn, a także podawane w wywiadzie przemijające napady niedokrwienne i chromanie przestankowe. W badaniach pomocniczych należy wykluczyć potencjalne źródła zatorowości pochodzenia sercowego.

Zaproponowane kryteria zostały stworzone na potrzeby badania lekowego, stąd ich restrykcyjna formuła. Niezależnie od ich niedoskonałości stały się podstawą do rozważania choroby dużych naczyń jako oddzielnej jednostki nozologicznej, z odrębnymi czynnikami ryzyka, przebiegiem klinicznym i sposobami leczenia. Istotną wadą kryteriów TOAST, która znajduje swoje odzwierciedlenie w przedstawionych poniżej danych dotyczących epidemiologii poszczególnych przyczyn udaru niedokrwiennego, jest obszerna grupa udarów „o nieustalo-

nej etiologii”. W miarę postępu technicznego potencjalne źródła zatorowości wykrywa się u ponad połowy pacjentów z udarem niedokrwiennym, co praktycznie uniemożliwia rozpoznanie LVD u tych pacjentów mimo obecności istotnego hemodynamicznie zwężenia dużej tętnicy.

Pod koniec 2005 r. zaproponowano rozszerzenie i uszczegółowienie kryteriów TOAST w postaci klasyfikacji *Stop Stroke Study – TOAST* (SSS-TOAST) (Ay i wsp., 2005). Określono w niej stopień pewności rozpoznania miażdżycy dużej tętnicy – jako „pewny”, „prawdopodobny” i „możliwy”. Szczegółową klasyfikację TOAST i SSS-TOAST przedstawiono poniżej w podrozdziale „Kryteria diagnostyczne”.

Kryterium wielkości zwężenia jako wyznacznika LVD, chociaż zrozumiałe z praktycznego punktu widzenia, nie jest jednak do końca uzasadnione. Warto zauważyć, że ok. połowa przypadków zawału mięśnia sercowego dokonuje się przy zwężeniu tętnicy < 60% (Hackett i wsp., 1988) i coraz większą wagę przywiązuje się nie tylko (albo nie przede wszystkim) do wielkości zwężenia, lecz do morfologii blaszki miażdżycowej.

W wąskim rozumieniu LVD będzie oznaczać każde istotne (ale niekoniecznie > 50%) miażdżycowe zwężenie tętnicy w odcinku zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowym, które prowadzi do występowania objawów zaburzeń krążenia mózgowego w zakresie unaczynienia tej tętnicy. W takim znaczeniu będzie używane określenie LVD w tym rozdziale.

Jednocześnie warto rozważyć definicję LVD, która nadaje jej szersze znaczenie i unika utożsamiania LVD z miażdżycą tętnic. Jest to każda nieprawidłowość morfologiczna w obrębie dużej lub średniej tętnicy unaczyniającej część mózgowia, która w konsekwencji prowadzi do wystąpienia objawów zaburzeń ukrwienia mózgu w zakresie zaopatrywanym przez to naczynie. Przykładowe rzadkie choroby dużych naczyń zostaną krótko omówione na końcu tego rozdziału.

Określenia stosowane w TOAST i we wcześniejszych próbach klasyfikacji udaru odnosiły się do LVD jako przyczyny udaru niedokrwiennego, rozpoznawanej niejako „po fakcie”. Obecnie, wraz z postępem w zakresie nieinwazyjnych badań naczyniowych, jest możliwe wykrywanie zmian w obrębie dużych tętnic na długo przed wystąpieniem klinicznych objawów niedokrwienia mózgu. Stąd proponowane niekiedy określenie „bezobjawowa choroba dużych naczyń”.

Epidemiologia

Częstość występowania zwężenia tętnic

W badaniach populacyjnych z użyciem metod nieinwazyjnych oszacowano częstość występowania blaszek miażdżycowych w zewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej na 13,3% u mężczyzn i 13,4% u kobiet. Istotne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej stwierdzono u 2,7% mężczyzn i 1,5% kobiet (Prati i wsp., 1992). Częstość występowania istotnych (> 50%) zwężeń zwiększa się wraz z wiekiem i wynosi w szóstej dekadzie ok. 0,4%, w siódmej – 4%, a w ósmej – 11% (Prati i wsp., 1992).

Mniej wiadomo na temat zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej w odcinku wewnątrzczaszkowym oraz odchodzących od niej tętnic. W przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono obecność istotnych zwężeń u 12,9% osób ze szmerem w obrębie tętnicy szyjnej (Elmore i wsp., 2003).

Istnieją istotne różnice między grupami etnicznymi, a dotyczące umiejscowienia miażdżycowych zwężeń w obrębie tętnic domózgowych i mózgu. Wśród Azjatów przeważają zwężenia wewnątrzczaszkowe – istotne (> 70%) zwężenia tętnic wewnątrzczaszkowych występują znacznie częściej niż zewnątrzczaszkowo (66% w porównaniu z 34%) (Suh i wsp., 2003).

Zwężenia tętnicy kręgowej różnego stopnia występują u ok. 20% osób, u których wykonuje się arteriografię tej tętnicy (Hass i wsp., 1968). U pacjentów z objawami niedokrwienia w tylnym kręgu unaczynienia badania wykazują zwężenie o > 50% tętnicy kręgowej w ok. 20% przypadków, połowa z nich to zamknięcie tętnicy, a u $\frac{1}{6}$ z nich zwężenie jest obustronne (Wityk i wsp., 1998). Zwężenie tętnicy kręgowej w pobliżu odejścia od tętnicy podobojczykowej jest drugim co do częstości miejscem występowania zwężenia po tętnicy szyjnej wewnętrznej – często oba te zwężenia występują łącznie (Castaigne i wsp., 1973), u ok. $\frac{1}{5}$ z tych osób współistnieje również zwężenie tętnicy podstawnej. Należy pamiętać, że w populacji osób zdrowych jedna z dwóch tętnic jest znacznie węższa u ok. 15%, a tylko u $\frac{1}{4}$ osób obie tętnice kręgowe mają podobną średnicę (Cloud, Markus, 2003).

Zwężenie tętnicy kręgowej w odcinku wewnątrzczaszkowym spotykano u ok. 17% osób z objawami z tylnego kręgu unaczynienia, w tym u 10% zwężenie było obustronne (Muller-Kuppers i wsp., 1997).

Wśród osób z objawami niedokrwienia w tylnym kręgu unaczynienia zwężenie tętnicy podstawnej jako jedyną zmianę miażdżycową w tym zakresie stwierdzono u 9,6% pacjentów, a u kolejnych 8,8% istotne zwężenie

tętnicy podstawnej towarzyszyło zwężeniom w tętnicach kręgowych (Voetsch i wsp., 2004).

Częstość występowania choroby dużych naczyń jako przyczyny udaru

Istnieje niewiele badań populacyjnych, w których badano zapadalność na udar mózgu w zależności od etiologii. W rejestrze udarowym prowadzonym w Erlangen LVD była przyczyną 13% wszystkich udarów niedokrwiennych (Kolominsky-Rabas i wsp., 2001), warto jednak zauważyć, że ponad $\frac{1}{3}$ stanowiły w tym rejestrze udary o nieustalonej etiologii, zatorowość pochodzenia sercowego była przyczyną 27% udarów niedokrwiennych, a choroba małych naczyń – 23%. Zapadalność na udar niedokrwienny spowodowany LVD, standaryzowana na populację europejską, wyniosła 15,3/100 000 rocznie i była ponaddwukrotnie większa u mężczyzn (23,6/100 000) niż u kobiet (9,2/100 000) (Kolominsky-Rabas i wsp., 2001). W populacji Rochester miażdżycowe zwężenie tętnicy było przyczyną 16% wszystkich udarów niedokrwiennych (Petty i wsp., 2000), a w *Oxford Vascular Study* częstość LVD jako przyczynę udaru oszacowano na 17% (Schulz, Rothwell, 2003).

Etiopatogeneza

Miażdżycyca

Miażdżycyca tętnic w odcinkach zewnątrz- i wewnątrzczaszkowym jest przyczyną zdecydowanej większości udarów niedokrwiennych w przebiegu szeroko rozumianej LVD, do tego stopnia, że niekiedy jest utożsamiana z LVD. Szczegółowe omówienie etiopatogenezy miażdżycy wykracza poza ramy tego rozdziału – wyczerpujący przegląd danych na ten temat można odnaleźć w aktualnych pracach poglądowych (Hansson, 2005; Goldschmidt-Clermont i wsp., 2005).

Miażdżycyca jest przewlekłym procesem zapalnym, który dotyczy ścian dużych tętnic i prowadzi do powstawania zmian proliferacyjnych i zwyrodnieniowych, a w konsekwencji do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jej patogeneza nie jest do końca poznana, a nowe odkrycia wpływają na zmianę poglądów na znaczenie poszczególnych elementów patogenetycznych.

Uszkodzenie śródbłonna dużych tętnic, spowodowane łącznym oddziaływaniem czynników hemodynamicznych i metabolicznych, jest w pierwszych dekadach ży-

cia z powodzeniem odwracane przez naturalne procesy naprawcze. Z biegiem lat zwiększa się oddziaływanie czynników metabolicznych, a zdolność organizmu do naprawy uszkodzeń zmniejsza się, przechylając równowagę procesu w stronę postępującego uszkodzenia.

Zmiany miażdżycowe powstają ze zwiększoną częstością w określonych miejscach drzewa tętniczego, do czego przyczyniają się m.in. warunki hemodynamiczne. Najczęstszymi lokalizacjami blaszek miażdżycowych, ważnymi z punktu widzenia możliwych powikłań w postaci incydentów niedokrwiennych mózgu, są: miejsce podziału tętnicy szyjnej wspólnej i odejście od niej tętnicy szyjnej wewnętrznej, odejście tętnicy kręgowej od tętnicy podobojczykowej, syfon tętnicy szyjnej wewnętrznej, proksymalny odcinek wewnątrzczaszkowej części tętnicy kręgowej bezpośrednio po przejściu przez oponę twardą oraz dystalny odcinek tętnicy podstawnej, a także proksymalny odcinek tętnicy mózgu tylnej. Częstość występowania blaszek miażdżycowych zwiększa się z wiekiem, charakterystyczna jest również większa częstość występowania blaszek miażdżycowych w odcinkach zewnątrzczaszkowych tętnic domózgowych u osób rasy białej, a w odcinkach wewnątrzczaszkowych u osób rasy czarnej i Azjatów.

W początkowym stadium zmian w ścianie tętnicy dochodzi do uszkodzenia czynności śródbłonna. Przyczyniają się do niego, oprócz oddziaływań hemodynamicznych, również: zwiększone stężenie cholesterolu LDL, zwiększone ciśnienie tętnicze, nadmierne powstawanie wolnych rodników spowodowane paleniem papierosów, cukrzycą, zwiększone stężenie homocysteiny. Prawdopodobny, choć nieudowodniony, jest również udział czynników infekcyjnych (zakażeń wirusem *Herpes* oraz chlamydiami – *C. pneumoniae*). W miejscach szczególnie narażonych na uszkodzenie hemodynamiczne cząsteczki LDL grzęzną w ścianie naczyń i poddawane są różnym modyfikacjom enzymatycznym oraz utlenianiu. Nasilenie tego procesu zależy m.in. od stężenia cholesterolu LDL, stąd jego znacząca rola w powstawaniu miażdżycy. Obecność zmodyfikowanych cząsteczek cholesterolu LDL pobudza śródbłonek do produkcji czynników powodujących zwiększone przyleganie leukocytów, płytek krwi; zwiększa się przenikalność śródbłonna dla składników osocza. Pobudzony śródbłonek wydziela także czynniki wzrostowe, cytokiny i cząsteczki wazoaktywne. Leukocyty, które przylegają do śródbłonna, poddawane są oddziaływaniu chemokin produkowanych przez komórki błony wewnętrznej. Migrują przez połączenia między komórkami śródbłonna i przechodzą do przestrzeni pod śródbłonkiem. Monocyty różnicują się pod wpływem czynnika stymulującego kolonie makrofagów w kierunku makrofagów. Wychwyt zmodyfikowanych LDL za pośrednictwem receptorów-wymiataczy jest formą obro-

ny przed niekorzystnym działaniem zmodyfikowanych LDL na śródbłonek i mięśniówkę gładką. Jednocześnie jednak prowadzi do wewnątrzkomórkowych przemian wychwyconych cząsteczek LDL i powstawania estrów cholesterolu, co ostatecznie prowadzi do przekształcenia się makrofagów w komórki piankowate i pozostawiania tych komórek w ścianie naczyń. Postępujące uszkodzenie powoduje przedostawanie się lipidów do ściany naczyń i tworzenie się plamek żółtych – widocznych makroskopowo nacieczeń tłuszczowych błony wewnętrznej dużych tętnic.

Toczący się proces zapalny, naciekanie przez limfocyty T oraz wydzielanie czynników wzrostowych sprzyja proliferacji komórek mięśniówki gładkiej, ich przechodzeniu do błony wewnętrznej i zmianie ich fenotypu na komórki produkujące włókna kolagenowe. Rdzeń blaszki miażdżycowej, zawierający komórki piankowate i wolne lipidy, jest otoczony rozrośniętą mięśniówką gładką oraz bogatą w elementy włókniste macierzą – tworzą one rodzaj czapeczki izolującej wewnątrz blaszki i stabilizującej zmianę w ścianie naczyń. Proces może przebiegać w sposób cykliczny; kolejne nawarstwienia nagromadzeń lipidów i zmiany naprawcze powodują uwypuklenie blaszki miażdżycowej do światła naczyń. Jednocześnie komórki zapalne obecne w blaszce (zaktywowane makrofagi, komórki tuczne, limfocyty T) kontynuują wydzielanie cytokin prozapalnych, wolnych rodników i metaloproteinaz, które hamują powstawanie stabilnej czapeczki, niszczą kolagen i zapoczątkowują powstawanie zakrzepu. Sytuację taką może prowokować obecność dodatkowych czynników infekcyjnych lub autoprzeciwciał.

Obiecującym kierunkiem badawczym ostatnich lat jest określenie roli progenitorowych komórek śródbłonna, uwalnianych ze szpiku kostnego, w procesach naprawczych ścian tętnic. Wydaje się, że starzenie się tych komórek zmniejsza możliwości naprawcze, prowadząc w konsekwencji do przewagi procesów uszkadzających i powikłań miażdżycy. Genetyczne zróżnicowanie tych komórek oraz komórek śródbłonna w różnych umiejscowieniach w zakresie drzewa tętniczego może powodować określone umiejscowienie zaawansowanych zmian miażdżycowych u poszczególnych chorych (Goldschmidt-Clermont i wsp., 2005).

Ostry epizod niedokrwienny bardzo rzadko wynika z zamknięcia światła naczyń przez stabilną blaszkę. Najczęściej do powikłań dochodzi przy pęknięciu blaszki miażdżycowej, którego następstwem jest ekspozycja zawartości blaszki, w tym fosfolipidów, czynnika tkankowego i czynników przylegania płytek na składniki krwi krążącej. Wraz z lokalną aktywacją układu krzepnięcia powstaje zakrzep, który jest potencjalnym materiałem zatorowym lub zamykającym światło naczyń na wysokości płytki.

W ten sposób długotrwały proces zapalny, przebiegający całkowicie bezobjawowo, ujawnia się w sposób ostry, prowadząc do wystąpienia zatoru tętniczo-tętniczego lub zakrzepu zamykającego całkowicie światło naczynia. Ostatnie lata przynoszą wiele danych, które mogą pomóc w identyfikowaniu pacjentów, u których występuje duże ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej i powikłań (Virmani i wsp., 2006; Li i wsp., 2006).

Czynniki ryzyka LVD

Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego omówiono szczegółowo w rozdziale „Epidemiologia udaru mózgu”.

Większość badań dotyczących czynników ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu przeprowadzona została bez uwzględnienia jego rozmaitych przyczyn. Tymczasem wydaje się oczywiste, że odmiennie przyczyny udaru niedokrwiennego mogą cechować się określonymi i właściwymi wyłącznie sobie czynnikami ryzyka. Możliwe również, że udział różnych czynników ma odmienną wagę w różnych przyczynach udaru, nie można wykluczyć, że niektóre czynniki ryzyka są jednocześnie czynnikami protekcyjnymi w odniesieniu do innych przyczyn.

Drugim elementem ograniczającym możliwość interpretacji wyników badań jest uwzględnianie w analizach wyłącznie chorych hospitalizowanych.

W badaniach populacyjnych, w których brano pod uwagę określone przyczyny udaru, ustalono, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego w przebiegu LVD w porównaniu z wszystkimi innymi rodzajami udaru niedokrwiennego jest uprzednie występowanie przemijających napadów niedokrwiennych (Schulz, Rothwell, 2003), poza tym również obecność nadciśnienia tętniczego i zwiększone stężenie cholesterolu. Metaanaliza czterech dużych badań populacyjnych wskazuje, że czynnikami ryzyka udaru w przebiegu LVD w porównaniu z chorobą małych naczyń są: płeć męska, palenie tytoniu oraz występowanie przemijających napadów niedokrwiennych. Czynniki ryzyka udaru w przebiegu LVD w porównaniu z udarem sercowozatorowym są: płeć męska, udar w młodym wieku, palenie tytoniu oraz występowanie przemijających napadów niedokrwiennych.

Miażdżyca tętnic domózgowych często współistnieje ze zmianami o tym charakterze w innej lokalizacji. Stąd znacznie częstsze występowanie u chorych na LVD innych chorób – powikłań miażdżycy, tj. choroby tętnic obwodowych i choroby niedokrwiennej serca.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne udaru mózgu wynikają z umiejscowienia i rozległości ogniska zawałowego, dlatego udar niedokrwienny w przebiegu LVD nie ma wyjątkowego, właściwego sobie obrazu klinicznego. Najbardziej charakterystyczne dla tej odmiany udaru objawy i zespoły kliniczne omówiono poniżej.

Przemijający napad niedokrwienny może być spowodowany każdą przyczyną, która w konsekwencji może doprowadzić do udaru niedokrwiennego. Na możliwość LVD jako przyczyny TIA może wskazywać występowanie epizodów niedokrwienia stale w tym samym zakresie unaczynienia. Poza półkulowymi TIA, których nie sposób odróżnić od tych spowodowanych inną przyczyną, dla zwężenia tętnicy szyjnej typowe są napady przemijającej jednoocznej ślepoty, jako wyraz niedokrwienia w zakresie tętnicy ocznej. Rzadkie, ale bardzo charakterystyczne, są również napady mimowolnych ruchów przeciwległych kończyn, opisywane jako nieregularne drżenie, potrząsanie (ang. *limb-shaking TIA*); ten rodzaj przemijającego niedokrwienia mózgu jest wiązany z przyczynami hemodynamicznymi.

Udary w granicznych strefach unaczynienia, szczególnie między tętnicą mózgu przednią a środkową, często wynikają z przyczyn hemodynamicznych (nagły spadek ciśnienia tętniczego, np. wskutek krótkotrwałego zatrzymania krążenia, zabiegu kardiochirurgicznego) i nakładają się na obecne zwężenie tętnicy szyjnej. Podobnie sugestywny, choć rzadki (0,5% udarów), jest zespół oczno-mózgowy, w którym jednocześnie występuje ślepota oka po stronie zwężenia i objawy niedokrwienia tożsamernej półkuli mózgu (Bogousslavsky i wsp., 1987).

Możliwy do wysłuchania szmer nad tętnicą szyjną w okolicy jej podziału na tętnicę szyjną zewnętrzną i wewnętrzną występuje u 3,5–7,0% osób po 45. r.ż. (Wolf i wsp., 1981). Jest dość czułym (występuje u 70–89% pacjentów z dużym zwężeniem) (Pessin i wsp., 1983), ale mało swoistym objawem zaburzonego przepływu przez tętnicę szyjną. Część przypadków szmeru wynika ze zwężenia tętnicy szyjnej zewnętrznej (teoretycznie osłuchiwanie podczas manewru Valsalvy powinno ułatwić rozróżnienie, ale w praktyce jest to mało wiarygodne) albo jest udzielona od serca – niemniej jednak należy pamiętać o osłuchiwaniu tętnic szyjnych u każdego chorego z podejrzeniem udaru mózgu. Obecność szmeru nad tętnicą szyjną jest raczej wskaźnikiem uogólnionej miażdżycy i zwiększonego ryzyka udaru mózgu w ogóle – większość udarów u osób ze słyszalnym szmerem nad tętnicą szyjną umiejscowionych jest w zakresach unaczynienia innych niż zwężonej tętnicy (Wolf i wsp., 1981).

Kryteria diagnostyczne

Zgodnie z kryteriami TOAST (Adams i wsp., 1993) miażdżycę dużej tętnicy można wskazać jako przyczynę udaru niedokrwiennego, jeżeli:

- u chorego występują objawy kliniczne uszkodzenia kory mózgu (np. afazja, zaniedbywanie połowicze, ograniczony niedowład), mózdzku albo pnia mózgu;
- w badaniu obrazowym (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny głowy) ognisko zawałowe ma ponad 1,5 cm średnicy i jest zlokalizowane w korze mózgowej, podkorowo, w mózdzku lub w pniu mózgu;
- w badaniu tętnic (badanie USG dupleks lub arteriografia) stwierdzone jest zwężenie o ponad 50% w zakresie odpowiedniej (w odniesieniu do objawów klinicznych i badań obrazowych) tętnicy w odcinku zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowym.

Kliniczne rozpoznanie mogą wspierać dodatkowe czynniki, takie jak obecność szmeru nad tętnicą szyjną lub osłabionego tętna w dystalnych częściach kończyn, a także podawane w wywiadzie przemijające napady niedokrwienne i chromanie przestankowe. W badaniach pomocniczych należy wykluczyć potencjalne źródła zatorowości pochodzenia sercowego. W przypadku współistnienia dwóch potencjalnych przyczyn (np. zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej o 70% i migotania przedsionków) rozpoznaje się udar o nieokreślonej przyczynie.

W modyfikacji klasyfikacji TOAST, zaproponowanej w 2005 r. (SSS-TOAST) (Ay i wsp., 2005) miażdżycę w zakresie dużej tętnicy rozpoznaje się z określonym poziomem pewności co do rozpoznania:

A. Pewna:

1. Zamknięcie lub zwężenie o $\geq 50\%$ światła tętnicy ocenione jako miażdżycowe w odpowiednich z klinicznego punktu widzenia naczyniach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych
- i
2. Brak ostrego zawału w zakresie unaczynienia innych tętnic niż tętnica zwężona lub zamknięta.

B. Prawdopodobna:

1. Wywiad w kierunku przebytego jednego lub wielu epizodów przemijającej jednoocznej ślepoty lub innych przemijających napadów niedokrwiniennych albo udaru w zakresie unaczynienia tętnicy zajętej zmianami miażdżycowymi w ciągu ostatniego miesiąca
- lub
2. Udowodnione zwężenie krytyczne lub inne niż przewlekłe zamknięcie tętnicy, ocenione jako miażdżycowe w odpowiednich z klinicznego punktu widzenia naczyniach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych (z wyjątkiem tętnic kręgowych)

lub

3. Obecność tożstronnych lub jednostronnych zawałów w wewnętrznych obszarach granicznych unaczynienia albo mnogich i oddzielonych w czasie zawałów wyłącznie w zakresie tętnicy zajętej zmianami miażdżycowymi.

C. Możliwa:

1. Obecność blaszki miażdżycowej wpuklającej się do światła tętnicy i powodującej niewielkie zwężenie ($< 50\%$) w odpowiednich z klinicznego punktu widzenia naczyniach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych oraz wywiad w kierunku dwóch lub więcej epizodów przemijającej jednoocznej ślepoty, przemijającego napadu niedokrwiennego lub udaru z zakresu tętnicy zajętej zmianą miażdżycową, w tym co najmniej jeden epizod w ciągu ostatniego miesiąca

lub

2. Dowody na ewidentną miażdżycę dużej tętnicy przy niewykonaniu badań dodatkowych w kierunku innych mechanizmów udaru.

Wielkość zwężenia obliczana jest wg zasad używanych w badaniu NASCET (North American Symptomatic..., 1991).

Badania diagnostyczne

Rozpoznanie LVD wymaga uwidocznienia w badaniu obrazowym zmiany miażdżycowej w obrębie tętnicy lub tętnic unaczyniających mózg. Badania obrazowe wykonywane u chorych na ostry udar niedokrwinienny omówiono szczegółowo w rozdziale „Diagnostyka neuroradiologiczna zmian naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego”, podobnie jak specyfikę badań ultrasonograficznych („Badania ultrasonograficzne w udarze mózgu”).

Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych jest podstawowym badaniem umożliwiającym zobrazowanie blaszki miażdżycowej, scharakteryzowanie jej struktury wewnętrznej i stwierdzenie nieregularności powierzchni. W tętnicach kręgowych uwidocznienie morfologii zwężenia jest problematyczne. Zaletami badania USG są: niewazyjność, niewielki koszt i możliwość wielokrotnego powtarzania badania oraz dostępność badania w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Arteriografia cyfrowa z dotętnicznym podaniem środka kontrastującego jest „złotym standardem” w określaniu umiejscowienia i stopnia zwężenia w tętnicach unaczyniających mózg, zarówno zewnątrzczaszkowo, jak i wewnątrzczaszkowo. Dane dotyczące skuteczności endarterektomii w leczeniu objawowych i bezobjawowych

zwężeń tętnic szyjnych uzyskano przy zastosowaniu arteriografii. Powszechnie znane są wady tego badania: inwazyjność, wiążąca się z ryzykiem zgonu lub trwałych ubytków neurologicznych u 0,5–1% badanych, koszt i ograniczona dostępność. Większość chirurgów naczyniowych podejmuje jednak decyzję o wykonaniu endarterektomii na podstawie wyniku arteriografii.

Rozwój nowoczesnych technik obrazowania sprawił, że badania nieinwazyjne stają się realną alternatywą dla arteriografii. Podsumowanie wyników metaanalizy dotyczącej porównania technik nieinwazyjnych i arteriografii wskazuje, że angiografia rezonansu magnetycznego z użyciem środka kontrastowego ma największą czułość w wykrywaniu i określaniu stopnia zwężenia w przypadkach zwężeń o 70–99% (Wardlaw i wsp., 2006). Mniejszą czułością cechują się kolejno: dopplerowskie badanie ultrasonograficzne, angiografia rezonansu magnetycznego i tomografia komputerowa naczyń (angio-CT).

Z kolei najlepszą swoistością wśród badań nieinwazyjnych charakteryzuje się angio-CT, mniejszą swoistość mają kolejno: angiografia rezonansu magnetycznego z użyciem środka kontrastowego, ultrasonografia dopplerowska i angiografia rezonansu magnetycznego (Wardlaw i wsp., 2006). Czułość i swoistość tych badań jest natomiast znacznie mniejsza w odniesieniu do określania zwężeń mniejszego stopnia (50–69%).

W związku z tym wydaje się, że w najbliższych latach będzie możliwe częściowe zastąpienie inwazyjnej arteriografii połączeniem dwóch badań nieinwazyjnych (np. łączne stosowanie angio-CT i angiografii rezonansu magnetycznego z użyciem środka kontrastowego) w zakresie zwężeń 70–99%.

Równie istotną kwestią wydaje się w obecnym czasie obrazowanie niestabilnej blaszki miażdżycowej, tym bardziej że wiele incydentów naczyniowych mózgu występuje w przebiegu minimalnych, nieistotnych hemodynamicznie zwężeń, w których obrębie dochodzi do destabilizowania blaszki (Wasserman i wsp., 2005).

Ze względu na ograniczoną rozdzielczość badanie ultrasonograficzne może obrazować strukturę blaszki miażdżycowej w zaawansowanych stadiach choroby. W ostatnich latach do uwidocznienia procesów toczących się w obrębie niestabilnej blaszki miażdżycowej stosowane jest badanie molekularne rezonansu magnetycznego (ang. *Molecular Imaging MR*). Do uwidocznienia obecności i aktywności makrofagów w obrębie blaszki wykorzystuje się obrazowanie superparamagnetycznych nanocząsteczek tlenku żelaza. Inne nanocząsteczki, wychwytywane przez poszczególne elementy niestabilnej blaszki, umożliwiają uwidocznienie w badaniu rezonansu magnetycznego zakrzepów śródściennych lub aktywności mieloperoksydazy (Nighoghossian i wsp., 2005). W ramach badań naukowych rozwijane są możliwości wykorzystywania znaczników swoistych dla niestabilnej

blaszki miażdżycowej w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej lub SPECT – ze względu na małą rozdzielczość wymagają one jednak dodatkowej oceny w badaniu rezonansu magnetycznego (Nighoghossian i wsp., 2005).

Spodziewany rozwój tych technologii może wkrótce umożliwić nie tylko dostępne obecnie dokładne określenie lokalizacji i morfologii blaszek miażdżycowych, lecz także wskazanie, które z nich (niekoniecznie te powodujące największe zwężenie) stanowią najpoważniejsze zagrożenie wystąpieniem incydentu naczyniowego.

Rokowanie

Bezobjawowe zwężenia tętnic

U pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego po stronie zwężenia (co niekoniecznie jest tożsame ze stwierdzeniem, że zwężenie jest zawsze przyczyną udaru u tych chorych) jest szacowane na ok. 2–2,5% rocznie przy zwężeniach powyżej 70% (Norris i wsp., 1991; Hobson i wsp., 1993; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial [ACST] Collaborative Group, 2004).

U pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy kręgowej w odcinku zewnątrzczaszkowym ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego oszacowano na ok. 5% rocznie (Moufarrij i wsp., 1984). Jednak ze względu na częste współistnienie zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej zdecydowana większość (> 90%) udarów niedokrwiennych u takich osób umiejscowiona jest w przednim kręgu unaczynienia, a w 5-letniej obserwacji jedyne udary z tylnego kręgu wystąpiły u chorych ze współistniejącym zwężeniem tętnicy podstawnej.

W przeciwieństwie do tego obecność istotnego zwężenia w wewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy kręgowej wiąże się z kilkunastokrotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego w porównaniu z osobami bez takiego zwężenia, prawdopodobnie również ze względu na współistniejące często zwężenie tętnicy podstawnej, a ryzyko wystąpienia udaru w tej grupie chorych wynosi rocznie ok. 7% (Moufarrij i wsp., 1986).

Choroba dużych naczyń

Niewiele jest badań populacyjnych, w których analizowano by rokowanie w zależności od przyczyny udaru niedokrwiennego. W rejestrze udarowym prowadzonym w Erlangen w latach 1994–1998 w ciągu 2 lat od udaru zmarło 42% chorych na LVD (w porównaniu z 15% cho-

rych z chorobą małych naczyń i z 45% chorych na udar spowodowany zatorowością pochodzenia sercowego) (Kolominsky-Rabas i wsp., 2001). W nieco wcześniejszym rejestrze udarowym prowadzonym w Rochester, w ciągu miesiąca zmarło 8,1%, w ciągu roku – 10,8%, a w ciągu 5 lat – 32,3% chorych z udarem niedokrwienym spowodowanym miażdżycowym zwężeniem tętnicy (Petty i wsp., 2000).

W rejestrze udarowym w Erlangen powtórny udar mózgu w ciągu 2 lat od pierwszego zachorowania stwierdzono u 10% chorych (w porównaniu z 22% u chorych z zatorowością pochodzenia sercowego) (Kolominsky-Rabas i wsp., 2001). W analizie tej nie wzięto jednak pod uwagę udarów mózgu w przebiegu zabiegów endarterektomii lub stentowania zwężonej tętnicy. W populacji Rochester kolejny udar niedokrwienny wystąpił w ciągu miesiąca u 18,5% chorych ($\frac{1}{3}$ z tych udarów była powikłaniem procedury udrożnienia naczynia), w ciągu roku u 24,4%, a w ciągu 5 lat – u 40,2% chorych (Petty i wsp., 2000). Dane te dotyczą jednak okresu przed rozpoczęciem rutynowego stosowania kwasu acetylosalicylowego i statyn.

Należy pamiętać, że kolejne udary niekoniecznie mają tę samą przyczynę co pierwszy w życiu udar niedokrwienny, np. w rejestrze Rochester taką samą przyczynę kolejnego udaru stwierdzono w 68% przypadków (Petty i wsp., 2000).

U pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej w odcinku wewnątrzczaszkowym ryzyko kolejnego udaru niedokrwienego wyniosło w ciągu blisko 4-letniej obserwacji ok. 15,2% (Marzewski i wsp., 1982), a zatem było 13-krotnie większe niż w populacji ogólnej. W badaniu *Extracranial/Intracranial Bypass Trial* roczna zapadalność na udar po stronie zwężenia tętnicy mózgu środkowej wyniosła 7,8%, a wszystkich udarów – 9,5% (The Extracranial Intracranial Bypass Study Group, 1985).

Profilaktyka

Modyfikacja czynników ryzyka

Najnowsze wytyczne dotyczące pierwotnej prewencji udaru niedokrwienego (Goldstein i wsp., 2006) nadal nie uwzględniają różnicowania etiologicznego udaru niedokrwienego. Proponowane sposoby modyfikacji czynników ryzyka to:

1. Szybkie rozpoznanie i właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego.
2. Zaprzestanie palenia papierosów; rozważyć należy unikanie narażenia na dym papierosowy.

3. Możliwie najlepsze leczenie cukrzycy. U chorych na cukrzycę wartości ciśnienia tętniczego powinny wynosić $< 130/80$ mm Hg, zalecane jest stosowanie statyn, zwłaszcza u tych osób, które mają dodatkowe czynniki ryzyka.

4. Podjęcie leczenia hiperlipidemii zgodnie ze standardami lokalnych towarzystw naukowych.

5. Zwiększenie aktywności fizycznej (codziennie co najmniej 30 min aktywności fizycznej o nasileniu umiarkowanym do dużego).

6. Zmniejszenie masy ciała u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 25 kg/m².

U wszystkich osób ze stwierdzonym bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej zaleca się podjęcie leczenia przeciwplatekowego (Goldstein i wsp., 2006). Dawką przyjętą w Polsce jest 75 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę, w innych krajach standardowe dawki kwasu acetylosalicylowego są zróżnicowane i wynoszą od 30 do 325 mg na dobę.

Leczenie chirurgiczne

Dane na temat celowości wykonywania endarterektomii tętnicy szyjnej u osób bez objawów klinicznych zwężenia pochodzą głównie z trzech dużych badań: *Veterans Affairs Cooperative Study* (VACS) (Hobson i wsp., 1993), *the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995) oraz z *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) (MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial [ACST] Collaborative Group, 2004). W badaniu ACAS przewidywana częstość wystąpienia udaru niedokrwienego po stronie zwężonej tętnicy w ciągu 5 lat (badanie wstrzymano wcześniej) wynosiła 11,0% w grupie leczonej zachowawczo i 5,1% w grupie leczonej chirurgicznie, zbliżone różnice obserwowano w badaniu ACST (odpowiednio 11,8% w porównaniu z 5,1%).

Zgodnie z wytycznymi American Academy of Neurology (Chaturvedi i wsp., 2005) opartymi na danych pochodzących z wymienionych powyżej badań, endarterektomię tętnicy szyjnej wewnętrznej można rozważyć u pacjentów w wieku 40–75 lat i z bezobjawowym zwężeniem 60–99%, jeżeli przewidywana długość życia pacjenta wynosi co najmniej 5 lat i jeżeli odsetek poważnych powikłań (udar lub zgon w okresie okołoperacyjnym) jest mniejszy niż 3% (udar w okresie okołoperacyjnym stanowi ryzyko bezpośrednie, a korzyść z endarterektomii pojawia się dopiero po latach). W przeciwieństwie do pacjentów z objawami klinicznymi obecność zamknięcia przeciwległej tętnicy szyjnej niweluje niewielką korzyść z endarterektomii w bezobjawowym zwężeniu tętnicy szyjnej.

Według przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *Cochrane Collaboration* (Chambers, Donnan, 2005), endarterektomia tętnicy szyjnej u chorych bez objawów niedokrwienia mózgu zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego o ok. 30% w ciągu kolejnych 3 lat. Trzeba jednak pamiętać, że bezwzględne zmniejszenie ryzyka jest niewielkie (ok. 1% rocznie) i w związku z tym koszt zapobiegania udarowi niedokrwinnemu w ten sposób jest duży (10-krotnie większy niż np. u chorych po TIA). Dlatego ze względu na olbrzymie koszty nie jest obecnie zalecane wykonywanie badań przesiewowych w celu wykrycia bezobjawowego zwężenia tętnic domózgowych.

Aktualnie uważa się, że angioplastyka tętnicy szyjnej ze stentowaniem w bezobjawowym zwężeniu tętnicy szyjnej może być alternatywą dla endarterektomii jedynie u pacjentów o zwiększonym ryzyku zabiegu operacyjnego. Niemniej jednak po rozważeniu wyników leczenia endarterektomią lub angioplastyką w tej grupie pacjentów (badanie SAPHIRE) wydaje się niepewne, czy w ogóle należy podejmować jakiegokolwiek leczenie inwazyjne u tych chorych (Yadav i wsp., 2004).

Leczenie

Postępowanie z chorym w ostrym okresie udaru niedokrwiennego spowodowanego LVD nie odbiega od leczenia w innych przypadkach udaru. W celu zapobieżenia nawrotowi udaru istotne jest wczesne wykrycie zwężenia i wczesne podjęcie leczenia chirurgicznego, jeżeli nie ma do niego przeciwwskazań.

Prewencja wtórna udaru w przebiegu LVD

Leczenie z zastosowaniem procedur inwazyjnych

Metodą z wyboru w zapobieganiu kolejnemu udarowi niedokrwinnemu w przebiegu LVD jest endarterektomia tętnicy szyjnej (EUSI, 2004; Sacco i wsp., 2006). Przekonanie o skuteczności endarterektomii tętnicy szyjnej w zmniejszaniu ryzyka nawrotu udaru niedokrwiennego u chorych z LVD oparte jest na danych z dwóch dużych badań: *European Carotid Surgery Trial* (ECST) (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group, 1998) oraz *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (Barnett i wsp., 1998). Na ich podstawie zalecenia dotyczące wykonywania endarterektomii tętnicy szyjnej

sformułowała *American Academy of Neurology* (Chaturvedi i wsp., 2005) a zbliżone wnioski wyciągnięto również na podstawie przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* (Cina i wsp., 2006).

Endarterektomia tętnicy szyjnej wewnętrznej jest metodą skuteczną u pacjentów z występującymi niedawno (do 6 miesięcy) objawami klinicznymi (TIA lub udar niedokrwienno) stwierdzonego angiograficznie zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej o 70–99%. Oczekiwany czas życia pacjenta powinien wynosić co najmniej 5 lat, a odsetek poważnych powikłań (udar mózgu lub zgon w okresie okołoperacyjnym) powinien być mniejszy niż 6%. Wykonanie endarterektomii u 6 pacjentów spowoduje, że w ciągu 5 lat zapobiegniemy jednemu dodatkowemu udarowi.

Endarterektomię można rozważyć u pacjentów z objawowym zwężeniem o 50–69%, ale klinicysta powinien wziąć pod uwagę, że nie wykazano jednoznacznych korzyści z endarterektomii u kobiet ze zwężeniem o 50–69%. Ponadto pacjenci z TIA lub udarem półkulowym odnoszą większą korzyść z endarterektomii niż pacjenci z epizodami niedokrwinnymi siatkówki. U chorych ze zwężeniem o 50–69% należy poddać leczeniu chirurgicznemu 22 osoby, aby zapobiec jednemu udarowi w ciągu 5 kolejnych lat.

Obecność zamknięcia przeciwległej tętnicy szyjnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem okołoperacyjnym, ale i z utrzymującym się korzystnym wynikiem, dlatego nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu (chory powinien być jednak poinformowany o większym odsetku powikłań). Endarterektomia u pacjentów ze stwierdzonym angiograficznie zwężeniem krytycznym nie jest związana z jednoznacznym korzystnym długotrwałym skutkiem.

U pacjentów z dużym zwężeniem tętnicy szyjnej i z przebyłym niedawno TIA lub udarem niepowodującym niesprawności, endarterektomia powinna być wykonywana bez odraczania, w miarę możliwości w ciągu 2 tygodni po ostatnim epizodzie dającym objawy kliniczne – chorzy operowani w tym czasie osiągają większą korzyść z endarterektomii, stąd dążenie do jak najszybszego podjęcia leczenia w tej grupie. Nie wiadomo z kolei, czy pilna endarterektomia jest skuteczna u pacjentów z postępującym deficytem neurologicznym. Nie wiadomo również, czy lepiej wykonywać endarterektomię tętnicy szyjnej przed czy równocześnie z wszczepianiem pomostów aortalno-wieńcowych u pacjentów ze współistniejącymi zwężeniami tętnicy wieńcowej i szyjnej.

Pacjenci, u których wykonywana jest endarterektomia, powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy (81 lub 325 mg na dobę) przed operacją i co najmniej przez 3 miesiące po zabiegu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia łączonego punktu końcowego w postaci udaru, zawału serca lub zgonu – nie wiadomo natomiast, czy

skuteczne jest stosowanie innych leków przeciwplatek w okresie okołoperacyjnym.

U pacjentów z objawami klinicznymi i ze zwężeniem < 50% leczenie farmakologiczne (zob. poniżej) przynosi lepsze wyniki niż endarterektomia.

Angioplastyka ze stentowaniem nie jest procedurą alternatywną dla endarterektomii w świetle aktualnych badań. Zgodnie z europejskimi wytycznymi *European Stroke Initiative* (EUSI, 2004) stosowanie angioplastyki ze stentowaniem tętnicy szyjnej powinno być ograniczone do pacjentów z przeciwwskazaniami do endarterektomii, ze zwężeniem niedostępnym drogą chirurgiczną, u chorych z nawrotem zwężenia po wykonanej wcześniej endarterektomii oraz w zwężeniach po radioterapii. Podobne stanowisko wyrażone jest w aktualnych wytycznych amerykańskich (Sacco i wsp., 2006). W zakończonym niedawno badaniu SPACE, przeprowadzonym u 1200 pacjentów, nie udało się udowodnić, że angioplastyka ze stentowaniem nie jest metodą mniej skuteczną od endarterektomii (SPACE Collaborative Group, 2006). W przerwanym ostatnim badaniu EVA-3S odsetek zgonów lub jakichkolwiek udarów w ciągu 30-dniowej obserwacji po zabiegu wynosił 3,9% w przypadku endarterektomii i 9,6% wśród leczonych angioplastyką (Mas i wsp., 2006). Poszerzenie wskazań do stosowania angioplastyki jest w najbliższych latach możliwe, ale pod warunkiem udokumentowania jej skuteczności w badaniach z randomizacją.

Endarterektomia w zwężeniu tętnicy kręgowej jest technicznie bardzo trudna, dlatego główną metodą leczenia chirurgicznego jest zabieg rekonstrukcyjny – przełożenie tętnicy kręgowej tak, aby odchodziła od tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej. Nie prowadzono badań z randomizacją dotyczących takiego leczenia. W retrospektywnych analizach stwierdzano liczbę poważnych powikłań okołoperacyjnych wynoszącą 1,5–5,1%, a u 92% pacjentów tętnica kręgowa była drożna po 10 latach od zabiegu (Berger i wsp., 2000).

Angioplastyka ze stentowaniem tętnicy kręgowej w odcinku zewnątrzczaszkowym jest wykonywana w wielu ośrodkach, ale doniesienia na temat wyników takiego leczenia są ograniczone do serii przypadków i jednego małego badania z randomizacją. Według *Cochrane Collaboration* dane nie są obecnie wystarczające, aby wyciągać wnioski na temat skuteczności takiej metody leczenia (Coward i wsp., 2005).

Angioplastyka ze stentowaniem zwężonych miażdżycowo tętnic wewnątrzczaszkowych nie była dotychczas przedmiotem badań z randomizacją. Raport *Cochrane Collaboration* z 2006 r. przynosi pełne zestawienie opisów serii przypadków i prób otwartych. Zróżnicowanie metod, ocen skuteczności i definicji powikłań utrudnia podsumowanie wyników, ale zebrane dane wskazują, że ryzyko udaru w okresie okołozabiegowym wynosi 7,9%,

zgonu w tym czasie – 3,4%, a zgonu lub udaru łącznie – 9,5% (Cruz-Flores, Diamond, 2006). Jest zatem zbyt wcześnie, aby twierdzić, że angioplastyka zwężeń tętnic w odcinku wewnątrzczaszkowym jest skuteczną metodą zapobiegania kolejnym udarom niedokrwiennym.

Techniczna możliwość dokonania zespolenia omijającego w przypadku zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy mózgu środkowej i hipotetyczna skuteczność takiego leczenia była przedmiotem badania *EC/IC Bypass Study* (The Extracranial Intracranial Bypass Study Group, 1985). W dużym materiale (> 1300 pacjentów) nie wykazano korzyści takiego leczenia, niemniej jednak zabieg taki nadal jest wykonywany w niektórych ośrodkach.

Leczenie zachowawcze

Przez ponad 50 lat w zapobieganiu kolejnym udarom niedokrwiennym w przebiegu zwężenia tętnicy w odcinku wewnątrzczaszkowym stosowano doustne antykoagulanty (Millikan i wsp., 1955). Dopiero w ostatnich latach przeprowadzono metodycznie poprawne badania z randomizacją (*Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*, WASID), w których wykazano, że leczenie warfaryną nie jest skuteczniejsze od podawania kwasu acetylosalicylowego (w dawce 1300 mg) w zapobieganiu kolejnemu udarowi, a wiąże się z większym ryzykiem powikłań krwotocznych (Chimowitz i wsp., 2005).

Mimo stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatek, ryzyko kolejnych incydentów naczyniowych jest w tej grupie duże – w trakcie obserwacji, której mediana wyniosła 14 miesięcy, u 22% chorych wystąpił następny udar niedokrwienny, u kolejnych 9% zawał serca, a u 4,5% zawał serca prowadzący do zgonu lub nagła śmierć (WASID Study Group, 1998). Głównym czynnikiem rokowniczym wystąpienia kolejnego udaru niedokrwiennego w tej grupie chorych jest duże zwężenie ($\geq 70\%$), być może znaczenie ma również płeć (u kobiet ryzyko powtórnego zachorowania jest większe) (Kasner i wsp., 2006).

W szerszej populacji chorych z udarem niedokrwiennym mózgu o przyczynie innej niż zatorowość sercowa również nie udokumentowano przewagi leczenia doustnym antykoagulantem nad kwasem acetylosalicylowym w dawce 325 mg/dobę (Mohr i wsp., 2001). W związku z tym kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich chorych, którzy nie mają przeciwwskazań do takiego leczenia, a którzy z różnych względów nie kwalifikują się do leczenia metodami inwazyjnymi. Dane z badania ESPS-2 (Ariesen i wsp., 2006) wskazują, że nie ma istotnej różnicy między skutecznością leków przeciwplatek w LVD w porównaniu z chorobą małych naczyń.

Coraz szersze wydają się wskazania do stosowania statyn w prewencji wtórnej udaru mózgu w przebiegu LVD.

Na podstawie badania *Heart Protection Study* ustalono, że korzyści z leczenia simwastatyną odnoszą również osoby bez hiperlipidemii (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002), a w badaniu SPARCL udokumentowano skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu kolejnemu udarowi niedokrwiennemu nawet w grupach chorych bez hiperlipidemii i bez choroby niedokrwiennej serca (Amarco i wsp., 2006). Koszt zapobieżenia kolejnemu udarowi poprzez leczenie statynami jest jednak duży.

Inne niż miażdżyca przyczyny choroby dużych naczyń

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie miażdżycy tętnic domózgowych, inne niż miażdżyca przyczyny uszkodzenia w obrębie tętnic o dużej średnicy stanowią niewielki (< 10%) odsetek wszystkich udarów w przebiegu LVD, ale są ważnym elementem rozpoznania różnicowego w grupie osób młodych. Poniżej omówiono krótko najważniejsze pod względem znaczenia klinicznego rzadkie przyczyny LVD.

Rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub tętnicy kręgosłupowej

Rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej jest istotną przyczyną udaru niedokrwiennego u ludzi młodych (70% przypadków u osób poniżej 50. r.ż.), choć może wystąpić w każdym wieku. Zapadalność na rozwarstwienie jednej z tych tętnic szacuje się w badaniach populacyjnych na 2,6–2,9/100 000 rocznie (Giroud i wsp., 1994). Pęknięcie błony wewnętrznej ściany tętnicy powoduje napływ krwi do ściany naczynia i szerzenie się krwi wzdłuż warstwy środkowej ściany na różnie długim odcinku tętnicy. Do rozwarstwienia tętnicy szyjnej wewnętrznej dochodzi najczęściej w odcinku zewnątrzczaszkowym, w tętnicy kręgosłupowej często rozwarstwienie szerzy się wewnątrzczaszkowo. Krew napływająca do ściany naczynia rozszerza ją, zwięzając znacznie światło tętnicy, może rozpychać się w kierunku przydatki, tworząc tętniak rozwarstwiający, może również stworzyć światło rzekome, kiedy krwiak przebija się ponownie do światła naczynia w odcinku dystalnym. Do niedokrwienia może dojść w mechanizmie zatoru tętniczo-tętniczego (materiał zatorowy stanowią zakrzepy ze światła tętniaka rozwarstwiającego lub z uszkodzonego w miejscu rozwarstwienia śródbłonna), rzadziej dochodzi do zamknięcia światła naczynia. Rozwarstwienia w odcinkach wewnątrzczaszkowych częściej

mogą manifestować się krwotokiem śródmózgowym lub podpajęczynówkowym.

Do rozwarstwienia może dojść w przebiegu urazu głowy i szyi (typowo przy wypadkach komunikacyjnych, upadkach lub urazach sportowych), niekiedy uraz jest niewielki (kaszel, skręcenie głowy, wydmuchiwanie nosa) albo nie ma go wcale (tzw. samoistne rozwarstwienie). Do rozwarstwień usposabiają niektóre choroby tkanki łącznej, np. choroba Marfana, Ehlersa-Danlosa, dysplazja włóknisto-mięśniowa. Ich obecność należy podejrzewać przy nawracających samoistnych rozwarstwieniach.

W rozpoznaniu rozwarstwienia tętnicy szyjnej mogą pomóc: obecność zespołu Hornera, uszkodzenie dolnych nerwów czaszkowych po stronie rozwarstwienia, ból głowy i/lub szyi, zgłaszany przez pacjenta pulsujący szmer słyszalny w uchu po stronie rozwarstwienia. W rozwarstwieniach tętnicy kręgosłupowej oprócz objawów udaru w tylnym kręgu unaczynienia bardzo często występuje ból głowy albo szyi. Objawy ogniskowe mogą pojawiać się bezpośrednio po urazie, ale często dzielą je od urazu godziny, dni, a nawet tygodnie.

Rozpoznanie rozwarstwienia tętnicy stawiane jest zwykle na podstawie badań obrazujących naczynia. Arteriografia cyfrowa pozostaje „złotym standardem”, choć w wielu przypadkach rozwarstwienie można uwidocznic w angiografii rezonansu magnetycznego lub w rezonansie magnetycznym. USG tętnic domózgowych może być traktowane jako badanie przesiewowe lub służące ocenie przebiegu choroby, niemniej jednak nie ma wystarczającej czułości ani swoistości, aby rekomendować je jako podstawę diagnostyki rozwarstwień.

Postępowanie w rozwarstwieniach tętnic domózgowych jest przedmiotem kontrowersji, co wynika z wielkiej liczby przypadków i trudności w przeprowadzeniu badań z randomizacją. Często praktyką jest podawanie doustnych antykoagulantów np. przez 3–6 miesięcy, a następnie kontynuowanie leczenia lekami przeciwkrwotocznymi przez kolejne 3–6 miesięcy. Wielokrotne TIA zagrożające udarem dokonanym albo postępujący deficyt neurologiczny mogą być wskazaniem do podania rzadko stosowanej w innych sytuacjach heparyny. Interwencje chirurgiczne lub angioplastykę ze stentowaniem wykonuje się rzadko i decyzje w tym zakresie podejmowane są indywidualnie.

Rozwarstwienia w odcinku wewnątrzczaszkowym częściej wiążą się z ryzykiem krwotoku wewnątrzczaszkowego, co powinno nakazywać dużą ostrożność w podejmowaniu leczenia przeciwzakrzepowego w takich przypadkach.

Rokowanie w udarach mózgu spowodowanych rozwarstwieniem (zwłaszcza samoistnym i w odcinku wewnątrzczaszkowym) jest względnie dobre, śmiertelność jest mniejsza niż z podstawowych przyczyn udaru nie-

dokrwiennego, a większość rozwarstwień zmniejsza się lub zamyka samoistnie. Ryzyko nawrotu jest względnie małe (12% w ciągu kolejnych 10 lat) (Schievink i wsp., 1996) i dotyczy głównie osób z wywiadem rodzinnym w kierunku rozwarstwień tętnic albo osób z chorobami tkanki łącznej.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest chorobą układową zajmującą duże i średnie tętnice. Zmiany zapalne najczęściej zajmują tętnice będące gałęziami tętnicy szyjnej zewnętrznej (typowo tętnicę skroniową powierzchowną), opisywano jednak również zajęcie aorty, tętnic nerkowych albo krezkowych. Zmiany patologiczne polegają na ziarniniakowatym zapaleniu ściany tętnicy z obecnością komórek olbrzymich Langhansa, zmianami martwiczymi w błonie mięśniowej, naciekami komórek zapalnych w obrębie całej ściany naczynia i ze zwłóknieniem błony wewnętrznej.

Choroba dotyka najczęściej osoby po 50. r.ż. Zapadalność na zapalenie tętnicy skroniowej w tej populacji szacuje się na 10–20/100 000 rocznie. Do dolegliwości ogólnych w postaci złego samopoczucia, braku apetytu, nadmiernej potliwości dołączać się mogą bóle mięśni, chromanie zuchwy. Ból głowy jest zwykle zlokalizowany w okolicy skroniowej, połączony z tkliwością tego obszaru, niekiedy widoczna jest obrzmiała zaczerwieniona tętnica.

Udar niedokrwienny jest obok ślepoty najczęstszym neurologicznym powikłaniem choroby. Wynika zwykle z zajęcia przez proces zapalny zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy kręgowej (zajęcie tętnic wewnątrzczaszkowo wydaje się bardzo rzadkie), jest spowodowany zarówno samym zapaleniem naczynia, jak i miejscowym zakrzepem albo zatorami tętniczo-tętniczymi (niekiedy mnogimi). Klinicznie może manifestować się np. zespołem bocznym opuszki albo innymi zespołami z tylnego kręgu unaczynienia.

Podejrzanie zapalenia tętnicy skroniowej opiera się na stwierdzeniu u osoby po 50. r.ż. typowego obrazu klinicznego w połączeniu ze zwiększonym OB. Ze względu na występujące nierzadko wątpliwe wartości OB i ryzyko długotrwałego leczenia kortykosteroidami osób w podeszłym wieku, zaleca się w każdym przypadku wykonanie biopsji tętnicy skroniowej powierzchownej, a przy negatywnym wyniku i dużym klinicznym podejrzeniu – biopsję tętnicy skroniowej po przeciwnej stronie albo biopsję tętnicy potylicznej.

Leczenie powinno być podjęte jak najszybciej i polega na długotrwałym podawaniu prednizonu. Dawki są przed-

miotem kontrowersji – rozsądne wydaje się podawanie 40–80 mg prednizonu na dobę przez kilka tygodni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przy kontrolowaniu stanu klinicznego i wartości OB. Leczenie najmniejszymi dawkami powodującymi remisję powinno trwać 1–2 lata.

Dysplazja włóknisto-mięśniowa

Dysplazja włóknisto-mięśniowa jest rzadką chorobą dużych tętnic, głównie nerkowych i domózgowych, polegającą na przebudowie ściany naczynia bez związku ze stanem zapalnym. Odcinkowa proliferacja komórek błony wewnętrznej występująca naprzemiennie z odcinkami objętymi zanikiem tej części naczynia oraz przebudowa mięśniówki gładkiej powodują charakterystyczny obraz zwężenia i poszerzenia światła naczynia, opisywany jako „sznur koralowy”. Choroba ma nieznaną etiologię, występuje częściej u kobiet i może prowadzić do krwotoku podpajęczynówkowego w następstwie pęknięcia tętniaka albo do udaru niedokrwiennego w przebiegu rozwarstwienia tętnicy lub zatoru tętniczo-tętniczego. Rozpoznanie opiera się na arteriografii naczyń domózgowych. Nie ma swoistego leczenia, a w zapobieganiu kolejnym udarom stosuje się leki przeciwplatetkowe.

Inne rzadkie choroby, których następstwem jest uszkodzenie tętnic o dużym lub średnim przekroju, opisano w kolejnych częściach podręcznika.

Piśmiennictwo

- Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd (1993), *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 24, 35–41.
- Amarenco P, Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., Silleisen H., Simunovic L., Szarek M., Welch K.M., Zivin J.A. (2006), *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. N. Engl J. Med., 355, 549–559.
- Ariesen M.J., Algra A., Kapelle L.J. (2006), *Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2*. Stroke, 37, 134–138.
- Ay H., Furie K.L., Singhal A., Smith W.S., Sorensen A.G., Koroshetz W.J. (2005), *An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke*. Ann. Neurol., 58, 688–697.
- Barnett H.J.M., Taylor D.W., Eliasziw M., Fox A.J., Ferguson G.G., Haynes B.R., Rankin R.N., Clagett P., Hachinski V.C., Sackett D.L., Thorpe K.E., Meldrum H. (1998), *Benefit of carotid en-*

- arterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1415–1425.
- Berger R., Flynn L.M., Kline R.A., Caplan L. (2000), *Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome*. *J. Vasc. Surgery*, 31, 9–18.
- Bogousslavsky J., Regli F., Zografos L., Uske A. (1987), *Optico-cerebral syndrome: Simultaneous hemodynamic infarction of optic nerve and brain*. *Neurology*, 37, 263–268.
- Castaigne P., Lhermitte F., Gautier J.C., Escourolle R.D., Derouesne C., Agopian P., Popa C. (1973), *Arterial occlusions in the vertebro-basilar system*. *Brain*, 96, 133–154.
- Chambers B.R., Donnan G.A. (2005), *Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD 001923.
- Chaturvedi S., Bruno A., Feasby T., Holloway R., Benavente O., Cohen S.N., Cote R., Hess D., Saver J., Spence J.D., Stern B., Wilterdink J., (2005), *Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 65, 794–801.
- Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S., Frankel M.R., Levine S.R., Chaturvedi S., Kasner S.E., Benesch C.G., Sila C.A., Jovin T.G., Romano J.G., (2005), *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis*. *N. Engl. J. Med.*, 352, 105–1316.
- Cina C.S., Clase C.M., Haynes R.B. (2006), *Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, issue 4.
- Cloud G.C., Markus H.S. (2003), *Diagnosis and management of vertebral artery stenosis*. *Q. J. Med.*, 96, 27–34.
- Coward L.J., Featherstone R.L., Brown M.M. (2005), *Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000516.
- Cruz-Flores S., Diamond A.L. (2006), *Angioplasty for intracranial artery stenosis*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD004133.
- Elmore E.M., Mosquera A., Weinberger J. (2003), *The prevalence of asymptomatic intracranial large-vessel occlusive disease: the role of diabetes*. *J. Neuroimaging*, 13, 224–227.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998), *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)*. *Lancet*, 351, 1379–1387.
- European Stroke Initiative (2004), *Recommendations for stroke management: Update 2003*. *Cerebrovasc. Dis.*, 17 (suppl. 2), 1–46.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995), *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis*. *JAMA*, 273, 1421–1428.
- Fisher C.M. (1951), *Occlusion of the internal carotid artery*. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 65, 346–377.
- Giroud M., Fayolle H., Andre N., Dumas R., Becker F., Martin D., Baudoin N., Krause D. (1994), *Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57, 1443.
- Goldschmidt-Clermont P.J., Creager M.A., Lorsordo D.W., Lam G.K.W., Wassef M., Dzau V.J. (2005), *Atherosclerosis. Recent discoveries and novel hypotheses*. *Circulation*, 112, 3348–3353.
- Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B., Edwards L.J., Hoff J., Chilukuri V., Armstrong S.B., Horner R.D. (2001), *Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) criteria*. *Stroke*, 32, 1091–1097.
- Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J., Appel L.J., Brass L.M., Bushnell C.D., Culebras A., DeGraba T.J., Gorelick P.B., Guyton J.R., Hart R.G., Howard G., Kelly-Hayes M., Nixon J.V., Sacco R.L. (2006), *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. *Stroke*, 37, 1583–1633.
- Hackett D., Davies G., Maseri A. (1988), *Preexisting coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe*. *Eur. Heart J.*, 9, 1317–1323.
- Hansson G.K. (2005), *Inflammation, atherosclerosis, and coronary heart disease*. *N. Engl. J. Med.*, 352, 1685–1695.
- Hass W.K., Fields W.S., North R.R., Kircheff I.I., Chase N.E., Bauer R.B. (1968), *Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications*. *JAMA*, 203, 961–968.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002), *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 360, 7–22.
- Hobson R.W., Weiss D.G., Fields W.S., Goldstone J., Moore W.S., Towne J.B., i wsp. (1993), *Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis*. *N. Engl. J. Med.*, 328, 221–227.
- Kapelle L.J., van Latum J.C., van Swieten J.C., Algra A., Koudstaal P.J., van Gijn J. (1995), *Recurrent stroke after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: does the distinction between small and large vessel disease remain true to type? Dutch TIA Trial Study Group*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 59, 127–131.
- Kasner S.E., Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S. i wsp. (2006), *Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis*. *Circulation*, 113, 555–563.
- Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U. (2001), *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study*. *Stroke*, 32, 2735–2740.
- Kunitz S.C., Gross C.R., Heyman A., Kase C.S., Mohr J.P., Price T.R., Wolf P.A. (1984), *The pilot Stroke Data Bank: Definition, design, and data*. *Stroke*, 15, 740–746.
- Li Z.Y., Howarth S.P., Tang T., Gillard J.H. (2006), *How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability? A flow-plaque interaction model*. *Stroke*, 37, 1195–1199.
- Marzewski D.J., Furlan A.J., St Louis P., Little J.R., Modic M.T., Williams G. (1982), *Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis*. *Stroke*, 13, 821–824.
- Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B., Branchereau A., Moulin T., Becquemin J.P., Larrue V., Lievre M., Leys D., Bonneville J.F., Watelet J., Pruvo J.P., Albuher J.F., Viguier A., Piquet P., Gar-

- nier P, Viader F, Touze E., Giroud M., Hosseini H., Pillet J.C., Favrole P, Neau J.P, Ducrocq X. (2006), *EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. N. Engl. J. Med., 355, 1660–1671.
- Millikan C.H., Siekert R.G., Shick R.M. (1955), *Studies in cerebrovascular disease. III. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system*. Mayo Clin. Proc., 30, 116–126.
- Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M., i wsp. (2001), *A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke*. N. Engl. J. Med., 345, 1444–1451.
- Moufarrij N.A., Little J.R., Furlan A.J., Williams G., Marzewski D.J. (1984), *Vertebral artery stenosis: long-term follow-up*. Stroke, 15, 260–263.
- Moufarrij N.A., Little J.R., Furlan A.J., Leatherman J.R., Williams G.W. (1986), *Basilar and distal vertebral artery stenosis: long-term follow-up*. Stroke, 17, 938–942.
- MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2004), *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial*. Lancet, 363, 1491–1502.
- Muller-Kupperts M., Graf K.J., Pessin M.S., DeWitt L.D., Caplan L.R. (1997), *Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry*. Eur. Neurol., 37, 146–156.
- Nederkoorn P.J., van der Graaf Y., Hunink M.G. (2003), *Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review*. Stroke, 34, 1324–1332.
- Nighoghossian N., Derex L., Douek P. (2005), *The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives*. Stroke, 36, 2764–2772.
- Norris J.W., Zhu C.Z., Bornstein N.M., Chambers B.R. (1983), *Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis*. Stroke, 22, 1485–1490.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991), *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis*. N. Engl. J. Med., 325, 445–453.
- Pessin M.S., Panis W., Prager R.J., Millan V.G., Scott R.M. (1983), *Auscultation of cervical and ocular bruits in extracranial carotid occlusive disease: A clinical and angiographic study*. Stroke, 14, 246–249.
- Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. (2000), *Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence*. Stroke, 31, 1062–1068.
- Prati P., Vanuzzo D., Casaroli M., Di Chiara A., De Biasi F., Feruglio G.A., Touboul P.J. (1992), *Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population*. Stroke, 23, 1705–1711.
- Sacco R.L., Adams R., Albers G., Alberts M.J., Benavente O., Furie K., Goldstein L.B., Gorelick P., Halperin J., Harbaugh R., Johnston S.C., Katzan I., Kelly-Hayes M., Kenton E.J., Marks M., Schwamm L.H., Tomsick T. (2006), *American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Circulation, 113, e409–e449.
- Schievink W.I., Mokri B., Piepgras D.G., Kuiper J.D. (1996), *Recurrent spontaneous arterial dissections. Risk in familial versus nonfamilial disease*. Stroke, 27, 622–624.
- Schiller F. (1970), *Concepts of stroke before and after Virchow*. Med. Hist., 14, 115–131.
- Schulz U.G.R., Rothwell P.M. (2003), *Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke. Importance of population-based studies*. Stroke, 34, 2050–2059.
- SPACE Collaborative Group. (2006), *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 368, 1239–1247.
- Suh D.C., Lee S.H., Kim K.R., Park S.T., Lim S.M., Kim S.J., Choi C.G., Lee H.K. (2003), *Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels*. AJNR, 24, 239–244.
- The Extracranial/Intracranial Bypass Study Group (1985), *Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial*. N. Engl. J. Med., 313, 1191–1200.
- The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. (1998), *Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis*. Stroke, 29, 1389–1392.
- Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. (2006), *Pathology of the vulnerable plaque*. J. Am. Coll. Cardiol., 47 (8 suppl.), C13–C18.
- Voetsch B., De Witt L.D., Pessin M.S., Caplan L.R. (2004), *Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry*. Arch. Neurol., 61, 496–504.
- Wardlaw J.M., Chappell F.M., Best J.J., Wartolowska K., Berry E., (2006), *NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis*. Lancet, 367, 1503–1512.
- Wasserman B.A., Wityk R.J., Trout H.H. 3rd, Virmani R. (2005), *Low-grade carotid stenosis: looking beyond the lumen with MRI*. Stroke, 36, 2504–2513.
- Wityk R.J., Chang H.M., Rosengart A. Han W.C., DeWitt L.D., Pessin M.S., Caplan L.R. (1998), *Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry*. Arch. Neurol., 55, 470–478.
- Wolf P.A., Kannel W.B., Sorlie P., McNamara P. (1981), *Asymptomatic carotid bruit and the risk of stroke*. JAMA, 245, 1442–1445.
- Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J., Baiwa T.K., Whitlow P., Strickman N.E., Jaff M.R., Popma J.J., Snead D.B., Cutlip D.E., Firth B.G., Ouriel K., (2004), *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients*. N. Engl. J. Med., 351, 1493–1501.
- Yu W., Smith W.S., Singh V., Ko N.U., Cullen S.P., Dowd C.F., Halbach V.V. (2005), *Higashida R.T. Long-term outcome of endovascular stenting for symptomatic basilar artery stenosis*. Neurology, 64, 1055–1057.