

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Доц. д-р ЕВГЕНИЯ ВАСИЛЕВА РУСЧЕВА, д-м

**НЕВРОСОНОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ
КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА
И ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за придобиване на научната степен
„Доктор на науките“

Област на висшето образование

.....

Професионално направление

.....

Научна специалност 03.01.19 Неврология

София 2014

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
Г Л А В А П Ъ Р В А	
УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И С ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ (ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР).....	7
1. АТЕРОСКЛЕРОЗА НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ.....	7
1.1. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНТИМА-МЕДИА КОМПЛЕКС.....	7
1.2. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ	16
1.3. ПЛАКОВА СТРУКТУРА – УЛТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА И ЕМБОЛИГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ	21
1. 4. ДЕТЕРМИНАНТИ НА УЛТРАЗВУКОВАТА ПЛАКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА.....	28
2. СВОБОДЕН ТРОМБ ВЪВ ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ – ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗА, ПОВЕДЕНИЕ.....	34
3. ХИПОПЛАЗИЯ НА ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ	39
4. ДИСЕКАЦИЯ НА ВЕРТЕБРАЛНАТА И БАЗИЛАРНАТА АРТЕРИЯ	44
5. ИНТРАКРАНИАЛНА ФИБРОМУСКУЛНА ДИСПЛАЗИЯ	49
6. УЛТРАЗВУКОВО МОНИТОРИРАНЕ ПРИ ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА.....	54
Г Л А В А В Т О Р А	
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	62
1. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО	62
2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	63
Г Л А В А Т Р Е Т А	
МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ	65
1. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ.....	65
1.1 КЛИНИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ	65
1. 2. ИЗСЛЕДВАНЕ НА КРЪВ	66
1. 3. НЕВРОИЗОБРАЯВАЩИ МЕТОДИ.....	66
1. 4. АНГИОГРАФСКИ МЕТОДИКИ	66
1.5. ЕКСТРАКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ.....	67
1. 6. ТРАНСКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ	70
1. 7. ТРАНСКРАНИАЛНО ДОПЛЕРОВО МОНИТОРИРАНЕ НА МИКРОЕМБОЛИЧНИ СИГНАЛИ	71
1.8. ИЗМЕРВАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ	73
1. 9. ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ И ЕХОКАРДИОГРАФИЯ	74
1. 10. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.....	75

2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ	76
Г Л А В А Ч Е Т В Ъ Р Т А	
РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ	78
1. АТЕРОСКЛЕРОЗА НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ	78
1.1. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНТИМА- МЕДИА КОМПЛЕКС.....	78
1.2. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ	87
1.3. ПЛАКОВА МОРФОЛОГИЯ И МОЗЪЧЕН МИКРОЕМБОЛИЗЪМ.....	97
1.4. КАРОТИДНИ ПЛАКИ И СЕРУМНИ ЛИПИДИ.....	106
2. СВОБОДЕН КАРОТИДЕН ТРОМБ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ И НЕСТЕНОЗИРАНА ВЪТРЕШНА СЪННА АРТЕРИЯ	112
3. ХИПОПЛАЗИЯ НА ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ – КЛИНИЧНИ И НЕВРОСОНОЛОГИЧНИ НАХОДКИ	124
4. ДИСЕКАЦИЯ НА БАЗИЛАРНАТА АРТЕРИЯ.....	134
5. ДИСЕКЦИЯ НА ВЕРТЕБРАЛНАТА АРТЕРИЯ – УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА	147
6. ИНТРАКРАНИАЛНА ФИБРОМУСКУЛНА ДИСПЛАЗИЯ - УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА.....	159
7. ЕКСТРАКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ– ПЪРВИ МЕТОД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ ПРОГНОЗАТА СЛЕД ТРОМБОЛИТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ.....	177
8. ТРАНСКРАНИАЛНО МОНИТОРИРАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РЕПЕРФУЗИЯ СЛЕД ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА.....	184
9. ТРАНСКРАНИАЛНО МОНИТОРИРАНЕ НА КРЪВОТОКА В СРЕДНАТА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ ПРИ ДЕКОМПРЕСИВНА ХЕМИКРАНИЕКТОМИЯ.....	196
ИЗВОДИ	209
ПРИНОСИ	213
КНИГОПИС	215

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ	артериална хипертония
БА	базиларна артерия
ВА	вертебрална артерия
ВБС	вертебробазиларна система
ВСА	вътрешна сънна артерия
ДС	доплерова сонография
ЗМА	задна мозъчна артерия
ИБС	исхемична болест на сърцето
ИМИ	исхемичен мозъчен инсулт
ИМК	интима медиа комплекс
КТ	компютърна томография
КТА	компютър-томографска ангиография
МАГ	конвенционална мозъчна ангиография
МЕС	микроемболични сигнали
МИ	миокарден инфаркт
МРА	магнитно-резонансна ангиография
МРТ	магнитно резонансна томография
МСБ	мозъчносъдови заболявания
ОСА	обща сънна артерия
ПИ	пулсативен индекс
ПМА	предна мозъчна артерия
РИ	резистентен индекс
СА	сънна артерия
САК	субарахноиден кръвоизлив
СМА	средна мозъчна артерия
ТДС	транскраниална доплерова сонография
ТИА	транзиторна исхемична атака
ТПП	тотална площ на плаките
ТЛ	тромболитично лечение
ХАНК	хронична артериална недостатъчност на крайниците

ХОЛ–ЛВП	холестерол в липопроотеини с висока плътност
ХОЛ–ЛНП	холестерол в липопроотеини с ниска плътност
ЦКДС	цветно кодирана дуплекс сонография
ЦНС	централна нервна система
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PWV	pulse wave velocity(скорост на разпространение на пулсовата вълна)

ВЪВЕДЕНИЕ

Атеросклерозата е комплексен, бавно прогресиращ, хроничен процес, който води до структурни и функционални промени в каротидните артерии, обуславящи постепенното им стенозиране с последваща мозъчна хипоперфузия или артерио-артериална емболизация. Преди напредналият атеросклеротичен процес да обуслови възникването на мозъчносъдови инциденти, в продължение на десетки години артериалната стена претърпява безсимптомни промени, които се диагностицират посредством съвременни, неинвазивни методи. По този начин се определят рисковите групи, които подлежат на по-активна профилактика по отношение на бъдещи исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение.

Мозъчносъдовите заболявания са с нарастващо значение в нашето общество, като представляват една от водещите причини за заболяемост, смъртност и инвалидизация. Посредством етиопатогенетичната класификация на исхемичния инсулт се определят няколко основни групи, които се характеризират с различна етиология, клинична картина, ход на заболяването, лечение и прогноза. Диагностиката на причината за исхемичното нарушение при всеки пациент е от основно значение за оптималното лечение и за вторичната профилактика, които през последните години се обогатиха с новите стратегии за медикаментозно и ендоваскуларно лечение. Невросонологичните методи имат изключително значение в диагностиката и терапията на мозъчносъдовите заболявания поради тяхната лесна приложимост и точност. Благодарение на развитието през последните години на ултразвуковите методи, те доказаха своята роля не само в превенцията и диагностиката на мозъчносъдовите заболявания, но също така в мониторирането на артериалната реперфузия и терапевтичните интервенции.

Настоящият труд обобщава нашите дългодишни изследвания в областта на мозъчносъдовите заболявания и невросонологията като основен диагностичен метод в острата фаза на исхемичния мозъчен инсулт. Те са проведени в тясно сътрудничество с колегите от клиниката по неврология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, на които изказваме сърдечна благодарност.

ГЛАВА ПЪРВА

УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И С ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ (ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР)

1. АТЕРОСКЛЕРОЗА НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ

1.1. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНТИМА-МЕДИА КОМПЛЕКС

В продължение на повече от 20 години дебелината на ИМК се използва като маркер на атеросклероза, съответно – като краен показател за съдов риск в множество клинични проучвания, които изследват рисковите фактори за атеросклерозата, процесите, които ги повлияват и връзката със съдовите заболявания (исхемичен инсулт, миокарден инфаркт и периферни артериални заболявания). Точното измерване на този показател е от особено значение за крайния резултат на редица проучвания, които изследват ефекта от медикаментите, които модифицират кардиоваскуларните рискови фактори.

През 2004 год. се приема международен консенсус (P. J. Touboul и сътр., 2004), допълнен впоследствие през 2007 год. (P. J. Touboul и сътр., 2007) за стандартизиране на измерването на ИМК в общата сънна артерия, който определя и критериите за разграничаване на задебеления ИМК от атеросклеротичната плака.

Проведени са множество проучвания, в които е търсено клиничното значение на измерването на дебелината на ИМК. В продължение на много години е изследвана връзката между задебеляването на ИМК и появата на различни съдови заболявания. Установено е, че ИМК показва по-високи стойности при пациенти с коронарна патология (G. Geroulakos и сътр., 1994, A. Kablak- Ziembicka и сътр., 2005, A. Ulgen и сътр., 2003, M. Staneva и сътр., 2005,

М. Станева и сътр., 2005), като в тази група неговите средни стойности са над 0,85 mm. ИМК е със сигнификантно по-големи стойности и при пациенти, прекарвали миокарден инфаркт (G. Burke и сътр., 1995). Още по-високи средни стойности се установяват при комбиниране на коронарна артериална патология с аортна стеноза (A. Kablak-Ziembicka и сътр., 2005). Няколко проспективни проучвания доказват, че нарастването на ИМК е свързано с увеличен риск от възникване на миокарден инфаркт (M. Bots и сътр., 1997, L. Chambless и сътр., 1997, C. Held и сътр., 2001, H. Hodis и сътр., 1998, A. Iglesias del Sol и сътр., 2002, D. O'Leary и сътр., 1999, J. Salonen и сътр., 1991, J. Salonen и сътр., 1993). Така например D. O'Leary и сътр. (D. O'Leary, 1999) установяват позитивна връзка между дебелината на ИМК и появата на нов миокарден инфаркт или мозъчен инсулт при пациенти на възраст над 65 години, които не са прекарвали сърдечносъдови заболявания. J. Salonen и сътр. (J. Salonen, 1991, J. Salonen, 1993) изследвайки 1257 пациенти, доказват, че нарастването на ИМК на ОСА с 0,1 mm води до 5,6% увеличение на риска от миокарден инфаркт. Други автори (C. Held и сътр., 2001) установяват, че при болните със стабилна стенокардия, при които се наблюдава увеличение на интима-медия комплекса, съществува по-голям риск не само от миокарден инфаркт, но и от сърдечносъдова смърт.

С увеличаване на ИМК нараства и рискът от мозъчен инсулт (M. Bots и сътр., 1997, G. Burke и сътр., 1995, L. Chambless и сътр., 1997, L. Curni и сътр., 2002, D. O'Leary и сътр., 1999, P. J. Touboul и сътр., 2000, Ю. Петрова, 2009), особено от нелакунарен тип (P. Allan и сътр., 1997). Нарастването на ИМК корелира и с наличието на клинично-значима атеросклероза на периферните артерии (P. Allan и сътр., 1997, C. Vonithon-Kopp и сътр., 1991, G. Burke и сътр., 1995, Л. Владимирова – Китова и сътр., 2011, Ю. Петрова, 2009), като е открита сигнификантна обратна връзка между дебелината на ИМК и стойностите на индекса глезен - ръка. Пациентите с периферни артериални заболявания, които имат индекс глезен - ръка под 0,9 показват сигнификантно по-високи стойности на ИМК, в сравнение с тези без периферни заболявания и съответно - глезен-ръка индекс над 0,9.

Фактът, че увеличението на ИМК и развитието на атеросклеротични плаки се свързват с общи рискови фактори - артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, е в подкрепа на тезата, че те поне частично са

израз на сходен патофизиологичен процес и най-вероятно увеличаването на ИМК е негова ранна проява. При широко проучване на връзката между ИМК и други фактори се оказва, че някои от тях се свързват само със задебеляване на ИМК, а други - само с образуване на атеросклеротични плаки. Така например наличието на фамилна анамнеза за преждевременна смърт от сърдечносъдови заболявания няма връзка с увеличението на ИМК, но корелира с наличието на каротидни плаки (M. Zureik и сътр., 1999). Авторите правят заключение, че най-вероятно някои наследствени фактори могат да бъдат свързани само с плаковото формиране, но не и със задебеляването на ИМК.

Установено е, че възрастта и полът са основните определящи фактори за интималното задебеляване. При мъжете от всички възрастови групи се откриват по-високи стойности на ИМК, в сравнение с тези при жените, независимо в кой артериален сегмент се измерва (P. Allan и сътр., 1997, D. Baladassarre и сътр., 2000). Освен това, с напредване на възрастта стойностите на ИМК се увеличават (P. Allan и сътр., 1997, D. Baladassarre и сътр., 2000). A. Schmidt-Trucksass и сътр. съобщават за 40,4% разлика между дебелината на ИМК при 20-годишни (0,52 mm) и 60-годишни (0,73 mm) (A. Schmidt-Trucksass, 1999). Според G. Howard и сътр. (G. Howard, 1999) дебелината на ИМК при 60-годишни е около 0,73 mm, а според J. Persson и сътр. (J. Persson, 1994) тя е 0,73+0,13 mm. Този факт може да се обясни с комбинираното влияние на различни цереброваскуларни рискови фактори след тази гранична възраст и е индиректно доказателство, че нарастването на ИМК не е само възрастово обусловен процес. По аутопсионни данни средното аортно интимално задебеляване също се увеличава с възрастта, особено в шестото десетилетие, когато започват да се появяват и по-значими лезии като преатероматоза и атероматоза (S. Nomma и сътр., 1997). В много проучвания се установява нелинейно нарастване на ИМК с увеличаване на възрастта (P. Allan и сътр., 1997, D. O'Leary и сътр., 1992, R. Salonen и сътр., 1990). Част от тях обаче включват и стойности на ИМК, измерени в участъци с атеросклеротични плаки. Когато обаче се направи корелация между дебелината на ИМК и възрастта в контингент само от здрави пациенти, без атеросклеротични плаки и без рискови фактори, се установява линейно нарастване на ИМК с напредване на възрастта (H. Tanaka и сътр., 2001). S. Nomma и сътр. считат линейното нарастване на

ИМК с възрастта за физиологичен процес (S. Nomma, 2001). Увеличаването на ИМК с напредване на възрастта при пациенти без рискови за МСБ фактори и без клинични данни за атеросклероза обаче не изключва възможността за съществуването на субклинична атеросклероза. Поради наблюдаваното възрастово влияние, за да се направят по-точни изводи за връзката с атеросклеротичния процес и за влиянието на други фактори, някои автори препоръчват възрастово адаптиране на стойностите на ИМК.

P. Jerrard-Dunne и сътр. констатират връзка между задебеляването на ИМК и фамилната обремененост по отношение на мозъчни инсулти, като поставят въпроса за генетична предиспозиция на този процес (P. Jerrard-Dunne, 2003). При изследване на степента, в която вариациите в ИМК, измерен в ОСА или ВСА, са под генетичен контрол, се установява висока унаследяемост, като гените отговарят за 66% от общите вариации в дебелината на ИМК, измерена в ОСА, докато пропорцията за ИМК фенотипни вариации на ВСА е 74,9%.

Връзката между стойностите на артериалното налягане и стойностите на ИМК е изследвана от много автори, като всички проучвания потвърждават, че стойностите на ИМК са сигнификантно по-високи при пациентите с артериална хипертония (C. Bonithon-Kopp и сътр., 1993, C. Bonithon-Kopp и сътр., 1991, C. Bonithon-Kopp и сътр., 1996, D. O'Leary и сътр., 1999, S. Rosfors и сътр., 1998, R. Salonen и сътр., 1991, H. Tanaka и сътр., 2001, O. Tell и сътр., 1989, A. Ulgen и сътр., 2003). Според тях средната разлика в дебелината на ИМК между хипертоници и здрави е от 0,06 до 0,25 mm. От всички рискови фактори за МСБ, артериалната хипертония оказва най-силно влияние върху стойностите на ИМК. Систоличните стойности на кръвното налягане са най-мощният рисков фактор за артериалното задебеляване (C. Bonithon-Kopp и сътр., 1993, C. Bonithon-Kopp и сътр., 1991, R. Salonen и сътр., 1991, O. Tell и сътр., 1989). Резултатите, касаещи диастоличното налягане, са по-несигурни, тъй като данните са противоречиви.

Две случай-контрола проучвания: A. Poli и сътр. (A. Poli, 1988) и G. Wendelhag и сътр. (G. Wendelhag, 1992), съобщават за 0,13 mm разлика между ИМК при здрави пациенти и при такива с хиперхолестеролемия. Повечето проучвания потвърждават наличието на връзка между дебелината на ИМК и тоталния холестерол, като се приема, че хиперхолестеролемията има по-важна

роля за стойностите на ИМК, отколкото хипертриглицеридемията (M. Maguag и сътр., 2004, A. Ulgen и сътр., 2003). Доказва се, че нивото на LDL холестерола има силно предиктивно значение за прогресия на ИМК при мъжете (R. Salonen и сътр., 1990). IPC (Investigations Pre-Cliniques de Paris) проучването пък показва, че ниското ниво на ХОЛ-ЛНП е свързано с двегодишна регресия на ИМК при жени (C. Bonithon-Kopp и сътр., 1993). Счита се, че оксидативната модификация на ХОЛ-ЛНП играе важна роля за възникването и развитието на атеросклерозата поради неговия увеличен прием от макрофагите, водещ до формиране на мастни клетки. В проучването KIHDS (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study) J. Salonen и сътр. установяват, че титърът на антителата срещу оксидирания ХОЛ-ЛНП е независим предиктор за прогресията на ИМК в рамките на две години) (J. Salonen, 1993). Данните за връзката между дебелината на ИМК и триглицеридите имат противоречив характер (M. Maguag и сътр., 2003).

Всички проучвания доказват връзка на захарния диабет с увеличаването на ИМК (R. Salonen и сътр., 1991, M. Malinow и сътр., 1993, C. Bonithon-Kopp и сътр., 1996, D. O'Leary и сътр., 1999, A. Ulgen и сътр., 2003). Средната разлика в дебелината на ИМК между диабетици и здрави е от 0,05 mm до 0,08 mm. Продължителността на заболяването също е сигнификантно свързана с дебелината на ИМК.

При пушачите се откриват сигнификантно по-високи стойности на ИМК, в сравнение с непушачите (D. O'Leary и сътр. 1999). От значение са интензивността и продължителността на тютюнопушенето, които се отразяват не само върху стойностите на ИМК, но и върху степента на неговата прогресия. Такава връзка с продължителността на тютюнопушенето и с броя на изпушените цигари се установява напр. от P. Poredos и сътр., 1996. Установено е увеличение на ИМК и сред пасивните пушачи.

Само няколко проучвания докладват за положителна връзка между наднорменото тегло и дебелината на ИМК (A. Folsom и сътр., 1994, D. Lawlor и сътр., 2004, D. O'Leary и сътр., 1999). S. Juo и сътр. установяват наличие на значима генетична корелация между ИМК и body mass index (S. Juo, 2004). По тези причини те предполагат, че затлъстяването и увеличаването на ИМК са обусловени от общи генетични фактори. Няколко проучвания убедително

показват, че увеличаването на ИМК е независим предиктор на сърдечносъдови и мозъчносъдови заболявания (исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, ИМИ).

Директната връзка между дебелината на ИМК и наличието на атеросклеротични плаки в каротидните артерии, както и с тяхната големина, е изследвана в малко проучвания. Данните показват че средната дебелина на ИМК при пациентите с атеросклеротични плаки в общите сънни артерии е сигнификантно по-голяма, отколкото при здрави (S. Homma и сътр., 2001, D. O'Leary и сътр., 1999, S. Rosfors и сътр., 1998). Разликата в дебелината на ИМК при болни с и без каротидна патология е 0,17 mm. Освен това, налице е линейна зависимост между големината на атеросклеротичните плаки и ИМК и при двата пола (D. O'Leary и сътр., 1999). Съществено значение има проучването на M. Zureik и сътр., което изследва предиктивната стойност на големината на ИМК за възникване на атеросклеротични плаки в екстракраниалните каротидни артерии за четиригодишен период от време при 1010 пациенти (M. Zureik, 2000). Авторите доказват положителна зависимост, което е в подкрепа на становището, че ИМК се увеличава в ранната фаза на атеросклеротичния процес и предшества образуването на плаки.

Връзката между степента на каротидната атеросклероза и стойностите на ИМК може да се проследи по различни начини. C. Vonithon-Kopp и сътр. (C. Vonithon-Kopp, 1996) например изследват не само зависимостта между дебелината на ИМК и дебелината на каротидните атеросклеротични плаки, но и тази между ИМК и техния брой. Корелация с процента на стенозата обаче е направена в малък брой проучвания. S. Homma и сътр. проверяват единствено дали пациентите с каротидни стенози имат по-голям ИМК от тези без каротидни стенози (S. Homma, 2001). Връзката между плаковата ехогенност и дебелината на ИМК е обект на интерес в малко други проучвания. S. Homma и сътр. (S. Homma, 2001) не установяват сигнификантна зависимост, но въпреки това, при пациентите с хетерогенни плаки в изследвания от тях контингент, са установени по-високи стойности на ИМК.

Базирайки се на натрупаната в продължение на много години научна информация, по-голяма част от авторите подкрепят становището, че увеличаването на ИМК е белег за ранна атеросклероза, за степента на нейното

развитие и прогресия, тъй като е видна връзката между неговото нарастване и цереброваскуларните рискови фактори, както и друга локализация на атеросклеротичния процес. Обикновено атеросклеротичният процес се проявява клинично в своята по-късна фаза. Всъщност промените в артериалната стена се развиват през дълъг субклиничен етап и се характеризират с функционални нарушения и постепенно увеличаване на ИМК.

Въпреки натрупаните доказателства за връзката между задебеляването на ИМК и рисковите за МСБ фактори, както и за асоциацията между този процес и различни съдови заболявания, продължава дискусиата върху въпроса, дали ИМК се увеличава в резултат само на атеросклеротични промени или процесът има друга генеза. Изказва се твърдение, че задебеляването на ИМК е резултат от хипертрофичния отговор на артериалните имтимални и медийни клетки към липидната инфилтрация (J. D. Spence и сътр., 2002, K. S. Cheng и сътр., 2002) или към действието на хипертонията (A. Zanchetti и сътр., 1991, G. S. Berenson и сътр., 2002, K. Fujii и сътр., 2003). Изказани са становища, че увеличаването на ИМК е адаптативен отговор на съдовата стена към промените в налягането, което интравазалният кръвен обем упражнява върху ендотелната повърхност (S. Ebrahim и сътр., 1999, C. Vonithon-Kopp и сътр., 1996). Така например S. Homma и сътр. стигат до заключение, че увеличението на ИМК е физиологичен, възрастово обусловен процес, различен от формирането на плаки, тъй като в изследвания от тях контингент наличието на плаки и дебелината на ИМК корелират само в седмото и осмото десетилетие, но не и в по-късна възраст (S. Homma, 2001). J. D. Spence и сътр. застъпват тезата, че атеросклеротичните плаки и задебеляването на ИМК са биологично и генетично различни единици, различни фенотипни прояви на атеросклерозата, поради което в клиничните проучвания трябва да бъдат измервани два параметъра, с изключение на случаите, в които се изследват деца и млади хора, при които не се очаква поява на плаки (J. D. Spence, 2004). Задебеляването на ИМК на ОСА първоначално се причинява от хипертрофия на гладките мускулни клетки в медиата, докато атеросклеротичния процес в ранната му фаза е ограничен до промени на ниво интима. Атеросклеротичните плаки нарастват в крайната фаза на атерогенезата в резултат на други процеси, като локална ендотелна

дисфункция, възпаление, оксидация, хиперплазия на гладки мускулни клетки (R. A. Hegele и сътр., 1997). С нарастването на плаките се включват и други компенсаторни механизми за намаляване на хемодинамичните нарушения като напр. артериално разширяване за поддържане на постоянно налягане между кръвта и ендотела (S. Glagov и сътр., 1987). С достигането до високостепенно стенозиране и в късната фаза се развиват процеси на плакова руптура, вътреплакова хеморагия и тромбоза, последвани от съдов инцидент. Плаките нарастват в лонгитудинален план над два пъти по-бързо, отколкото в напречен план към лумена. Според същия автор, задебеляването на ИМК не трябва да се означава с термина „atherosclerosis“, а винаги трябва да се уточнява какъв маркер конкретно се ползва.

Лонгитудинално популационно базирано проучване (M. Herder и сътр., 2012) с ултразвуково проследяване дебелината на ИМК и площта на плаките, в продължение на тринадесет години върху 1307 мъже и 1436 жени, изследва връзката между рисковите фактори и прогресията на двата показателя във времето. Резултатите показват, че различни сърдечносъдови рискови фактори обуславят прогресията на ИМК и на плаките. Поради различията във връзките на задебеляването на ИМК и на плаките с кардиоваскуларните рискови фактори, авторите се присъединяват към споделящите твърдението, че плаките и задебеляването на ИМК представляват различни фенотипни изяви на атеросклерозата (K. Al-Shali и сътр., 2005, Y. Inaba и сътр., 2012, J. D. Spence и сътр., 2012). Освен това, аутопсионни и ултразвукови проучвания демонстрират, че в сравнение с ИМК, плаките по-силно корелират с наличието на атеросклеротични лезии с друга локализация (M. R. Adams и сътр., 1995, G. Pasterkamp и сътр., 1997). Според M. Herder и сътр., размерът на тоталната площ на каротидните плаки дава по-точна информация за степента на атеросклеротичния процес и съответно – за натоваарването с плаки, отколкото дебелината на ИМК (M. Herder, 2012).

Според заключението на допълнения през 2007 година Манхаймски консенсус, на който се обобщава научната информация до момента, стойността на ИМК не се асоциира стриктно с индивидуалния риск от исхемичен инсулт или от миокарден инфаркт, както и от периферни артериални заболявания (P. J. Touboul и сътр., 2007). Приема се становището, че въпреки че дебелината на

ИМК представлява важен маркер за съдов риск, той няма характеристиките на отделен рисков фактор (P. J. Touboul и сътр., 2007). Понастоящем дебелината на каротидния ИМК не е одобрен от FDA (U.S. Food and Drug Administration) като сурогатен краен маркер за съдови инциденти. Умерената, а не сигнификантна корелация между ИМК и Framinghamските рискови фактори, поставя въпроса за по-добър индикатор за съдови инциденти.

Научната дискусия кои параметри (дебелината на ИМК, общата площ на плаките, процента на стенозите, обема на плаките) по-точно и адекватно отразяват атеросклеротичния риск и натоварването с плаки при даден индивид, продължава.

1.2. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ

Артериалната ригидност отразява намалената способност на артериите за разширяване и свиване, в резултат на промените на артериалното налягане. Основните параметри, които характеризират съдовата ригидност са съдовият комплайънс и еластичитетът. Циркулаторният комплайънс (C) е мярка за обемните промени (ΔV), в отговор на промените в артериалното налягане (ΔP ; $C = \Delta V / \Delta P$). В по-ригидните съдове обемната промяна е по-малка и следователно - съдовият комплайънс, към промените на артериалното налягане, е намален. Еластичитетът (D) е комплайънсът, отнесен към определен обем ($D = \Delta V / \Delta P \times V$) и следователно е по-тясно свързан с ригидността на съдовата стена. При намален съдов комплайънс/еластичитет нараства скоростта на пропация на пулсовата вълна през артериалното дърво, в резултат на което се стига до повишаване на централното систолно и пулсово налягане. Повишаването на аортната съдова резистентност, освен че рефлектира основно в повишаване на систолното артериално налягане, води и до увеличаване на общия стрес върху артериалната стена. Златен стандарт за оценка на артериалната ригидност е измерването на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна (pulse wave velocity, PWV) (S. Laurent и сътр., 2006, P. Boutouyrie и сътр., 2010). Този метод е общоприет като най-бърз, сигурен и неинвазивен. Каротидно-феморалната PWV е директно отражение на възприетия пропационен модел на артериалната система.

Нарастването на артериалната ригидност е резултат на сложни структурни и функционални промени в клетъчните елементи и междуклетъчното вещество на съдовата стена, резултат от действието на механични фактори и на циркулиращи биохимични субстанции (M. O'Rourke и сътр., 2007). Артериалната ригидност нараства с възрастта, като някои автори считат, че е налице линейна връзка между артериална ригидност и възрастта (A. P. Avolio и сътр., 1983) а според други, съдовата ригидност нараства по-значимо между 50 и 60 години (C. M. McEniery и сътр., 2005). Възрастовото увеличаване на PWV открито и в популация, слабо засегната от атеросклероза, показва, че дегенерацията на медията е от важно значение за нарастване на артериалната ригидност. Артериалната ригидност отразява кумулативния ефект на всички идентифицирани и неидентифицирани рискови фактори

върху съдовата стена с увеличаване на възрастта. Множество проучвания изследват връзката на повишената артериална ригидност с различни физиологични и патофизиологични състояния. Освен главния фактор – възрастта (С. М. McEniery и сътр., 2005), те включват сърдечно-съдовите рискови фактори: затлъстяване, метаболитен синдром (I. Ferreira и сътр., 2005), нарушен глюкозен толеранс (M. Schram и сътр., 2004), захарен диабет тип 1 и 2 (M. Schram и сътр., 2004, M. Schram и сътр., 2005), хиперхолестеролемия (G. Backer и сътр., 2003, I. Wilkinson и сътр., 2002), тютюнопушене (M. J. Kool и сътр., 1993), установена коронарна болест (P. Boutouyrie и сътр., 2002) и др. Голяма част от проучванията показват, че класическите кардиоваскуларни рискови фактори: артериалната хипертония (M. Safar и сътр., 2000), хиперлипидемията (I. Wilkinson и сътр., 2002), захарният диабет (M. Schram и сътр., 2003), затлъстяването (M. Safar и сътр., 2006) и тютюнопушенето (A. Mahmud и сътр., 2003) оказват влияние за повишаване на артериалната ригидност, като ускоряват този процес.

Според друг систематичен анализ на публикациите, изследващи независимите детерминанти на артериалната ригидност, само възрастта и артериалното налягане са свързани с процеса на нейното нарастване, а е налице слаба корелация между PWV и другите кардиоваскуларни рискови фактори (M. Sesselja и сътр., 2009). Това се подкрепя и от резултатите на едно проспективно проучване (A. Venetos и сътр., 2002).

Доказано е, че метаболитният синдром е независим детерминант на артериалната ригидност, което се обяснява с вероятното натрупване на множествени сърдечно-съдови рискови фактори (H. Спасова и сътр., 2010, A. Scuteri и сътр., 2004). Счита се, че повишаването на артериалната ригидност се обуславя от взаимодействието на поне три рискови фактора, което показва, че компонентите на метаболитния синдром действат синергично по отношение на артериалната ригидност.

Нарастването на артериалната ригидност има независимо прогностично значение за сърдечно-съдовата смърт, причинена от всякакви фактори, за фатални и нефатални коронарни инциденти и за фатални инсулти при пациенти с неусложнена есенциална хипертония, захарен диабет 2 тип възрастни пациенти, пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, както

и в общата популация (J. Blacher и сътр., 1999, J. A. Chirinos и сътр. , 2005, K. Cruickshank и сътр., 2002, S. Laurent и сътр., 2001, S. Laurent и сътр., 2003, G. London и сътр., 2001, T. Willum- Hansen и сътр., 2006, T. Weber и сътр., 2005). Би могло да се обобщи, че повишената артериална ригидност е показател за повишен сърдечносъдов риск (M. Safar и сътр., 2006). Европейският Guideline за сърдечносъдови заболявания и за тяхната превенция при измерването на каротидно-феморалната PWV като тест за увреда на таргентен орган при пациенти с артериална хипертония (T. Coutinho и сътр., 2011).

Много по-малко проучвания включват пациенти с исхемичен инсулт, като някои от тях показват, че артериалната ригидност е сигнификантно по-висока при пациентите с ИМИ (J. C. Choi и сътр., 2009). При проследяване в продължение на 57 месеца на контингент от 676 пациенти с есенциална хипертония, M. Terai и сътр. намират, че повишаването на PWV е предиктор за миокарден инфаркт и исхемичен инсулт (M. Terai, 2008).

Повишаването на артериалната ригидност се асоциира предимно с наличието на лакунарни мозъчни инфаркти (R. Hatanaka и сътр., 2001, M. Matsumoto и сътр., 2007). Освен това, повишаването на артериалната ригидност се асоциира и с по-голям обем на исхемичните лезии в бялото мозъчно вещество (M. F. Poels и сътр., 2012). N. Ochi и сътр. (N. Ochi и сътр., 2009) демонстрират асоциация между повишаването на PWV и наличието на асимптомни микрокръвоизливи с различна интракраниална локализация.

В процеса на развитие на атеросклерозата ригидността на големите артерии се увеличава и се счита, че тя е важен маркер за степента на засягане на аортата от този процес (K. D. Hopkins и сътр., 1994).

Изследвайки въпроса за връзката между артериална ригидност и атеросклероза, много автори използват сурогатния маркер ИМК, като корелират стойностите на артериалната ригидност с дебелината на ИМК. Асоциацията между дебелината на ИМК и степента на артериална ригидност обаче остава все още неясна. Няколко проучвания показват, че дебелината на ИМК и стойностите на PWV корелират, докато други не доказват такава връзка. M. Zureik и сътр. (M. Zureik, 2002) не откриват асоциация между PWV и ИМК при 564 пациенти, след корекция по отношение на влиянието на възрастта и на

кръвното налягане. Подобно на тях, резултатите на Northern Manhattan Family Study, включващо 693 субекти на средна възраст 49 години, показват, че липсва сигнификантна асоциация между дебелината на ИМК и степента на съдов еластичитет (S. H. Juo и сътр., 2002). Според друга хипотеза, увеличаването на ИМК е адаптативен отговор за нормализиране на циркуферентния съдов стрес, причинен от повишаване на кръвното налягане (M. E. Safar и сътр., 2000). За изследване на тази хипотеза е направено сравнение между пациенти на средна възраст с есенциална артериална хипертония и здрави пациенти на същата възраст, като е установено, че първата група болни имат увеличен радиален ИМК, в сравнение със здравите контроли, но циркуферентният стрес не се различава сигнификантно (S. Laurent и сътр., 1994). Освен това, еластичният модул на Young е сравним в двете групи, което показва, че хипертрофията не допринася реално за артериалната ригидност в периферните артерии (M. E. Safar и сътр., 2000, S. Laurent и сътр., 1994). В подкрепа на това, брахиалните промени в PWV с нарастване на възрастта са значимо по-малки, в сравнение със сигнификантното увеличаване на артериалното налягане (G. F. Mitchell и сътр., 2008). Лечението на артериалното налягане с антихипертензивни средства води до намаляване на ИМК, независимо от промените в еластичния модул на Young (B. Ariff и сътр., 2007). Друга обединяваща хипотеза е, че увеличаването на ИМК представлява адаптативен отговор за поддържане на циркуферентния стрес на определено ниво, след което обаче то корелира с развитието на атеросклеротичния процес (M. L. Vots и сътр., 1997).

Проучванията, които изследват асоциацията между артериалната ригидност и наличието на атеросклеротични плаки, също показват различни резултати. Една от вероятните причини за това е хетерогенността на плаковия състав. Връзката между плаковата структура и артериалната ригидност също не е добре проучена. D. J. Farrar и сътр. доказват, че артериалната ригидност може да се използва като предиктор на степента на дифузия асимптоматичен атеросклеротичен процес в животински модел (D. J. Farrar, 1991). Популационно базираното Ротердамско проучване (N. M. van Popele и сътр., 2001), което включва над 3000 пациенти на възраст между 60 и 101 години, си поставя за цел да изследва връзката между артериалната ригидност

и няколко индикатора на атеросклерозата: дебелината на каротидния ИМК, наличието на плаки в каротидните артерии, в аортата и наличие на периферни артериални заболявания. Данните показват, че е налице позитивна връзка между стойностите на ИМК и наличието на плаки в каротидните артерии и в аортата. Пациентите с периферна артериална недостатъчност имат сигнификантно повишена аортна ригидност, в сравнение с тези без такава патология. Резултатите от проучването Rotterdam Study (N. M. Van Popele и сътр., 2001) показват, че артериалната ригидност се асоциира с наличие на атеросклеротични промени в различни артериални басейни на съдовата система (включително в каротидните артерии). Не е изследвана обаче зависимостта между артериалната ригидност и степента на атеросклеротичните промени в каротидните артерии.

Количествената оценка на атеросклеротичните промени в каротидните артерии отразява степента на развитие на този процес в тях и се оценява в клиничната практика чрез неинвазивно изследване на промените в артериалната стена (дебелината на каротидния интима-медия комплекс, големината и броя на каротидните плаки и процента на каротидни стенози).

В заключение, артериалната ригидност се увеличава с нарастване на възрастта и на артериалното налягане. Данните за влиянието на другите рискови фактори за нейната прогресия са противоречиви и несигурни. Вероятно значение има натрупването на множествени рискови фактори, както и продължителността на тяхното действие, което следва да се изясни в нови проучвания. Повечето събрани данни показват корелация между артериалната ригидност и наличието на атеросклеротичните плаки с различна локализация. Зависимостта между степента на артериалната ригидност и наличието и големината на атеросклеротичните плаки с каротидна локализация, не е достатъчно изследвана.

1.3. ПЛАКОВА СТРУКТУРА – УЛТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА И ЕМБОЛИГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ

Основната хистологична характеристика на нововъзникналите атеросклеротични плаки са субендотелните макрофаги, богати на холестерол, като тези с по-голяма давност се характеризират с акумулация на гладки мускулни клетки, некротични фрагменти и с богато липидно съдържимо. Липидното некротично ядро е покрито от фиброзен слой от гладки мускулни клетки и екстрацелуларен матрикс. С напредване на процеса в плаката се натрупват калциеви отлагания, развиват се улцерации по повърхността и вътреплакови кръвоизливи, за които се счита, че са резултат от руптурата на малки съдове, прорастващи в плаката от артериалната медия (H. S. Bassiouny и сътр., 1997, S. Kiechl и сътр., 1999). Концепцията за “нестабилната атеросклеротична плака”, е разработена първоначално за коронарните плаки (M. Naghavi и сътр., 2003), но впоследствие се прилага и за каротидните плаки. Според нея нестабилните плаки се характеризират с голямо некротично ядро, покрито от тънък или нарушен фиброзен слой, имат висок риск от руптуриране, което от своя страна води до последваща емболизация или тромбозиране на съда.

Известно е, че основният механизъм на възникване на ИМИ при пациенти с високостепенна обструктивна атеросклеротична патология на ВСА е артерио-артериален емболизъм от руптурирала плака. Хистологични проучвания направени *post mortem*, както и след каротидна ендартеректомия показват, че плаковата нестабилност е свързана с големината на атероматозното ядро, с дебелината на фибрознния слой и с възпалителните процеси в него. Нестабилните плаки обикновено имат тънък фиброзен слой и некротично ядро, което е разположено близо до повърхността. Позицията на ядрото и локалното изтъняване на фиброзната шапка са предиспозиция към руптура, която от своя страна се последва от формиране на тромби по повърхността на тромбогенния атером (H. S. Bassiouny и сътр., 1997). Анализът на резултатите от мултицентровите проучвания върху ефективността на каротидната ендартеректомия при каротидни стенози показва, че голяма част от медикаментозно лекуваните пациенти с високостепенни стенози остават с асимптомни стенози през периода на проследяване, докато част от пациентите

с умерени стенози на ВСА, развиват исхемични мозъчносъдови инциденти (А. R. Naylor и сътр., 2003). Самостоятелно процентът на стенозата не е достатъчно точен маркер за риска от ИМИ.

Дуплекс скенирането на каротидните артерии дава възможност за изследване на плаковата структура. Проведени са множество проучвания, в които се корелира ултразвуковата оценка на плаковата морфология с хистологичната находка. Повечето от тях доказват, че анехогенните плаки са съставени предимно от некротични или хеморагични лезии, а ехогенните плаки са израз предимно на фиброзна тъкан. Ехогенността се увеличава с увеличаване количеството на колагена. Хетерогенните плаки се свързват с хеморагични компоненти и липидни некрози, както и с наличие на малки калцификации.

Класифицирането на плаките на базата на визуалния анализ при дуплекс скенирането се осъществява на базата на оценката на три основни параметъра: плакова ехогенност, текстура и повърхност. Съществуват няколко класификации на плаковата ехогенност. Първоначално L. M. Reilly и сътр. въвеждат разделяне на плаките на хомогенни и хетерогенни (L. M. Reilly, 1997). J. M. Johnson и сътр. въвеждат три различни критерия, отнасящи се за плаковия състав, разделяйки плаките на калцирала, плътни (по-малко хиперехогенни от калциралите) и меки плаки (изоехогенни с кръвта) (J. M. Johnson, 1985). A. C. Gray-Weale и сътр. описват четири вида плаки: тип 1 (анехогенни с ехогенна шапка), тип 2 (предимно анехогенни, но с ехогенни зони под 25% от плаката), тип 3 (предимно хиперехогенни, но с анехогенни зони под 25% от плаката) и тип 4 (ехогенни и хомогенни плаки) (A. C. Gray-Weale, 1988). Впоследствие B. Widder и сътр. използват обратна класификация, в която анехогенните плаки са определени като четвърти тип, а ехогенните като първи тип (B. Widder, 1990). През 1993 год. G. Geroulakos и сътр. (G. Geroulakos, 1993) въвеждат модифицирана версия на класификацията на Gray-Weale, която включва пета категория – на неподлежащи на класификация плаки, която включва калциралите плаки със зони на акустична сянка, които възпрепятстват визуализацията на артериалния лумен и на артериалната стена. Според последвалия международен консенсус (J. M. De Bray и сътр., 1996) върху плаковото характеризирание посредством ултразвукови методи, ехогенността

трябва да се стандартизира по отношение на следните три структури: кръвта – за анехогенните плаки, *m. sternocleidomastoideus* – за изоехогенните и *procesus transversus* на цервикалните прешлени – за хиперехогенните. Други автори предлагат като референт на ехогенността използване на медия-адвентиция повърхностите (O. Joakimsen и сътр., 1997).

Плаковата текстура се определя като хомогенна и хетерогенна в зависимост от разпределението на нивата на сивата скала в плаката (т.нар. пространствени вариации на сивите тонове). Хомогенни са плаките с еднаква ехогенност, които обикновено имат гладка повърхност, а хетерогенни – тези с различна консистенция, т.е. плаки които имат и хипоехогенни и хиперехогенни зони и чиято повърхност може да бъде както гладка, така и неравномерна (L. M. Reilly и сътр., 1997).

Плаковата повърхност се определя като гладка, неравномерна (с вариации между 0.4 и 2 mm на контура на плаката) и с улцерации. Последните се определят като прекъсване на повърхността на плаката, което се визуализира в два различни плана, при изпълнение на следните критерии: размери - над 2 mm в дълбочина и над 2 mm в дължина, с добре определена стена в дъното на улцерацията, с област на обърнат кръвоток (без наличие на aliasing феномен) или със зона на ниски скорости в мястото на улцерацията. Посредством различни невроизобразяващи методи, включително невросонографски, е установено, че улцерациите на каротидните плаки се разполагат обикновено проксимално от мястото на максималното стенозиране (L. Saba и сътр., 2007). Дисталните улцерации са редки. Улцерации се установяват по-често при плаки с богато липидно съдържимо, отколкото при тези с калциево съдържимо (L. Saba и сътр., 2007). Според същите автори, броят на улцерациите се увеличава с нарастване на процента на стенозиране. Всъщност надеждността на диагностиката на плакови улцерации намалява с нарастването на процента на стенозиране (A. Hartmann и сътр., 1999).

Връзката между плаковата морфология и клиничната симптоматика не е напълно проучена. G. Geroulakos и сътр. установяват, че мозъчните инфаркти са по-чести при пациентите, които имат плаки с липидно ядро (G. Geroulakos, 1993). Калциралите атеросклеротични плаки са по-стабилни и по-малко симптоматични, отколкото некалциралите (M. Fisher и сътр., 2005). Калциевите

отлагания допринасят за стабилизиране на плаката, протектирайки биомеханичния стрес и последващите усложнения на плаката, като например улцерирание.

Първото проспективно проучване върху естествения ход на асимптоматичните каротидни плаки и връзката им с последващи исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение е проведено от J. M. Johnson и сътр. (J. M. Johnson, 1985). Това е и първото проучване, което прави връзка между ултразвуковата характеристика на плаката и риска от ИМИ. Авторите установяват, че в края на третата година честотата на преходните нарушения и на ИМИ е двукратно по-висока при пациентите с високостепенни каротидни стенози, образувани от меки плаки, в сравнение с тези с високостепенни стенози, образувани от хиперехогенни плаки. Подобно на тях, M. Langsfeld и сътр. (M. Langsfeld, 1989), които проследяват 419 пациенти с асимптоматични плаки в продължение на 15–22 месеца, наблюдават, че рискът от ИМИ е по-висок при пациентите с анехогенни плаки, в сравнение с тези с хиперехогенни плаки. В друго проучване O'Holleran и сътр. проследяват 293 пациенти в продължение на 46 месеца и показват, че всички пациенти с високостепенни стенози, формирани от меки плаки, развиват съдови инциденти, докато от пациентите с хиперехогенни плаки само 60% получават ТИА или ИМИ (O'Holleran, 1987). Подобни резултати са докладвани и от други проучвания. W. Bock и сътр. откриват сигнификантна разлика в честотата на мозъчносъдовите инциденти при пациенти с хипо-и хиперехогенни плаки (W. Bock, 1992). В проучването Tromso (E. B. Mathiesen и сътр., 2001), 223 пациенти с каротидни стенози (от които 123 пациенти с 35%–49% и 100 пациенти с 50%–99% стенози), както и контролна група от 215 пациенти на средна възраст, са проследени за период от три години. Авторите си поставят за цел да определят дали плаковата морфология се асоциира с повишен риск от мозъчносъдови инциденти. Плаките са характеризирани според тяхната ехогенност и са оценени като хипоехогенни, предимно хипоехогенни, хиперехогенни и предимно хиперехогенни. Резултатите показват, че пациентите с хипоехогенни плаки имат повишен риск от ИМИ, независимо от другите детерминанти (други рискови фактори, степен на стенозата), и съответно - че ултразвуковата оценка на плаковата морфология може да бъде използвана за оценка на риска от

последващ мозъчносъдов исхемичен инцидент. По време на проучването обаче са регистрирани много исхемични инциденти в други съдови басейни, което дава основание на авторите да направят заключението, че ниската плакова плътност е по-скоро маркер на повишен риск от ИМИ, а не е непосредствена причина за ИМИ.

При проследяване на групи пациенти с асимптоматични и симптоматични стенози, A. V. Sterpetti и съавт. регистрират нова неврологична симптоматика в 27% от болните с хетерогенни плаки и само в 4% от тези с хомогенни плаки (A. V. Sterpetti, 1988). A. F. AbuRahma и сътр. също съобщават при двугодишно проследяване на 382 асимптоматични пациенти с каротидни стенози, че хетерогенните каротидни плаки се асоциират сигнификантно с увеличен риск от ИМИ и ТИА в сравнение с хомогенните плаки (A. F. AbuRahma, 2002). Авторите дори предлагат обмисляне на каротидна ендартеректомия при асимптоматични пациенти с 60%–69% асимптоматични стенози с хетерогенна структура на плаките. С. М. O'Farrell и сътр. също наблюдават, че хетерогенната структура и неравномерната повърхност се асоциира с риск от развитие на нов ИМИ (С. М. O'Farrell, 1993). Счита се, че характеристиката на плаковата повърхност също е от значение за риска от ИМИ, тъй като в зоните на плакови улцерации тромбогенните компоненти на плаката (некротичното ядро), предразполагат до развитие на пристенни тромби и последваща емболизация.

Хистологичните изследвания при пациенти с коронарна патология показват, че визуализиращите се посредством В-mode хипоехогенни плаки са по-раними, с по-висок риск от руптура на плаковата повърхност, което от своя страна води до пристенно тромбообразуване. Счита се, че хипоехогенните участъци в атеросклеротичната плака съответстват на зони с богато липидно съдържание, на вътреплакови хеморагии (които се визуализират като анехогенни), на тромботичен материал. Най-често ниската ехогенност обаче е резултат от липидната акумулация, тъй като плаковите хеморагии съставляват само 1-2% от общия обем на плаката (W. Bock и сътр., 1992). В предходни проспективни проучвания е установено, че пациентите с хипоехогенни плаки имат по-висок риск от развитие на ИМИ (L. W. O'Holleran и сътр., 1987, A. V. Sterpetti и сътр., 1988, M. Langsfeld и сътр., 1989, R.W. Bock и сътр., 1993, J. F. Polak и сътр., 1998), като тяхното наличие се счита дори за независим фактор

за неговото възникване при пациенти над 65 години (J. F. Polak, 1998). При пациентите с хипоехогенни плаки се установява по-висока честота на асимптомни мозъчни инфаркти и по-голяма честота на коронарни инциденти.

Европейската група за изследване на каротидните плаки (European Carotid Plaque Study Group, 1995) докладва, че пациентите със скоро прекаран ИМИ имат предимно хипоехогенни каротидни атеросклеротични плаки. Тези наблюдения доказват, че каротидните плаки не са статични, а динамични лезии, които променят състава си с времето.

Въпреки възприетото схващане за нестабилността на този вид плаки и тяхното предразположение към руптура, разязвяване, емболизъм и тромбообразуване, което би довело до исхемични мозъчносъдови инциденти, директна причинно-следствена връзка с ИМИ не е доказана.

С разработването на ултразвуковия метод за детекция на мозъчен микроемболизъм, се появи нов мощен диагностичен способ за директно изследване на връзката между плаковата морфология, оценена посредством В-mode (плакова ехогенност, текстура, повърхност), или директен хистологичен анализ на плаката, отделена при каротидна ендартеректомия и генерирането на микроемболи. Всъщност проведени са единични малки ултразвукови проучвания, които имат за цел да отговорят на този въпрос, но резултатите от тях са противоречиви. J. L. Stork и сътр. при директно макроскопско изследване на плаките, отделени при каротидна ендартеректомия и корелиране с регистрацията на МЕС преди операцията, не откриват връзка с плаковата структура (улцерации, пристенни тромби, плакови хеморагии) (J. L. Stork, 2002). Авторите изказват хипотезата, че субстратът на МЕС са малки тромбоцитни агрегати, които не са визуализирани. Те обаче не изключват наличието на кардиоемболизъм в изследваната от тях група, освен това съдовите хирурзи са били информирани за клиничната симптоматика и за степента на каротидното стенозиране. Обратно на тях, M. Sitzer и сътр. в хистологичен анализ на плаки, генерирани МЕС и отделени при каротидна ендартеректомия, доказват, че появата на МЕС е в сигнификантна зависимост от наличието на плакови улцерации и луменни тромби (M. Sitzer, 1995). Те не установяват връзка между регистрацията на МЕС, плакови фисури и плакови кръвоизливи, което се потвърждава и от други проучвания, изследвали същия въпрос. Ултразвукова

характеристика на плаковата морфология е направена в малко изследвания, касаещи детекция на МЕС при пациенти с ИМИ. S. Ries и сътр. в малко проучване съобщават за асоциация между МЕС и плаки с хетерогенна ехогенност и неравномерна плакова повърхност (S. Ries, 1995).

В заключение, проучванията, визиращи ултразвуковата характеристика на плаката и нейния емболигенен потенциал са от значение за по-нататъшното прецизиране и определяне на риска от ИМИ при пациентите с каротидна атеросклероза и каротидни стенози, както и за преценка на необходимостта от реваascularизация.

1. 4. ДЕТЕРМИНАНТИ НА УЛТРАЗВУКОВАТА ПЛАКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА

Степента на каротидната атеросклероза не е единственият фактор, определящ риска от ИМИ. Оформената атросклеротична плака е покрита с фиброзен слой, който изолира тромбогенното липидно ядро от кръвотока, като неговата руптура е крайното събитие, водещо до интраваскуларна тромбоза и мозъчен емболизъм. Ето защо, от основно значение за превенцията на последващо исхемично нарушение на мозъчното кръвообращение, е стабилизацията на плаката. Както размерите, така и ехогенността на каротидните плаки са предиктори не само на ИМИ, но и на други исхемични клинични прояви като остър коронарен синдром, включително и миокарден инфаркт (J. F. Polak и сътр., 1989, O. Honda и сътр., 2004, M. Gronholdt и сътр., 2001, Y. Seo и сътр., 2006).

Няколко проучвания показват, че хипоехогенни плаки могат да се открият едновременно в различни артериални басейни (P. M. Rothwell и сътр., 2000, A. Vink и сътр., 2001, A. Lombardo и сътр., 2004). Хипоехогенни каротидни плаки се установяват по-често в случаите с комбинирана коронарна и периферна артериална патология, отколкото само в тези с коронарна патология (G. Brevetti и сътр., 2009). G. Sirico и сътр. демонстрират, че пациентите с периферни артериални заболявания, които имат хипоехогенни феморални плаки, показват три пъти по-висок риск за наличие на хипоехогенни каротидни плаки, отколкото тези, при които се откриват хиперехогенни феморални плаки (G. Sirico, 2009). Тази хипотеза обяснява наблюдението, че каротидните и феморалните хипоехогенни плаки се асоциират с повишен риск от съдови инциденти в други територии, за разлика от хиперехогенните артериални лезии (J. J. Cao и сътр., 2007, C. D. Liapis и сътр., 2002).

При проследяване промените в каротидната плаковата ехогенност на 574 пациенти в продължение на шест, респ. - на девет месеца и отчитане възникването на сърдечносъдови инциденти, е установено, че увеличаването на плаковата ехогенност има предиктивно значение по отношение възникването на съдови заболявания (M. Reiter и сътр., 2008).

Докато множество проучвания доказват, че установените сърдечносъдови рискови фактори като възраст, мъжки пол, тютюнопушене,

артериална хипертония, хиперхолестеролемия, захарен диабет, ниско ниво на ХОЛ-ЛВП, се асоциират с размера на каротидните плаки, то детерминантите на плаковата ехогенност са по-малко изследвани (P. Prati и сътр., 1992, M. L. Bots и сътр., 1992, F. Fabris и сътр., 1994, C. Bonithon-Kopp и сътр., 1991, E. B. Mathiesen и сътр., 2001).

G. Ostling и сътр включват в проучване 47 пациенти със захарен диабет тип 2, както и 51 пациенти без такова заболяване, като след ултразвуково изследване при сравнение на двете групи установяват, че хипоехогенните плаки превалят при пациентите със захарен диабет 2 тип, в сравнение с тези без диабет (G. Ostling, 2007). От изследваните други рискови фактори за МСБ, само триглицеридите са сигнификантно свързани с наличието на хипоехогенни плаки, докато артериалната хипертония, полът, възрастта, затлъстяването, тютюнопушенето нямат връзка с ехографския образ на плаката. Авторите считат, че плаките със среден размер при диабетици са по-често хипоехогенни, в сравнение с недиабетиците, и това частично обяснява по-високия риск от мозъчносъдови инциденти. Хипоехогенните плаки са богати на еластин, липиди и инфламаторни клетки, докато ехогенните плаки съдържат повече калций и фиброзна тъкан (I. Goncalves и сътр., 2004, M. L. Gronholdt и сътр., 1999). Хипоехогенните плаки са по-богати на макрофаги (M. Gronholdt и сътр., 2002), с повишена активност на металопротеиназите (M. Turu и сътр., 2006), с по-широко некротично ядро (J. K. Grogan и сътр., 2005), в сравнение с хиперехогенните плаки. A. P. Burke и сътр. намират, че некротичното ядро и зоната на макрофагите са по-големи при диабетици в сравнение с недиабетици (A. P. Burke, 2004). M. L. Gronholdt и сътр. също публикуват подобни резултати за корелация на хипертриглицеридемията с наличието на хипоехогенни плаки (M. L. Gronholdt, 1999). S. C. Kofoed и сътр. установяват такава корелация само при жени (S. C. Kofoed, 2001). За разлика от тях, няколко други проучвания свързват тяхното образуване не с високото ниво на триглицеридите, а с ниското ниво на ХОЛ-ЛВП холестерола (E. B. Mathiesen и сътр., 2001, E. B. Mathiesen и сътр., 2005).

Според V. Sigurdardottir и сътр., при изследване на ехогенността на плаките във феморалните артерии, хипоехогенните плаки са по-често срещани при пациентите с метаболитен синдром, както и при пушачите, при болните с

по-високо ниво на оксидирания ХОЛ-ЛНП, и на високосензитивния С-реактивен протеин (V. Sigurdardottir, 2007). Но след приложение на логистична регресия авторите установяват, че само оксидираният ХОЛ-ЛНП и тютюнопушенето са независимо свързани с образуването на такива плаки. Същият екип, година по-късно отново установява по-висока честота на хипоехогенни плаки при пациенти с увеличено ниво на оксидирания ХОЛ-ЛНП и артериална хипертония. Докато тези с метаболитен синдром имат сигнификантно по-често ехогенни плаки, отколкото пациентите, при които този синдром липсва (V. Sigurdardottir и сътр., 2008). Високото ниво на циркулиращия ХОЛ-ЛНП е предиктор на прогресивна субклинична атеросклероза при здрави мъже на средна възраст (K. Wallenfeldt и сътр., 2004). P. Holvoet и сътр. демонстрират в животински модел, че оксидацията на ХОЛ-ЛНП се осъществява в артериалната стена, а не в кръвта (Holvoet, 1997, P. Holvoet, 1998). Доказано е, че плаковият оксидиран ХОЛ-ЛНП е почти 70 пъти повече от плазмения оксидиран ХОЛ-ЛНП и че високото плазмено ниво на оксидирания ХОЛ-ЛНП, както и неговото високо плаково ниво, корелират с нестабилността и склонността към руптура на атеросклеротичната лезия (K. Nishi и сътр., 2002).

Налице са данни от множество проведени досега проучвания за участието на инфламаторния процес в патогенезата на атеросклеротичния процес и в тромботичните усложнения на плаките. Системният възпалителен процес се асоциира с атеросклерозата и с появата на исхемични сърдечносъдови заболявания, особено при пациенти с диабет (V. Sigurdardottir и сътр., 2004, M. Schillinger и сътр., 2005). Високосензитивният С-реактивен протеин е биомаркер за кардиоваскуларен риск и неговата редукция се асоциира със забавяне прогресията на атеросклерозата в коронарните артерии. Затова няколко колектива изследват връзката между плаковата ехогенност и маркерите на възпалението. A. T. With Noto и сътр. показват, че хипоехогенните плаки се асоциират с по-високо ниво на системно възпаление (A. T. With Noto, 2006). Предполага се, че тази асоциация е по-силна при диабетици. H. Yamagami и сътр. докладват за по-високо ниво на интерлефкин 6, както и на високосензитивния С-реактивен протеин при пациенти с хипоехогенни плаки, което според тях свидетелства за връзка между възпалението и потенциалния риск от плаки (H. Yamagami, 2004). При

хистологично изследване на 106 плаки, отделени при каротидна ендартеректомия и корелиране с плаковата ехогенност, е установено, че пациентите с хипоехогенни плаки притежават по-голямо количество на макрофагите в атеросклеротичните плаки (M. L. Grønholdt и сътр., 2002). Авторите изследват макрофагите, тъй като те са доминиращият клетъчен тип в атеросклеротичния инфламаторен инфилтрат и представляват до 51% от всички клетки в мястото на плаковата руптура. За сравнение – само 6% от клетките съставляват Т-лимфоцити (O. J. De Voer и сътр., 2000, E. Falk и сътр., 1995, V. Fuster и сътр., 1992).

Резултатите на други автори обаче не потвърждават връзката между маркерите на възпалението и ехогенността на каротидните плаки. Така например G. Sirico и сътр. не откриват асоциация между наличието на нископътностни плаки и С-реактивния протеин (G. Sirico, 2009).

Изследвайки влиянието на рисковите фактори върху характеристиките на плаките, G. B. Andersson и сътр. установяват, че рисковите фактори, които обуславят размера и ехогенността на плаките са различни. ХОЛ - ЛВП, body mass индекса и глутатиона влияят върху ехогенността, докато маркерите на възпалението са свързани с размерите на плаките и не с ехогенността (G. B. Andersson, 2000). Глутатионът, като интрацелуларен антиоксидант в тъканите, действа като кофактор на глутатион пероксидазата. Този ензим редуцира H_2O_2 реактивен оксидант, продуциран по време на метаболизма, до оксидиран глутатион и вода. Оксидираният глутатион може да бъде резултат от намалената активност на глутатион пероксидазата, което означава намалена антиоксидантна активност. А това от своя страна обуславя появата на плаки с малка ехогенност.

K. Yamashiro и сътр. изследват влиянието на съчетанието на рискови фактори върху честотата на хипоехогенните плаки при пациенти с ИМИ (K. Yamashiro, 2006). Авторите установяват, че съчетаните рискови фактори (артериална хипертония, захарен диабет и хиперлипидемия) увеличават вероятността от поява на хипоехогенни плаки. Оттам те правят заключение, че такива плаки се установяват сигнификантно по-често при пациентите с атеротромботичен ИМИ, в сравнение с другите видове ИМИ.

Възпалението и апоптозата на съдовите гладки мускулни клетки в артериалната стена представляват процеси в атеросклерозата и дестабилизацията на плаките. Гранзим В (GrB) е ключов медиатор на Т клетъчно - медираната цитотоксичност. При изследване на 57 пациенти с каротидна ендартеректомия, по повод на високостепенни каротидни стенози, е установено, че пациентите с каротидна атеросклероза имат сигнификантно по-високо плазмено ниво на GrB, в сравнение с контролната група от здрави пациенти, като то е също така сигнификантно по-високо при пациентите с хипоехогени плаки (Skjelland, 2007). Авторите не откриват разлика в традиционните рискови фактори, както и в С-реактивния протеин при пациентите с хипоехогенни и ехогенни плаки. Болните с по-високо ниво на циркулиращия GrB имат повече исхемични лезии на МРТ. Повишеното плазмено ниво на GrB в хипоехогенните плаки при пациенти с увеличена честота на мозъчни исхемии показват, че той е маркер за плакова нестабилност.

CD36 е трансмембранен гликопротеин, който се свързва с ангиогенезата, с възпалението, с липидния метаболизъм и с атеросклерозата. Счита се, че CD36 играе ключова роля при инициацията и прогресията на атеросклерозата чрез свързване и интернализиране на модифицирания ХОЛ-ЛНП, като улеснява формирането на липидно натоварени макрофаги. Допуска се, че апоптозата на липидно натоварените макрофаги води до увеличено освобождаване на CD36, като по този и по други механизми той се свързва с плаковата дестабилизация (A. Handberg и сътр., 2008). Изказва се хипотезата, че увеличаването на плазменото ниво на CD36 при пациенти със симптоматични каротидни стенози, е във връзка с острата симптоматика и е временен процес, който частично отразява интензифицираното освобождаване на CD36 по време на плаковата дестабилизация. Пациентите с хипоехогенни каротидни плаки имат по-високо плазмено ниво на разтворимия CD36, в сравнение с тези, при които се откриват ехогенни и хетерогенни плаки (A. Handberg и сътр., 2008).

В заключение, повечето от традиционните рискови фактори за МСБ не корелират с ехогенността на каротидните плаки. Единични проучвания показват преваляване на хипоехогенните плаки при пациенти с диабет,

хипертриглицеридемия или хипохолестеролия ХОЛ-ЛВП. Резултатите от проучванията за връзка между маркерите на възпалението (С-реактивния протеин, интерлефкин 6, броя на левкоцитите, количеството на макрофагите в плаката и др.) и ехогенността на каротидните плаки, са противоречиви. Натрупват се данни за връзка между плаковата структура и маркерите на плаковата дестабилизация (CD36, GrB и др.).

2. СВОБОДЕН ТРОМБ ВЪВ ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ – ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗА, ПОВЕДЕНИЕ

Откриването на тромб във ВСА е рядка патология, която се диагностицира обикновено след настъпване на исхемичен мозъчен инсулт. За първи път свободен тромб във вътрешната СА е описан от Н. Chiari и сътр. през 1905 година, които откриват при аутопсия елонгиран, с дължина 1.5 см, интралуменен тромб като причина за ИМИ (Н. Chiari, 1905). През 1964 година А. J. Gunning и сътр. описват клиничните характеристики на шестнадесет болни с т.нар. от тях “мурални тромбози” (А. J. Gunning, 1964). Авторите изследват хистологичните характеристики на тромбите и съобщават, че консистенцията и съставът им варират, като някои са богати на левкоцити и заключават, че общите черти на интралуменните тромби се изразяват в голямо съотношение фибрин/тромбоцити и липса на изразена атеросклероза. Свободни тромби може да се открият в ОСА, както и в каротидната бифуркацията, но най-често се засяга ВСА.

Известно е, че при пациенти с каротидни стенози са налице условия за образуване на тромби по повърхността на разязвените плаки, в мястото на обструкцията. А. Buchan и сътр. откриват интралуменни тромби в 29 от 2000 (1.45%) ангиограми на пациенти с умерени и високостепенни каротидни стенози (А. Buchan, 1988). Е. Ferrero и сътр. докладват 0.62% честота на свободни тромби във вътрешните сънни артерии на пациенти, изследвани по повод каротидна патология (16 от 2572) (Е. Ferrero, 2011). J. Biller и сътр., базирайки се на ретроспективни ангиографски проучвания, съобщават за интралуменни тромби в 0.4% от 2250 пациенти със симптоми на мозъчна исхемия (9 от 2250) (J. Biller, 1986). Честотата на интралуменните тромби при пациенти без каротидна патология е неизвестна. J. Bösel и сътр. установяват 0,3% (5 от 1500) интралуменни тромби в изследваната от тях серия от случаи с неатеросклеротични тромби при болни с ИМИ (J. Bösel, 2010).

Проучванията, които си поставят за цел да определят честотата на регистриране на интралуменни тромби посредством ЦКДС са изключително малко. При невросонографско изследване на 26 818 болни в продължение на десет години, Н. С. Chua и сътр. откриват такава патология при 25 болни (0,9%)

(H. C. Chua, 2012). Друго ретроспективно проучване демонстрира значително по-малка честота - 0.05%, или 1/2000 (C. Arning и сътр. 1988). F. Ahmad и сътр. съобщават, че свободни тромби се наблюдават повече при мъже, отколкото при жени, и то предимно в по-млада възраст (F. Ahmad, 2007).

Най-честата причина за образуване на тромби в каротидните артерии са разязвените атеросклеротични плаки, характерни за високостепенните каротидни стенози (A. Buchan и сътр., 1988, P. Yarnell и сътр., 1978, L. Carlan и сътр., 1984, M. S. Pessin и сътр., 1986, J. Combe и сътр., 1990). Дегенерираната или руптурирала съдова стена е мястото, където започва тромбообразуването, като впоследствие се стига до постепенно нарастване на тромба и неговото проминиране в лумена. В редки случаи такова усложнение се регистрира и след каротидна ендартеректомия (J. C. Parodi и сътр., 2005). Счита се, че каротидната дисекация също може да инициира тромбообразуването във ВСА, като в част от случаите дори се презюмира наличието на малка недиагностицирана артериална дисекация (J. Combe и сътр., 1990). В голям процент от случаите с интралуменни каротидни тромби обаче не се открива патология на вътрешната сънна артерия. Рисковите фактори и потенциалните причини за формиране на тромби, при липса на сигнификантна атеросклероза, не са добре проучени. Счита се, че причините за образуване на тромби в каротидните артерии са хетерогенни. K. Kimura и сътр. описват пет случая на пациенти с кардиоемболичен инсулт (при предсърдно мъждене или остър миокарден инфаркт), при които са диагностицирани тромби в ОСА или ВСА (K. Kimura, 1997). Наблюдавани са и други случаи с тромби във ВСА, които са резултат на кардиогенен емболизъм (F. Schlachetzki и сътр., 2000, Y. P. Cho и сътр., 2002). Когато се касае за кардиогенен ембол във ВСА, интима – медия комплексът на артерията обикновено остава непроменен.

Свободни тромби в каротидните артерии са диагностицирани обаче и в много случаи на млади пациенти без каротидна патология и без наличие на кардиогенен източник на мозъчен емболизъм. Изключително малко се знае за причините и за честотата на образуване на интралуменни тромби в каротидни артерии, без артериална патология. Рисковите фактори за тромбообразуване в каротидните артерии, при липса на съдова патология, не са добре проучени. Не е ясно и какво трябва да бъде терапевтичното поведение в тези случаи.

В литературата се съобщава за единични случаи с тромби във ВСА при пациенти на лечение с орални контрацептиви (Н. Teguyuki и сътр., 2009). J. P. Konzen и сътр. описват два случая на тромбообразуване във ВСА при кокаинзависими пациенти (J. P. Konzen, 2005). Докладва се за такова усложнение и при злокачествени заболявания. Регистрирани са няколко случая, при които се предполага асоциация между каротиден тромб и тромбоцитоза при желязодефицитна анемия (P. T. Akins и сътр., 1996, E. Ferrero и сътр., 2009, J. Bösel и сътр., 2010, C. E. Seibert и сътр., 1975, J. A. Switzer и сътр., 2011, F. J. Wenzel и сътр., 1965). В групата, описана от J. Bösel и сътр., тромбите във ВСА са асоциирани с различни възпалителни (анкилозиращ спондилит, тиреоидит, хепатит, HIV) или коагулационни заболявания (APC резистентност, анамнеза за дълбоки венозни тромбози, полиморфизъм за тромбофилия, анемия) (Bösel, 2010). В три от техните случаи са установени единствено заболявания на щитовидната жлеза (от които в два случая - хипертироидизъм). В литературата са докладвани и случаи на асимптомни интралуменни тромби, които са се развили след травма в областта на шията (E. Ferrero и сътр., 2009). Причините за формиране на тромби във ВСА в много случаи остават неясни и най-вероятно са многофакторни. Еволюцията на свободните тромби във ВСА е неизвестна. Ходът на заболяването може да бъде различен – мозъчна емболизация от големи фрагменти на тромба, организиране на тромботичната маса на място, дистално нарастване и пропагиране на тромба или пълно лизиране. Описанието на отделни случаи през последните години показва, че те са предиктор на рецидиви на ИМИ (Y. P. Cho и сътр., 2002, J. Stewart и сътр., 1996). В над 90% от случаите с каротидни тромби клиничната картина на заболяването се представя като ИМИ в съответния съдов басейн. Stewart и сътр. съобщават за пациент със свободни тромби във ВСА, чиято клинична презентация са единствено зрителни нарушения (J. Stewart и сътр., 1996). В литературата са описани случаи и на асимптомни интралуменни тромби (G. Szendro и сътр., 1999).

Диагностицирането на свободни интралуменни тромби в мозъчните артерии се извършва посредством ЦКДС и каротидна ангиография. Първоначално за диагностика на интраартериалните тромби е използвана

конвенционалната дигитална субтракционна ангиография. Последва приложение на СТА, МРА и ултразвуковите методи, които постепенно изключват конвенционалната ангиография като задължителен метод.

Поради малката честота на тази патология в клиничната практика и редките описания в научната литература, лечението при случаите с тромби във ВСА все още не е стандартизирано. Липсва публикуван Guideline за поведение при каротидни тромби. Голяма част от авторите прилагат хирургична намеса – спешна каротидна ендартеректомия, емболектомия или стентирание в случаите на възникване на тромби след каротидна ендартеректомия (А. Станева и сътр., 2011, J. Combe и сътр., 1990). Повечето интервенционалисти препоръчват започване на антикоагулантно лечение веднага след поставянето на такава диагноза, което се съчетава с последващо оперативно лечение. J. Parodi и сътр. прилагат ендоваскуларно лечение с аспирация на тромба и поставяне на стент във ВСА при пациенти с такава патология (J. Parodi, 2005). Станева и сътр. описват два случая на оперативно лечение за отстраняване на тромба във ВСА, който се дължи на разязвена атеросклеротична плака (А. Станева, 2011). Метаанализ, включващ 145 случая със свободни тромби във ВСА (А. Buchan и сътр., 1988) показва леко предимство на хирургичното лечение, но по-голямата част от тромбите са свързани с атеросклеротични каротидни стенози. J. Bösel и сътр. представят серия пациенти с неатеросклеротични тромби на ВСА, отстранени оперативно след първоначално включване на антикоагулантно лечение (J. Bösel, 2010). Авторите провеждат ранна каротидна ендартеректомия при пациенти с макроскопски данни за увреда на интимата и каротидна артериотомия и тромбектомия при данни за неувредена съдова стена, от два до пет дни след възникването на ИМИ. Пациентите се лекуват с хепарин (до двукратно увеличение на АРТТ) до операцията. Няколко проучвания докладват лизиране на установените тромби на ВСА след приложение на антикоагулантна терапия (А. Buchan и сътр., 1988, G. Szendro и сътр., 1999, P. Yarnell и сътр., 1978, D. M. Pelz и сътр., 1986). Описани са значително по-малко случаи на резорбция на тромба след приложение на антиагрегантна терапия (А. Buchan и сътр., 1988, А. F. Bhatti и сътр., 2007, J. A. Switzer и сътр., 2011), но тази практика е изключително рядко прилагана. J. Combe и сътр. прилагат интравенозен

хепарин в продължение на две до пет седмици при шест болни (J. Combe, 1990). Установяват пълно лизиране на тромба при четири болни, частично - при един и леко увеличаване на тромба – също при един болен.

3. ХИПОПЛАЗИЯ НА ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ

Хипо-и аплазията на ВСА са изключително рядка малформация на развитието. Точната честота на хипоплазията на ВСА е неизвестна. Според А. К. Afifi и сътр., каротидните хипо-и аплазии се срещат с честота под 0.01% от популацията (А. К. Afifi, 1987). М. Таşар и сътр. съобщават за по-висок процент на хипо-и/или аплазии на ВСА в радиологично проучване на 5100 МРА и дигитални субтракционни мозъчни ангиографии (М. Таşар, 2004). G. Lavaurs и сътр. откриват два случая на агенезия на ВСА (0.33%) при рутинно ангиографско изследване на 600 пациента (G. Lavaurs, 1963). Н. Dinç и сътр. съобщават, че от 826 мозъчни ангиографии, направени за седем години, агенезия на ВСА са установили при трима (0.36%) (Н. Dinç, 2002). Освен тези данни, съществуват многобройни описания на отделни изолирани клинични случаи с едностранна или двустранна хипо-или аплазия с различни клинични представяния. А. А. Siddiqui и сътр. съобщават, че до 2012 година общо в литературата са описани около 60 случая на хипоплазия на ВСА, част от които двустранни (А. А. Siddiqui, 2012).

Понякога тази патология се съчетава с други вродени аномалии. Част от тях представляват аномалии на съдовата система, а друга – органични аномалии. Н. Dinç и сътр. описват съчетание с аномалия на аортната дъга – дясната подключична артерия излиза като първи клон на аортната дъга, последвана от truncus brachiocephalicus и лявата подключична артерия (Н. Dinç, 2002). R. M. Naeini и сътр. съобщават за асоциация с патология на ипсилатералната артерия офталмика, която излиза от ипсилатералната задна комуницираща артерия (R. M. Naeini, 2005). P. Slankamenac и сътр. описват комбинация с аномалия на Вилизиевия кръг – предната комуницираща артерия и двете перикалозни артерии изхождат от ипсилатералната ПМА при липса на А1 сегмент контралатерално (P. Slankamenac, 2010). В други случаи е наблюдавана липса на каротидна бифуркация и директно излизане на вътрешната и външната сънни артерии от truncus brachiocephalicus (S. J. Yim и сътр., 2009).

Хипо/аплазията на ВСА може да се придружава от агенезия на corpus callosum и персистиращ cavum vergae, неврофиброматоза, менингоцеле,

коарктация на аортата и сърдечни аномалии (I. Turnbull и сътр., 1962, F. Florio и сътр., 1999, J. Hills и сътр., 1968, M. C. Chen и сътр., 1994). Докладвани са редки случаи на съчетание със забавено психомоторно развитие. Описани са няколко случаи на асоциация с арахноидни кисти (M. Kidooka и сътр., 1992, Y. Owada и сътр., 1995), както и с хипопитуитаризъм, въпреки че интеркавернозните анастомози изглеждат ефикасни (W. J. Moon и сътр., 2002, A. Baysefer и сътр., 2002). S. Okabe и сътр., правят съобщение на случай на съпътстваща megadolichobasilaris и оливопонтocereбеларна атрофия (S. Okabe, 1989).

Когато такава аномалия възниква в ембрионалното развитие, винаги се създава и допълнително колатерално кръвообращение за компенсация на хроничната мозъчна хипоперфузия. Колатералната циркулация може да се осъществява посредством нормалните пътища на колатерално кръвообращение през Вилизиевия кръг, но освен това и под форма на транскраниална анастомоза с външната сънна артерия (“rete mirabile”) или посредством персистиращи ембрионални артерии като тригеминалната артерия (J. H. Lee и сътр., 2003). Lee класифицира възможните колатерални мрежи в случаите с агенезия на ВСА в шест типа: ипсилатералната ПМА се пълни от предна комуницираща артерия, ипсилатералната СМА – през задната комуницираща артерия (тип А); предната и средната СМА – през предната комуницираща артерия (тип В); двустранна липса на ВСА с дилатирани задни комунициращи артерии, които снабдяват предната циркулация (тип С); супраклиноидната ВСА се пълни от интеркавернозни колатерали от контралатералната ВСА (тип D); двустранна хипоплазия на ВСА със задни комунициращи артерии, които снабдяват СМА (тип Е и F), двустранни хипопластични ВСА, които дават кръвообращение само за двете ПМА (тип Е) и двустранна аплазия, като прекавернозната ВСА се храни от външната СА по черепната база - двустранно rete mirabile – в тип F.

Счита се, че хипоплазията на ВСА остава в повечето случаи асимптоматична (C. Ide и сътр., 2000, G. Nicoletti и сътр., 2009, J. Biller, 2009, С. Аурак и сътр., 2013), поради добре развитата колатерална мрежа, както и че тази малформация често е случайна ангиографска находка (M. Taşar и сътр., 2004). Въпреки че се касае за много значима мозъчносъдова аномалия, в много от случаите при провеждане на МРТ и SPECT не се установяват

церебрални перфузионни смущения (V. Iaccarino и сътр., 1995). Докладвани са множество пациенти с инцидентно откриване на такава патология при провеждане на невроизобразяващи изследвания по друг повод (С. Аурак и сътр., 2013).

Всъщност клиничните прояви на тази вродена малформация са разнообразни. Наличието на хипоплазия на ВСА се свързва с широк спектър от неспецифични неврологични прояви. Описани са случаи на вроден синдром на Клод Бернар Хорнер в млада възраст, включително с интермитентна мидриаза (M. Ibrahim и сътр., 2006, H. Dinç и сътр., 2002), на предна исхемична оптикопатия, главозамайване, мигрена, пулсативен тинитус, неясни синкопални състояния и др. (J. Horowitz и сътр., 2001, M. Ibrahim и сътр., 2006, S. Ito и сътр., 2005, V. Vojinova и сътр., 2000). Епилептични припадъци също могат да бъдат начална презентация на вродената аномалия (F. Briganti и сътр., 2004, K. Kawai и сътр., 1989, J. H. Austin и сътр., 1991).

Y. Weon и сътр. докладват случай на двустранна агенезия на ВСА в съчетание с PHACE синдром (Posterior fossa malformations, facial Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac anomalies and Eye abnormalities) (Y. Weon, 2005).

Интересен и малко известен е фактът, че каротидните хипо/аплазии се съчетават често с интракраниални аневризми. Установено е, че при пациентите с хипо-и аплазия на ВСА, е налице повишен риск от образуване на аневризми (23%–45%, в сравнение с 2%–4% в нормалната популация). В тези случаи аневризми се намират най-често в базиларната артерия и ЗМА, което се дължи на увеличения хемодинамичен стрес, резултат на увеличения кръвоток през колатералите и променената посока на кръвотока. Друга хипотеза е, че това се дължи на генетична предиспозиция, която води едновременно до хипоплазия на ВСА и до нестабилност на съдовата стена, която от своя страна е предиспозиция за аневризми (J. H. Lee и сътр., 2003). От всички възможни колатерални пътища, най-често се открива кръвоснабдяване от вертебробазиларната система посредством задните комунициращи артерии, което се свързва с факта, че най-често аневризмите се установяват в двете задни мозъчни артерии и в базиларната артерия. При някои от пациентите с такава патология се касае за единични аневризми, а при други – за множествени аневризми. Те могат да бъдат разположени както ипсилатерално

– на предна или задна комунициращи артерии, така и в други артериални басейни (вертебрална, базиларна артерия или контралатерална СМА). Аневризмите се откриват по-често при двустранни ВСА хипоплазии, като нововъзникналите суббрашноидни или паренхимни кръвоизливи стават причина за откриване и на придружаващата каротидна патология.

В литературата са докладвани относително малко случаи на исхемичен инсулт или транзиторни исхемични атаки, които са резултат на такава патология (R. Nardone и сътр., 2005, N. Sachdev и сътр., 2008, L. Sfaihi и сътр., 2010, M. J. Tsai и сътр., 2007, A. G. Dawson и сътр., 2012). Част от пациентите с хипоплазия на вътрешната сънна артерия развиват исхемичен инсулт в ипсилатералната СМА още в детска възраст (L. Sfaihi и сътр., 2010, M. J. Tsai и сътр., 2007). Не съществуват обаче наблюдения, които да третират честотата на тази патология при пациенти с ИМИ в млада възраст, тежестта на неврологичния дефицит и степента на инвалидизация, нивото на рецидиви на исхемичната мозъчна симптоматика.

В описаните в литературата случаи с каротидна хипоплазия първият диагностичен метод, който насочва към такава патология, е обикновено ангиографското изследване (на първо място - дигиталната субтракционна ангиография). Сравнително малко внимание се отделя на ултразвуковата диагностика на тази патология, поради което липсват точни критерии за този вид диагностика.

Диагностицирането на тази патология е от важно значение за изясняване етиопатогенезата на ИМИ. Мозъчната исхемия може да се развива по различни механизми – мозъчна хипоперфузия, трансхемисфериален мозъчен артерио-артериален емболизъм при наличие на атеросклеротична патология на контралатералната ВСА или на вертебробазиларната система, дисекация на хипопластичната артерия с последваща пълна обтурация и др. Диференциалната диагноза с дисекация или високостепенна стеноза е от значение за последващото лечение, както и при планиране на реваскуларизация на ВСА. Освен това е важно да се знае за наличието на интеркавернозни колатерали при провеждането на операции в тази област (трансфеноидални хипофизни интервенции). Скринингът за интракраниални

аневризми е от важно значение дори при асимптоматични болни с такава патология.

В заключение хипоплазията на ВСА е много рядка съдова аномалия. Честотата, клиничната характеристика и еволюцията на вродената артериопатия е недостатъчно проучена. Остава неясна честотата на тази патология при пациенти с ИМИ в млада възраст, връзката ѝ с тежестта на неврологичния дефицит и степента на инвалидизация, както и нивото на рецидиви на исхемичната мозъчна симптоматика.

4. ДИСЕКАЦИЯ НА ВЕРТЕБРАЛНАТА И БАЗИЛАРНАТА АРТЕРИЯ

Спонтанни цервикални дисекации се диагностицират все по-често при пациенти с ИМИ в млада възраст (X. Ducrocq, 1999, W.I. Schievink, 2001, И. Стайков и сътр.), въпреки че такава артериална патология може да се открие във всяка възраст. Терапевтичното поведение при тези дисекации е разнообразно. Различните подходи в лечението им са отражение на голямото разнообразие в тяхната морфология и еволюция (X. Leclerc, 1996).

Каротидните и вертебрални дисекации общо причиняват около 2-2,5% от всички исхемични мозъчни инсулти (X. Ducrocq, 1999). Тяхната роля е много по-значима при пациентите в млада и средна възраст, където този процент достига 10-25% (X. Ducrocq, 1999, W.I. Schievink, 2001).

Специфичните особености и затруднения в диагностицирането на дисекацията на вертебралната артерия се обуславят от малкия размер на артерията, от нейната дълбока локализация и честите анатомични вариации (X. Leclerc, 1996, P. C. Sanelli, 2004).

С прогреса на технологиите и усъвършенстване на ултразвуковите методики, все повече нарастват възможностите за невросонографска диагностика на тази съдова патология (E. Vicenzini, 2010, E. Bartels, 2006, E. Bartels, 1996, P. J. Touboul, 1987, E. Bartels, 1999). Известно е ключовото значение на невроизобразяващите методи и особено на МРТ за визуализиране на интрамурални хематоми с различен обем и разположение. Въпреки това, ултразвуковите методи са първото диагностично средство при такава патология, поради своята лесна достъпност, ниска цена и бързина на извършване. Това налага доброто познаване на диагностичните възможности на метода и на специфичните невросонографски находки при тази артериопатия.

Дисекацията на базиларната артерия е рядко съдово заболяване с хетерогенна клинична картина и прогноза. Възможностите за терапевтично поведение при болните с дисекация на БА са разнообразни и се определят в зависимост от вида на лезията и усложненията, които тя предизвиква.

Изолираната дисекция на базилараната артерия е изключително рядко заболяване. В повечето такива случаи се касае за базиларна дисекция, която се развива като продължение на дисекция на вертебралната артерия (В. Mokri и сътр., 1988). В случаите с дисекция на интракраниална артерия винаги е налице клинична суспекция за наличие на фибромускулна дисплазия (L. Venavente и сътр. 2008), която освен до стенозиране, може да доведе и до разслояване на артериалната стена, или за други рядко срещани артериопатии: синдром на Marfan, Ehlersdanlos синдром, кистична медиална некроза, васкулит при невролуес (Z. Han и сътр., 2008). Честотата на това заболяване е 0.25 на 100 000 годишно (M. Ruecker и сътр., 2010). Тя е причина за 1.0% от всички субарахноидни кръвоизливи, за около 10.5% от дисекциите на вертебробазиларната система и за 4.5% от дисекциите на всички мозъчни артерии. Основните клинични изяви са САК (в 46%) или исхемия във вертебробазиларната система (42%) (M. Ruecker и сътр., 2010). В значително по-редки случаи са наблюдавани синдроми на стволова компресия или лезии на черепномозъчните нерви.

Клиничната картина и прогнозата на заболяването са вариабилни. Изходът от заболяването за болните с исхемичен инсулт е относително благоприятен, докато при болните със САК е вариабилен (M. Ruecker и сътр., 2010, В. М. Kim и сътр. 2008, Y. Yoshimoto и сътр. 2005). Смъртността при руптурирала базиларна дисекция е висока. Така например С. Masson и сътр. съобщават за смъртност от 78,9% (С. Masson, 1993), а Т. Nakahara и сътр. в серия от 25 болни с руптурирала базиларна дисекция установяват 40% смъртност (Т. Nakahara, 1999).

Диагностиката на това заболяване е особено важна поради нарастващите възможности за ендоваскуларно лечение (В. М. Kim и сътр., 2008).

Счита се, че дисекцията на БА възниква след внезапна руптура на lamina elastica и на медията, с вторично навлизане на циркулиращата кръв в артериалната стена, генерирайки интрамурален хематом. Според друга хипотеза, формирането на интрамуралния хематом в медията се дължи на руптура на vasa vasorum. Поради различното местоположение и големина на интрамуралния хематом, симптоматичната базиларна дисекция може да има

различни форми в ангиографското изображение, включително стенози, дилатации, или и двете. Субинтималната дисекация води до луменна стеноза или оклузия, докато субадвентициалната често предизвиква дилатация. Някои автори считат, че аневризмалното разширение на интракраниалната ВА и БА се благоприятства от някои анатомични особености на интракраниалните артерии – по-тънка вътрешна еластична мембрана, липса на външна еластична ламина, по-тънка адвентиция и по-малко еластични фибри в медията (В. Mokri и сътр., 1988). Радиологичните характеристики на интракраниалните дисекации във ВБС са по-малко проучени, в сравнение с тези в екстракраниалните мозъчни артерии. Няколко проучвания предлагат класиране на радиологичните образи на вертебробазиларните дисекации на: постепенно стенозиране или оклузия, аневризмално разширение, интимален флеп, задържане на контрастната материя и броеницоподобен образ (Т. Hosoya и сътр., 1999, А. Yamaura и сътр., 2000). Руптурирането на lamina elastica interna и последващата хиперплазия на неоинтимата са двата ключови процеса, поради което S. Ahn и сътр. категоризират дисекациите в три морфологични типа: дилатации без стенози, броеницоподобен образ и стенози без дилатация (S. Ahn, 2012).

Ангиографските характеристики на спонтанните дисекации във ВБС се променят и съответно подобряват при 76% от пациентите (В. Mokri и сътр., 1988). Друго проучване показва спонтанно ангиографски диагностицирано подобрене при 62% от случаите на неруптурираната дисекация във ВБС (Y. Yoshimoto и сътр., 1997). Най-голямото проучване (S. Ahn и сътр., 2012) върху радиологичните характеристики на интракраниалните дисекации във ВБС показва наличие на разлика в ангиографската находка в зависимост от клиничната презентация. При руптуриралите дисекации се установяват по-често дилатационни лезии. Най-вероятно тяхната стена е съставена само от адвентиция (Т. Mizutani и сътр., 2011).

Хронологичните промени при симптоматичните дисекации във ВБС са в зависимост от първоначалната форма на лезията. При установяване на стенотичен сегмент без дилатация е по-вероятно да настъпи подобрене, докато в повечето случаи на дилатация без стеноза не настъпва промяна (Y. Yoshimoto и сътр., 1997). Интрамурален хематом в T1 се открива само в 33,9%

от интракраниалните дисекции във ВБС (Т. Hosoya и сътр., 1999). Интрамуралните хематоми в подострата и хроничната фаза могат да се открият лесно поради парамагнетичния ефект. Обратно на това, интрамуралните хематоми в острата фаза рядко се откриват, тъй като изодензните хематоми често се засенчват от околните тъкани. В хроничната фаза те се резорбират, като в резултат на това артериалните стенози се подобряват, а асоциираните дилатации се влошават.

Интималният флеп или двоен лумен са патогномонични находки за дисекация, но се срещат само при 14,8% от пациентите (S. Ahn и сътр., 2012) което се потвърждава и от други автори (B. Mokri и сътр., 1988, Y. Yoshimoto и сътр., 1997, A. Ro и сътр., 2009), вероятно поради възстановителните процеси с интимална хиперплазия, които частично възстановяват нарушената вътрешна еластична ламина (Т. Mizutani и сътр., 1996). Интимален флеп може да се визуализира с МРТ при тип 3 дисекираща аневризма с интимално задебеляване, което се среща рядко (Т. Mizutani и сътр., 2009). J. M. Provenzale и сътр. намират тези патогномонични белези в под 10% от случаите с дисекация (J. M. Provenzale, 1995). Други предполагат, че интрамуралният хематом е резултат от руптура на *vasa vasorum* без връзка между истинския и фалшивия лумен (R. G. Hart и сътр., 1988).

Различни фактори влияят върху процеса на възстановяване след възникване на дисекацията. Това става чрез формиране на неоинтима, защото разкъсаната *lamina elastia interna* не се възстановява. Когато неоинтимата издържа на локалния хемодинамичен стрес, дисекацията може напълно да се възстанови. Когато неоинтимата балансира хемодинамичния стрес, дисекцията остава стабилна. Когато обаче неоинтимата не може да издържи на хемодинамичния стрес, поради продължаващо разкъсване на вътрешната еластична мембрана, тя прогресивно се увеличава. Процесът на стабилизация продължава няколко месеца, като се счита, че в част от случаите интракраниалните дисекирания остават асимптомни или протичат само с главоболие (Т. Mizutani и сътр., 2011).

Голямото многообразие на морфологични образи на базилярната дисекация, под формата на стенозиране, оклузия, дилатация и др., води до различни хемодинамични последици за кръвоотока в двете вертебрални

артерии, както и в двете задни мозъчни артерии. По тази причина, както и поради малката честота на това заболяване и относително тежката клинична картина, ролята на ултразвуковите методи в диагностиката му е недостатъчно проучена. Ултразвуковата находка зависи от големината на интрамуралния хематом, от неговото разположение по отношение на съдовия лумен, от това, дали аневризмата е руптурирала или не.

5. ИНТРАКРАНИАЛНА ФИБРОМУСКУЛНА ДИСПЛАЗИЯ

Фибромускулната дисплазия е рядка патология, водеща до ИМИ или САК при млади жени в детородна възраст (S. M. Begelman и сътр., 2000, J. W. Olin и сътр., 2007). Заболяването фибромускулна дисплазия представлява неатеросклеротична, невъзпалителна сегментна ангиопатия, с неясна етиология, при която се стесняват средните по размер артерии в различни органи и системи, с развитие на фибродиспластични хистологични промени в трите слоя на съдовата стена (Т. F. Luscher и сътр. 1987). Описано е за първи път през 1938 год. от Leadbetter и Burkland. Въпреки че патологичният процес може да се развие и в трите артериални слоя, най-често се засяга медията – в 90 - 95% от случаите (E. G. Harrison и сътр., 1978). Медиалната фибромускулна дисплазия се разделя от своя страна на медиална фиброплазия (в 80-90% от всички случаи), перимедиална фиброплазия и медиална хиперплазия. Интималната фиброплазия е с честота 10% от всички случаи и се дължи на отлагане на колаген в интимата, последвано от фрагментиране или задебеляване на lamina elastic interna, с развитие на концентрични стенози или дълги тубуларни стенози (J. W. Olin и сътр., 2011).

Патогенезата на фибромускулната дисплазия е неясна. Артериопатията се среща от три до пет пъти по-често при жени в млада и средна възраст (20-50 год), но може да се установи и при деца, мъже и възрастни. В 10% от случаите се наблюдава фамилна обремененост. Въпреки че всяка артерия може да бъде засегната от този патологичен процес, най-често се оказват засегнати реналните артерии (при 60-75%), по-рядко - мозъчните (25-30%), а най-рядко - висцералните или периферните съдове (S. M. Begelman и сътр., 2000, G. J. Collins и сътр., 1981, K. L. Mettinger и сътр., 1982, Т. F. Luscher и сътр., 1987). При болните с церебрална локализация на процеса в 75%-95% от случаите се уврежда ВСА, а в 12-43% - вертебралната артерия (K. L. Mettinger и сътр., 1982) и по-рядко - интракраниалните артерии. Базирайки се на ретроспективен анализ на около 22 000 мозъчни ангиографии, E. V. Heaton и сътр. докладват честота на фибромускулна дисплазия в диапазона от 0.25 до 0.6% (E. V. Heaton и сътр., 1998). Тази артериопатия е предразполагащ фактор за спонтанна цервикална каротидна дисекция или за образуване на мозъчни аневризми. 15-20% от дисекациите на ВСА се асоциират с фибромускулна

дисплазия (O. L. Brown и сътр., 1973, W. K. Ehrenfeld и сътр., 1976, C. A. Andersen и сътр., 1980). Тя може да се асоциира и с дисекции на вертебралната артерия, на средната и предната мозъчни артерии, както и на артерия базиларис. Метаанализ на 18 проучвания, включващи общо 615 пациенти с каротидна и вертебрална фибромускулна дисплазия, доказва 22% честота на интракраниалните аневризми (H. J. Cloft и сътр., 1998).

Много характерна за увреждането на ВСА при това заболяване е локализацията на патологичния процес, а именно това, че лезиите са разположени дистално от каротидната бифуркация, най-често интракраниално, на нивото на С1-С2 сегмент на ВСА. Фибромускулната дисплазия на каротидните артерии има ниска честота - 0.02% (W. I. Schievink и сътр., 1996, W. I. Schievink и сътр., 1998). Изолираната интракраниална дисплазия е рядка локализация на заболяването. Честотата на интракраниалната форма не е проучена, като обикновено се описват случаи с локализация на патологичния процес на ниво СМА, артерия базиларис и др. (K. Hegedüs и сътр., 1984, I. Rinaldi и сътр., 1976).

При повечето пациенти артериопатията е асимптомна и с относително бенигнено протичане. Еволюцията е неясна. Наличните данни показват ниска честота на ИМИ при пациентите с асимптоматична и симптоматича фибромускулна дисплазия и по-леко, прогресиране в сравнение със стенотичните промени на реналните артерии (L. S. Corrin и сътр., 1981).

Описани са случаи на ТИА или на ИМИ с моторни, сетивни, говорни или зрителни нарушения (M. C. Leary и сътр., 2004, K. L. Mettinger и сътр., 1982, H. Van Damme и сътр., 1998) както и други неспецифични неврологични симптоми като главоболие, тинитус, вертиго, синкопални състояния. Цереброваскуларните симптоми се обуславят от наличието на високостепенни стенози или оклузии на големи мозъчни артерии, руптура на интракраниална аневризма, каротидна дисекция или артерио-артериален мозъчен емболизъм (T. F. Luscher и сътр., 1987).

ЦКДС е с важно значение за диагностика на патологията на каротидните артерии, въпреки че е с по-ниска сензитивност от ангиографията за детекция на фибромускулна дисплазия. При изследване на 15 000 пациенти с ЦКДС, S. Arning и сътр. установяват 0,14% честотата на диагностициране с ултразвукови

методи (C. Arning, 2004). Критериите за диагностика включват: сегментна лезия с характер със стеноични и дилатативни участъци, локализация в дисталната част на ВСА или ВА, директни и/или индиректни критерии за стенози. Поради неголямата честота на заболяването, са провеждани малки проучвания, касаещи диагностиката и мониторирането на лезията посредством ултразвукови методи (S. L. Edell и сътр., 1981, M. A. Kliewer и сътр., 1991, M. Krzanowski и сътр., 1997, C. Arning и сътр., 2001, C. Arning и сътр., 2004, Z. Wei и сътр., 2007). Трудностите при ултразвуковата диагностика се обясняват с факта, че повечето лезии са на нивото на първи и втори шийен прешлен. Посредством ЦКДС се визуализират проксималните сегментни лезии на вътрешната сънна артерия, които имат характерен образ на стенози и дилатации - оприличават се на броеница. Чрез транскраниална ЦКДС се откриват високостепенните дистални лезии, предимно на базата на индиректни хемодинамични критерии. Счита се, че много случаи на шийна фибромускулна дисплазия не се диагностицират поради високата шийна локализация на лезиите.

Ангиографското изследване на мозъчните артерии е златният стандарт за диагноза на заболяването (за определяне процента на стенозиране, за диагностициране на мозъчни аневризми и артериални дисекции). Панангиографията се препоръчва поради високата честота на множественото съдово засягане (C. de Monyé 2007, K. L. Mettinger и сътр., 1982). Характерен белег е редуването на стеноични с дилатирани участъци (под формата на огърлица или броеница) по хода на засегнатата артерия, който се среща в 80-90% от случаите (A. G. Osborn и сътр., 1977). Друг, по-рядко срещан ангиографски образ, е този на фокална или тубуларна стеноза.

Поради неизвестната етиология на фибромускулната дисплазия, няма дефинитивна терапия, но се прилагат принципите на медикаментозното или интервенционалното лечение на МСБ (L. Chiche и сътр., 1997, J. Finsterer и сътр., 2000, J. W. Olin и сътр., 2007). Еволюцията на подобни интракраниални стенози не е добре проучена, както и рискът за ИМИ при тях. Ето защо конвенционалната ангиография е основният метод за уточняване на стеноичния процес.

Диагнозата фибромускулна дисплазия се поставя трудно чрез стандартно каротидно невросонографско изследване (С. de Monyé и сътр., 2007, J. A. Ley-Pozo и сътр., 1990). Разграничаването на интракраниална стеноза (над или под 50%) на базалните мозъчни артерии чрез транскраниална ЦКДС се провежда в зависимост от максималната систолна и диастолна скорост (R. W. Baumgartner и сътр., 1999). Средни скорости над 120 cm/s са предиктор за стеноза на каротидния сифон при трасорбитален подход (J. A. Ley-Pozo и сътр., 1990). В участъка C1-C5 е често трудно да се определи степента на стеноза, поради криволичеия ход на артерията (K. F. Lindegaard и сътр., 1985). Вариациите на Вилизиевия кръг също дават отражение върху оценката на скоростните показатели в базалните мозъчни артерии (R. W. Baumgartner и сътр., 1999). За разлика от невросонографската диагноза на екстракраниалната част на ВСА, доскоро липсваха проучвания за прецизно ултразвуково градиране на интракраниалните стенози на ВСА. През 2008 година са публикувани надеждни транскраниални дуплекс сонографски критерии (J. Valaikiene и сътр., 2008) за стеноза над 70% в интракраниалния C1 сегмент на ВСА, при пикови систолични скорости над 200 cm/s (специфичност 100% и чувствителност 71%) или при индекс над 3 за отношението на скоростите ВСА - C1/ВСА - субмандибуларно (специфичност 93% и чувствителност 86%). Съществуват много малко съобщения за диагностика на фибромускулна дисплазия на интракраниалните артерии (СМА, артерия базиларис) посредством транскраниална цветна дуплекс долерова сонография (L. Venvente и сътр., 2008, L. Birnbaum и сътр., 2005, D. Gupta и сътр., 2012), като диагнозата се основава на детекция на стенотичен патерн.

Липсват рандомизирани проучвания за лечение на пациенти с това заболяване. Препоръчва се болните с асимптоматична форма да се лекуват с антиагреганти за профилактика на ИМИ. Перкутанна ангиопластика се прилага при симптоматични форми (D. J. Effeneу и сътр., 1983, M. M. Brown и сътр., 1992, E. Garrido и сътр., 1981, A. Belan и сътр., 1982, G. E. Wilms и сътр., 1985, A. B. Dublin и сътр., 1984, E. L. Welch и сътр., 1985, F.Y. Tsai и сътр., 1986).

Индикациите за дадена интервенционална процедура и при болни с фибромускулна дисплазия зависят от рисковете и ефективността на методиката (P. Lylyk и сътр., 2002). Въпреки това и при двата метода са

описани отлични резултати от ендоваскуларна реваascularизация на интракраниални стенози (P. Lylyk и сътр., 2002, J. Finsterer и сътр., 2000, J. C. Wojak и сътр., 2006).

В заключение, фибромускулната дисплазия на мозъчните съдове е рядка артериопатия, една от причините за артериални дисекции, аневризми и за последващи ИМИ в млада възраст, чиято еволюция не е добре проучена. Своевременната диагностика, базирана на ултразвукови и ангиографски методи, е от значение за профилактиката на последващи мозъчносъдови усложнения.

6. УТРАЗВУКОВО МОНИТОРИРАНЕ ПРИ ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА

Интравенозната тромболиза с приложение на rt-PA (Actilyse®) при болни с ИМИ до 3-4.5-ия час се превърна в рутинна и съществена терапевтична практика през последните години.

Тромболитичното лечение при остър ИМИ се базира на т.нар „реканализационна хипотеза“, според която отварянето на запушените артерии подобрява клиничния изход при острия исхемичен инсулт посредством регионалната реперфузия и спасяване на рисковите зони. Реканализацията е процес, който започва още преди възстановяването на кръвотока, като активността на тъканния плазминоген активатор върху повърхността на тромба е пропорционална на площта, която е изложена на досег с кръвотока. След като веднъж реканализационният процес започне, тромбът намалява плътността си и частично се разтваря, позволявайки да преминава някакъв (често минимален) резидуален кръвоток. Този постоянен процес улеснява лизирането на тромба и постепенно подобрява резидуалния кръвоток до момента, в който настъпи разрушаване на тромба под налягането на артериалните пулсации (А. Alexandrov и сътр., 2001).

Въпреки верността на „реканализационната хипотеза“, понякога тя се изправя пред предизвикателства в клиничната практика. Различни биологични фактори могат да намалят връзката между реканализирането и изхода от ИМИ. Така например, в някои случаи реканализацията на големите артерии може да не доведе до ефективна тъканна реперфузия поради персистиращ дистален емболизъм и микроциркулаторна оклузия. От друга страна, реканализацията може да настъпи твърде късно, за да се спасят исхемичните зони. Адекватната колатерална циркулация винаги има протективна роля, дори и без да е настъпила реканализация. Този процес може да предизвика в някои случаи и реперфузионна увреда, мозъчен едем и хеморагична трансформация. Дори при успешна реканализация, в около 25% от случаите се наблюдава ранна артериална реоклузия, обикновено средно около 65 минути след болусната инфузия, която е причина за влошаване на симптоматиката след първоначалното подобрене.

Проучванията касаещи асоциацията между реканализацията и клиничния изход са от особено значение както за клиничната практика, така и за бъдещи клинични изпитвания на нови тромболитични субстанции.

Съвременната екстракраниална и транскраниална ЦКДС са обективни, бързи и високоинформативни методи за неинвазивна диагностика и терапевтични решения при мозъчносъдови заболявания. Скоростта на лизиране и моментът на пълна реканализация на интраартериалния тромб могат да бъдат измерени посредством ултразвуково мониториране на мозъчния кръвоток. Тези методи се използват както за диагностициране на остро настъпила оклузия на СМА, така и за мониториране на нейната терапевтична реканализация (А. Alexandrov и сътр., 2001, А. Alexandrov и сътр., 2004, J. Allendoerfer и сътр., 2006, А. М. Demchuk и сътр., 2001, Т. Gerriets и сътр., 2000, G. Malferarri и сътр., 2008, Р. Martinez-Sanchez и сътр., 2009, Т. Ogata и сътр., 2004, М. Клисурски 2004 и сътр., М. Клисурски 2006).

Проучванията върху диагностичната стойност на транскраниалната доплерова сонография в условията на остър исхемичен инсулт за установяване на артериална обтурация на ниво интракраниални артерии, както и за регистриране на спонтанна реканализация, датират от повече от двадесет години. Няколко от тях (J. H. Halsey и сътр., 1988, С. Fieschi и сътр., 1989) доказаха, че ТДС находката при остър ИМИ има предиктивно значение по отношение на клиничния изход. Пациентите с нормална ТДС находка, непосредствено след възникването на ИМИ, имат по-добра прогноза на заболяването (А. Alexandrov и сътр., 1994), докато абнормната ТДС находка, определена като липсващ кръвоток в СМА или наличие на значима асиметрия в кръвотока на двете СМА, се асоциира с лоша прогноза (D. Toni и сътр., 1998). Създават се ТДС критерии за идентифициране на интракраниална оклузия и за реваascularизация (M. Kaps и сътр., 1990, V. Babikian и сътр., 1993, J. Ley-Pozo и сътр., 1990, M. Henrici и сътр., 1998). Установяват се точните параметри за ТДС оценка на обтурацията на СМА (V. Babikian и сътр., 1993, J. Ley-Pozo и сътр., 1990). Сравнявайки ТДС находка при 25 пациента с остър ИМИ с ангиографската находка, W.S. Burgin и сътр. установяват сензитивността и специфичността на ТДС в диагностициране на реканализация на СМА след тромболитично лечение (W.S. Burgin и сътр., 2000). За тази цел авторите

прилагат класификацията за интраартериална обструкция, разработена в проучването TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). ТДС резултатите се валидизират посредством дигитална субтракционна мозъчна панангиография, като се установява, че критериите за пълна МСА реканализация имат 91% сензитивност и 93% специфичност.

Още през 1992 год. Е. В. Ringelstein и сътр. прилагат ултразвуково мониториране при 15 пациенти с ИМИ в басейна на СМА, лекувани с тромболитично лечение, в интервал от шест часа след неговото възникване (Е. В. Ringelstein, 1992). Още с това първо и малко проучване авторите правят извода, че е налице сигнификантна връзка между размера на инфарктното огнище, визуализирано посредством КТ и времето за настъпване на реканализация в първите 24 часа. Колкото по-бързо настъпи реканализацията, толкова по-малка е инфарктната зона, а когато това става след осмия час, тя винаги обхваща и мозъчната кора. Авторите стигат до извода, че ранната реканализация на СМА в рамките на първите осем часа, в комбинация с добра транскортикална колатерализационна мрежа имат благоприятен изход върху големината на инфарктното огнище и върху изхода от заболяването. А. Alexandrov и сътр. (А. Alexandrov, 2000) провеждат ТДС запис в продължение на времето на инфузиране на тромболитичната субстанция при 40 пациенти с ИМИ в басейна на СМА. Установяват драматично ранно клинично подобение при около 20% от болните с продължително мониториране, което се асоциира с пълна артериална реканализация. При пациентите, при които не е настъпило ранно подобение, е регистрирана персистираща артериална обтурация или реоклузия. Болните с пълна реканализация преди края на първия час имат по-благоприятна прогноза на третия месец.

Постепенно натрупаните данни, касаещи специфичната доплерсонографска характеристика на спектралните промени при остра интракраниална артериална обтурация, послужиха като база за разработване на класификация на доплерсонографските промени в зависимост от артериалния статус.

През 2000 година W. S. Burgin и сътр. публикуват TIBI (*Thrombolysis in Brain Ischemia*) класификацията за мониториране на интракраниалния кръвоток посредством транскраниална доплерова сонография, която отразява

резидуалния кръвоток на СМА след тромболиза. Авторите доказаха, че оценката по TIBI класификацията корелира с тежестта на ИМИ, клиничния изход и смъртността при пациентите лекувани с интравенозна тромболиза. Според тази класификация се оформят 3 големи категорийни групи: *пълна (тотална) стволова обтурация на СМА* (липса на сигнал от M1 и M2 сегмент на СМА, TIBI 0 и 1), *частична реканализация или парциална обтурация на СМА* (TIBI 2 и 3) и *липса на оклузия на СМА или с пълна реканализация* (съответно TIBI 5 и 4 или наличие на дистална обтурация на СМА). Степента на резидуалния кръвоток е детерминант за вероятността от реканализация след тромболиза (L. A. Labiche и сътр., 2003). Пациентите с резидуален кръвоток на СМА, оценен с TIBI 1 до 3 имат два пъти по-голяма вероятност за реканализиране, независимо от мястото на оклузиране, в сравнение с пациентите, оценени с TIBI 0. Тази класификация е база за множество следващи проучвания (A. Alexandrov и сътр., 2004, C. A. Molina и сътр., 2006, Joung-No Rha 2007, J. Allendoerfer и сътр., 2006 и др.), които изследват различни зависимости, като скоростта на реканализация, времеви интервал в който се развива този процес, прогностичното значение на настъпилата реканализация по отношение на изхода и др.

При мониториране посредством ТДС на 40 тромболизирани болни, I. Christou и сътр. съобщават периода 251 ± 171 минути след началото на ИМИ като средно време за ТДС реканализация, като към шестия час пълна реканализация е установена при 30%, а частична – при 40% от болните (I. Christou, 2000). Реканализация в рамките на 60 минути от болусната апликация на tPA е наблюдавана при 75% от болните, при които настъпва такъв процес. Според авторите, ако оклузията персистира над 300 минути, не настъпва рано пълно възстановяване. Времето за реканализация корелира с обратна пропорционалност на подобрението на неврологичния дефицит по NIHSS скалата. Така те определят 300-минутен прозорец за постигане на артериална реканализация и пълно рано възстановяване след лечение с tPA.

A. Alexandrov и сътр. изследват скоростта, с която настъпва реканализацията, като я дефинират като внезапна (при внезапна поява на нормален или стенотичен сигнал), стъпалообразно настъпваща (постепенно подобрение в рамките на 1 до 29 минути) и бавна (подобрение на кръвотока

≥30 минути) (А. Alexandrov, 2001). Те доказват, че скоростта на настъпване на реканализацията също има значение за клиничния изход, като бързата реканализация (в рамките на 30 минути) има добро прогностично значение, в сравнение с бавно настъпващата реканализация (в интервал над 30 минути). Освен това бързата реканализация се асоциира със своя обем, т.е. с пълното възстановяване на кръвотока, докато при частичното възстановяване по-често се наблюдава бавна реканализация (над 30 мин.). Времето за tPA- индуцирана реканализация, мониторирана чрез ТДС (R. Delgado-Mederos и сътр., 2007) е предиктор за еволюцията на исхемичната лезия, регистрирано посредством дифузионна МРТ (С. Kidwell и сътр., 2000; J. Fiehler и сътр., 2004) и за клиничния изход. Бавната реканализация корелира както с големината на лезията, така и с неблагоприятния изход, в сравнение с бързата или стъпалообразната реканализация (G. Malferrari и сътр. 2008).

Връзката между независимия фактор – наличие или липса на обтурация на СМА и нейната частична или пълна реканализация след интравенозна тромболиза, като като индикатор за изхода от заболяването, е изследвана с оглед на различни времеви интервали. Освен това, подобрението от тромболитата е отчитано по различен начин: като драматично ранно подобрение на първия час, подобрение на края на двадесет и четвъртия час, на края на четиридесет и осмия час (С. А. Molina и сътр., 2001), както и на третия месец. Критериите за подобрение се определят като: „*драматично или пълно възстановяване*“ – NIHSS<3 в края на инфузията или на 24-я час, „*подобрене*“ – редукция в NIHSS с ≥4, „*влошаване*“ – като увеличаване на NIHSS с ≥4 и др.

Повечето проучвания се насочват към изследване на прогностичното значение на ранната артериална реканализация за ранното клинично подобрение и/или пълното възстановяване, като най-добър и желан резултат от тромболитичното лечение (А. Alexandrov и сътр., 2001). Други оценяват връзката между бързата реканализация и клиничното подобрение на третия месец (М. Ribo и сътр., 2006). Най-много проучвания намират, че реканализацията, която настъпва в рамките на шест часа, е показател за добър изход, в сравнение с тази, която настъпва между шестия до двадесет и

четвъртия час (Joung-Ho Rha и сътр., 2007, J. Allendoerfer и сътр., 2006 E Stolz и сътр., 2008).

L. Yeo и сътр. включват в проучване 240 пациенти, лекувани с интравенозна тромболиза, като прилагат КТ оценка на реканализацията на СМА на двадесет и четвъртия час (L. Yeo, 2013). Касае се за единично проучване, в което макар и използвайки КТ ангиография, авторите достигат до извода, че реканализацията в рамките на първите двадесет и четири часа е предиктор на благоприятен изход след 3 месеца.

След навлизането на транскраниалната ЦКДС в рутинната практика за оценка на мозъчния кръвоток при остър ИМИ, друга група сонографисти (M. Nedelmann и сътр., 2009) разработват консенсусно становище за стандартизиране приложението на транскраниалната ЦКДС при пациенти с остър ИМИ, като трансформират степените на TIBI класификацията в COGIF система. Комбинирайки B-mode, цветно кодиране на кръвотока и доплерсонографско изследване, транскраниалната ЦКДС показва няколко предимства пред конвенционалната ТДС: точна локализация и идентифициране на интракраниалните артерии, изследване на кръвотока в определени артериални сегменти, точна локализация на патологичния процес, възможност за корекция на ъгъла на инсонирание, в резултат на което се постига по-точно измерване на скоростните показатели.

Трите големи категорийни групи - пълната и частичната обтурация, както и липсата на оклузия на СМА, характеризиращи статуса на СМА според TIBI класификацията, са сравнени със съответните групи на COGIF класификацията. *Пълната стволова обтурация на СМА* (TIBI 0 и 1) е приравнена на COGIF 1, *частичната реканализация или парциалната обтурация на СМА* (TIBI 2 и 3) отговаря на COGIF 2 и 3) и *липсата на оклузия на СМА* (съответно TIBI 4 и 5) – на COGIF 4.

Един от важните фактори за прогнозата след това лечение, е типът на острата артериална патология – проксимална или дистална, тотална или частична обтурация на СМА, наличие на съчетана Т-оклузия или множествена екстра-интракраниална съдова патология, видът на обтурираната артерия, както и големината и състава на тромба (A. Alexandrov и сътр., 1999, A. Alexandrov и сътр., 2004, A. Alexandrov и сътр., 2004, J. Allendoerfer и сътр.,

2006, J. H. Kwon и сътр., 2004, C. A. Molina и сътр., 2004, M. Saqqur и сътр., 2007). Клиничното подобрене на двадесет и четвъртия час и на третия месец се повлиява от мястото на артериалната оклузия, независимо от другите фактори, които въздействат на това (M. Saqqur и сътр., 2007). След приложение на tPA вероятността за ранна реканализация при обтурация на M2 сегмента на СМА е 44%, при обтурация на M1 сегмента на СМА - 22%, а при обтурация на проксималния или интракраниалния сегмент на ВСА - <10%. Многократно се потвърждава (G. Malferrari и сътр., 2007; G. Malferrari и сътр., 2008), че подгрупата с дистална лезия на СМА показва по-бърза и пълна реканализация и сигнификантно по-ниска смъртност, в сравнение с тази с проксимална оклузия на СМА (J. Allendoerfer и сътр., 2006) и че именно дисталният патерн на обструкция на СМА е предиктор на добър функционален изход на третия месец. Разликата в скоростта и степента на реканализация зависи от много фактори, като например давността и състава на тромба. tPA действа повече на богатите на фибрин тромби, на тези, които са по-скоро образувани и на тези с емболичен произход, отколкото на богатите на тромбоцити, чието лизиране обикновено е частично и фрагменти от тях се придвижват към малките дистални съдове, продължавайки исхемичния процес (C. A. Molina и сътр., 2004; G. Malferrari и сътр., 2008).

Известно е, че една четвърт от пациентите с оклузия на СМА имат съпътстваща оклузия на ипсилатералната ВСА и до 50% от пациентите с оклузия на ВСА имат проксимална оклузия на СМА (I. Christou и сътр., 2002, A. El-Mitwalli и сътр., 2002).

Пациентите със съчетание на ВСА/СМА лезия имат клинична картина, сходна с тази на пациентите с изолирана оклузия на СМА (A. El-Mitwalli и сътр., 2002). При изследване на връзката между съчетаните ВСА и МСА оклузии и изхода от ИМИ (M. Rubiera и сътр., 2006, Y. S. Kim и сътр., 2005, G. Thomalla и сътр., 2008), е установено по-ниско ниво на реканализация след интравенозна тромболиза при съчетаните ВСА и МСА оклузии, в сравнение със случаите на обтурация само на СМА. Плацебо контролирани проучвания показват по-голяма полза от интравенозната тромболитична терапия при пациенти с оклузия на СМА, в сравнение с тези с оклузия на ВСА (D.A. De Silva и сътр., 2010, I. Linfante и сътр., 2002).

N. Mendonça и сътр. докладват, че при болните с проксимална оклузия на СМА, наличието на високостепенна екстракраниална стеноза или тромбоза на ВСА, както и възрастта (>74 год.), са независими предиктори за неуспешна реканализация (N. Mendonça, 2012). Изходът от ИМИ при наличие на съчетана патология ВСА/СМА е по-добър, ако настъпи реканализация на СМА (I. Christou и сътр., 2002). По-ниското ниво на МСА реканализиране в групата със съчетана патология може да се обясни с различни фактори, като например големината на тромба във ВСА, хипоперфузията при тромбоза на ВСА, в резултат на която намалява количеството на tРА, влизащо в контакт с тромба в СМА. Освен това е отчетено по-ниско ниво на реканализация и по-лош изход в случаите с терминална оклузия на ВСА, при сравнение с тези, съчетаващи цервикална ВСА/СМА оклузия, което се обяснява с по-лошата колатерализация при терминалните оклузии на ВСА. Тези данни, както и наблюденията на много други автори, дават основание да се проучи прогностичното значение на екстракраниалната доплерова сонография като първи етап в съдовата диагностика на пациентите с остър ИМИ и да се акцентира върху прогностичното значение на каротидните тромбози за успеха на тромболитичното лечение. Следва да се отчете влиянието на специфичните фактори, като давността на обтурацията на ВСА (остра, хронична), вида на патологичния процес, причинил такава лезия (дисекация, атеросклероза, травма), локализацията на обтурационния процес (проксимална, дистална) върху вероятността за реканализация на СМА и клиничния изход при пациентите с остър ИМИ.

ГЛАВА ВТОРА

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

С оглед голямата практическа актуалност и значение на по-пълното опознаване на мозъчносъдовите заболявания, огромното многообразие на техните етиопатогенични механизми, трудностите при тяхната диагноза, лечение и особено откриването на конкретната причина при отделния пациент, ние си поставихме за цел да проучим ролята и мястото на ултразвуковите методи: 1. при изследване на някои аспекти на асимптоматичната каротидна атеросклероза, 2. за диагностиката на редки причини за исхемичен мозъчен инсулт (свободен тромб във вътрешната сънна артерия, каротидна хипоплазия, дисекация на вертебралната артерия, базилярна дисекация, фибромускулна дисплазия), 3. при мониториране на артериалната реперфузия при исхемичен мозъчен инсулт.

2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Във връзка с тази цел са поставени следните основни задачи:

1. Да се проучи зависимостта между степента на каротидната атеросклероза (измерена чрез количествения показател обща площ на каротидните плаки) и артериалната ригидност (оценена посредством каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна).

2. Да се установи наличието на връзка между нарастване дебелината на ИМК на общата сънна артерия и развитието на каротидна атеросклероза.

3. Да се изследва посредством ултразвукови методи зависимостта между ехографската структура на каротидната атеросклеротична плака и нейния потенциал за генериране на микроемболи, откриващи се посредством мониториране на кръвотока на средна мозъчна артерия, чрез транскраниална доплерова сонография.

4. Да се изследва влиянието на някои рискови за мозъчносъдови заболявания фактори върху морфологията на атеросклеротичната плака, определена посредством ултразвукови методи.

5. Да се изследва реканализацията на средната мозъчна артерия след интравенозна тромболиза и да се проучи прогностичното значение на хемодинамичните промени, настъпили в първите двадесет и четири часа, с оглед степента на инвалидизация след тромболитичното лечение.

6. Да се проучи значението на проксималната оклузия на вътрешната сънна артерия, диагностицирана посредством ЦКДС, за прогнозата и изхода от ИМИ след провеждане на интравенозна тромболиза.

7. Да се осъществи мониториране посредством транскраниална ЦКДС на кръвотока на интракраниалните артерии, с цел проучване ефекта на декомпресивната хирургия по отношение кръвотока на обтурираната средна мозъчна артерия.

8. Да се определят най-честите локализации и ултразвукови находки, характерни за дисекцията на вертебралната артерия.

9. Да се определят характерните невросонографски особености на каротидната хипоплазия и да се изследва асоциирането на тази вродена аномалия с ИМИ, като се проучи прогнозата, клиничния изход и възникването на рецидив при пациенти с такава патология.

10. Да се проучи честотата, с която се откриват интралуменни тромби в нестенозирани вътрешни сънни артерии при пациенти с остър ИМИ, като се изследват причините за тромбообразуване и еволюцията на патологичния процес.

11. Да се демонстрират и изследват възможностите на ЦКДС за диагностика на редки артериопатии, причина за ИМИ в млада възраст като интракраниална фибромускулна дисплазия и дисекация на базилярната артерия.

ГЛАВА ТРЕТА

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

1. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

При изпълнение на горепосочените задачи бяха използвани следните методи на изследване:

1.1 КЛИНИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

То включва подробен неврологичен и соматичен статус, както и проследяване в динамика.

За целите на проучването са използвани следните клинични скали:

- Етиопатогенетична класификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (H.P. Adams и сътр., 1993) за определяне вида на ИМИ.
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) за определяне на неврологичния дефицит.
- модифицираната скала на Rankin (mRS) за оценка на функционалния статус и инвалидността на пациентите.

1. 2. ИЗСЛЕДВАНЕ НА КРЪВ

Освен рутинното изследване на кръв, в някои случаи са определяни допълнителни лабораторни показатели като: плазмена концентрация на протеин С, антитромбин III, хомоцистеин; генетични изследвания за мутация на фактор V Лайден мутация и фактор II (Протромбин) мутация G/A 20210, PAI-1 4G/5G полиморфизъм, автоимунни маркери (ANA, ANCA, anticardiolipin ab., anti-dsDNA).

1. 3. НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ МЕТОДИ

Компютърна томография, магнитно-резонансна томография на главен мозък – за визуализиране на исхемични лезии в мозъчния паренхим и изключване на друга патология.

1. 4. АНГИОГРАФСКИ МЕТОДИКИ

- компютър-томографска ангиография
- магнитно-резонансна ангиография
- дигитална субтракционна ангиография

1.5. ЕКСТРАКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ

Изследването на шийните магистрални мозъчни артерии е осъществено посредством следните апарати за цветно дуплекс скениране: ехограф GE VIVID 7 Pro +BT 06 с 4-10 MHz линейен трансдюсер, ехограф Acuson XP 128/10 Sequoia с 7,5 MHz линейен трансдюсер, ехограф Image Point Agilent Technology с 5-10 MHz трансдюсер.

Каротидните артерии: общата, вътрешната и външната сънни артерии са визуализирани посредством B-mode в лонгитудинален и трансверзален план. Артериите са проследени по целия им достъпен ход от най-проксималния участък до най-дисталната им точка, с постоянно двустранно сравнение.

Последва цветно кодирано изображение на кръвотока за визуализация на участъците с повишена скорост на кръвния ток, наличие на турбуленция или липсващ кръвоток. Определя се посоката на кръвотока в магистралните мозъчни артерии, който е особено важен патогномоничен маркер за високостепенна обструкция на подключичните артерии, truncus brachiocephalicus, общата сънна артерия. Вграденият пулсов доплер е използван за определяне на скоростните показатели в мястото на стенозата (максимална систолична скорост, средна скорост, крайна диастолична скорост), за изчисляване на необходимите индекси (резистентен индекс, пулсативен индекс) и отношения (каротидно отношение – между систоличните скорости на ВСА в мястото на стенозата и ОСА на 2 cm под бифуркацията, вертебрално отношение – между систоличните скорости във V_1 и V_2 сегменти).

Color box се позиционира в артериалния участък, който представлява интерес. Размерите се определят така, че да обхванат необходимия участък, но да бъдат по възможност най-малки, за да се подобри сензитивността в детекцията на кръвотока. Дясната позиция на color Doppler sampling window позволява визуализация и велосиметрични измервания на проксималния сегмент на общата сънна артерия. Лявата позиция на color Doppler sampling window позволява визуализация и отвеждане на доплеров сигнал от дисталния сегмент на вътрешната и външната сънни артерии. Doppler angle винаги е под 60° , като се цели постигане на оптимален ъгъл $45^\circ \pm 4$. Оптималната позиция на sample volume при нормална артерия е в средата на лумена, успоредно на

съдовите стени, тъй като скоростта на кръвотока е най-висока в централната част на артерията, което е една от характеристиките на ламинарния кръвоток. При стенози или когато е налице сигнификантна плака, sample volume се разполага успоредно на посоката на кръвотока, в мястото на най-голямо стенозиране, за да се регистрират най-високите скорости. Размерът на sample volume box (gate) е между 2 и 3 mm. Sample volume се увеличава при търсене на филиформен кръвоток или когато се цели получаването на Доплеров сигнал под калцирана каротидна плака с ехо сянка. Когато sample volume е позициониран в центъра на съда, независимо от неговата големина, максималната скорост на кръвотока е една и съща. При изследване на нормални артерии цветната скоростна скала е позиционирана между 30 и 40 cm/sec. При правилно позиционирана цветна скала се появява aliasing само в стенотичния участък. Избран е такъв color gain, че цветното изображение на кръвотока да достига до повърхността на интимата в изследваната артерия. При изследване на филиформен кръвоток, обхватът на цветната скала се променя на много ниски скорости (<15 cm/sec), за да се визуализира кръвоток.

– измерване на интима-медия комплекса на общата сънна артерия

При изследване в B-mode, ултразвуковият сноп се насочва перпендикулярно на повърхността на съдовия участък, който представлява интерес, за да се получи ясен образ на артериалната стена. Измерването на дебелината на интима-медия комплекса на общата сънна артерия е осъществено на шест места, локализирани на един сантиметър от каротидната бифуркация, по далечната повърхност на артерията, като за крайна стойност се приема средноаритметичната стойност от всички измервания. Измерванията са проведени на по-отдалечената от сондата съдова стена.

– диагностика на каротидни плаки

Събрана е конкретна информация за локализацията на атеросклеротичната плака (обща сънна артерия, бифуркация, вътрешна, външна сънни артерии), като е направено изобразяване на всички атеросклеротични плаки. Каротидните плаки са дефинирани съобразно Консенсусно становище (P. J. Toubul, 2007) като локални задебелявания на каротидния интима-медия комплекс, надхвърлящи с над 50% дебелината на интима-медия комплекса на съседните артериални сегменти, или интима-медия комплекс, който е с дебелина над 1.5 mm, или локално задебеляване > 0.5 mm.

Извършена е ехографска класификация на вида на атеросклеротичните плаки по два признака – ехогенност и плакова повърхност, съобразно препоръките на международен консенсус (J. M. De Bray, 1997). Оценена е плаковата структура (хомогена хетерогенна, хипоехогенна, хиперехогенна, смесена) и плаковата повърхност (гладка, неравномерна, наличие на улцерации).

– измерване площта на каротидните плаки

Измерването на площта на каротидните плаки е извършено съобразно установен метод (J. D. Spence, 2002, J. D. Spence, 2006) посредством специализирана за целта програма на ултразвуковия апарат. Измерва се напречното сечение на всяка плака в лонгитудинален план. Измерването се прави за всяка плака отделно, като се използва най-адекватната проекция, в която плаката се вижда в най-голям размер. Тогава са прави запис на образа, плаката се очертава, което генерира изчислението на нейната площ в cm². Сумата от площта на всички плаки от двете страни, разположени в общите, вътрешните и външните СА представлява тоталната площ на плаките (ТПП) на всеки пациент.

– **определяне процента на каротидните стенози**

Степента на каротидната стеноза е определена съобразно установени общоприети критерии (J. M. De Bray, 1995, E. G. Grant, 2003). Анализирани са престенотичните и постстенотичните промени, резултат на хемодинамичния ефект на стенозата, както и наличието и вида на колатералното кръвообращение (предна, задна комунициращи артерии), в случаите с високостепенни стенози и тромбози на каротидните артерии. Анализът на директните критерии за стенозиране включва определяне на максималната систолична скорост в мястото на стенозиране, крайната диастолична скорост, промените в спектралния анализ. Изчислено е каротидното отношение – отношението между пиковата систолична скорост на ВСА в мястото на стенозата и пиковата систолична скорост на ипсилатералната обща сънна артери (на 3 cm под бифуркацията). В случаите с умерени и високостепенни стенози е направено измерване на нормалната и на резидуалната площ и е изчислено съотношение, което дава информация за процента на стенозиране.

1. 6. ТРАНСКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ

Цветно кодираната транскраниална дуплекс сонография на артериите на Вилизиевия кръг е проведена с апарат GE Vivid 7 Pro с 2 MHz сонда. Само при тринадесет болни е осъществена транскраниална доплерова сонография чрез конвенционален доплеров сонограф Explorer CVS.

Идентифицирани са артериите от Вилизиевия кръг, определени са скоростните показатели на средна мозъчна артерия, задна мозъчна артерия, предна мозъчна артерия, артерия вертебралис и артерия базиларис, индексите на резистентност и пулсативност, индексът на интерхемисферна асиметрия, средното артериално налягане. Отбелязано е наличието на колатерално кръвообращение през предната и задната комунициращи артерии, както и ефективността на колатералното кръвообращение в случаите с високостепенни стенози и тромбози на вътрешната сънна артерия. При пациенти в остра фаза на ИМИ и обтурация на СМА е оценено включването в действие на лептоменингеалните анастомози. Анализирани са видът и характеристиките на

скоростната крива и спектралният анализ на двете СМА. За невросонографската диагноза в острата фаза на ИМИ са използвани критериите на Consensus on grading intracranial flow obstruction (COGIF) score системата и на проучването Neurosonology in acute ischemic stroke (NAIS) (J. Allendoerfer и сътр., 2006, M. Nedelmann и сътр., 2009).

1. 7. ТРАНСКРАНИАЛНО ДОПЛЕРОВО МОНИТОРИРАНЕ НА МИКРОЕМБОЛИЧНИ СИГНАЛИ

Транскраниалното доплерово мониториране на микроемболични сигнали е извършено посредством компютърен доплеров апарат Multi-Dop X4 DWL (DWL Elektronische Systeme GmbH), на принципа на мултидиапазонната система на мониториране. За детекция на МЕС е приложено едновременно мониториране на двете средни мозъчни артерии на две дълбочини (в диапазона 42-60 mm), в продължение на 30 min, като е осигурено непрекъснато аудиовизуално наблюдение. Технически параметри за транскраниалното мониториране: пулсов трансдюсер с диаметър 14 mm, обхват на скалата – 100 cm/s-150cm/s, детекционен праг – 9 dB, дължина на пробния обем – 8 mm, с разстояние между двата пробни обема 5 mm, вид бърза трансформация по Фурие (FFT) – свръхскоростна 64-точкова Фурие трансформация - две за всеки доплеров канал, FFT време – 2 ms, FFT припокриване – 60%, използвана ултразвукова честота – 2 MHz, високочестотно-пропускателен филтър – 100 Hz, време на записа – 30 min, алгоритъм за определяне интензитета на сигнала – посредством специализиран за детекция на емболи софтуер, на базата на данните от по-дълбокия пробен обем, като за определяне на фоновия интензитет е използван целият екран. Използвана е минимална мощност и усилване на сигнала, осигуряващи ясен доплеров сигнал. Информацията от всяко мониториране е записана на хард диск за следзаписен анализ.

Регистрираните високоинтензитетни сигнали се изобразяват на хистограма, обединяваща информацията от двата доплерови канала, като на абсцисата се отбелязва интензитетът (в dB), а на ординатата – броя на регистрираните сигнали за всяка стойност (в dB). След приключване на мониторирането е направен анализ на записа с последователно разглеждане

на всички регистрирани сигнали, като е направена оценка на всеки регистриран сигнал. Записаните сигнали са анализирани от двама независими експерти. МЕС са идентифицирани съобразно критериите, указани в Консенсуса за детекция на МЕС чрез ТДС на Международната група за детекция на МЕС, 1998 год:

- относително увеличение на интензитета (над 9 dB),
- продължителност на сигнала (< 300 msec),
- поява в двете мониторирувани дълбочини,
- разлика във времето на поява на МЕС в двете дълбочини,
- унисекционалност в доплеровия спектър,
- случайна поява в сърдечния цикъл.

За артефакти са приети сигналите, които са с продължителност над 300 msec, с относително увеличение на интензитета под 9 dB, на изоелектричната линия, без постепенно нарастване на амплитудата в гow долеровия образ, без разлика във времето на поява на двете дълбочини, които са бидирекционални и се появяват в равни интервали от време, на едно и също място в сърдечния цикъл, имат еднакъв образ за двете дълбочини при цветно кодирувания образ на доплеровия спектър с високата разрешителна способност, които са предизвикани от движение на пациента, имат фиктивна дистанция нула или отрицателна стойност.

1.8. ИЗМЕРВАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ

Измерването на артериалната ригидност е осъществено посредством аплантационна тонометрия - чрез измерване скоростта на пулсовата вълна (pulse wave velocity – PWV), с апарат SphygmoCor (AtCor, Sydney, Australia).

За определяне на каротидно-феморалната скорост е прилаган методът “foot-to-foot”, като е направен последователен транскутанен запис на пулсовите вълни на дясната каротидна и на дясната феморална артерия, синхронно с ЕКГ запис. Началото на вълната се определя в края на диастолата, когато започва постепенното нарастване на вълновата крива. Транзитно време е времето за пропация на началото на вълната върху известна дистанция.

Пациентите са изследвани след 15-минутен интервал на покой, в легнало положение, в тиха стая, с оптимална температура (20-21 градуса), като непосредствено преди започване на изследването се измерват стойностите на артериалното налягане с ръчен стандартен сфигмоманометър. По време на изследването пациентите са свързани с електродите на апарата, предназначени за синхронен ЕКГ запис. Чрез стандартен сантиметър се измерва разстоянието от мястото на пулсациите на дясната обща сънна артерия на повърхността на тялото до горния стернален ръб (проксимално разстояние) и разстоянието от горния стернален ръб до мястото на пулсациите на дясната феморална артерия (дистално разстояние). Получените данни и стойностите на предварително измереното артериално налягане се нанасят в съответното меню. Апаратът автоматично изчислява дистанцията, необходима за получаване на скоростта, като се изважда проксималното от дисталното разстояние. С помощта на високочувствителен аплантационен тонометър на Millar се прави последователен запис на пулсовите вълни на каротидната и феморалната артерия, синхронно с ЕКГ запис.

Това позволява определяне на разликата във времето, за което пулсовата вълна достига до каротидната и до феморалната артерия. Разстоянието, изминато от двете вълни, се измерва като разстояние между точките на двата записа на повърхността на тялото. Директно се определя времето на забавяне (time delay (Δt), измерено между две вълни.

$$\Delta t = \Delta t_2 - \Delta t_1$$

Където: Δt_2 е времето от R зъбеца на ЕКГ до началото на пулсовата вълна на феморалната артерия, а Δt_1 е времето от R зъбеца на ЕКГ до началото на пулсовата вълна на каротидната артерия. Δt е разликата във времето. Записът се прави до получаване на поне десет секунди запис на приблизително еднакви пулсови криви.

Дистанцията (D) е разстоянието между двете места на измервания, като PWV се калкулира автоматично като $PWV = D (m) / \Delta t (s)$. Три измервания на PWV са осъществени и две от тях, близки по стойност, са използвани за анализа.

При необходимост (ниско качество на изследването) процедурата се повтаря.

1. 9. ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ И ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Направен е клиничен преглед за наличие на сърдечни заболявания.

Електрокардиография е направена с цел да се изключат възможни ритъмни нарушения (предсърдно мъждене, пресен миокарден инфаркт и др.), водещи до емболизъм в каротидните и в мозъчните артерии. Трансторакална ехокардиография е осъществена при всички болни с ИМИ с оглед етиопатогенетична диагностика, а трансезофагеална – само в малко избрани случаи с ИМИ в млада възраст.

1. 10. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS (версии 12.0.1., 19.0, 20.0). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0,05$.

Приложени са следните методи:

- *дескриптивен анализ* – за представяне честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване;
- *вариационен анализ* – за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;
- *графичен анализ* – за визуализация на получените резултати;
- *тест χ^2 и точен тест на Fisher* - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи;
- *едноизвадков метод на Колмогоров – Смирнов и тест на Shapiro-Wilk* – за определяне вида на разпределението;
- *непараметричен тест на Mann-Whitney* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- *логистичен регресионен анализ* – за количествена оценка на факторите, влияещи върху възникването на изследваното събитие;
- *T-тест на Стюdent* - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- *нелинеен еднофакторен регресионен анализ* - за проверка наличието на зависимост между два метрирани признака;
- *корелационен анализ* за количествени признаци с нормално и различно от нормалното разпределение;
- *множествен линеен регресионен анализ* – за проверка наличието на зависимост между няколко признака.

2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Нашият клиничен контингент се състои общо от 501 пациенти с атеросклероза на магистрални мозъчни артерии и с исхемичен мозъчен инсулт.

Контингентът включва:

- пациенти, хоспитализирани в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ по спешност по повод исхемичен мозъчен инсулт,
- пациенти, насочвани за невросонографска диагностика в кабинета по доплерова сонография на Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“,
- пациенти, насочвани за невросонографска диагностика в кабинета по доплерова сонография на Медицински център „Сърце и здраве“, гр. София
- пациенти, хоспитализирани по спешност в Клиниката по неврология на Университетска болница Женева, Конфедерация Швейцария.

Най-многобройна е групата на пациентите с каротидна атеросклероза (n=401). Касае се за болни с атеросклеротични плаки (под 30% стенозиране), умерени (30-69%) и високостепенни (70-99%) стенози на вътрешната сънна артерия. В проучването са включени и 100 пациенти в остра фаза на исхемичен мозъчен инсулт с различна етиология.

На Таблица 1 е видно разпределението на болните по пол, средна възраст и възрастов диапазон.

Таблица 1. Разпределение на болните по пол, средна възраст, възрастов диапазон и вид на артериалната патология.

Вид на заболяването или патологичен съдов процес	Брой болни	%	Мъже (брой)	Жени (брой)	Средна възраст	Възрастов диапазон
Каротидна атеросклероза	401	80%	213	188	65,2 год.	37-89 год.
Мониториране при остър ИМИ	61	12%	45	16	54.4 год.	20–75 год.
Свободен каротиден тромб	5	0,9%	2	3	44,4 год.	28-55 год.
Каротидна хипоплазия	5	0,9%	1	4	30 год.	20-47 год.
Фибромускулна дисплазия	3	0,6%	1	2	33,3 год.	19-45 год.
Вертебрални дисекции	20	4%	10	10	45 год.	25-60 год.
Декомпресивна хирургия при ИМИ	4	0,8%	4	0	38,7 год.	34-40 год.
Базиларна дисекция	2	0,4%	0	2	49,5 год.	45-54 год.
Всичко	501					

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА

РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

1. АТЕРОСКЛЕРОЗА НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ

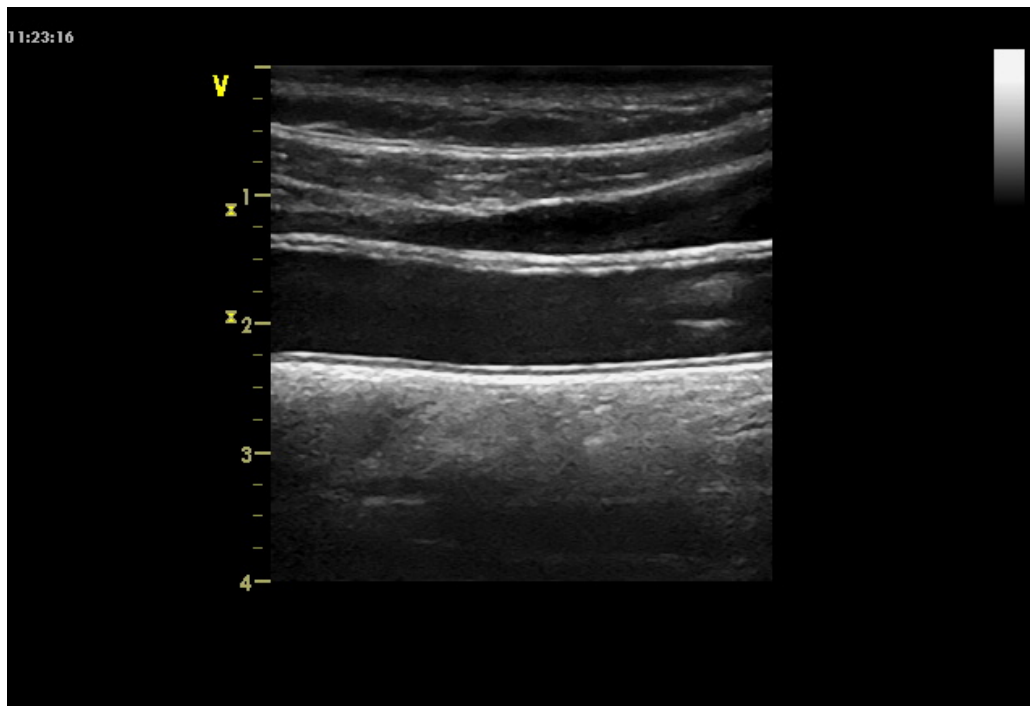
1. 1. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНТИМА- МЕДИА КОМПЛЕКС

Настоящото проучване има за цел да проследи връзката между дебелината на ИМК на общата сънна артерия и развитието на каротидна атеросклероза.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Направеното проучване обхваща 101 последователно включени пациенти на средна възраст $60,91 \pm 13,07$ год. (40-80 год), от които 63 (62,38%) мъже и 38 (37,62%) жени, изследвани в периода септември 2004 - юни 2005 година. Включващи критерии са били: наличие на атеросклеротични плаки във вътрешните сънни артерии и техническа възможност за добро изобразяване на стените на общите сънни артерии, с оглед осигуряване на оптимални условия за последващи измервания на интима-медиа комплекса. Изключващ критерий е наличието на тромбоза на вътрешната сънна артерия (поради невъзможност да се определи нейната генеза) и наличие на множествени плаки в стените на общите сънни артерии, с липса на свободни от плаки зони в местата, определени за измерване на ИМК.

Каротидните артерии на пациентите са изследвани с ехограф Image Point Agilent Tehnology с 5-7 MHz трансдюсер. Каротидните артерии: общата, вътрешната и външната сънни артерии, са визуализирани посредством В-mode в лонгитудинален и трансверзален план. Ултразвуковият сноп е насочен перпендикулярно на повърхността на общата сънна артерия за получаване на максимално ясен образ на артериалната стена (Фигура 1).



Фигура 1. В-mode образ на обща сънна артерия с изобразяване на интима-медиа комплекса.

Осъществено е изобразяване и запис на всички атеросклеротични плаки в каротидните артерии. В последващия анализ са включени данните от общо 202 общи СА и 202 ВСА.

Измерена е дебелината на ИМК на общата сънна артерия в свободните от плаки участъци. Измерванията са проведени на по-отдалечената от сондата съдова стена, по мануален метод. Това е осъществено на шест места, на разстояние един сантиметър от бифуркацията, като за окончателна стойност е приета средно-аритметичната стойност. Документирани са стойностите на ИМК на общата сънна артерия отделно за ляво и за дясно. Отбелязано е наличието

на атеросклеротични плаки (локални задебелявания на каротидната стена над 2 mm дебелина) в лявата и в дясната ВСА, с определяне на тяхното разположение, брой, големина и ехографска структура. По отношение на плаковата структура, каротидните плаки са характеризирани съобразно класификацията, въведена от G. Geroulakos (G. Geroulakos и сътр., 1993), като за нуждите на анализа са оформени две основни групи – хиперехогенни (което включва 3, 4 и 5 тип плаки по Geroulakos), и хипоехогенни (1 и 2 тип плаки по Geroulakos). Определен е процентът на стенозите на ВСА по установен метод, съобразно препоръките на консенсус конференцията по ултразвук на радиологичната асоциация (E. G. Grant и сътр., 2003).

Данните са въведени и обработени със статистически пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0.05$. Приложени са следните методи: дескриптивен анализ (за представяне честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване), вариационен анализ (за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване), графичен анализ (за визуализация на получените резултати), едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов (за определяне вида на разпределението), t-тест на Стюdent (за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки), нелинеен еднофакторен регресионен анализ (за проверка наличието на зависимост между два метрирани признака).

РЕЗУЛТАТИ

Наличието на атеросклеротични плаки е свързано със сигнификантно повишение на средните стойности на ИМК (Таблица 2 и Таблица 3).

Таблица 2: Сравнителен анализ на стойностите на ИМК според наличието на атеросклеротични плаки (ляво)

	Плаки						
	Не			Да			
	N	X	SD	N	X	SD	P
ИМК ляво	49	0,59	0,17	52	0,89	0,22	<0,001
ИМК дясно	49	0,58	0,18	52	0,82	0,24	<0,001

Таблица 3: Сравнителен анализ на стойността на ИМК според наличието на плаки (дясно)

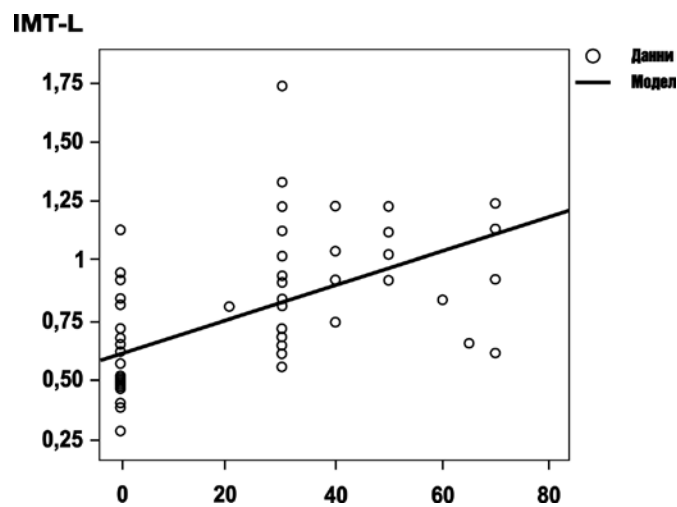
	Плаки						
	Не			Да			
	N	X	SD	N	X	SD	P
ИМК ляво	48	0,60	0,19	53	0,87	0,23	<0,001
ИМК дясно	48	0,57	0,19	53	0,82	0,24	<0,001

При изследване на връзките между дебелината на ИМК на ОСА и степента на стенозата на ВСА вляво се установява, посредством вградените в SPSS 12.0.1. модели, че зависимостта на дебелината на ИМК вляво със

степената на стенозата на ВСА – ляво, се описва най-добре от линейния модел ($p < 0,001$ $F = 53.64$, $R^2 = 0.351$) със следните параметри:

ИМК_Л = 0.610 + 0.007*ВСА_Л (където ИМК_Л е стойността на ИМК вляво, а ВСА_Л е степен на стенозата на ВСА вляво).

От уравнението се вижда, че при увеличаването на процента на стенозиране на лявата ВСА с 1%, стойността на ИМК_Л се увеличава средностатистически с 0,007. Наблюдава се непрекъснато увеличаване стойностите на ИМК_Л с нарастване на процента на стенозиране на ВСА (Фигура 2).



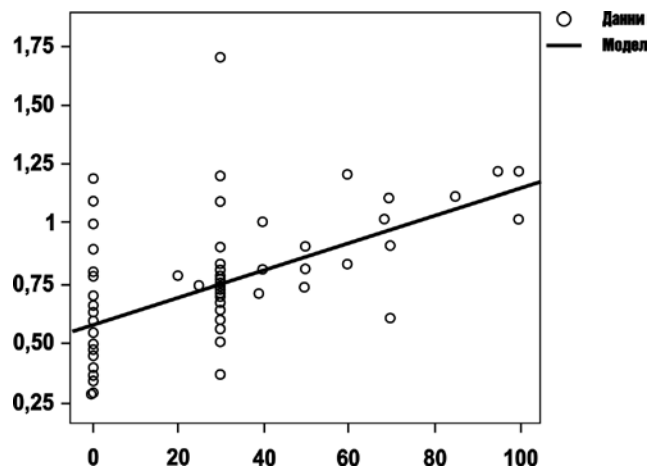
Фигура 2. Регресионен модел на зависимостта между дебелината на ИМК вляво и процента на стенозиране на ВСА – ляво

При изследване зависимостта на ИМК-дясно от степента на стенозата на ВСА, се установява от вградените 8 SPSS 12.0.1. модели, че зависимостта на ИМК - дясно със степента на стенозиране на ВСА-дясно се описва най-добре от линейния модел ($p < 0,001$, $F = 52.64$, $R^2 = 0.349$) със следните параметри:

ИМК_Д = 0.583 + 0.005*ВСА_Д (където ИМК_Д е стойността на ИМК вдясно, а ВСА_Д е степен на стенозата на ВСА вдясно).

От уравнението се вижда, че при увеличаването на процента на стенозиране на дясната ВСА с 1%, ИМК в ипсилатералната ОСА се увеличава средностатистически с 0,005. Наблюдава се непрекъснато увеличаване

стойностите на ИМК_Д с нарастване на ВСА_Д (Фигура 3).



Фигура 3. Регресионен модел на зависимостта между дебелината на ИМК-дясно и процента на стенозите на ВСА-дясно.

Липсва статистически значима разлика между ехографската структура на атеросклеротичните плаки (хиперехогенни или хипоехогенни) и дебелината на ИМК, като средната дебелина на ИМК при пациентите с хипоехогенни плаки е 0,83, а средната дебелина при тези с хиперехогенни плаки е 0,86 ($p > 0,05$)

ОБСЪЖДАНЕ

Голяма част от проучванията през последните десет години са насочени към изследване на факторите, които обуславят нарастването на ИМК, определен посредством B-mode, както и към изясняване клиничното значение на неговото задебеляване по отношение прекарани и бъдещи сърдечносъдови и мозъчносъдови исхемични инциденти. Много от тях доказват, че задебеляването на ИМК е маркер за развитие на атеросклеротичен процес с друга локализация - коронарна, феморална, аортна и др. (M. Vots и сътр., 1994, M. Zureik и сътр., 2000, J. Persson и сътр., 1994, M. Suurkula и сътр., 1994, Л. Владимирова– Китова и сътр.).

Все още обаче обект на дебати остава въпросът, дали увеличението на ИМК е израз на локален атеросклеротичен процес или това нарастване има друга генеза. При ехографското измерване на промените, които настъпват в съдовата стена, съществуват известни методологични неточности. Както е

известно, общата сънна артерия се засяга от атеросклеротичния процес значително по-рядко, отколкото каротидната бифуркация и ВСА. Дебелината на ИМК се измерва обикновено върху общата сънна артерия, защото нейната стена се изобразява лесно чрез дуплекс скениране и лесно се отдава нейното точно измерване (Ю. Петрова, 2011). Атеросклерозата е патологичен процес, който обхваща интимата, а чрез В-mode не може да се направи разграничаване на двата слоя - интима от медиа, поради което се измерва целият комплекс.

Много автори изказват съмнение дали увеличението на ИМК е израз на атеросклеротичен процес или представлява адаптивен отговор на съдовата стена към промените в налягането, което кръвният обем упражнява върху ендотелната повърхност (S. Ebrahim и сътр., 1999, С. Vonithon-Kopp и сътр., 2005). Така например S. Homma и сътр. стигат до заключението, че увеличението на ИМК е физиологичен, възрастово обусловен процес, различен от формирането на плаки, тъй като в изследвания от тях контингент наличието на плаки и дебелината на ИМК корелира само в седмото и осмото десетилетие, но не и в другите възрастови групи (S. Homma, 2001).

С цел да допринесе за изясняването на тези въпроси, в настоящото проучване са проследени две основни зависимости - от една страна - дали е налице връзка между големината на ИМК и развитието на атеросклеротични плаки в ипсилатералната вътрешна сънна артерия, установени чрез ЦКДС, и от друга страна - дали съществува връзка между дебелината на ИМК и степента на атеросклеротичния процес, изразена чрез процента на стенозиране на ВСА.

Резултатите от настоящото проучване показват положителна зависимост между нарастване дебелината на ИМК и появата на плаки във ВСА, което е в съгласие с данните от редица други проучвания (С. Vonithon-Kopp и сътр., 1993, J. Salonen и сътр., 1993, С. Held и сътр., 2001). Те успяват да демонстрират, че средната дебелина на ИМК при пациенти с атеросклеротични плаки в общите сънни артерии е сигнификантно по-голяма отколкото при здрави артерии. Повечето от проведените до момента проучвания обаче изследват само общата зависимост между каротидната атеросклероза и средната дебелина на ИМК. В настоящото проучване е направена диференциация по отношение мястото на поява на атеросклеротичните плаки, което показва, че увеличението на ИМК има пряка връзка с локалния атеросклеротичен процес.

Зависимостта между тежестта на каротидната атеросклероза и дебелината на ИМК може да се проследи по различни начини. С. Vonithon-Kopp и сътр. например, изследват зависимостта между дебелината на ИМК и броя и дебелината на каротидните атеросклеротични плаки (С. Vonithon-Kopp, 1999). Корелация обаче с процента на стенозата е осъществена в много малко проучвания. S. Homma и сътр. изследват дали пациентите с каротидни стенози имат по-голям ИМК в сравнение с тези без стенози (S. Homma, 2001).

Според резултатите от нашето проучване, при увеличаване процента на стенозата с 1 %, стойността на ИМК се увеличава средностатистически с 0,007 вляво и с 0,005 вдясно. Това потвърждава наличието на директна линейна връзка между този показател и тежестта на атеросклеротичния процес в каротидните артерии, която от своя страна отразява скоростта и продължителността на неговото развитие.

От голям интерес е проучването направено от M. Zureik и сътр., което изследва предиктивната стойност на големината на ИМК за възникване на атеросклеротични плаки в екстракраниалните каротидни артерии, за четиригодишен период от време, при 1010 пациенти (M. Zureik, 2000). Авторите доказват наличие на положителна зависимост, което е в подкрепа на становището, че ИМК се увеличава в ранната фаза на атеросклеротичния процес и предшества образуването на плаки.

В настоящото проучване не се установява връзка между плаковата структура и дебелината на ИМК, въпреки наблюдаваната тенденция при пациентите с високостепенни стенози за превалиране на предимно хиперехогенни плаки, както и на такива със смесена структура. Средната дебелина на ИМК при пациентите с хипоехогенни плаки е 0,83, а средната дебелина при тези с хиперехогенни плаки е 0,86 ($p > 0,05$). Връзката между плаковата ехогенност и стойностите на ИМК е била обект на интерес в много малко други проучвания. S. Homma и сътр. също не установяват сигнификантна зависимост, въпреки тяхното наблюдение за по-високи стойности на ИМК при пациентите с хетерогенни плаки (S. Homma, 2001).

В заключение, данните от настоящото проучване потвърждават наличието на връзка между задебеляването на интима-медия комплекса на ОСА и локалния атеросклеротичен процес в каротидните артерии, като

показват корелация, както между този фактор и наличието на плаки, така и между дебелината на ИМК и степента на каротидната стеноза в ипсилатералната ВСА.

1.2. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ

Целта на настоящото проучване е да се изследва зависимостта между артериалната ригидност (оценена посредством каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна - pulse wave velocity) и степента на каротидната атеросклероза (измерена чрез общата площ на каротидните плаки), при пациенти в млада и средна възраст.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Критериите за включване в проучването са: наличие на атеросклеротични плаки в каротидните (обща, вътрешна или външна) артерии (документирани посредством дуплекс скениране), с едностранна или двустранна локализация, както и възрастта на пациентите (млада и средна възраст). За горна граница е определена възрастта 55 години.

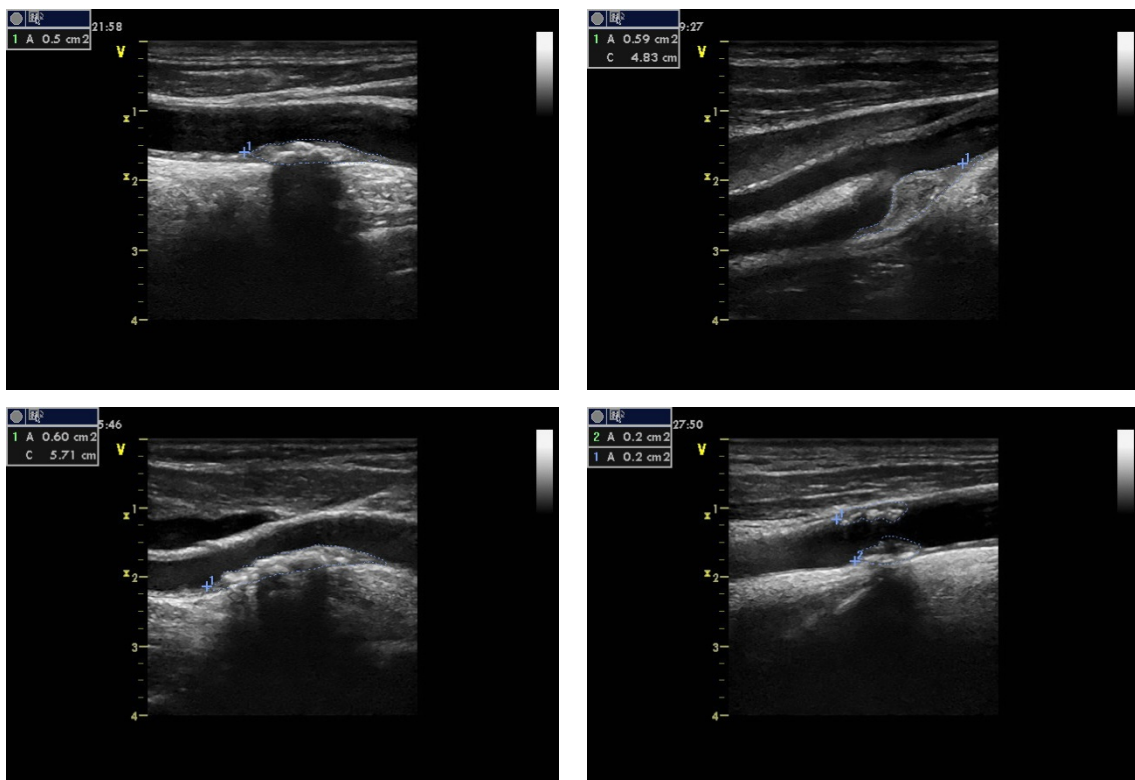
При всички пациенти е събрана информация от съпътстваща медицинска документация за наличието на рискови фактори за МСБ, за продължителността на действието на рисковите фактори, за придружаващите и минали заболявания, за фамилна анамнеза за МСБ, за хронична употреба на медикаменти.

Изследването на каротидните артерии е осъществено посредством ехограф GE VIVID 7 Pro +BT 06 с 4-10 MHz линейен трансдюсер. Степента на каротидната стеноза е определена съобразно установени критерии (E. G. Grant, 2003).

Каротидните плаки са дефинирани съобразно Консенсусно становище (P. J. Touboul и сътр., 2007), като локални задебелявания на каротидния интима-медиа комплекс, надхвърлящи с над 50% дебелината на интима-медиа комплекса на съседните артериални сегменти или интима-медиа комплекс, който е с дебелина над 1.5 mm, или локално задебеляване >0.5 mm.

Измерването на площта на каротидните плаки е извършено съобразно установен метод (J. D. Spence и сътр., 2002, J. D. Spence и сътр., 2006) посредством специализирана за целта програма на ултразвуковия апарат.

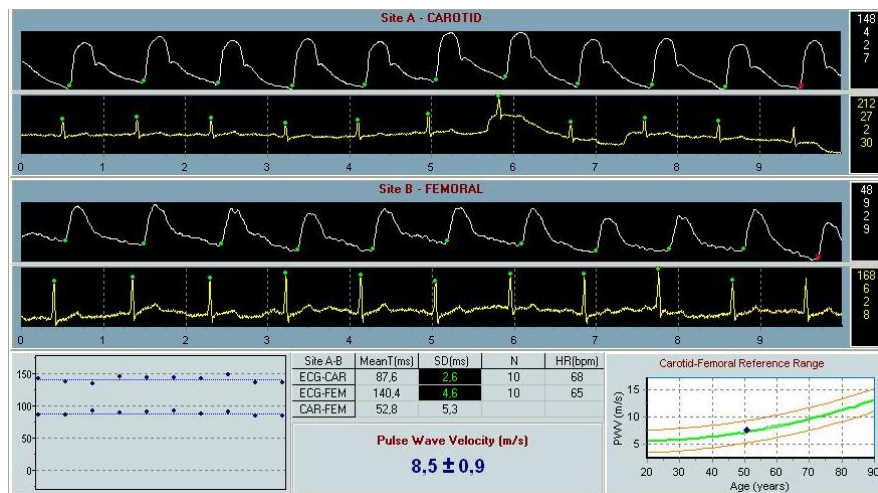
Включени са всички плаки, които се визуализират, както на близката, така и на отдалечената от трансдюсера стена на каротидните артерии. Измерването се прави за всяка плака отделно, трикратно, като се използва най-адекватната проекция в лонгитудинален план, в която плаката се вижда в най-голям размер. След това се прави запис на образа, плаката се очертава, което генерира изчислението на нейната площ в cm^2 . Сумата от площта на всички плаки от двете страни, разположени в общите, вътрешните и външните СА, представлява тоталната площ на плаките (ТПП) на всеки пациент. Всички измервания на плаковата повърхност са направени от един и същ сонографист (Фигура 4.).



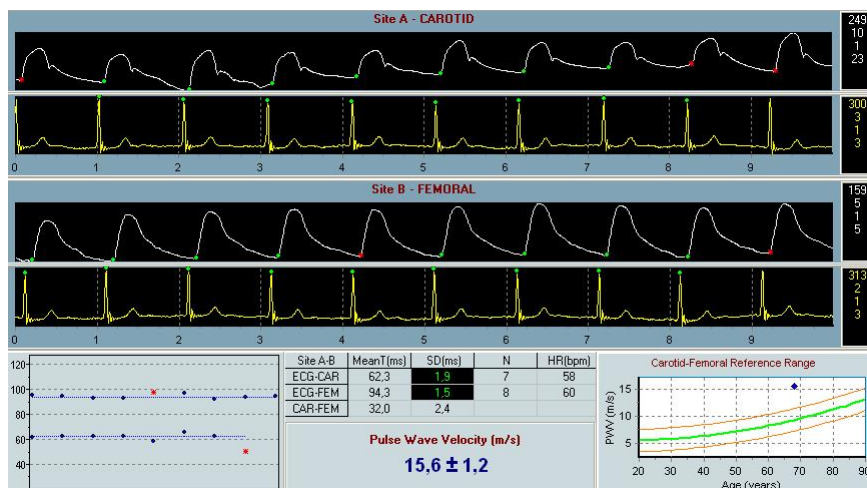
Фигура 4. Атеросклеротични плаки в ОСА. Измерване на плаковата площ.

Измерването на артериалната ригидност е осъществено посредством апланационна тонометрия - чрез измерване скоростта на пулсовата вълна, с апарат Sphygmocor (AtCor, Sydney, Australia). За определяне на каротидно-феморалната скорост е направен последователен запис на пулсовите вълни на

каротидната и феморалната артерия, синхронно с ЕКГ запис. Това позволява определяне на разликата във времето, за което пулсовата вълна достига до каротидната и феморалната артерия. Разстоянието, изминато от двете вълни, се измерва като разстояние между точките на двата записа на повърхността на тялото (Фигура 5 и Фигура 6).



Фигура 5. PWV в нормални стойности (8,5+0,9) при пациент с нестенозиращи каротидни плаки.



Фигура 6. Увеличени стойности на PWV (15,6+1,2) при пациент с високостепенна стеноза на ВСА.

Статистическият анализ е осъществен посредством статистическия пакет SPSS (версия 20.0). Бе прието нулевата хипотеза да се отхвърли при $p < 0.05$.

Категорийните променливи са представени с абсолютна и относителна честота, а количествените – със средна аритметична и със стандартно

отклонение. Бивариационен корелационен и множествен регресионен линеен анализ с отчитане влиянието на кардиоваскуларните рискови фактори, е използван за оценка на връзката между PWV и ТПП. Бинарен логистичен регресионен анализ е използван за оценка на връзката между предишни кардиоваскуларни заболявания (ИМИ и МИ) и направените неинвазивни изследвания (PWV и ТПП).

РЕЗУЛТАТИ

В проучването последователно са включени 110 пациенти в млада и средна възраст (73 мъже, 37 жени), на възраст ≤ 55 год., които са селектирани от 3900 пациенти, изследвани посредством ЦКДС в Университетска болница „Царица Йоанна- ИСУЛ“ между януари 2009 и януари 2013 година.

Средната възраст на участниците е 50, 45 \pm 5, 12 год (37-55 год.).

Клиничните характеристики на пациентите са представени в Таблица 4. Касае се за пациенти, при които се наблюдава висок процент на рискови фактори за МСБ.

Таблица 4. Клинични характеристики на пациентите

	N	%
Захарен диабет	31	28,4
Артериална хипертония	92	84,4
Хиперлипидемия	68	62,4
Тютюнопушене	31	28,4
Обезитас	19	17,4
ХАНК	10	9,2
Исхемичен инсулт	63	58,3
ИБС	24	22,2

Степента на стенозиране на ВСА, определена чрез ЦКДС, е: 19 умерени стенози (50-69%) и 35 високостепенни стенози (70-99%). При 56 пациенти са открити само нестенозиращи каротидни атеросклеротични плаки (<50%).

Статистическият анализ на данните показва, че PWV корелира правопрпорционално и умерено с ТПП (Spearman's rho=0.412, p<0.001). Освен това, PWV корелира по същия начин и със степента на каротидната стеноза

(Spearman's rho=0.331, p<0.001). Извършен е множествен линеен регресионен анализ, като регресионните коефициенти на модела са представени на Таблица 5 (Adjusted R Square=0.229, p<0.001).

Таблица 5. Регресионни коефициенти от линейния множествен регресионен модел между PWV, ТПП и изследваните рискови фактори за МСБ.

	Нестандартизирани		Стандартизирани		P
	Коефициенти		Коефициенти	t	
	B	Std. Error	Beta		
Константа	9.386	2.306		4.069	<0.001
ТПП	1.393	0.356	0.381	3.911	<0.001
Диабет*	1.054	0.540	0.190	1.954	0.054
Възраст	-0.072	0.043	-0.150	-1.677	0.097
Хиперлипидемия*	0.315	0.499	0.057	0.632	0.529
АХ*	0.755	0.643	0.111	1.175	0.243
Тютюнопушене*	0.484	0.478	0.088	1.012	0.314
Обезитас	0.012	0.625	0.002	0.019	0.985
Пол (мъже)	0.029	0.466	0.005	0.062	0.951

*липсват данни за един пациент

Бе създаден линеен регресионен модел, в който е включен единственият сигнификантно асоцииран с PWV показател:

$$PWV = 9.386 + 1.393ТПП \quad (1)$$

От уравнението (1) се вижда, че увеличаването на ТПП с 1 mm² води до средно статистическо увеличаване на PWV с 1.393 m/s.

Бе извършено сравнение на средната PWV на пациентите с и без мозъчносъдови рискови фактори (АХ, захарен диабет, хиперлипидемия и тютюнопушене) (Таблица 6).

Таблица 6. Сравнителен анализа на PWV според наличието на рискови фактори за МСБ.

	Не			Да			P
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
АХ	17	6,59	1,45	92	8,50	2,53	<0.001
Диабет	78	7,69	2,04	31	9,48	3,03	0.001
Хиперлипидемия	41	7,66	2,42	68	8,52	2,49	0.142
Тютюнопушене	78	8,05	2,49	31	8,58	2,47	0.246

**- липсват данни за 1 пациент*

Пацентите с АХ и със захарен диабет показват сигнификантно по-висока средна PWV, отколкото тези без такива рискови фактори. Липсва статистически значима разлика в средната PWV в групите пациенти с и без хиперхолестеролемия и тютюнопушене.

Когато се анализира корелацията между ТПП и PWV с предхождащи остри мозъчносъдови и сърдечносъдови заболявания (исхемичен инсулт и миокарден инфаркт), се установява асоциация между исхемичен инсулт и ТПП (OR=3.546, 95%CI (1.626 – 7.733), p=0.001) (Таблица 7 и Таблица 8).

Таблица 7. Odds ratio и 95% доверителен интервал за ТПП и PWV в бинарен регресионен логистичен анализ за ИМИ.

Променливи	P	OR	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
ТПП	0.001	3.546	1.626	7.733
PWV	0.908	0.989	0.824	1,188
Константа	0.483	0.602		

Таблица 8 Odds ratio и 95% доверителен интервал за ТПП и PWV в бинарен логистичен анализ за миокарден инфаркт.

променливи	P	OR	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
ТПП	0.660	1.218	0.507	2.927
PWV	0.423	1.102	0.869	1.396
Константа	0.004	0.056		

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване има за цел да изследва зависимостта между каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовта вълна и общата площ на каротидните плаки на пациенти в млада и средна възраст.

Тази зависимост е била от интерес (и съответно - обект на проучване) и от други автори. Те обаче са изследвали наличието на връзка между артериалната ригидност и каротидната атеросклероза, корелирайки стойностите на артериалната ригидност с дебелината на интима-медия комплекса, която приемат за сурогатен маркер на структурни атеросклеротични промени в каротидните артерии. Резултатите от няколко подобни проучвания показват, че PWV и дебелината на интима-медия комплекса са директно и независимо свързани в популация от възрастни пациенти (N. M. Van Popele и сътр., 2001, L. Shen и сътр., 2011, T. Koivistoinen и сътр., 2012, R. H. Mackey и сътр., 2002) и обратно – че липсва корелация между тези два показатели в популация от млади пациенти (T. Koivistoinen и сътр., 2012, A. Oren и сътр., 2003).

През последните години се изясни, че нарастването на интима-медия комплекса и на каротидните плаки се обуславя от различни съдови рискови фактори (M. Herder и сътр., 2012). Освен това, резултатите от проучването Tromsø (E. B. Mathiesen и сътр., 2011) доказаха, че ТПП е по-надежден и мощен предиктор, в сравнение с интима-медия комплекса, за определяне на риска от първи ИМИ. Счита се, че стойностите на интима-медия комплекса и на ТПП, отразяват различни аспекти и стадии от развитието на атеросклеротичния процес (E. B. Mathiesen и сътр., 2011). ТПП е измерване на формирани плаки, които са характерни за напредналия стадий на атеросклерозата. Поради тези причини, стойностите на ТПП и плаковия обем са по-точно свързани и по-точно отразяват степента на развитие на атеросклерозата, отколкото стойностите на интима-медия комплекса (S. H. Johnsen и сътр., 2009).

Проведени са няколко проучвания, които изследват наличието на връзка между артериалната ригидност и каротидната атеросклероза, корелирайки стойностите на артериалната ригидност директно с каротидните плаки, а не с интима-медия комплекса, в качеството му на „сурогатен“ маркер за

атеросклероза. Няколко подобни проучвания показват, че PWV е сигнификантно асоциирана с наличието на каротидна атеросклероза, т.е. с откриването на плаки в каротидните артерии (N. M. Van Popele 2001, T. Tomonori и сътр., 2006, J. Y. Li и сътр., 2010, M. Zureik и сътр., 2002). Но когато се прави опит за корелиране на артериалната ригидност със степента на каротидната атеросклероза, резултатите са противоречиви (N. M. Van Popele и сътр., 2001, L. Shen и сътр., 2011, T. Tomonori и сътр., 2006). Някои автори намират връзка между артериалната ригидност и степента на каротидната атеросклероза (N. M. Van Popele, 2001), а други не откриват такава зависимост (L. Shen, 2011, T. Tomonori, 2006). В малкото подобни проучвания степента на натоваарване на каротидните артерии с атеросклеротични плаки е оценявана по различни начини. Едни автори отчитат само наличието или отсъствието на каротидни атеросклеротични плаки, други оценяват броя на плаките или ангиографски дефинирания процент на каротидните стенози. В нито едно от предходните проучвания обаче не е правена корелация между артериалната ригидност и ТПП.

Тези характеризиращи признаци (процент на стенозиране, брой на плаките), както и ТПП, са различни фенотипни прояви на каротидната атеросклероза. Според K. Al-Shali и сътр., различните ултразвуково реализирани измервания на каротидната морфология носят различна информация за риска и имат различна връзка с рисковите фактори за МСБ (K. Al-Shali, 2005). Така например, двата показателя - ТПП и процентът на стенозата, измерват големината на атеросклеротичната лезия. Въпреки това, те корелират в умерени граници и имат различна връзка с факторите, обуславящи възникването на атеросклероза (J. D. Spence и сътр., 2004). S. Rozie и сътр. пък доказват умерена асоциация между степента на стенозиране и обема на плаките (S. Rozie, 2009). ТПП е маркер за натоваарването с атеросклеротични плаки, докато високостепенните стенози се появяват в крайната фаза на процеса. Те са резултат от други процеси, като плакова руптура и възпалителни механизми и са директно свързани с риска от ИМИ.

Друг аргумент, който показва предимствата на измерване на ТПП пред измерване процента на стенозиране като маркер за натоваарване с плаки, е че при много пациенти, посредством ЦКДС се визуализират множество плаки от

различен калибър и състав, пръснати в различни участъци на каротидната система, но в същото време, поради разпределението на плаките в различни участъци, когато се измерва процентът на каротидните стенози, се оказва, че липсва значимо стенозиране. Ако се преценява само процентът на каротидната стеноза, може да се направи изводът, че се касае за пациенти с нисък съдов риск, а не за такива, чиито артерии са натоварени с плаки.

Стойността на PWV отразява артериална ригидност в централната артериална система. До повишаване на артериалната ригидност може да се стигне при възникване на структурни и функционални промени както в медията, така и в интимата на съда, чиито механизъм обаче е сложен и комплексен. Артериалната ригидност е резултат на кумулативния ефект на всички идентифицирани и неидентифицирани рискови фактори върху съдовата стена с възрастта. Съществуват малко данни дали отлагането на липиди и формирането на атеросклеротични плаки е процес, отговорен самостоятелно за повишаване на артериалната ригидност.

Стойността на ТПП не отразява наличието на аортни плаки, което означава, че не дава информация за натовареността с плаки с друга локализация. Но целта на нашето проучване не е да се изследва корелацията между артериалната ригидност с атеросклеротичния процес с различна локализация, което е правено в други проучвания, а да се проследи корелацията между PWV и площта на плаките само в каротидните артерии, които са лесно достъпни за изследване посредством ултразвукови методи.

В нашето проучване се доказва, че артериалната ригидност корелира със степента на каротидната атеросклероза. Това означава, че артериалната ригидност отразява атеросклеротичния процес на каротидните артерии. Следователно, този параметър може да бъде използван като индикатор за степента на атероматозните промени и за развитието на структурни промени в мозъчните артерии, което има значение в общата оценка на риска при индивидуалния пациент и при вземане на решения за профилактиката на МСБ. Тази зависимост може да бъде използвана за подобряване разпознаването на рисковите индивиди и за правилната им рискова стратификация.

Въпреки че нашето проучване няма за цел изследване на факторите, които обуславят нарастването на артериалната ригидност, анализът на нашите

данни показва, че пациентите с артериална хипертония и със захарен диабет имат по-висока артериална ригидност в сравнение с тези, при които не се установяват тези рискови фактори.

Основният недостатък на нашето проучване е относително малкият брой на включените в изследването пациенти. Бъдещи големи лонгитудинални проучвания ще покажат повече данни за прогностичната роля на PWV при различни възрастови групи.

В заключение, резултатите от настоящото изследване показват, че е налице асоциация между степента на артериалната ригидност и степента на каротидната атеросклероза и че оценката на артериалната ригидност, посредством измерване каротидо-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна, може да бъде използвана като индикатор за степента на натоварване с плаки на каротидните артерии. Това е от значение за определяне на рисковите групи, които подлежат на по-активна профилактика по отношение на бъдещи исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение.

1.3. ПЛАКОВА МОРФОЛОГИЯ И МОЗЪЧЕН МИКРОЕМБОЛИЗЪМ

Степента на каротидната стеноза е установен важен рисков фактор за ИМИ. Въпреки това, в много случаи високостепенните каротидни стенози остават стабилни и никога не предизвикват мозъчна исхемия. Това наблюдение се обяснява с факта, че възникването на ИМИ при пациенти с каротидна атеросклеротична патология зависи не само от процента на стенозиране на артерията, но и от плаковата морфология (състав и плътност на плаката, релеф на плаковата повърхност, наличие на улцерации и ерозии и пристенно тромбообразуване).

ЦКДС е утвърден, достоверен, бърз и лесно достъпен метод за определяне процента на каротидните стенози, който през последните години се наложи като алтернативен на каротидната ангиография метод, като замести напълно ангиографската оценка в рутинната клинична практика. В сравнение с ангиографията, която дава информация освен за степента на стенозата, и за плаковата повърхност, ЦКДС има предимство по отношение на възможността за визуализиране и определяне на плаковата структура.

Настоящото проучване има за цел да изследва директно зависимостта между състава и структурата на атеросклеротичната плака, определени посредством ултразвукови методи, и нейния потенциал за генериране на микроемболи, който се открива при мониториране на СМА чрез транскраниална доплерова сонография.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

При всички пациенти е събрана информация от съпътстваща медицинска документация за наличие на рискови фактори за МСБ, придружаващи и минали заболявания, за фамилна анамнеза за МСБ, както и за хронична употреба на медикаменти.

Събрани са анамнестични и клинични данни за наличие на остър мозъчносъдов инцидент, осъществена е КТ на главен мозък за оценка наличието на мозъчна исхемия.

Изследването на каротидните артерии е осъществено посредством ехограф Acuson XP 128/10 Sequoia с 7,5 MHz линейен трансдюсер. Каротидните артерии са изследвани лонгитудинално и трансверзално в B-mode. Визуализиран е кръвотока, като са изобразени и хипоехогенните плаки, чрез цветно кодирано скениране. Посредством вградения пулсов доплер са измерени скоростите на кръвотока в зоните на стенозиране. Каротидното отношение (максимална систолична скорост в мястото на стенозата), максимална систолична скорост на ипсилатералната обща СА, е изчислено автоматично. Измерена е процентната редукция на артериалната площ в мястото на стенозата, посредством вградена програма. Направена е оценка на колатералното кръвообращение, както и на кръвотока в ипсилатералната СМА посредством транскраниална доплерова сонография (Multi Dop X4 TCD-8, DWL). Степента на каротидната стеноза е определена съобразно установени критерии (J. M. De Bray, 1995).

За класиране на стенозите като симптоматични и асимптоматични е приета дефиницията, използвана в мултицентровото проучване NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators). За асимптоматични са приети стенозите, които до момента на мониторирането не са причинили ТИА или ИМИ в ипсилатералната хемисфера, или са довели до такива нарушения преди повече от 120 дни.

Каротидните плаки са дефинирани като локални задебелявания на каротидния интима-медия комплекс над 50%, в сравнение със съседните артериални сегменти, или като задебеляване на интима-медия комплекса над 2 mm.

Направен е запис на всички атеросклеротични лезии в двете ВСА, като след това, за нуждите на последващия структурен анализ на атеросклеротичната плака, е използвано двукратно или трикратно увеличаване на ултразвуковия образ.

Извършена е ехографска класификация на вида на атеросклеротичните плаки по два признака – ехогенност и плакова повърхност, съобразно препоръките на международния консенсус (J. M. De Bray и сътр., 1997). По **първия признак - ехогенност**, плаките са разделени в пет групи: 1) плаки тип I - изцяло хипоехогенни, 2) плаки тип II- предимно хипоехогенни (хипоехогенни зони над 50% от площта на плаката), 3) плаки тип III - предимно хиперехогенни (хиперехогенни зони над 50% от площта на плаката), 4) плаки тип IV- хиперехогенни и 5) плаки тип V- некласируеми (липса на добра визуализация поради ехо-сянка и други технически причини).

По **втория признак – плакова повърхност**, плаките са разделени в следните две групи: първа група – с неравномерна повърхност и втора група - с гладка повърхност. Плаковата повърхност е определена като неравномерна при наличие на вариации между 0.4 и 2 mm. на контура на плаката.

Плаките са изследвани и за наличие на плакови улцерации посредством ултразвукови методи. Плакови улцерации са диагностицирани при наличие на прекъсване на повърхността на плаката, което се визуализира в два различни плана и при изпълнение на следните критерии: размери - над 2 mm в дълбочина и над 2 mm в дължина, с добре определена стена в дъното на улцерацията (J. M. De Bray и сътр., 1997).

Класирането на плаките по групи е извършено от двама независими изследователи, които не са имали информация за регистрацията на МЕС. В случай на разногласие, плаките са оценени допълнително от трети изследовател.

При всички пациенти, включени в проучването, е проведено транскраниално доплерсонографско мониториране на микроемболични сигнали (МЕС) посредством компютърен доплеров сонограф (Multi Dop X4 TCD-8 DWL). Мониторирани са едновременно двете СМА (с 2 MHz трансдюсери), на две дълбочини (в диапазона 45-55 mm), в продължение на 30 min. Всяка СМА е инсонирана едновременно на две дълбочини, с 5 mm дистанция между тях. По време на мониторирането доплеровият сигнал е наблюдаван от опитен изследовател, като е оценен звуковият феномен на високоинтензитетните сигнали и е осъществено наблюдение за поява на артефакти. Записът е анализиран от двама независими експерти. МЕС са идентифицирани

съобразно критериите, указани в Консенсуса за детекция на МЕС чрез ТДС на Международната група за детекция на МЕС, 1998 год (Е. В. Ringelstein и сътр., 1998). Транскраниалното доплерово мониториране е извършено в интервал до 10 дни след възникване на исхемичен мозъчносъдов инцидент или след диагностициране на каротидната патология.

Вертебробазиларната система не е изследвана нито за наличие на стенози, нито и за микроемболични сигнали, поради невъзможността за визуализация на атеросклеротични плаки във вертебралните артерии.

Кардиогенен източник на мозъчен емболизъм е изключен при всички болни посредством: клинично изследване, електрокардиография, трансторакална ехокардиография, Холтер-мониториране.

Статистическата обработка на данните е извършена посредством статистически пакет SPSS, като е приложена логистична регресия и χ^2 тест.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени общо 71 пациенти, от които 53 мъже и 18 жени. Средната възраст на участниците е 74,5 год. (51-89 год.). В анализа са включени данните общо от 142 ВСА.

При 43 пациенти са установени едностранни, а при 28 пациенти - двустранни каротидни стенози (30-99%). Диагностицирани са общо 94 стенози (30-99%) и 7 тромбози на ВСА. Каротидните стенози са разпределени по следния начин: 33 високостепенни стенози (70-99%), 42 умерени стенози (50-69%) и 19 нискостепенни стенозирания (30-49%). Тридесет и една от каротидните стенози са симптоматични, а петдесет и три – асимптоматични.

По признак плакова ехогенност, атеросклеротичните плаки са класирани по следния начин: 10 ВСА с плаки от тип I, 30 ВСА с плаки от тип II, 35 ВСА с плаки от тип III, 8 ВСА с плаки от тип IV и 11 ВСА с плаки от тип V. Плаките, които не могат да бъдат класифицирани в групите от I до IV, т.е. плаките от тип V, са изключени от анализа. За нуждите на последващия анализ е направено

обединяване в две главни групи: първа група (включва плаките от тип I и тип II) и втора група (включва плаките от тип III и тип IV).

По признак плакова повърхност, плаките са класирани в две групи като: *каротидни плаки с гладка повърхност* (n=39) и *каротидни плаки с неравна повърхност* (n=44) и такива, *при които повърхността не може да бъде оценена* (n=11). Плаки с улцерации са диагностицирани само в четири случая.

Резултатите от транскраниалното мониториране на МЕС показват поява на МЕС при 17 пациенти и липса на МЕС – при 54 пациенти, от общо 71 болни. Според наличието на МЕС, изследваният контингент е разделен на две групи – *МЕС положителна група* и *МЕС отрицателна група*. При сравнение на двете групи се вижда, че те са съпоставими по отношение на фактора наличие на рискови фактори за МСБ (Таблица 9). Липсва значима разлика в двете групи и по отношение на съпътстващото антитромботично лечение (антиагрегантно, антикоагулантно), както и в приема на статини.

Таблица 9. Рискови фактори за МСБ и антитромботично лечение в групите пациенти с МЕС и без МЕС.

	МЕС положителна група n=17 n= (%)	МЕС отрицателна група n=54 n= (%)
Средна възраст	73,5 год.	84 год.
Мъже	16 (94%)	37 (69%)
Артериална хипертония	16 (94%)	41 (76%)
Захарен диабет	7 (41%)	17 (31%)
Дизлипидемия	8 (47%)	24 (44%)
Тютюнопушене	5 (29%)	13 (24%)
Антиагреганти	7 (41%)	33 (61%)
Антикоагуланти	0 (0%)	5 (9 %)
Статини	6 (35%)	21 (39%)

Сравнени са двете групи пациенти по отношение на: рискови фактори за МСБ, плакова морфология, наличие или липса на клинична симптоматика от съответния съдов басейн, процент на стенозите, плакова повърхност.

Установи се, че хипоехогенни плаки се срещат сигнификантно по-често в МЕС положителната група ($p < 0,01$) (Таблица 10)

Таблица 10. Честота на МЕС в зависимост от плаковата морфология, плаковата повърхност, процента на каротидната стеноза, наличието на симптоматика.

	МЕС положителна група n = (%)	МЕС отрицателна група n = (%)	P
плакова морфология	17*	66*	P<0,01
тип I/II	13 (76%)	27 (41%)	
тип III/IV	4 (24%)	39 (59%)	
плакова повърхност	17*	66*	P=0,95
равномерна	5 (29%)	35 (53%)	
неравномерна и улцерирала	12 (71%)	31 (47%)	
степен на стеноза	18	76	P=0,95
умерена (30-69%)	8 (44%)	53 (70%)	
високостепенна (70-99%)	10 (56%)	23 (30%)	
ТИА/ИМИ	18	76	P=0,999
да	7 (39%)	24 (32%)	
не	11 (61%)	52 (68%)	

* Плаките, определени като тип V, са изключени

Въпреки, че липсва сигнификантна зависимост, в МЕС положителната група се наблюдава тенденция за по-голяма честота на пациентите с плаки с неравномерна повърхност. Не е наблюдавано превалиране на МЕС при болните с високостепенни стенози, както и при тези със симптоматични стенози.

Резултатът от мултивариационен анализ, включващ следните признаци: процент на стенозиране, плакова морфология, плакова повърхност, наличие на симптоматика, показва, че единствено плаковата морфология има сигнификантна връзка с появата на МЕС в мозъчното кръвообращение ($p=0.059$)

ОБСЪЖДАНЕ

Посредством транскраниалното доплерово мониториране на микроемболи се демонстрира директно наличието на плакова нестабилност, а при анализиране вида на плаките - субстрата на плаката, който е отговорен за генерирането на емболичен материал. Откриването на микроемболи в ипсилатералната СМА е директно доказателство за по-високия емболичен потенциал на хипоехогенните плаки в сравнение с изо/хиперехогенните плаки.

Резултатите от настоящото проучване показват, че мозъчни микроемболи се регистрират сигнификантно по-често в СМА на пациенти с анехогенни/хипоехогенни плаки, отколкото в СМА на пациенти с изоехогенни/хиперехогенни каротидни плаки. Тези резултати са директно потвърждение на възприетото схващане за нестабилността на хипоехогенните плаки и тяхното предразположение към руптура, разязвяване, емболизъм и тромбообразуване, което води до исхемични мозъчносъдови инциденти.

Стана известно, след провеждането на ултразвукови и хистологични изследвания, че анехогенните плаки са съставени предимно от некротични или хеморагични лезии и основно - богата липидна акумулация, докато ехогенните плаки са израз предимно на фиброзна тъкан и калциеви отлагания.

Настоящите резултати се различават от тези на предишно подобно проучване (D. W. Droste и сътр.,1999). Неговите автори мониторира МЕС в

СМА при 105 пациента с каротидни стенози, правят ЦКДС оценка на каротидните плаки, както и на степента на каротидните стенози, като в резултат на последващите корелации не откриват връзка между наличието на хипоехогенни плаки във ВСА и честотата на регистриране на МЕС. Налице е обаче разлика в антитромботичното лечение, приложено в изследваните групи в двете проучвания. Освен това, съществуват и методологични различия между двете проучвания. Така например, авторите на предходното проучване провеждат транскраниалното мониториране на МЕС след голям интервал от време (от 0 до 3474 дни) от последния мозъчносъдов инцидент, докато в настоящото проучване мониторирането е осъществено в рамките на първите 10 дни след възникване на ИМИ. Известно е, че генерирането на микроемболи от атеросклеротичната плака е временно състояние, което намалява и изчезва с увеличаване на времето, след възникване на мозъчносъдовия инцидент. R. J. Lusby и сътр. докладват за процес на реендотелизация, което предполага заличаване на част от артериалните улцерации, след възникването на исхемичния мозъчносъдов инцидент (R. J. Lusby, 1982). Това е една от вероятните причини каротидни улцерации да не се открият, когато ултразвуковото изследване се провежда след известен интервал от мозъчносъдовия инцидент, както и генерирането на мозъчен тромбемболизъм да се преустанови.

Настоящото проучване не показва връзка между сонографски дефинираната характеристика на плаковата повърхност и МЕС. Не се установи сигнификантна разлика в честотата на генериране на МЕС от каротидни плаки с гладка и с неравномерна повърхност ($p=0.95$). Това наблюдение е в подкрепа на схващането, че неравномерностите по плаковата повърхност не са източник на МЕС. В много случаи каротидните плаки имат неравна повърхност, но целостта на фиброзната шапка не е нарушена и интималният слой не е прекъснат, т. е. липсват ерозии и улцерации, което прави плаките стабилни и неиндуциращи тромбообразуване. Интерес представлява фактът, че настоящите резултати, касаещи връзката между плаковата повърхност и МЕС, потвърждават тези, установени в предходно наше проучване (Е. Василева и сътр., 2001), а именно, че появата на МЕС при болни със стенози на ВСА не е в съответствие с характеристиката на плаковата повърхност. В предходното наше проучване

оценката на плаковата повърхност е направена чрез друг метод - дигитална субтракционна ангиография и пациентите са разделени в три групи, с цел да се установи, дали е налице връзка между МЕС и ангиографски диагностицирани плакови улцерации.

В настоящото проучване плаковите улцерации са диагностицирани посредством В-mode само при четири болни, което изключва изследването на подобна зависимост. Известно е, че сензитивността на В-mode ултразвук за идентификация на улцерации е относително ниска. Според L. Saba и сътр. (L. Saba, 2007), сензитивността на ултразвуковите методи за детекция на плакови улцерации е само 37.5%, като тези резултати са в съгласие с данните на други автори (S. Debernardi и сътр., 2004, G. A. Lammie и сътр., 2000, E. I. Bluth и сътр., 1988). Тя е по-висока (77%) когато е налице нискостепенно стенозиране - под 50% и значимо намалява (41%), когато процентът на стенозиране е висок - над 50% ($p = 0.03$). Част от обясненията на този феномен се свързват с технически фактори – наличие на акустичната сянка от калцификациите в плаката, неправилното позициониране на трансдюсера за визуализация на улцерациите (успоредно на съдовата ос в зоната на улцерацията) и др.

Сензитивността на ангиографските методи за детекция на каротидни улцерации е сходна (77% и 48% съответно) (A. Comerota и сътр., 1990). В по-голяма част от случаите, нито ЦКДС, нито МР ангиографията, нито конвенционалната ангиография могат да определят дали плаката има интактен ендотелен слой или е налице прекъсване на интималния слой.

В заключение, появата на МЕС в интракраниалното кръвообращение на пациенти с ИМИ зависи от ехогенната структура на атеросклеротичната плака, формирала каротидната стеноза. Микроемболични сигнали се регистрират посредством транскраниално доплерово мониториране, сигнификантно по-често в СМА на пациенти с хипоехогенни каротидни плаки, отколкото в СМА на пациенти с изоехогенни/хиперехогенни каротидни плаки.

1.4. КАРОТИДНИ ПЛАКИ И СЕРУМНИ ЛИПИДИ

Настоящото проучване има за цел изследване влиянието на серумните липиди и други често срещани рискови фактори за МСБ върху плаковата морфология, оценена чрез ултразвукови методи - образуване на хиперехогенни и хипоехогенни плаки.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Критерии за включване в проучването са: наличие на хомогенни плаки в общите, вътрешните или външните СА и липса на антилипемично лечение. Каротидните артерии са изследвани с цветен дуплекс доплеров апарат Image Point Agilent Tehnology с 10 MHz трансдюсер. Всички плаки са визуализирани в В-mode в предна, латерална и напречна равнина. Плаките са класирани по отношение на плакова морфология съгласно класификацията на Geroulakos (G. Geroulakos и сътр., 1993) в пет групи: тип 1 (хипоехогенни), тип 2 (предимно хипоехогенни, с ехогенни зони под 25% от плаката), тип 3 (предимно хиперехогенни, с анехогенни зони под 25% от плаката), тип 4 (хиперехогенни) и тип 5 – неklasируеми. В проучването са включени пациентите с хомогенни плаки в едната или двете каротидни системи: първи тип плаки – хипоехогенни и четвърти тип плаки – хиперехогенни. При всички болни е събрана информация на базата на представена медицинска документация и анамнестични данни за наличие на някои от най-честите рискови фактори за МСБ – пол, възраст, артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, затлъстяване. При всички пациенти е направено изследване на следните фракции на липидната обмяна – холестерол, ХОЛ-ЛВП, ХОЛ-ЛНП и триглицериди.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p < 0,05$. Приложени са следните методи:

- *дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи;
- *вариационен анализ* – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;

- *тест χ^2* - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи;
- *едноизвадков метод на Колмогоров – Смирнов* – за определяне вида на разпределението;
- *непараметричен тест на Mann-Whitney* - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- *логистичен - регресионен анализ* за количествена оценка на факторите, влияещи върху образуването на хипоехогенни плаки.

РЕЗУЛТАТИ

Изследваният контингент се състои от 150 пациенти, от които 50 мъже (33,33%) и 100 жени (66,67%), на средна възраст $65,67 \pm 8,22$ години, в диапазона 45-80 години.

Хипоехогенни плаки са установени при 40 (26,7%) от участниците, а хиперехогенни – при 110 (73,3%) от пациентите. Видна е значимо по-голямата честота на срещане на хиперехогенните плаки при пациенти с атеросклеротични лезии.

На Таблица 11 са представени резултатите от сравнителния анализ на възрастта при двете групи. Средната възраст на пациентите с хипоехогенни плаки се оказва по-ниска, но разликата няма статистическа сигнификантност, което означава, че по този показател двете групи не се различават съществено. Това, от своя страна, е база за оценка на влиянието на останалите изследвани фактори.

Резултатите от сравнителния анализ на категорийните признаци е показан на Таблица 12. От нея се вижда, че хипоехогенните плаки се наблюдават по-често при жените -67,5% спрямо 66,4%, при нормална холестеролемия – 40,0% срещу 31,8%, при увеличен ХОЛ- ЛНП – 53,8% срещу 38,3%, при намален ХОЛ-ЛВП- 67,5% срещу 20%, при увеличени триглицериди – 40,0% срещу 36,4%, при болните с диабет – 15,0% срещу 13,6%, при болните с артериална хипертония – 65,0 срещу 53,6%, при пушачите – 7,5% срещу 4,5%. Единственият сигнификантен фактор се оказва намаленият ХОЛ-ЛВП ($p < 0,001$).

Таблица 11. Сравнителен анализ на възрастта при двете групи

Невросонографска характеристика											
Хипоехогенни плаки						Хиперехогенни плаки					ρ
Признак	N	X	SD	Min	Max	N	X	SD	Min	Max	
Год.	40	63,1	9,04	45,0	77,0	110	66,6	7,73	46,0	80,0	n.s.

Таблица 12 Сравнителен анализ на изследваните категорийни признаци

Показатели	Честота (%)		ρ
	Хипоехогенни Плаки	Хиперехогенни Плаки	
Пол			
Мъже	13(32,5)	37(33,6)	n.s
Жени	27 (67,5)	73 (66,4)	
Холестеролемия			
Хипер	24 (60,0)	75 (68,2)	n.s.
Норма	16 (40,0)	35 (31,8)	
ХОЛ-ЛНП			
Увеличен	21(53,8)	41 (38,3)	n.s.
Нормален	18 (46,2)	66 (61,7)	
ХОЛ-ЛВП			
Намален	27 (67,5)	22 (20,0)	<0.001
Нормален	13 (32,5)	88 (80,0)	
Триглицериди			
Увеличени	16 (40,0)	40 (36,4)	n.s.
Нормални	24 (60,0)	70 (63,6)	
Диабет			
Да	6 (15,0)	15 (13,6)	n.s.
Не	34 (85,0)	95 (86,4)	
Арт. хипертония			
Да	26 (65,0)	59 (53,6)	n.s.
Не	14 (35,0)	51 (46,4)	
Прекаран ИМИ			
Да	13 (32,5)	39 (35,8)	n.s.
Не	27 (67,5)	70 (64,2)	
Тютюнопушене			
Да	3 (7,5)	5 (4,5)	n.s.
Не	37 (92,5)	105 (95,5)	

Чрез направените анализи бе установено, че от изследваните признаци, единствено намаленият ХОЛ-ЛВП може да се счита за сигнификантен рисков фактор за развитието на хипоехогенни плаки. За да се направи количествено оценка на влиянието на този фактор, беше приложен логистичен регресионен анализ. От Таблица 13 се вижда, че наличието на намален ХОЛ-ЛВП увеличава риска от образуване на хипоехогенна плака над осем пъти, в сравнение с тези, които имат нормален ХОЛ-ЛВП. След поставяне в регресионното уравнение на известните замъгляващи фактори, като например възраст и пол, за да бъде отчетено тяхното влияние, рискът се увеличи до 9,279 пъти. И в двата случая отношението на рисковете има сигнификантен характер. Според регресионното уравнение, увеличението на възрастта с една година намалява шанса за хипоехогенни плаки с около 6%, т.е. възрастта се явява протективен фактор за възникване на хипоехогенни плаки.

Таблица 13. Отношение на рисковете и 95% доверителен интервал при фактора ХОЛ-ЛВП

ХОЛ-ЛВП	Без отчитане влиянието на възрастта и пола		С отчитане влиянието на възрастта и пола	
	Отношение на рисковете	95% доверителен интервал	Отношение на рисковете	95% доверителен интервал
Нормален	1		1	
Намален	8,308*	3,696-18,674	9,279*	3,960-21,741

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване показват, че от всички най-често проучвани рискови фактори за МСБ, пониженото ниво на ХОЛ – ЛВП е с основно значение за образуването на хипоехогенни плаки. Редица популационно базирани проучвания доказват, че при ниско ниво на ХОЛ – ЛВП съществува повишен риск за развитие на исхемични коронарни инциденти, на мозъчносъдови заболявания, на каротидна атеросклероза (Т. Gordon и сътр., 1977, N. E. Miller и сътр., 1977, G. S. Tell и сътр., 1988, O. Honda и сътр.,

2004). Известни са много доказателства за благоприятния директен ефект на ХОЛ – ЛВП върху артериалната стена. ХОЛ – ЛВП се свързва с процесите, посредством които излишният холестерол се извлича от периферните тъкани, включително от атеросклеротичните плаки, както и с транспортирането му към черния дроб за катаболизиране (P. J. Barter и сътр., 2004). На молекулно ниво, ХОЛ – ЛВП инхибира атеросклерозата по много механизми, включително като намалява адхезията на инфламаторните клетки към ендотела, както и тяхната миграция в артериалната интима, намалява инфламаторния процес в съдовата стена и инхибира ХОЛ-ЛНП оксидацията (P. J. Barter и сътр., 2004). Въздействието му върху обратния транспорт на холестерола оказва ефект върху обема на атерома, докато антиинфламаторният ефект на ХОЛ – ЛВП допринася за плаковата стабилност и намалява риска от плакова руптура. В експериментални животински проучвания е демонстрирано, че интравенозното въвеждане на ХОЛ – ЛВП индуцира регресия на установените атеросклеротични плаки. В проучване, увеличеното ниво на аполипопротеин А-I, който е основният протеинов компонент на ХОЛ – ЛВП, индуцира регресия на атеросклеротичните лезии при мишки. Освен това, плаките са по-бедни на пенести клетки и макрофаги и са по-фибротични.

Интерес представлява изследването на асоциацията между ХОЛ – ЛВП и нарастването на каротидните плаки. Този аспект на действието на ХОЛ – ЛВП е оценен в проучването Tromsø, което е проспективно, популационно базирано обсервационно проучване на прогресията на каротидните плаки на 1952 пациента (S. Johnsen и сътр., 2005). В мултивариационен анализ на рисковите фактори и плаковата прогресия авторите установяват, че само ХОЛ – ЛВП, възрастта, тютюнопушенето и систоличното налягане се свързват сигнификантно с прогресията на плаките, докато тоталния холестерол и триглицеридите – не. Друго интересно наблюдение е, че по-плътните плаки, които стават по-ехогенни при контролното изследване, нарастват по-бавно, отколкото плаките, които остават по-хипогенни.

Две проучвания доказват, че по-ехогенните плаки се асоциират с по-високо ниво на ХОЛ – ЛВП (E. V. Mathiesen и сътр., 2001, E. V. Mathiesen и сътр., 2005). Счита се, че по-високото ниво на ХОЛ – ЛВП има протективно значение за стабилизиране на плаката и за потискане на нейното нарастване.

Това се свързва с увеличаване на извличането липидите от атеросклеротичната плака при пациентите с по-високо ниво на ХОЛ – ЛВП, което води до формиране на по-плътни, по-бавно растящи плаки, които са по-богати на фиброзен материал. Това проучване дава доказателства за антиатерогенния ефект на ХОЛ – ЛВП, който се изразява в потискане нарастването на плаката и в увеличаване на нейната стабилност.

При подобни проучвания, други колективи установяват, че серумната концентрация на триглицеридите е по-висока при пациенти с хипоехогенни плаки (M. L. Grønholdt и сътр., 1996, M. L. Grønholdt и сътр., 1998), в частност - при пациенти с над 50% стенози, формирани от хипоехогенни плаки, отколкото при пациенти с хиперехогени плаки. Впоследствие се установява, че тази зависимост касае повече пациентите от женски пол. В сравнение с контролна група, жените с хипоехогени плаки имат по-висок триглицериден отговор след хранене. Авторите считат, че триглицеридите влияят на атеросклеротичния процес, тъй като техните по-големи частици по-лесно се натрупват в интимата, в сравнение с тези на ХОЛ-ЛНП. Според тях, този резултат може да се свърже с твърдението, че нивото на триглицеридите е по-добър предиктор на сърдечносъдови заболявания при жените, отколкото при мъжете.

Резултатите от настоящото проучване показват, че другите рискови фактори за МСБ – пол, възраст, артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, не оказват влияние върху плаковата морфология. Не се забелязва разлика в процента на болните с хипоехогенни плаки в групата, преживяла мозъчни инсулти и при здравите индивиди.

Нашите резултати свидетелстват за тенденция за развитие на хипоехогенни плаки в млада възраст, въпреки липсата на статистическа значимост. Изглежда че възрастта се явява протективен фактор за развитие на хипоехогенни плаки. Този факт насочва към извода, че хипоехогенните плаки са етап в развитието на атеросклерозата, трансформирайки се впоследствие в хиперехогенни плаки.

В заключение, наличието на намален ХОЛ-ЛВП увеличава риска за образуване на хипоехогенна плака над осем пъти в сравнение с тези, при които има нормален ХОЛ-ЛВП. Другите най-често срещани рискови фактори за МСБ имат еднакво влияние при формирането на хипоехогенни или на хиперехогенни плаки.

2. СВОБОДЕН КАРОТИДЕН ТРОМБ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ И НЕСТЕНОЗИРАНА ВЪТРЕШНА СЪННА АРТЕРИЯ

Формирането на свободен тромб във ВСА е една от изключително редките причините за ИМИ. До неговото диагностициране посредством ЦКДС се стига изключително рядко, тъй като тази формация бързо емболизира в интракраниалните артерии.

Причините за тромбобразуване във ВСА са хетерогенни, но най-често такъв процес се наблюдава върху разязвена атеросклеротична плака. Поради това, в много от описаните в литературата случаи се касае за асоциацията на свободни тромби с умерени и високостепенни каротидни стенози. Протромботичният потенциал на атеросклеротичната плака е известен, а високостепенните стенози на ВСА от своя страна създават допълнителни условия за тромбообразуване поради промяната на кръвотока в турбулентен и поради разязвяването на плаковата повърхност.

Не е известна обаче честотата на тромбообразуване в нестенозирана ВСА, както и факторите, които водят до инициране на този процес.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

За период от 50 месеца, 3200 пациенти, хоспитализирани в Неврологична клиника, по повод остър ИМИ, са изследвани в Лабораторията по доплерова сонография на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” посредством ЦКДС, с цел етиопатогенетично диагностициране.

При всички пациенти е проведена компютърна томография на главния мозък за визуализация на исхемичното огнище. Събрана е информация от съпровождаща медицинска документация за минали (включително прекарани исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение) и придружаващи заболявания, за фамилна обремененост, както и за наличие на рискови фактори за МСБ. С цел изследване за кардиогенен източник на мозъчен емболизъм, е проведена трансторакална ехокардиография, електрокардиография, а при показания - холтер-мониториране на сърдечната дейност и трансезофагеална ехокардиография.

Ултразвуковото изследване на каротидните артерии е поведено с GE VIVID 7 Pro (GE Healthcare) ехограф. Регистрирано е наличието на нестенозиращи плаки, умерени и високостепенни каротидни стенози и тромбози, като каротидните стенози са градиращи на базата на предишен косенсус (E. Grant и сътр., 2003). Като нестенозирани са определени тези ВСА, без умерени и високостепенни стенози (<50%). Стенозирани са каротидните артерии с умерени и високостепенни стенози (>50%).

За диагностициране на тромби във ВСА са приети включващи/изключващи критерии, които са описани от A. F. Bhatti и сътр., (A. F. Bhatti, 2007) и възприети в проучването на E. Ferro и сътр. (E. Ferro, 2009). Съгласно тези критерии, като свободни интраартериални тромби се класират лезии, които излизат или са прилепени до съдовата стена, частично оклузират, имат елонгирана морфология, с циркумферентен кръвоток около дисталния им край и циклични движения, синхронни със сърдечния ритъм. Изключващите критерии включват: емболи, оклузии, "string-sign" и микроскопични тромби.

Диагностичните изследвания на пациентите, при които се установяват свободни тромби във ВСА включват: трансторакална, трансезофагеална ехография, холтер мониториране и изследване за тромбофилия.

Клинично проследяване на пациентите със свободни тромби във ВСА е осъществено в продължение на една година. Проведено е ултразвуково мониториране на еволюцията на тромботичната маса във ВСА. Протоколът на ултразвуковото мониториране включва: ЦКДС изследвания през първите 30 дни след инсултното начало, както и контролно изследване на третия и на шестия месец.

РЕЗУЛТАТИ

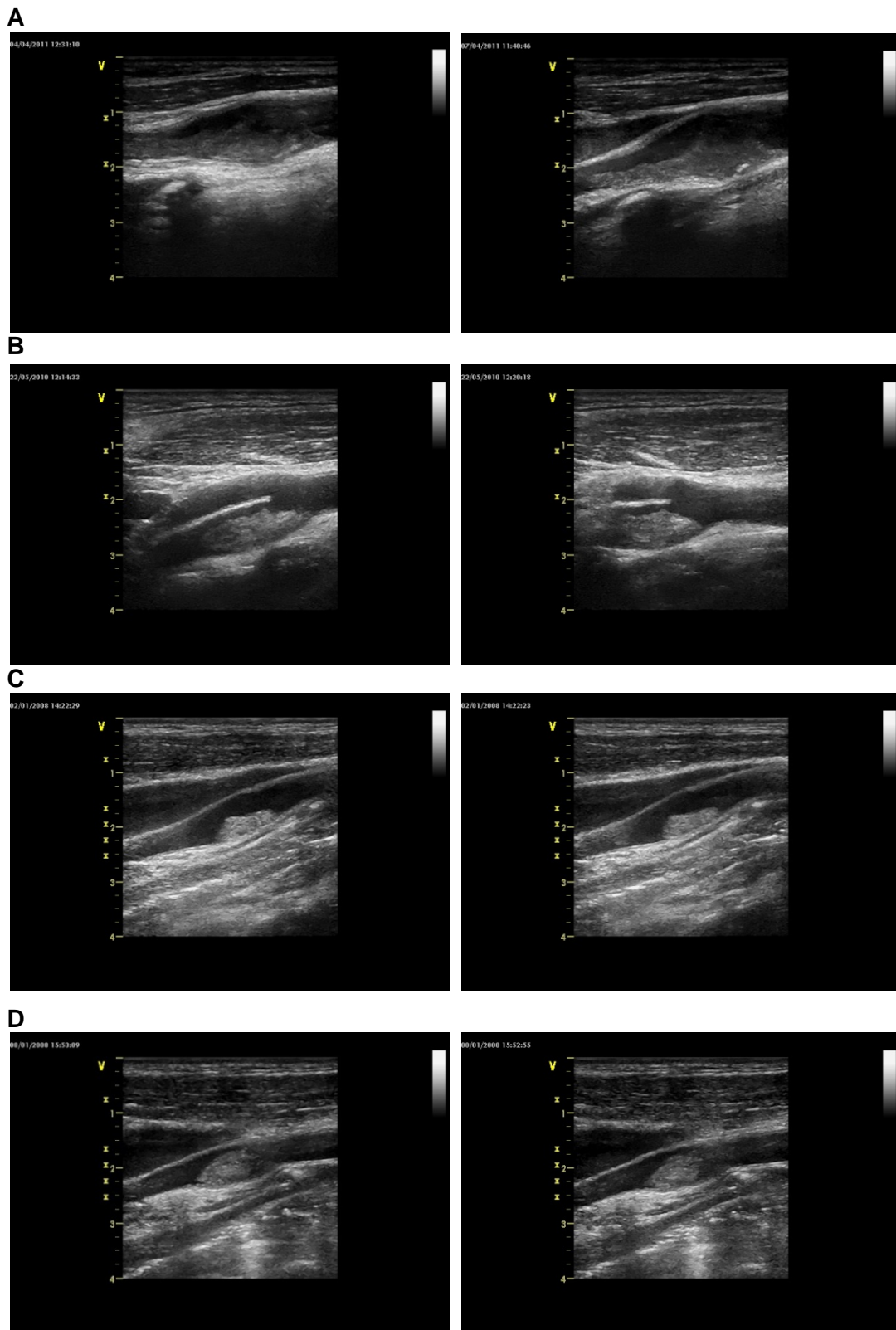
Каротидни стенози ($\geq 50\%$) са установени при 443 пациенти от всички 3200 болни с остър ИМИ, хоспитализирани в Неврологична клиника на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ за периода от 50 месеца. Останалите 2757 болни са без плаки или с нестенозиращи атеросклеротични плаки (<50%) и формират групата на пациентите с нестенозирани ВСА.

Свободни тромби във ВСА са диагностицирани в 0,18% (5/2757) от групата на пациентите с нестенозирани ВСА.

Регистрираните при нашите пациенти каротидни тромби (Фигура 7) имат следната обобщена и специфична ехографска характеристика:

- те са предимно изо/хипоехогенни, (без хиперехогенни зони);
- имат относително хомогенна структура;
- в острата фаза лезиите не са с насечени и неправилни граници, а имат в повечето случаи гладка, елонгирана форма, като по-широката част на тромба е разположена в булбуса;
- за разлика от каротидните стенози, независимо от размерите си, тромботичните материи не водят до значимо увеличаване на скоростните показатели. Този феномен най-вероятно се дължи на меката консистенция на лезията;
- забелязва се движение на части от тромба, синхронно със сърдечния цикъл. Това движение се локализира често в периферните зони и не винаги обхваща цялата тромботична маса;
- наблюдава се относително бърза промяна в размера и формата на тромбите във времето, с тенденция за бързо и постепенно намаляване на тяхната големина: намаляване на дължината, намаляване на дебелината, промяна на външните контури;
- след лизиране на интраартериалния тромб, ехографски се визуализира непроменена артериална стена с нормален интимален слой.

Единични малки нестенозиращи атеросклеротични плаки под тромба са регистрирани при двама пациенти. В другите три случая се визуализира интактна стена на ВСА.



Фигура 7. Свободни тромби във ВСА на четири пациенти в острата фаза на ИМИ.

Посредством транскраниална ЦКДС при пациентите с тромби във ВСА се установи: пълна оклузия на СМА – Т1В1 при един болен, частична оклузия на

СМА – ТІВІ 3 при четири болни. Включване на колатерално кръвообращение през лептоменингеалните анастомози бе установено в три случая.

При един от пациентите, по време на провеждане на транскраниална ЦКДС, се регистрираха микроемболични сигнали в ипсилатералната СМА.

Демографската и клиничната характеристика на пациентите, при които се установиха каротидни тромби, е представена на Таблица 14. Касае се за пациенти с ИМИ в млада възраст (средна възраст 44,4 год.), от двата пола, без минали и съпътстващи съдови заболявания (миокарден инфаркт, ИМИ, периферни артериални заболявания). В един от случаите е диагностицирана дизлипидемия, а при друг пациент - тютюнопушене. Предшестваща ТИА в същия съдов басейн се регистрира при един пациент, в деня преди възникването на ИМИ.

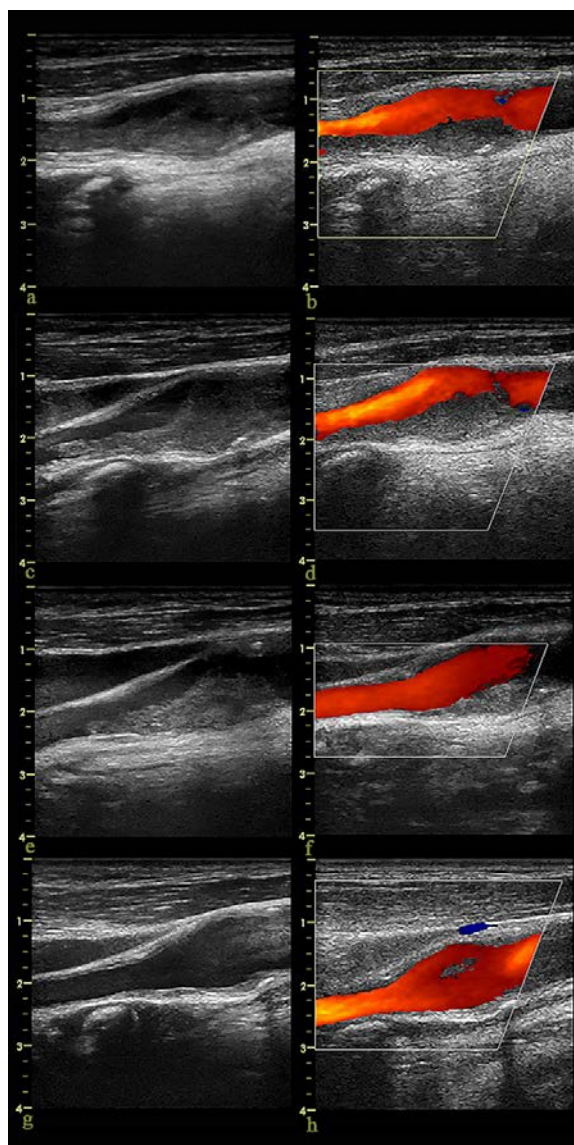
Таблица 14. Демографски и клинични данни на пациентите с каротидни тромби.

№	Год	Пол	Диабет	АХ	Тютюно-пушене	Диз-липидемия	ХАНК	Прекаран МИ	Прекаран ИМИ ТИА	Други заболявания
№1	28	Ж	Не	Не	Не	Не	Не	Не	ТИА един ден преди ИМИ	Не
№2	42	М	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не
№3	47	М	Не	Не	Да	Не	Не	Не	Не	Активна белодр. туберкулоза Малка плака
№4	50	Ж	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Есенциална тромбоцитемия
№5	55	М	Не	Не	Не	Да	Не	Не	Не	Малка плака

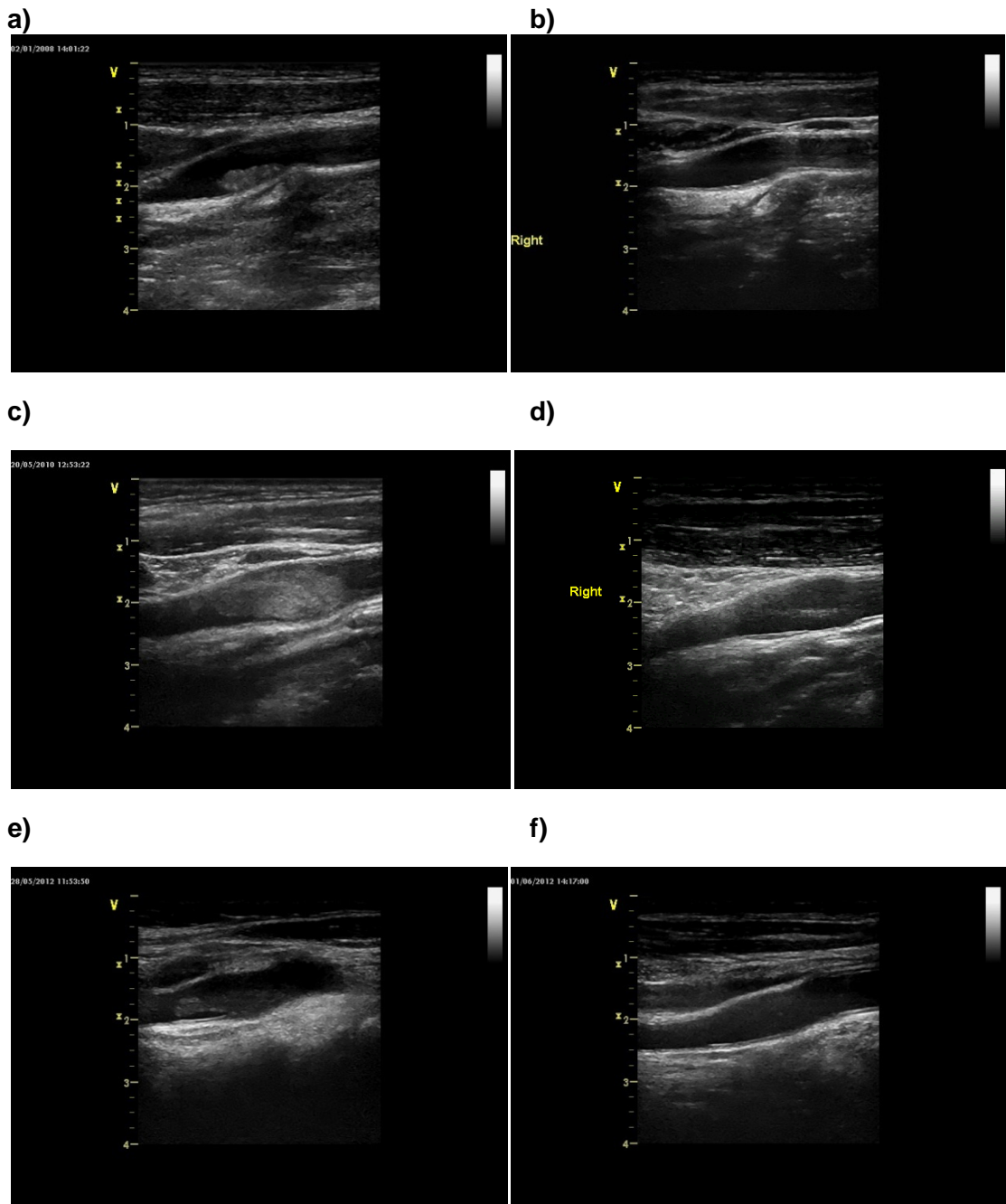
Изследваните рутинни лабораторни показатели (серумна биохимия, тромбоцити, INR, PT, aPTT), както и серумно ниво на протеин С, антитромбин III, хомоцистеин при болните с каротидни тромби, не показаха отклонение от нормата. Изключено бе и наличието на фактор V Лайден и фактор II (Протромбин) мутации и PAI-1 4G/5G полиморфизъм. Изследвани бяха автоимунни маркери (ANA, ANCA, anticardiolipin ab., anti-dsDNA), които се

оказаха негативни. Изключено бе и наличието на кардиоемболичен източник посредством ехокардиография и холтер-мониторирание на сърдечната честота.

При всички пациенти бе започнато антиагрегантно лечение с клопидогрел 75 мг. дневно. При един от пациентите бе проведена декомпресивна хемикраниектомия поради развитие на малигнен мозъчен инфаркт. В периода на лечение на нашите пациенти бе осъществено проследяване посредством ЦКДС на еволюцията на свободните тромби, диагностицирани във ВСА, като във всички случаи бе регистрирано постепенно намаляване в големината и размерите на тромба (Фигура 8).



Фигура 8. Постепенно намаляване на големината (дължина и обем) на свободен тромб във ВСА при пациент с ИМИ (№3). а, b – първи ден след възникване на ИМИ; g, h – 30 дни по-късно.



Фигура 9. Пълно лизиране на свободните тромби във ВСА при пациенти с остър ИМИ (№1, №2, №4). а, с, е – ЦКДС в деня на хоспитализацията, където се визуализира тромботичната маса; b, d, f – ЦКДС шест месеца по-късно, където се вижда нормална съдова стена на ВСА.

В хода на заболяването бе наблюдавано клинично подобрене при всички пациенти. Рецидиви на ИМИ в ранния слединсултен период не бяха регистрирани (Таблица 15).

През първите тридесет дни бе наблюдавано пълно изчезване на тромба в един от случаите и сигнификантно намаление до незначителни размери в останалите четири случая. На третия месец от проследяването, свободни тромби във ВСА не са открити при трима болни, като липсва информация за другите двама болни. На шестия месец след възникването на ИМИ, е регистрирано пълно лизиране на каротидните тромби при наблюдаваните болни (Фигура 9).

Таблица 15. Неврологична симптоматика и изход от заболяването при пациентите със свободни тромби във ВСА

№	год	пол	неврологична с-ка	NIHSS приемане	Анти-тромботично лечение	Изход от ИМИ дехоспитализация	mRS 1 год	Етиология
№1	28	Ж	Хемиплегия Централен фациалис Хемихипестезия	10	Антиагреганти	Подобрене	2	Неясна
№2	42	М	Хемиплегия Хемихипестезия Централен фациалис Погледна пареза Сопор	22	Антиагреганти	Подобрене	3	Неясна
№3	47	М	Атауrosis fugax Хемипареза Хемихипестезия Моторни парциални	7	Антиагреганти	Подобрене	0	Активна белодробна туберкулоза, Нестенозираща плака
№4	50	Ж	Хемихипестезия Хемипареза Централен фациалис	8	Антиагреганти	Подобрене	0	Есенциална тромбоцитемия
№5	55	М	Хемипареза Хемихипестезия Централен фациалис	7	Антиагреганти	Без промяна	0	Нестенозираща плака

Пациентите са проследени клинично в продължение средно на 2, 4 години (1 до 4 год.). Не са наблюдавани късни рецидиви на заболяването.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите на настоящото проучване показват, че честотата, с която се откриват каротидни тромби в нестенозирани ВСА при пациенти с остър ИМИ, е 0,18% (5/2757). Нашите данни са в съответствие с резултатите на друго проучване, където J. Bösel и сътр. докладват честота от 0,3% на свободни тромби при пациенти с нормална ВСА (J. Bösel, 2010). За разлика от нас обаче, авторите включват в изследвания контингент само пациенти без плаки в каротидните артерии.

Данните от настоящото проучване показват, че образуването на свободни тромби във ВСА може да е причина за ИМИ при пациенти в млада възраст. Значението на тази проблематика се определя от факта, че въпреки нарастващите възможности за етиопатогенетично изясняване на исхемичните нарушения на мозъчното кръвообращение, 25-30% от всички ИМИ остават с неясна етиология.

Причините за образуване на свободни тромби във ВСА, при липса на стенозиране на артерията, не са добре проучени. В научната литература са описани множество единични случаи. Като причини за тромбообразуване във ВСА са докладвани: употреба на орални контрацептиви, на кокаин, наличие на тромбоцитоза при желязодефицитна анемия, различни тромбофилни състояния и др. (A. F. Bhatti и сътр., 2007, P.T. Akins и сътр., 1996, L. Caplan и сътр., 1984, J. A. Switzer и сътр., 2011, J. P. Konzen и сътр., 1995, D. Renard и сътр., 2007).

Интерес представлява нашето наблюдение върху свободен тромб във ВСА при пациент с активна белодробна туберкулоза. Комбинацията от възпалителни и хемостазни промени при остра белодробна туберкулоза водят до състояние на хиперкоагулация (S. C. Robson и сътр., 1996, O. Turken и сътр., 2002). Известно е, че тежката белодробна туберкулоза може да се усложни с дълбоки венозни тромбози (N. W. White и сътр., 1989, F. A. Anderson и сътр., 1991). Много съобщения (H. Kwas и сътр., 2013, B. Mohan и сътр., 2011) обръщат внимание на риска от тромбоемболични усложнения при това заболяване, но досега няма наблюдения за образуване на тромби в каротидните артерии на пациенти с активна белодробна туберкулоза. Счита се,

че системното възпаление предизвиква промени в клетките на съдовия ендотел, които са фактор, предразполагащ към локални тромбози (M. Raj и сътр., 2006). Нашето наблюдение демонстрира, че при пациентите с активна белодробна туберкулоза съществува риск и от артериални тромбози, дори когато липсват други рискови фактори.

Причината за тромбообразуване в случай №4 най-вероятно е свързана с дългогодишната есенциална тромбоцитоза при пациентка, преустановила продължителното лечение на основното заболяване две седмици преди възникването на ИМИ. Съществуват и други описания на случаи с образуване на свободни каротидни тромби при пациенти с реактивна тромбоцитоза при желязодефицитна анемия (P. T. Akins и сътр., 1996, J. Switzer и сътр., 2011, L. Carlan и сътр., 1984), при хипохромна микроцитна анемия (P. Yarnell и сътр., 1978) и такава след кръвозагуба (C. E. Seibert и сътр., 1975), въпреки че, в сравнение с есенциалната тромбоцитоза, реактивната тромбоцитоза се счита за бенигнено състояние. Значително по-малко са описанията на случаи с такава патология, като усложнение на есенциална тромбоцитоза (P. Martinez-Sanchez и сътр., 2012, A. Allardt и сътр., 1997). Известно е, че това заболяване може да бъде в основата *in situ* тромбози в каротиден стент (C. Setacci и сътр., 2005) или на тромбозиране на мозъчни вени.

Етиологията на каротидния тромб при един от пациентите (№5) е възможно да се свърже с локално разязвяване на повърхността на малка нестенозираща атеросклеротична плака, каквато е визуализирана в основата на тромботичната формация. Въпреки че предимно високостепенните стенози на ВСА са високорискови за ИМИ, фисури и хеморагии в малки, нестенозиращи атеросклеротични плаки, макар и в много редки случаи, също могат да индуцират образуване на пресни големи тромби (L. A. Urbano и сътр., 2003). В някои от случаите, фисурите могат да имат травматична генеза (E. Ferrero и сътр., 2009).

При двама от нашите пациенти (№ 1 и №2) причината за образуване на тромби във ВСА остава неясна, въпреки проведените насочени изследвания. В подобни случаи може да се презюмира наличие на малка каротидна дисекация. Каротидните дисекации са потенциален фактор за локално интраартериално тромбообразуване (T. R. A. Lane и сътр., 2010), но обикновено този процес

обхваща дисталната част на ВСА, докато свободните тромби се локализируют в проксималния сегмент и каротидния булбус.

Вероятността за кардиоемболизъм в каротидните артерии при нашите пациенти е изключена, поради липсата на амнестични и клинични данни за кардиологично заболяване, както и посредством проведените инструментални изследвания.

Спонтанната еволюция на тромбите във ВСА не е проучена, поради което съществуват противоречиви становища по отношение на терапевтичното поведение. Счита се, че свободните тромби в каротидните артерии са с много висок риск от емболизиране на фрагменти от тромба в интракраниалното кръвообращение, поради което тяхната поява се разглежда като спешно състояние. В част от случаите със свободни тромби на ВСА настъпва организиране на място, като лезията впоследствие се превръща в стабилна плака. Описват се и случаи на нарастване на тромба с последващо пропагиране в дистална посока. В редки случаи е наблюдавана и пълна спонтанна тромболиза.

Въпреки че липсва консенсус за поведение в случаи със свободни тромби в каротидните артерии, терапевтичните стратегии включват: ранна каротидна ендартеректомия (при съпътстваща атеросклеротична каротидна стеноза) или само тромбектомия, както и каротидно стентирание, като при всички случаи, незабавно след диагностицирането на тази патология, се включва антитромботично лечение. Оптималното лечение в случаите с нестенозиращи тромби на ВСА е неясно. Консервативното и хирургично лечение следва да бъдат проучени.

В някои случаи, при които се провежда консервативно поведение, се стига до пълно лизиране на формацията и добър изход. Така например съществуват съобщения, в които се докладва за изчезване на каротидни тромби при приложение на антикоагулантно лечение (A. Buchan и сътр., 1988, M. Szendro и сътр., 1999, D. M. Pelz и сътр., 1986, P. Yarnell и сътр., 1978). В научната литература съществуват по-малко съобщения за лизиране на свободните тромби във ВСА при приложение на антиагрегантно лечение (A. Buchan и сътр., 1988, J. A. Switzer и сътр., 2011).

Резултатите от настоящото съобщение показват, че свободните тромби във ВСА подлежат на спонтанно лизиране само при приложение на антитромботично (включително само антиагрегантно) лечение, което може да се използва в случаите на контраиндикация за хирургично лечение.

В заключение, наличието на свободен тромб във вътрешната сънна артерия може да бъде причина за ИМИ при пациенти в млада възраст, при които не се установяват рискови фактори за МСБ и кардиогенен източник на мозъчен емболизъм. Честотата, с която се откриват каротидни тромби в нестенозирани ВСА при пациенти с остър ИМИ, е 0,18%. Свободните тромби във ВСА подлежат на спонтанно лизиране само при приложение на антиагрегантно лечение. ЦКДС е информативен метод за диагностика на свободни тромби във ВСА и за мониториране ефекта и продължителността на антитромботичното лечение.

3. ХИПОПЛАЗИЯ НА ВЪТРЕШНАТА СЪННА АРТЕРИЯ – КЛИНИЧНИ И НЕВРОСОНОЛОГИЧНИ НАХОДКИ

Целта на настоящото изследване е да се проучат характерните невросонографски особености на хипоплазията на вътрешната сънна артерия и да се изследва значението на тази артериопатия за прогнозата, клиничния изход и рецидива на ИМИ.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Извършен е ретроспективен анализ на клиничните и невросонографските данни на всички пациенти с ИМИ, с диагностицирана в Лабораторията по невросонология на Клиниката по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, хипоплазия на ВСА, за периода между февруари 2002 и май 2012 год.

Събрана е информация, на базата на анамнестични данни и предишна медицинска документация, за минали исхемични и хеморагични нарушения на мозъчното кръвообращение, фамилна анамнеза и рискови фактори за МСБ.

Каротидната ултразвукова диагностика е извършена посредством ултразвуков ехограф GE VIVID 7 Pro, (GE Healthcare) с 10 L (4–10 MHz) линеарен трансдюсер и 3S (1,5-3,6 MHz) транскраниален трансдюсер.

При всички пациенти е осъществена КТ и/или МРТ на главния мозък и на базата на черепа, с цел визуализиране на каротидния канал, както и ангиографско изследване на мозъчните артерии (МРА или КТА).

С оглед изключване наличието на кардиогенен източник на мозъчен емболизъм, е осъществено насочено клинично изследване, трансторакална ехокардиография и електрокардиография при всички болни. Проведени са основни скринингови изследвания за наличие на тромбофилия (протеин С, антитромбин III, хомоцистеин, мутация фактор V Leiden, prothrombin 20210 мутация и PAI-1 4G/5G полиморфизъм, антифосфолипидни антитела).

РЕЗУЛТАТИ

За десетгодишния период, в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” са диагностицирани общо пет случая на пациенти с хипоплазия на ВСА (80% жени), на средна възраст $30\pm 5,7$ год. (17-47 год). При всички пациенти е диагностициран исхемичен инсулт в ипсилатералната на хипоплазията СМА. При нито един от болните не е имало предхождащи ТИА и/или ИМИ в същия или в друг съдов басейн. Пациентите са без рискови фактори за мозъчносъдови заболявания, с изключение на една болна, при която е установена артериална хипертония, една година преди хоспитализацията. Средният неврологичен дефицит по NIHSS скалата в групата към момента на възникване на ИМИ е $7,6\pm 0,2$ (Таблица 16).

Таблица 16. Основни демографски и клинични характеристики при пациентите с ИМИ при хипоплазия на ВСА

Пациент	год	пол	NIHSS (начало)	mRs (след 3 м)	рецидив на ИМИ	Проследяване (год)
№1	27	Ж	8	1	Не	10
№2	20	М	8	2	Не	10
№3	47	Ж	7	1	Не	9
№4	17	Ж	8	2	Не	6
№5	39	Ж	7	2	Не	3

Рутинните лабораторни изследвания, липидният статус, серумното ниво на протеин С, антитромбин III, хомоцистеин, са в нормални граници при всички болни. Не се откри кардиоемболичен източник при провеждането на трансторакална ехокардиография и електрокардиография. Автоимунните маркери (ANA, ANCA, anticardiolipin ab., anti-dsDNA, anti-b2GPI ab.) са негативни. При пациентите не се откри мутация на фактор V Leiden, prothrombin 20210 мутация, нито PAI-1 4G/5G полиморфизъм.

При всички болни бе проведено консервативно лечение, включващо антиагрегантна терапия (Aspirin 325 mg или Clopidogrel 75 mg/дневно). При

всички случаи е регистриран добър клиничен изход (mRS ≤ 2 , деветдесет дни след възникването на ИМИ). Средният период на проследяване е $7,6 \pm 1,4$ год. (от 3 до 10 год). Не са наблюдавани рецидиви на ИМИ, нито в ранния постинсулттен период, нито за периода на проследяване.

Основните невросонографски находки на вродената аномалия каротидна хипоплазия, базирани на критериите, посочени от C. Ide и сътр., които установихме при нашите болни (C. Ide, 2000), включват (Фигура 10):

- дифузно и равномерно стесняване на лумена на ВСА по цялото протежение на видимия сегмент на артерията след нейния изход от бифуркацията;

- диаметър на ВСА – под 2,4 mm (среден диаметър 2,05 mm, от 2 до 2,4 mm) (Таблица 17);

- липса на задебеляване на външната стена на артерията;

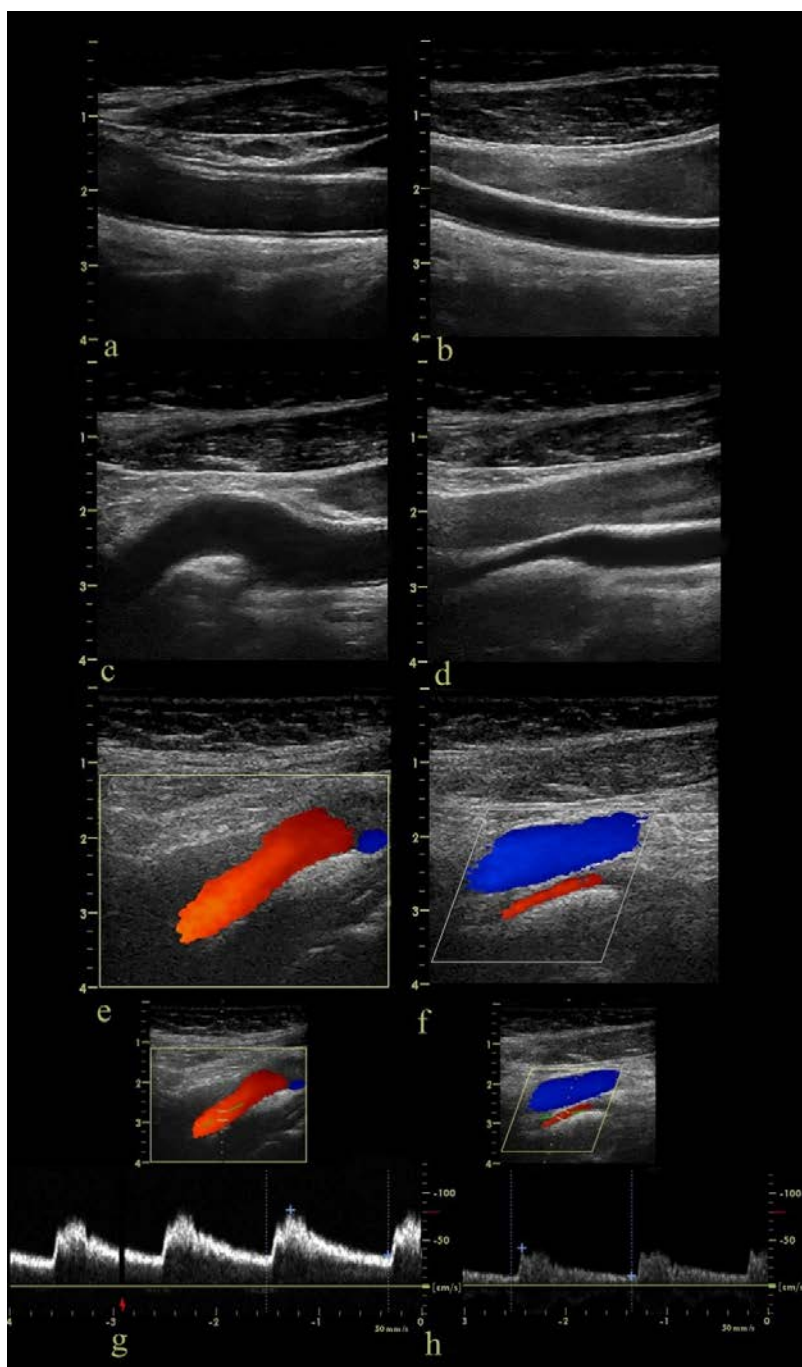
- липса на задебеляване на съдовата стена интралуменно, т.е. нормална дебелина на ИМК;

- липса на интрамурален хематом;

- ниски скоростни показатели (максимална систолична скорост, крайна диастолична скорост и средна скорост), без спектрални нарушения в доплеровата сонограма (при 4 болни);

- в един от случаите е регистрирана асиметрия по отношение на скоростите и резистентния индекс на общите сънни артерии, с по-висок RI за дясната обща сънна артерия и високорезистентен патерн в ипсилатералната ВСА – индиректни данни за обструкция на дисталния сегмент на хипопластичната ВСА (Фигура 11).

- наличие на асиметрия в скоростните показатели на СМА и на колатерално кръвообращение.

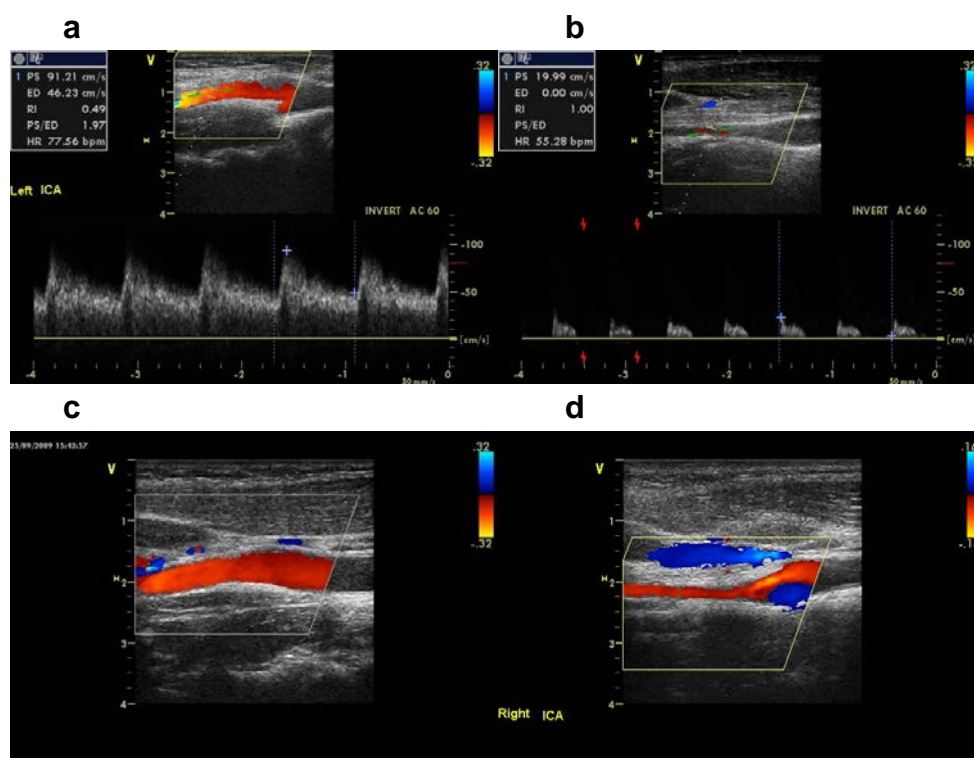


Фигура 10. ЦКДС при пациентка (№5) с хипоплазия на дясната вътрешна сънна артерия.

a, b – разлика в диаметрите на двете общи сънни артерии

c, d, e, f – значима разлика в диаметрите на двете ВСА, ортограден кръвоток, без aliasing.

g, h – значима асиметрия в скоростните показатели: лява ВСА – 80/30 см/сек., дясна ВСА – 40/15 см/сек, без спектрални нарушения.



Фигура 11. ЦКДС при пациентка (№4) с хипоплазия на дясната вътрешна сънна артерия.

а - ЦКДС в острата фаза на ИМИ: лява ВСА – нормални скоростни показатели и диаметър

б - ЦКДС в острата фаза на ИМИ: дясна ВСА – диаметър 2 мм, високорезистентен патерн – обструкция на по-високо ниво

с - ЦКДС три месеца след ИМИ: лява ВСА – нормални скоростни показатели и диаметър

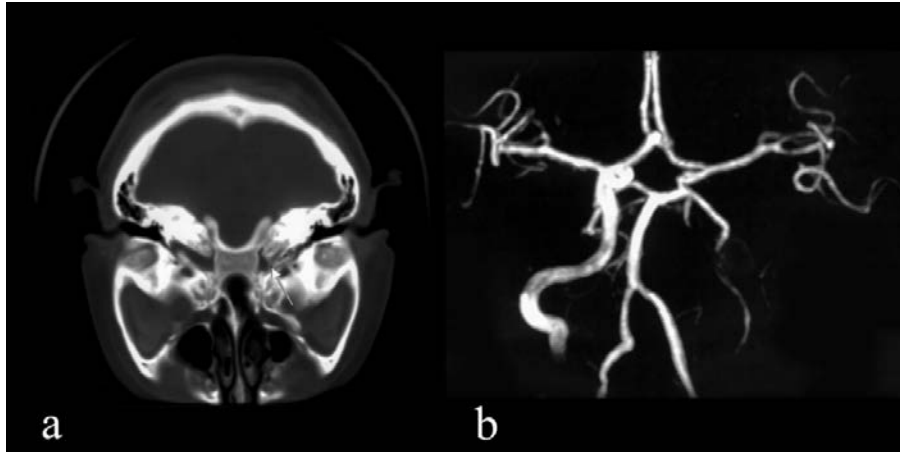
д - ЦКДС три месеца след ИМИ: дясна ВСА – реканализация, възстановен кръвоток

Таблица 17. ЦКДС находки при пациенти с хипоплазия на ВСА

*AComP – *a. communicans posterior*

Пациент №	Диаметър на ОСА (mm)		Диаметър на ВСА (mm)		Диаметър на външна СА (mm)		Диаметър на ВА (mm)		коллатерали
	ляво	дясно	ляво	дясно	ляво	дясно	ляво	дясно	
1	4,8	4,5	2,0	4,0	3,8	4,0	4,0	3,5	AComP
2	4,0	4,5	2,0	4,3	3,8	4,0	2,3	4,2	Ophthalmica AComP
3	4,6	4,0	4,3	2,2	4,0	4,0	4,2	2,	AComP
4	5,0	2,4	5,0	2,4	6	4,0	4,0	4,2	AComP
5	2,0	2,5	2,0	2,3	4,1	4,2	3,2	3,5	AComP

Ангиографското изследване на шийните магистрални артерии (МРА) демонстрира малък диаметър на хипопластичната ВСА при всички пациенти. За потвърждение на диагнозата бе осъществен КТ или МРИ на базата на черепа, който визуализира наличието на малък каротиден канал при всички болни (Фигура 12).



Фигура 12. МРИ при пациентка с хипоплазия на ВСА
а - МРИ на черепната база – малък каротиден канал вдясно.
б - МРА – малък диаметър на дясна ВСА. Компенсаторно увеличен диаметър на лявата ВСА.

Двустранна каротидна хипоплазия е открита при един пациент. Значима асиметрия с по-малък размер на ипсилатералната обща СА е установен при двама, а ипсилатерална хипоплазия на вертебралната артерия – също при двама болни. Външната сънна артерия е с нормални размери при всички пациенти.

Посредством транскраниална ЦКДС е извършена оценка на базалното мозъчно кръвообращение (СМА, ПМА, ЗМА, БА, ВА) и на колатералната мозъчносъдова система. При всички пациенти се установи включване в действие на колатералното кръвообращение, като в четири от случаите се регистрира кръвоток през задната комуницираща артерия, в един случай - през предната комуницираща артерия и в един – през артерия офталмика.

ОБСЪЖДАНЕ

Исхемичните нарушения на мозъчното кръвообращение в млада възраст имат по-малка честота, но многообразна етиология и тяхното етиопатогенетично изясняване често представлява диагностично предизвикателство в клиничната практика. Нашите наблюдения потвърждават, че рядката вродена аномалия - хипоплазия на ВСА, може да бъде една от причините за ТИА и/или за ИМИ при пациенти в млада възраст. Тази артериопатия се открива при пациенти с ИМИ в млада и средна възраст, при които липсват други артериални заболявания, тромбофилия и кардиогенен източник на мозъчен емболизъм.

В нашата група болни с хипоплазия на ВСА превалят пациентите от женски пол (80%), а честотата на срещане на рисковите фактори за МСБ е изключително малка. Подобни наблюдения за диагностициране на ТИА или ИМИ при пациенти в детска и млада възраст, предизвикани от хипопластична ВСА, са съобщавани и от други автори (R. Nardone и сътр., 2005, N. Sachdev и сътр., 2008, L. Sfaihi и сътр., 2019, M.J. Tsai и сътр., 2007, A. G. Dawson и сътр. 2012, V. Vojinova и сътр., 2000), въпреки общоприетото в световната неврологична практика схващане, че тази патология е относително бенигна и рядко води до клинични изяви.

Патогенетичният механизъм на мозъчната исхемия при пациентите с хипопластична ВСА най-вероятно е свързан със състоянието на хипоперфузия на ипсилатералната СМА, което настъпва поради инсуфициенция в колатералното кръвообращение или поради директна обструкция на хипопластичната ВСА. Някои автори допускат наличие на структурни аномалии в съдовата стена на хипопластичната артерия, което е обяснение за откриването на дисекация на ВСА при такива пациенти (F. Sallustio и сътр., 2008).

Нашите наблюдения показват относително благоприятна прогноза на ИМИ по отношение възстановяване на неврологичния дефицит при пациентите с каротидна хипоплазия. Три месеца след възникване на ИМИ, добър клиничен изход (mRS ≤ 2) е отчетен при всички болни. Освен това, не сме регистрирали рецидиви на исхемичните нарушения за периода на проследяване.

Двустранна хипоплазия, както и аплазия на ВСА се среща значително по-рядко в клиничната практика, както показват и нашите наблюдения. Понякога се установява асоциирана друга вродена артериална патология, като например ипсилатерална хипоплазия на вертебралната артерия, каквато наблюдавахме при двама от нашите болни. В тези случаи колатералното кръвообращение през ипсилатералната задна комуницираща артерия се затруднява. В други два случая регистрирахме хипопластична ипсилатерална обща СА. Но най-важната от клинична гледна точка асоциирана артериална патология, бе наличието на аневризми на интракраниалните артерии, за които се счита, че се срещат при 25-35% от пациентите с хипо-и агенезия на ВСА. Установяват се единични или множествени аневризми от същата страна (предна, задна съединителни артерии) или в друг съдов басейн (вертебрална, базиларна артерии, контралатерална СМА) (G. S. Baek и сътр., 2007, Y. Erdem и сътр., 2009, D. S. Kim и сътр., 2009, F. Briganti и сътр., 2004, A. El. Khamlichi и сътр., 1989, K. Kawai и сътр., 1989, A. A. Siddiqui и сътр., 2012). Счита се, че интракраниалните аневризми възникват в резултат на променената интракраниална хемодинамика или са резултат от генетични нарушения. В нашата серия болни с хипоплазия на ВСА не бяха диагностицирани мозъчни аневризми.

ЦКДС на екстракраниалните артерии обикновено е първият метод, чрез който се открива съдовата малформация, след което пациентите се насочват за ангиография и невроизобразяващо изследване на черепната база. Известно е, че развитието на каротидния канал е тясно свързано с развитието на ВСА през ембрионалния период. Базата на черепа се развива между петата и шестата седмица от ембрионалното развитие, успоредно с това на ВСА. Формирането на ВСА е важно за образуването на каротидния канал, който липсва в случаите на агенезия и е тесен, в тези на хипоплазия (D. J. Quint и сътр., 1992).

Ултразвуковата диференциална диагноза в някои от случаите е трудна, тъй като различни патологични процеси могат да доведат до дифузно намаляване на лумена на ВСА: дисекация на ВСА, високостепенна стеноза, артериит, фибромускулна дисплазия, радиационно индуцирана ангиопатия.

Невросонографска диференциална диагноза на хипоплазия на ВСА се прави най-често с дисекация на ВСА, която също може да се прояви с

картината на предстенотична редукция на диаметъра на ВСА. Каротидните дисекции обаче по-често се развиват дистално, поради което липсва директна визуализация на патологичния процес, а са налице само индиректни критерии за високостепенна обструкция. При високо разположените дисекции, както и при хипоплазията на ВСА, липсват структурни промени (атероматозни плаки, интрамурални хематоми) в съдовата стена. За разлика от вродената артериопатия, каротидната дисекция се характеризира с „пламъковидна форма“ на резидуалния лумен на ВСА или с т. нар. „постепенно стесняване“. Втората характеризираща дисекцията находка е регистрирането на динамика във времето, по отношение на ултразвуковия образ. В тези случаи обикновено се наблюдава нормализиране на диаметъра на артерията във времето, както и значима промяна в скоростните показатели на ВСА. Откриването на индиректни критерии за високостепенна обструкция в дисталната част на ВСА може обаче да се наблюдава и при двете артериопатии, както установихме при един от нашите пациенти, но тази находка е много по-характерна за дисекцията на ВСА.

Много автори правят невросонографска диференциална диагноза между каротидна хипоплазия и високостепенна стеноза на ВСА, но на практика двете състояния са много добре различими по наличието на атероматозни промени в съдовата стена във втория случай. Другото основно различие касае локализацията на патологичния процес, който в случай на атеротромбоза се развива в бифуркацията и в началния сегмент на ВСА, поради което артериалният лумен е силно намален в мястото на стенозиране и възстановен дистално. При каротидна хипоплазия редукцията на лумена е постоянна във вертикална посока. И в двата случая обаче се създава добре развито и много често сходно колатерално кръвообращение – през задната комуницираща артерия, което говори, че се касае за относително подостро развил се патологичен процес.

Други диференциално диагностични възможности на хипоплазията на ВСА са фибромускулната дисплазия и артериитът на Такаясу. За първата е характерна обаче дисталната локализация на процеса, както и типичен „броеницеподобен“ дуплекс – сонографски образ при шийна локализация. В някои случаи се развива и образ тип „тубуларна стеноза“, но отново лезията не

започва от ниво бифуркация, както се наблюдава при хипоплазия на ВСА. Единствената сходна характеристика на двете патологични състояния е младата възраст, в която възниква ИМИ.

Артериитът на Такаясу е рядко заболяване, предимно при млади жени, което се характеризира с прогресивно стенозиране на артериите, изхождащи от аортната дъга. Ултразвуковият образ е много типичен – изразено, дифузно задебеляване на стената на общата и вътрешната СА, което е хомогенно, циркумферентно. Гигантоклетъчният артериит може да засегне в някои случаи и каротидните артерии. При този процес невросонографски се наблюдава обаче патогномичното „тъмно хало“ около артериалния лумен, поради едем в съдовата стена, което изчезва след провеждане на кортикостероидно лечение. В случаите с радиационно индуцирана каротидна ангиопатия се установява дифузно намаляване на артериалния лумен, причинено винаги от хипоехогенни плаки, които добре се визуализират.

В заключение, хипоплазията на ВСА е една от редките причини за ИМИ в млада възраст. Ишемичните нарушения на мозъчното кръвообращение при хипоплазия на ВСА се характеризират с относително благоприятна прогноза и ниско ниво на рецидиви. ЦКДС е ефективен, точен и лесно приложим метод в диагностиката на тази вродена аномалия.

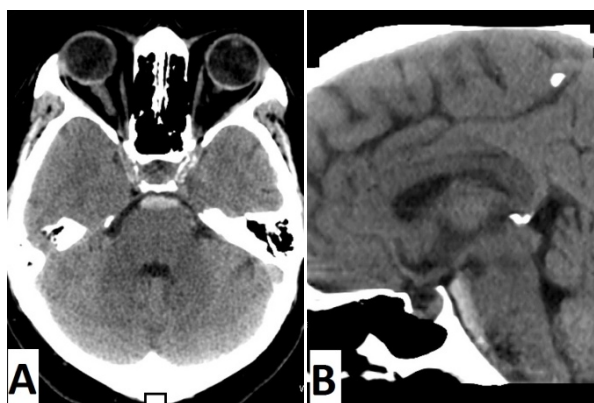
4. ДИСЕКАЦИЯ НА БАЗИЛАРНАТА АРТЕРИЯ

Представят се два случая на пациенти с дисекация на базиларната артерия.

Клиничен случай №1

Петдесет и четири годишна жена, с анамнестични данни за артериална хипертония с малка давност, е хоспитализирана по повод внезапно настъпило силно главоболие с фронтална и окципитална локализация, придружено с многократни повръщания и световъртеж. Липсват анамнестични данни за предшестващи пристъпи от главоболие, както и за травматични моменти в предхождащите дни. От неврологичния статус се установи наличие на синдром на менингорадикулerno дразнене. Общото клетъчно и биохимично ликворно изследване (еритроциторахия, ксантохромия) показва наличие на субарахноиден кръвоизлив. ЦКДС на екстракраниалните каротидни и вертебрални артерии не разкри структурни и хемодинамични промени. Транскраниалната ЦКДС установи нормален кръвоток на интракраниалните сегменти на вертебралните артерии, както и на базиларната артерия.

Извършената нативна КТ на главен мозък установи, че зад кливуса, на проекционното място на, БА, се вижда кръвоизлив, с приблизителни размери 34/31 mm, на протежение около 70 mm по хода на базиларната артерия (Фигура 13) .



Фигура 13. КТ на главен мозък – кръвоизлив в препонтинната цистерна (А) и по протежение на цялата базиларна артерия (В)

Проведената след това КТА показва наличие на неравномерно стеснение на лумена, който в средната трета е филиформен (протезение 8,8 мм), като псевдолуменът едва се маркира (Фигура 14).



Фигура 14. КТ ангиография – двоен лумен на БА

Извършена бе магнитно-резонансна томография на главен мозък и МР ангиография, на която се установи неравномерно стеснение на лумена на БА, предизвикано от интрамурален хематом, като очертанията на съда са ретуширани от интрамуралния хематом (Фигура 15).

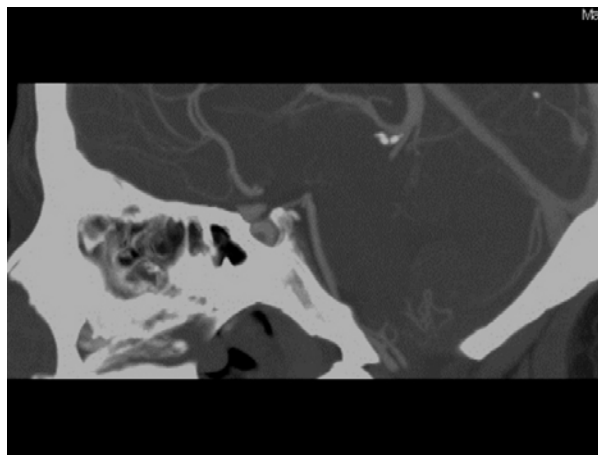


Фигура 15. Неравномерно стеснение на лумена на БА (МРА)

От направените изследвания не се откри наличие на тромбоцитопения или коагулопатии. При пациентката бе проведено консервативно лечение, като в неговия ход не бяха наблюдавани рецидиви на САК. Пълно отзвучаване на клиничната симптоматика настъпи за период от 30 дни. На третия месец след дехоспитализацията пациентката е без неврологичен дефицит.

Контролната КТ ангиография, проведена три месеца след началото на заболяването, показва пълна резорбция на интрамуралния хематом в стената на БА, както и пълно възстановяване на лумена на съда по цялото протежение и перивазалното пространство (Фигура 16)

Контролната МР ангиография, три месеца по-късно, демонстрира пълна резорбция на интрамуралния хематом в стената на базиларната артерия (Фигура 17).



Фигура 16. КТ ангиография – три месеца след острата фаза. Пълно възстановяване на лумена на базиларната артерия по цялата ѝ дължина



Фигура 17. МР ангиография три месеца след острата фаза – пълно възстановяване на лумена на базиларната артерия

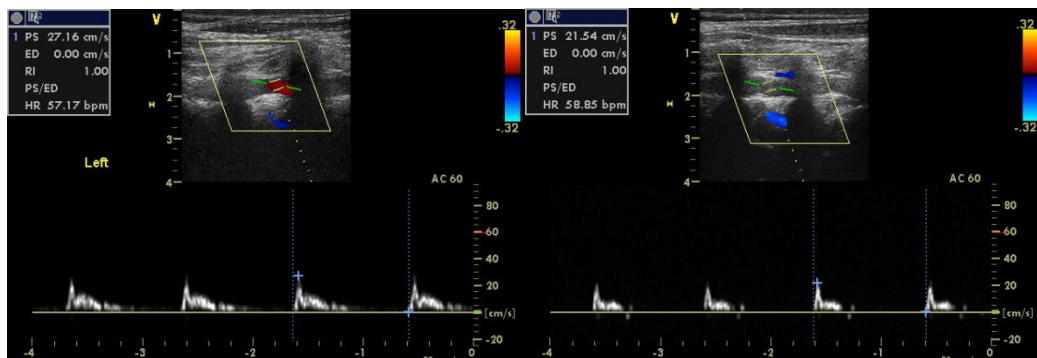
Клиничен случай №2

Касае се за четиридесет и пет годишна жена, с анамнестични данни за внезапно настъпило главоболие в дясната окципитална област, по повод на което е лекувана в продължение на една седмица с нестероидни противовъзпалителни, антидепресанти, ноотропни медикаменти, с временно повлияване на болковата симптоматика. Повод за хоспитализацията е усилване на главоболието от 24 часа, което станало дифузно, придружено с еднократно повръщане. Пациентката е без предшестващи пристъпи от главоболие, както и без травматични моменти в предхождащите дни. Минали заболявания не съобщава.

Неврологичният статус при постъпването е нормален. Осъществената в деня на хоспитализацията КТ на главния мозък не показва изменения в мозъчния паренхим и в субарахноидното пространство.

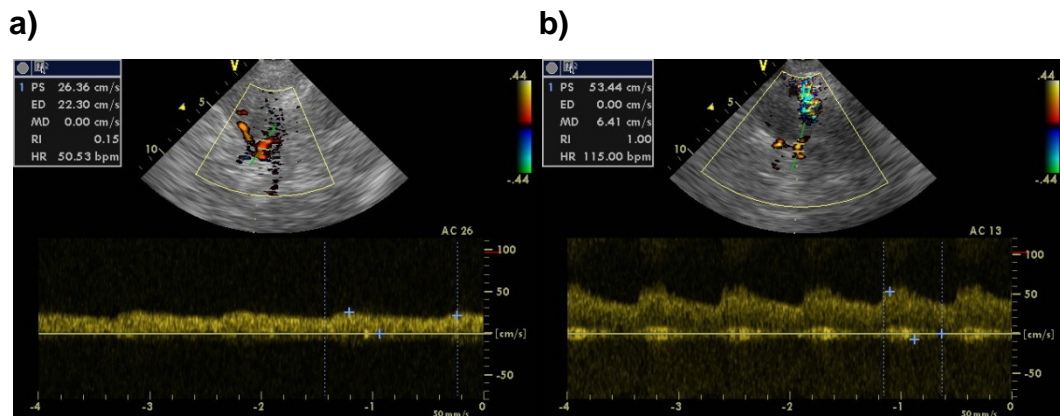
Общото клетъчно и биохимично ликворно изследване не показва наличие на субарахноиден кръвоизлив, както и на възпалителни промени (белтък – 76 mg%, leuko – 10/3, егу 1044/3, диференциално броене: lу-27%, Мо-43%, Sg-12%, Ret – 6%, Pl- 2%, Macr- 10%, оксигемоглобин -0, билирубин – 0).

Два дни след приема в Неврологичната клиника, е осъществена ЦКДС, която не показва структурни и хемодинамични промени на каротидните артерии. Двете вертебрални артерии се визуализираха с нормален диаметър, но пулсовият доплер показва наличие на високорезистентен патерн в двете ВА – V₁ и V₂ сегменти (Фигура 18).



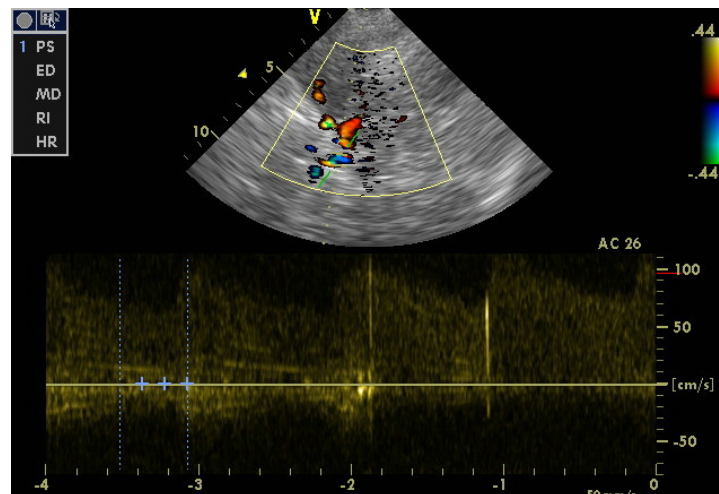
Фигура 18. Високорезистентен патерн в двете ВА

Транскраниалната цветно кодирана дуплекс сонография установи нормален кръвоток на средните и предните мозъчни артерии, но силно намалени скорости и пулсативност (нисък ПИ) в двете задни мозъчни артерии (Фигура 19).



Фигура 19. ЦКДС на двете задни мозъчни артерии – а) лява ЗМА - ниски скорост, силно снижен ПИ, б) дясна ЗМА – нисък ПИ

През транстемпорален достъп се инсонира терминалният сегмент на базиларната артерия, където се регистрира наличие на микроемболични сигнали (Фигура 20).



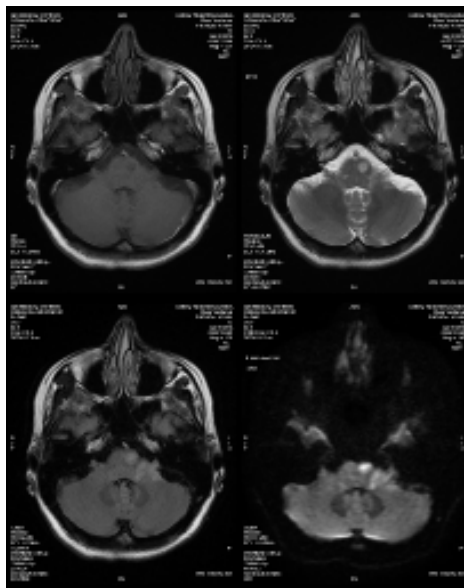
Фигура 20. ЦКДС – транстемпорален достъп на инсонирание на дисталния участък на БА (top of BA) – високи скоростни показатели, нисък ПИ, турбуленция, микроемболични сигнали.

Интракраниалните сегменти на вертебралните артерии, както и проксималният сегмент на базиларната артерия не се визуализираха през субокципитален достъп.

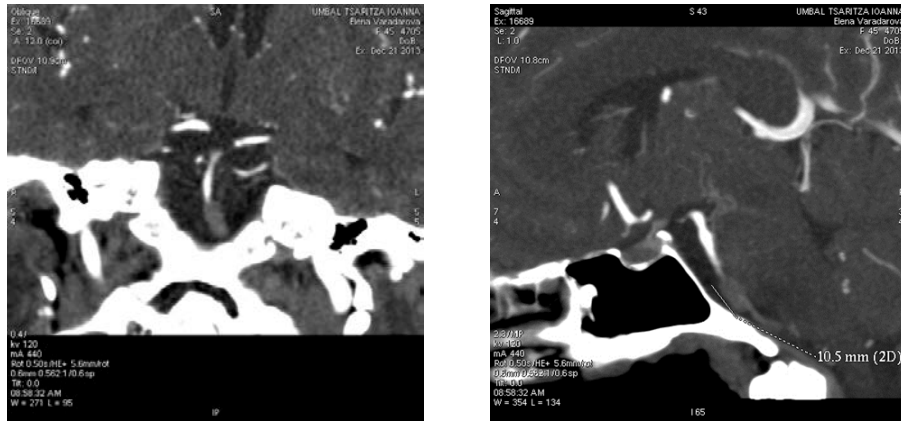
В обобщение, след ултразвуковото изследване бе направено заключение, че се касае за високостепенна обструкция на базиларната артерия, дължаща се най-вероятно на базиларна дисекация. Започна се антикоагулантно лечение. На следващия ден бе осъществена КТА, на която се потвърди наличието на обтурация на БА.

В клиничния ход последва развитие на исхемичен инсулт във вертебробазиларната система (дизартрия, десностранна лицева хемипареза, хоризонтална погледна пареза, хоризонталноротаторен нистагъм, квадрипирамиден синдром с десностранна централна хемипареза, неocereбеларна и палеocereбеларна симптоматика).

На деветнадесетия ден от началото на заболяването бяха проведени МРТ и МРА на главния мозък, на които се визуализираха исхемични зони в лявата малкомозъчна хемисфера и в ствола, като и реперфузия във вертебробазиларната система (Фигура 21, Фигура 22).

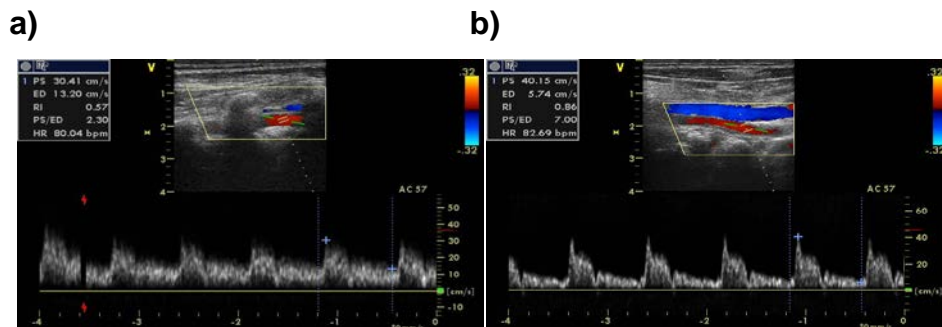


Фигура 21 МРТ на главен мозък (19 дни след началото на заболяването) - исхемични зони в лявата малкомозъчна хемисфера и в ствола.



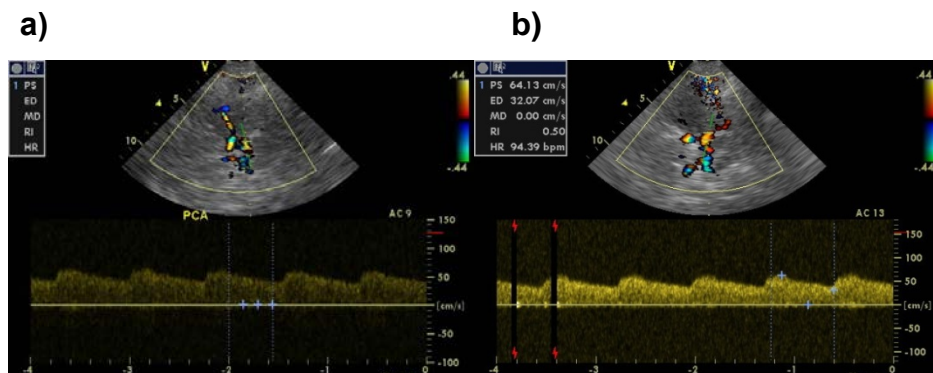
Фигура 22. МРА (19 дни след началото на заболяването) - реперфузия във ВБС, сегментна дилатация на базилярната артерия.

30 дни след възникването на мозъчносъдовия инцидент, бе направена контролна ЦКДС, която показва нормален кръвоток на екстракраниалните сегменти на вертебралните артерии, с по-висок резистентен индекс за лявата вертебрална артерия (Фигура 23).



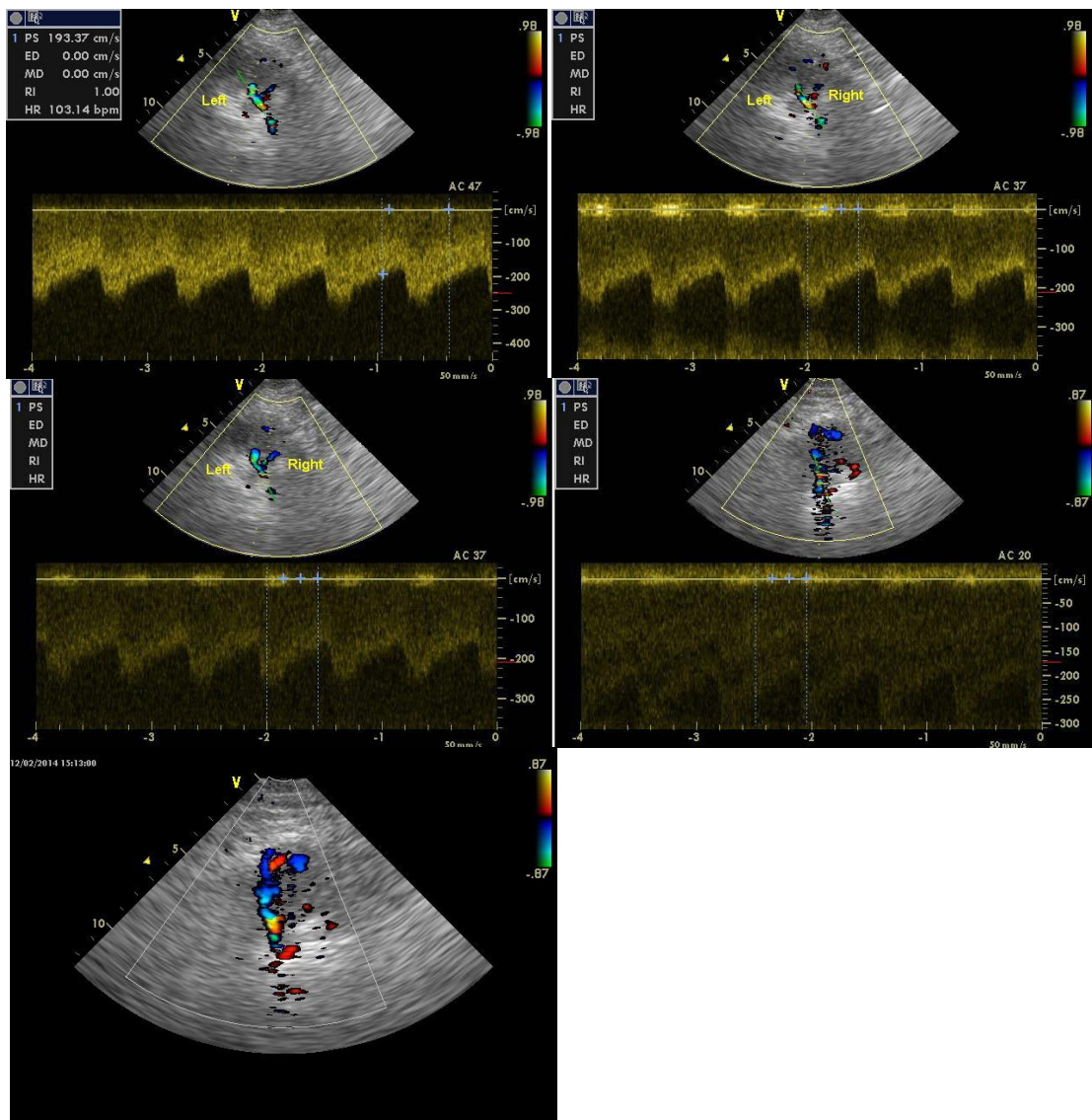
Фигура 23. Екстракраниална ЦКДС на вертебралните артерии: а – дясна ВА, б - лява ВА – по-висок в сравнение с дясно РИ.

Транскраниалната ЦКДС обаче разкри персистиране на постстенотичните промени в двете задни мозъчни артерии (Фигура 24).



Фигура 24. Транскраниална ЦКДС – персистират постстенотичните промени в двете ЗМА – ниски скорости и ПИ.

При субокципиталното инсонирание на БА обаче се визуализира резидуален стенотичен сегмент в средната част на базиларната артерия (Фигура 25). Последващата МРА потвърди находката от ЦКДС.



Фигура 25. Високостепенна резидуална стеноза на базиларната артерия, локализирана в средната част на съда.

ОБСЪЖДАНЕ

Представени са два случая с пациентки с базиларна дисекация в относително млада възраст (под 55 год.), протекла по два различни начина – с клинична картина на субарахноиден кръвоизлив и на исхемичен инсулт във вертебробазиларната система. И при двете липсват анамнестични и клинични данни за предхождаща артериална патология. Други рискови фактори за мозъчносъдова дисекация - фамилна анамнеза, скорошни инфекции, черепномозъчни травми, също не се установяват. Единствената обща симптоматика в двата случая е внезапната поява на силно, необичайно, продължително главоболие, което е водещото оплакване и причина за хоспитализацията.

Прогнозата на базиларната дисекация, протекла с клинична картина на САК, зависи на първо място от тежестта на субарахноидната хеморагия. В повечето случаи се наблюдава масивен кръвоизлив с тампонада на голяма част от субарахноидното пространство, който на практика е неразличим от кръвоизливите при аневризмално кървене (M. Ruecker и сътр., 2010). Изходът на заболяването е летален, когато се касае за масивен, дифузен, включително интравентрикуларен САК, усложнен с остра хидроцефалия (M. A. Farrell и сътр., 1985, E. Pozzati и сътр., 1995, T. Mizutani и сътр., 1996). В случай №1 се касае за кръвоизлив с относително малък обем в препонтинната и интерпедункуларната цистерна. В клиничната практика, прогнозата на САК е значително по-благоприятна при пациентите с перимезенцефален неаневризмален САК в сравнение с другите видове кръвоизливи (D. Cánovas и сътр., 2012, J. V. Gijn и сътр., 2001). При дисекация на БА се наблюдава същата зависимост - по-добра прогноза при пациентите с перимезенцефален или перипонтинен кръвоизлив (C. Masson и сътр., 1993, G. J. Ross и сътр., 1994, F. Woimant и сътр., 1995, B. A. O'Shaughnessy и сътр., 2005). Посредством множество ангиографски проучвания е установено, че перимезенцефалният САК е с артериален произход в около 5% от случаите (G. J. Rinkel и сътр., 1991, A. N. Pinto и сътр., 1993, F. Van Calenbergh и сътр., 1993).

Изходът от САК при базиларна дисекация зависи и от много други фактори, като възникване на рецидив и еволюцията на съдовата лезия (С. Н.

Kim и сътр., 2006, В. М. Kim и сътр., 2008). Счита се, че рецидив на САК поради формиране на псевдоаневризма, както и ранен рецидив на ИМИ, може да се наблюдават предимно в острата фаза на болестта (M. Ruecker и сътр., 2010) и рядко в следващите месеци и години. Спонтанно и пълно възстановяване на съдовата лезия, каквото ние наблюдавахме, се съобщава рядко (Y. Yoshimoto и сътр., 2005, E. Pozzati и сътр., 1995, G. J. Ross и сътр., 1994). Ходът на заболяването в описания случай не бе усложнен от рецидив или вторична стволова исхемия, поради което се стигна до пълно отзвучаване на симптоматиката за период от около 30 дни.

Във втория случай се касае за субинтимална дисекция, довела до луменна обструкция на базиларната артерия, с последващо развитие на исхемичен инсулт с малкомозъчна и понтинна локализация. Инфарктни зони при пациенти с базиларна дисекция се откриват обичайно в понса, мезенцефалона, таламуса, малкия мозък, темпоралния и окципиталния дял (L. Carlan и сътр., 2008). Доказателство за етиологията на артериалната обструкция е не само специфичният МРА образ на базиларната артерия, но и динамичната промяна в артериалния обструкционен процес. Y. Yoshimoto и сътр. показват спонтанно ангиографско подобрение в 62% от случаите с неруптурирала дисекция на БА (Y. Yoshimoto, 2005). Откриването на микроемболични сигнали в терминалния сегмент на базиларната артерия показва, че от една страна патологичният процес е разположен в средния сегмент на артерията, а от друга страна – че се касае за остро възникнал процес, с образуване на емболичен материал от пристенни тромби (каквито се образуват при артериална дисекция).

В случай №2 интерес представлява фактът, че ултразвуковото изследване е първият диагностичен метод, който дава информация за вида на патологичния процес, за неговото местоположение, за хемодинамичните последици върху другите артерии от мозъчното кръвообращение – вертебрални и задни мозъчни артерии. При тази болна диагнозата се поставя само на базата на невросонографския резултат, още преди възникване на стволовата симптоматика, при негативен резултат от невроизобразяващите изследвания.

Възможностите на ЦКДС за установяване на такава патология не са достатъчно проучени, поради малката честота на заболяването. Визуализацията на базиларната артерия посредством транскраниална ЦКДС е предизвикателство. По анатомични данни нейната средна дължина е около 33 ± 6 mm. Максималната видима част през трансфораминален и транстемпорален подход е 26 ± 8 mm и 18 ± 5 mm, т.е. визуализация на артерията по цялата дължина се постига в до 70% от случаите (O. Pade и сътр., 2011).

Нашето наблюдение при пациент №1 показва, че когато се касае за не високостепенно стенозиращ интрамурален хематом, базиларната артерия може да се визуализира с нормален диаметър и с нормален кръвоток, посредством транскраниална ЦКДС. В редките случаи с масивен САК, посредством ултразвуковия метод може да се регистрира наличието на вазоспазъм във вертебробазиларната система.

При другата пациентка (случай №2) се наблюдава богата интракраниална находка, която в острата фаза на процеса включва патологична промяна на кръвотока в двете задни мозъчни артерии, липса на кръвоток в базиларната артерия, с изключение на най-дисталната ѝ част, където се регистрират микроемболични сигнали на фона на променена доплерова крива – ниска пулсативност, повишени скорости на кръвотока в този сегмент. Интерес представлява последвалата динамика в кръвотока, регистрирана посредством ултразвуковия метод. В резултат на настъпилата реканализация се възстанови кръвотокът в двете вертебрални артерии и в артерия базиларис, но не в нормални граници. Тридесет дни след инсултното начало, дясната вертебрална артерия се оказа с нормален кръвоток, но в левия V_1 и V_2 сегмент се откри повишен резистентен индекс, а транскраниалната ЦКДС разкри наличие на резидуална високостепенна стеноза на базиларната артерия в нейната средна част. Тя е причината за персистиращата промяна в кръвотока на двете задни мозъчни артерии. Отново резултатите от ултразвуковото изследване насочват към провеждане на последвалото съдовоизобразяващо изследване - МРА.

Невросонографският метод има диагностична стойност в случаите, когато дисекцията предизвика обструкция на интракраниалния сегмент на вертебралната или на базиларната артерия, с оформяне на високостепенно

стенозиране или обтурция, което води до поява на индиректни критерии в артериите, преди и след мястото на обтурирането. В тези случаи, както при пациент №2, при провеждане на екстракраниална ЦКДС се визуализират нормален диаметър на вертебралните артерии, липса на стенотични сегменти, ортограден кръвоток, както и нормални каротидни артерии (без атеросклеротични плаки). При инсонирание на кръвотока и анализиране на доплерова крива от ВА обаче се визуализират хемодинамичните последици на процеса. Въпреки, че във V_1 и V_2 сегментите е налице кръвоток, резистентният индекс е силно повишен, скоростите са изключително снижени – до формиране на високорезистентен патерн. От ключово за диагнозата значение е фактът, че тази находка се открива и в двете вертебрални артерии. Находката има патогномонично значение по отношение както на локализацията, така и на тежестта на патологичния процес.

В изключително редки случаи в литературата се съобщават резултати от невросонографския метод, приложен в случаи с базиларна дисекация (Z. Han Thomas и сътр., 2007).

На този етап находките от ултразвуковия метод трябва да се интерпретират в контекста на клиничната картина и на резултатите от невроизобразяващите изследвания (КТА, МРТ и МРА, както и от конвенционална ангиография), които имат решаващо значение за диагностицирането на процеса. Проведените КТ и МР ангиографии показат в първия случай наличие на неравномерно стеснение на лумена ("irregular luminal surface sign"), която заедно с често срещаните при КТА "pearl and string sign" или "double shadow", представляват характерни рентгенологични белези за дисекация. Приложените при пациентката един след друг два диагностични образни метода, дадоха възможност да се направи диференциална диагноза с вродените и придобитите съдови аномалии (J. C. Brichaux и сътр., 1989, D. W. Giang и сътр. 1988).

В заключение, изолираната дисекация на БА е една рядко диагностицирана артериална патология, която се обсъжда в случаите с неаневризмален, нетравматичен САК, както и в случаи със стволков инсулт с неясна етиология при пациенти в млада или средна възраст, без рискови фактори за мозъчно съдови заболявания. Невросонографският метод

(комбинацията екстракраниална и транскраниална ЦКДС) е неинвазивен метод, който в част от случаите с базиларна дисекция може да има изключително значение за диагностициране на тази съдова патология. Откриването на динамични промени в ултразвуковата констелация: двустранен високорезистентен патерн във V_1 и V_2 сегменти, постобструктивни промени в двете ЗМА, трудна или въобще липсваща визуализация на БА при субокципитален достъп, микроемболични сигнали в дисталния сегмент на БА, при пациенти без атеросклероза, в млада или средна възраст, са насочващи към диагнозата базиларна дисекция, невросонологични находки.

5. ДИСЕКЦИЯ НА ВЕРТЕБРАЛНАТА АРТЕРИЯ – УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА

Целта на настоящото проучване е да се изследва честотата и вида на невросонографските находки, характеризиращи дисекацията на вертебралната артерия, в клиничната практика.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследваният клиничен контингент включва 20 пациенти (10 мъже и 10 жени), последователно включени, на възраст от 25 до 60 год. (средна възраст 45 год.) с дисекация на вертебралната артерия, диагностицирана за първи път посредством ЦКДС (при 19 пациента) и потвърдена впоследствие с невроизобразяващи методи (магнитнорезонансна томография, компютъртомографска, МР или дигитална субтракционна ангиография).

При всички болни е осъществено екстра- и транскраниална ЦКДС на мозъчните артерии посредством дигитален ехограф от най-висок клас (GE VIVID 7 Pro BT 06, GE Healthcare), с 10 L (4–10 MHz) линеарен трансдюсер и 3S (1,5-3,8 MHz) секторен транскраниален трансдюсер.

Стандартното ултразвуково изследване на мозъчните съдове включва: изследване (посредством B-mode и color coded-, power-, B-flow) на:

- вертебралните артерии в сагитален план (V_1 , V_2 сегменти),
- a. subclavia и изхода на ВА (V_0 , V_1 сегменти),
- транскраниално визуализиране на ВА (V_4 сегмент),
- доплерсонографски анализ на хемодинамичния ефект на артериалната обструкция (скоростни показатели, спектрален анализ, индекси – РИ, ПИ),
- каротидните артерии в сагитален и трансверзален план за наличие на атеросклеротични промени.

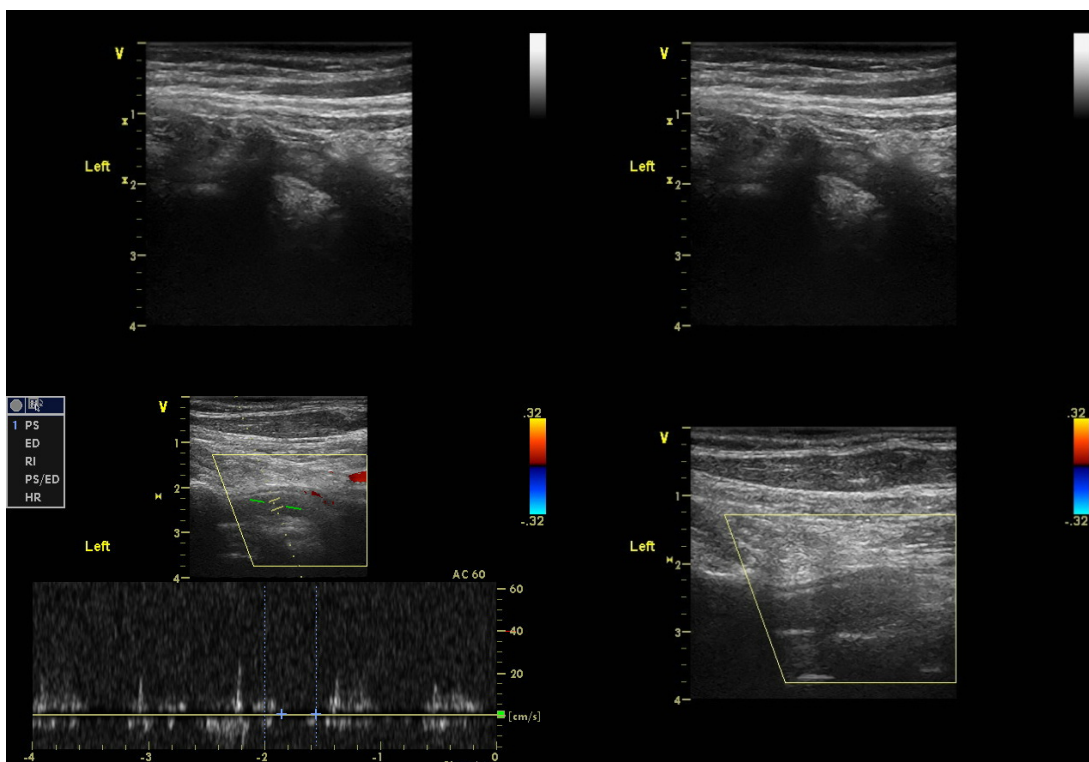
Ангиографското изследване на вертебралните артерии при нашите болни включва: дигитална субтракционна ангиография – в 15% (n=3), МРА – в 15% от случаите (n=3), комбинация от КТА и МРА – в 70% от случаите (n=14).

При всички болни е осъществено ЦКДС мониториране на еволюцията на съдовата лезия за период от една година.

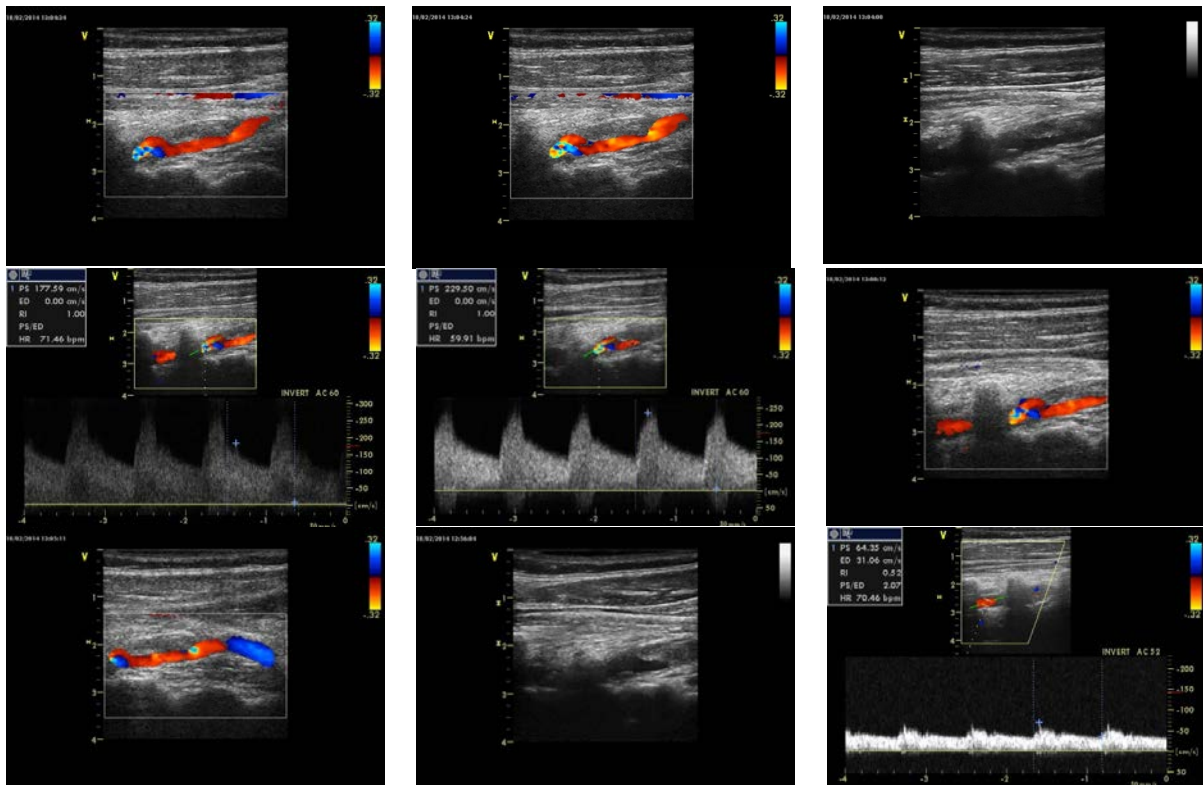
РЕЗУЛТАТИ

От всички 20 последователно включени пациенти, в 65% (n=13) от случаите се диагностицира дисекация във V₁ сегмента на ВА, в 10% (n=2) – във V₂ сегмента, в 20% (n=4) – във V₃ сегмента и в 5% (n=1) – във V₄ сегмента на ВА. При един от случаите дисекацията обхваща освен V₁ сегмента, още и интертрансверзалния сегмент между 6 и 5 шиен прешлен (част от V₂ сегмент).

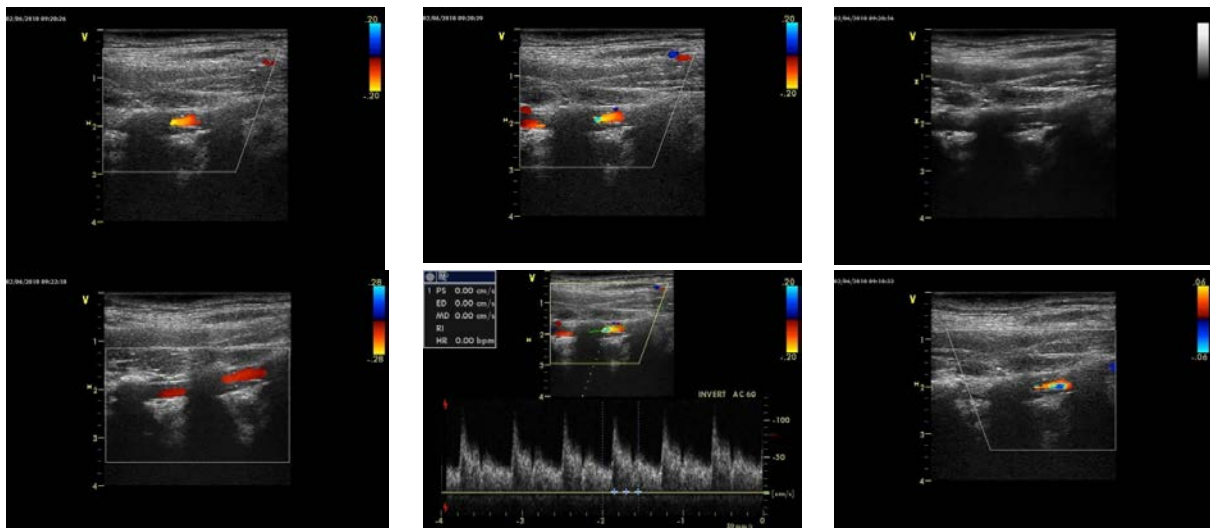
ЦКДС находки, които регистрирахме при нашите болни с дисекация във V₁ и V₂ сегментите (n=15), включват: артериална обтурация директно от изхода на артерията (Фигура 26) в 33% (n=5), наличие на интрамурален хематом (в 67%), който от своя страна предизвиква високостепенно стенозиране на ВА (Фигура 27) в 53% (n=8) или умерено стенозиране в 14% (n=2). При всички пациенти (n=10) интрамуралните хематоми са разположени във втората половина на V₁ сегмента на ВА.



Фигура 26. Обтурация на ВА директно от изхода на артерията, която е силно дилатирана.



Фигура 27. Дисекация, разположена във втората половина на доминантната ВА. Интрамуралният хематом причинява неравномерна стеноза, която е високостепенна при входа в С6 (макс. скорост 300 cm/sec). Ниски скорости и пулсативност във V2 сегмент.



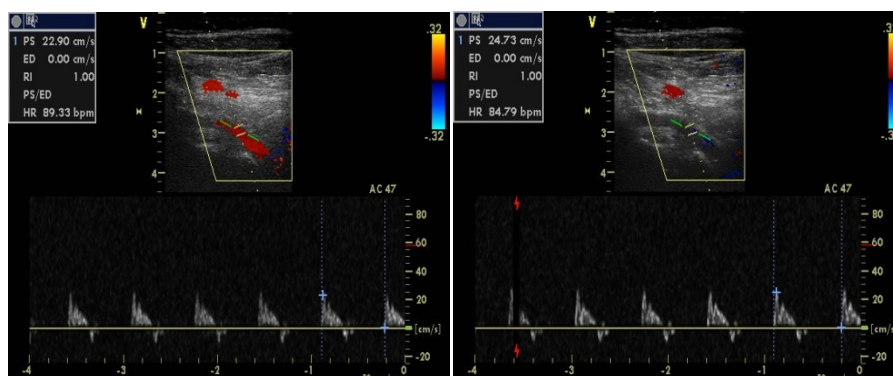
Фигура 28 Дисекация във V2 сегмент. Визуализира се интрамурален хипоехоген хематом в два сегмента, който стенозира най-вече в сегмента С6-С5.

Интрамуралният хематом в острия стадий на заболяването се характеризира със следната специфична ехографска структура (Фигура 27, 28):

- хипо/изоехогенна ехографска плътност;
- предимно хомогенна структура;
- предизвиква локално увеличаване (раздуване) на диаметъра на ВА;
- резидуалният лумен е разположен ексцентрично;
- интрамуралният хематом предизвиква различно по степен стенозиране (умерено, високостепенно) или тромбозиране на съда;
- формираната стеноза е на относително дълго протежение, а резидуалният лумен е с неправилна (неравномерна) форма;
- липсва колатерална мрежа.

Псевдоаневризмална дилатация, както и дисекираща мембрана с истински и фалшив лумен, не са наблюдавани при нашите болни.

В случаите с дисекация във V_3 сегмента ($n=4$), директната визуализация на артериалната лезия посредством ЦКДС, бе невъзможна. Диагнозата се постави на базата на индиректни данни, отразяващи хемодинамичния ефект на високостепенната артериална обструкция - високорезистентен патерн в ипсилатералния V_1 и V_2 сегменти (Фигура 29.).



Фигура 29. Дисекация във V_3 сегмент на ВА – високорезистентен патерн във V_1 сегмент.

Дисекацията във V_4 сегмента се диагностицира посредством МРТ и МРА. ЦКДС и не показва патологични промени в екстракраниалната и в интракраниалната част на ВА.

Ако се направи обобщение за цялата група пациенти с вертебрални дисекации, случаите с остро настъпила вертебрална тромбоза са 35% (n=7), а тези с вертебрална стеноза – 65% (n=13).

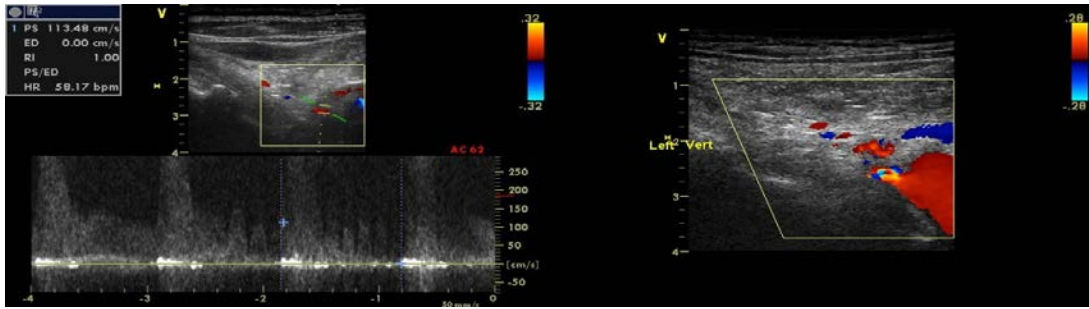
Не се установи наличие на цервикално колатерално кръвообращение при нито един пациент, вероятно поради относително бързото развитие на патологичния процес. Доминиращата ВА е засегната в 85% (n=17), а недоминиращата ВА – в 15% (n=3) от пациентите.

При изследване на другите екстракраниални артерии се установи, че каротидните артерии на пациентите с вертебрална дисекация са с нормална съдова стена в 75% (n=15) от случаите, а нестенозиращи плаки в изхода на вътрешните сънни артерии са налице в 25% (n=5). Съчетана друга значима патология на екстракраниалните артерии, е установена при двама.

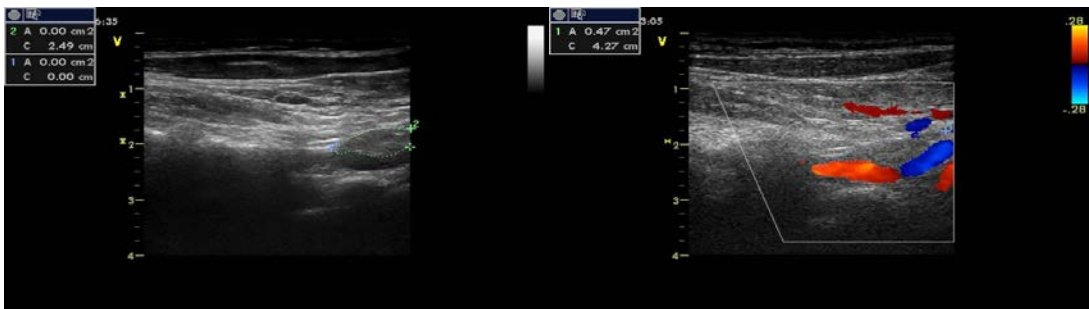
Особен интерес представлява един от случаите с комбинирана вертебрална патология.

Описание на отделен клиничен случай

Касае се 59-годишна пациентка, насочена за изследване по повод един епизод от неясно синкопално състояние, без неврологичен дефицит, без КТ данни на мозъчен инфаркт. Пациентката е с анамнестични данни за атеросклеротични промени с различна локализация – коронарни стенози с коронарно стентирание, стеноза на подключичната артерия с ангиопластика, стенози на илиачните артерии със стентирание. Посредством ЦҚДС се визуализираха нестенозиращи плаки в двете ВСА и стара тромбоза на дясната ВА. В лявата ВА се установиха две стенотични лезии - високостепенна атеросклеротична стеноза в изхода на артерията (Фигура 30) и стенозиращ интрамурален хематом, разположен по-дистално във В₁ сегмента (Фигура 31). Първата лезия е концентрична, високостепенна, разположена в типичното за атеросклеротична обструкция място – изхода на ВА от подключичната артерия. Втората лезия е разположена по-дистално във В₁ сегмента и е ексцентрична, с характеристика на интрамурален хематом и локално разширяване на диаметъра на артерията. Диагностицирани са два процеса - високостепенна атеросклеротична стеноза и дисекация в един сегмент на ВА.

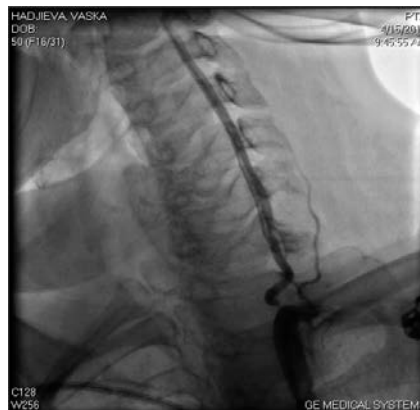


Фигура 30. Високостепенна стеноза в изхода на лявата вертебрална артерия от лявата подключична артерия. Максимална систолична скорост – 300 cm/sec.



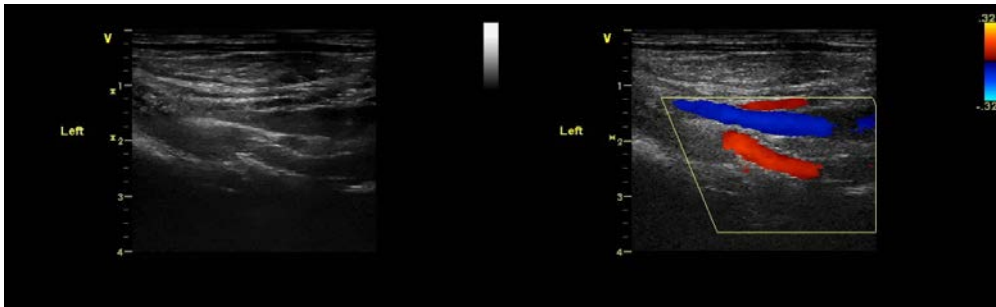
Фигура 31. Изоехогенен интрамурален хематом, който предизвиква ексцентрично стенозиране и сегментна дилатация на артерията.

Проведената дигитална субтракционна ангиография е в потвърждение на находката от ЦКДС (Фигура 32).



Фигура 32. Дигитална субтракционна ангиография – високостепенна стеноза в изхода на ВА и вертебрална дисекция по-дистално във V1 сегмент.

При пациентката се проведе реваascularизация - стентирание на вертебралната артерия (Фигура 33), след което бе осъществено клинично и невросонографско проследяване в продължение на три години.

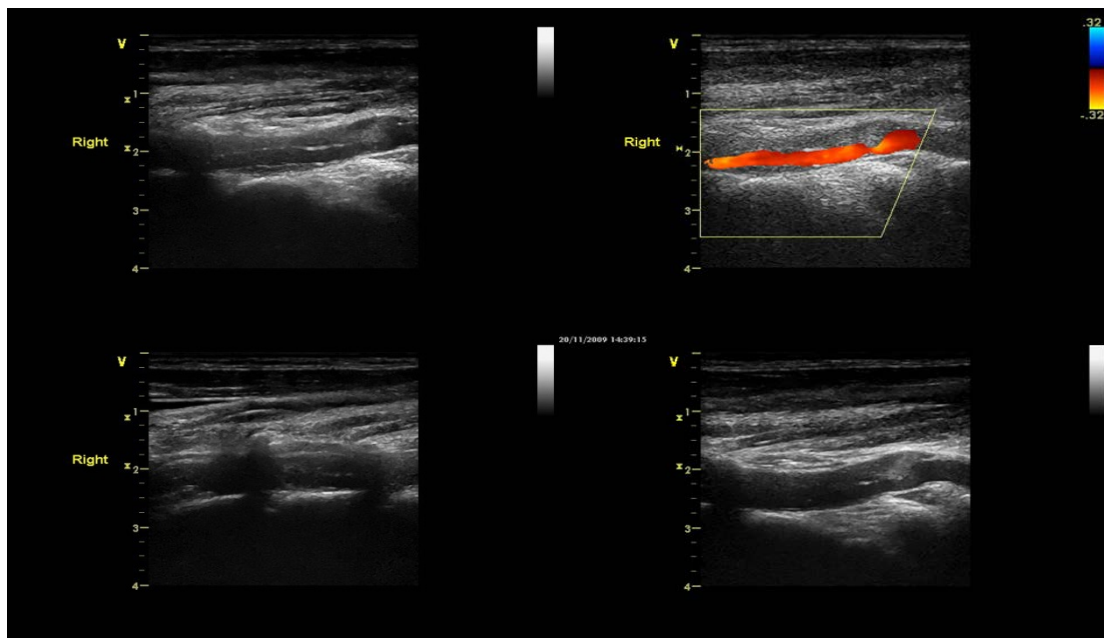


Фигура 33. Стент във V₁ сегмент на лявата ВА, която е с нормален кръвоток.

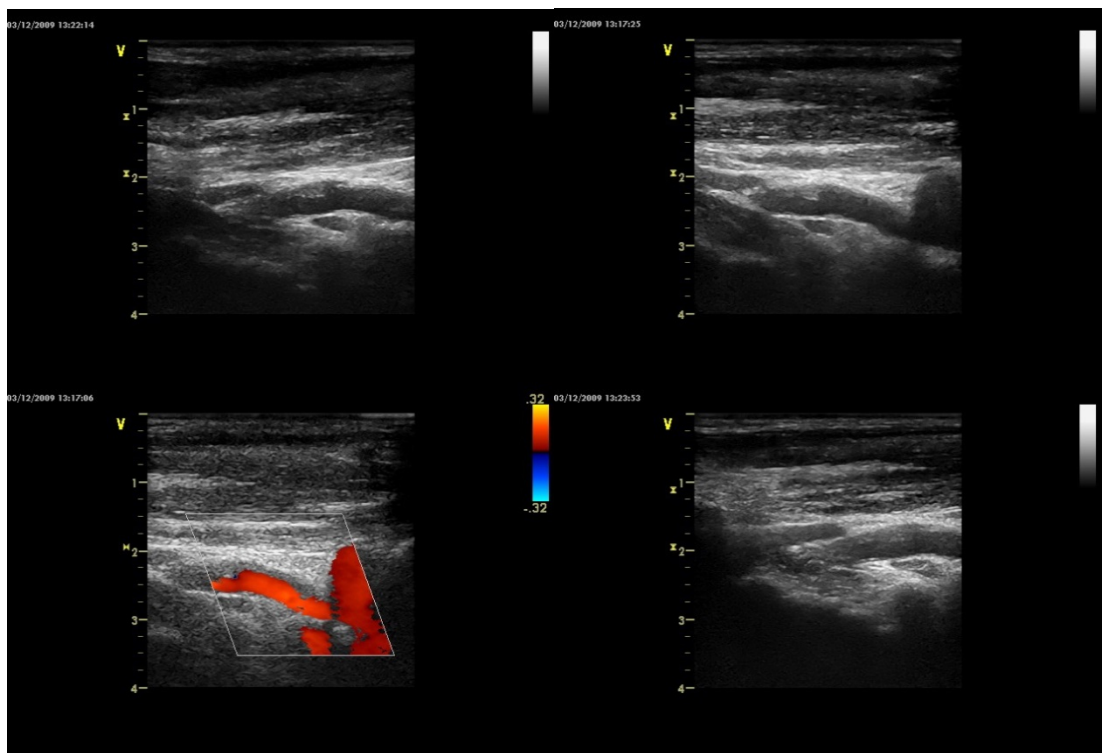
Останалите деветнадесет болни с вертебрални дискации са лекувани консервативно с антиагреганти (Клопидогрел 75 мг/ден) за период от една година.

Резултатите от ултразвуковото мониториране, проведено посредством периодични изследвания в продължение на една година, демонстрираха пълно възстановяване на кръвотока в 75% (n=15) и липса на възстановяване (дефинитивна тромбоза на ВА) в 25 % от пациентите (n=5) (Фигура 34).

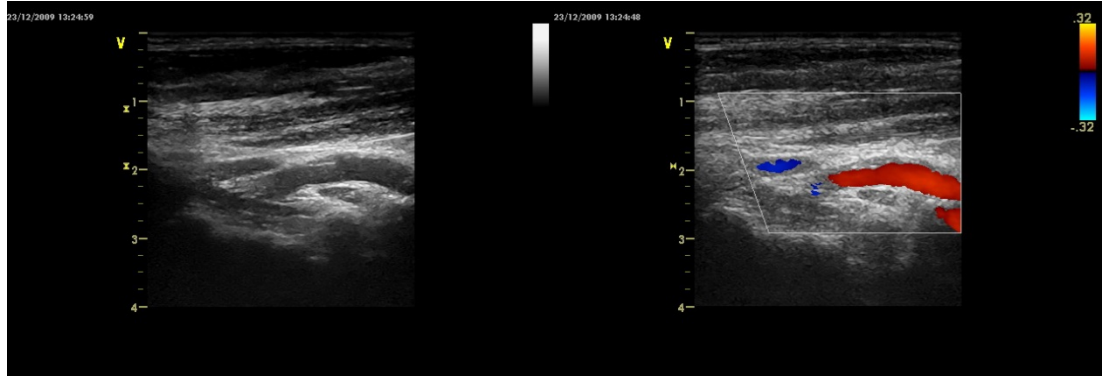
Мониториране на еволюцията на дисекцията на ВА



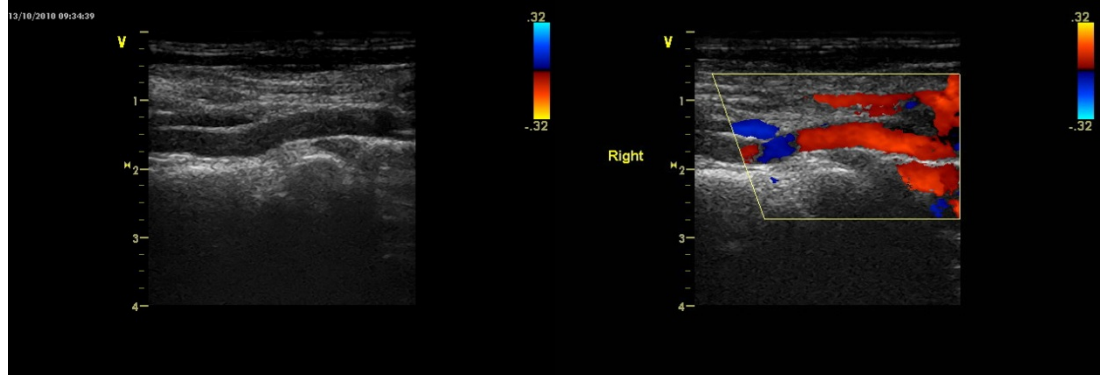
Фигура 34а. Дисекция на ВА, която започва на 1 cm след изхода на артерията и продължава във V₂ сегмент между 5-ти и 6-ти, както и между 4-ти и 5-ти цервикален pr. transversus. Визуализира се итрамурален хематом с неравна повърхност, който предизвиква увеличаване на външния диаметър на артерията, умерено стенозиращ.



Фигура 34b. ЦКДС след 13 дни – значимо намаляване на обема на интрамуралния хематом.



Фиг 34c. ЦКДС след 33 дни – минимален интрамурален хематом



Фигура 34d. ЦКДС след 11 месеца – нормална съдова стена.

ОБСЪЖДАНЕ

Посредством ЦКДС се осъществи директна визуализация и се направи невросонографска характеристика на артериалната лезия: определи се в кой сегмент на ВА е патологичният процес, каква е степента на обструкция, какви са хемодинамичните последици за мозъчното кръвообращение.

В описаната група установихме значимо по-висока честота на екстракраниалните (95%), в сравнение с интракраниалните вертебрални дисекации (5%), което е наблюдавано и в други предишни проучвания. Така например, М. Arnold и сътр. в група от 195 пациента с вертебрални дисекации, установяват, че 174 са с екстракраниални и само 21 – с интракраниални лезии (М. Arnold, 2006). В деветнадесет от техните случаи с интракраниални лезии се касае за пропагиране на екстракраниалната вертебрална дисекация в интракраниалния сегмент.

Като най-честа локализация на дисекиране на ВА в нашата група болни се определи V_1 сегмента (65%, $n=13$). Според нашите наблюдения, в случаите с интрамурален хематом, той е локализиран във втората половина на V_1 сегмента. За разлика от нас, Е. Bartels и сътр. описват, че диагностицираните от тях ВД се локализират най-често в дисталния V_1 сегмент - точно в мястото на влизане на ВА в *processus transversus* на 6-ти шиен прешлен (Е. Bartels 1996, Е. Bartels, 2006). Авторите обясняват своята находка с факта, че в този си участък артерията е изложена на най-значими травматични фактори.

При анализ на данните от СТА и МРА на 195 пациенти с вертебрални дисекации, М. Arnold и сътр. установяват, че проксималният край на дисекациите е локализиран във V_1 сегмента само в 20% от случаите, във V_2 сегмента – в 35% , във V_3 сегмента – в 34% и във V_4 сегмента - в 11% (М. Arnold и сътр., 2006). Техните резултати показват сигнификантно по-голяма честота на дисекациите във V_2 и V_3 сегментите на ВА, в сравнение с тези във V_1 и V_4 сегментите. Разликата в предилекцията на вертебралната дисекация, определена в различните проучвания, може да се обясни с по-високата чувствителност на невроизобразяващите методи за визуализиране на интрамуралния хематом във V_2 - V_4 сегментите (М. Rodallesc и сътр., 2008, С. Ozdoba и сътр., 1996). Авторите на същото проучване са използвали за

откриване на вертебрални дисекции МРТ. Известно е, че T₁ секвенцията на МРТ с потискане на мастната тъкан, е най-добрият начин за визуализиране на интрамуралния хематом (С. Ozdoba и сътр., 1996). Посредством тези методи се визуализират включително малки по обем интрамурални хематоми, предизвикващи леки, до умерени стенозирания, докато посредством ЦКДС се откриват само тези дисекции, които предизвикват високостепенни обструкции във V₃ и V₄ сегментите. Показаната от нас и от други автори невросонографска предилекция на вертебралните дисекции, се обяснява с факта, че V₁ сегментът е най-дългият свободен екстракраниален участък на ВА, чиято съдова стена, диаметър и кръвоток са лесно достъпни за визуализиране посредством ултразвуковия метод.

Сонографският образ на вертебралната дисекция зависи на първо място от локализацията на съдовата лезия. Докато при локализация във V₁ и V₂ участъци има възможност за директна визуализация на патологичния процес, дисекциите във V₃ и V₄ сегменти се диагностицират само по индиректни данни. Сонографският образ на дисекцията зависи на второ място от механизма, по който се развива съдовата лезия. В част от случаите интрамуралният хематом компресира лумена на артерията и предизвиква различни по степен обструкции – от нискостепенно стенозиране до артериална обтурация (Е. Vicenzini и сътр., 2010, М. Sturzenegger и сътр., 1991, J. M. DeBray и сътр., 1989, D. J. Gardner и сътр., 1991). В ангиографски проучвания е доказана по-голямата честота на вертебралните стенозирания (56%), в сравнение с вертебралните оклузии (38%) при вертебралните дисекции (М. Arnold и сътр., 2006). Този резултат се подкрепя и от нашите данни, които показват по-нисък процент на случаите с остра вертебрална тромбоза, в сравнение с тези на вертебрална стеноза.

Дисекцията на вертебралната артерия се характеризира със специфична ехографската характеристика на стенозиращия процес. Интрамуралният хематом в острата фаза на заболяването е хипо/изоехогенен, като освен стенозиране, предизвиква и увеличаване на външния диаметър на артерията. Такава е основната находка при нашите пациенти с дисекция във V₁ и V₂ сегментите. Описват се, изключително рядко (Е. Bartels и сътр., 1996, L. Chien-Jung и сътр., 2000), наличие на интраартериален флеп или

дисекираща мембрана с истински и фалшив лумен, както и формиране на псевдоаневризма, каквито находки ние не регистрирахме при нито един от болните.

Информацията, която получихме при изследване на другите екстракраниални съдове, за липса на атеросклеротични плаки в каротидните артерии на пациентите, е от важно значение за определяне генезата на артериалната обтурация. Само в 20% от нашите болни (n=4) регистрирахме малки нестенозиращи плаки във вътрешната сънна артерия. При 80% (n=16) от нашите пациенти установихме констелацията: обструкция на ВА и липса на плаки в каротидните артерии. Много автори определят тази комбинация като високо специфична за тази патология. Атеросклерозата е рядко срещана патология при пациентите, засегнати от цервикални дисекации (А. Pezzini и сътр., 2006). Въпреки това, наличието на атеросклеротичен процес в екстракраниалните артерии (каротидни и вертебрални) не изключва възможността, в редки случаи, за развитие и на втори по вид процес, а именно - дисекиране на съдовата стена. В подкрепа на това е и наблюдаваният от нас случай на високостепенна атеросклеротична вертебрална стеноза в изхода на артерията и дисекация, разположена дистално – във втората половина на същия сегмент. Такъв случай не е описван досега в литературата. Може да се направи изводът за необходимостта от детайлно изследване на всички участъци на вертебралната артерия, дори когато се визуализират атеросклеротични плаки в каротидните артерии и атеросклеротична вертебрална стеноза. Демонстрират се диагностичните възможности на ЦКДС за разграничаване между два различни по патогенеза обструктивни процеси на вертебралната артерия. Атеросклеротичните лезии на вертебралната артерия се локализируют най-често в мястото на изхода ѝ от подключичната артерия (D. Leys и сътр., 2002, И. Петров и сътр.), докато втората половина на V₁ сегмент е по-честа локализация на дисекиране. Първата лезия е концентрична, високостепенна стеноза, без задебеляване на артериалните стени, докато втората лезия е ексцентрична, с развитие на интрамурален хематом, причиняваща умерена стеноза и локална дилатация на артериалния диаметър.

Друга, особено важна роля на ЦКДС, е мониторирането на еволюцията на съдовия процес, което от своя страна е определящо по отношение

прогнозата на заболяването и продължителността на антитромботичното лечение. Такава е наблюдавана в 75% от случаите, диагностицирани от нас. Регистрирането на артериална реканализация има потвърждаващо диагнозата значение и е важно индиректно доказателство за генезата на обтурацията, особено когато се отнася за дисекация във V_3 и V_4 сегмента, които не се визуализират директно.

В заключение, ЦКДС е неинвазивен метод с възможности за диагностициране и мониториране на дисекацията на вертебралната артерия, както и за оценка на ефекта от приложеното лечение. Посредством ЦКДС най-често се диагностицират вертебралните дисекации във V_1 сегмента. Най-често срещаният ЦКДС образ на вертебрална дисекация е хипо/изоехогенен интрамурален, едновременно стенозиращ (в различна степен) и дилатиращ, ексцентричен хематом. Вертебралните дисекации по-често причиняват стенозиране, а не тромбозиране на артерията, без развитие на шийна колатерална мрежа. Дисекациите във V_3 сегмента се откриват с невросонографски методи, само ако предизвикват високостепенни обструкции.

В по-голям процент от случаите на вертебрални дисекации, се наблюдава пълна артериална реканализация.

6. ИНТРАКРАНИАЛНА ФИБРОМУСКУЛНА ДИСПАЗИЯ - УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА

Представяме 3 случая на фибромускулна дисплазия на мозъчните артерии при пациенти с ИМИ в млада възраст.

Клиничен случай № 1

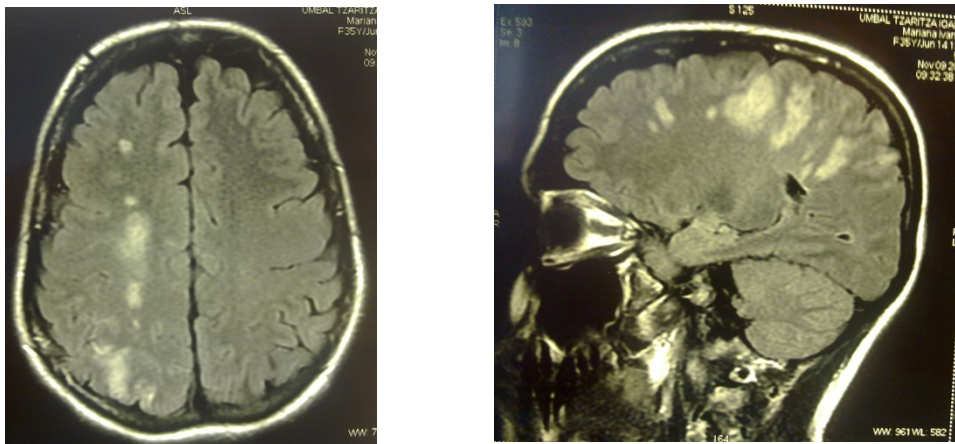
Тридесет и пет годишна жена е хоспитализирана по повод на слабост в левите крайници, сетивни и зрителни нарушения. Три дни след първоначалната поява на слабост в ръката, постепенно се нарушават и движенията в левия й крак. В деня на хоспитализация болната не може да се движи без чужда помощ и съобщава за изтръпване на лявата половина на езика. През последния месец е имала три кратки епизода с изтръпване на лявата ръка, с максимална продължителност до един час, както и еднократно „затруднено зрение“ с лявото око. От около една година приема антиконцептивен медикамент. Няма други минали или фамилни заболявания.

Неврологичният статус разкрива лека централна лезия на лицевия нерв в ляво и умерено тежка левостранна централна хемипареза, с повишен тонус по спастичен тип.

Показателите от рутинните кръвни изследвания (ПКК, липиден профил и биохимия) са в референтните граници. Изследванията за антифосфолипидни и антикардиолипинови антитела, протеин С и S, антитромбин III, са в границите на нормата. Общото клетъчно и биохимично ликворно изследване и електрофорезата не показват абнормни промени.

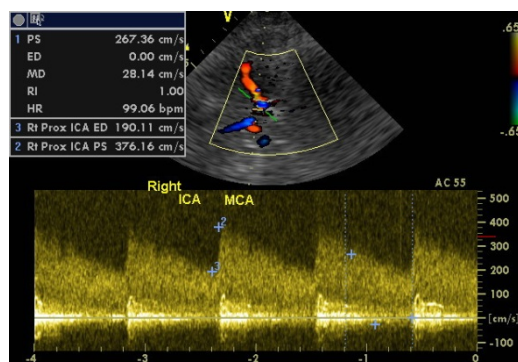
Нативната КТ на главен мозък демонстрира окръглена хиподензна зона вдясно париетално, с размери около 10 mm, без перифокален оток или дислокация. При КТ с контрастна материя не се наблюдава усилване на патологичната лезия. При извършване на МРТ на главен мозък се установяват множество хиперинтензни T₂ лезии, разположени вдясно, високо париетално, около и над страничния вентрикул (Фигура 35). Описаните лезии са разположени специфично в граничната зона между предна и средна, и

съответно средна и задна мозъчна артерия. При T₁ изобразяване лезиите са трудно различими, corpus callosum не е ангажиран.



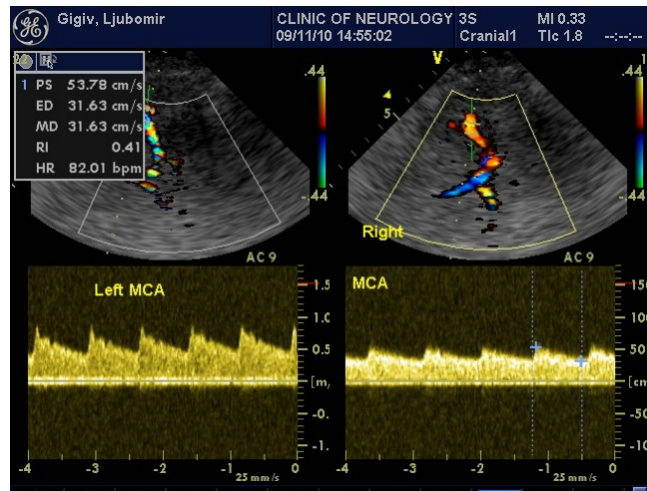
Фигура 35. МРТ на главен мозък - множество хиперинтензни T₂ лезии, разположени вдясно от фронтално до окципитално, подкорово, над страничния вентрикул.

Цветното дуплекс скениране на екстракраниалните каротидни и вертебрални магистрали не показва структурни и хемодинамични промени, с изключение на снижени скорости за дисталната част на дясната ВСА, при нивото на мандибулата. Транскраниалното ЦКДС разкрива високостепенна стеноза в терминалната интракраниална част на ВСА вдясно (C₁ - C₂ сегмент, с максимална пикова систолична скорост до 376/190 cm/s). Стенотичният участък е локализиран преди началните сегменти на ПМА и СМА (Фигура 36).



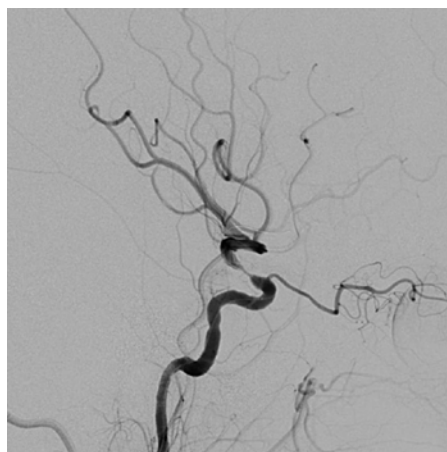
Фигура 36. Транскраниална ЦКДС - високостепенна стеноза в терминалната интракраниална част на дясна ВСА (C₁-сегмент), систолична /диастолична скорост 376/190 cm/s.

Постстенотично в началния M₁ сегмент на дясната СМА се регистрират снижени скорости (PSV 45-53 cm/s) и намалена пулсативност в сравнение с лявата страна (Фигура 37).



Фигура 37. Снижени пикови систолични скорости постстенотично (45 - 53 cm/s), намалена пулсативност в M₁-сегмент на дясната СМА, в сравнение с лявата СМА (90 cm/s).

Резултатите от проведеното ултразвуково изследване при пациентката дават основание за насочване към конвенционална мозъчна ангиография. Проведеното изследване разкрива интракраниална стеноза на супраофталмичния сегмент на ВСА, над 90% преди бифуркацията ѝ (Фигура 38).



Фигура 38. Мозъчна ангиография - къса високостепенна стеноза (над 90%) в супраофталмичния сегмент на дясната ВСА.

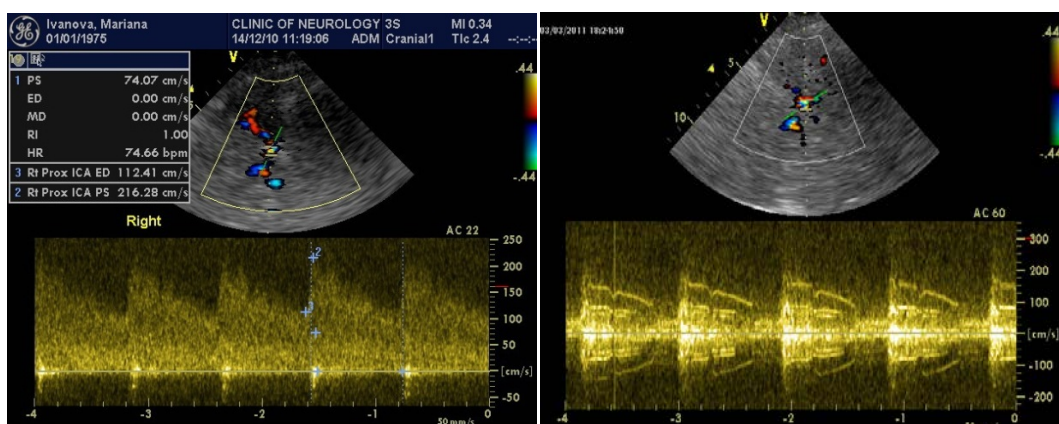
Извършено е супраселективно канюлиране на ВСА и балонна ангиопластика за постигане на оптимално разширение на стенозата. Ангиографски е обективирано много доброто постпроцедурно изпълване на ВСА, СМА и ПМА (Фигура 39).



Фигура 39. Дигитална субтракционна ангиография - липса на стеноза и изпълване на ВСА, СМА и ПМА след балонната дилатация.

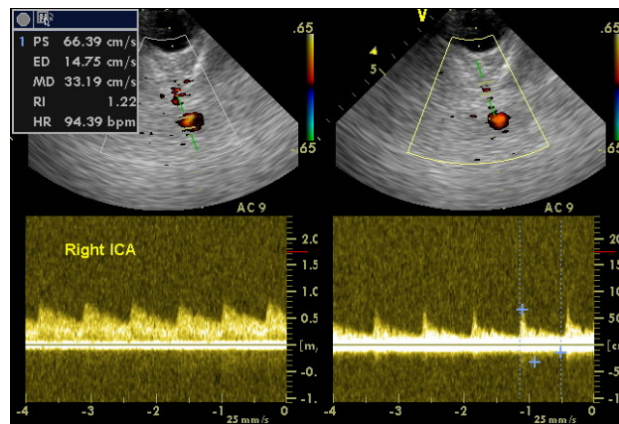
Пациентката е изписана без пареза, с минимална лицева и рефлекторна асиметрия, на терапия с клопидогрел.

На третия месец след интервенционалното лечение пациентката е без неврологичен дефицит. Въпреки това, при контролната ЦКДС в зоната след дилатацията на ВСА, отново се регистрират пикови скорости до 216/112 cm/s и турбулентния с т.нар. „музикални шумове“ в началото на СМА (Фигура 40).



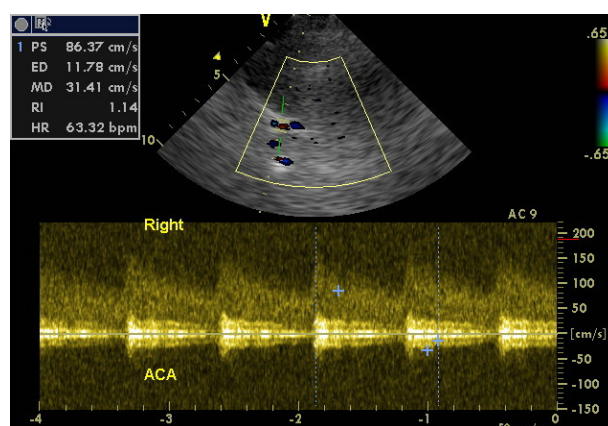
Фигура 40. Контролна ЦКДС след дилатацията на ВСА - пикови скорости до 216/112 cm/s, турбулентност, спектрални промени в началото на СМА.

Трансорбиталното ултразвуково скениране на сифона на ВСА вдясно, показва характерен патерн с повишена резистентност, предстенотично, за разлика от лявата страна (Фигура 41).

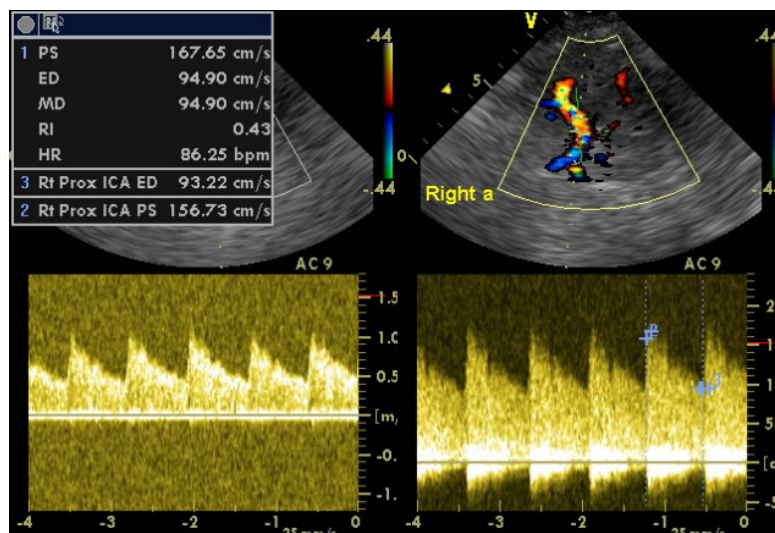


Фигура 41. Трансорбитално скениране на сифона на ВСА вдясно - повишена резистентност предстенотично.

Извършена е повторна МРА, която потвърждава наличието на рестеноза (над 70%) в засегнатия участък. Пациентката е приета за втора интервенционална ангиопластика, която е извършена с успешен ангиографски резултат. При катamnестично проследяване до 12 месеца пациентката няма нови неврологични симптоми. Мониторирането на интракраниалната хемодинамика чрез транскраниална ЦКДС показва значимо подобрение, макар скоростите на кръвотока да са над границата на нормата. Максималните систолични скорости в зоната, след описаната стеноза на дясната ВСА в С₁ участък, остават умерено повишени до 150/86 cm/s, както и за М₁ участък на СМА – до 156/93 cm/s (Фигура 42, Фигура 43).



Фигура 42. Транскраниална ЦКДС след втората ангиопластика - подобрение в хемодинамиката, максимални скорости 150/86 cm/s в зоната след стенозата на дясната ВСА, С₁-участък.



Фигура 43. M₁-участък на дясна СМА, скорости до 156/93 cm/s.

Клиничен случай №2

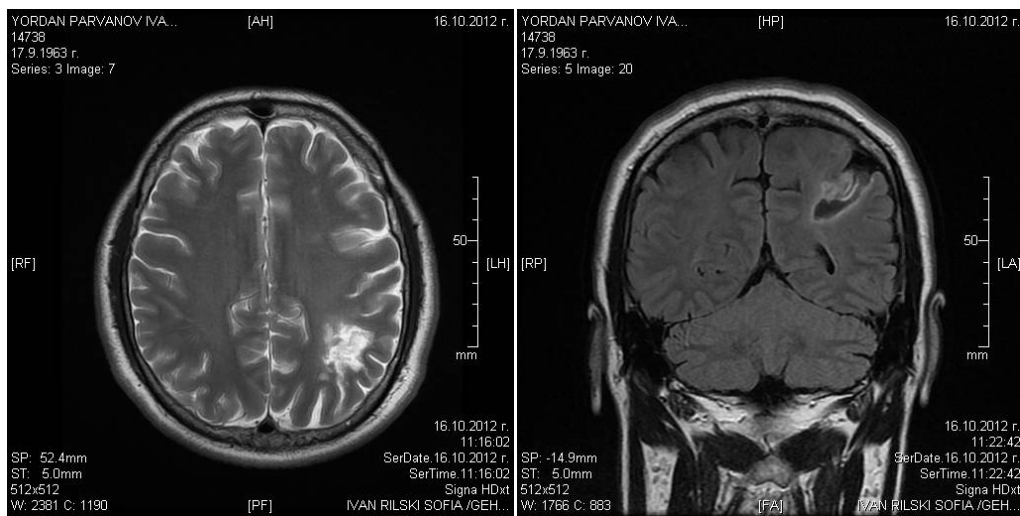
Четиридесет и осем годишен мъж е хоспитализиран по повод на изтръпване на десните крайници, с леки говорни нарушения и сомнолентност. Пациентът няма други минали и фамилни заболявания. От около десет години пуши по една кутия цигари дневно. Соматичният статус не показва патологични отклонения. Пациентът е брадикасичен, а неврологичният статус разкрива лека птоза в ляво, без двигателен дефицит, без сетивна и координационна симптоматика.

Показателите от рутинните кръвни изследвания (ПКК и биохимия) са в референтните граници. Липидният профил е без данни за дислипидемия. Изследванията за HIV и луес са негативни. Изследванията за антифосфолипидни и антикардиолипинови антитела, протеин С, антитромбин III, са в границите на нормата.

Нативната КТ на главен мозък, проведена в деня на хоспитализацията, не показва патологични промени. Общото клетъчно и биохимично ликворно изследване не показват абнормни промени. Вирусологичното изследване на ликвор за цитомегаловирус, Ебщайнбар, варицела зостер и херпес симплекс вируси, е отрицателно.

На третия ден от началото на симптоматиката се направи втората КТ на главения мозък, която демонстрира хиподензна зона вляво париеално, без

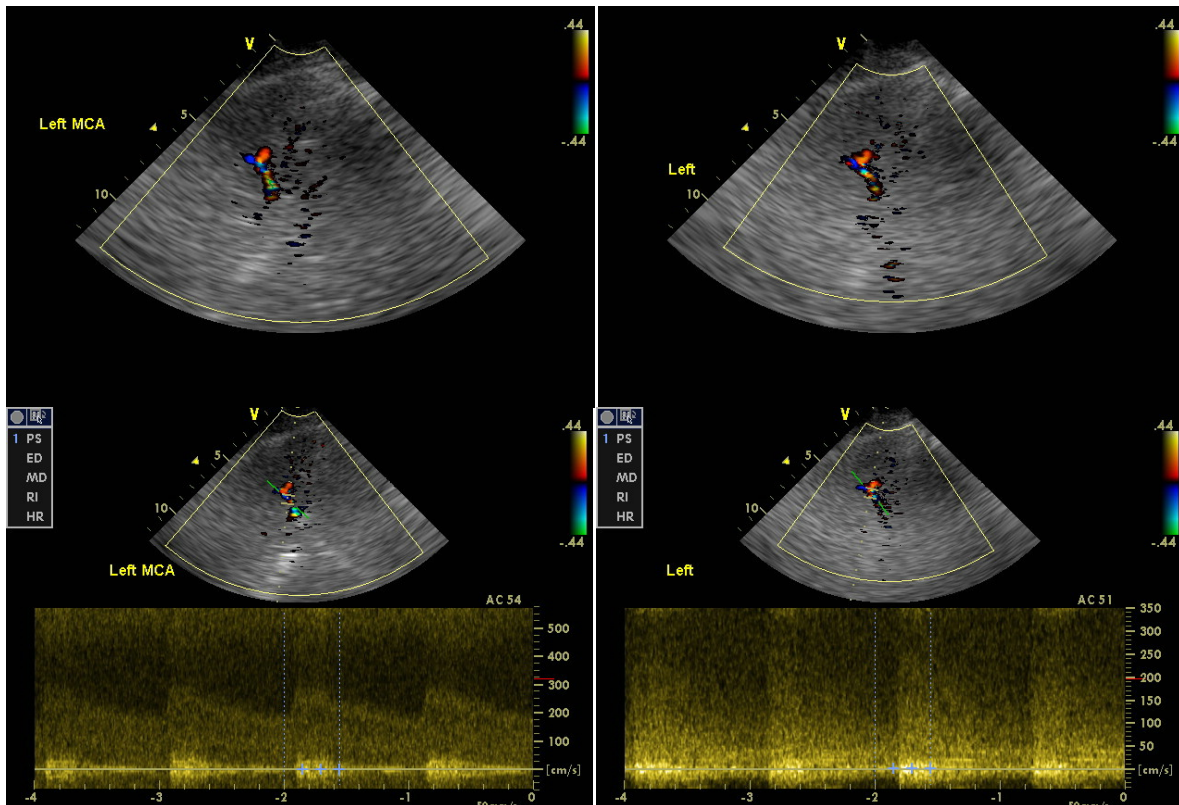
перифокален оток или дислокация. При КТ с контрастна материя не се наблюдава усилване на патологичната лезия. При извършване на МРТ на главния мозък нативно се установява вляво париеално исхемична зона в сивото и бялото вещество, с перифокални глиозни промени и множество хиперинтензни T_1 лезии по хода на мозъчната кора и в подкоровото бяло вещество вляво фронтално (Фигура 44). Единични глиозни промени с давност се регистрират двустранно фронтално и вляво окципитално. Проведената електрокардиография и трансторакална ехокардиография, за изключване на кардиоемболичен източник, са в границите на нормата.



Фигура 44. МРТ - исхемична зона в сивото и бялото вещество с перифокални глиозни промени вляво париеално, малки хиперинтензни T_1 лезии по хода на мозъчната кора и в подкоровото бяло вещество вляво фронтално.

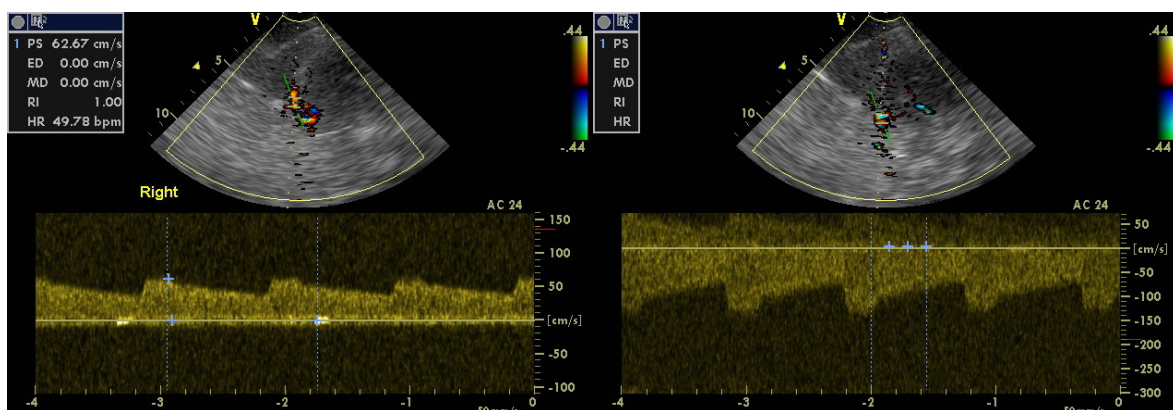
ЦКДС на екстракраниалните каротидни и вертебрални магистралаи не разкри структурни и хемодинамични промени на ВСА, а само наличие на хипоплазия на дясната вертебрална артерия.

Транскраниалната ЦКДС демонстрира високостепенна стеноза в М1 сегмент на лява средна мозъчна артерия (систолична/диастолична скорост до 300/170 cm/s) (Фигура 45).



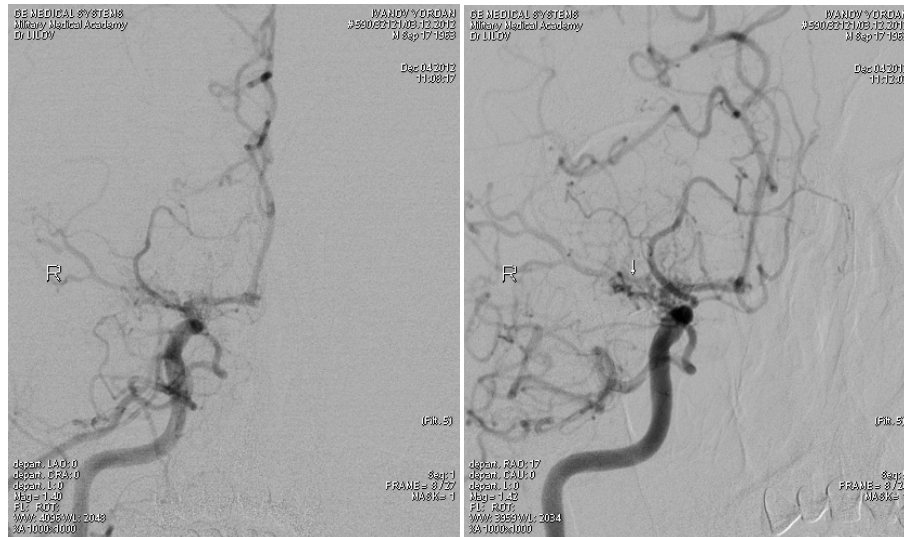
Фигура 45. Транскраниална ЦКДС - стеноза на лявата СМА в M_1 сегмент. Пикова систолична скорост – 300 cm/s.

Освен тази находка, се установи обтурация на дясната средна мозъчна артерия с визуализация на кръвоснабдяване от колатерали в съдовия басейн на СМА (Фигура 46). Колатералните съдове са с ниски скоростни показатели и нисък ПИ.



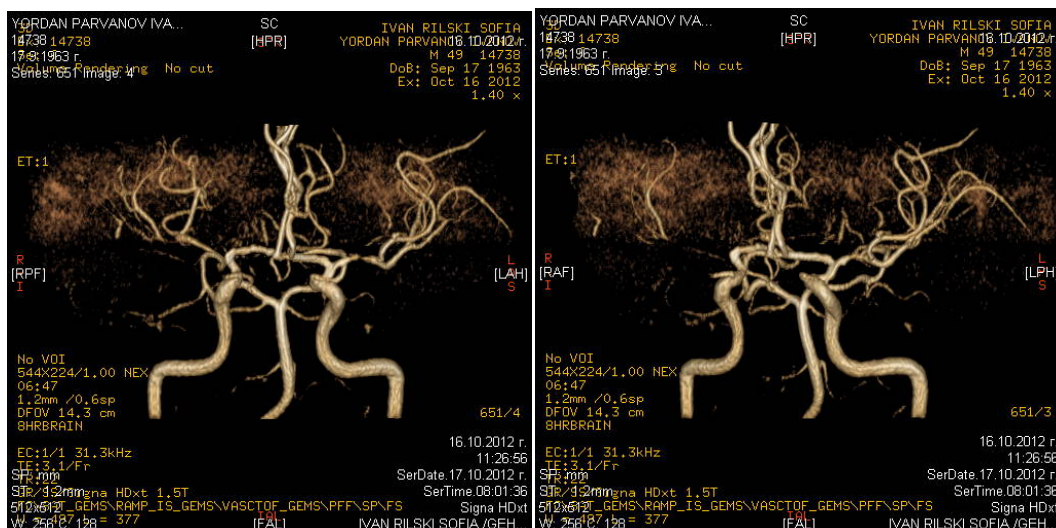
Фигура 46. Транскраниална ЦКДС - обтурация на M_1 сегмент на дясна СМА.

След ултразвуково изследване бе проведена конвенционална аортография и селективна десностранна ангиография (Фигура 47). Проведената дигитална субтракционна ангиография разкри тромботичен сегмент в началото на M_1 на дясната средна мозъчна артерия, сегментна и добре развита колатерална мрежа, посредством която се контрастира дисталната част на същия сегмент и клоновете на M_2 сегмента.



Фигура 47. Дигитална субтракционна ангиография - тромботичен сегмент в началото на M_1 на дясната СМА, колатерална мрежа.

Мозъчните артерии вляво не се проследиха, поради възникнало по време на катетризирането на лявата ВСА и инжектиране на контраста, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение. Лявата СМА бе визуализирана посредством МРА, която показва типичния за фибромускулната дислазия образ на локални стеснения и раздувания на СМА, оформящи сигнификантна стеноза в дисталната част на M_1 сегмента (Фигура 48).



Фигура 48. МРА – обтурация на дясната СМА. Фибромускулна дисплазия, оформяща високостепенна стеноза на лява СМА, сегментни стеснения и дилатации на дясната СМА (броеницоподобен образ).

Проведено бе консервативно лечение с копидогрел и ноотропни медикаменти. Пациентът е изписан с персистираща лека птоза на левия клепач, без двигателен, сетивен и координационен дефицит. Направено е клинично и невросонографско проследяване в продължение на две години. Не са наблюдавани нови транзиторни исхемични атаки или исхемични инсулти. Няма съществена динамика в резултата от невросонографското изследване на мозъчните артерии.

Клиничен случай №3

Тридесет и една годишна жена с внезапно настъпила слабост на дясната ръка, която се задълбочава на следващия ден, когато се появява слабост и в десния крак, изтръпване на дясната лицева половина и леки говорни нарушения. Пациентката е без минали и фамилни заболявания.

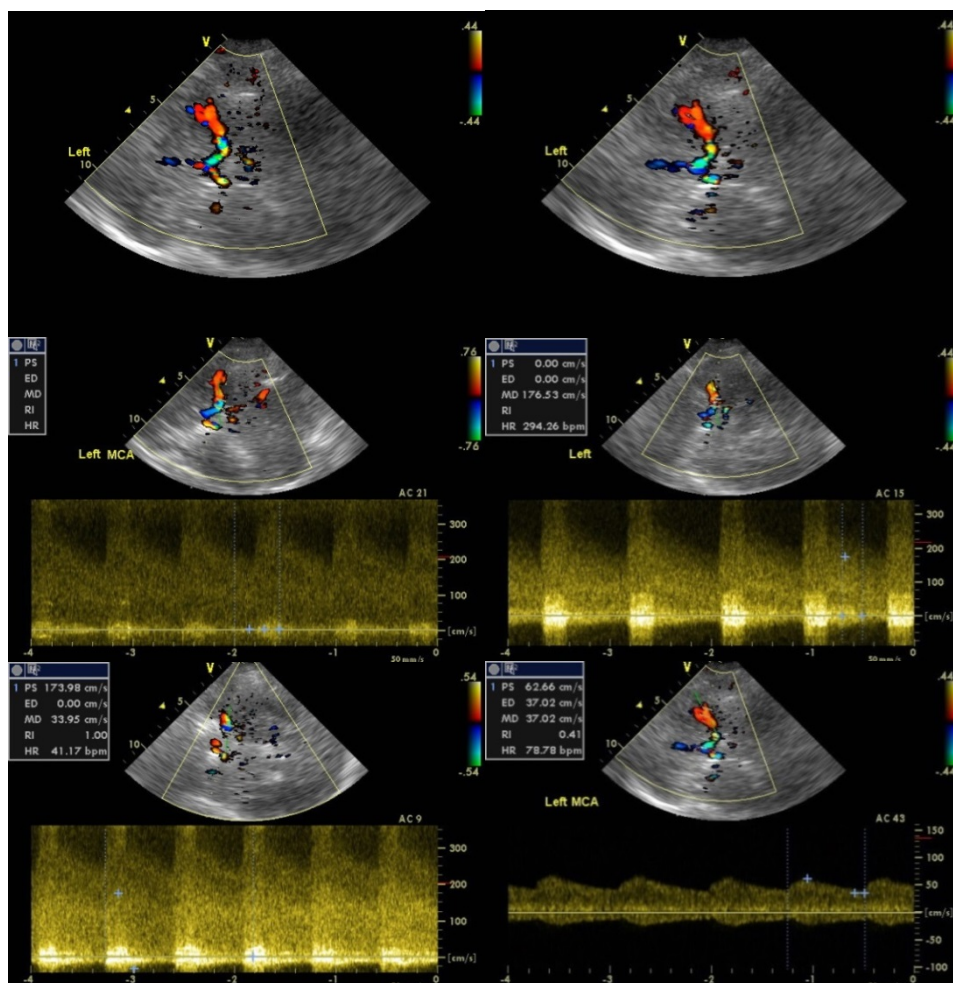
Соматичният статус не показва патологични отклонения. Неврологичният статус разкрива централна лезия на седми и дванадесети черепномозъчни нерви вдясно и умерено тежка десностранна централна хемипареза, с десностранна лицева и телесна хемихипестезия.

Показателите от рутинните кръвни изследвания (ПКК и биохимия) са в референтните граници. Липидният профил е без данни за

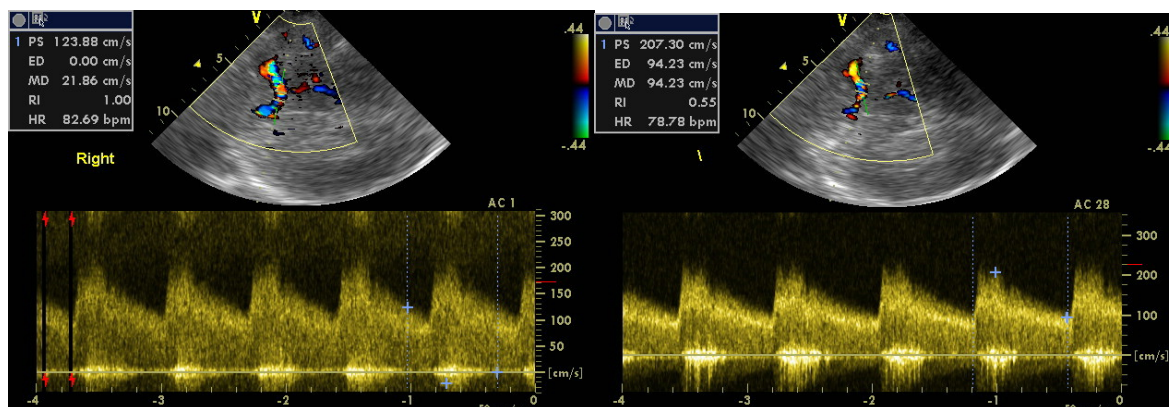
дислиппротеинемия. Проведената електрокардиография и трансторакална ехокардиография не показват патологични промени.

Нативната КТ на главения мозък демонстрира хиподензна зона в бялото мозъчно вещество, вляво фронтално. МРТ на главния мозък показва 5-6 малки високосигнални лезии в зоната на лявата СМА.

ЦКДС на екстракраниалните каротидни и вертебрални магистрала не показва структурни и хемодинамични промени. Транскраниалната ЦКДС разкрива двустранни високостепенно стенотични участъци на М₁ сегментите (Фигура 49, Фигура 50).



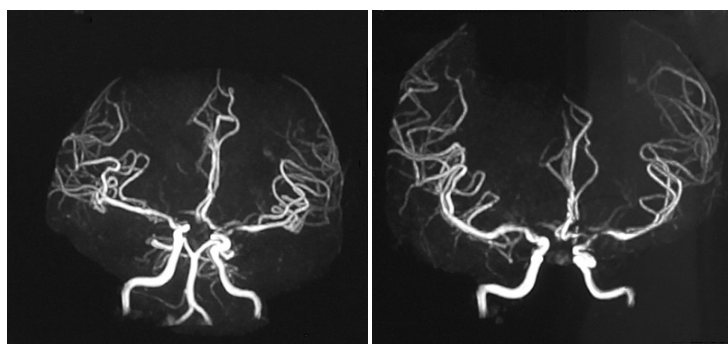
Фигура 49. Транскраниална ЦКДС – високостепенна стеноза в М₁ сегмент на лявата СМА (силно повишени скоростни показатели, спектрални нарушения, турбулентция в мястото на стенозата, с изразени постстенотични промени).



Фигура 50. Транскраниална ЦКДС – стеноза в М1 сегмент на дясната СМА

Поради невросонографската суспекция за диференциална диагноза с вазоспазъм на СМА, като усложнение от субарахноидна хеморагия (наличие на двустранни, високостепенни стенотични сегменти на СМА), бе проведено ликворно изследване. Общото клетъчно и биохимично ликворно изследване и ликворната електрофореза не показаха абнормни промени.

Три дни по-късно се проведе повторно МРТ на главния мозък, което демонстрира овална хипоинтензна в T_1 зона, в левия париетален дял, обхващаща кората и дълбокото бяло вещество с малки фокуси на вторично хеморагично инфарциране. Около описаната находка се визуализират малки окръглени лезии с висок сигнална интензитет в T_2 секвенция. МРТ ангиография потвърди наличието на стенози на двете СМА (Фигура 51).

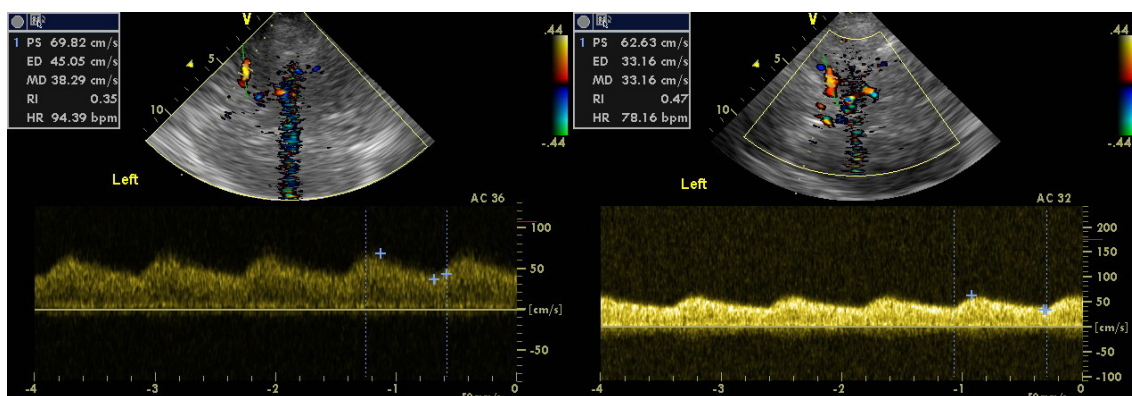


Фигура 51. МРА – фибромускулна дисплазия, с формиране на стенози на двете СМА.

Изследванията за HIV и луес са негативни. Базовите изследванията за тромбофилия (антифосфолипидни антитела, протеин С, антитромбин III, хомоцистеин) са в границите на нормата.

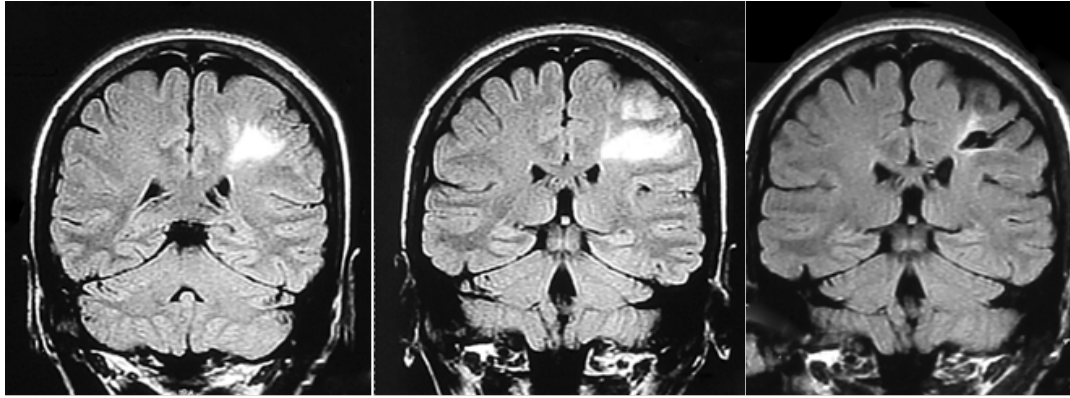
Проведе се консервативно лечение с ноотропни медикаменти и се започна антиагрегантна профилактика. Пациентката бе проследена клинично и невросонографски в продължение на пет години. Не се регистрираха нови мозъчносъдови прояви.

При провеждане обаче на поредна контролна транскраниална ЦКДС на мозъчните артерии, пет години след диагностициране на заболяването, се установи драстична промяна в невросонографската находка (Фигура 52). Не се регистрират повече екстремно повишените скоростни показатели в M₁ сегмента в ляво, а ниски скорости със специфична трансформация.

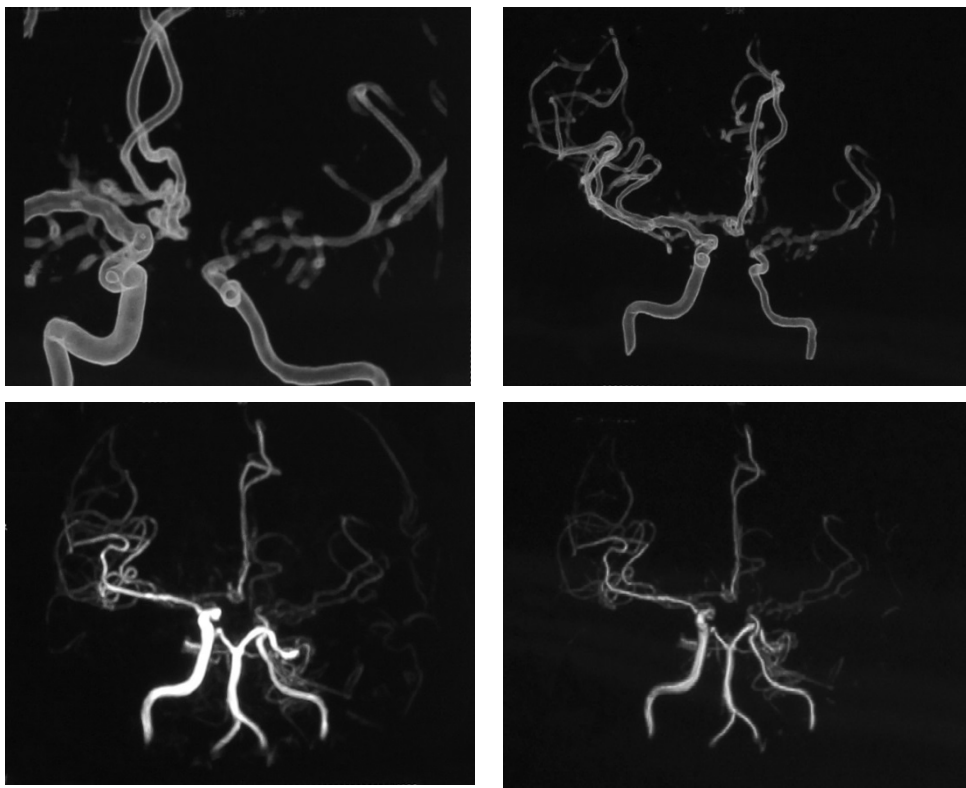


Фигура 52. Транскраниална ЦКДС, пет години след диагностициране на заболяването – ниски скорости и пулсативност в лявата СМА.

Поради диагностицираната промяна в невросонографския статус на СМА, пациентката бе насочена за провеждане на контролна МРА, която показва освен дефинитивните промени - поренцефална киста в левия париетален дял (Фигура 53), значима промяна в МРА находка, в сравнение с предходното изследване (Фигура 54). Установи се, че стенозата в M₁ сегмента на лявата СМА е увеличена значимо, като по протежение на M₁ сегмента се вижда силно изразен стенотичен участък с постстенотична дилатация, последван от други стенози и дилатации (находка, наподобяваща броеница). Кръвотокът в лявата СМА е силно редуциран, с развитие на колатерална мрежа около променената артерия. Стенозата на дясната СМА е без динамика.



Фигура 53. МРТ на главен мозък – исхемична зона в басейна на лявата СМА.



Фигура 54. Контролна МРА (след 5 години) - прогресия на стенозата на М1 сегмент за лявата СМА, редуция на кръвотока.

ОБСЪЖДАНЕ

Описват се три случая на пациенти с ИМИ в млада възраст (средна възраст 38 год). И в трите случая се касае за пациенти без минали заболявания, без рискови фактори за МСБ, без данни за травматични и други провокиращи фактори, без фамилна обремененост по отношение на съдови заболявания.

Пациентите развиват подостро огнищна неврологична симптоматика, която при първата пациентка е предшествана от неколнократни ТИА.

Младата възраст на пациентите, клиничната картина, която включва двигателни, сетивни нарушения, наличието на множествени лезии в бялото вещество, установени при провеждане МРТ на главния мозък, едностранно (при първата болна), или двустранно (при втория пациент), създава възможност за диференциална диагноза на първо място с демиелинизиращо заболяване на ЦНС. Това наложи извършването на ликворно изследване, включително ликворна електрофореза (при една от болните). По този начин бяха отхвърлени други клинични суспекции – за наличие на възпалително заболяване на ЦНС (при пациент №2) и за давностна субарахноидна хеморагия (при пациент №3). Установяването обаче на категорични данни за исхемично огнище с корова и подкорова локализация (при пациент №2 и №3), липсата на инфратенториални и контралатерални лезии (при пациент №1), категорично отхвърлиха тази възможност.

Демонстрира се значението на транскраниалната ЦКДС в диагностиката на артериалния патологичен процес и етиопатогенетичното изясняване на ИМИ при пациенти в млада възраст. В трите описани случаи чрез транскраниалната ЦКДС се установи процес на стенозиране на интракраниални базални мозъчни артерии – ВСА (при първата болна) и двете СМА (при втория и третия болен). На базата на данните от невросонографското изследване се доказва, че се касае за процес на високостепенно артериално стенозиране. Разграничаването на интракраниална стеноза (над или под 50%) на базалните мозъчни артерии чрез транскраниална ЦКДС се определя в зависимост от максималната систолна и диастолна скорост (R. W. Baumgartner, 1999). Средни скорости на кръвотока над 120 cm/s са предиктор за стеноза на каротидния сифон, при

изследване с трансорбитален подход (J. A. Ley-Pozo, 1990). В участъка C₁ - C₅ често е трудно да се прецени степента на стенозиране на ВСА, поради криволичешия ход на артерията (K. F. Lindegaard, 1985). Вариациите на Вилизиевия кръг също дават отражение върху оценката на скоростните показатели в базалните мозъчни артерии (A. W. Hoksbergen, 2003). За разлика от невросонографската оценка на екстракраниалните стенози на ВСА, доскоро липсваха проучвания за прецизно ултразвуково градиране на интракраниалните стенози. През 2008 год. се публикуваха невросонографски критерии (Valaikiene и сътр., 2008) за стеноза над 70% в интракраниалния C₁ сегмент на ВСА, при пикови систолични скорости над 200 cm/s (специфичност 100% и чувствителност 71%) или при индекс над 3 за отношението на скоростите ВСА - C₁/ВСА - субмандибуларно (специфичност 93% и чувствителност 86%).

Посредством екстракраниалната ЦКДС, и в трите случая се получиха данни, че се касае за неатерогенна генеза на високостепенните интракраниални стенози. Невросонографските данни бяха основание за провеждане на последващи насочени съдови невроизобразяващи изследвания. Васкулитна (първична или вторична) или възпалителна етиология е изключена поради липсата на параклинични и клинични показатели. Макар и малка, вероятността за вазоспазъм след субарахноидна хеморагия също се изключи посредством ликворното изследване и липсата на обратно развитие при ултразвуковото мониториране на интракраниалните стенози. Патологичният процес, довел до високостепенното стенозиране на интракраниалния сегмент на ВСА и СМА, е фибромускулна дисплазия, който бе директно визуализиран чрез конвенционалната и/или МРА.

Типични за това рядко идиопатично заболяване са: младата възраст, локализацията на лезията в дисталния сегмент на ВСА и в проксималния на СМА и липсата на рискови фактори за мозъчносъдови заболявания. Известно е, че ВСА е втората по честота артериална локализация. При първата пациентка се касае за интимална фиброплазия, която ангиографски се визуализира като гладка концентрична стеноза или дълго гладко стеснение, а при другите двама пациенти – за броеницоподобен образ на дисплазията. Поради това, че фибромускулната дисплазия обхваща дисталния сегмент на

ВСА, нейният проксимален сегмент, визуализиран чрез ЦДДС, остава непроменен.

Транскраниалната ЦКДС е с основно значение за диагнозата, поради откриването на високостепенната стеноза на дисталния сегмент на ВСА или на проксималния на СМА. В първия случай лезията е диагностицирана на базата на директни критерии за стеноза (скоростни показатели, турбуленция), както и на индиректните критерии (от СМА и ПМА ниски скорости и ниска пулсативност). Транскраниалната ЦКДС разкрива недвусмислено директни и индиректни данни за стенозичен участък в терминалната супраофталмична част на ВСА към разклонението на ПМА и СМА. При случаи №2 и №3, стенозирането на СМА се диагностицира, с прилагане на установени критерии за високостепенна стеноза на СМА (R. W. Baumgartner, 1999, L. Zhao, 2011). Тъй като фибромускулната дисплазия е невъзпалително заболяване, и в трите случая не се откриха биологични маркери на възпалителен процес (СУЕ, С-реактивен протеин, анемия, тромбоцитопения).

Тримата пациенти са проследени в рамките на 2 до 6 години, като са извършвани многократни ЦКДС изследвания. На базата на нашите наблюдения и клинично проследяване на пациентите, се направи изводът, че се касае за подостро развиващо се съдово заболяване.

От особен интерес е доказаната посредством транскраниална ЦКДС и последващата МРА, динамика във времето на артериалния патологичен процес, който бе регистриран при пациентка №3. Установената сигнификантна промяна в скоростните показатели в мястото на стенозата на лявата СМА е резултат от напредване на процеса с увеличаване процента на стенозиране. Явно се касае за бавно развиващ се процес (постепенно развиващо се стенозиране (случай № 3), който води до постепенна артериална обтурация (случай № 2). Този ход на заболяването благоприятства развитието на колатерална мрежа (случаи № 2 и № 3).

Нашите данни показват ролята на невросонографското мониториране в диагностичния и терапевтичния процес на това заболяване, което в първия случай насочва към провеждане на втора дигитална субтракционна мозъчна ангиография и втора балонна дилатация, а в третия случай – служи за

установяване на прогресията на заболяването и за определяне продължителността на антиагрегантното лечение.

В заключение, установяването на невросонографски данни за високостепенна стеноза на интракраниалния сегмент на ВСА или на М₁ участъка на СМА, особено когато се касае за двустранна локализация, при пациенти с ИМИ в млада възраст, без патология на екстракраниалния сегмент на ВСА, насочва към диагнозата фибромускулна дисплазия, която директно се визуализира посредством ангиография на мозъчните артерии. Тази артериопатия се характеризира с постепенна прогресия на стенолитичния процес и трансформация, включително до тромбоза, който процес може да се установи посредством транскраниална ЦКДС.

7. ЕКСТРАКРАНИАЛНА ЦВЕТНО КОДИРАНА ДУПЛЕКС СОНОГРАФИЯ– ПЪРВИ МЕТОД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ ПРОГНОЗАТА СЛЕД ТРОМБОЛИТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Интравенозната тромболиза посредством тъканен плазминоген активатор е рутинно стандартно лечение в центровете за диагностика и лечение на ИМИ.

Идентифицирани са множество фактори, които повлияват добрия изход след интравенозна тромболиза, като например: мястото на артериалната обтурация, времето на включване на инфузията с тъканен плазминоген активатор, тежестта на неврологичния дефицит и др.

Целта на настоящото проучване е да се определи значението на проксималната оклузия на ВСА, диагностицирана посредством ЦКДС, за прогнозата и изхода от ИМИ, след провеждане на интравенозна тромболиза.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В проучването са включени 30 болни с ИМИ, лекувани с интравенозна тромболиза в Неврологична клиника на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” в периода май 2005 - декември 2010 година.

Видът на ИМИ е класифициран посредством етиопатогенетичната класификация **TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)** (Н. Р. Adams и сътр., 1993). Неврологичният дефицит е определен по **NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)** преди започване на тромболитичното лечение, на всеки час в продължение на едно денонощие и при изписването (между 7-я и 15-я ден).

При постъпването е осъществена ЦКДС на екстракраниалните мозъчни артерии и транскраниална доплерова сонография или ЦКДС на базалните мозъчни артерии и артериите на Вилизиевия кръг. Наличието на оклузия и на реканализация на СМА е определено на базата на установени критерии (А. Zangerle и сътр., 2007). Мониториран е кръвотокът на СМА през първите 24 часа след провеждане на интравенозната тромболиза посредством

многократни транскраниални ултразвукови изследвания. За ранно неврологично подобрение е прието наличието на редукция в оценката по NIHSS с >10 или намаление на общата оценка по NIHSS до < 4 през първите 24 часа след тромболизата.

За оценка на функционалния статус и инвалидността на пациентите, на третия месец след началото на заболяването, е използвана **модифицираната скала на Ранкин (mRS)**. Критерий за лош клиничен изход при болните преживели ИМИ е дефицит по mRS >2 .

Статистическата обработка на данните е извършена посредством дескриптивен и вариационен анализ. Използвани са Mann–Whitney и Shapiro-Wilk непараметрични тестове, Student t-test, χ^2 и exact Fisher тест. Данните са анализирани посредством статистически пакет IBM SPSS Statistics 19.0.

РЕЗУЛТАТИ

Според етиопатогенетичната класификация TOAST, видът на ИМИ е определен като: атеросклероза на големи магистрални мозъчни артерии – в 33.3% (n=10), кардиоемболичен ИМИ 33.3% (n=10), лакунарни ИМИ 16.7% (n=5) и ИМИ с неясна етиология 16.7% (n=5).

Проксимална атеротромботична оклузия на ВСА е диагностицирана посредством ЦКДС при 10 болни (33.3%). Нормален кръвоток във ВСА е открит при 20 болни (66.7%). Съпътстваща тромбоза на ипсилатералната ОСА е открита при двама от пациентите с атеротромботична оклузия на ВСА.

Пациентите са разделени в две групи съобразно находките от екстракраниалната ЦКДС – група без оклузия на ВСА (n=20), и група с проксимална атеросклеротична тромбоза на ВСА (n=10).

Демографските данни и рисковите фактори за МСБ в двете групи са представени на Таблица 18.

Таблица 18. Демографски данни и рискови фактори за МСБ при пациенти с и без тромбоза на ВСА, лекувани с интравенозна тромболиза.

	без тромбоза ВСА N=20 ср. (SD)	с тромбоза ВСА N = 10 ср. (SD)	P
Год	52.0 (13.1)	59.9 (10.31)	0.11
Пол: мъже	17 (85)	5 (50)	0.08
жени	3 (15)	5 (50)	
Артериална хипертония	14 (70)	9 (90)	0.37
Захарен диабет	0 (0)	1 (10)	0.33
Обезитас	4 (20)	1 (10)	0.66
ИБС	4 (20)	3 (30)	0.66
тютюнопушене	8 (40)	4 (40)	1.00
Дизлипидемия	11 (68.8)	3 (30)	0.65

Основните клинични характеристики на пациентите с и без тромбоза на ВСА, лекувани с интравенозна тромболиза, са представени на Таблица 19.

Таблица 19. Клинични характеристики, динамика в оценката по NIHSS и mRS при пациенти с и без тромбоза на ВСА, лекувани с тромболиза.

	без тромбоза на ВСА N=20 ср. (SD)	с тромбоза на ВСА N = 10 ср. (SD)	P
NIHSS приемане	11.6 (3.33)	14.1 (3.63)	0.07
Event-to-needle time (min)	165.6 (17.72)	164.0 (10.49)	0.42
NIHSS – 24[™] час	5.80 (5.79)	13.20 (7.38)	0.0017
NIHSS изписване	3.68 (4.31)	7.86 (6.31)	0.094
mRS - 90-ти ден	1.55 (1.76)	3.80 (2.04)	0.007

От представените данни се вижда, че двете групи са съпоставими по отношение на рискови фактори за МСБ и начален неврологичен дефицит по NIHSS скалата при приемането. Времевият интервал между началото на ИМИ и началото на интравенозната инфузия е почти еднакъв в двете групи.

Сигнификантно по-високи стойности на оценката на неврологичния дефицит по NIHSS на двадесет и четвъртия час (13.2 ± 7.38 , $p = 0.0017$, Табл.19), са регистрирани във втората група.

Ранно неврологично подобрене (редукция по NIHSS с ≥ 10 или намаление на общата NIHSS до ≤ 4 , до 24 часа) е регистрирано в 20% (2/10) от пациентите с тромбоза на ВСА и в 65% (13/20) от тези без каротидна обструкция ($p = 0.050$) (Табл. 20). Добър клиничен изход ($mRS \leq 2$, на третия месец) е установен в 20% (2/10) от пациентите с ВСА тромбоза и в 70% (14/20) от тези без каротидна патология ($p = 0.019$).

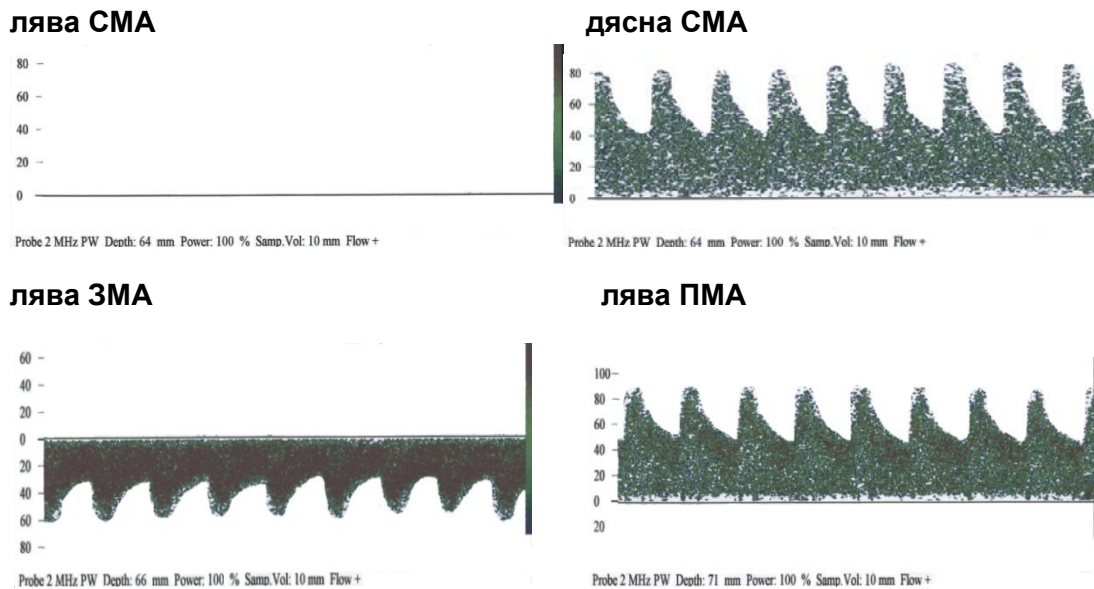
Табл.20. Клиничен ход на ИМИ при пациенти с и без тромбоза на ВСА.

	без тромбоза на ВСА		с тромбоза на ВСА		P
	n	%	n	%	
Ранно неврологично подобрене	13	65	2	20	0.050
Смъртност	1	5	3	30	
Клиничен изход					
Лош	6	30	8	80	0.019
Добър	14	70	2	20	

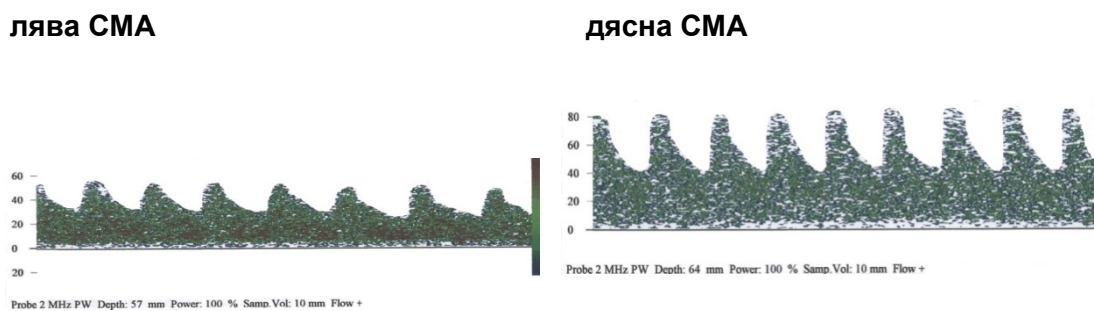
Резултатите от транскраниалното доплерово мониториране на кръвотока на СМА през първите двадесет и четири часа след началото на тромболитичното лечение, показват настъпване на пълна реканализация на

СМА в 20% от случаите с тромбоза на ВСА и в 50% от пациентите с нормална ВСА ($p=0.05$) (Фигура 55, Фигура 56).

**ТДС мониториране на СМА при 48 год. пациент с тромбоза на лявата ВСА
(NIHSS - 11)**



Фигура 55. ТДС преди тромболизата – обтурация на лявата СМА, компенсаторно увеличен кръвоток в лявата ЗМА, колатерално кръвообращение през предната съединителна артерия.



Фигура 56. ТДС 24 часа след тромболизата - пълна реканализация на лявата СМА

ОБСЪЖДАНЕ

Атеротромботичната проксимална тромбоза на ВСА е изключително важен етиологичен фактор, който се открива като причина за ИМИ при една трета от нашите болни. Резултатите от проучването ни показват, че наличието на тази артериална патология е предиктор за лош клиничен изход след

интравенозно тромболитично лечение на пациентите с ИМИ. Наличието на тромбоза на ВСА се асоциира и с ниско ниво на пълна реканализация на ипсилатералната СМА след тромболитичното лечение.

Подобни наблюдения се установяват в няколко други предишни проучвания (А. М. Demchuk и сътр., 2001, J. Rudolf и сътр. 1999, P. Trouillas и сътр., 1998, M. Rubiera и сътр., 2006, Y. S. Kim и сътр., 2005, G. Thomalla и сътр., 2008, D. A. De Silva и сътр., 2010, I. Linfante и сътр., 2002, A. Zangerle и сътр., 2007), като почти всички автори потвърждават, че наличието на обтурация на ВСА има негативно влияние върху прогнозата по отношение на клиничния изход след интравенозна тромболиза.

Налице са някои различия между нашето и предхождащите проучвания. Описаната от нас група е сравнително хомогенна, тъй като се състои само от пациенти с хронични атеросклеротични каротидни тромбози, докато в другите проучвания са включвани и пациенти с високостепенни стенози на ВСА (Y. S. Kim и сътр., 2005, I. Linfante и сътр., 2002), както и такива с неатеросклеротични каротидни обтуриации, например дисекация на ВСА (J. Rudolf и сътр., 1999, P. Trouillas и сътр., 1998). Хроничната обтурация на ВСА се различава от острата тромбоза (предизвикана от кардиоемболизъм или дисекация) по отношение на състава на каротидния тромб, еволюцията на ИМИ и терапевтичното поведение (включващо едноваскуларно лечение и стентирание).

Разликата в степента на реканализация на СМА в случаите с остра и с хронична тромбоза на ВСА следва да бъде изследвана в бъдещи клинични проучвания.

Изследваната от нас група е хомогенна и по друг признак – локализация на обтурацията. Всички пациенти с тромбоза на ВСА са с проксимална обтурация на ВСА. Част от другите автори включват в анализираниите от тях групи пациенти с обструкция на ВСА с различна локализация – проксимална и дистална (I. Christou и сътр., 2002). Предишни проучвания, изследвали връзката между съчетаните ВСА и МСА оклузии и изхода от ИМИ (M. Rubiera и сътр., 2006, Y. S. Kim и сътр., 2005, G. Thomalla и сътр., 2008) докладват по-ниско ниво на реканализация след интравенозна тромболиза при наличие на такава съчетана патология.

Настоящите резултати за ниско ниво на реканализация след тромболиза при пациенти с ИМИ, при които се установява атеротромботична, хронична, проксимална тромбоза на ВСА, могат да се обяснят с комплексното влияние на множество фактори, един от които е специфичният състав на тромба, обтуриращ ВСА. Така например старите, богати на тромбоцити, добре организирани интраартериални тромби, са по-резистентни на фибринолиза. Освен това, ИМИ при пациентите с оклузия на ВСА може да възникне по няколко възможни механизма: хипоперфузия с развитие на инфаркт на граничните зони, директно пропагиране на тромба към СМА и емболизация (от дисталния тромбозирани участък на СА, от общата и външната сънна артерия, посредством колатералното кръвообращение, през артерия офталмика и от контралатералната стенозирана ВСА посредством интерхемисферен пасаж на емболичен материал - през предната съединителна артерия). Тромболитичното лечение има ефект само в случаите с емболична генеза и не повлиява перфузията в случаите с хипоперфузионен механизъм на ИМИ при каротидна тромбоза.

Счита се, че тромбозирането на ВСА силно редуцира количеството тромболитична субстанция, която достига до СМА.

По-добрият клиничен изход при пациентите без патология на ВСА може да се обясни и с това, че в тази група влизат пациенти с кардиоемболичен и лакунарен инфаркт. Известно е, че вероятността за ранна реканализация е по-честа и пълна при пациентите с кардиоемболичен ИМИ. В тези случаи обтуриращият СМА ембол е по-податлив на лизиране поради богатото фибриново съдържание, в сравнение с тези, които са се формирали по други механизми (С. А. Molina и сътр, 2004).

В заключение, скринингът за наличие на тромбоза на ВСА, който се осъществява посредством екстракраниална ЦКДС преди интравенозна тромболиза, е от практическо значение за определяне прогнозата на ИМИ при пациентите, подлежащи на такова лечение. Екстракраниална ЦКДС преди интравенозна тромболиза е от особено значение за прогнозата в случаите на липсващ теморален прозорец, при които не може да се прецени състоянието на ипсилатералната СМА.

8. ТРАНСКРАНИАЛНО МОНИТОРИРАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РЕПЕРФУЗИЯ СЛЕД ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА

Цел на настоящото изследване при болни с остър ИМИ, е да се извърши транскраниална диагноза на типа на съдовата оклузия на СМА преди интравенозната тромболиза, да се проучи честотата и вида на rekanализация на СМА след извършената тромболиза и да се изследва прогностичното значение на хемодинамичните и клинични промени от първите двадесет и четири часа, по отношение на инвалидността и преживяемостта на третия месец след тромболитичното лечение.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са болните, при които е осъществена интравенозна тромболиза в Неврологична клиника на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София, от август 2005 год. до декември 2010 год. Неврологичният дефицит е оценяван по скалата ***National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS*)*** при постъпването, на 24-я час, при изписването (от петия до десетия ден) и на третия месец. Проведена е нативна КТ на главен мозък преди започване на тромболитичното лечение и 24 часа по-късно.

При всички пациенти е проведена екстракраниална ДС или ЦКДС с оценка на кръвотока и съдовата стена на каротидните и вертебралните артерии.

При болните, хоспитализирани от ноември 2007 год. до декември 2010 год., е проведена транскраниална ЦКДС на артериите на Вилизиевия кръг след рутинно екстракраниално цветно дуплекс скениране на магистралните мозъчни съдове с апарат *GE Vivid 7 Pro с 2 МХц сонда*.

При болните, хоспитализирани от август 2005 год. до октомври 2007 год., е осъществена транскраниална ДС чрез конвенционален доплеров сонограф *Explorer CVS*. Ултразвуковото изследване е проведено преди началото на интравенозната тромболиза, след което неколkokратно е мониториран същият съдов участък в рамките на двадесет и четири часа. Мониторирането е

провеждано по време на интравенозната инфузия на rt-PA и в продължение на един час след това, след което е осъществявано интермитентно – до двадесет и четвъртия час. Определени са скоростните показатели на базалните мозъчни артерии СМА, ПМА, ЗМА, ВА, БА, индексите на резистентност и пулсативност, индексът на интерхемисферна асиметрия, средното артериално налягане. Отбелязано е наличието на колатерално кръвообращение през предната и задната комунициращи артерии, както и включването в действие на лептоменингеалните анастомози. Анализирани са видът и характеристиките на скоростната крива и спектралния анализ на двете СМА. За невросонографската диагноза в острата фаза на ИМИ са използвани критериите на **Consensus on grading intracranial flow obstruction (COGIF) score** системата и на проучването **Neurosonology in acute ischemic stroke (NAIS)** (J. Allendoerfer, 2006, M. Nedelmann, 2009).

Пациенти са разпределени в три групи. **Първа група** - болни с липса на оклузия на СМА или с пълна реканализация (съответно COGIF 4 или TIBI 5 и 4 или наличие на дистална обтурация на СМА). **Втора група** - болни с наличие на пълна (тотална) стволова обтурация на СМА (липса на сигнал от M₁ и M₂ сегмент на СМА, COGIF 1 или TIBI 0) и **трета група** - болни с частична обтурация на СМА или с парциална реканализация (COGIF 3 или TIBI 2 и 3).

За оценка на функционалния статус и инвалидността на пациентите на третия месец е използвана **модифицираната скала на Ранкин (mRS)**. Критерий за лош клиничен изход при болните преживели ИМИ е дефицит по mRS >2.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. С оглед на броя на пациентите, за ниво на значимост е избрано $p < 0.05$. Определен е броят и процентното разпределение на пациентите в три групи, според това дали липсва или е налице тотална или частична оклузия на СМА, съответно - преди тромбозата и двадесет и четири часа след нея.

Приложени са следните статистически методи: дескриптивен и вариационен анализ, непараметричен тест на Шапиро-Уилк за проверка вида на разпределението, Т-тест на Стюдънт за проверка на различие между резултатите от NIHSS и mRS, и тест на Mann-Whitney за проверка на хипотеза за различие между непараметричните показатели.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са общо 30 болни, от които 22 мъже и 8 жени, на възраст от 20 до 75 години, средна възраст 54.4 +12.5 години. Рисковите фактори за МСБ в този контингент са представени на Таблица 21 и Таблица 22. Най-честият рисков фактор при нашите болни е артериалната хипертония (83,3%).

Таблица 21. Рискови фактори за МСБ при 30 пациенти с тромболитично лечение

Рискови фактори за МСБ	
Възраст	54,4 +12,5 (20-75 год.)
Пол, мъже	66,7% (22)
Артериална хипертония	83,3% (25/30)
Захарен диабет	6,7% (2/30)
Дислипидемия	50% (15/30)
Тютюнопушене	40% (12/30)
Обезитас	20% (6/30)
ХАНК	0% (0)
ИБС	23,3% (7/30)

Таблица 22. Разпределение на пациентите, лекувани с интравенозна тромболиза по възраст

Възраст (20-75%)	Брой (n=)
20-29	1
30-39	2
40-49	6
50-59	10
60-69	8
70-79	3

Средният интервал между възникване на ИМИ и пристигане на пациентите в спешен неврологичен кабинет е 56,6 min (10-115 min). Средният интервал от пристигане в спешен кабинет до започване на тромболизата е 101 min (60-151 min). Средният интервал от възникване на ИМИ до започване на интравенозната тромболиза е 165 min \pm 15,5 min (120-180 min).

Началният среден неврологичен дефицит при приемането по скалата NIHSS е 12.5±3.6 (от 8 до 19 т.). Резултатът по NIHSS на 24-я час е 8.3±7.1. На Таблица 23 са показани резултатите от невросонографската и клинична оценка за трите групи болни преди тромболизата и двадесет и четири часа след нея.

Таблица 23. Сравнителен анализ на резултатите от невросонографската и клинична оценка по COGIF и NIHSS преди и след тромболитичното лечение

Транскраниална ЦКДС преди ТЛ			Транскраниална ЦКДС - 24 часа след ТЛ					
			Липсва оклузия на СМА, COGIF 4		Пълна оклузия на СМА, COGIF 1		Частична оклузия на СМА, COGIF 2 и 3	
	N=(%)	NIHSS	N=(%)	NIHSS	N=(%)	NIHSS	N=(%)	NIHSS
Липсва оклузия на СМА, COGIF 4	6 (20%)	9.8 ±2.3	6 (37.5%)	4.9 ±5.3	--	--	--	--
Пълна оклузия на СМА COGIF 1	15 (50%)	14.1±3.5	3 (20%)	2.0±1	9 (60%)	16.6±5,3	3 (20%)	5±1.7
Частична оклузия на СМА, COGIF 2 и 3	9 (30%)	11.6±3.2	7 (77.8%)	2.4 ±2.6	1 (11.1%)	14±0	1 (11.1%)	10±0
Общо	30 (100%)	12.5±3.6	16 (100%)	3.8 ±4.1	10 (100%)	16.3±5,0	4 (100%)	6.25±2.9

(%) - процент от изходния брой болни в съответната група преди тромболиза

Преди започването на интравенозната тромболиза при 6 болни (20%) не е открита артериална обтурация на СМА, а техният среден NIHSS резултат е 9.8±2.3.

При 15 (50%) болни е установена пълна оклузия на СМА и по-висок среден NIHSS резултат 14.1±3.5. Частична оклузия на СМА е диагностицирана при 9 болни (30%), като техният среден NIHSS резултат 11.6±3.2 не се различава значимо от средния за цялата група. Общо при 24 от 30 болни (80%)

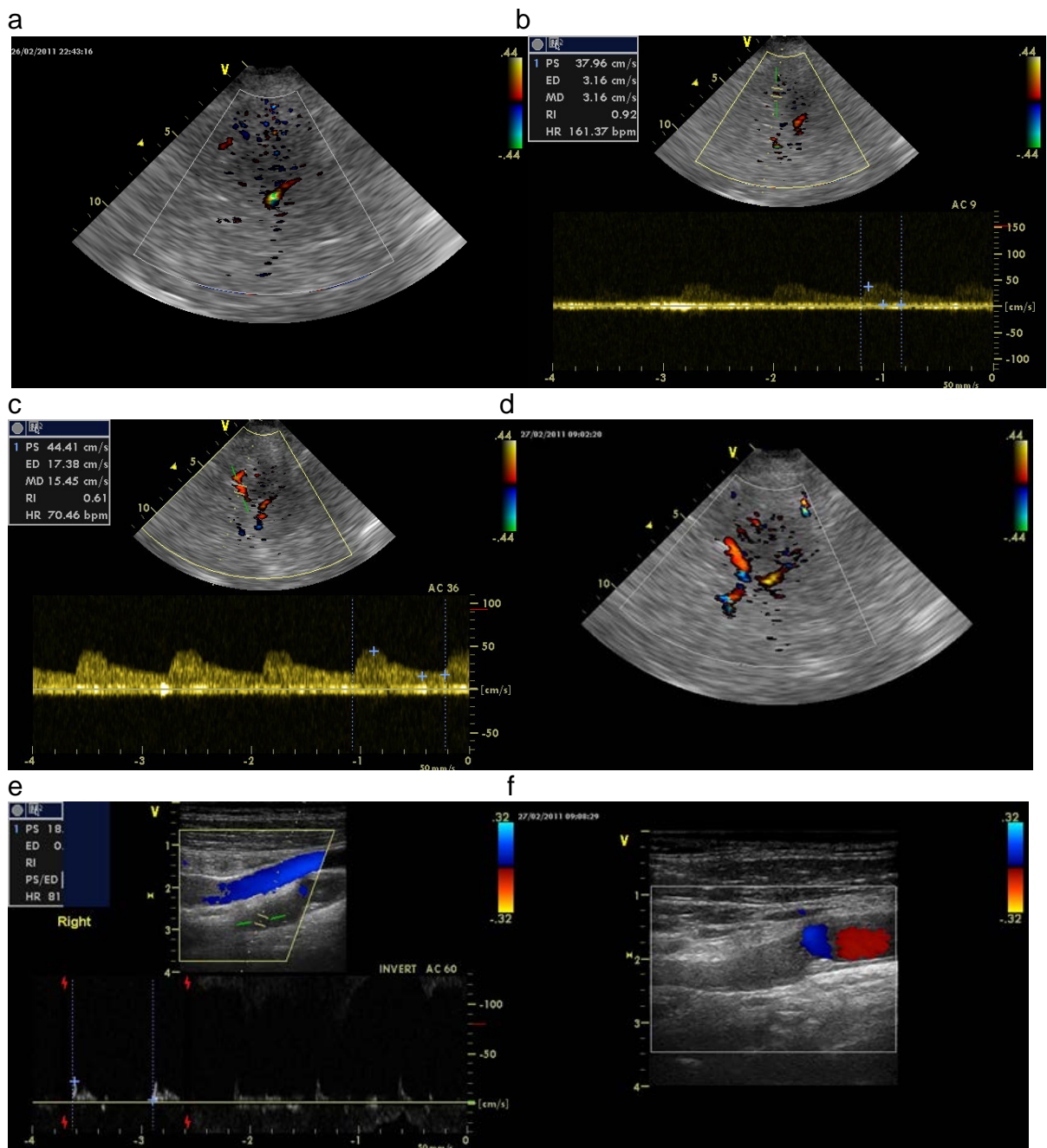
е открита обструктивна патология на СМА (15 пълни и 9 частични обтуриации, ангажиращи M₁ или M₂ сегмент) и при шест – нормален кръвоток на СМА.

Двадесет и четири часа след провеждане на тромболитичното лечение, е наблюдавана следната динамика: При шестимата пациенти без изходна обтурация на СМА, не е наблюдавана нова обтурация. При 4 от тези болни е отчетено подобрене спрямо изходния неврологичен статус, а при двама – не. Средният неврологичен дефицит в групата е подобрен до NIHSS 4.9 ±5.3 (p<0.05).

В групата с пълна обтурация на СМА (n=15) е констатирана реканализация (или липса на оклузия) при 3 болни (3/15, 20%) (Фигура 57), персистира пълна обтурация - при 9 болни (9/15, 60%) и частично подобрене - при други 3 (20%). Неврологичният дефицит при деветимата болни, при които няма реканализация, е сигнификантно влошен спрямо изходния (16.6±5,3 срещу 14.1±3.5, p<0.05). От пациентите с неповлияна пълна обтурация на двадесет и четвъртия час, трима са завършили летално, а останалите шест са останали без подобрене на неврологичния дефицит.

В групата с частична оклузия на СМА (n=9), при 7 болни (7/9, 77.8%) е постигната пълна реканализация на двадесет и четвъртия час (Фигура 58). При един болен персистира частична обтурация на СМА (1/9, 11.1%).

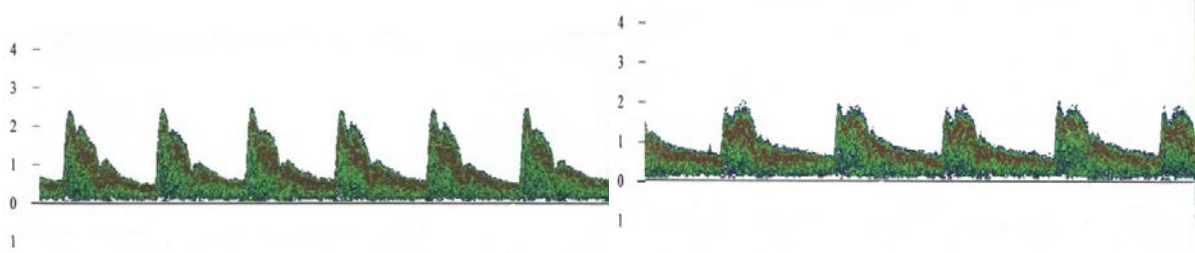
Само при друг пациент от тази подгрупа е диагностицирана ранна тотална реоклузия на СМА. При същия болен е настъпила първоначално пълна реканализация на СМА, последвана от подобрене в неврологичната симптоматика, но един час по-късно е регистрирана тотална оклузия на СМА. В резултат на това, при същия пациент е наблюдавано прогресиращо клинично влошаване и летален изход.



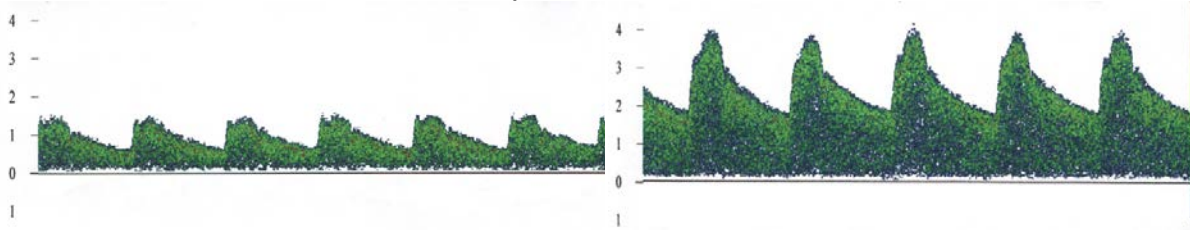
Фигура 57. Реканализация на СМА при болен с тромбоза на дясната ВСА:
 а – обтурация на СМА. Визуализира се P₁ сегмент.
 б, с, d – постепенно настъпваща до пълна реканализация
 е, f – тромбоза на ипсилатералната ВСА.

Преди тромболизата

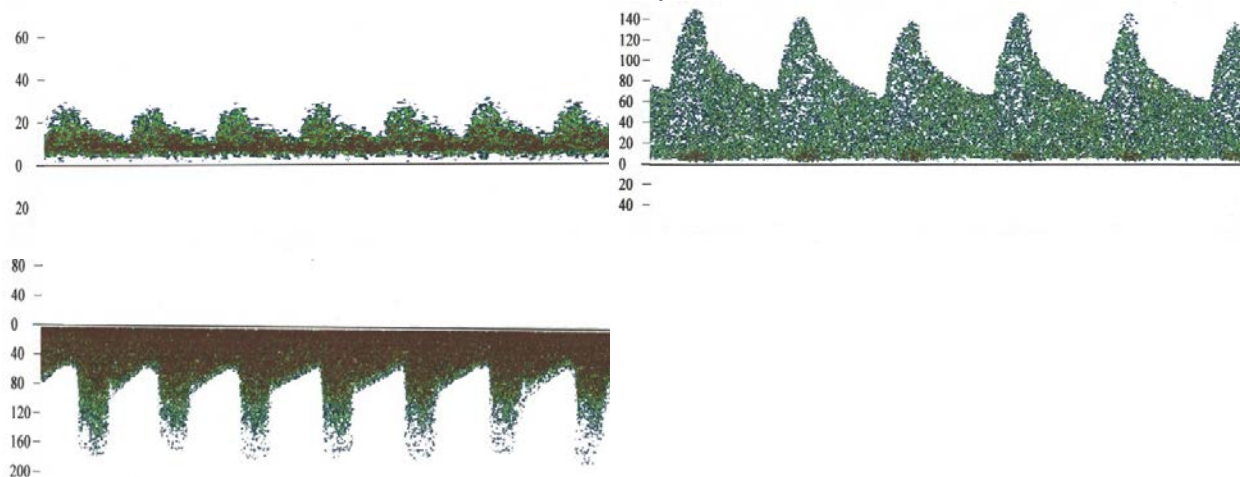
24-ти час след тромболизата



Обща сънна артерия – по-висок RI на ОСА преди и нормализиране след тромболизата



Вътрешна сънна артерия - ниски скорости преди и сигнификантно повишаване след тромболизата



Средна мозъчна артерия – частична обтурация (TIBI 3), преразпределение на кръвотока с повишаване на скоростите за предната мозъчна артерия - преди и състояние на хиперперфузия - след тромболитичното лечение.

Фигура 58. Ултразвуково мониториране при интравенозна тромболиза чрез конвенционален доплеров сонограф Explorer CVS. Пълна реканализация при пациентка с частична обтурация на СМА.

В обобщение: на двадесет и четвъртия час при 16 от пациентите липсва оклузия на СМА, при 10 персистира тотална оклузия и при 4 е налице частична оклузия на СМА. Общо за трите съответни групи, при 13 от 30 болни (43.3%) е настъпило подобрене на артериалната оклузия. От тях при 11 пациенти е установено подобрене на неврологичната симптоматика (11/13, 84,6%), а при двама не е наблюдавано такова. Подобренията на неврологичната симптоматика на 24-я час, в случаите с пълно и частично запушване, имат сигнификантен характер ($p=0.006$). Неврологичният дефицит при 7-те болни с пълна реканализация, от 9-те с изходна частична оклузия на СМА, е значително подобрен спрямо изходния (2.4 ± 2.6). Неврологичният дефицит на двадесет и четвъртия час след интравенозната тромболиза, за цялата подгрупа от 16 болни, където липсва оклузия, по NIHSS е 3.8 ± 4.1 . Той е сигнификантно подобър от NIHSS резултата на подгрупата от 10 болни с персистираща или новопоявила се обтурация на СМА - 16.3 ± 5.03 ($p<0.05$).

На Таблица 24 са представени резултатите от оценката на инвалидността на третия месец след тромболитичното лечение, в зависимост от това, дали болните на двадесет и четвъртия час са били с, или без обтурация на СМА. Общата степен на инвалидизация по mRS е 2.3 ± 2.1 (0 до 4). При 50% от всички болни (15/30) е установен благоприятен изход. Те са получили хемодинамично подобрене в СМА на двадесет и четвъртия час и съответно имат mRS = 0 или 1 на третия месец. Само двама болни от първа група имат неблагоприятен изход, с дефицит по mRS >2 .

В групата без оклузия на СМА на двадесет и четвъртия час няма починали пациенти. Те имат по-нисък резултат по mRS 0.8 ± 1.2 , в сравнение с болните, останали с неповлияна тотална оклузия на СМА - mRS 4.6 ± 1.7 ($p<0.05$). Лош клиничен изход има при 36.7% от всички болни (11/30), въпреки извършената интравенозна тромболиза. Това е съответно при шест болни с пълна обтурация на СМА, при три от групата с частична и при двама от тези - без обтурация след тромболиза. При 13,3% (4/30) от всички изследвани има летален изход или при 40% (4/10) от тези с пълна оклузия на СМА. Всички те имат и екстракраниална тромбоза на ВСА.

Таблица 24. Показатели за изхода, смъртността и mRS на третия месец след ИМИ при три групи болни, според наличието или липсата на оклузия на СМА, на 24-я час след тромболитичното лечение

	Липсва оклузия на СМА (на 24-я час)	Пълна оклузия на СМА (на 24-я час)	Частична оклузия на СМА (на 24-я час)
Общ mRS (3-ти месец)	0.8 ±1.2	4.6 ±1.7	2.5 ±1.3
Благоприятен изход, mRS ≤ 2 (3-ти месец)	14	-	1
Лош изход, mRS >2 (3-ти месец)	2	6	3
Смъртност, n=	0	4	0

ОБСЪЖДАНЕ

Настъпването на артериална реканализация е индикатор за успешна тромболиза и често предшества ранното клиничното подобрене при пациентите с исхемичен инсулт.

Нашето проучване е относително малко по размер, едноцентрово, проспективно. Анализирани са връзката между независимия фактор – наличие или липса на обтурация на СМА и нейната частична или пълна реканализация след интравенозна тромболиза до двадесет и четвъртия час, като тази информация е използвана като индикатор за ранна прогноза на изхода от

заболяването на третия месец. Диагностичните ултразвукови критерии и селекцията на болните според тежестта на началния NIHSS, са като тези, използвани в проучването на J. Allendoerfer и сътр. (J. Allendoerfer, 2006).

Резултатите показват, че пълна реканализация на СМА след лечението е наблюдавана само при 20% от групата с пълна оклузия на СМА, а при 77.8% реканализацията е частична. Този резултат е сходен с резултатите на голямо многоцентрово проучване, изследващо прогностичната стойност на настъпилата след тромболиза реканализация (M. Saqqur и сътр., 2009). Неговите автори посочват, че пълна реканализация след интравенозна тромболиза е постигната при 17.7% от техните болни с TIBI 0, при 33.1% с TIBI 1, при 38.2% с TIBI 2 и при 47.7% с TIBI 3. Те докладват лош клиничен изход при 61.3% от болните с TIBI 0 и при 56.9% от тези с TIBI 1 (M. Saqqur и сътр., 2009).

В нашия контингент, при същата дефиниция за изход, лош клиничен изход се наблюдава общо при 36.7% (11/30) и при 60% от тези с пълна оклузия на СМА на 24-я час. Средното време до начало на тромболитичното лечение (165 ± 15.5 min) при нашите болни е по-голямо, отколкото се съобщава в проучването на M. Saqqur и сътр. (137.4 ± 36 min).

Според данните от проучването на J. Allendoerfer и сътр., 63% от болните без оклузия на СМА имат благоприятен изход за третия месец, срещу 12% от тези с пълна оклузия (J. Allendoerfer, 2006). Според същите автори, персистирането на пълната оклузия на шестия час след тромболизата е независим предиктор на лош изход.

Изследването на хемодинамичните промени чрез ТДС и транскраниална ЦКДС, при болни с остър ИМИ се използва надеждно за селекция и прогноза за изхода след интравенозна тромболиза (A. Alexandrov и сътр., 1999, J. Allendoerfer и сътр., 2006, G. Malferarri и сътр. 2008, C. A. Molina и сътр., 2004, M. Nedelmann и сътр., 2009, A. Ois и сътр., 2007, M. Saqqur и сътр., 2008, M. Saqqur и сътр., 2009, A. S. Zangerle и сътр., 2008).

Прогнозата на изхода от ИМИ след интравенозна тромболиза, само по един показател, е трудна. Тя зависи от много фактори: от възрастта на болните, от тежестта на мозъчна увреда, от етиологията и патогенезата на мозъчната исхемия, от придружаващите заболявания, от мястото на артериалната оклузия, от състава на тромба, от състоянието на колатералното кръвообращение, от времето до началото на инфузията, от скоростта на

реканализация, от съпътстващото лечение и рехабилитацията след острата фаза.

За разлика от други автори (А. Alexandrov и сътр., 2000, А. Alexandrov и сътр., 2001, А. Alexandrov и сътр., 2004, J. Allendoerfer и сътр., 2006, С. А. Molina и сътр., 2004, Т. Ogata и сътр., 2004, М. Saqqur и сътр., 2009), в сегашното проучване не е изследвана връзката между скоростта, с която настъпва реканализацията и изхода на заболяването.

Според А. Alexandrov и сътр., бързата реканализация (до тридесетата минута след започване на тромболизата) е показател за най-благоприятен краткосрочен изход (А. Alexandrov, 2001). Нашите данни показаха обаче, че толкова бърза реканализация настъпва изключително рядко. При нито един от нашите пациенти не е регистрирано настъпване на реканализация до тридесетата минута след започване на тромболизата.

Други автори (Joung-Ho Rha и сътр., 2007, J. Allendoerfer и сътр., 2006) намират, че реканализацията, която настъпва в рамките на шест часа, е показател за добър изход, в сравнение с тази, която настъпва между шестия до двадесет и четвъртия час.

През 2008 година е публикуван метаанализ (Е. Stolz и сътр., 2008), който включва двадесет и пет невросонографски проучвания с общо 1813 пациенти с ИМИ, при които е проведено транскраниално ДС или ЦКДС мониториране на СМА след интравенозна тромболиза. Обобщеният анализ на данните показва, че диагностицирането на оклузия на СМА при приемането корелира със сигнификантно увеличаване на смъртността в рамките на три месеца, докато наличието на необтурирана СМА е предиктор за клинично подобрене в рамките на четири дни при нелекувани пациенти. Настъпването на пълна реканализация в първите шест часа след възникването на исхемичната симптоматика се асоциира сигнификантно с клинично подобрене до 48-я час и с функционална независимост на третия месец. В случаите на реканализация в първите шест часа, при предварително диагностицирана обтурация на СМА е налице пет пъти по-голяма вероятност за клинично подобрене и функционална независимост 3 месеца по-късно.

Според М. Ribo и сътр., най-много артериални обтуриации реканализират в рамките на първия час, като след приключване на интравенозната инфузия тяхното ниво силно спада (М. Ribo, 2006). Авторите обясняват наблюдаваната

зависимост с много краткия клирънс на t-PA - 15 минути след инфузията само 1% от субстанцията остава в циркулацията. Друга причина може да бъде фактът, че тромбите с богато фибриново съдържимо реканализират бързо, а тези с ниско не подлежат на лизиране.

Въпреки тези данни, нашите резултати сочат, че болните с реканализация, настъпила в рамките на първите двадесет и четири часа след тромболитичното лечение, имат също така най-голяма полза от него.

L. L. Yeo и сътр. включват в проучване 240 пациенти, лекувани с интравенозна тромболиза, като прилагат мониториране на СМА в продължение на два часа, както и КТ оценка на реканализацията на СМА на двадесет и четвъртия час (L. L. Yeo, 2013). Те установяват ранна реканализация (на втория час) при 51,3%, а реканализация на двадесет и четвъртия час - в 52,5%. Авторите достигат до извод, който подкрепя нашите резултати, а именно, че реканализацията в рамките на първите двадесет и четири часа, е предиктор на благоприятен изход след 3 месеца.

Недостатък на настоящето проучването е малкият брой на изследваните пациенти, както и липсата на контролна група от изследвани лица, като вместо това са използвани автоконтроли от пациентите преди и след интравенозната тромболиза.

В заключение, приложението на ТДС и транскраниалната ЦКДС дава възможност за бързо, практически лесно и ранно прогнозиране на изхода след тромболитично лечение. Болните с реканализация, настъпила в рамките на двадесет и четири часа след тромболитичното лечение, имат най-голяма полза от него.

9. ТРАНСКРАНИАЛНО МОНИТОРИРАНЕ НА КРЪВОТОКА В СРЕДНАТА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ ПРИ ДЕКОМПРЕСИВНА ХЕМИКРАНИЕКТОМИЯ

В 10% от всички случаи с ИМИ се развива мозъчен инфаркт, който обхваща цялата територия, кръвоснабдявана от СМА (D. E. Moulin и сътр., 1985, F. L. Silver и сътр., 1984), като случаите на малигнен мозъчен инфаркт се характеризират с лоша прогноза и висока смъртност. При провеждане на консервативно лечение, фатален изход настъпва в 80% от случаите, поради неконтролируем мозъчен едем и транстенториално херниране (W. Haske и сътр., 1996, A. H. Ropper и сътр., 1984, E. F. Wijdicks и сътр., 1998). Ранната декомпресивна хемикраниектомия до четиридесет и осмия час, намалява сигнификантно смъртността и подобрява шанса за преживяване при пациентите с малигнен мозъчен инфаркт на СМА, с лека до умерена инвалидизация, без да увеличава риска от по-тежко инвалидизиране (K. Vahedi и сътр., 2007, K. Vahedi и сътр., 2007, E. Jüttler и сътр., 2007, J. Hofmeijer и сътр., 2009).

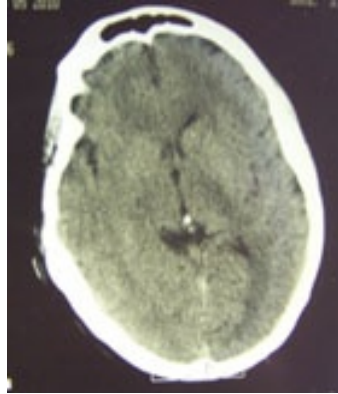
Комплексното невросонографско изследване на мозъчното кръвообращение има установено значение за етиопатогенетичната диагностика на пациентите с остър ИМИ. Транскраниалната ДС и ЦКДС имат основно значение за мониториране на съдовата реканализация и за определяне прогнозата след тромболитичното лечение при остър ИМИ, но липсват данни за приложение на метода за мониториране на хемодинамичните промени, които настъпват в СМА след декомпресивна краниектомия.

Представят се четири случая с резултати от невросонографското мониториране при декомпресивна хемикраниектомия по повод на малигнен мозъчен инфаркт.

Случай № 1

43-годишен пациент с внезапно настъпила левостранна хемиплегия постъпва за лечение в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, 24 часа след началото на симптоматиката. Пациентът е преведен в клиниката от друго неврологично отделение, където са проведени двукратни КТ

на главен мозък. На първата КТ се демонстрират ранни белези на мозъчен инфаркт (Фигура 59), а на втората (Фигура 60) – малигнен мозъчен инфаркт в територията, кръвоснабдявана от дясната СМА, с транстенториално херниране.

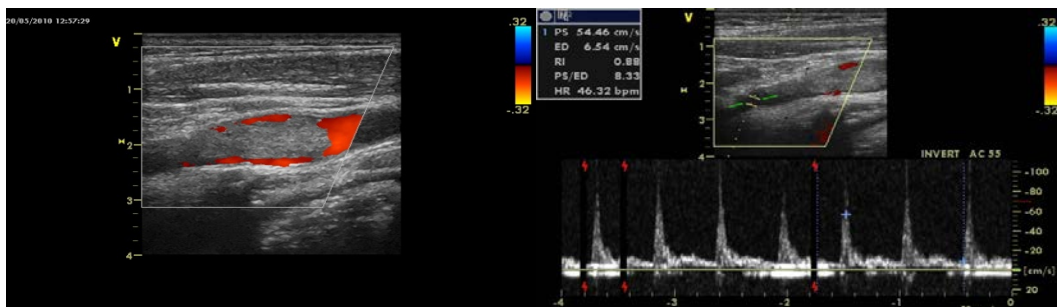


Фигура 59. КТ на главен мозък – ранни белези на мозъчен инфаркт в басейна на дясната СМА.

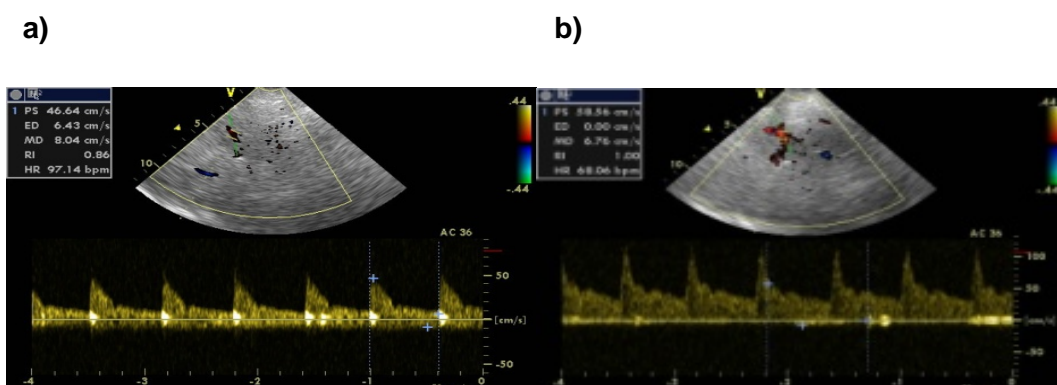


Фигура 60. Малигнен мозъчен инфаркт в дясната СМА.

Неврологичният дефицит при постъпването е оценен с 23 точки по NIHSS. Екстракраниалната ЦКДС разкрива наличие на субоклузивен свободен тромб в дясната ВСА (Фигура 61), със значима редукция на кръвотока. Транскраниалната ЦКДС диагностицира частична оклузия на дясната СМА (Фигура 62).

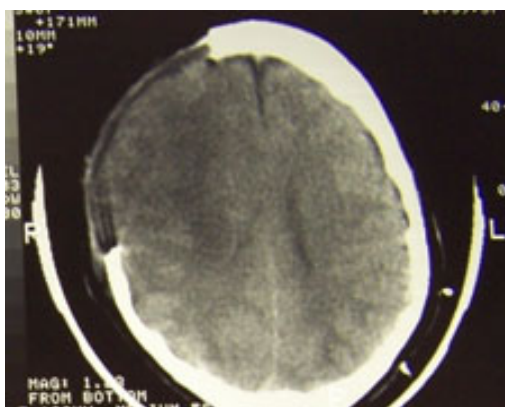


Фигура 61. Екстракраниална ЦКДС – свободен тромб, субоклузивен, в булбуса на дясната ВСА.



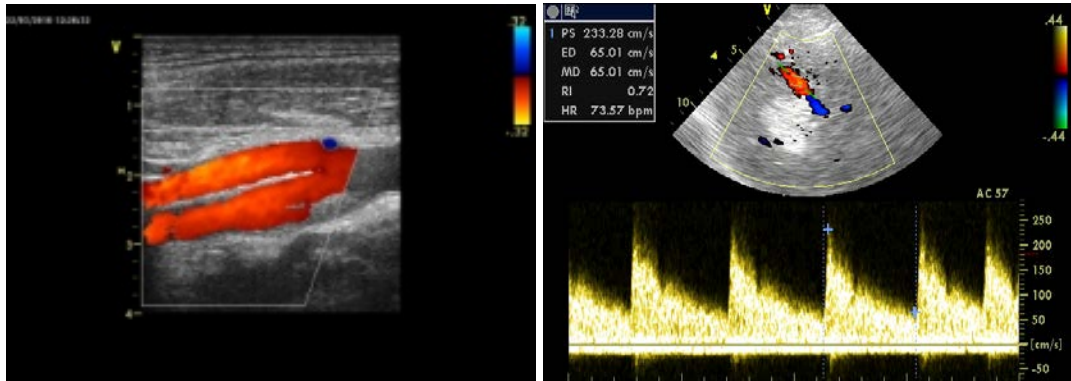
Фигура 62. Транскраниална ЦКДС – а) частична оклузия на дясната СМА (TIBI 3), б) лява СМА – нормални скоростни показатели, повишен ПИ (индиректен белег за повишено интракраниално налягане).

Поради рано настъпване на количествени нарушения на съзнанието, пациентът е интубиран и включен на изкуствена вентилация. На тридесетата минута от постъпването в клиниката е проведена декомпресивна хемикраниектомия (Фигура 63).



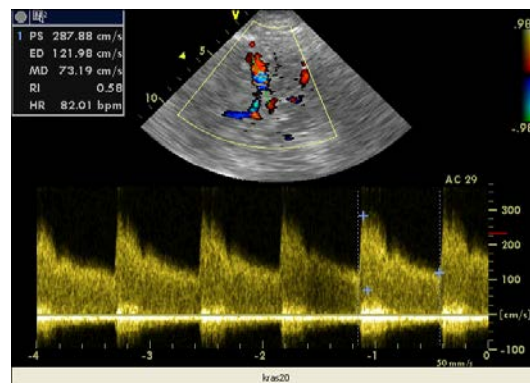
Фигура 63. КТ след декомпресивната хемикраниектомия

Проведената след оперативната интервенция екстра- и транскраниална ЦКДС демонстрира значимо подобрене на кръвотока на дясната ВСА, въпреки персистенцията тромб, както и пълна реканализация на дясната СМА (ТІВІ 4) (Фигура 64).



Фигура 64. а) Екстракраниална ЦКДС – дясна ВСА със значимо подобрене в кръвотока, персистиращ интраартериален тромб; б) Транскраниална ЦКДС – реканализация на дясната СМА с данни за хиперперфузия (високи скоростни показатели) (ТІВІ 4).

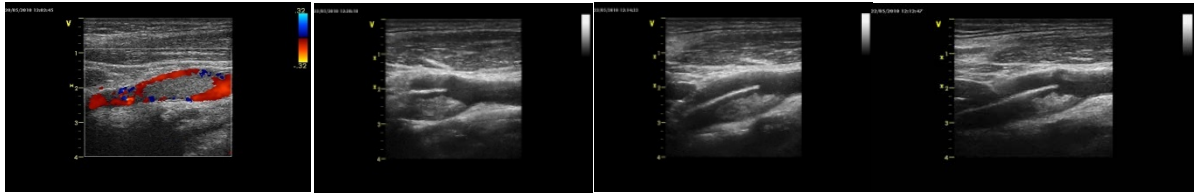
На третия ден след оперативната интервенция, посредством транскраниална ЦКДС, е диагностицирано развитие на вазоспазъм в дясната СМА (Фигура 65).



Фигура 65. Транскраниална ЦКДС – нарастване на скоростните показатели, наличие на турбуленция, резултат от вазоспазъм на дясната СМА.

На осъществената впоследствие КТ на главен мозък, се регистрира наличие на хеморагична трансформация в инфарктната зона, възникнала най-вероятно в резултат на развитие на състояние на хиперперфузия на дясната СМА. Хеморагичната трансформация бе третирана консервативно и остана клинично асимптоматична.

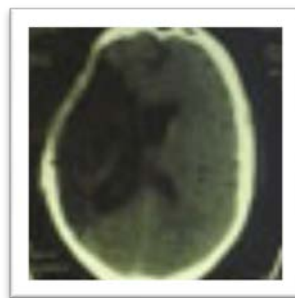
Проведеното в следоперативния период невросонографско мониториране на артериалната лезия, показва постепенна трансформация и намаляване на обема на свободния тромб във ВСА (Фигура 66).



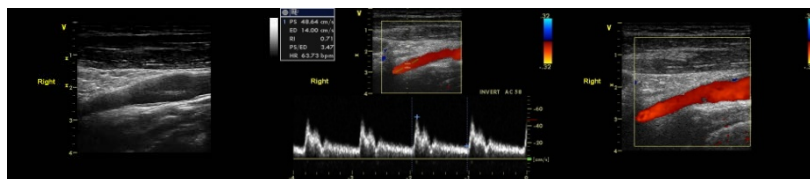
Фигура 66. Постепенно намаляване обема на свободния тромб

Постепенно настъпи стабилизиране и подобрение в общото състояние и неврологичния дефицит (NIHSS при дехоспитализацията 8).

Дванадесет месеца по-късно, пациентът е с персистираща плегия на лява ръка и тежка пареза на ляв крак, с възможна самостоятелна походка (mRS 3). КТ на главен мозък визуализира постинфарктната зона (Фигура 67). ЦКДС показва нормална съдова стена и кръвоток на ВСА и СМА вдясно (Фигура 68), което бе потвърдено и на последващата МРА (Фигура 69).



Фигура 67. КТ на главен мозък, година след възникването на ИМИ.



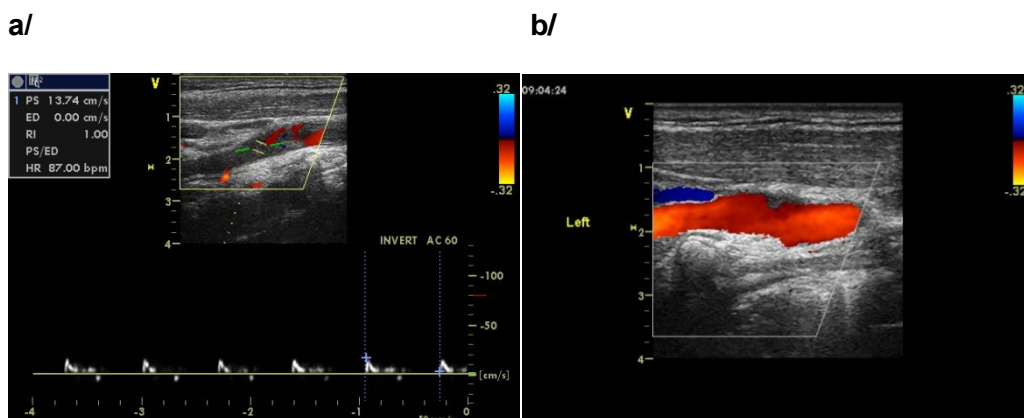
Фигура 68. Екстракраниална ЦКДС – нормална съдова стена и кръвоток в дясната ВСА.



Фигура 69. МРА на екстракраниални артерии.

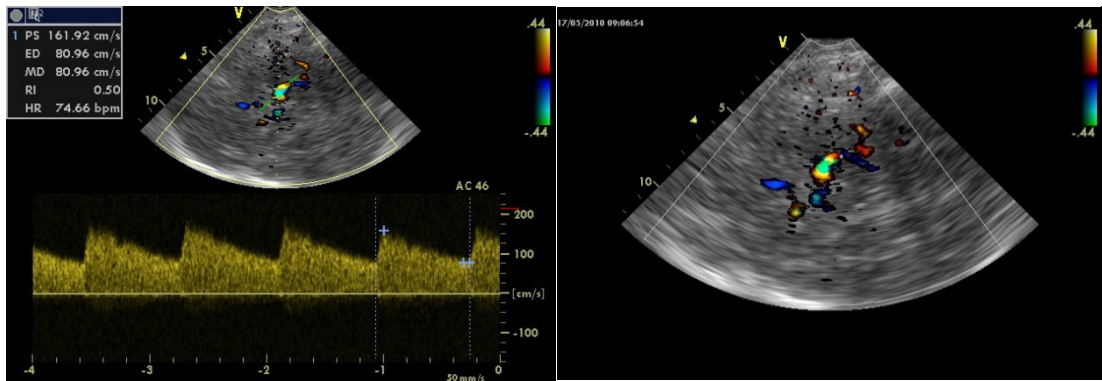
Случай № 2

Пациентка на 40 год., без минали и придружаващи заболявания, без рискови фактори за МСБ, с остро възникнала централна левостранна хемиплегия, с централна лезия на 7 и 12 ЧМН и спрегнато отклонение на главата и очите надясно, с ранни количествени нарушения на съзнанието (NIHSS 17). КТ разкрива ранни белези на ИМИ в цялата територия на дясната СМА. Посредством ЦКДС се диагностицира остра оклузия на ВСА, най-вероятно поради дисекация на интракраниалния сегмент на артерията (Фигура 70).



Фигура 70. Екстракраниална ЦКДС – а) - дясна ВСА – обтурация в интракраниалния сегмент; б) лява ВСА – нормален кръвоток.

Транскраниалната ЦКДС разкри тотална оклузия на ипсилатералната СМА (фиг. 71).



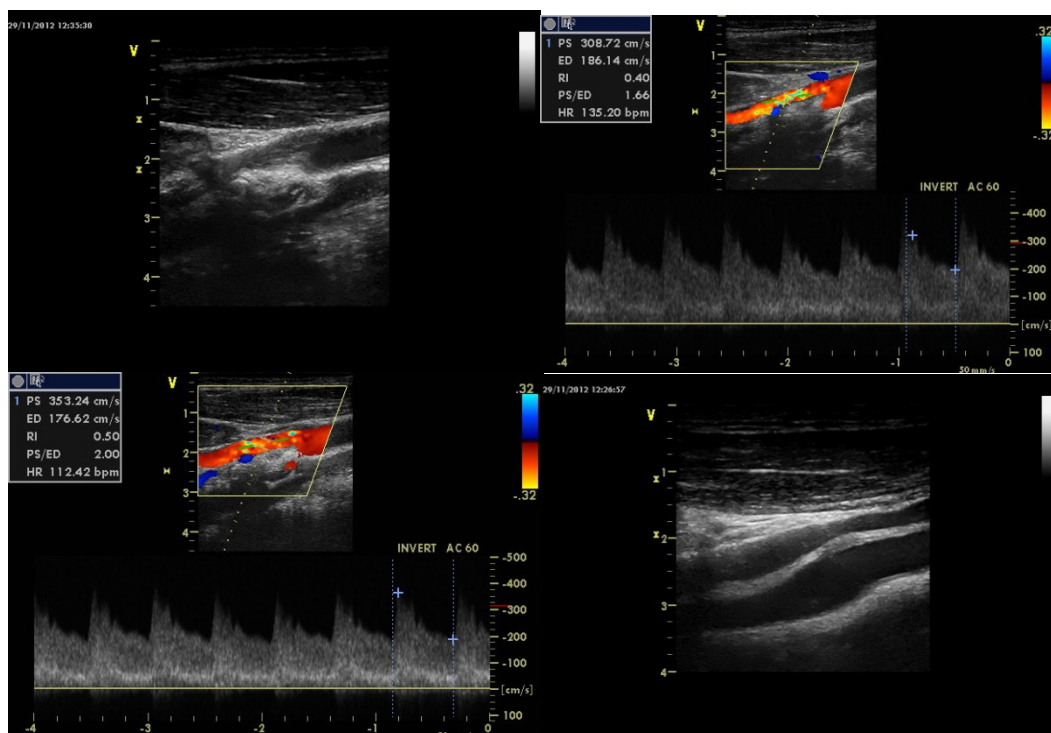
Фигура 71. Транскраниална ЦКДС – обтурация на дясната СМА, компенсаторно увеличен кръвоток в дясната задна мозъчна артерия.

24 часа по-късно пациентката е поставена на командно дишане и поради развитие на малигнен мозъчен инфаркт в дясната СМА със субфалксово херниране, е осъществена декомпресивна хемикраниектомия.

Невросонографското изследване непосредствено след оперативната интервенция обаче демонстрира персистирание на обтурацията на дясната ВСА и на дясната СМА, както и индиректни данни за повишено интракраниално налягане, което бе индикация за лош изход на заболяването.

Случай № 3

Пациент на 32 год. с облитериращ тромбангиит, довел до ампутация на долните крайници, развива ИМИ в басейна на дясна СМА, с плегия и хипестезия за лява ръка, централен фациалис и хипоглосус вляво. ЦКДС показва нормален кръвоток и съдова стена на ВСА двустранно и данни за ендартериит на двете външни сънни артерии, с двустранни високостепенни стенози на същите (Фигура 72), както и обтурация на дясната СМА.



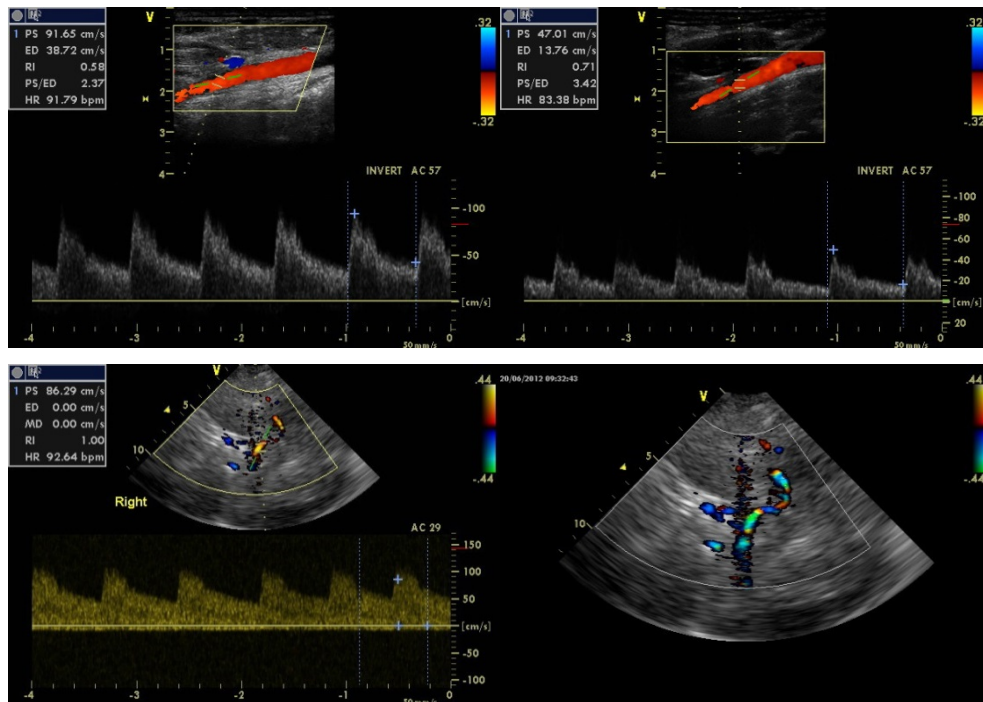
Фигура 72. ЦКДС – двустранни високостепенни стенози на външните СА, предизвикани от пролиферация на ендотела и образуване на хипоехогенни задебелявания на съдовата стена. Нормална съдова стена на ВСА.

Поради прогресивното развитие на количествени нарушения на съзнанието, на втория ден бе направен контролен КТ на главен мозък – с данни за малигнен мозъчен инфаркт и дислокация на вентрикуларната система, след което бе направена декомпресивна хемикраниектомия. Контролното невроsonoграфско изследване обаче не показва динамика и настъпване на реперфузия на СМА, но въпреки това бе наблюдавано стабилизиране на състоянието и клинично подобрене в неврологичния статус.

Случай № 4

Пациент на 34 год., пушач, без минали и придружаващи заболявания, с остро развитие на ИМИ с левостранна хемиплегия и хемихипестезия, спрегнато отклонение на очите, централна лезия на 7 и 12 ЧМН (NIHSS 13) и относително бързо развитие на количествени нарушения на съзнанието в рамките на първите двадесет и четири часа. Осъществени са двукратни КТ на главен

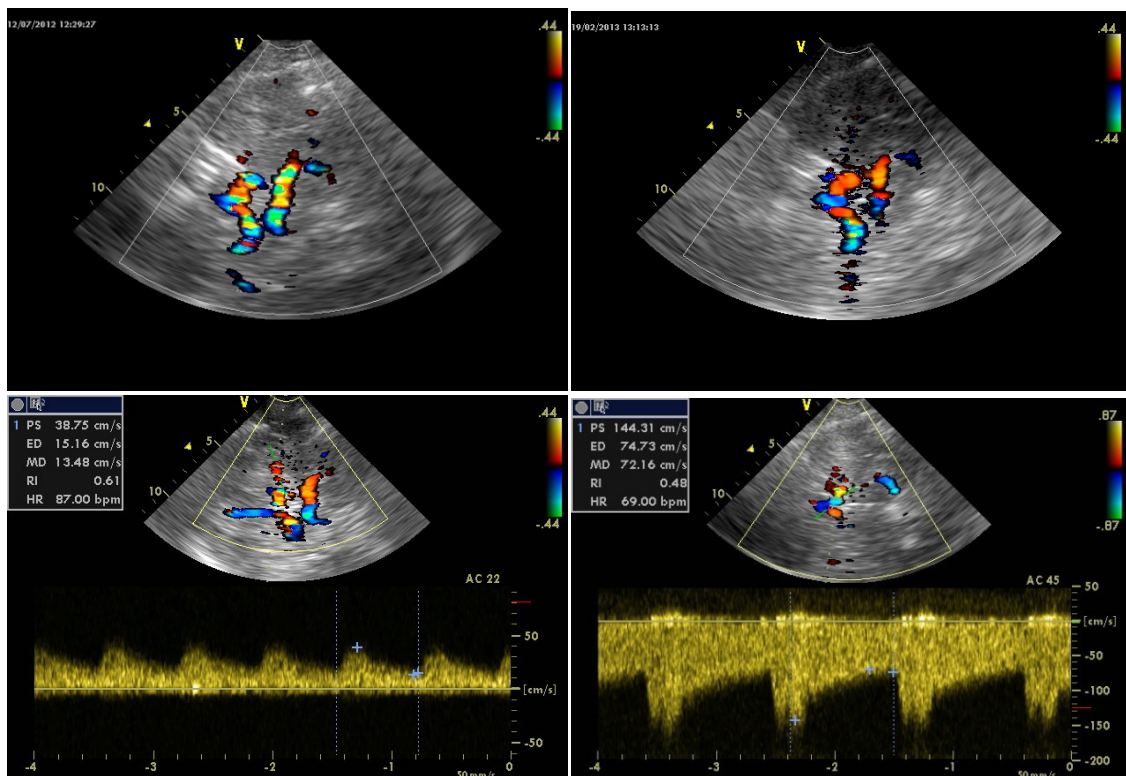
мозък, като на второто изследване се отбелязаха КТ данни за малигнен мозъчен инфаркт с оток и дислокация. ЦКДС показа данни за обтурация на дясна СМА – М₁ сегмент, с включване в действие на лептоменингеални колатерали (компенсаторно увеличен кръвоток през ПМА и ЗМА) (Фигура 73).



Фигура 73. ЦКДС – значима асиметрия в скоростните показатели на двете ВСА, обтурация на дясната СМА, компенсаторно увеличен кръвоток в дясната ЗМА.

Двадесет и четири часа след приемането, пациентът бе насочен за декомпресивно лечение.

ЦКДС в ранния слединсултен период не откри реперфузионни промени в дясната СМА. При проведеното мониториране на артериалната обтурация се откри постепенно възникване и усилване на колатерално пълнене в зоната на дясната СМА, въпреки персистиращата оклузия в М₁ сегмента (Фигура 74).



Фигура 74. ЦКДС – обтурация на дясната СМА, увеличен кръвоток през ПМА, колатерали в съдовия басейн на дясната СМА.

ОБСЪЖДАНЕ

Малигният инфаркт на СМА се причинява от остро настъпила обтурация на проксималния – M_1 сегмент на СМА или на дисталния, интракраниален сегмент на ВСА, в случаи с недостатъчно развита колатерална мрежа, когато не настъпва ранна артериална реканализация. В резултат на интракраниалната хипертензия, мозъчното перфузионно налягане се понижава и мозъчния кръвоток силно намалява. Експериментални проучвания (M. Forsting и сътр., 1995) доказват, че декомпресивната краниектомия подобрява клиничния изход и намалява инфарктната зона, посредством увеличаване на перфузионното налягане на лептоменингеалните колатерали. Последващи проучвания (T. Engelhorn и сътр., 1999, A. Doefler и сътр., 2002), базирайки се на МРТ изследвания, потвърждават, че подобрената ретроградна перфузия на лептоменингеалната колатерална мрежа е най-вероятният механизъм, който е в основата на намаляването на инфарктното огнище. Ранната краниектомия сигнификантно подобрява перфузията на мозъчната кора и намалява

неврологичния дефицит в животински модели на остър ИМИ (A. Doerfler и сътр., 2002). Оптимизирането на ретроградния кръвоток на клоновете на СМА предотвратява нарастването на исхемичното огнище (M. Forsting и сътр., 1995). Използвайки мултифокално МР перфузионно картиране, T. Engelhorn и сътр. (T. Engelhorn, 2003) показаха, че декомпресивната хемикраниектомия увеличава мозъчното перфузионно налягане в острата фаза на ИМИ, но подобренето касае само коровата перфузия в зоните, разположени директно под мястото на краниектомията. В тези експериментални проучвания обаче е използван животински модел с перманентна оклузия на СМА, което от своя страна възпрепятства заключения за влиянието на декомпресивната хирургия върху кръвотока на обтурираната СМА.

В представените случаи посредством ЦКДС се изследва влиянието на декомпресивната краниектомия върху хемодинамиката на обтурираната СМА.

В първия случай непосредствено след хирургичната интервенция е регистрирано драматично подобрене в перфузията на дясна ВСА, както и пълна реканализация на дясната СМА, въпреки персистирането на каротидния тромб. Известно е, че острата оклузия на базалните мозъчни артерии, в условията на ИМИ, спонтанно реканализира в рамките на дни след нейното възникване (E. Zanette и сътр., 1995, C. Fieschi и сътр., 1989). Посредством ТДС и МР ангиография е демонстрирана реканализация на мозъчните артерии в 50% от случаите с ИМИ в рамките на 8 дни (S. Акоров и сътр., 2002). Спонтанната или медикаментозно индуцирана реканализация на мозъчните артерии е под въздействие на много фактори (състав на ембола, вид на обтурирана артерия, наличие на екстракраниална тромбоза на ВСА и др.). В случая, спонтанната фрагментация и дисталната миграция на ембола в дясната СМА се асоциира с проведената декомпресивна краниектомия. Фрагментирането на тромба е благоприятствано от неговия състав и произход. Доказано е, че емболичната оклузия реканализира спонтанно по-често, отколкото тази, причинена от локална тромбоза (T. Brandt и сътр., 1996). Възстановяването на кръвотока във ВСА и СМА, от своя страна и намаляването на интракраниалното налягане, създадоха условия за спонтанното лизиране на свободния тромб във ВСА.

В случай №2 се касае за пациентка с остро настъпила обтурация на ВСА и СМА поради дисекция на интракраниалния сегмент на ВСА. Транскраниалната ЦКДС регистрира липса на възстановяване на кръвотока на СМА непосредствено след оперативната интервенция, както и индиректни данни за повишено интракраниално налягане, което бе един от индикаторите за лошия изход при пациентката.

В случай №3 транскраниалното ЦКДС мониториране след оперативната интервенция диагностицира настъпването на перманентната обтурация на дясната СМА. Липсата на спонтанна реканализация след декомпресивната хирургия при този пациент се обяснява със специфичния механизъм на настъпилата обтурация на СМА – инфламаторен сегментен ендартериит на базалната мозъчна артерия със среден калибър, с локално тромбозиране на артерията. Интерес представлява визуализираната хипоехогенна, неатеросклеротична лезия, стенозираща дифузно външната СА, като е допустима презумцията, че тя илюстрира вида на интракраниалния съдов патологичен процес.

В случай № 4 бе осъществено невросонографско мониториране с многократни изследвания в рамките на 1 година, което регистрира трайното тромбозиране на СМА и реорганизацията на базалното мозъчно кръвообращение за осигуряване на кръвоток към ипсилатералната СМА.

Настоящите наблюдения представляват пилотно проучване върху мониториране, посредством транскраниална ЦКДС, на ефекта на декомпресивната хирургия по отношение на кръвотока на обтурираната средна мозъчна артерия. Ефектът на декомпресивната хемикраниектомия върху реканализирането на обтурираната СМА е в зависимост от патогенетичния механизъм на обтурацията, като вероятно по-податливи за реканализация след декомпресия са артериите с емболична генеза на обтурацията. Необходими са бъдещи проучвания върху големи групи пациенти, за да се определи значението на декомпресивната краниектомия за реканализацията на СМА, в зависимост от етиопатогенетичния механизъм на артериалната обструкция.

В заключение, ЦКДС е метод, посредством който се осигурява информация за хемодинамичния статус на базалните мозъчни артерии - преди

и след декомпресивна краниектомия, след малигнен мозъчен инфаркт в СМА и който позволява продължително мониториране на реперфузионния процес.

ИЗВОДИ

1. Потвърждава се наличието на връзка между задебеляването на интима-медиа комплекса на ОСА и локалния атеросклеротичен процес в каротидните артерии, като се демонстрират корелации както с наличието на плаки, така и със степента на каротидната стеноза в ипсилатералната ВСА.

2. Доказва се връзка между артериалната ригидност и степента на каротидната атеросклероза и това че оценката на артериалната ригидност посредством измерване каротидо-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна, може да бъде използвана като индикатор за степента на натоварване с плаки на каротидните артерии. Артериалната ригидност корелира поотделно с два различни маркера за оценка на атеросклеротичните промени в каротидните артерии - общата площ на плаките в каротидните артерии и процента на стенозиране на вътрешните сънни артерии.

3. Анализът на нашите данни потвърждава, че намаленият ХОЛ-ЛВП е сигнификантен рисков фактор за развитието на хипоехогенни плаки. Наличието на намалено серумно ниво на ХОЛ-ЛВП се асоциира с повишен риск за образуване на хипоехогенна плака над осем пъти, в сравнение със случаите с нормален ХОЛ-ЛВП. Другите най-често срещани и проучвани рискови фактори за МСБ (възраст, пол, артериална хипертония, захарен диабет, хипертриглицеридемия, тютюнопушене) оказват еднакво влияние за формиране на хипоехогенни или хиперехогенни плаки.

4. Микроемболични сигнали се регистрират посредством транскраниално доплерово мониториране, сигнификантно по-често в СМА на пациенти с хипоехогенни каротидни плаки, отколкото в СМА на пациенти с изоехогенни/хиперехогенни плаки. По-честата регистрация на МЕС в ипсилатералната СМА, непосредствено след възникване на исхемичен

мозъчносъдов инцидент, е директно доказателство за по-високия емболичен потенциал на хипоехогенните плаки в сравнение с изо/хиперехогенните плаки. Тези резултати са потвърждение на схващането за нестабилността на хипоехогенните плаки и тяхното предразположение към руптура, разязвяване, емболизъм и тромбообразуване. Ехографската характеристика на каротидната плака носи информация за риска при отделния пациент.

5. Честотата, с която се откриват каротидни тромби в нестенозирани ВСА при пациенти с остър ИМИ е 0,18%. Свободни тромби във ВСА може да се открият както при болни с незначими атеросклеротични промени (единични малки плаки), така и при пациенти в млада възраст с интактна артериална стена, без рискови фактори за МСБ, без минали и съпътстващи съдови заболявания и без фамилна анамнеза на съдови заболявания. Нашите наблюдения показват, че такъв процес може да се индуцира при пациенти с активна белодробна туберкулоза или неконтролирана тромбоцитоза. Свободните тромби във ВСА подлежат на относително бързо и пълно спонтанно лизиране, дори само при приложение на антиагрегантно лечение.

6. Пациентите с остър ИМИ, при които се диагностицира хронична атеротромботична обструкция на проксималния сегмент на ВСА имат значително по-малка вероятност за ефективност на интравенозното тромболитично лечение. Пациентите с тромбоза на ВСА имат сигнификантно по-голям неврологичен дефицит (по NIHSS) на двадесет и четвъртия час след започване на тромболитичното лечение, значимо по-рядко се установява ранно неврологично подобрене (редукция по NIHSS с ≥ 10 или намаление на NIHSS ≤ 4) и пълна реканализация на СМА до 24 часа, значимо по-рядко се стига до добър клиничен изход ($mRS \leq 2$, на третия месец) в сравнение с тези без обтурация на ВСА. Изследването за наличие на тромбоза на ВСА, което се осъществява чрез екстракраниална ЦКДС, непосредствено преди интравенозната тромболиза, има практическо значение за определяне прогнозата на заболяването при пациентите, подлежащи на такова лечение.

7. Приложението на транскраниалната ЦКДС и ТДС дава възможност за бързо, практически лесно и ранно прогнозиране на изхода след тромболитично лечение при остър ИМИ. Неврологичният дефицит на двадесет и четвъртия час след интравенозната тромболиза при болните, при които към момента на приемането не се установява оклузия на СМА, е сигнификантно по-добър от този на пациентите с обтурация на СМА. Изследването на интракраниалните артерии посредством ултразвукови методи, 24 часа след тромболитичното лечение, има прогностично значение за изхода на заболяването при отделния пациент. Болните с диагностицирана посредством транскраниална ЦКДС или ДСГ реканализация на СМА, която е настъпила в рамките на двадесет и четири часа след тромболитичното лечение, имат най-голяма полза от него.

8. Ретроспективният анализ на клиничните и невросонологични данни на група пациенти с хипоплазия на ВСА показва, че тази рядка вродена аномалия може да се асоциира с възникване на исхемичен мозъчен инсулт в млада възраст. Средният неврологичен дефицит по NIHSS скалата при пациентите с каротидна хипоплазия, към момента на възникване на ИМИ, е 7.6 ± 0.2 . Нашите наблюдения показват относително благоприятна прогноза на ИМИ по отношение възстановяване на неврологичния дефицит при тези пациенти. Три месеца след възникване на ИМИ, добър клиничен изход ($mRS \leq 2$) е отчетен при всички болни. Не са наблюдавани рецидиви на ИМИ както в ранния постинсултен период, така и за периода на проследяване (ср. 7.6 ± 1.4 год.). ЦКДС е ефективен, точен и лесно приложим метод в диагностиката на тази вродена аномалия.

9. Посредством ЦКДС най-често се диагностицират вертебралните дисекации, които настъпват във V_1 сегмента - 65% ($n=13$) от всички, установени от нас дисекации на ВА. Най-често срещаният ЦКДС образ на вертебрална дисекация във V_1 сегмента, е хипоехогенен, интрамурален, едновременно

стенозиращ (в различна степен) и дилатиращ ексцентричен хематом (66%, n=10). В по-голям процент от случаите с вертебрални дисекции се наблюдава пълна артериална реканализация (75%, n=15). Информацията, която получихме при изследване на другите екстракраниални съдове за липса на атеросклеротични плаки в каротидните артерии на пациентите (80%, n=16), е от важно значение за определяне генезата на артериалната обтурация.

10. ЦКДС е метод, посредством който се осигурява информация за хемодинамичния статус на базалните мозъчни артерии преди и след декомпресивна краниектомия по повод малигнен мозъчен инфаркт и който позволява продължително мониториране на реперфузионния процес.

11. Посредством невросонографските методи екстракраниална и транскраниална ЦКДС може да се диагностицира рядка артериална патология, причина за ИМИ в млада възраст като: дисекция на базиларната артерия и високостепенни стенози в терминалната част на ВСА или в началния сегмент на СМА, резултат от фибромускулна дисплазия.

12. Описаните от нас три случая на пациенти с интракраниална фибромускулна дисплазия показват, че установяването на невросонографски данни за високостепенна стеноза на интракраниалния сегмент на ВСА или на М₁ сегмента на СМА, особено когато се касае за двустранна локализация, при пациенти с ИМИ в млада възраст, без патология на екстракраниалния сегмент на ВСА, имат насочващо към диагнозата значение. Това заболяване се характеризира с постепенна прогресия на стенолитичния процес и трансформация включително до тромбоза, който процес може да се мониторира посредством транскраниална ЦКДС. Въпреки значимото преустройство на интракраниалното кръвоснабдяване, заболяването има относително бенигнен ход, поради неговия сравнително бавен ход и развиващото се колатерално кръвообращение.

ПРИНОСИ

1. За първи път е изследвана и доказана зависимост между степента на артериалната ригидност, оценена посредством каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна и степента на каротидната атеросклероза, измерена чрез площта на каротидните плаки, при пациенти в млада и средна възраст, което показва, че тя е индикатор за натоварването с плаки на каротидните артерии. Това е от значение за определяне на рисковите групи в този възрастов диапазон, които подлежат на по-активна профилактика на мозъчносъдовите заболявания.

2. Доказа се директно зависимостта между структурата на каротидната атеросклеротична плака, определена посредством екстракраниална ЦКДС, и откриването на микроемболи в ипсилатералната СМА, което има приложение за оценката на риска и предразположението към тромбоемболизъм на атеросклеротичните каротидни лезии, визуализирани посредством ултразвукови методи.

3. За първи път в България се провежда мониториране посредством транскраниална доплерова сонография и цветно кодирана дуплекс сонография на реперфузията на СМА след тромболитично лечение и се доказва прогностичното значение на настъпилата през първото денонощие артериална реканализация за изхода и степента на инвалидизация след ИМИ.

4. Установи се значението на хроничната, проксимална атеротромботична обтурация на ВСА като фактор за неблагоприятен изход от тромболитичното лечение на пациентите с ИМИ.

5. Установена е честотата, с която се среща в клиничната практика, при пациенти с остър ИМИ, без значима артериална патология, една рядка, трудна за диагностика, недостатъчно проучена по отношение на етиология и терапевтично поведение артериална лезия – свободен каротиден тромб.

6. Обогатяват се познанията за спонтанната еволюция на свободните тромби във ВСА при пациенти с исхемичен инсулт, като се доказва, че те

претърпяват спонтанно лизиране, дори само при приложение на антиагрегантна терапия.

7. За първи път в световната литература се описва нова причина за образуване на свободни тромби във ВСА – активна белодробна туберкулоза.

8. Описва се подробно специфичната ехографска характеристика на интралуменните тромби във ВСА, което е от важно значение за тяхното по-надеждно диагностициране в клиничната практика.

9. За първи път в България се съобщават и анализират собствени данни върху невросонологичните находки на група пациенти с ИМИ във вертебробазиларната система, резултат от дисекация на вертебралната артерия, като се описват най-често срещаните в клиничната практика ултразвукови характеристики на тази артериопатия. Това допринася за подобряване на нейната диагностика.

10. За първи път ЦКДС се прилага за мониториране на мозъчната хемодинамика преди и след декомпресивна хемикраниектомия по повод малигнен мозъчен инфаркт. Съобщава се уникален случай, който подкрепя тезата, че декомпресивната хирургия може да има подобряващ реперфузията на СМА ефект в случаи с емболична генеза на ИМИ.

11. Обогатяват се познанията за клиничните изяви на каротидната хипоплазия, като се допринася за изясняване на нейната асоциация с ИМИ при пациенти в млада възраст.

12. Описват се специфичните невросонографски образи на редки артериални заболявания, причина за ИМИ в млада възраст: хипоплазия на ВСА, интракраниална фибромускулна дисплазия, дисекация на базиларната артерия и др., което е от значение за подобряването на тяхното дигностициране в клиничната практика.

13. Описаният случай на диагностика на дисекация на базиларната артерия посредством ултразвукови методи е едно от изключително редките подобни съобщения в световната литература, което обогатява познанията за приложението на ЦКДС при такава патология.

КНИГОПИС

1. Василева Е, Le Floch-Rohr J. Българска неврология, 2001, 1, 17-20.
2. Василева Е, Клисурски М, Миланова М, Ваврек Е, Симеонов Н, Благоев Г, Стефанов Т, Радева М, Христов Я, Стайков И, Алексиев Ф, Исаков С, Цолова Д, Тотева Н, Минчева М, Колева Н, Илиева П, Даскалов М, Стаменова П. Тромболиза при исхемичен мозъчен инсулт – сигурност и ефективност - опитът на клиниката по неврология при УМБАЛ «Царица Йоанна-ИСУЛ» София. Българска неврология, 2011, 11, 33-37.
3. Владимирова – Китова Л, Христова Д, Петрова Ю, Николов Ф. Взаимовръзка на интима-медиа комплекса на каротидната артерия и индекса глезен/мишница при асимптомна тежка хиперхолестеролемия. Българска неврология, 2010, 1, 22-26.
4. Клисурски М, Иглзедер Б, Пат М, Цербс А, Химер М, Гобровчек М, Ладурнер Г. Тромболиза при остър исхемичен инсулт – описание на три случая. Българска неврология, 2004, 4, 2, 83-98.
5. Клисурски М. Сонотромболиза. Невросонография и мозъчна хемодинамика, 2006, 2, 2, 61-66.
6. Петров И, Карамфилов К, Стайков И, Станева М, Чирков А. Интервенционална реваascularизация на вертебрална артерия – начален опит в България. Ангиология & Съдова хирургия, 2005, X(2), 5-8.
7. Петрова Ю. Измерване на IMT на каротидната артерия и МСБ. В Каротидната ехограма – прозорец към коронарната и мозъчна атеросклероза, Пловдив, 2009, 83-89.
8. Петрова Ю. Измерване на IMT на други артерии. В Каротидната ехограма – прозорец към коронарната и мозъчна атеросклероза, Пловдив, 2009, 80-83.
9. Петрова Ю, Каменов З, Христова Д. Сравнение между мануалния и автоматичен метод за измерване на интима-медиа на каротидната артерия. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2011, 1, 39-44.
10. Спасова Н, Кинова Е, Сомлева Д, Попова Д, Василева Е, Стаменова П, Гудев А. Определяне на на ранни морфологични и физиологични

съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. Българска кардиология, 2010, 14, 2, 30-36.

11. Стайков И, Станева М, Петров И, Петрова Ю, Стаменова П. Дисекции на каротидните артерии. Българска неврология, 2005, 5(2), 65-67.

12. Станева М, Стайков И, Гадева С, Карамфилов К, Димитров Н, Чирков А. Дебелина интима-медия на екстракраниалните каротидни артерии при болни с и без исхемична болест на сърцето. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2005, 1, 42-48.

13. Станева М, Кирова Г, Стайков И, Червенков В, Минкова Б, Тодорова М, Петрова А. Подвижен тромб във вътрешната сънна артерия – клинични, диагностични и терапевтични проблеми. Невросонология и мозъчна хемодинамика, 2011, 7, 1, 7-11.

14. Шотеков П, Петрова Ю, Станева, М. Оценка на мозъчния кръвоток с доплерова сонография и значението и в кардиохирургията. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 1998, 6(1), 37-41.

15. Abu Rahma AF, Thiele SP, Wulu JT. Prospective study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. J Vasc Surg, 2002, 36, 437–42.

16. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke, 1993, 24, 35-41.

17. Afifi AK, Godersky JC, Menezes A, Smoker WR, Bell WE, JacobyCG. Cerebral hemiatrophy, hypoplasia of internal carotid artery and intracranial aneurysm: a rare association occurring in an infant. Arch Neurol, 1987, 44, 232-5.

18. Ahmad F, Bhatt, Luis R, Leon Jr Nicos, Labropoulo et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: Literature review and case reports. Journal of Vascular Surgery, 2007,45, 1, 199-205.

19. Ahn SS, Kim BM, Suh SH, Kim DJ, Kim DI, Shin YS, Ha SY, Kwon YS. Spontaneous Symptomatic Intracranial Vertebrobasilar Dissection: Initial and Follow-up Imaging Findings. Radiology, 2012, 264, 196-202.

20. Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid Artery Thrombus Associated with Severe Iron-Deficiency Anemia and Thrombocytosis. Stroke, 1996, 27, 1002-1005.

21. Akopov S, Whitman GT. Hemodynamic studies in early ischemic stroke: Serial transcranial Doppler and magnetic resonance angiography evaluation. *Stroke*, 2002, 33, 1274-9.
22. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1994, 25, 1378–1383.
23. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of Transcranial Doppler in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*, 1999, 30, 1604-1609.
24. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC: High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during t-PA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*, 2000, 31, 610–614.
25. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*, 2001, 103, 2897–2902.
26. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*, 2002, 59, 862–867.
27. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging*, 2004, 14, 113–117.
28. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford S, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk A, Amoye L, Hill M, Wojner A, for the CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2004, 351, 2170–2178.
29. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC. CLOTBUST: Design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2004, 14, 108–1.
30. Allardt A, Baron R, Georgiadis A, Deuschl G, Zunker P. A combination of antithrombotic procedures reduces carotid thrombi due to essential thrombocythemia. *European Journal of Ultrasound*, 1997, 5, 1, 19-20.
31. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 835-840.

32. Al-Shali K, House AA, Hanley AJG, Khan HMR, Harris SB, Mamakeesick M, Zinman B, Fenster A, Spence JD. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*, 2005, 178, 319–325.
33. Andersen CA, Collins GJ Jr, Rich N Met al. Spontaneous dissection of the internal carotid artery associated with fibromuscular dysplasia. *Am Surg*, 1980, 46, 263-6.
34. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg J, Hosmer DW, Forcier A. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 1991, 115, 591–595.
35. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT Angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*, 2000, 31, 2168–74.
36. Andersson J, Sundstro J, Kurland L, Gustavsson T, Hulthe J, Elmgren A, Zilmer K, Zilmer M, Lind L. The Carotid Artery Plaque Size and Echogenicity are Related to Different Cardiovascular Risk Factors in the Elderly The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Lipids*, DOI 10.1007/s11745-009-3281-y.
37. Arning C, Herrmann HD. Floating thrombus in the internal carotid artery disclosed by B-mode ultrasonography. *J Neurol*, 1988, 235, 425-7.
38. Arning C. Nonatherosclerotic disease of the cervical arteries: role of ultrasonography for diagnosis. *Vasa*, 2001, 30, 160–167.
39. Arning Ch, Grzyska U. Color Doppler imaging of cervicocephalic fibromuscular dysplasia. *Cardiovascular Ultrasound*, 2004, 2:7.
40. Arnold M, Bousser M. Clinical Manifestations of Vertebral Artery Dissection. *Front Neurol Neurosci*, 2005, 20, 77-86.
41. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G et al. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*, 2006, 37, 2499–2503.
42. Arnold M, Halpern M, Meier N et al. Age dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol*, 2008, 255, 1503–7.
43. Arnold M, Pannier B, Chabriat H et al. Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80, 232–234.

44. Arnold M, Fischer U, Bousser MG. Treatment issues in spontaneous cervicocephalic artery dissections. *Int J Stroke*, 2011, 6, 213-218.
45. Aypak C, Çakmak N, Türedi Ö, Fırat H, Görpelioğlu S. Unilateral Internal Carotid Artery Hypoplasia Incidentally Found in Adult Patient. *Cukurova Med J*, 2013, 38, 131-134.
46. Babikian V, Sloan MA, Tegeler CH, DeWitt LD, Fayad PB, Feldmann E, Gomez CR. Transcranial Doppler validation pilot study. *J Neuroimaging*, 1993, 3, 242–249.
47. Baek GS, Koh EJ, Lee WJ, Choi HY. Congenital Hypoplasia of Internal Carotid Artery Accompanying with Cerebral Aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc*, 2007, 41, 343-346.
48. Ballard JL, Guinn JE, Killeen JD, Smith DC. Open operative balloon angioplasty of the internal carotid artery: a technique in evolution. *Ann Vasc Surg*, 1995, 9, 390–393.
49. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E. Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: A prospective study. *Neurology*, 2010, 75, 1864-1870.
50. Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Miranda L, Cantú C. Cerebral infarction in young women: analysis of 130 cases. *Eur Neurol*, 1998, 40, 228-233.
51. Bartels E, Flügel KA. Evaluation of extracranial vertebral artery dissection with duplex color flow imaging. *Stroke*, 1996, 27, 290–295.
52. Bartels E. *Color-Coded Duplex Ultrasound of the Cerebral Vessels: Atlas and Manual*, Stuttgart, Germany: Schattauer, 1999.
53. Bartels E. Dissection of the extracranial vertebral artery: clinical findings and early noninvasive diagnosis in 24 patients. *J Neuroimaging*, 2006, 16, 24–33.
54. Bartels E, Knauth M, Liebetanz D, Paulus W. Traumatic dissection of the vertebral artery: value of sonographic diagnostics. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22, 209–213.
55. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*, 2004, 95, 764–772.
56. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*, 1997, 26, 585–94.

57. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G: Assessment of <50% and >50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*, 1999, 30, 87–92.
58. Baysefer A, Akay KM, Tasar M et al. Congenital absence of internal carotid artery associated with hypogonadotropic hypogonadism – a case report. *Vasc Endovascular Surg*, 2002, 36, 457–60.
59. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12(1), 41-47.
60. Belan A, Vesela M, Vanek I, Weiss K, Peregrin JH. Percutaneous transluminal angioplasty of fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1982, 5, 79–81.
61. Benavente L, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH. Fibromuscular dysplasia. Asymptomatic dissection and occlusion of the basilar artery. *Neurologia*, 2008, 23, 388-91.
62. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke*, 2008, 39, 2439-2443.
63. Bhatti AF, Leon LR, Labropoulos N, Rubinas TL, Rodriguez H, Kalman PG et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg*, 2007, 45, 199-205.
64. Biller J, Adams HP, Boarini D, Godersky JC, Smoker WR, Kongable G. Intraluminal clot of the carotid artery. A clinical-angiographic correlation of nine patients and literature review. *Surg Neurol*, 1986, 25, 467-77.
65. Biller J. *Stroke in Children and Young Adults*, 2009.
66. Birnbaum L, Richard S, Pereira E. Isolated intracranial fibromuscular dysplasia presents as stroke in a 19-year-old female *Arq. Neuro-Psiquiatr*, São Paulo, 2005, 63, 2a.
67. Bluth EI, McVay LV, Merritt CR et al. The identification of ulcerative plaque with high resolution duplex carotid scanning. *J Ultrasound Med*, 1988, 7, 73–76.
68. Bock W, Lusby RJ. Carotid plaque morphology and interpretation of the echolucent lesion. In Labs KH, Jäger KA, Fitzgerald DE, Woodcock JP, Neuerburg-Heusler D. *Diagnostic Vascular Imaging*, London, Arnold 1992, 225–236.

69. Bojinova V, Dimova P, Belopitova L. Clinical manifestations of cerebrovascular hypoplasias in childhood. *J Child Neurol*, 2000, 15, 166-71.
70. Bonithon-Kopp C, Scarabin P, Taquet A et al. Risk factor for early carotid atherosclerosis in middle aged French women. *Atheroscler Thromb*, 1991,11, 966-72.
71. Bonithon-Kopp C, Jouven X, Taquet A et al. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women: a follow-up study. *Stroke*, 1993, 24, 1837-43.
72. Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima media thickening to atherosclerotic plaques in the carotid arteries: the vascular aging (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 1996, 16, 310-6.
73. Bösel J, Kasper AS, Weichert W, Bohner G, Schreiber SJ, Endres M. Surgery after Anticoagulation in Stroke Patients with Nonatherosclerotic Internal Carotid Artery Thrombus: A Clinicopathological Case Series. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29, 304-307.
74. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, deBruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam elderly study. *Hypertension*, 1992, 19,717–720.
75. Bots M, Witterman J, Grobbee D. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*, 1993, 102, 99-105.
76. Bots M, Hofman A, Grobbee D. Carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb*,1994, 14, 1885-1891.
77. Bots M, Hoes A, Koudstaal P et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997, 96, 1432-1437.
78. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values, “The Reference Values for Arterial Stiffness” Colaboration. *European Heart Journal Advance*, 2010,19, 2338-2350.

79. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*, 1996, 27, 875–81.
80. Brandt T, Hausser I, Orberk E et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissection. *Ann Neurol*, 1998, 44, 281–285.
81. Breland UM, Halvorsen B, Hol J, Øie E, Paulsson-Berne G, Yndestad A, Smith C, Otterdal K, Hedin U, Wæhre T, Sandberg WJ, Frøland SS, Haraldsen G, Gullestad L, Damås JK, Hansson GK, Aukrust P. A potential role of the CCX chemokine GRO α in atherosclerosis and plaque destabilization: down regulatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28, 1005-11.
82. Brevetti G, Sirico G, Giugliano G et al. Prevalence of hypoechoic carotid plaques in coronary artery disease: relationship with coexistent peripheral arterial disease and leukocyte number. *Vasc Med*, 2009, 14, 13-19.
83. Brichaux JC, Gense D, Greselle JF, Jasek F, Bouin H, Caille JM. Radioclinical problems raised by megalodolichobasilar artery. 17 cases and a review of the literature. *Journal of Neuroradiology, Journal de Neuroradiologie*, 1989, 16(1), 11-24.
84. Briganti F, Maiuri F, Tortora F, Elefante A. Bilateral hypoplasia of the internal carotid arteries with basilar aneurysm. *Neuroradiology*, 2004, 46, 838-841.
85. Brown MM. Balloon angioplasty for cerebrovascular disease. *Neurol Res*, 1992, 14, 159–163.
86. Brown OL, Armitage JL. Spontaneous dissecting aneurysms of the cervical internal carotid artery. Two case reports and a survey of the literature. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1973, 118, 648-53.
87. Buchan A, Gates P, Pelz D, Barnett H. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation: implications for surgical management. *Stroke*, 1988, 19, 681-687.
88. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*, 2000, 31, 1128 –1132.
89. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24, 1266 –1271.

90. Campos CR, Doria-Netto HL, Souza-Filho AM, Silva Jr HM. Oligosymptomatic and giant basilar artery dolichoectasia discovered after a stroke: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2007, 65(2A), 345-7.
91. Cánovas D, Gil A, Jato M, de Miquel M, Rubio F. Clinical outcome of spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 108 patients, 2012, 19, 457-61.
92. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2007, 116, 32–38.
93. Caplan L, Stein R, Patel D, Amico L, Cashman N, Gewertz B. Intraluminal clot of the carotid artery detected radiographically. *Neurology*, 1984, 34, 1175-1181.
94. Caplan L. Dissections of brain-supplying arteries. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2008, 4, 34-42.
95. Carlo AS, Baron R, Georgiadis A, Deuschl G, Zunker P. A combination of antithrombotic procedures reduces carotid thrombi due to essential thrombocythemia. *European Journal of Ultrasound*, 1997, 5, 1, 19-20(2).
96. Chen MC, Liu HM, Huang KM. Agenesis of the internal carotid artery associated with neurofibromatosis type II. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15, 1184–1186.
97. Chiari H. Ueber das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteritis chronic deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1905, 9, 326–330.
98. Chiche L, Bahnini A, Koskas F, Kieffer E. Occlusive fibromuscular disease of arteries supplying the brain: results of surgical treatment. *Ann Vasc Surg*, 1997, 11(5), 496-504.
99. Chien-Jung Lu, Yu Sun, Jiann-Shing Jeng, Kou-Mou Huang, Bao-Show Hwang, Win-Hwan Lin, Rong-Chi Chen, Ping-Keung Yip. Imaging in the Diagnosis and Follow-up Evaluation of Vertebral Artery Dissection. *J Ultrasound Med*, 2000, 19, 263–270.
100. Cho YP, Kwon TW, Kim GE. Sonographic appearance of a free floating atheromatous plaque in a patient with acute stroke. *J Clin Ultrasound*, 2002, 30, 317–21.

101. Choi JC, Lee JS, Kang S-Y, Kang J-H, Bae J-M, Lee D-H. Limitation of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Assessing the Risk of Stroke: Importance of Instantaneous Blood Pressure. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27, 417–425.
102. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, James C. Grotta. Timing of Recanalization After Tissue Plasminogen Activator Therapy Determined by Transcranial Doppler Correlates With Clinical Recovery From Ischemic Stroke. *Stroke*, 2000, 31, 1812-1816.
103. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*, 2002, 12, 119–123.
104. Chua HC, Lim T, Teo BC, Phua Z, Eng J. *Annals Academy of Medicine*, 2012, 41, 9, 420-24.
105. Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, Goldstein JH, Jensen ME, Dion JE. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: a reassessment. *J Neurosurg*, 1998, 88, 436–440.
106. Collins GJ Jr, Rich NM, Clagett GP et al. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid arteries. Clinical experience and follow-up. *Ann Surg*, 1981, 194(1), 89-96.
107. Combe J, Poinard P, Besancenot J et al. Free-floating thrombus of the extracranial internal carotid artery. *Ann Vasc Surg*, 1990, 4(6), 558-62.
108. Comerota A, Katz M, White J, Grosh J. The preoperative diagnosis of the ulcerated carotid atheroma. *J Vasc Surg*, 1990, 11, 505–510.
109. Compter A, van der Worp HB, Algra A et al. Prevalence and Prognosis of Asymptomatic Vertebral Artery Origin Stenosis in Patients With Clinically Manifest Arterial Disease. *Stroke*, 2011, 42, 2795-2800.
110. Corrin LS, Sandok BA, Houser OW. Cerebral ischemic events in patients with carotid artery fibromuscular dysplasia. *Arch Neurol*, 1981, 38, 616-8.
111. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ . Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4 (7), 754-761.
112. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*, 2007, 38, 1526-1530.

113. D'Andrea F, Maiuri F, Gangemi M, Iaconetta G. Megadolichobasilar anomaly. Clinical and diagnostic considerations on 30 cases. *Acta Neurologica*, 1992, 14(4-6), 611-9.
114. Dahl, TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, Damås JK, Tunheim SH, Ueland T, Smith C, Bendz B, Tonstad S, Gullestad L, Frøland SS, Krogh-Sørensen K, Russell D, Aukrust P, Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2007, 115, 972-980.
115. Dawson AG, Wilson A, Maskova J, Murray AD. Hypoplastic internal carotid artery stenosis with a low-lying carotid bifurcation causing cerebral ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, 2012, 56, 1416-18.
116. Debernardi S, Martincich L, Lazzaro Det al. CT angiography in the assessment of carotid atherosclerotic disease: results of more than two years' experience. *Radiol Med, Torino*, 2004, 108, 116–27.
117. Debette S, Metso T, Pezzini A et al. Association of Vascular Risk Factors With Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke in Young Adults. *Circulation*, 2011, 123, 1537-1544.
118. De Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation, and infection. *J Pathol*, 2000, 190, 237–243.
119. De Bray JM, Dubas F, Joseph PA, Causeret H, Pasquier JP, Emile E. Etude ultrasonique de 22 dissections carotidiennes. *Rev Neurol, Paris*, 1989, 45, 702-709.
120. De Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis*, 1995, 5, 414–426.
121. De Bray JM, Baud JM, Dauzat M. Consensus concerning the morphologay and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis*, 1996, 7, 289–96.
122. Delgado-Mederos R, Rovira A, Alvarez-Sabin J et al. Speed of tPA-Induced Clot Lysis Predicts DWI Lesion Evolution in Acute Stroke. *Stroke*, 2007, 38, 955-960.
123. Del Sol AI, Bots M, Grobbee D et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study, *European Heart Journal*, 2002, 23, 934-940.
124. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow

grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2001, 32, 89–93.

125. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, Levine SR and the Multicentre tPA Stroke Survey Group. Predictors of good outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: The multi-centre tPA acute stroke survey. *Neurology*, 2001, 57, 474-480.

126. De Monyé C, Dippel DW, Dijkshoorn ML, Tanghe HL, van der Lugt A. MDCT detection of fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. *Am J Roentgenol*, 2007, 188 (4), 367-9.

127. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, Levi CR, Parsons MW, Bladin CF, Donnan GA et al. The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*, 2010, 41, 295-299.

128. Dinç H, Alioglu Z, Erdöl Z, Ahmetoglu A. Agenesis of the internal carotid artery associated with aortic arch anomaly in a patient with congenital Horner's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23, 929–31.

129. Doerfler A, Engelhorn T, Heiland S et al. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke. *J Neurosurg*, 2002, 96, 933–40.

130. Droste D, Dittrich R, Kemeny K et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 1999; 67(4): 525–528.

131. Dublin AB, Baltaxe HA, Cobb CA. Percutaneous transluminal carotid angioplasty and detachable balloon embolization in fibromuscular dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1984, 5, 646–648.

132. Ducrocq X, Lacour J, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune: étude prospective de 296 patients âgés de 16 à 45 ans. *Rev Neurol*, 1999, 155, 575-582.

133. Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg*, 2006, 43, 1145–1154.

134. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999, 30, 841-50.
135. Edell SL, Huang P. Sonographic demonstration of fibromuscular hyperplasia of the cervical internal carotid artery. *Stroke*, 1981, 12, 518-520.
136. Effeney DJ, Krupski WC, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *Aust N Z J Surg*, 1983, 53, 527–531.
137. Ehrenfeld WK, Wylie EJ. Spontaneous dissection of the internal carotid artery. *Arch Surg*, 1976, 111, 1294-301.
138. El Khamlichi A, Amrani F, El Azzusi M, El Oufir M, Khamlichi AM. Bilateral hypoplasia of the internal carotid arteries associated with aneurysm of the right posterior communicating artery. Apropos of a case. *Neurochirurgie*, 1989, 35, 23-30.
139. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*, 2002, 33, 99–102.
140. Engelhorn T, Doerfler A, Beaulieu C, Kastrup A, De Crespigny A, Forsting M, Moseley ME. Reperfusion decompressive craniectomy or a combination of both: an MRI-based study in rats. *Stroke*, 1999, 30, 1456–1463.
141. Engelhorn T, de Crespigny, Beaulieu C, Forsting M, Moseley ME. Multilocal magnetic resonance perfusion mapping comparing the cerebral hemodynamic effects of decompressive craniectomy versus reperfusion in experimental acute hemispheric stroke in rats. *Neuroscience Letters*, 2003, 334, 127-131.
142. Erdem Y, Yilmaz A, Ergün E, Koşar U, Karatay M, Bayar MA. Bilateral internal carotid artery hypoplasia and multiple posterior circulation aneurysms. Importance of 3D CTA for the diagnosis. *Turk Neurosurg*, 2009, 19, 168-71.
143. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition. Relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1995, 10, 23–30.
144. European Stroke Initiative recommendations for stroke management-update. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16, 311–337.

145. Fabris F, Zanicchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L. Carotid plaque, aging, and riskfactors. A study of 457 subjects. *Stroke*, 25, 1133–1140.
146. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, 92, 657–671.
147. Farrell MA, Gilbert JJ, Kaufman JC. Fatal intracranial arterial dissection: clinical pathological correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48, 111-121.
148. Ferrero E, Gaggiano A, Ferri M, Nessi F. Mobile floating carotid plaque post-trauma. Diagnosis and treatment. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2009, 8, 496-497.
149. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Labate C. Free-Floating Thrombus in the Internal Carotid Artery: Diagnosis and Treatment of 16 Cases in a Single Center. *Annals of Vascular Surgery*, 2011, 25, 805-812.
150. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*, 2004, 35, 514 –519.
151. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL et al. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci*, 1989, 91, 311-322.
152. Finsterer J, Strassegger J, Haymerle A, Hagmüller G. Bilateral stenting of symptomatic and asymptomatic internal carotid artery stenosis due to fibromuscular dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69 (5), 683-686.
153. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke*, 2005, 36, 253–57.
154. Florio F, Balzano S, Nardella M et al. Congenital absence of the internal carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1999, 22, 74–78.
155. Forsting M, Reith W, Schäbitz W-R et al. Decompressive Craniectomy for Cerebral Infarction An Experimental Study in Rats. *Stroke*, 1995, 26, 259-264.
156. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes, part 1. *N Engl J Med*, 1992, 326, 242–250.
157. Gardner DJ, Gosink BB, Kallmann CE. Internal carotid artery dissections: duplex ultrasound imaging. *J Ultrasound Med*, 1991, 10, 607-614.
158. Garrido E, Montoya J. Transluminal dilatation of internal carotid artery in fibromuscular dysplasia: a preliminary report. *Surg Neurol*, 1981, 16, 469–471.

159. Geroulakos G, Ramaswani G, Nicolaides A. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high resolution real time ultrasound. *Br J Surg*, 1993, 80, 1274–77.
160. Geroulakos G, O'Gorman D, Kalodiki E et al. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart Journal*, 1994, 15, 781-785.
161. Gerriets T, Postert T, Goertler M, Stolz E, Schlachetzki F, Sliwka U, Seidel G, Weber S, Kaps M, Dias I. Duplex-sonographic assessment of the cerebrovascular status in acute stroke. A useful tool for future stroke trials. *Stroke*, 2000, 31, 2342–2345.
162. Giang DW, Perlin SJ, Monajati A, Kido DJ, Hollander J. Vertebrobasilar dolichoectasia: assessment using MR. *Neuroradiology*, 1988, 30(6), 518-23.
163. Gijn JV, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 2001, 124,249-278.
164. Goncalves I, Lindholm MW, Pedro LM, Dias N, Fernandes e Fernandes J, Fredrikson GN, Nilsson J, Moses J, Ares MP. Elastin and calcium rather than collagen or lipid content are associated with echogenicity of human carotid plaques. *Stroke*, 2004, 35, 2795–2800.
165. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med*, 1977, 62, 707–714.
166. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth E et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003, 229, 340–46.
167. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg*, 1988, 29, 676–81.
168. Grogan JK, Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, Glagov S, Lozanski L, Griffin A, Castilla M, Bassiouny HS. B-mode ultra sonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques insymptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg*, 2005, 42, 435– 441.
169. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels offasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke*, 1996, 27, 2166-2172.

170. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*, 1998, 97, 34-40.
171. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 2001, 104, 68–73.
172. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, Sillesen H. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg*, 2002, 35(1), 137-45.
173. Gunning AJ, Pickering GW, Robb-Smith AHT, Russell RR. Mural thrombosis of the internal carotid artery and subsequent embolism. *Q J Med*, 1964, 33, 155–195.
174. Gupta D, Derkesen D, Saquir M et al. Cerebral Blood Flow Dynamics of Orthostatic Transient Ischemic Attacks in a Patient with Carotid Dissection and Fibromuscular Dysplasia. *Journal of Neuroimaging*, 2012, 715.
175. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. ‘Malignant’ middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*, 1996, 53, 309–15.
176. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004, 363, 768–774.
177. Halsey JH Jr. Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 1988, 19, 648–649.
178. Han Z, Leung TW, Yannie WL, Wong SKS. Spontaneous basilar artery dissection. *Hong Kong Med J*, 2007, 13, 144-6.
179. Handberg A, Skjelland M, Michelsen A, Sagen E, Krohg-Sørensen K, Russell D, Dahl A, Ueland T, Øie E, Aukrust P, Halvorsen P. Soluble CD36 in

Plasma Is Increased in Patients With Symptomatic Atherosclerotic Carotid Plaques and Is Related to Plaque Instability Stroke, 2008, 39, 3092-3095.

180. Harrison EG, McCormack LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc*, 1971, 46, 161-167.

181. Hart RG. Vertebral artery dissection. *Neurology*, 1988, 38(6), 987–989.

182. Hartmann A, Mohr JP, Thompson JL, Ramos O, Mast H. Interrater reliability of plaque morphology classification in patients with severe carotid artery stenosis. *Acta Neurol Scand*, 1999, 99, 61– 66.

183. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, Ishikawa T, Kondo T, Ishikura K, Aikawa T, Aono Y, Hara A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Mano N, Ohkubo T, Izumi S-I, Imai Y. Association of Arterial Stiffness with Silent Cerebrovascular Lesions: The Ohasama Study. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31, 329–337.

184. Heaton EB, Mohr PJ. Cerebrovascular fibromuscular dysplasia. In Barnett HJM, Mohr PJ, Stein (eds), *Stroke. pathophysiology, diagnosis and management*, 3rd Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998, 833-844.

185. Hegedüs K, Németh G. Fibromuscular Dysplasia of the Basilar Artery. Case Report with Autopsy Verification. *Arch Neurol*, 1984, 41, 440-442.

186. Held C, Hjendahl P, Eriksson S et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal*, 2001, 22, 62-72.

187. Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. *Vascular Diagnosis with Ultrasound: Clinical References with Case Studies*. Stuttgart, Germany: Thieme, 1998, 113–116.

188. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*, 2012, 43, 1818-23.

189. Hill SL, Brozyna W. Extensive mobile thrombus of the internal carotid artery: a case report, treatment options, and a review of the literature. *Am Surg*, 2005, 71 (10), 853-5.

190. Hills J, Sament S. Bilateral agenesis of the internal carotid artery associated with cardiac and other anomalies: case report. *Neurology*, 1968, 18, 142–146.

191. Hofmeijer J, Kapelle LJ, Algra A et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral

Artery infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET)): a multicentre open randomized trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 326-33.

192. Hoksbergen AW, Majoie CB, Hulsmans FJ, Legemate DA. Assessment of the collateral function of the circle of Willis three-dimensional time-of-flight MR angiography compared with transcranial color-coded duplex sonography. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24, 456-462.

193. Holvoet P, Collen D. Beta-VLDL hypercholesterolemia relative to LDL hypercholesterolemia is associated with higher levels of oxidized lipoproteins and a more rapid progression of coronary atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17, 2376–82.

194. Holvoet P, Theilmeyer G, Shivalkar B, Flameng W, Collen D. LDL hypercholesterolemia is associated with accumulation of oxidized LDL, atherosclerotic plaque growth, and compensatory vessel enlargement in coronary arteries of miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18, 415–22.

195. Homma S, Flirose N, Ishida H et al. Carotid Plaque and intima-Media thickness by B-mode Ultrasonography in Subjects Ranging From young Adults to Centenarians. *Stroke*, 2001.

196. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K et al. Echolucent carotid plaques predicted future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43, 1177–84.

197. Horowitz J, Melamud A, Sela L, Hod Y, Geyer O. Internal carotid artery hypoplasia presenting as anterior ischemic optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology*, 2001, 131, 673-674.

198. Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke*, 1999, 30, 1083–1090.

199. Howard G, Richey Sharrett A, Heiss G, Evans G, Chambless E, Riley W, Burke G for the ARIC Investigators Carotid Artery Intimal-Medial Thickness Distribution in General Populations As Evaluated by B-Mode Ultrasound. *Stroke*, 1993, 24, 1297-1304.

200. Iaccarino V, Tedeschi E, Brunetti A, Soricelli A, Salvatore M: Congenital agenesis/aplasia of the internal carotid arteries: MRA and SPECT findings. *J Comput Assist Tomogr*, 1995, 19, 987-990.

201. Ibrahim M, Branson HM, Buncic JR, Shroff MM. A case of Horner syndrome with intermittent mydriasis in a patient with hypoplasia of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27, 1318-20.
202. Ide C, De Coene B, Mailleux P, Baudrez V, Ossemann M, Trigaux JP. Hypoplasia of the internal carotid artery: a noninvasive diagnosis. *Eur Radiol*, 2000, 10, 1865-1870.
203. Irace C, Cortese C, Fiaschi E et al. Wall Shear Stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke*, 2004, 35, 464-470.
204. Ito S, Miyazaki H, Iino N, Shiokawa Y, Saito I. Unilateral agenesis and hypoplasia of the internal carotid artery: a report of three cases. *Neuroradiology*, 2005, 47, 311-5.
205. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness and morphology. The Tromso Study. *Stroke*, 1997, 28, 2201-7.
206. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Njolstad I, Arnesen E. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the Tromsø study. *Circulation*, 2005, 112, 498-504.
207. Johnsen SH, Mathiesen EB. Ultrasound imaging of carotid atherosclerosis in a normal population. The Tromsø Study. *Norsk Epidemiologi*, 2009, 19, 17-28.
208. Johnson JM, Kennely M, Decesale D, Morgan S, Sparrow S. Natural history of asymptomatic plaque. *Arch Surg*, 1985, 120, 1010-2.
209. Jung-Ho Rha, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome A Meta-Analysis. *Stroke*, 2007, 38, 967-973.
210. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*, 2007, 38, 2518-25.
211. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W et al. Prognostic Value of Carotid Intima-Media thickness in Detection of Coronary Atherosclerosis in Patients with Calcified Aortic valve Stenosis. *Ultrasound Med*, 2005, 24, 461-467.

212. Kaps M, Damian MS, Teschendorf U, Dorndorf W. Transcranial Doppler ultrasound findings in the middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 1990, 21,532–537.
213. Kawai K, Takahashi H, Ikuta F, Tanimura K, Kitazawa T, Takahashi S. Bilateral hypoplastic internal carotid arteries with multiple cerebral aneurysms. *ClinNeuropathol*, 1989, 8, 272-275.
214. Kemeny V, Jung DK, Devuyst G. Ultrasound characteristics of adherent thrombi in the common carotis artery. *Circulation*, 2001, 104, E24-25.
215. Khurana D, Saini M, Laldinpuui J, Khandelwal N, Prabhakar S. Mobile plaque in the internal carotid artery: A case report and review. *Ann Indian Acad Neurol*, 2009, 12, 185–187.
216. Kidooka M, Okada T, Handa J. Agenesis of the internal carotid artery – report of a case combined with arachnoid cyst in a child. *No To Shinkei*, 1992, 44, 371–5.
217. Kidwell C, Saver J, Mattiello J et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2000, 47, 462– 469.
218. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19, 1484–90.
219. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19, 1491–8.
220. Kim BM, Suh SH, Park SI, Shin YS, Chung EC, Lee MH, Kim EJ, Koh JS, Kang HS, Roh HG, Won YS, Chung PW, Kim YB, Suh BC. Management and clinical outcome of acute basilar artery dissection. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(10), 1937-41.
221. Kim CH, Son YJ, Paek SH, Han MH, Kim JE, Chung YS, Kwon BJ, Oh CW, Han DH. Clinical analysis of vertebrobasilar dissection. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148, 395-404.
222. Kim DS, Kang SG, Yoo DS, Huh PW, Cho KS, Park CK. Ruptured right posterior inferior cerebellar artery aneurysm associated with hypoplasia of the right vertebral artery and both internal carotid arteries. *Br J Neurosurg*, 2009, 23, 551-553.
223. Kim YS, Garami Z, Mikulik R et al for the CLOTBUST Collaborators. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal

carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 2005, 36, 869–871.

224. Kimura K, Uchino M. The Intravascular mobile structure detected with duplex carotid ultrasound in patients with cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18, 1390-1.

225. Kliewer MA, Carroll BA. Ultrasound case of the day. Internal carotid artery web (atypical fibromuscular dysplasia). *Radiographics*, 1991, 11,504-505.

226. Kofoed SC, Grønholdt ML, Bismuth J, Wilhjelm JE, Sillesen H, Nordestgaard BG. Echolucent, rupture-prone carotid plaques associated with elevated triglyceride-rich lipoproteins, particularly in women. *J Vasc Surg*, 2002, 36.

227. Koivistoinen T, Virtanen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Juonala M, Moilanen L, Aatola H, Hyttinen J, Viikari JS, Raitakari OT, Kähönen M. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*, 2012, 220, 387-393.

228. Konzen JP, Levine SR, Garcia JH. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine. *Stroke*, 1995, 26, 1114-1118.

229. Krzanowski M. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery as a cause of transient cerebral ischemia episodes. *Pol Arch Med Wewn*, 1997, 98, 546-550.

230. Kwas H, Habibech S, Zendah I, Elmjendel I, Ghedira H. Pulmonary embolism and tuberculosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2013.

231. Kwon JH, Kwon SU, Lee JH, Choi CG, Suh DC, Kim JS. Factors affecting the angiographic recanalization and early clinical improvement in middle cerebral artery territory infarction after thrombolysis. *Arch Neurol*, 2004, 61, 1682–1686.

232. Labiche LA, Al Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke*, 2003, 34, 695–698.

233. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *J Neuroimaging*, 2003, 13, 28 –33.

234. Lammie GA, Wardlaw J, Allan P et al. What pathological components indicate carotid atheroma activity and can these be identified reliably using ultrasound. *Eur J Ultrasound*, 2000, 11, 77–86.
235. Lane TRA, Shalhoub J, Perera R et al. Diagnosis and surgical management of free-floating thrombus within the carotid artery. *Vasc Endovascular Surg*, 2010,1-8.
236. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg*, 1989, 9, 548–57.
237. Laurent S et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Europ. Heart J*, 2006, 27, 21, 2588-2605.
238. Lavaurs G, Bonnal J, Huguet JF, Sedar R. Cerebral ischemia of congenital origin of apropos of two cases of absence of a carotid artery. *Ann Radiol*, 1963, 6, 81–85.
239. Leadbetter WF, Burkland CE. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urology*,1938, 39, 611-626.
240. Leary MC, Finley A, Caplan LR. Cerebrovascular Complications of Fibromuscular Dysplasia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2004, 6(3), 237-248.
241. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, Lucas C, Leys D, Pruvo JP. Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke*, 1996, 27, 461-466.
242. Lee JH, Oh CW, Lee SH, Han DH. Aplasia of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145, 117–25.
243. Ley-Pozo JA, Ringelstein EB, Willmes K. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*, 1990, 28, 640-648.
244. Leys D, Bandu L, He´non H et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*, 2002, 59, 26–33.
245. Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis DA, Kostakis AG. The impact of the carotid plaque type on restenosis and future cardiovascular events: a 12-year prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24, 239–244.

246. Li JY, Zhao Y-S. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of carotid artery atherosclerosis in the elderly. *J Geriatr Cardiol*, 2010, 7, 157-160.
247. Lindegaard KF, Bakke S, Grolimund Pet al. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by noninvasive transcranial doppler ultrasound. *J Neurosurg*, 1985, 63, 890-898.
248. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, Caplan LR, Schlaug G. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2002, 33, 2066–2071.
249. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004, 109, 3158–3163.
250. Lovett JK, Rothwell PM. Site of carotid plaque ulceration in relation to direction of blood flow: an angiographic and pathological study. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16, 369–75.
251. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, Stoney RJ, Wylie EJ. Carotid plaque hemorrhage: its role in production of cerebral ischemia. *Arch Surg*, 1982, 117, 1479–88.
252. Luscher TF, Lie JT, Stanson AW et al. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc*, 1987, 62(10), 931-52.
253. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Angioplasty and Stent Placement in Intracranial Atherosclerotic Stenoses and Dissections. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23, 430-436.
254. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, Lakatta EG, Kuller LH. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens*, 2002, 15, 16-23.
255. Magyar M, Paragh G, Katona E et al. Serum Cholesterol Have a More Important Role than Triglycerides in Determining Intima-media thickness of the Common carotid artery in Subjects Younger than 55 Year of Age. *J Ultrasound Med*, 2004, 23, 1161-69.
256. Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, Coppo L, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N. The

ELIGIBLE study: ultrasound assessment in acute ischemic stroke within 3 hours. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24, 469–476.

257. Malferrari G, Zedde M, Marcello N. Role of Ultrasound Vascular Imaging in the Acute Phase of Stroke. *Vascular Disease Prevention*, 2008, 5, 4, 252-269.

258. Martinez-Sanchez P, Serena J, Alexandrov A, Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, Díez-Tejedor E. Update on Ultrasound Techniques for the Diagnosis of Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27, 1, 9–18.

259. Martinez-Sanchez P, Cazorla-García R, Medina-Báez J, Fuentes B, Morado M, Díez-Tejedor E. Transient floating thrombus of the internal carotid artery associated with the JAK2V617F mutation. *Journal of Neurology*, 2012, 259, 6, 1234-1235.

260. Masson C, Krespy Y, Masson M, Colombani JM. Magnetic resonance imaging in basilar artery dissection. *Stroke*, 1993, 24, 1264-66.

261. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso Study. *Circulation*, 2001, 103, 2171–5.

262. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke: A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke*, 2011, 42, 972-78.

263. Matsumoto M, Inoue K, Moriki A. Associations of brachial–ankle pulse wave velocity and carotid atherosclerotic lesions with silent cerebral lesions. *Hypertens Res*, 2007, 30, 767–773.

264. Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*, 2012, 43, 417–21.

265. Mettinger KL, Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke*, 1982, 13(1), 46-52.

266. Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain. II. Current concept of the disease. *Stroke*, 1982, 13(1), 53-58.

267. Milandre L, Martini P, Perot S, Mercier C. Pure motor hemiparesis in a case of vertebrobasilar arterial ectasia. *Neuroradiology*, 1993, 35(3), 196-8.

268. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, Galetta S, Hutchinson M, Johnson R, Kappos L et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*, 2008, 14(9), 1157-1174.
269. Miller NE, Thelle DS, Førde OH, Mjøs OD. The Tromsø Heart-Study: high-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet*, 1977, 1, 965–968.
270. Mizutani T. A fatal, chronically growing basilar artery: a new type of dissecting aneurysm. *J Neurosurg*, 1996, 84(6), 962-971.
271. Mizutani T. Natural course of intracranial arterial dissections. *J Neurosurg*, 2011, 114(4), 1037–1044.
272. Mohan B, Kashyap A, Whig J, Mahajan V. Pulmonary embolism in cases of pulmonary tuberculosis: a unique entity. *Indian J tuberc*, 2011, 58, 84-87.
273. Mokri B, Houser OW, Sandok BA, Piepgras DG. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology*, 1988, 38, 880-886.
274. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabin J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2004, 35, 151-156.
275. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator induced middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*, 2004, 35, 486-490.
276. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F, Alvarez-Sabín J, Ribo M, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. *Stroke*, 2006, 37, 1000–1004.
277. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2006, 37, 425–429.
278. Moon WJ, Porto L, Lanfermann H et al. Agenesis of internal carotid artery associated with congenital anterior hypopituitarism. *Neuroradiology*, 2002, 44, 138-42.

279. Mori K, Nakayama T, Cho K, Hirano A, Maeda M. Dissecting aneurysms limited to the basilar artery: Report of two cases and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1998, 7, 213-221.
280. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 1985, 16, 282–284.
281. Naein RM, De J, Satow T, Benndorf G. Unilateral Agenesis of Internal Carotid Artery with Ophthalmic Artery Arising from Posterior Communicating Artery. *Neuroradiology*, 2005.
282. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*, 2003, 108, 1664–72.
283. Nakahara T, Satoh H, Mizoue T et al. Dissecting aneurysm of basilar artery presenting with recurrent subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*, 1999, 22, 155–58.
284. Nakatsuka M, Mizuno S. Three-dimensional computed tomographic angiography in four patients with dissecting aneurysms of the vertebrobasilar system. *Acta Neurochirurgica*, 2000, 142(9), 995-1001.
285. Nardone R, Venturi A, Ausserer H et al. Transient ischaemic attacks in two cases of internal carotid artery hypoplasia. *Neurological Sciences*, 2005, 26, 282-284.
286. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, 26, 115–29.
287. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G, Kaps M for the TCCS Consensus Group* Consensus Recommendations for Transcranial Color-Coded Duplex Sonography for the Assessment of Intracranial Arteries in Clinical Trials on Acute Stroke. *Stroke*, 2009, 40, 3238-3244.
288. Ng LKY, Nimmannitya J. Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke*, 1970, 1, 158-163.
289. Nicoletti G, Sanguigni S, Bruno F, Tardi S, Malferrari G. Hypoplasia of the internal carotid artery: collateral circulation and ultrasonographic findings. A case report. *J Ultrasound*, 2009, 12, 41–44.

290. Nishi K, Itabe H, Uno M et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22, 1649–54.
291. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *N Engl J Med*, 1991, 325, 445-453.
292. Ochi N, Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Miki T et al. Silent cerebral microbleeds associated with arterial stiffness in an apparently healthy subject. *Hypertens Res*, 2009, 32, 255–260.
293. O'Farrell CM, FitzGerald DE. Prognostic value of carotid ultrasound lesion morphology in retinal ischaemia: result of a long term follow up. *Br J Ophthalmol*, 1993, 77, 781–4.
294. Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Transcranial color-coded real-time sonographic criteria for occlusion of the middle cerebral artery in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25, 1680–1684.
295. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, Johnson JM. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five year follow-up study. *Am J Surg*, 1987, 154, 659–662.
296. Ois A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, Roquer J. Early arterial study in the prediction of mortality after acute ischemic stroke. *Stroke*, 2007, 38, 2085-2089.
297. Okabe S, Oda N, Ishii M. Agenesis of left internal carotid artery associated with megadolichobasilar anomaly and olivopontocerebellar atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*, 1989, 29, 1395–400.
298. O'Leary D, Josef F, Polak J et al. Carotid artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, 340, 14-22.
299. Olin JW. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. *Cleve Clin J Med*, 2007, 74(4), 273-274.
300. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *Journal of Vascular Surger*, 2011, 53, 3, 826-836.e1.
301. Olofsson PS, Söderström LÅ, Wågsäter D, Sheikine Y, Ocaya P, Lang F, Rabu C, Chen L, Rudling M, Aukrust P, Hedin U, Paulsson-Berne G, Sirsjö A,

Hansson GK. CD137 is expressed in human atherosclerosis and promotes development of plaque inflammation in hypercholesterolemic mice. *Circulation*, 2008, 117, 1292-1301.

302. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Bots M L. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults. *European Journal of Clinical Investigation*, 2003, 33, 949-954.

303. Osborn AG, Anderson RE. Angiographic spectrum of cervical and intracranial fibromuscular dysplasia. *Stroke*, 1977, 8, 617-626.

304. O'Shaughnessy BA, Getch CC, Bendok BR, Batjer HH. Late morphological progression of a dissecting basilar artery aneurysm after staged bilateral vertebral artery occlusion: case report. *Surg Neurol*, 2005, 63, 236-243.

305. Östling G, Bo Hedblad, Göran Berglund, Isabel Goncalves. Increased Echolucency of Carotid Plaques in Patients With Type 2 Diabetes. *Stroke*, 2007, 38, 2074-2078.

306. Owada Y, Sakuta Y. Bilateral carotid artery agenesis with corpus callosum hypogenesis – a case report. *No To Shinkei*, 1995, 47, 589–94.

307. Ozdoba C, Sturzenegger M, Schroth G. Internal carotid artery dissection. MR imaging features and clinical-radiologic correlation. *Radiology*, 1996, 199, 191–198.

308. Pade O, Eggers J, Schreiber SJ, Valdueza J. Complete basilar artery assessment by transcranial color-coded duplex sonography using the combined transforaminal and transtemporal approach. *Ultraschall in Med*, 2011, 32(S 02), E63-E68.

309. Parodi J, Rubin B, Azizzadeh A et al. Endovascular treatment of an internal carotid artery thrombus using reversal of flow: A case report. *Journal of Vascular Surgery*, 2005, 41, 1, 146-150.

310. Pelz DM, Buchan A, Fox AJ, Barnett HJM, Vinuela F. Intraluminal thrombus of the internal carotid arteries; angiographic demonstration of resolution with anticoagulant therapy alone. *Radiology*, 1986, 160, 369-373.

311. Persson J, Formgren L, Jsræisson B et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14, 261-264.

312. Pessin MS, Abbott BP, Prager RJ, Batson RA, Scott RM. Clinical and angiographic features of carotid circulation thrombus. *Neurology*, 1986, 36, 518-523.
313. Pezzini A, Caso V, Zanferrari C et al. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 95-97.
314. Pham MH, Rahme RJ, Arnaout O et al. Endovascular Stenting of Extracranial Carotid and Vertebral Artery Dissections: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery*, 2011, 68, 856-866.
315. Pinto AN, Ferro JM, Canhao P, Campos J. How often is a perimesencephalic subarachnoid haemorrhage CT pattern caused by ruptured aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*, 1993, 124, 79-81.
316. Poels MMF, Zaccari K, Verwoert GC, Vernooij MW, van der Lugt AHA, Wittman JCM, Breteler MMB, Mattace-Raso FUS, Ikram MA. Arterial Stiffness and Cerebral Small Vessel Disease. The Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2012, 43, 2637-2642.
317. Poiak J, O'Leary D, Kronmal R et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology*, 1993, 188, 363-370.
318. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C. Hypoechoic plaque at us of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular health study. Radiology*, 1998, 208, 649-654.
319. Pozzati E, Andreoli A, Padovani R, Nuzzo G. Dissecting aneurysms of the basilar artery. *Neurosurgery*, 1995, 36, 254-258.
320. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, Touboul PJ. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*, 1992, 23, 1705-1711.
321. Provenzale JM. Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: imaging features. *AJR Am J Roentgenol*, 1995, 165, 1099-1104.
322. Quint DJ, Silbergleit R, Young WC. Absence of the carotid canals at skull base CT. *Radiology*, 1992, 182, 477-81.
323. Raj M, Agrawal A: Inferior vena cava thrombosis complicating tuberculosis. *NZMJ*, 2006, 119, 1-3.

324. Reilly LM, Lusby RJ, Hugues L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography: clinical and therapeutic implications. *Am J Surg*, 1997, 113, 1352–8.
325. Renard D, Heroum C. Carotid thrombus formation and extension during anticoagulation: a case report of large vessel disease and hypercoagulable state in systemic sclerosis. *Acta Neurol Belg*, 2007, 107, 55–57.
326. Ries S, Schminke U, Daffertshofer M, Schindlmayr C, Hennerici M. High Intensity Transient Signals and Carotid Artery Disease. *Cerebrovasc Dis*, 1995, 5, 124–127.
327. Reiter M, Effenberger I, Sabeti S, Mlekusch W, Schlager O, Dick P, Puchner S, Amighi J, Bucek RA, Minar E, Schillinger M. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. *Radiology*, 2008, 248(3), 1050-5.
328. Rinaldi I, Harris WO, Kopp JE, Legier J. Intracranial Fibromuscular Dysplasia: Report of Two Cases, One with Autopsy Verification. *Stroke*, 1976, 7, 511-516.
329. Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A. Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology*, 1992, 42, 289–298.
330. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 1998, 29, 725–729.
331. Rinkel GJ, Wijndicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991, 12, 829–34.
332. Ro A, Kageyama N, Abe N, Takatsu A, Fukunaga T. Intracranial vertebral artery dissection resulting in fatal subarachnoid hemorrhage: clinical and histopathological investigations from a medicolegal perspective. *J Neurosurg*, 2009, 110(5), 948–954.
333. Robson SC, White NW, Aronson I, Woollgar R, Goodman H, Jacobs P. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol*, 1996, 93, 943-9.

334. Rodallec M, Marteau V, Gerber S, Desmottes L, Zins M. Craniocervical Arterial Dissection: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis. *RadioGraphics*, 2008, 28, 1711-1728.
335. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol*, 1984, 41, 26–9.
336. Rosfors S, Hallerslam S, Jensen-Urstad K et al. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*, 1998, 29, 1378-82.
337. Ross GJ, Ferraro F, De Riggi L, Scotti LN. Spontaneous healing of basilar artery dissection: MR findings. *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18, 292-294.
338. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*, 2000, 355, 19–24.
339. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2005, 366(9479), 29-36.
340. Rozie S, de Weert TT, de Monyé C, Homburg PJ, Tanghe HLJ, Dippel DWJ, van der Lugt A. Atherosclerotic plaque volume and composition in symptomatic carotid arteries assessed with multidetector CT angiography; relationship with severity of stenosis and cardiovascular risk factors. *Eur Radiol*, 2009, 19, 2294-2301.
341. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos Ret al. Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion. An Independent Predictor of Poor Outcome After Systemic Thrombolysis. *Stroke*, 2006, 37, 2301-2305.
342. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, 105, 2708-11.
343. Rudolf J, Neveling M, et al. Stroke following internal carotid artery occlusion – a contra-indication for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol*, 1999, 6, 51–55.
344. Ruecker M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Gotwald T, Chemelli A, Zangerle A, Prantl B, Matosević B, Schmidauer C, Schmutzhard E, Willeit J, Kiechl S. Basilar artery dissection: series of 12 consecutive cases and review of the literature. *Cerebrovascular diseases*, 2010, 30.

345. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R and Mallarini G. CT and Ultrasound in the Study of Ulcerated Carotid Plaque Compared with Surgical Results: Potentialities and Advantages of Multidetector Row CT Angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 2007, 28, 716-723.
346. Sachdev N, Laowattana S, Bonds LB, Thaver GH, Houston TX. Congenital carotid hypoplasia in ischemic stroke. *Neurology*, 2008, 70, 2086.
347. Sallustio F, Legge S, Koch G, Stanzione P. Intracranial Dissection and Extracranial Hypoplasia of the Internal Carotid Artery. *J Ultrasound Med*, 2008, 27, 795–798.
348. Salonen R, Salonen J. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonographic study. *Atherosclerosis*, 1990, 81, 33-40.
349. Salonen R, Salonen J. Determinants of carotid intima media thickness: a population based ultrasonographic study in Eastern Finnish men. *J Int Med*, 1991, 229, 225-31.
350. Salonen R, Salonen J. IMT in a population study: KIHU. Boccalon H (ed) *Vascular Medicine*, 1993.
351. Salonen R, Salonen J. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 1993, 87, 1156-1165.
352. Sanelli PC, Tong S, Gonzalez RG, Eskey CJ. Normal variation of vertebral artery on CT angiography and its implications for diagnosis of acquired pathology. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, 26, 462-470.
353. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Garami Z, Calleja S, Molina CA, Orouk PO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV, CLOTBUST Investigators: Site of arterial occlusion identified by Transcranial Doppler predicts the response to intravenous Thrombolysis. *Stroke*, 2007, 38, 948-954.
354. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov AV. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multicenter study. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27, 5-12.
355. Schievink WI, Bjornsson J. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery: a clinicopathological study. *Clin Neuropathol*, 1996, 15(1), 2-6.

356. Schievink WI, Meyer FB, Parisi JE, Wijdicks EF. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Neurosurgery*, 1998, 43(2), 229-233.
357. Schievink WI. Spontaneous cervical artery dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*, 2001, 344, 898–906.
358. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, Timmel E, Kicking B, Minar C, Pones M, Lalouschek W, Rumpold H, Maurer G, Wagner O, Minar E. Inflammation and Carotid Artery–Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation*, 2005, 111, 2203–2209.
359. Schlachetzki F, Hoelscher T, Lange M, Kasprzak P. Ultrasound finding of a mobile atheroma in the common carotid artery. *Circulation*, 2000, 102, e105.
360. Schmidt-Trucksass A, Grathwohl D, Schmid et al. Structural, functional and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19, 1091-1097.
361. Seibert CE, Swanson WB. Lysis of thrombus in internal carotid artery in the neck. *Acta Radiol Suppl (Stockh)*, 1975, 347, 271-275.
362. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, Sztajzel RF. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke*, 2006, 37, 1805–1809.
363. Seo Y, Watanabe S, Ishizu T, Moriyama N, Takeyasu N, Maeda H, Ishimitsu T, Aonuma K, Yamaguchi I. Echolucent carotid plaques as a feature in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*, 2006, 70, 1629–1634.
364. Sfaihi L, Boukedi A, Aloulou H, Kammoun T, Mnif Z, Hachicha M. Hypoplasia of the internal carotid artery: a rare cause of cerebral ischemic stroke in children. *Arch Pediatr*, 2010, 17, 1657-60.
365. Shen L, Wub W, You B, Gao H, Wang C, Liu Y. Relationship between Pulse Wave Velocity and Carotid Atherosclerosis in Geriatric People. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32, 1, 16–20.
366. Shidara Kyoko, Wakakura Masato, Kawaguchi Shoichiro. Optic Neuropathy Mimicking Normal Tension Glaucoma Associated with Internal Carotid Artery Hypoplasia. *Neuro-Ophthalmology*, 2009, 33, 1-2, 68-72 (5).

367. Siddiqui AA, Sobani ZA. Bilateral hypoplasia of the internal carotid artery, presenting as a subarachnoid hemorrhage secondary to intracranial aneurysmal formation: a case report. *J Med Case Reports*, 2012, 6, 45.
368. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Wikstrand J, Schmidt C, Hulthe J. Circulating oxidized LDL is associated with the occurrence of echolucent plaques in the carotid artery in 61-year-old men. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2008, 68, 4, 292-297.
369. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Wikstrand J, Schmidt C, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein is associated with echolucent plaques in the femoral artery independently of hs-CRP in 61-year-old men. *Atherosclerosis*, 2007, 190, 187–193.
370. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Preclinical atherosclerosis and inflammation in 61-year-old men with newly diagnosed diabetes and established diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 880–884.
371. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ et al. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke*, 1984, 15, 492–496.
372. Sirico G, Brevetti G, Lanero S, Laurenzano E, Luciano R, Chiariello M. Echolucent femoral plaques entail higher risk of echolucent carotid plaques and a more severe inflammatory profile in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 2009, 49, 2, 346-351.
373. Sitzer M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer H-W, Jäncke L, Steinmetz H. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 1995, 26, 1231-1233.
374. Skjelland M, Russell D, Halvorsen B. Plasma levels of granzyme B are increased in patients with lipid-rich carotid plaques as determined by echogenicity. *Atherosclerosis*, 2007, 195, e142-e146.
375. Slankamenac P, Jesic A, Zivanovic Z, Gebauer-Bukurov K, Bozic K. Agenesis of Internal Carotid Artery With Unusual Fetal Collateral Circulation. *Arch Neurol*, 2010, 67(10), 1280-1281.
376. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*, 2002, 33, 2916–22.

377. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke*, 2004, 35, 649–653.
378. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2006, 2, 611-619.
379. Staneva M, Karamfiloff K, Dimitrov N, Tschirkov A. Assessment of intima-media thickness of the extracranial carotid arteries in patients with suspected coronary artery disease. *Comptes rendus del' Academie bulgare des Sciences*, 2005, 58(8), 993-996.
380. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15, 1512–1531.
381. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*, 1988, 104, 652–60.
382. Stewart J, Gover J, Tridgell D, Frawley J. A mobile lesion in the carotid artery. *Aust NZJ Surg*, 1996, 66, 639-41.
383. Stolz E, Cioli F, Allendoerfer J, Gerriets T, Del Sette M, Kaps M. Can Early Neurosonology Predict Outcome in Acute Stroke? A Metaanalysis of Prognostic Clinical Effect Sizes Related to the Vascular Status. *Stroke*, 2008, 39, 3255-3261.
384. Stork JL, Kimura K, Levi CR, Chambers BR, Abbott AL, Donnan GA. Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke*, 2002, 33, 2014–2018.
385. Sturzenegger M. Ultrasound findings in spontaneous carotid artery dissection: the value of duplex sonography. *Arch Neurol*, 1991, 48, 1057-1063.
386. Suurkula M, Agewall S, Fagervberg B et al. Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk patients. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14, 1297-1304.
387. Switzer JA, Nichols FT. Disappearing intraluminal thrombus of the carotid artery in reactive thrombocytosis. *Neurology*, 2011, 76, e78.
388. Switzer J, Nichols F. Teaching NeuroImages: Disappearing intraluminal thrombus of the carotid artery in reactive thrombocytosis. *Neurology*, 2011, 76, 16, e78-e79.

389. Szendro G, Sabetai MM, Tegos TJ, Dhanjil S, Lennox AF, Nicolaides AN. Mobile carotid plaques: The natural history of two asymptomatic and non-operated cases. *J Vasc Surg*, 1999, 30, 357–62.
390. Taşar M, Yetişer S, Taşar A, Uğurel S, Gönül E, Sağlam M. Congenital absence or hypoplasia of the carotid artery: Radioclinical issues. *American Journal of Otolaryngology*, 2004, 25, 339–349.
391. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis: a review. *Stroke*, 1988, 19, 423–430.
392. Terai M, Ohishi M, Ito N, Takagi T, Tatara Y, Kaibe M et al. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) study. *Hypertens Res*, 2008, 31(6), 1135-1145.
393. Teruyuki H, Keisuke I, Hajime I et al, Takahisa M, Makoto U, Masaki W. Distal migration of a floating carotid thrombus in a patient using oral contraceptives: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2009, 3, 83-89.
394. Thomalla G, Kruetzelmann A, Siemonsen S et al. Clinical and Tissue Response to Intravenous Thrombolysis in Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion. An MRI Study. *Stroke*, 2008, 39, 1616-1618.
395. Thomas ZH, Wynn WL, Yannie L, Wong SKS. Spontaneous basilar artery dissection. *Hong Kong Med J*, 2007, 13, 144-6.
396. Tomonori T, Sawada K, Hayashi Sh, Node Y, Teramoto A. Carotid atherosclerosis and arterial peripheral pulse wave velocity in cerebral thrombosis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2006, 13, 45–49.
397. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, Sacchetti ML, Salerno A, Argentino C, Solaro M, Fieschi C. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients: a serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 1998, 29, 1144–1148.
398. Touboul PJ, Mas JL, Bousser MG, Laplane D. Duplex scanning in extracranial vertebral artery dissection. *Stroke*, 1987, 18, 116–121.
399. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S. Mannheim carotid intima media thickness consensus 2004-6. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23, 75-80.
400. Touboul R-T. Clinical impact of intima media measurement. *Eur J Ultrasound*, 2002, 16, 105-113.

401. Trouillas P, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis with Intravenous rtPA in a Series of 100 Cases of Acute Carotid Territory Stroke. Determination of Etiological, Topographic, and Radiological Outcome Factors. *Stroke*, 1998, 29, 2529-2540.
402. Tsai FY, Matovich V, Hieshima G et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the carotid artery. *AJNR AmJ Neuroradiol*, 1986, 7, 349–358.
403. Tsai MJ, Lin WC, Kuo CH, Chou HF, Yang RC. Acute midbrain infarction in a child with intracranial carotid artery hypoplasia and aberrant cerebral vasculature: a case report. *J Child Neurol*, 2007, 22, 465-70.
404. Turken O, Kunter E, Sezer M, Solmazgul E, Cerrahoglu K, Bozkanat E et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 10, 927-932.
405. Turnbull. Agenesis of the internal carotid artery. *Neurology*, 1962, 12, 588–590.
406. Turu M, Krupinski J, Catena E, Rosell A, Montaner J, Rubio F, Alvarez-Sabin J, Cairols M, Badimon JJ. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound. *Atherosclerosis*, 2006, 187, 161–169.
407. Urbano LA, Perren F, Rossetti AO, Von Segesser L, Bogousslavsky J, Devuyst G. Thrombus in the Internal Carotid Artery Complicating an “Unstable” Atheromatous Plaque. *Circulation*, 2003, 107, e19-e20.
408. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E et al. Early decompressive surgery in malignant middle cerebral artery infarction: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 2007, 6, 215–22.
409. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*, 2007, 38, 2506–17.
410. Valaikiene J, Schuierer G, Ziemus B, Dietrich J, Bogdahn U, Schlachetzki F. Transcranial Color-Coded Duplex Sonography for Detection of Distal Internal Carotid Artery Stenosis. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29, 347-353.
411. Vallabhajosula S, Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. *J Nucl Med*, 1997, 38, 1788-96.

412. Van Calenbergh F, Plets C, Goffin J, Velghe L. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: prevalence of perimesencephalic hemorrhage in a consecutive series. *Surg Neurol*, 1993, 39, 320–3.
413. Van Damme H, Sakalihan N, Limet R. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. Personal experience with 13 cases and literature review. *Acta Chir Belg*, 1999, 99(4), 163-168.
414. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2001, 32, 454–460.
415. Vicenzini E, Ricciardi M, Sirimarco G et al. Extracranial and Intracranial Sonographic Findings in Vertebral Artery Diseases. *J Ultrasound Med*, 2010, 29, 1811-1824.
416. Vink A, Schoneveld AH, Richard W, de Kleijn DP, Falk E, Borst C et al. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors? *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38, 718–723.
417. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study (SITS-MOST). *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study Investigators. Stroke*, 2008, 39, 3316-3322.
418. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 2001, 32, 1318–22.
419. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized lowdensity lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med*, 2004, 256, 413–20.
420. Wei Z, Bush, Ruth L; Lin, Peter H; Hodge, Megan D; Felkai, Deborah D; McCollum, Charles H; Noon, George; Lumsden, Alan B. Fibromuscular Dysplasia of the Carotid Artery: Diagnosis with Duplex Ultrasonography. *Journal for Vascular Ultrasound*, 2005, 29, 1,9-13.

421. Welch EL, Lemkin JA, Geary JE, Gruntzig. Balloon dilation for fibromuscular dysplasia of the internal carotid arteries. *N Y State J Med*, 1985, 85, 115–117.
422. Wenzel FJ. Thrombocytosis in iron-deficiency anemia. *J Lab Clin Med*, 1965, 66, 107-114.
423. Weon Y, Chung J-I, Kim H-J, Byun H. Agenesis of Bilateral Internal Carotid Arteries and Posterior Fossa Abnormality in a Patient with Facial Capillary Hemangioma: Presumed Incomplete Phenotypic Expression of PHACE Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35-39, 26.
424. White NW. Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet*, 1989, 2, 434-345.
425. Widder B, Paulat K, Hachspacher J. Morphological characterization of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16, 349–54.
426. Wijdicks EF, Diringer MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73, 829-836.
427. Wilms GE, Smits J, Baert AL, De Wolf L. Percutaneous transluminal angioplasty in fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery: one year clinical and morphological follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1985, 8, 20–23.
428. With Noto AT, Bogeberg Mathiesen E, Amiral J, Vissac AM, Hansen JB. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques. *Thromb Haemost*, 2006, 96, 53–59.
429. Woimant F, Spelle L. Spontaneous basilar artery dissection: contribution of magnetic resonance imaging to diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58, 540.
430. Wojak JC, Dunlap DC, Hargrave KR, De Alvare LA, Culbertson HS, Connors JJ III. Intracranial angioplasty and stenting: long-term results from a single center. *Am J Neuroradiol*, 2006, 7, 1882-1892.
431. Yamashiro K, Watanabe T, Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mizuno Y, Urabe T. Clustering of risk factors increases the incidence of echolucent carotid plaque in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22, 432-8.
432. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Higher levels of

interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*, 2004, 35, 677–681.

433. Yarnell P, Earnest M, Kelly G, Sanders B. Disappearing carotid defects. *Stroke*, 1978, 9, 258–262.

434. Yeo LLL, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Chan BPL, Liang S, Venketasubramanian N, Rathakrishnan R, Ahmad A, Ng KWP, Loh PK, Ong JJY, Wakerley BR, Chong VF, Bathla G, Sharma VK. Timing of Recanalization after Intravenous Thrombolysis and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*, 2013, 70(3), 353-358.

435. Yim SJ, Ryu JH, Baik JS, Kim JY, Park JH, Han SW. Common Carotid Artery Agenesis: Duplex Ultrasonographic Findings. *J Clin Neurol*, 2009, 5, 149-150.

436. Yoshimoto Y, Wakai S. Unruptured intracranial vertebral artery dissection: clinical course and serial radiographic imagings. *Stroke*, 1997, 28(2), 370–374.

437. Yoshimoto Y, Hoya K, Tanaka Y, Uchida T. Basilar artery dissection. *J Neurosurg*, 2005, 102, 476-481.

438. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A: F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med*, 2001, 26, 314-9.

439. Zanette E, Roberti C, Mancini G et al. Spontaneous Middle Cerebral Artery Reperfusion in Ischemic Stroke. A Follow-up Study with Transcranial Doppler. *Stroke*, 1995, 26, 430-433.

440. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients. Predictors and prognostic implications. *Neurology*, 2007, 68, 39-44.

441. Zangerle AS, Kiechl M, Spiegel F, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald T, Felber S, Poewe W, Willeit J. Recanalization after thrombolysis in stroke patients Predictors and prognostic implications. *Neurology*, 2008, 68, 39-44.

442. Zannette CM, Fieschi C, Bozzao L et al. Comparison of cerebral angiography and TCD sonography in acute stroke. *Stroke*, 1989, 20, 899-903.

443. Zhao L, Barlind K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, Teoh HL, Triantafyllou N, Chan BPL, Sharma A, Voumvourakis K, Stamboulis E, Saqqur M, Harrigan MR, Albright KC, Alexandrov AV. Velocity Criteria for Intracranial

Stenosis Revisited: An International Multicenter Study of Transcranial Doppler and Digital Subtraction Angiography *Stroke*, 2011, 42, 3429-3434.

444. Zülch KJ. *The cerebral infarct: Pathology, pathogenesis, and computed tomography*. Berlin-Heidelberg New York, Tokyo, Springer-Verlag, 1985.

445. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul P-J. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2000, 20, 1622.

446. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetière P, Benetos A. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens*, 2002, 20, 85-93.