Gefäßchirurgie 2012 · 17:497–501

DOI 10.1007/s00772-012-1051-2

Online publiziert: 26. September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. Published by Springer-Verlag – all rights reserved 2012

D. Sander¹ · C. Diehm² · H.-H. Eckstein³ · A. Kühnl³ · J. Berkefeld⁴ · R. Dief⁵ · A. Dörfler⁶ · I. Kopp⁷ · R. Langhoff⁸ · H. Lawall⁹ · P. Ringleb¹⁰ · M. Storck¹¹

¹ Abteilung für Neurologie, Benedictus Krankenhaus Feldafing GmbH & Co. KG, Feldafing; ² Innere Medizin, SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg, Karlsbad; ³ Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; ⁴ Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie Hirngefäßzentrum, Klinikum und Fachbereich Medizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main; ⁵ Freie und Hansestadt Hamburg, Bezirksamt Harburg, Fachamt Gesundheit, Hamburg; ⁶ Neuroradiologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen; ⁷ AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, c/o Philipps-Universität, Marburg; ⁸ Fachabteilung Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie und Diabetologie, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Berlin; ⁹ Abteilung Gefäßmedizin, Asklepios Westklinikum Hamburg; ¹⁰ Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; ¹¹ Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie, Städtisches Klinikum Karlsruhe

S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose

Kapitel 6: Epidemiologie

Gesellschaftszugehörigkeit

Joachim Berkefeld: Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Curt Diehm: Deutsche Gefäßliga

Arnd Dörfler: Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Hans-Henning Eckstein: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V. (DGG)

Ina Kopp: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

Andreas Kühnl: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V. (DGG)

Ralf Langhoff: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)

Holger Lawall: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)

Peter Ringleb: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dirk Sander: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Martin Storck: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V. (DGG)

6.1 Wie hoch ist die Prävalenz extracranieller Carotisstenosen in Deutschland?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

6.1.1 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse: keine Angaben in den aktuellen LL.

Systematische Reviews und Randomisierte Studien: Ein kürzlich durchgeführter systematischer Review einschließlich einer Metaanalyse, basierend auf einer Literaturrecherche in PubMed und Embase bis einschließlich 2011 ergab 40 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten [1]. Zwischen den Studien bestand eine erhebliche Variation hinsichtlich demografischer Daten und der Methodik der Stenosegraduierung. Eine moderate Stenose ($\geq 50\%$ nach NASCET) fand sich bei 0–22,5% der untersuchten Populatio-

nen (29 Studien, 22.636 Individuen). Die gepoolte Prävalenz lag bei 4,2% (95% KI 3,1–5,7%). Bei ausschließlicher Analyse populationsbasierter Studien ergab sich eine vergleichbare Prävalenz von 4,1% (95% KI 2,4–6,8%). Die Metaanalyse ergab, dass Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz einer moderaten Stenose haben. Die Prävalenz bei Personen < 70 Jahre betrug bei Männern 4,8% (95% KI 3,1–7,3%) und bei Frauen 2,2% (95% KI 0,9–4,9%). Bei Personen ≥ 70 Jahre war die Prävalenz für beide Geschlechter höher und betrug bei Männern 12,5% (95% KI 7,4–20,3%) und bei Frauen 6,9% (95% KI 4,0–11,5%). Für Studiengröße, Publikationsjahr, geographische Region, Methode der Stenosebestimmung und Studienqualität ergab sich kein Zusammenhang mit der Stenoseprävalenz (siehe Evidenztabelle 23 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Zur Analyse der Prävalenz einer hochgradigen Stenose ($\geq 70\%$ nach NASCET)

Die Leitlinie Extracranielle Carotisstenose; Diagnostik, Therapie und Nachsorge wird bei der AWMF unter der Register-Nummer 004-028 geführt.

Abb. 1 ◀ Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer >50%igen (a) und einer >70%igen (b) extracraniellen Carotisstenose. (Adaptiert nach [1], © Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin)

lagen nur Daten aus 4 Studien mit 6.518 Individuen vor. Die Prävalenz einer hochgradigen Stenose lag zwischen 0 und 4,9%. Die gepoolte Prävalenz lag bei 1,7% (95% KI 0,7–3,9%). Aufgrund der wenigen Daten erfolgten keine weiteren Subanalysen.

Sonstige Originalarbeiten: Es wird geschätzt, dass die Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose >50% zwischen 2% und 8%, die einer asymptomatischen Carotisstenose >80% zwischen 1% und 2% liegt [2]. Die Prävalenzraten sind altersabhängig. Die Framingham-Studie ergab eine Stenosehäufigkeit von 9,5% bei Probanden >60 Jahre [3]. Die Bruneck-Studie untersuchte die Prävalenz von extracraniellen Carotisstenosen bei 60 bis 79-jährigen. Stenosen >50% zeigten sich bei 10,5% der untersuchten Population [4, 5]. Die „Berliner Altenstudie“ [6] untersuchte die Prävalenz von Carotisstenosen an 225 offensichtlich gesunden mobilen Probanden im Alter zwischen 70 und 100 Jahren (mittleres Alter >80). Mindestens eine Plaque wurde bei 64% dieser Probanden gefunden, 15% hatten eine Carotisstenose von >50% und 4% eine Stenose von >75%. Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass die Prävalenzraten bei Menschen mit vaskulären Risikofaktoren deutlich höher liegen (siehe Evidenztabelle 23 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>): Eine Präva-

lenz zwischen 10 und 30% für eine Stenose >50% konnte bei Patienten mit Hyperlipidämie, Diabetes, KHK, pAVK und Rauchern gezeigt werden.

In Tabelle 24 sind die populationsbasierten Studien bezüglich der Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose über 50% zusammengefasst. Es ergibt sich eine mittlere Prävalenz von 6,9% (siehe Evidenztabelle 24 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Bewertung der Evidenz und offene Fragen: Eine signifikante Stenose der A. carotis interna wird in der Regel ab einem Stenosegrad von 50% nach NASCET definiert. Da asymptomatische Stenosen nicht mit Symptomen assoziiert sind, können sie nur durch ein systematisches Screening oder durch Zufall entdeckt werden. Screeninguntersuchungen werden aus verschiedensten Gründen durchgeführt (Präoperative Untersuchungen, Stenosegeräusch bei der Auskultation, Abklärung einer symptomatischen Stenose mit der Möglichkeit des Erkennens einer asymptomatischen kontralateralen Stenose etc.). Allerdings existieren keine groß angelegten systematischen Screeningstudien, sodass die exakte Angabe der Prävalenz schwierig ist und sich auf unterschiedlichste Studien (siehe Evidenztabelle 23 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) beziehen muss. Populationsbasierte Studien an ≥65-Jäh-

rigen ergaben eine mittlere Prävalenz von 6,9% für eine >50%ige asymptomatische Carotisstenose.

In einem systematischen Review einer holländischen Arbeitsgruppe von 40 populationsbasierten Studien (1983–2007) mit >20.000 untersuchten Probanden fand sich eine Prävalenz von insgesamt 4,2% (95% KI 3,1–5,7%). Bei <70-jährigen Männern betrug die Prävalenz 4,8% (95% KI 3,1–7,3%), bei <70-jährigen Frauen 2,2% (95% KI 0,9–4,9%). Ab dem 70. Lebensjahr betrug die Prävalenz 12,5% (95% KI 7,4–20,3%) bei Männern und 6,9% (95% KI 4,0–11,5%) bei Frauen. Die Prävalenz hochgradiger Carotisstenosen (>70%) betrug insgesamt 1,7% (95% KI 0,7–3,9%) [7].

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurden 4 große Registerstudien (Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø Study, Carotid Atherosclerosis Progression Study, Cardiovascular Health Study) hinsichtlich der Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose analysiert. In dieser Metaanalyse fand sich eine Prävalenz für ≥50%ige Stenosen bei Männern von 0,2% (<50. Lebensjahr) bis 7,5% (≥80. Lebensjahr). Bei Frauen betrug die Prävalenz 0% bzw. 5,0%. Hochgradige Carotisstenosen (Stenosegrad ≥70%) fanden sich bei Männern in einem Bereich von 0,1% (<50. Lebensjahr) und 3,1% (≥80. Lebensjahr), bei Frauen entsprechend in 0% bzw. 0,9% ([1], ▣ Abb. 1).

6.2 Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz der carotis-assoziierten zerebralen Ischämie in Deutschland?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

6.2.1 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse: keine Angaben in den aktuellen LL.

Systematische Reviews und randomisierte Studien: keine.

Sonstige Originalarbeiten: Etwa 20% der ischämischen Hirninfarkte werden durch makroangiopathische Stenosen oder Verschlüsse extracranieller hirnversorgender Gefäße – zumeist der A. carotis – verursacht. Bei ca. 170.000 ischämischen Schlaganfällen im Jahr bedeutet dies für Deutschland eine Inzidenz von bis zu 30.000 carotis-assoziierten Schlaganfällen im Jahr [2, 3, 4, 5, 6].

Eine kürzlich publizierte prospektive und populationsbasierte Untersuchung an 1.153 Patienten mit TIA oder Schlaganfall aus der „Oxford Vascular Study“ ergab 101 Patienten mit einer moderaten (>50% lokaler Stenosegrad) asymptomatischen Carotisstenose [8]. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer und einem Statin sowie bei Bedarf einer antihypertensiven und antidiabetischen Behandlung. Die mittlere jährliche Rate an Ereignissen betrug 0,34% (95% KI 0,01–1,87%) für jeglichen ipsilateralen Schlaganfall, 0% für einen behindernden

ipsilateralen Schlaganfall und 1,78% (95% KI 0,58–4,16%) für eine ipsilaterale TIA.

Bewertung der Evidenz und offene

Fragen: Es existieren keine groß angelegten systematischen Screeningstudien zur Inzidenz des carotis-bedingten Schlaganfalls, sodass die exakte Angabe der Prävalenz schwierig ist.

6.3 Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei bislang asymptomatischer Carotisstenose?

Keine Empfehlungen, Ergänzung (s. auch 2.4): aus der Studienlage lassen sich keine eindeutigen Aussagen ableiten, da es sich um Mischkollektive handelt. Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

6.3.1 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse: keine LL existent.

Systematische Reviews und randomisierte Studien: keine.

Sonstige Originalarbeiten: Das Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit nimmt mit dem Stenosegrad zu. So zeigen verschiedene Untersuchungen, dass das jährliche Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit bei einer Stenose <50% bei 0–3,8%, bei 50–80% bei 2–5% und bei Stenosen >80% bei 1,7–18% liegt (siehe Evidenztabelle 25 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Beim überwiegenden Teil dieser Ereignisse handelte es sich um eine TIA oder Amaurosis fugax. Das Risiko für einen manifesten ipsilateralen Hirninfarkt beträgt <1% (Stenose <50%), 0,8–2,4% (Stenose 50–80%) und 1–5% (Stenose >80%) pro Jahr. Eben-

Hier steht eine Anzeige.

so wie bei den Prävalenzraten sind diese Daten abhängig von der untersuchten Studienpopulation (siehe Evidenztabelle 25 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Das von einer Carotisstenose ausgehende Schlaganfallrisiko hängt auch von der Plaquemorphologie ab: Die duplexsonographisch ermittelte Echogenität von Plaques ist mit dem Auftreten neuer zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert, wobei ein bis 4,6-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Nachweis von echoarmen im Vergleich zu echoreichen Plaques besteht [9].

Untersuchungen mittels MRT-basierter Charakterisierung von Plaques ergaben, dass der Nachweis eines lipidreichen und zentral nekrotischen Plaques, eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe, Plaquehämorrhagien sowie eine größere maximale Wanddicke mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko assoziiert waren [10, 11, 12].

Der Nachweis asymptomatischer Mikroembolien (MES) mittels der transcraniellen Dopplersonographie ist mit einem erhöhten Risiko eines ipsilateralen Ereignisses assoziiert. Eine aktuelle Studie (Asymptomatic Carotid Emboli Study, ACES [13]) an 467 Personen mit asymptomatischer Carotisstenose $\geq 70\%$ ergab eine Hazard Ratio von 5,57 (95% KI 1,61–19,32) für einen ipsilateralen Schlaganfall bei Nachweis von einer oder mehreren MES. Das jährliche Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall betrug 3,62% vs. 0,7%. Eine Metaanalyse von 6 Studien an 1.144 Patienten ergab eine Hazard Ratio von 6,63 (95% KI 2,85–15,44) für einen ipsilateralen Schlaganfall bei Nachweis von MES [13].

Nach wie vor bleibt jedoch die möglichst exakte Quantifizierung des Stenosegrades das wichtigste Kriterium für die Therapieentscheidung, da die großen Studien zur Entscheidung CEA vs. konservatives Vorgehen ausschließlich den Stenosegrad als Einschlusskriterium verwendet haben.

Das Risiko der Progression einer asymptomatischen Carotisstenose nimmt mit der Zeit zu und variiert – in Abhängigkeit von der Definition der Stenoseprogression und der untersuchten Population – zwischen 4 und 29% pro Jahr (siehe Evidenztabelle 26 in der Onlinever-

sion unter <http://www.awmf.org>). Verschiedene Studien haben versucht, den natürlichen Verlauf der Stenoseprogression, prädiktive Parameter der Progression und die Bedeutung einer Stenoseprogression für neue neurologische Ereignisse mittels multipler Regressionsanalyse zu beschreiben (siehe Evidenztabelle 26 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Die divergierenden Ergebnisse sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da in den meisten Studien die Zielpopulation, der initiale Stenosegrad und die Nachbeobachtungszeit deutlich unterschiedlich waren. Die meisten Untersuchungen konnten zeigen, dass die Stenoseprogression – insbesondere $>80\%$ – mit einer erhöhten Rate an ipsilateralen Ereignissen assoziiert war (siehe Evidenztabelle 26 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Bewertung der Evidenz: nicht anwendbar.

6.4 Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten und die Prognose einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei symptomatischer Stenose bzw. stattgehabter carotis-bedingter zerebraler Ischämie?

Keine Empfehlungen bzw. nicht anwendbar (s. auch 2.3). Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

6.4.1 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse: keine Angaben in den aktuellen LL.

Systematische Reviews und randomisierte Studien: Es liegt eine gepoolte Analyse aus den Daten von zwei großen randomisierten und kontrollierten Studien (NASCET und ECST) zum Vergleich CEA vs. konservative Behandlung vor [14] (siehe auch Evidenztabelle 33 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Die Autoren analysierten den Einfluss unterschiedlicher präspezifizier-

ter und post-hoc festgelegter Parameter auf die Rezidivrate eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit einer Stenose $>50\%$ nach NASCET. Von den präspezifizierten Parametern waren weibliches Geschlecht (5-Jahres-Risiko 23% vs. 17,1%), zunehmendes Alter (<65 Jahre: 18,0%, 65–74 Jahre: 22,0%, ≥ 75 Jahre: 30,5%), kürzere Zeitdauer seit dem Ereignis, Hirninfarkt/TIA vs. Amaurosis fugax, bestehender Diabetes (27,5% vs. 19,9%) und irreguläre oder ulzerierte Oberfläche (23,5% vs. 17,5%) mit einem erhöhten Risiko eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert. Keinen signifikanten Einfluss hatte der Nachweis eines kontralateralen Carotisverschlusses (25,8% vs. 20,9%). Von den post-hoc definierten Parametern waren Dauer der TIA, vorbestehende TIA oder Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie ein behandelter Hypertonus und eine Hyperlipidämie mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert.

Ein SR analysierte den Zusammenhang zwischen dem Nachweis mikroembolischer Signale (MES) in der TCD und dem Auftreten eines erneuten Schlaganfalls [15]. Vier Studien mit insgesamt 270 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Der Nachweis von MES war mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (HR 9,57; 95% KI 1,54–59,3) assoziiert.

Sonstige Originalarbeiten: Eine monozentrische Studie an 66 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Carotisstenose untersuchte den Stellenwert von Plaquehämorrhagien mittels MRT für das Auftreten von Rezidivischämien während eines kurzen Zeitintervalls von im Median 33,5 Tagen. Der Nachweis von Plaquehämorrhagien war mit einem 4,8-fach erhöhten Risiko für eine Rezidivischämie assoziiert (95% KI 1,1–20,9) [10].

Eine Subgruppenanalyse der NASCET Studie an 2.618 Patienten ergab, dass der Nachweis einer Leukoaraiose (LA) mittels Computertomographie mit einem erhöhten Rezidivrisiko für einen Schlaganfall während einer 3-jährigen Nachbeobachtungszeit bei den konservativ behandelten Patienten assoziiert war (3-Jahres-

Risiko: keine LA: 20,2%; umschriebene LA: 27,3%; ausgedehnte LA: 33,6%) [16].

Bewertung der Evidenz und offene Fragen: Bei der Bewertung der obigen Studien ist zu berücksichtigen, dass es sich meist um monozentrische Studien mit kleinen Patientenzahlen und heterogenen Kollektiven handelt. Die durchgeführten systematischen Reviews ergaben signifikante Heterogenitätswerte für die untersuchten Studien oder basierten auf Subgruppenanalysen, die nur zum Teil präspezifiziert waren.

6.5 Wie häufig kommt es zu einem Verschluss der extracraniellen A. carotis interna und wie hoch ist das Schlaganfallrisiko eines akuten/chronischen Carotisverschluss?

Keine Empfehlungen bzw. nicht anwendbar (s. auch 2.3). Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

6.5.1 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse: keine Angaben in den aktuellen LL.

Systematische Reviews und randomisierte Studien: keine.

Sonstige Originalarbeiten: Eine Analyse der NASCET-Daten von 544 Patienten ergab den Nachweis eines kontralateralen Verschlusses bei 63 Patienten. Über einen Verlaufszeitraum von 58 Monaten ergab sich eine Schlaganfallrate von 2% nach 1 Jahr und 4% nach 3, 5 und 10 Jahren [17]. Kleinere monozentrische Untersuchungen ergaben für den akuten Carotisverschluss Risiken zwischen 1,5% und 15% für das Auftreten eines Schlaganfalls [18]. Kleine Beobachtungsstudien mit heterogenen Patientenkollektiven weisen darauf hin, dass das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis bei chronischem Verschluss der A. carotis geringer ist als bei hochgradiger Carotisstenose.

Bewertung der Evidenz: nicht anwendbar.

Methodenkritik/offene Fragen: Es existieren nur kleinere, zum Teil heterogene Studien mit unterschiedlichsten Einschlusskriterien und Patientenkollektiven. Hinsichtlich der Häufigkeit eines akuten Carotisverschlusses existieren nur kleine Studien mit sehr heterogenen Risikoangaben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Sander

Abteilung für Neurologie, Benedictus Krankenhaus Feldafing GmbH & Co. KG
Dr.-Appelhans-Weg 6, 82340 Feldafing
dirk.sander@klinik-feldafing.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Weerd M de, Greving JP, Hedblad B et al (2010) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 41:1294–1297
2. Hill AB (1998) Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? (Brief record). *Can J Surg* 41:208–213
3. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ et al (2003) A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 38:705–709
4. Kiechl S, Willeit J, Rungger G et al (1994) Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *Neuroepidemiology* 13:314–317
5. Willeit J, Kiechl S (1993) Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler-Thromb* 13:661–668
6. Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H et al (2000) Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med* 247:679–688
7. Weerd M de, Greving JP, Jong AW de et al (2009) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 40:1105–1113
8. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM (2010) Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 41:e11–e7
9. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation* 103:2171–2175
10. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, Auer DP (2007) Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 38:1633–1635
11. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ et al (2009) Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 252:502–508
12. Takaya N, Yuan C, Chu B et al (2006) Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke* 37:818–823
13. Markus HS, King A, Shipley M et al (2010) Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 9:663–671
14. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915–924
15. King A, Markus HS (2009) Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 40:3711–3717
16. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR et al (2002) Prognostic importance of leuкоaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 33:1651–1655
17. AbuRahma AF, Stone PA, bu-Halimah S, Welch CA (2006) Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 44:62–66
18. Rerkasem K, Rothwell PM (2009) Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 40:e564–e72