

Aterosklerose og hjerneinfarkt

Sammendrag

Bakgrunn. Om lag halvparten av alle hjerneinfarkter skyldes trolig arterie-til-arterie-embolisme fra aterosklerotiske plakk i aorta, precerebrale eller intrakraniale arterier. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å beskrive utviklingen av det aterosklerotiske plakk samt å diskutere diagnostiske og behandlingsmessige konsekvenser av ny patofysiologisk kunnskap om aterosklerose i relasjon til hjerneinfarkt.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på egen klinisk erfaring og på en gjennomgang av nyere oversiktsartikler om aterosklerose funnet ved søk i Medline. Vi har spesielt vektlagt artikler om intima-media-tykkelse og bruk av ultralyd i diagnostikk av cerebrovaskulær sykdom.

Resultater. Ustabile plakk har en tynn og vulnerabel kappe, inflammasjons-celler, høyt fettinnhold og ofte blødning. Kalknedslag og fastere organisert bindevev virker stabiliserende på plakk. Utviklingen av aterosklerose og selve plakkets biologiske egenskaper kan forklares ut fra kjente vaskulære risikofaktorer samt genetiske forhold. Ultralydundersøkelse av arcus aorta og precerebrale kar kan kartlegge graden av aterosklerose og gi informasjon om risikoen for fremtidig cerebrovaskulær sykdom.

Fortolkning. Ny patofysiologisk kunnskap om aterosklerose gir økte muligheter til å vurdere den enkelte pasients fremtidige risiko for hjerneinfarkt. Dette danner grunnlag for en bedre og mer individualisert profylaktisk behandling av iskemisk hjernesykdom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Arve Dahl

arve.dahl@rikshospitalet.no

Christian Lund

David Russell

Cerebrovaskulær seksjon

Nevrologisk avdeling

Nevroklinikken

Rikshospitalet–Radiumhospitalet

0027 Oslo

Hjerneinfarkter utgjør rundt 85 % av alle hjerneslag. Tradisjonelt har man delt hjerneinfarktene i fire etiologiske grupper. Om lag 25 % er lakunære hjerneinfarkter på bakgrunn av okklusjon av små penetrerende arterier. Kardioembolisme står for rundt 20–25 %, og 25–40 % skyldes trolig aterosklerose i store arterier. I tillegg kommer en ikke ubetydelig gruppe med mer sjeldne årsaker (1). I den kliniske hverdagen kan man imidlertid ofte ikke finne noen sikker årsak til det aktuelle hjerneinfarkt. I publiserte pasientmaterialer og registre angis 30–50 % av hjerneinfarktene uten sikker etiologi. Og hvis vi benytter dagens diagnostiske kriterier, vil bare rundt 20–30 % av hjerneinfarktene kunne knyttes direkte til aterosklerose i store arterier (2, 3). Dette misforholdet indikerer at også andre faktorer enn bare graden av stenoserende aterosklerose må forklare hvorfor personer med kun lett eller moderat aterosklerose kan få hjerneinfarkt.

I denne artikkelen gir vi en oversikt over utviklingen av det aterosklerotiske plakk og diskuterer diagnostiske og behandlingsmessige konsekvenser av ny patofysiologisk kunnskap om aterosklerose.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på egen klinisk erfaring og på en gjennomgang av nyere oversiktsartikler om aterosklerose funnet ved søk i Medline. Vi har spesielt vektlagt artikler om intima-media-tykkelse og bruk av ultralyd i diagnostikk av cerebrovaskulær sykdom.

Patofysiologi ved aterosklerose

Arterieveggen deles anatomisk i lagene intima, media og adventitia (fig 1). Et enkelt lag med endotelceller kler karlumen. Under endotelet ligger et lag med løsere bindevev som sammen med endotellaget utgjør arteriens intima. Media er et lag med glatte muskelceller som regulerer tonus i arterien. Utenfor muskelcellene ligger fastere bindevev (adventitia).

Patofysiologien ved aterosklerose er komplisert og fortsatt ufullstendig forstått. I korte trekk oppstår endotel dysfunksjon enten etter mekanisk påvirkning som ved hypertensjon, ved biokjemisk påvirkning som ved blant annet diabetes mellitus og dyslipoproteinemi, ved kjemiske irriteranter som røyking, eller av vasoaktive aminer og sirkulerende immun-komplekser (4–7). Friksjonen eller skjærekraftene (shear stress) mellom blodstrømmen og arterieveggen er en viktig patofysiologisk faktor. Mekanisk påvirkning av endotelet endrer produksjonen av signalstoffer som sekundært kan øke penetrasjonen av lipider, føre til remodelering av arterieveggen, samt adhesjon og vandrings av betennelsesceller (monocytt og T-lymfocytter) gjennom endotelet (8, 9).

En rekke laboratoriestudier har vist at turbulent blodstrøm, som gir stor variasjon i de lokale skjærekraftene rundt delingssteder og i arteriekurver, fører til større produksjon av «uheldige» signalstoffer enn hva tilfellet er på rette strekninger der endotelcellene får egenskaper som motvirker utvikling av aterosklerose. Endotelets mitoseaktivitet er størst i områder med turbulent blodstrøm, noe som er blitt knyttet til økt permeabilitet av ulike makromolekyler, slik som LDL-molekylet (10). LDL kan oksideres ved passasjen gjennom endotelet og får nye biologiske egenskaper, slik som å stimulere endotelet til å binde monocytt. Sammen med oksiderte fosfolipider stimulerer oksidert LDL den inflammatoriske prosessen og migrasjonen av glatte muskelceller inn i den aterosklerotiske lesjonen (11). Den lokale betennelsesreaksjonen endrer fibrocytter og glatte muskelceller, og øker mengden av enzymer som metalloproteinaser som sammen med andre enzymer bryter ned bindevevet i arterieveggen.



Hovedbudskap

- Arterie-til-arterie-embolisme forklarer rundt halvparten av alle hjerneinfarkter
- Ustabile plakk gir opphav til arterie-til-arterie-embolier
- Ustabile plakk kan morfologisk karakteriseres med ultralyd
- Ultralyd er et hjelpemiddel for å vurdere den enkelte pasients fremtidige risiko for hjerneinfarkt

Under utviklingen av aterosklerose produserer endotelcellene en rekke signalsubstanser, blant annet angiotensin II (12, 13). Dette proteinet bidrar til produksjonen av frie radikaler, aktiverte monocytt og metalloproteinaser. I intima omdannes monocytene til fagocytter som blir til skumceller etter opptak av lipider. Graden av inflammasjon i det aterosklerotiske plakket varierer. Etter hvert dannes det en fibrøs kappe rundt plakket (fibrous cap). Denne beskytter plakkinholdet mot nærkontakt med blodet. Sentralt i plakket vil det i varierende grad være lipider, inflammasjonsceller, bindevev, nekrotiske områder og rester etter små blødninger fra vasa vasorum (14).

Når aterosklerosen utvikler seg, vil arterien ofte kompensatorisk utvides, blant annet ved at de glatte muskelcellene i arteriens medialag reorganiseres. Som regel forblir selve kardiameteren initialt uendret, men hos enkelte skjer det en restriktiv remodeling (fig 1). Opp mot 40% av arteriens tverrsnittsareal kan bestå av aterosklerose før selve karlumen blir mindre (15).

Det ustabile plakk

Begrepet «det ustabile plakk» er nyttig når man skal forstå hvorfor også «lavrisikopasienter» kan få hjerneinfarkt. Begrepet ble introdusert etter studier av koronare plakk hos pasienter som døde av akutt koronarsykdom (16). Histologiske undersøkelser har vist at graden av plakkinflammasjon gir et godt uttrykk for plakkets stabilitet. Det er vanlig å finne mye lipider og inflammasjonsceller i plakk som har gitt kliniske symptomer. Høy grad av inflammasjon aktiverer enzymer, slik som metalloproteinaser, som igjen kan bryte ned den beskyttende fibrøse



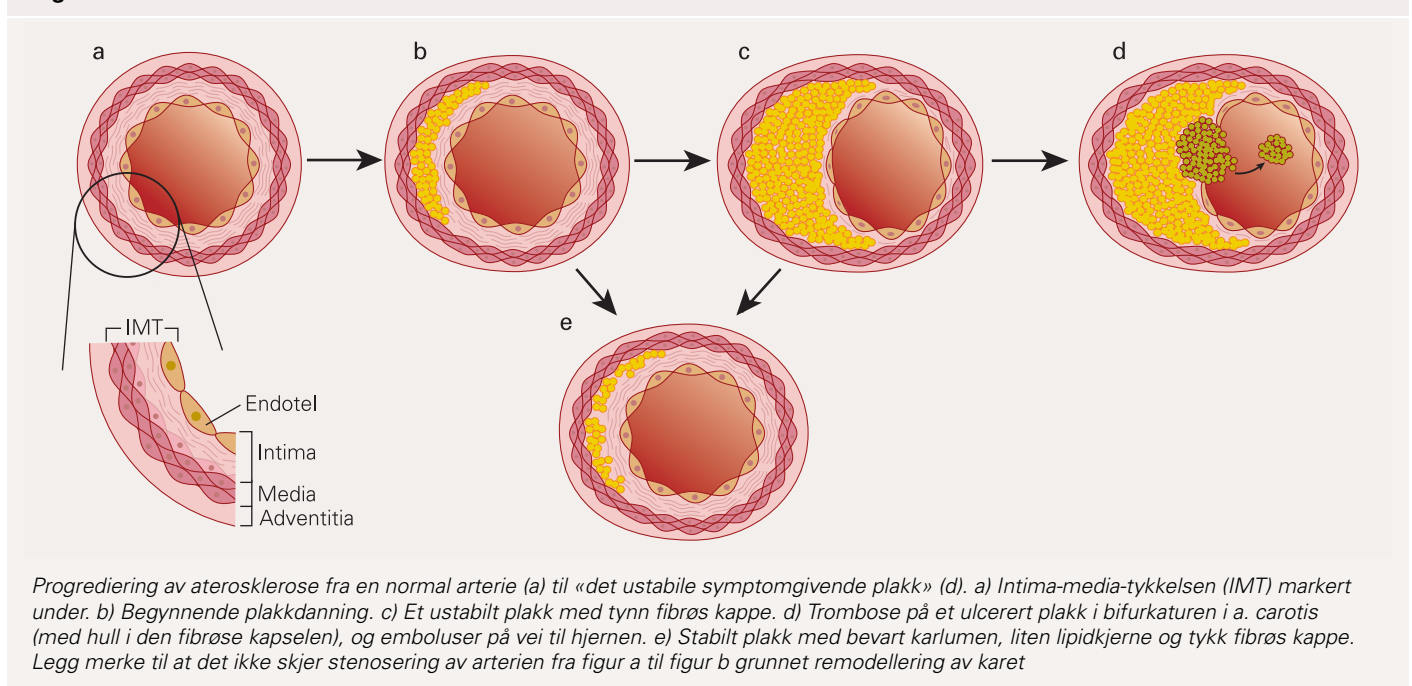
Fargedopplerultralyd av de precerebrale arterier. Illustrasjonsfoto Rikshospitalet–Radiumhospitalet

kappen. En tynn kappe sprekker lettere, og ofte skjer selve kapperupturen ved plakkets skulder der friksjonskreftene mellom blodet og plakket er størst. Når innholdet i plakket, som er sterkt trombogent, blir eksponert for blodet vil det kunne dannes tromber på plakkoverflaten. Slike tromber kan løsne og føres med blodstrømmen til hjernen som en eller flere emboluser (fig 1). Man tror også at et såkalt erodert plakk i en precerebral arterie, der kun endotelet er skadet, kan gi opphav til lokal trombose. En slik mekanisme er beskrevet ved trombose i koronar- kar. Stabile plakk har mer bindevev, mindre

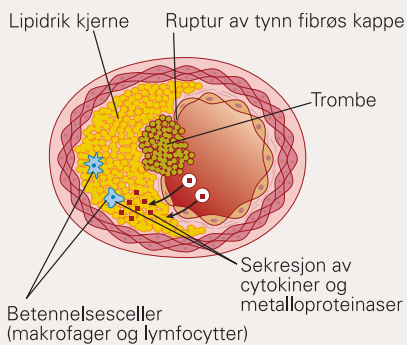
grad av inflammasjon, mindre innhold av lipider og en tykkere fibrøs kappe (14) (ramme 1 og 2, fig 2).

Det er også andre holdepunkter for at inflammasjon er assosiert med symptomgivende aterosklerose. Prospektive studier har vist at høyt leukocyt- og monocytall, forhøyet konsentrasjon av C-reaktivt protein, høye fibrinogennivåer, positiv serologisk prøve ved testing for *Helicobacter pylori* og *Chlamydia pneumoniae* samt den totale mengde med gjennomgåtte systemiske infeksjoner, er assosiert med utvikling av aterosklerose og cerebrovaskulære hendelser (17).

Figur 1



Figur 2



Viktige karakteristika ved det ustabile plakk

Ramme 1

Målbare markører ved vurdering av plakkstabilitet

- Erosjon på plakkoverflaten
- Ulcerasjon på plakkoverflaten
- Tromber på plakkoverflaten
- Blødning i plakket
- Forkalkninger i plakket
- Tykkelsen av den fibrøse kappen
- Ruptur av fibrøs kappe
- Volum av lipidkjernen i plakket
- Grad av inflammasjon i plakket
- Sirkulerende mikroemboluser donert fra plakket

Ramme 2

Biologiske faktorer assosiert med plakkstabilitet

- Systemiske faktorer
 - Leukocytter
 - Monocytter
 - C-reaktivt protein (CRP)
- Lokale faktorer
 - Metalloproteinaser
 - ICAM-1 (intercellulært adhesjonsmolekyl) og andre cytokiner
 - Vevsfaktorer
 - Genetiske faktorer av betydning for inflammasjon

Fisher og medarbeidere undersøkte plakk fra 240 pasienter med både symptomgivende og ikke-symptomgivende carotisstenoser, og fant en signifikant sammenheng mellom ulcerasjon og trombedanning på plakkene, og symptomer (18). Det var også hyppigere ulcerasjoner i plakk i kontralateral a. carotis ved en symptomgivende stenose sammen-

liknet med en asymptomatisk stenose. Dette funnet er i overensstemmelse med observasjonene til Rothwell og medarbeidere som ved gransking av angiogrammer fant hyppigere uregelmessig overflate på stenoser kontralateralt til symptomgivende carotisstenoser (19). De fant også at plakk med uregelmessig overflate ga høyere risiko for hjertedød. Disse studiene viser samlet sett at også andre forhold enn selve stenosegraden avgjør hvorvidt en carotisstenose blir symptomgivende.

Ultralydundørsøkelser

Aterosklerose starter oftest, og er vanligvis mest uttalt, der arterier deler seg. Antakelig skyldes dette fenomenet stor variasjon i lokale skjærekrefter. Dette gjelder særlig ved a. carotis communis' deling (carotis bifurkaturen), a. carotis communis' avgang fra aorta eller truncus brachiocephalicus, og ved aa. vertebrales' avgang fra aa. subclaviae. Det er også vanlig å finne arterosklerotiske lesjoner i a. carotis internas intrakraniale forløp, proksimalt i a. cerebri media, i a. basilaris samt i arcus aorta.

Ultralyd kan med høy grad av presisjon diagnostisere stenoser i de precerebrale halskar samt i de store intrakraniale arteriene på hjernens basis. Det er godt samsvar mellom funn ved ultralyd og angiografi, og ultralydundørsøkelse utelukker > 70 % stenosegrad med en sensitivitet på 98 % vurdert mot angiografi (20). Ultralyd er også velegnet til å vurdere det aterosklerotiske plakks morfologi. Fordi a. carotis ligger nær ultralydhodet, kan man bruke høyere ultralydbølgefrequens enn ved undersøkelser av hjertet og abdomen, hvilket gir betydelig bedre bildeoppløselighet. Intima-media-tykkelsen (IMT), som er avstanden fra karlumen til adventitia (fig 1 og 3) og som innbefatter intima og media, måles best i fjernveggen distalt i a. carotis communis men, tykkelsen kan også bedømmes i carotisbifurkaturen og proksimalt i a. carotis interna (21).

Måling av IMT er mye benyttet i epidemiologisk ateroskleroseforskning, som i den kjente norske Tromsøundersøkelsen. Høy IMT-verdi, samt stigende IMT-verdi over tid, er assosiert med de etablerte risikofaktorene for aterosklerose. Forhøyet IMT-verdi er også assosiert med utvikling av plakk, og med utbredelse av aterosklerose til andre karområder (21–23). IMT-målinger er blitt bruk som pseudoendepunkt ved intervensjonsstudier. IMT kan reduseres ved senking av LDL-kolesterol, ved bruk av statiner samt under blodtrykksbehandling (24, 25). Metoden kan dog ikke benyttes til å følge behandlingseffekten hos den enkelte pasient, til dette er forandringene over tid for små og variansen mellom enkeltmålinger for stor. Forhøyet IMT-verdi er assosiert med senere koronare og cerebrovaskulære hendelser, også etter korreksjon for tradisjonelle risikofaktorer (26). En vesentlig andel av variasjo-

nen i IMT fra person til person kan forklares genetisk (27). Nyere studier har vist at proinflammatoriske genvarianter sammen med røyking og diabetes mellitus også har en synergistisk effekt på økning i tykkelse (28). Vurdering av IMT i carotisarteriene synes å gi like god estimering av risikoen for senere aterosklerotiske komplikasjoner som bruk av alle de kjente risikofaktorer til sammen (29). Det er også kommet studier som postulerer at faren for fremtidige hendelser predikeres aller best når ultralydundørsøkelse av de precerebrale halskar kombineres med en risikoscåring etter Framinghamskalaen (30, 31).

Tilstedeværelse av plakk er uttrykk for mer avansert sykdom enn isolert høy IMT-verdi. Vi kan med ultralyd bestemme antallet og tykkelsen av plakk, samt graden av eventuell stenose. Ut fra spesielle skårings-systemer kan man også beregne en «total plakkskår» for den enkelte pasient. Denne skåren er signifikant assosiert med risiko for fremtidige hjerneinfarkter også etter korreksjon for andre risikofaktorer (26).

Lipidrike plakk har lav ultralydekkogenisitet, og det er vist at slike plakk representerer større klinisk risiko enn hva høyekko-gene (kalkholdige) plakk gjør (32) (fig 4). En tynn fibrøs kappe øker muligheten for plakkruptur, og ultralyd kan i mange tilfeller vise tykkelsen av den fibrøse kappen. Det er også vist at asymptomatiske embolier fra en carotisarterie, påvist med transkraniell ultralyd, predikerer senere cerebrovaskulære symptomer (33, 34).

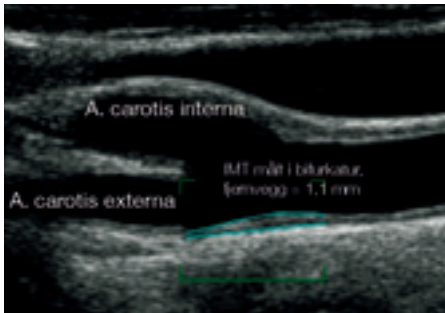
Andre diagnostiske metoder

CT- og MR-angiografi kan fremstille arteriestenoser, også i områder som er vanskelig å vurdere med ultralyd. Høyoppløselig MR kan gi utfyllende informasjon om plakkmorfologi (35). I en prospektiv nylig publisert MR-studie er det vist at store lipidrike plakk med nekrotisk kjerne, blødning og tynn fibrøs kappe, er assosiert med risiko for fremtidige cerebrovaskulære hendelser (36). Det eksperimenteres med små supermagnetiske jernpartikler som fagocytteres av monocytter og invaderer plakk med høy inflammatorisk aktivitet slik at disse plakkene bedre kan visualiseres med MR (5, 37).

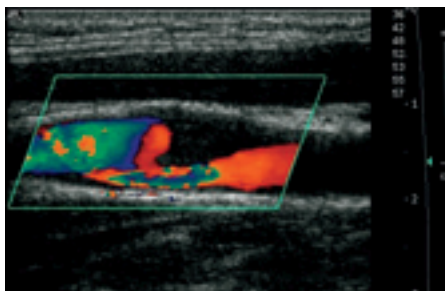
Klinisk vurdering av aterosklerose

Det er viktig å stille korrekt etiologisk diagnose ved akutt hjerneinfarkt. Arterietil-arterie-embolisme krever ofte en noe annen sekundærprofylaktisk behandling enn kardioembolisme eller småkarssykdom. Hjerneinfarktpasienter må alltid undersøkes med henblikk på aterosklerose og stenose i pre- og intrakraniale arterier. Man bør også vurdere om eventuelle plakk har biologiske karakteristika som medfører høy risiko for nye symptomer og vektlegge dette i den samlede vurderingen av pasienten.

Det er godt kjent at en carotisstenose > 70 % gir vesentlig økt risiko for residiv-



Figur 3 Lett forhøyet intima-media-tykkelse (IMT) (1,0 mm) hos en ellers frisk 50 år gammel kvinne. Foto Rikshospitalet–Radiumhospitalet



Figur 4 Ultralydbilde av et lavekkogent plakk i a. carotis interna. Emboller fra plakket har gitt flere TIA-anfall. Foto Rikshospitalet–Radiumhospitalet

slag, og også for vaskulære hendelser utenfor hjernen. Det er mindre kjent at aterosklerotiske plakk i aorta også er assosiert med hjerneinfarkt. Hos hjerneinfarktpasienter er prevalensen av aterosklerose i arcus aorta angitt til om lag 14–21 % (38). En postmortemundersøkelse påviste ulcererende plakk i aortabuen hos 26 % av de pasientene som hadde gjennomgått hjerneinfarkt, men kun hos 5 % som hadde andre nevrologiske lidelser. I en studie fant man plakk i aortabuen hos 61 % av dem med hjerneslag «uten kjent årsak», og hos 22 % med en sannsynlig forklaring til hjerneslaget, inkludert aterosklerose i karotidene (38). Amarencio og medarbeidere viste i en prospektiv studie at oddsratio ble 3,9 når aortaplakkene var 1,0–3,9 mm tykke, og hele 13,8 ved plakk > 4 mm sammenliknet med plakk < 1 mm (39). Andre prospektive studier har vist en årlig frekvens av hjerneinfarkt på rundt 10–12 % ved tilstedeværelse av større plakk i aortabuen (38). Aortaplakk representerer også en økt komplikasjonsrisiko ved hjertekateterisering og hjertekirurgi.

Diskusjon

Aterosklerose er ikke en passiv avleirings-sykdom, men en aktiv inflammatorisk prosess der graden av inflammasjon er av vesentlig betydning. I precerebrale kar kan det foreligge ustabile aterosklerotiske plakk som gir høy risiko for iskemisk hjernesykdom. Vi har nå diagnostiske metoder som kan identifisere ustabile plakk, hvilket gir muligheter til bedre primær- og sekundær-

profylaktisk behandling av den enkelte pasient.

I forebyggende øyemed er det alltid ønskelig best mulig å vurdere den enkelte pasients fremtidige risiko for cerebrovaskulær sykdom. Aterosklerose er asymptomatisk i en årrekke, og et hjerneinfarkt er ofte den første kliniske manifestasjonen. Skåringstabeller, slik som Framinghamskalaen der man anvender de etablerte risikofaktorene, brukes til slike vurderinger, og det foreligger også en modifisert utgave av Framinghamskalaen for spesifikk estimering av den cerebrovaskulær risiko. De etablerte risikofaktorene forklarer likevel bare halvdel av variansen i risikoen for iskemisk karsykdom. Det er et klart behov for enda sikrere estimater av fremtidig risiko for kardio- og cerebrovaskulære hendelser fordi mer enn halvdel av alle kardiovaskulære hendelser skjer blant de 75 % som har middels eller lav risiko etter Framinghamskalaen.

I profylaktisk øyemed kan det derfor være riktig å bruke ultralyd til å påvise forhøyet IMT-verdi og plakk i karotidene, og særlig ustabile plakk. Vi vil da kunne tilby en individuelt tilpasset behandling for å redusere risikoen for en vaskulær katastrofe. Det foreligger imidlertid ennå ikke prospektive studier som tilfredsstillende belyser slik bruk av ultralyd ved profylaktiske vurderinger.

Flere av medikamentene som i dag benyttes ved aterosklerose, påvirker inflammasjonsprosessen i plakkene. Statiner har vist å kunne redusere lipidinnholdet, inflammasjonsgraden samt aktiviteten til metalloproteinaser, altså effekter ut over å redusere nivået av LDL-kolesterol i blodet (40). Det er sett at hemming av angiotensin II-systemet gir mindre aktivitet av makrofager, T-lymfocytter og metalloproteinaser i symptomgivende carotidplakk (5). Det forsøkes også å påvirke relevante metalloproteinaser direkte for å hindre at plakkene blir ustabile, samt å påvirke de cytokiner som er involvert i den inflammatoriske prosessen (5).

Selv om aterosklerose kan knyttes til rundt halvdel av alle hjerneinfarkter, har de fleste slagrammede kun lett grad av aterosklerose og kun moderat forøkt «vaskulær risiko» i henhold til dagens kriterier. Hos et betydelig antall må andre faktorer enn bare utbredelse og grad av aterosklerose derfor være avgjørende for at et hjerneinfarkt blir utløst.

Ustabile plakk synes å være en viktig faktor i så henseende. Disse plakkene inneholder rikelig med lipidholdig materiale, høy grad av inflammasjon, og en tynn fibrøs kappe. Fortsatt mangler mange brikker i forståelsen av aterosklerosesykdommen, men ny kunnskap vil utvilsomt føre til en mer differensiert behandling med nye terapeutiske angrepspunkter, noe som igjen vil kunne redusere omfanget av iskemisk cerebrovaskulær sykdom.

Litteratur

- Adams HP, Bendixsen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German stroke data bank. Stroke 2001; 32: 2559–66.
- Harloff A, Handke M, Reinhard M et al. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 859–64.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868–74.
- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis. Novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006; 37: 1923–32.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685–95.
- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 937–54.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006; 86: 515–81.
- Li Y-SJ, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effect of shear stress on vascular endothelial cells. J Biomechanics 2005; 38: 1949–71.
- Tzima E. Role of small GTPases in endothelial cytoskeletal dynamics and the shear stress response. Circ Res 2006; 98: 176–85.
- Berliner JA, Watson AD. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. N Engl J Med 2005; 353: 9–12.
- Klein LW. Clinical implications and mechanisms of plaque rupture in the acute coronary syndromes. Am Heart Hosp J 2005; 3: 249–55.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. Hypertension 2001; 37: 1047–52.
- Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque. Current imaging methods and new perspectives. Stroke 2005; 36: 2764–72.
- Pasterkamp G, Galis ZS, deKleijn DPV. Expansive arterial remodeling: location, location, location. Thromb Vasc Biol 2004; 24: 650–7.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657–71.
- Corrado E, Rizzo M, Tantillo R et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions. A 5-years follow-up study. Stroke 2006; 37: 482–6.
- Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. Stroke 2005; 36: 253–7.
- Rothwell PM, Villagra R, Gibson R et al. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. Lancet 2000; 355: 19–24.
- Sabati S, Schillinger M, Mlekusch W et al. Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria. Radiology 2004; 232: 431–9.
- Riley WA. Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intimal-medial thickness measurements. Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 225–31.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 2006; 37: 87–92.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study. Circulation 1997; 96: 1432–7.
- Amarencio P, Labreuche J, Lavallée P et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2902–9.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). J Hypertens 2004; 22: 1309–16.

>>>

26. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke. The Rotterdam study. *Stroke* 2003; 34: 2367–73.
27. Hang Juo S-H, Lin H-F, Rundek T et al. Genetic and environmental contribution to carotid intima-media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan family study. *Stroke* 2004; 35: 2243–7.
28. Markus HS, Labrum R, Bevan S et al. Genetic and acquired inflammatory conditions are synergistically associated with early carotid atherosclerosis. *Stroke* 2006; 37: 2253–9.
29. del Sol AI, Moons KGM, Hollander M et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? *Stroke* 2001; 32: 1532–8.
30. Touboul J-P, Labreuche J, Vicaud E et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham Risk Score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005; 36: 1741–5.
31. Bernard S, Sérusclat A, Targe F et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1158–62.
32. Mathisen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromsø study. *Circulation* 2001; 103: 2171–5.
33. Russell D, Brucher R. Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke* 2002; 33: 1975–80.
34. Markus H, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005; 36: 971–5.
35. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaque. *Circulation* 2001; 104: 2051–6.
36. Takaya N, Yuan C, Baocheng C et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events. A prospective assessment with MRI – initial results. *Stroke* 2006; 37: 818–23.
37. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 2453–8.
38. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006; 114: 63–75.
39. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474–9.
40. Crisby M, Nordin-Fredrikson G, Shah PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell depth in human carotid plaques: Implications for plaque stabilizations. *Circulation* 2001; 103: 926–33.

Manuskriptet ble mottatt 22.9. 2006 og godkjent 9.1. 2007. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.