



Ultrasonograficzna ocena kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa i jego znaczenie jako czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Ultrasound evaluation of intima-media thickness-IMT as a risk factor for cerebrovascular diseases

MACIEJ WAWRZYŃCZYK, KRYSZYNA PIERZCHAŁA

Z Katedry i Kliniki Neurologii w Zabrzu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

STRESZCZENIE

Cel. Choroby krążenia mózgowego są nadal jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności i inwalidztwa chorych. Stale poszukuje się możliwości skuteczniejszego zapobiegania ich występowaniu oraz efektywnego leczenia.

Poglądy i wnioski. Jednym z czynników ryzyka zmian w naczyniach jest, oceniany ultrasonograficznie, kompleks błona wewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych (*intima-media thickness, IMT*). W pracy przedstawiono metody dokonywania pomiaru IMT i jego znaczenie dla oceny ryzyka występowania chorób układu krążenia mózgowego oraz skuteczności ich leczenia.

SUMMARY

Background. Cerebrovascular diseases are still a common cause of mortality and disability. New and more effective prevention and treatment methods are continually sought.

Review and conclusions. One of the risk factors is carotid intima-media thickness (IMT), measured using the Duplex ultrasound. This article reviews ultrasound techniques of IMT assessment as well as their role in the estimation of risk of cerebrovascular events and in the treatment outcome evaluation.

Słowa kluczowe: udar mózgu / Doppler / Duplex / tętnica szyjna / intima-media

Key words: cerebral stroke / Doppler / Duplex / carotid artery / intima-media

Choroby naczyniowe mózgu pozostają nadal jedną z głównych przyczyn śmierci i inwalidztwa chorych, mimo dokonanego w ostatnich kilkudziesięciu latach postępu w identyfikacji czynników ryzyka oraz wdrożenia metod pierwotnej i wtórnej profilaktyki. Również zaawansowanie schorzeń towarzyszących często uniemożliwia skuteczne postępowanie. Dalsza redukcja niekorzystnych wskaźników epidemiologicznych wymaga wczesnego wykrywania zagrożenia udarem [1, 2].

Negatywny wpływ takich wielu uznanych czynników ryzyka udaru, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia czy nikotynizm, dokonuje się poprzez działanie na ścianę naczyń tętniczych stymulując w nich procesy patologiczne. W zależności od średnicy naczynia mówimy o miażdżycy tętnic (*atheromatosis*, dotyczy dużych naczyń) lub stwardnieniu tętniczek (*arteriolosclerosis*, dotyczy małych tętnic o śr. <600 μm oraz tętniczek) [3]. Ocena zaawansowania zmian miażdżycowych umożliwia określenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru.

Obecnie dla oceny stanu naczyń wykorzystuje się ultrasonografię łączące obrazowanie dwuwymiarowe, tzw. B-mode, z analizą sygnału dopplerowskiego, zazwyczaj dodatkowo kodowanego kolorem. Technika ta, zwana *color Duplex*, umożliwia zarówno wizualizację ściany naczynia, jak również ocenę prędkości i rodzaju płynącej krwi. Dzięki porównywalnej do angiografii czułości, badanie ultrasonograficzne stało się wiarygodną, a równocześnie bezpieczną i stosunkowo łatwo dostępną metodą diagnostyczną [4, 5].

Przyjmuje się, iż przyczyną ok. 20% udarów niedokrwiennych mózgu są istotne hemodynamiczne zmiany w tt. szyjnych: wspólnej (*common carotid artery, CCA*) i wewnętrznej (*internal carotid artery, ICA*). W randomizowanych badaniach, których celem było opracowanie kryteriów leczenia operacyjnego zmian, wykazano istotną redukcję zachorowalności na udary u chorych leczonych operacyjnie, ze zwężeniem >70% [6, 7]. Jednak stwierdzenie tak dużych zmian świadczy o znacznym zaawansowaniu procesu miażdżycowego. Dla wdrożenia skutecznej prewencji konieczne jest wykrycie zmian już na ich wczesnym etapie. Wskaźnikiem takiej oceny może być ultrasonograficzny pomiar kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa (*intima-media thickness, IMT*), uważany za wiarygodny zarówno w prognozowaniu rozwoju zmian miejscowych w tt. szyjnych jak również dla ogólnego zaawansowania procesu miażdżycowego [8, 9].

Fizjologicznie, ściany dużych tętnic zbudowane są z trzech warstw: błony wewnętrznej, utworzonej z jednokomórkowej warstwy komórek śródbłonna, błony środkowej, zawierającej w różnych proporcjach włókna sprężyste oraz komórki mięśni gładkich, oraz łącznotkankowej przydanki. Rozwój procesu miażdżycowego dotyczy przede wszystkim błony wewnętrznej. Warunkiem koniecznym jest uszkodzenie komórek śródbłonna, co następuje w przebiegu nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, cukrzycy, prawdopodobnie również w przebiegu infekcji *chlamydia pneumoniae* i wirusem *herpes*. Umożliwia to przenikanie lipoprotein

o małej gęstości (*low density lipoprotein*, LDL), co aktywuje migrację makrofagów o dużej aktywności żernej i ich przemianę w tzw. komórki piankowate, doprowadzając do powstania nacieczeń lipidowych. Jednocześnie ekspozycja warstwy podśródbłonkowej aktywuje płytki krwi, które podlegają agregacji i uwalniają płytkowy czynnik wzrostu. Stymuluje on migrację miocytów błony środkowej, które dzięki powstawaniu włókien kolagenowych i sprężystych, tworzą włóknistą część blaszki. W dalszej kolejności włóknisto-lipidowa blaszka ulega postępującemu zwyrodnieniu, z wytworzeniem martwicy i owrzodzenia, stając się źródłem materiału zatorowego. Uwalniane zaś z zagregowanych retikulocytów czynniki prozakrzepowe zagrażają powstawaniem miejscowej skrzepliny.

Nieco inny jest mechanizm uszkodzenia małych tętnic i tętniczek, gdzie patologia dotyczy głównie błony środkowej. W szklawieniu (*hyalinisatio*), dochodzi do zatarcia struktury błony środkowej i przekształcenia jej w masę szklistą, w konsekwencji do zmniejszenia podatności naczynia i jego zwężenia. Głównym czynnikiem sprawczym wydaje się w tym przypadku nadciśnienie tętnicze. W zwłóknieniu (*fibrosis*) komórki błony środkowej są zastępowane przez włókna łącznotkankowe, co prowadzi do ścięnięcia warstwy mięśniowej i pogrubienia przydanki [3].

W badaniu ultrasonograficznym w ocenianym naczyniu również obserwujemy układ warstwowy – naprzemiennie ułożone pasma hiper-, hip- i ponownie hiperechogeniczne. Ze względu jednak na sposób obrazowania ultrasonograficznego, w którym analizowany jest sygnał powstający na skutek odbicia i rozproszenia fali ultradźwiękowej na granicy dwu ośrodków, nie odzwierciedlają one wprost grubości poszczególnych składowych ścian naczynia. Pierwsza warstwa hiperechogeniczna odpowiada odbiciu na granicy krwi i śródbłonna, druga, hipoechogeniczna – błony środkowej i przydanki, trzecią, hiperechogeniczną, tworzą echa z granicy przydanki z otaczającymi tkankami. Tak więc pojęcie kompleksu *intima-media*, mierzonego łącznie jako grubość dwu warstw: hiper- i hipoechogenicznej od strony światła naczynia, jest terminem ściśle ultrasonograficznym [5]. Jednak wykonane badania histopatologiczne wykazały jego zgodność z rzeczywistą grubością badanych naczyń [10, 11].

Wiele dyskusji wzbudza nadal sposób i miejsce dokonywania pomiarów. W przeprowadzonych dotychczas badaniach stosowano różne protokoły pomiaru IMT. Przedmiotem oceny była najczęściej CCA, pomiarów dokonywano jednak również w bifurkacji oraz w ICA. Częściej oceniana była dalsza ściana naczynia, jednak część badaczy korzystała z pomiarów ściany bliższej (określenia „ściana dalsza” oraz „ściana bliższa” oznaczają położenie względem głowicy aparatu USG) [12, 13, 14, 15, 16]. Przyczynami takich rozbieżności są przede wszystkim trudności w uzyskaniu precyzyjnego obrazu zarówno dalszych odcinków tt. szyjnych, zwłaszcza ICA, jak i bliższej ściany badanych naczyń. Istotne również było przekonanie o dostatecznej wiarygodności pomiaru IMT w CCA oraz krótszy czas badania, ograniczonego jedynie do pomiaru ściany dalszej CCA. Jednak w części badań, w których wykorzystywano pomiar IMT w opuszcce i ICA, obserwowano lepszą korelację uzyskanych wyników z częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz występowaniem innych

czynników ryzyka [15]. W przeprowadzonej w 2003 r. metaanalizie kilkunastu badań klinicznych, Bots i wsp. proponują wykonywanie pomiarów zarówno w CCA, bifurkacji i ICA jak również na obydwu, bliższej i dalszej, ścianach naczyń, a następnie ich uśrednienie. Uzyskane tą drogą wyniki, w przekonaniu autorów, cechuje większa wiarygodność, zaś przeszkody techniczne, w związku ze stałym rozwojem metod aparaturowych, w mniejszym niż kiedyś stopniu ograniczają możliwości badacza [17]. Z drugiej jednak strony pomiar dokonywany jedynie w CCA wykazuje również istotne korzyści – są nimi: mniejsza niż w ICA częstość występowania istotnych hemodynamicznie zmian, co pozwala przyjąć, iż zmiany IMT w CCA lepiej odzwierciedlają stopień zaawansowania zmian w całym układzie naczyniowym oraz większą powtarzalność dokonywanych pomiarów [18]. W przedstawionym w 2004 r. ustaleniu grupy ekspertów, opublikowanym jako *Mannheim Intima-Media Thickness Consensus*, podkreślono największą dostępność CCA dla dokonywania pomiarów. Zalecono również, w przypadku oceniania kompleksu w pozostałych odcinkach naczyń (opuszka, ICA) odrębną dokumentację i analizę uzyskanych wyników. Proponowaną w tym opracowaniu techniką badania jest ocena ściany dalszej tętnicy, w miejscu wolnym od zmian miażdżycowych. W przypadku CCA rozpoczynamy pomiar w jej części dystalnej w odległości 1 cm od opuszki, powtarzając pomiar trzy- do pięciokrotnie, w 1-centymetrowych odstępach [19].

Alternatywną metodą pomiaru jest analiza komputerowa, określana również jako półautomatyczna. W wybranym przez badacza fragmencie naczynia, identyfikacji warstw ściany tętnicy oraz wszystkich pomiarów dokonuje dedykowane oprogramowanie, co pozwala na znaczne zwielokrotnienie ilości pomiarów oraz szybsze ich wykonanie i analizę, co jest szczególnie cenne w dokonywaniu opracowań dla celów naukowych. Zaletą tej metody jest również większa powtarzalność uzyskiwanych wyników, wadą jednak niedostateczna czułość w identyfikacji warstw naczyń, zwłaszcza poza CCA [19, 20].

Aby mówić o bezwzględnym pogrubieniu IMT, należy uzyskane wyniki odnosić do przyjętych norm. Również w tym zakresie brak było konsensusu, a jego uzyskanie utrudniały dodatkowo różnice w ocenie naturalnej dynamiki wzrostu IMT z wiekiem. W badaniu [21] przeprowadzonym na grupie nieobciążonej czynnikami ryzyka chorób naczyniowych uzyskano średnie wartości CCA IMT 0,79 mm i 0,87 mm u mężczyzn oraz 0,70 mm i 0,82 mm u kobiet (odpowiednio dla grup wiekowych 40–54 i 55–70 lat). W badaniach de Groota i wsp. [22] obserwowano liniowy wzrost IMT od wartości średnio 0,53 mm w wieku 10 lat do 0,78 mm w wieku ok. 80 lat, zaś w badaniach Howarda i wsp. [16] uzyskane wyniki zawierały się pomiędzy 0,5 a 1 mm i również osiągały większe wartości u mężczyzn. Z kolei średnie roczne fizjologiczne pogrubienie CCA IMT Bots i wsp. oceniają, na podstawie metaanalizy wielu prób klinicznych, na 0,0147 mm [17].

We wspomnianym *Mannheim Consensus* autorzy proponują przyjęcie wartości 1,5 mm mierzonej w CCA, jako granicznej dla różnicowania IMT od blaszki miażdżycowej, przy czym zmiany miejscowe, wpuklające się do światła naczynia o co najmniej 0,5 mm lub przekraczające o 50% grubość sąsiedniej IMT również uznaje się za blaszki.

Pogrubienie IMT uznawane jest za wskaźnik miażdżycy nie tylko w tt. szyjnych, ale w całym układzie naczyniowym. Wykazywano częstszą obecność pogrubienia IMT u osób ze stwierdzanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach kk. dolnych [23, 24], zarówno w grupie chorych z objawami chromania przestankowego, jak i również bezobjawowych, ocenianych pomiarem indeksu kostkowo-ramieniowego. Podobna zależność, choć w mniejszym stopniu, występuje w grupie chorych z potwierdzonymi koronarograficznie zmianami w tt. wieńcowych [25, 26]. Hadis i wsp. wykazywali prognostyczną wartość pomiaru IMT dla wystąpienia incydentów wieńcowych – przy czym istotną okazała się zarówno bezwzględna wartość IMT (największe ryzyko występowało dla wartości $>0,733$ mm) oraz roczny przyrost grubości IMT (największe ryzyko stwierdzano dla wartości $>0,034$ rocznie). Należy jednak wspomnieć, iż badanie to przeprowadzono na grupie pacjentów którzy przebyli już wcześniej CABG (*coronary-artery bypass graft*) [14]. W kolejnym badaniu prospektywnym, w grupie pacjentów z chorobą wieńcową, dwuletnia obserwacja wykazała istotnie większą wartość IMT wśród pacjentów, którzy przebyli w okresie obserwacji zawał serca lub zmarli z przyczyn kardiogennych. Jednak po uwzględnieniu wpływu pozostałych istniejących czynników ryzyka, prognostyczna wartość IMT okazała się nieistotna [27]. W badaniu ARIC, prowadzonym na ponad 13000-osobowej populacji mieszkańców USA, Burke i wsp. stwierdzili znamienne wyższe wartości IMT wśród chorych z przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu oraz miażdżycą kończyn dolnych [28]. W prospektywnej analizie, w grupie mieszkańców Rotterdamu (średni wiek w grupie badanej >70 lat), Bots i wsp. również wykazali znamienne większy IMT w grupie chorych z zawałem serca (średnia wartość IMT 0,858 mm) i udarem mózgu (0,9 mm) w porównaniu do grupy kontrolnej (0,79 mm) [12]. Podobne wyniki uzyskał O'Leary i wsp. oceniając ponad pięciotysięczną populację w wieku powyżej 65 lat [29].

Pomiar IMT ma znaczenie prognostyczne dla dalszego rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Zureik i wsp. prospektywnie oceniali progresję zmian w populacji mieszkańców Nantes, obserwując istotnie większą grubość IMT wśród badanych, u których w okresie dwu- i czteroletniej obserwacji stwierdzano wystąpienie blaszek miażdżycowych [30]. Również Veller i wsp., w badaniu na grupie zdrowych ochotników stwierdzali istotną różnicę grubości IMT dla osób z lub bez obecności blaszek [13].

Podwyższone wartości IMT w CCA stanowią istotny czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu. W przytaczanym już badaniu Botsa i wsp. obserwowano liniową korelację wzrostu ryzyka wystąpienia incydentu udarowego z grubością IMT. Zależność ta utrzymywała się po uwzględnieniu w analizie statystycznej innych uznanych czynników ryzyka, jak: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i hiperlipidemia [12]. Również O'Leary i wsp. we wspomnianym już badaniu prospektywnym, wykazywali wzrost ryzyka udaru mózgu wśród osób z rosnącymi wartościami IMT, niezależny od innych czynników ryzyka [28]. Hollander i wsp., analizując prospektywnie (>6 lat) prawie siedmiotysięczną populację powyżej 55 roku życia stwierdzali istotny wzrost ryzyka udaru mózgu dla grup o wzrastającej wartości IMT, przy czym największe ryzyko występowało u osób z wartościami IMT $>0,84$ mm [31]. Również w pol-

skich badaniach, Kaźmierski i wsp. porównując chorych z udarem względem grupy kontrolnej, wykazał istotnie większe wartości IMT (średnia: 0,96 mm vs 0,70 mm) [32].

Przedmiotem zainteresowania badaczy jest również możliwość związków pogrubienia IMT z różnymi typami udaru niedokrwiennego. Można się spodziewać, iż ze względu na różny mechanizm powstawania zmian w dużych i małych naczyniach, wartości IMT u chorych z udarami lakunarnymi mogą się różnić od stwierdzanych w przypadku wystąpienia zawału z zakresu dużych naczyń przedniego lub tylnego kręgu unaczynienia. Potwierdzać to założenie może badanie przeprowadzone przez Cupini i wsp. na prawie trzystuosobowej grupie chorych z różnymi typami udarów. Wartości IMT wśród pacjentów z udarem lakunarnym były znamienne niższe niż w pozostałych (0,91 mm vs 1,04 mm) i nie różniły się istotnie od wyników grupy kontrolnej [33]. Również w pracy Nikica i wsp., w grupie chorych z udarem typu TACI (*total anterior circulation infarct*) i PACI (*partial anterior circulation infarct*), wg klasyfikacji OCSF (*Oxford Community Stroke Project*), wartości IMT były istotnie większe niż w przypadkach LACI (*lacunar infarct*) i POCI (*posterior circulation infarct*). Autorzy stwierdzili jednak znamienność uzyskanych wyników względem grupy kontrolnej we wszystkich grupach chorych [34].

Interesująca wydaje się próba wykazania związku pomiędzy wartościami IMT a występującymi po udarze zaburzeniami poznawczymi. W przeprowadzonym przez Talelli i wsp. badaniu analizowano IMT w grupie 171 chorych z udarem oraz wykonywano dwukrotnie, w odstępnie roku, ocenę funkcji poznawczych posługując się skalą MMSE (*Mini Mental State Examination*). W grupie z obniżeniem wskaźnika MMSE <24 stwierdzano istotnie większe wartości IMT. Brak jednak w tym zakresie badań z dłuższym okresem obserwacji i uwzględnieniem grupy kontrolnej [35].

Pomiar IMT jako wskaźnika zaawansowania uogólnionej miażdżycy znalazł zastosowanie w badaniach klinicznych oceniających skuteczność prowadzonego leczenia. Przedmiotem analizy była skuteczność leczenia hipotensyjnego, normolipemizującego, hormonalnej terapii zastępczej, a także antybiotykoterapii u osób ze stwierdzonymi przeciwciałami przeciw *chlamydia pneumoniae*. Oceniano stopień zmniejszenia progresji lub wystąpienie regresji istniejących zmian. Wśród leków hipotensyjnych wykazywano skuteczność stosowanych β -blokerów, inhibitorów konwertazy i blokerów kanału wapniowego [36, 37, 38]. Wśród leków wpływających na profil lipidowy skuteczne okazały się połączenia kolestipol/niacyna, cholestyramina oraz różne statyny [39, 40, 41]. Również antybiotykoterapia w leczeniu *chlamydia pneumoniae* istotnie spowalniała rozwój zmian miażdżycowych [42]. Podobny wpływ obserwowano u kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących hormonoterapię zastępczą [43, 44].

Ocena przydatności ultrasonograficznego pomiaru IMT wymaga uwzględnienia istotnych dla metodologii badania ograniczeń. Nie jest możliwe w badaniu ultrasonograficznym różnicowanie błony wewnętrznej od błony środkowej. Może to powodować, iż stwierdzone pogrubienie IMT wywołane będzie nie przez rozwijające się głównie w śródbłonku zmiany miażdżycowe, a raczej przez przerost błony sprężystej, która może być formą zmian adaptacyjnych naczynia, lub przez kombinację obydwu zjawisk. Potwierdzeniem tej

możliwości mogą być wyniki Botsa i wsp., którzy wykazywali korelację IMT z wymiarem światła naczynia dla wartości $IMT < 1,1$ mm, co przemawia za mechanizmem adaptacyjnym. Różne protokoły wykonywania pomiarów mogą prowadzić do uzyskiwania różnych wyników – w części badań większy poziom istotności osiągały wartości IMT mierzone w ICA niż w CCA [45, 46], konieczne jest więc wprowadzenie jednolitych standardów. Bardzo istotna jest również ocena powtarzalności uzyskiwanych wyników, zarówno uzyskiwanych przez jednego ultrasonografistę (*intra-observer variability*), jak i różnych badaczy wykonujących pomiary w tej samej pracowni (*inter-observer variability*). W publikowanych pracach, podejmujących próbę analizy występujących różnic, autorzy podkreślają relatywnie niewielką zmienność uzyskiwanych wyników przez tego samego badacza, występowanie większych różnic przy wyższych wartościach IMT oraz ich zależność uzyskiwanych wyników od doświadczenia badającego [47, 48, 49]. Najczęściej stosowaną metodą oceny powtarzalności pomiarów jest ich dwukrotne wykonanie w krótkim 2–3 tygodniowym odstępie czasu, na tej samej grupie chorych (przez tego samego lub kilku badaczy, odpowiednio dla oceny *intra-* lub *inter-observer variability*), a następnie ich analiza statystyczna – stosowaną przez wielu autorów jest metoda Blanda i Altmana [50]. Również wprowadzanie komputerowego pomiaru IMT zwiększa powtarzalność pomiarów [17, 19, 20].

PODSUMOWANIE

Ultrasonograficzny pomiar IMT znalazł miejsce wśród parametrów uznanych za czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru mózgu. Wykazano jego przydatność w ocenie rozwoju uogólnionej miażdżycy oraz miejscowych zmian w tt. szyjnych. Konieczne jest jednak doskonalenie metodologii dokonywania pomiarów oraz wprowadzenie jednolitych standardów interpretacji badań.

PIŚMIENICTWO

- Prusiński A, Domżał TM, Kozubski W, Szczudlik A. Niedokrwiennie udary mózgu. Alfa-medica Press; 1999: 25–30.
- Kozubski W, Liberski PL. Choroby układu nerwowego. Wyd Lekarskie PZWL; 2004: 102.
- Dymecki J, Kulczycki J. Neuropatologia kliniczna. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997: 94–9.
- Walecki J. Neuroradiologia. Warszawa: Upowszechnianie Nauki – Oświata „UN-O” sp z o o; 2000: 52–3.
- Krzanowski M, Plichta A. Atlas ultrasonografii naczyń. Wyd. II poprawione i uzupełnione. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2000.
- NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445–53.
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 1991; 337 (8752): 1235–43.
- Grobbe DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized arteriosclerosis. J Intern Med 1994; 236: 567–73.
- Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. J Intern Med 1991; 229 (3): 225–31.
- Montauban van Swijndregt AD, The SH, Gussenhoven EJ, Lancee CT, Rijsterborgh H, de Groot E, van der Steen AF, Bom N, Ackerstaff RG. An in vitro evaluation of the line pattern of the near and far walls of carotid arteries using B-mode ultrasound. Ultrasound Med Biol 1996; 22 (8): 1007–15.
- Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb 1993; 13 (4): 482–6.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study. Circulation 1997; 96 (5): 1432–7.
- Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, Sarker A, Szendro G, Belcaro G. Measurement of the ultrasonic intima-media thickness in normal subjects. J Vasc Surg 1993; 17 (4): 719–25.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu Ch, Liu C, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128 (4): 262–9.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall. A marker for the arteriosclerosis in the elderly. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke 1996; 27 (2): 224–31.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke 1993; 24 (9): 1297–304.
- Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies. Design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. Stroke 2003; 34: 2985–94.
- Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. J Intern Med 1994; 236 (5): 555–9.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Decvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18 (4): 346–9.
- Wendelhag I, Liang Q, Gustavsson T, Wikstrand J. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. Stroke 1997; 28: 2195–200.
- Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126 (8): 193–7.
- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. Stroke 1997; 28: 348–53.
- de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJP. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation 2004; 109 (supl 3): 33–8.
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb 1994; 14 (12): 1885–91.
- Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. Eur Heart J 1994; 15 (6): 781–5.

26. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92 (8): 2127–34.
27. Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22 (1): 62–72.
28. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett R, Howard G, Barned RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The ARIC study. *Stroke* 1995; 26: 386–91.
29. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 14–22.
30. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne Ch. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1622–9.
31. Holander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke. The Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34: 2367–73.
32. Kaźmierski R, Kozubski W, Watała C. Grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych oceniona metodą ultrasonografii jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. *Neur Neurochir Pol* 2000; 34 (2): 243–53.
33. Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedei M, Vernieri F, Silvestrini M, Rizzato B, Ferrante F, Bernardi G. Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke* 2002; 33: 689–94.
34. Nikic P, Savic M, Jakovlevic V, Djuric D. Intima-media thickness of common carotid artery, carotid arteriosclerosis and subtypes of ischaemic cerebral disease. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (1): 149–60.
35. Talleli P, Ellul J, Terzis G, Lekka NP, Gioldasis G, Chrysantopoulou A, Papapetropoulos T. Common carotid artery intima-media thickness and post-stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2004; 223 (2): 103–5.
36. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1667–76.
37. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from the β -blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
38. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, PHYLLIS Investigators. Different effects of anti-hypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35 (12): 2807–12. Epub 2004 Oct 28.
39. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu Ch. Beneficial effects of colestipol/niacin therapy on the common carotid artery: two and four-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20–8.
40. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia. A three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis* 1995; 117 (2): 225–36.
41. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermand I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 2005; 178 (2): 387–97.
42. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 2002; 106 (19): 2428–33.
43. Westendorp IC, in 't Veld BA, Bots ML, Akkerhuis JM, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JC. Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery. The Rotterdam Study. *Stroke* 1999; 30 (12): 2562–7.
44. Angerer P, Stork S, Kotny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262–8.
45. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of arteriosclerosis. Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 2442–7.
46. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004; 35 (9): 2150–4.
47. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter- and intra-observer variability. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17 (3): 225–30.
48. Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A. Inter/intra-observer variability of carotid and femoral bifurcation intima-media thickness measurements. *Panminerva Med* 1993; 35 (2): 75–9.
49. Kaźmierski R, Niezgoda A, Guzik P, Łukasik M, Ambrosius W, Kozubski W. An evaluation of the reproducibility of the measurement of the intima-media thickness of carotid arteries. *Folia Morphol (Warsz)* 2003; 62 (1): 25–31.
50. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986; 1: 307–10.

Adres: Dr Maciej Wawrzyńczyk, Klinika Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel. (32) 3704584, e-mail: mcwaw@mp.pl