원 저

대한신경과학회지 19(6):573~578, 2001 ISSN 1225-7044

경동맥 내막중막두께와 주간동맥 경화성 뇌경색

가천의과대학교 길병원 신경과학교실

이영배 강성수 박현미 신동진

Carotid Artery Intima-Media Thickness and Large-Artery Atherosclerotic Cerebral Infarction

Young-Bae Lee, M.D., Sung-Soo Kang, M.D., Hyeon-Mi Park, M.D., Dong-Jin Shin, M.D.

Department of Neurology, Gachon Medical School, Gil Medical Center

Background : Carotid artery intima-media thickness (IMT) is an early structural marker of the atherosclerotic processes and an increased carotid IMT is a strong predictor of stroke. The measurement of carotid IMT is a useful non-invasive measure in risk stratification of ischemic stroke. The objective of the present study is to evaluate whether measurement of carotid IMT contributes to the prediction of large-artery atherosclesrotic cerebral infarction. **Methods** : By TOAST classifications, 88 patients with ischemic stroke [67 with large-artery disease (LAD) and 21 with small-artery disease (SAD)] were selected from a stroke registry (2000.7~2001.7). Carotid IMT was defined as the mean of IMT measured by B-mode ultrasonography (12 MHz linear probe) at 10 sites of both distal common carotid arteries. The differences of carotid IMT were analyzed statistically between the LAD and SAD groups according to age or sex. **Results** : The carotid IMT was 0.84±0.08 mm for the LAD and 0.77±0.04 mm for the SAD groups. There were no statistically significant differences ($p>0.05$) of carotid IMT(total, age, sex) between the LAD and SAD groups. **Conclusions** : In this study, the carotid IMT was not associated with LAD as wells as SAD. However, with the increase in age, there is a tendency to increase the differences of carotid IMT between LAD and SAD groups.

J Korean Neurol Assoc 19(6):573~578, 2001

Key Words : Carotid intima-media thickness (IMT), Large-artery atherosclerosis

서 론

뇌졸중에 대한 새로운 치료법들이 계속적으로 도입되고 있는데도 불구하고 많은 수의 뇌졸중 환자가 심각한 휴우증으로부터 자유롭지 못한 실정이다. 따라서 고혈압을 비롯한 여러 위험인자를 찾아내어 조절하는 뇌졸중 예방이 무엇보다 중요하다.[1] 현재, 여러 위험인자가 이미 밝혀져 뇌졸중 예방에 이용되고 있으며 다른 위험인자에 대한 연구가 계속되고 있는데 이중 경동맥 내막중막두께(carotid artery intima-media thickness)에 대한 연구가 대표적이다.

경동맥 내막중막두께는 전신성 죽상경화증(atherosclerosis)의 조기 표식자이며 관상동맥질환과 양성적 연관성이 있다.[2,3] 최근에는 경동맥 내막중막두께의 증가가 뇌경색의 강력한 예측자임을 뒷받침하는 증거들이 보고되었다.[3,4] 뇌경색은 기전에 따라 주간동맥 경화성(large-artery atherosclerosis) 뇌경색과 소동맥 폐쇄성(small-artery occlusion) 뇌경색으로 분류되는데,[5] 경동맥 내막중막두께와 기전이 다른 뇌경색사이의 연관성에 차이가 있을 것으로 추측된다. 하지만, 뇌경색을 기전에 따라 분류하여 경동맥 내막중막두께와의 연관성을 연구한 보고는 많지 않다.

이에 저자들은 첫째로 경동맥 내막중막두께와 주간동맥 경화성 뇌경색과의 연관성이 소동맥 폐쇄성 뇌경색에 비해 더 많은지, 둘째로 연관성이 있다면 경동맥 내막중막두께가 주간동맥 경화성 뇌경색의 예측지표로서 의미가 있는지 알아보았다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 2000년 7월부터 2001년 7월까지 가천의과대학교 길병원 신경과에 입원한 뇌졸중 환자들 중 신경학적검사, 뇌전산화단층촬영, 뇌자기공명영상, 뇌혈관조영술, 경동맥초음파, 심장초음파 및 뇌졸중 위험인자에 대한 혈액검사 등을 시행한 뇌경색 환자 159명을 선별하였고 그 중에서 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (이

Manuscript received September 10, 2001.
Accepted in final form November 12, 2001.
* Address for correspondence
Dong-Jin Shin, M.D.
Department of Neurology, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Guwol-dong 1198, Namdong-gu, Incheon, 405-760, Korea
Tel : +82-32-460-3341 Fax : +82-32-460-3344
E-mail : djshin@ghil.com

하 TOAST)분류[5]에 따라 심색전성(cardioembolism) 뇌경색 환자 30명, 기타 원인에 의한 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke of other determined etiology) 환자 22명, 원인을 모르는 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke of undetermined etiology) 환자 19명을 제외하고 총 88명을 대상으로 하였다. 남자가 49명, 여자는 39명이었다. LAD군은 67명(남자 42명, 여자 25명), SAD군은 21명(남자 7명, 여자 14명)이었다. 전체 대상의 평균 연령은 62.4±10.1세였고 LAD 및 SAD 각 군의 평균 연령은 각각62.0±10.2세, 63.6±9.8세였다. 전체 남자와 여자의 평균 연령은 각각 61.0±10.6세, 64.0±8.8세였고 LAD군과 SAD군의 남자와 여자의 평균 연령은 60.8±10.2세/64.0±9.0세, 62.3±12.9세/64.0±8.6세였으며 남자보다 여자의 평균 연령이 높았다. 전체 대상, LAD 및 SAD군의 연령에 따른 분포는 각각 65세 미만 50명, 39명, 11명 및 65세 이상 38명, 28명, 10명이었다.

2. 방법

1) 뇌경색 및 대상의 분류

대상은 TOAST분류법[5]을 참조하여 진단 당시의 임상 양상, 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상 및 경동맥초음파 검사의 결과를 토대로 주간동맥 경화성 뇌경색과 소동맥 폐쇄성 뇌경색으로 나누었다. 임상 양상에서 실어증 같은 피질장애가 있고 뇌영상에서 15 mm 보다 큰 병변이 있으며 경동맥초음파에서 50% 이상의 협착이 보이면 주간동맥 경화성 뇌경색에 포함하였고, 열공성(lacune) 뇌경색 증후가 있고 피질장애가 없으며 뇌영상에서 15 mm 미만의 병변이 보이면 소동맥 폐쇄성 뇌경색에 포함하였다. 뇌자기공명혈관촬영이 시행된 환자수는 적었으나 뇌자기공명혈관영상에서 뇌내 협착이 관찰되고 경동맥초음파에서 정상이면 원인을 모르는 허혈성 뇌졸중으로 분류하였다. 본 연구에서는 편의상 주간동맥 경화성 뇌경색군을 대혈관 질환군(large-artery disease, 이하 LAD)으로, 소동맥 폐쇄성 뇌경색군을 소혈관 질환군(small-artery disease, 이하 SAD)으로 분류하였다(Table 1). 또한, LAD 및 SAD 각 군은 성별에 따라 나누었고, 진단 당시의 연령에 따라 65세 미만 및 65세 이상으로 구분하였다.

Table 1. TOAST* classification

Subtypes of acute ischemic stroke
Large-artery atherosclerosis
Cardioembolism
Small-artery occlusion (lacune)
Stroke of other determined etiology
Stroke of undetermined etiology

*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

2) 경동맥 내막중막두께의 측정

경동맥 내막중막두께는 12 MHz 선형 탐촉자가 장치된 B-mode ultrasonography, HDI3000 (ATL,Bothell, WA, USA)으로 측정하였다. 환자를 앙와위로 하고, 검사하고자 하는 경동맥의 반대쪽으로 목을 약간 돌린 상태에서 두경부 및 신경방사선학을 전공하는 진단방사선과 전문의가 검사하였다. 혈관의 원위벽(far wall)에서, 혈관 내강과 내막의 경계면에서 중막과 외막의 경계면간의 거리를 내막중막두께로 정의하였다(Fig. 1). 내막중막두께는 총경동맥이 경동맥팽대부(carotid bulb)로 이행하는 부위에서 총경동맥의 근위부쪽으로 1 cm의 범위를 측정하였다. 측정

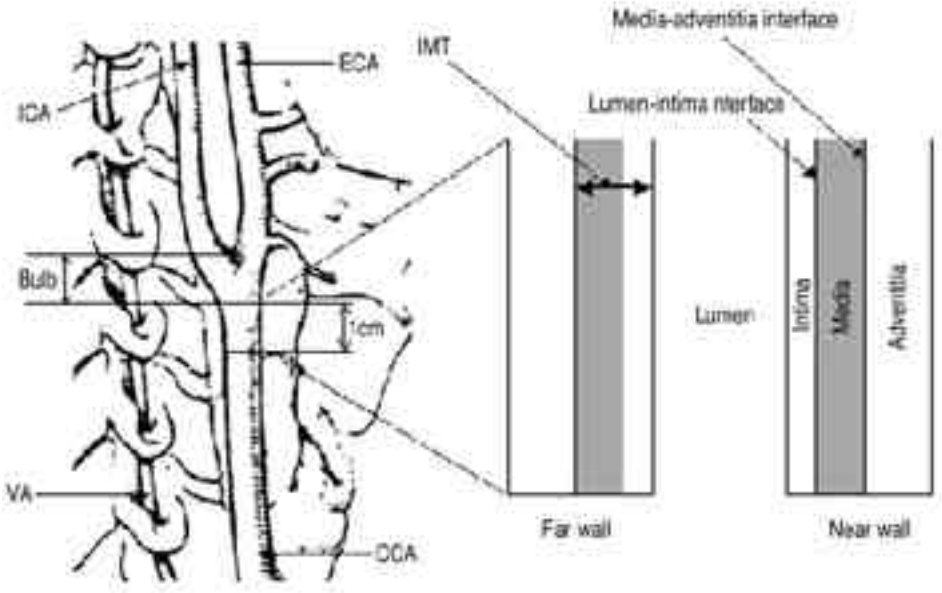

Figure 1. Simplified diagram of carotid artery, defining segments of arterial walls taken by B-mode ultrasound. The carotid artery intima-media thickness (IMT) is defined as a distance between lumen-intima interface and media-adventitia interface at the far wall of carotid artery. ICA; internal carotid artery, ECA; external carotid artery, CCA; common carotid artery, Bulb: carotid bulb, VA; vertebral artery.

할 1 cm범위를 일정 간격으로 나누어 일측에서 5회 측정하였고 양측 경동맥을 모두 검사하여 평균을 구해 경동맥 내막중막두께 값을 얻었다(Fig. 2).

3) 통계 분석

LAD 및 SAD 각 군의 전체, 연령, 성별에 따른 경동맥 내막중막두께의 평균을 이분산 t-test로 검정하였고 통계적 유의 수준은 5%이다.

결 과

LAD군과 SAD군의 경동맥 내막중막두께의 전체 평균은 각각 0.84±0.09 mm, 0.77±0.04 mm 이었으며 두 군간의 비교에서 유의성이 관찰되지 않았다(p>0.05)(Table 2). 두 군에서 나이가 65세 미만 및 65세 이상에 속하는 대상의 내막중막두께의 평균은 각각 0.83±0.11 mm/ 0.76±0.02 mm, 0.91±0.06 mm/0.78±0.07 mm이며 통계적 유의성은 없었다(p>0.05). 비록 유의한 차이는 없었지만, 65세 미만에서 두 군간에 경동맥 내막중막두께의 평균 차이는 0.07 mm이나 65세 이상에서는 평균 차이가 0.13 mm로서 고연령군에서 평균 차이가 더 큰 경향을 보였다.

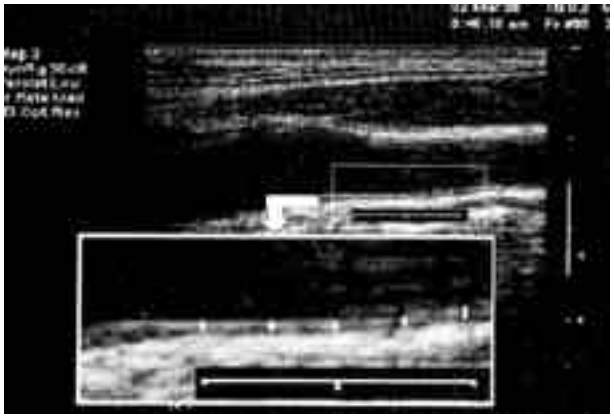

Figure 2. Digitized B-mode ultrasonography of carotid artery. The magnified image outlined by white box demonstrates the segment of distal common carotid artery and a white ruler beneath the far wall indicates 1 cm portion of the vessel. Five double arrows represent intima-media thickness of measured segment, separated by 2.5 mm intervals.

LAD 군과 SAD군에서 남자의 내막중막두께의 평균은 각각 0.83±0.09 mm, 0.79±0.04 mm였으며 통계적 유의성은 없었다(p>0.05)(Table 2). 두 군에서 남자이면서 65세 미만 및 65세 이상에 해당되는 대상의 내막중막두께의 평균은 각각 0.83±0.10 mm/0.64±0.01 mm, 0.92±0.07 mm/0.88±0.02 mm이고 유의성은 없으나(p>0.05), LAD군의 내막중막두께 평균이 SAD군보다 컸다. 대상군 중 여자의 내막중막두께의 평균은 각각 0.86±0.09 mm, 0.79±0.05 mm였으며 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 2). LAD 군과 SAD군의 65세 미만 및 65세 이상에 해당되는 여자의 경동맥 내막중막두께의 평균은 각각 0.83±0.13 mm/0.80±0.02 mm, 0.90±0.06 mm/0.71±0.10 mm였고 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p>0.05). 여자의 경우에도 LAD군의 내막중막두께 평균이 SAD군보다 컸다. LAD군과 SAD군의 전체 남자, 65세 미만 남자, 및 65세 이상 남자의 내막중막두께의 평균 차이는 각각 0.04 mm, 0.19 mm, 0.04 mm였고 여자의 경우는 0.07 mm, 0.03 mm, 0.19 mm이었다. 전체 남자보다 전체 여자에서 내막중막두께의 평균 차이가 컸다. 남자의 경우 65세 미만군에서 65세 이상군보다 내막중막두께의 평균 차이가 컸으며 여자에서는 65세 미만군보다 65세 이상군에서 평균 차이가 더 컸다.

고 찰

죽상경화증은 심근경색, 뇌졸중, 및 기타 폐쇄성 혈관질환을 일으키는 병리적 과정으로서, 과거에는 서구에 국한된 중요한 사망 원인이었지만 현재 개발도상국에서도 증가하고 있어 가까운 미래에는 전세계의 가장 큰 보건문제일 것이다.[6] 하지만, 혈관의 죽상경화가 임상 증상을 일으키기까지 긴 지체시기(lag phase)가 있으므로 초기 단계의 죽상경화를 목표로 삼아 중재한다면 합병증의 이차 예방이나 치료보다 더 효과적으로 혈관질환으로 인한 사망이나 심각한 휴우증을 줄일 수 있다.[7]

죽상경화의 초기 기능적 변화는 혈관 내피세포에서 파생된 산화질소(nitric oxide)의 국소적 이용성 감소, 세포성 유착분자(adhesion molecule)의 발현률 증가, 염증표식자의 변화, 싸이토카인(cytokine)생산, 및 지단백질의 과산화적 변형이다.[8,9] 혈관벽의 구조적 변화는 기능적 변화보

Table 2. Comparison of carotid artery intima-media thickness between large-artery disease and small-artery disease groups

	LAD*			SAD†		
	Total	Men	Women	Total	Men	Women
Number of subjects	67	42	25	21	7	14
Age (mean±SD, year)	62.0±10.2	60.8±10.2	64.0±9.0	63.6±9.8	62.3±12.9	64.0±8.6
Carotid artery IMT‡ (mean±SD, mm)						
Total	0.84±0.09	0.83±0.09	0.86±0.09	0.77±0.04	0.79±0.04	0.79±0.05
< 65 yrs	0.83±0.11	0.83±0.10	0.83±0.13	0.76±0.02	0.64±0.01	0.80±0.02
≧ 65 yrs	0.91±0.06	0.92±0.07	0.90±0.06	0.78±0.07	0.88±0.02	0.71±0.10

*Large-artery disease group, †Small-artery disease group, ‡Intima-media thickness

다 늦게 나타나지만 혈관벽 두께의 증가나 석회화 같은 변화들은 임상 증상의 발현보다 수년 전에 발생한다.[6] 따라서, 임상 증상이 나타날만큼 혈관 내강의 협착이 심해지기 전에 혈관벽 구조의 변화를 관찰함으로써 죽상경화성 변화를 조기 발견하고, 이에 따라 적절한 중재적 치료를 함으로써 죽상경화의 진행을 막거나 느리게 하려는 노력은 매우 중요하다. 이런 혈관벽 구조의 조기 변화를 검사하기 위해 침습적 혈관조영, 혈관내초음파와 비침습적 전자빔(electron-beam) 전산화단층촬영 및 뇌자기공명영상이 이미 도입되었으며[10,11] 최근에는 B 방식 초음파로 경동맥의 내막중막두께를 측정하는 것이 죽상경화의 조기 진단 및 추적 검사의 지표로 매우 유용하다고 보고되었다.[2,12-15]

경동맥 내막중막두께의 증가는 뇌졸중 위험인자와의 연관성이 확실히 입증되었으며 뇌졸중 발생과의 연관성도 보고된 뇌졸중의 한 위험인자이다.[3-4,16-19] 따라서, 경동맥 내막중막두께를 측정함으로써 뇌졸중의 고위험 대상을 선별하는 것이 가능하다.[20] 보고에 의하면 정상 성인의 경동맥 내막중막두께의 범위는 0.25~1.5 mm로,[21] 0.822 mm 이상이면 심근경색의 위험이 증가하고 0.75 mm 이상이면 뇌졸중의 위험이 증가한다고 하였으며 1년에 0.034 mm 이상 증가시 뇌졸중의 재발이 의미있게 증가한다고 한다.[22] 최근에는 경동맥 내막중막두께를 사용하여 위험 정도를 계층화하려는 시도가 있는데[23] 경동맥 내막중막두께가 0.8 mm에서 1.0 mm이면 뇌경색의 위험이 최소 두 배 증가하고 1.0 mm 보다 두꺼우면 뇌경색의 위험이 3~4배 증가한다고 한다.[24] 그러나 일부 연구는 심혈관계나 뇌혈관계의 다른 위험인자와 경동맥 내막중막두께를 함께 사용하여 예측치를 알아보았는데 실제적인 예측치의 증가가 관찰되지 않았다고 보고하였다.[25] 본 연구에서 LAD군의 경동맥 내막중막두께의 전체 평균이 0.84±0.09 mm이므로 이 위험기준 0.8 mm에 포함되었다. SAD군의 내막중막두께의 전체 평균은 0.77±0.04 mm로서 0.8 mm 미만이지만 0.75 mm보다 크므로 기준에 따라서는 증가되었다고 볼 수 있으며 적은 대상수에 의한 영향을 감안해야 할 것으로 생각된다. 경동맥내에서도 경동맥팽 대부의 내막중막두께가 다른 부위의 두께보다 의미있게 두꺼우며[26] 좌측 경동맥 내막중막두께가 우측보다 두껍다고 하나[14] 본 연구에서는 측정하지 않았다.

TOAST 분류[5]는 기전에 따른 분류로 뇌경색을 주간동맥 경화성, 소동맥 폐쇄성, 심색전성, 기타 원인에 의한 뇌경색 및 원인을 모르는 뇌경색으로 분류하였다. 이들 중 본 연구의 대상인 주간동맥 경화성 뇌경색의 기전은 죽상경화이며 소동맥 폐쇄성 뇌경색의 주요 기전은 지방초자질변성(lipohyallinosis)과 미소죽종(microatheroma)이다.[5,27] 보고에 의하면 뇌경색의 크기에 따라 위험인자가 다를 수 있는데 작은 크기의 뇌경색의 기전은 나이가 많아짐에 따라 뇌동맥의 비후가 생기며 고혈압이 혈관의 비후를 더욱 조장하여 나이와 혈압이 작은 뇌경색의 위험인자이고, 큰 뇌경색에서는 고지혈증에 의한 죽상경화가 나이나 혈압보다 더 중요하게 연관되어 혈장 지질이 중요한 위험인자이다.[1,28-29] 이러한 뇌경색 위험인자의 차이에서 볼 때 경동맥 내막중막두께는 죽상경화의 조기 구조적 변화이지만 경동맥 내막중막두께와 뇌경색과의 관계에 대한 보고들은 기전에 따라 분류하지 않고 있다. 이에 저자들은 기전에서 죽상경화와 더 관련있는 주간동맥 경화성 뇌경색과 경동맥 내막중막두께의 관련성이 소혈관 폐쇄성 뇌경색과 비교하여 더 클것으로 기대되었다. 하지만, 본 연구에서 전체 LAD군과 SAD군간의 비교상 경동맥 내막중막두께와의 연관성의 의미있는 차이가 관찰되지 않았는데, 이러한 결과는 경동맥 내막중막두께가 전신성 죽상경화증의 조기 표식자이므로 분류상 소동맥 폐쇄성 뇌경색일지라도 전신성 죽상경화증이 동반되어 있을 가능성, 두 비교군 사이의 대상수, 연령 및 연령 분포의 차이, 본 연구목적에 알맞은 검사를 받은 환자만을 대상으로 포함한 점들에 의해 영향을 받았을 것이다.

경동맥 내막중막두께와 연령과의 의미있는 연관성이 보고되었으며 1년에 0.01 mm에서 0.02 mm씩 증가한다.[21,30-31] 본 연구에서는 연령에 따라 65세 미만과 65세 이상군으로 나누어 65세 이상군의 경동맥 내막중막두께가 65세 미만군에 비해 더 두꺼운지 비교해 보았으나 통계적 의미가 없었다. 비록 유의성은 없었지만, 전체, 65세 미만 및 65세 이상군 모두에서 LAD군의 경동맥 내막중막두께의 평균이 SAD군의 평균보다 컸으며, 65세 미만의 LAD군과 SAD군의 경동맥 내막중막두께의 평균 차이는 0.07 mm이나 65세 이상군의 평균 차이는 0.13 mm로 고연령군에서 평균 차이가 더 컸다.

경동맥 내막중막두께는 성별에 따라 차이가 있으며 남자가 여자에 비해 두껍다고 알려졌다.[31-32] 본 연구의 LAD군과 SAD군사이의 성별에 따른 내막중막두께의 비교에서 유의성은 없었고, LAD군과 SAD군의 여자의 내막중막두께가 남자보다 더 두꺼웠는데 이는 여자의 평균 연령이 남자보다 높아 남녀간의 차이를 상쇄시켰을 것이다. 한 연구에서는 경동맥 내막중막두께의 비정상 기준을 성별에 따라 40세에서 70세의 남자의 경우 1 mm 이상, 40세에서 54세의 여자는 0.85 mm 이상, 및 55세에서 70세의 여자에서는 1 mm보다 두꺼울때로 제시하였다.[33]

뇌졸중의 종류에 따라 결과와 재발에 크게 차이가 나며 뇌졸중을 기전에 따라 분류하는 이유는 원인별로 치료 선택이 다르기 때문이다.[5,34] 이에 저자들은 죽상경화의 조기 구조적 변화인 경동맥 내막중막두께의 증가와 죽상경화가 주원인인 주간동맥 경화성 뇌경색과의 연관성이 주원인이 다른 소동맥 폐쇄성 뇌경색과의 연관성보다 더 많을 것으로 기대하고 실제로 연관성에 차이가 있는지 알아보았으나 유의한 차이는 없었다. 하지만, 주간동맥 경화성 뇌경색은 소동맥 폐쇄성 뇌경색보다 더 큰 뇌혈관 질환이므로 병변이 더 크고 예후가 나쁜 뇌경색을 초래할 수 있으므로 비침습적으로 주간동맥 경화성 뇌경색을 예측할 수 있는 지표가 있다면 치료와 예방에 많은 도움이 될 것이다. 따라서, 비록 본 연구에서 의미있는 결과를 볼 수 없었지만, 앞으로 비교군간에 적절하게 대상수, 성별 및 연령이 조절된 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Yamakado M, Fukuda I, Kiyose H. Ultrasonographically assessed carotid intima-media thickness and risk for asymptomatic cerebral infarction. *J Med Syst* 1998;22:15-18.
2. Burke GL, Evans GW, Riley WA. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-391.
3. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors; The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.
4. O`Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;23:35-41.
6. Adams MR, Celermajer DS. Detection of presymptomatic atherosclerosis: a current perspective. *Clin Sci* 1999;97:615-624.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
8. Dinerman JL, Mehta JL. Endothelial platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease: insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:207-222.
9. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1591-1601.
10. Brundage BH. Beyond perfusion with ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol* 1995;75:69-73.
11. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;328:828-832.
12. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: The Edinburgh artery study. *Stroke* 1997;28:348-353.
13. Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Collins D, Elam M, et al. Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke* 1997;28:1919-1925.
14. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-1382.
15. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *Stroke* 1998;29:439-446.
16. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1277-1282.
17. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516-522.
18. 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;96:1432-1437.
19. Kazmierski R, Kozubski W, Watala C. Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34:243-253.
20. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-573.
21. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719-725.
22. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-157.
23. Lonn E. Use of carotid ultrasound to stratify risk. *Can J Cardiol* 2001;17:suppl A:22A-25A.
24. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall tickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-487.
25. Iglesias del Sol A, Moons KGM, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:1532-1538.
26. Willekes C, Brands PJ, Willigers JM, Hoeks AP, Reneman RS. Assessment of local differences in intima-media thickness in the human common carotid artery. *J Vasc Res* 1999;36:222-228.
27. Ay H, Oliveira-Fiho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke* 1999;30:2644-2650.
28. Kobayashi S, Okado K, Yamashita K. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 1991;22:1379-1383.
29. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990;16:692-699.
30. Lee SK, Hwang HY, Kim HS, Chang MS, Lee EJ, Kang MH, et al. The carotid intima-media thickness measured with B-mode ultrasonography in adult volunteers. *Korean Circulation J* 1999;29:1201-1211.

31. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-1304.
32. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567-1572.
33. Temelkova-Kurktschiev T, Fisher S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:193-197.
34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.