

Disección arterial cervico-cerebral

Antonio Arauz, Alberto González, Freddy González

RESUMEN

La disección de las arterias cervico-cerebrales es un proceso patológico caracterizado por el desprendimiento de la capa media o de la subadventicia de la pared de la arteria, lo que conduce a la estenosis y oclusión de la luz arterial o al desarrollo de un aneurisma. Representa una de las principales causas de infarto cerebral en sujetos mayores de 45 años. La actual disponibilidad de métodos de diagnóstico no invasivos ha contribuido a que esta enfermedad se diagnostique con mayor frecuencia y fuera del contexto considerado previamente típico. Se revisan los aspectos epidemiológicos, fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y tratamiento de este padecimiento.

Palabras clave: disección arterial, cervico-cerebral, estenosis, aneurisma.

ARTERY DISECCTION CERVICO-CEREBRAL

ABSTRACT

The dissection of cervico-cerebral arteries is a disease process characterized by the detachment of the middle layer or subadventicia of the artery wall, leading to stenosis and occlusion of the lumen or the development of an aneurysm. It represents a major cause of stroke in the young. The current availability of noninvasive diagnostic methods have contributed to the disease is diagnosed more often and out of context previously considered typical. We review the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods and treatment of this condition.

Key words: artery dissection, cervico-cerebral, stenosis, aneurysm.

La disección arterial cervico-cerebral (DACC) es una causa frecuente de infarto cerebral, en especial en sujetos menores de 45 años^{1,2}. En México representa la principal causa de infarto cerebral en jóvenes^{3,4}.

La DACC se produce cuando la sangre penetra entre las capas de la pared arterial produciendo un hematoma intramural que estenosa la luz del vaso. Existen casos asociados a enfermedades del tejido conectivo, en la actualidad disponibilidad de métodos de diagnóstico no invasivos contribuye a que la enfermedad se diagnostique con mayor frecuencia. Revisamos los aspectos epidemiológicos, fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y tratamiento de este padecimiento.

Epidemiología

En la actualidad se reconoce a la DACC como una de las etiologías más importantes para infarto cerebral en jóvenes, con incidencia anual calculada, de acuerdo con estudios poblacionales de 2.6 (intervalo de confianza 95% de 1.86 a 3.33) por 100,000 habitantes. La disección extracraneal de la arteria carótida interna se presenta, de acuerdo con estos estudios, en 1.7 a 3.0 /100,000 habitantes por año, mientras que

Recibido: 4 mayo 2009. Aceptado: 22 mayo 2009.

Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Antonio Arauz. Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama, México, D.F. 14269, E-mail: arauzg@prodigy.net.mx

para las porciones extracraneales de las arterias vertebrales, la incidencia anual reportada es de 0.97/100,000, lo que sugiere que la afección carotídea se presenta hasta dos veces con más frecuencia que la vertebral^{5,6}. Sin embargo, de acuerdo a la serie Canadiense y a nuestra propia casuística, la disección vertebral podría ser tan frecuente como la carotídea^{4,7}.

En series hospitalarias la DACC explica el 2% de todos los casos de infarto cerebral y entre el 10 al 25% de los casos de infarto cerebral en menores de 45 años. En la serie hospitalaria del Instituto Nacional de Neurología de México, tiene una prevalencia que va del 15 al 27% en este grupo de edad⁴.

No existen diferencias significativas en relación a su presentación en los diferentes géneros y se ha reportado una mayor frecuencia de presentación durante el otoño; aunque no se tiene una explicación clara al respecto. Aunque puede presentarse en cualquier edad incluyendo la infancia, se sabe que existe un pico de presentación hacia la quinta década de la vida.

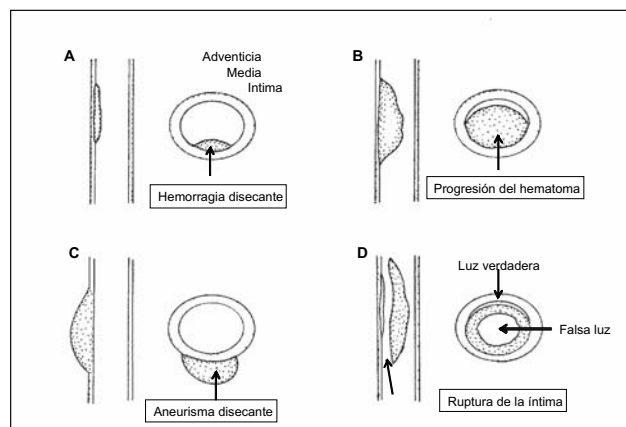


Figura 1. A y B. Formación y progresión del hematoma intramural disecante, C. Crecimiento excéntrico con formación secundaria de aneurisma disecante y D. Ruptura de la membrana íntima y formación de doble luz.

Patogénesis

La DACC se presenta por el desprendimiento de la capa íntima de la pared arterial, permitiendo la formación de un hematoma intramural, lo que se denomina falso *lumen*. Se postula que el hematoma es el evento primario, y que la presencia del desprendimiento de la íntima es la consecuencia patológica de su ruptura hacia el *lumen* arterial¹⁻³ (figura 1).

Independientemente del evento primario, el hematoma puede extenderse en forma excéntrica en

dirección subintimal o subadventicial, generando disminución del calibre de la luz arterial o dilatación con formación secundaria de aneurisma disecante. Las arterias del cuello son más propensas a presentar este fenómeno¹, por su mayor movilidad y su estrecha relación con porciones óseas rígidas. Los segmentos intracraneales también pueden afectarse, aunque con menor frecuencia.

En un pequeño porcentaje de pacientes es posible documentar alguna predisposición o participación de factores externos, aunque su contribución exacta es difícil de precisar. La hipótesis más aceptada en la actualidad, postula la preexistencia de una alteración subyacente en el tejido conectivo, que produce inestabilidad estructural de la pared arterial con o sin asociación a un factor precipitante externo, lo cual ocasiona la formación del hematoma en la pared y/o desprendimiento de la membrana íntima¹⁻³.

Aproximación genética

Se ha sugerido una asociación genética por un número pequeño de casos familiares y su relación con diferentes enfermedades del tejido conectivo. Sin embargo, en los reportes y series de casos reportados de familiares es de menos del 5% de todos los casos. Los datos actuales sugieren que en casos con historia familiar, la disección tiende a presentarse más tempranamente, con compromiso de múltiples vasos y con mayor riesgo de recurrencia⁸⁻¹².

La búsqueda sistemática de mutaciones se ha dirigido a los genes previamente conocidos por su papel en los desordenes del tejido conectivo; los resultados hasta ahora no son alentadores, excepto por reportes iniciales para mutaciones *missense* en genes que codifican para la molécula de colágeno tipo V (COL5A1, COL5A2) pero su repercusión en la patogénesis de la DACC es incierta¹³. Otros estudios han detectado una posible asociación entre el gen MTHFR 677TT y el genotipo A469G del gen ICAM-1 (CD54). Un meta análisis publicado recién no soporta la asociación entre DACC y MTHFR/C677T; el polimorfismo simple que explica la mayoría de la variabilidad genética de los niveles séricos de homocisteína¹⁴.

Las principales dificultades de los estudios disponibles son su reducido tamaño de muestra, y la poca representatividad de las diferentes poblaciones¹¹. Lo que hasta ahora puede concluirse es que la DACC parece ser una entidad multifactorial con algunos factores de predisposición genética, aunque aun no

probados de forma contundente¹¹⁻¹⁴.

Asociación con alteraciones del tejido conectivo

La hipótesis de la preexistencia de un desorden del tejido conectivo (DTC), se basa en la mayor incidencia de DACC en pacientes con patologías tales como; síndrome de Ehlers Danlos tipo IV, y síndrome de Marfan, y displasia fibromuscular (DFM)¹⁵. Un defecto básico de los componentes de matriz extracelular de los vasos, conlleva a disfunción y predisposición a presentar disección en los puntos de menor resistencia¹⁶. La expresión genotípica puede estar confinada al sistema arterial sin signos o manifestaciones externas de alteraciones del tejido conectivo¹⁷. Las series prospectivas reportan que hasta 20% de los pacientes con DACC presentan algunos signos sugestivos de enfermedad del tejido conectivo como: hábito marfanoide, hiperlaxitud de la piel, alteraciones de la cicatrización, hipermovilidad articular y presencia de hernia femoral¹⁶. Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado que las alteraciones ultraestructurales en la *dermis* sean específicas para un DTC o algún defecto genético conocido¹⁵. El hallazgo más frecuente es la fragmentación de las fibras dérmicas elásticas con depósitos osmiofílicos focales. Se han descrito también, alteraciones en la morfología de la pared del vaso; lo que sugiere degeneración quística de la túnica media. Estos hallazgos evidencian de forma indirecta la postulación de un defecto del tejido conectivo con especial afección por el sistema arterial, en forma de arteriopatía sistémica, que podría predisponer a la presentación de DACC¹⁸.

Factores externos, ambientales y factores de riesgo vascular

A excepción del trauma, la contribución factores ambientales o externos, es incierta. La mayoría de los datos disponibles provienen de estudios retrospectivos y con limitaciones en su diseño metodológico. Los reportes de casos asociados a eventos precipitantes con hiperextensión y/o rotación del cuello son variados e innumerables, e incluyen actividades como; práctica de yoga, pintar el techo, estornudos, posición en anestesia general y manipulación quiropráctica, entre muchas otras¹⁹⁻²¹. En estudios de casos y controles se ha encontrado una asociación significativa en pacientes con edad menor de 45 años y con manipulación del cuello e hiperextensión, en los 30 días previos al evento (OR: 6.62 CI 95%: 1.4-30)²²⁻²⁴. A diferencia de otros subtipos de infarto cerebral, la disección arterial no se asocia a los tradicionales fac-

tores de riesgo vascular. Se acepta que la prevalencia de aterosclerosis en estos pacientes es baja e incluso se ha considerado como un factor protector^{3,7,19,20}.

Papel de la infección

Su participación ha sido sugerida por la variación estacional en la incidencia de DACC, con mayor frecuencia de presentación en los meses del otoño²⁵; hasta 68%, según un reporte de la clínica Mayo²⁷. Las teorías para explicar este comportamiento son los posibles cambios hemodinámicos y reológicos surgidos de las condiciones climáticas y al aumento de las infecciones¹⁹. Aunque los mecanismos implicados son desconocidos, se ha considerado un posible efecto inflamatorio e inmunológico indirecto sobre la matriz extracelular y contribución de factores mecánicos derivados de procesos infecciosos (por ejemplo: tos, estornudos, vómito entre otros). La infección ha sido sugerida como un factor de riesgo independiente en algunos estudios ($p: 0.031$)²⁷⁻²⁹.

Manifestaciones clínicas

Disección carotídea

Los pacientes con disección carotídea pueden presentar una diversidad de síntomas, se describe en estos pacientes la triada clásica de dolor y/o cefalea ipsilateral, acompañada de síndrome de Horner y síntomas isquémicos del territorio carotídeo. En términos generales las manifestaciones clínicas pueden agruparse en síntomas locales e isquémicos³⁰, a continuación se describen ambos.

Síntomas locales

Se presentan en más de 90% de los casos y son: dolor (cefalea, dolor facial o dolor en cuello), síndrome de Horner, *tinnitus* pulsátil y parálisis de nervios craneales. La cefalea se presenta alrededor del 68% de los casos y se describe predominantemente unilateral (ipsilateral a la disección), con menos frecuencia puede ser bilateral (8 a 21%). La intensidad puede ser severa (75%) o moderada (25%), y la característica más frecuente del dolor es de tipo pesantez (66%), seguido de pulsátil (25%) o de presentación aguda (7%). Esta cefalea puede confundirse con una de tipo Cluster o thunderclap. El dolor facial se presenta hasta en el 50% de los casos y el dolor cervical hasta en 25%, éste último usualmente localizado en la región antero-lateral del cuello³¹. El síndrome de Horner puede estar presente hasta en un 40% y como manifestación única en promedio del 10% de los casos. La parálisis

de nervios craneales, en especial los pares bajos (IX-XII) se presenta en un 8 a 16% y el *tinnitus* pulsátil se reporta en 16 a 27% de los casos³⁰.

Síntomas isquémicos

Se consideran dos mecanismos fundamentales como causas de isquemia cerebral; hemodinámico y embolígeno. Reportes recientes de estudios realizados con *Doppler* transcraneal (DTC) y resonancia magnética en secuencias de difusión sugieren que el principal mecanismo responsable de infarto cerebral en casos de disección arterial es el embolismo arteria-arteria a partir de la disección^{29,30}. La isquemia cerebral se presenta en tres cuartas partes de los casos; 80% corresponden a infarto cerebral y 15 a 16% a isquemia cerebral transitoria (ICT). Series de casos publicadas recientemente sugieren que entre el 5 a 8.5%^{4,12} de los casos presentan signos de ICT entre los 4 días a 2 semanas previas al desarrollo de un infarto cerebral, lo que enfatiza la necesidad de una alta sospecha diagnóstica con la finalidad de iniciar tratamiento lo antes posible.

Los síntomas oculares isquémicos son también frecuentes; se han reportado amaurosis fugaz (3% de los casos), neuropatía óptica isquémica (3.6 %) o infarto retiniano en 5%³².

Disección vertebral

En localización vertebral, las manifestaciones clínicas incluyen, además de los síntomas locales e isquémicos, manifestaciones hemorrágicas y al igual que en la localización carotídea, los síntomas pueden dividirse en locales e isquémico, a continuación se resumen.

Síntomas locales

La cefalea y/o dolor cervical se presenta en un 69% de los pacientes siendo su localización en la región occipital la más frecuente (83%) aunque se pueden presentar generalizada o frontal. Se describe como pulsátil en 44% y fija en 56%, progresiva (72%) y suele preceder de los demás síntomas³¹. Las manifestaciones cervicales se describen como síndromes radicales que se manifiestan a través de paresia de brazo debido a compromiso radicular principalmente C5-C6. Las raíces cervicales pueden ser dañadas por elongación secundaria al crecimiento de un hematoma intramural o disección aneurismática, otra manifestación descrita es un síndrome doloroso cervical que se

comporta muy similar a una radiculopatía^{31,32}.

Síntomas isquémicos

Por la anatomía de la región estos pueden ser de la circulación posterior (vertebro basilar) o de la médula espinal (región posterior). Los síntomas isquémicos de la circulación posterior se describen en más del 80% de los casos y pueden ser transitorios o manifestaciones establecidas. Su mecanismo involucra un fenómeno embólico y/o hemodinámico. El síndrome de Wallenberg es el más común pero se han descrito síndrome bulbar medial, infarto cerebeloso, talámico, pontino, de la arteria cerebral posterior o síndrome del tope de la basilar^{30,32}.

Síntomas hemorrágicos

La disección vertebral puede manifestarse como: hemorragia subaracnoidea, principalmente por 2 fenómenos; compromiso de la porción intracraneal y afección de la subadventicia. Los vasos intracraneales son más delgados que los extracraneales, lo que los hace más propensos a su ruptura, al igual que la adventicia. Esta manifestación es poco frecuente, en población Mexicana representa 4% de las HSA no aneurismáticas^{4,31,33}.

DIAGNÓSTICO

La angiografía convencional ha sido de manera tradicional considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de la DACC. De hecho, el diagnóstico se basa en la presencia de signos angiográficos considerados como patognomónicos, tales como oclusión en flama e imagen de doble lumen. Por desgracia, estos hallazgos pueden observarse en aproximadamente 10% de los casos y resulta más frecuente encontrar; estenosis irregular de la arteria afectada, en más del 45% de los casos; oclusión arterial en 29%; aneurisma disecante en 17.1%, y dilatación irregular en 6%^{4,31,33}.

En casos de afección carotídea, la oclusión es típicamente irregular, con apariencia de flama o terminación en punta de lápiz, e inicia 2 a 3 cm después del bulbo carotídeo. Puede extenderse por varios segmentos hasta la porción petrosa, en donde puede reconstituirse abruptamente. Aunque la dilatación aneurismática puede ocurrir en cualquier porción de la arteria, el segmento distal subcraneal es con más frecuencia afectado, en especial en la disección de la arteria vertebral. Estas dilataciones aneurismáticas pue-

den observarse en cerca de un tercio de los casos, y son invariablemente fusiformes³³.

En casos de afección vertebral, tanto lesiones aneurismáticas, como las estenosis, se localizan con más frecuencia en los segmentos distales de la arteria, entre la primera y segunda vértebra cervical. El paso de la arteria vertebral por el foramen magno, explica porque la disección vertebral puede extenderse a los segmentos intracraneales. La apariencia de la oclusión y estenosis de la disección vertebral, adoptan formas menos específicas que las observadas en afección carotídea.

En cerca de una cuarta parte de los casos se documenta disección de múltiples vasos, que con frecuencia son simultáneas y otros casos es posible encontrar hallazgos compatibles con fibrodisplasia muscular o enfermedad de Takayasu.

Resonancia magnética y Doppler

Debido a la alta resolución de la angiografía cerebral por resonancia magnética (AIRM), esta técnica ha venido reemplazando a la angiografía cerebral con sustracción digital como método de diagnóstico. La secuencia de supresión de grasa es importante para diferenciar pequeños hematomas intramurales de tejidos adyacentes. La AIRM es superior a la angiografía en casos que no presentan anomalías en el lumen, o en casos de oclusiones no específicas.

La RM puede también demostrar directamente un hematoma intramural cuya intensidad de señal varía con el tiempo de evolución del hematoma^{35,36}. Típicamente da una imagen hiperintensa en las secuencias potenciadas en T1 y densidad de protones. En la fase aguda, la intensidad de la señal es isointensa o ligeramente hiperintensa. La señal progresivamente se vuelve hiperintensa durante las fases subaguda y crónica. Después la intensidad va disminuyendo. La forma de la disección (p. ej., hematoma intramural) varía, dependiendo de la relación entre el eje del vaso afectado y el plano de la imagen. Puede ser curvilínea, creciente o de semiluna (signo de la media luna) o imagen de corte de caña de bambú, que semeja a una cinta o una tira³⁴.

Se sabe que la angiotomografía es también un estudio de utilidad, aunque hasta ahora es limitada la información que se tiene^{36,37}.

La ultrasonografía es de gran ayuda en la evaluación inicial y seguimiento de los casos. Tiene como principales limitantes que es un estudio dependiente de operador y aunque puede detectar anomalías del flujo sanguíneo en más del 90% de los casos, con

mucho frecuencia no puede determinar la oclusión o el sitio de la misma. Adicionalmente, las anomalías del *lumen* arterial, específicas de disección, pueden únicamente detectarse en menos de un tercio de los casos. La combinación de *Doppler* color de vasos de cuello y *Doppler* transcraneal, son de utilidad principalmente en disecciones vertebrales, pero en todos los casos, se sugiere la realización de estudios confirmatorios, tales como AIRM o angiografía cerebral³⁵⁻³⁷.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con DACC depende de la severidad del infarto cerebral y riesgo de eventos subsecuentes. El pronóstico funcional, en general no difiere de aquellos pacientes jóvenes con infarto cerebral debido a otra causa. El riesgo anual de recurrencia de infarto cerebral va de 0.3 al 3.4%. La recurrencia temprana con frecuencia es en el mismo territorio cerebral afectado, cuando las lesiones no se han recuperado. A largo plazo, la recurrencia parece ser más frecuente en otros territorios, y secundaria a otros mecanismos de producción. El pronóstico funcional, parece también depender de la evolución del estado arterial. Hasta en el 70% de los casos, las lesiones estenóticas se resuelven en el transcurso de meses, sin secuelas visibles en estudios de seguimiento. La recanalización de los vasos ocluidos es menos frecuente, aunque en estudios recientes que utilizaron imagen para confirmar la presencia de hematoma mural, la recanalización ocurrió en más del 90% de los vasos. Los aneurismas carotídeos persisten en cerca de dos tercios de los pacientes, mientras que los aneurismas vertebrales parecen resolverse con frecuencia. Las complicaciones relacionadas con la persistencia de estos aneurismas son excepcionales.

El riesgo de recurrencia de disección es muy bajo, con rangos que van de 0.3 a 1.4%, pero parecen ser mayor dentro del primer mes y algunas recurrencias son asintomáticas. Los pacientes con enfermedad del tejido conectivo o historia familiar de disección tienen un riesgo mayor de recurrencia, pero no se conocen otros factores de riesgo^{12,38-40}.

TRATAMIENTO

Al igual que en el infarto cerebral producido por otros mecanismos, en el secundario a disección arterial debe subdividirse en el tratamiento durante la fase aguda y prevención secundaria^{40,41}. Hay reportes anecdóticos, en los que se ha logrado reconstruir la

arteria mediante angioplastia y colocación de *stent*, principalmente en los casos con hallazgo de pseudoaneurisma⁴². Aunque los resultados en estos casos se han reportado seguros en términos del procedimiento, parece ser poco lo que modifican la historia natural de la enfermedad, pues se realizan en casos sintomáticos con un infarto cerebral ya establecido. Se han reportado también casos tratados con trombolisis intra-arterial e intravenosa, aunque por desgracia de forma aislada; la seguridad y eficacia de ninguna de ellas han podido ser probadas en ensayos clínicos adecuadamente diseñados. En cuanto a trombolisis intravenosa, los datos que se disponen son derivados de 4 estudios, que incluyeron un total de 50 pacientes. Los resultados de estos mostraron mortalidad del 8%, y pronóstico funcional favorable (*Rankin* de 0 a 2) en 40% de los casos. A la fecha, han sido reportados también varios casos tratados con trombolisis intra-arterial, algunos de ellos con resultados favorables, pero que no permiten hacer recomendaciones en cuanto a su uso cotidiano. Con los datos actualmente disponibles, se sugiere el tratamiento con trombolisis intravenosa, siguiendo las guías de recomendación para su uso⁴³.

ANTITROMBÓTICOS

Aún es tema de debate si los pacientes con DACC deben recibir tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes⁴⁴⁻⁴⁷. En los últimos años se ha extendido el uso de anticoagulación. Los argumentos que apoyan su uso incluyen la observación de microembolos detectados por *Doppler* transcraneal, la oclusión de ramas distales y el patrón tomográfico del infarto, todos ellos sugiriendo un mecanismo embólico. Los reportes recientes no han demostrado extensión del hematoma intramural, progresión del grado de estenosis o síntomas por compresión^{40,41,44,48} con el uso de heparina o de anticoagulación oral. Por el contrario, algunos reportes sugieren que el tratamiento temprano con heparina retrasa la oclusión de la arteria y que este retraso es proporcional al grado de anticoagulación⁴⁹⁻⁵⁰.

En ausencia de ensayos clínicos, se han realizado revisiones sistemáticas sobre el tema, tratando de aclarar si el uso de antitrombóticos es una medida efectiva y segura y cual es el mejor tratamiento. Por desgracia, parte de sus conclusiones se basan en número reducido de pacientes lo que hace poco factible la comparación de ambos tratamientos.

Con los datos que en la actualidad se dispone, se recomienda seleccionar el tipo de antitrombótico ba-

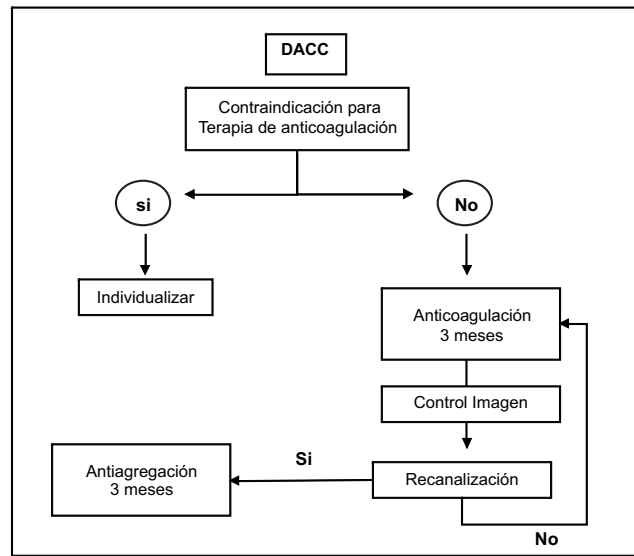


Figura 2. Flujograma de manejo de la DACC

sándose en las características clínicas y paraclínicas de cada caso. Las guías de manejo se sintetizan en la figura 2⁴⁷.

En pacientes graves, con escala de NIH (*National Institutes of Health stroke scale*) mayor de 15 puntos, o bien con extensión intracraneal de la disección, síndromes de compresión local sin eventos isquémicos, o con enfermedades concomitantes que incrementan el riesgo de hemorragia deben ser tratados con antiagregantes plaquetarios⁴⁴⁻⁴⁷. Sin embargo, en los casos con disección con patrón de oclusión o pseudo-oclusión, señales microembólicas por *Doppler* transcraneal, múltiples eventos isquémicos en el mismo territorio arterial o con imagen de coágulo flotante, debe iniciarse anticoagulación inmediata⁴⁷. No existen hasta el momento estudios que comparen las diferentes opciones de antiagregantes plaquetarios, de los que disponemos actualmente. El único antiagregante utilizado hasta ahora ha sido la aspirina.

En cuanto al tiempo de tratamiento, se ha sugerido mantener anticoagulación por un periodo de 3 a 6 meses, que dependerá en gran medida de la recanalización del vaso, demostrado en los estudios de seguimiento, seguido de antiagregante por un periodo de tiempo similar y posterior suspensión⁴⁷.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de disección arterial debe sospecharse en pacientes jóvenes con infarto cerebral. La disección arterial se reconoce como una de las principales causas de infarto cerebral en el joven. Su

diagnóstico requiere de la pronta realización de estudios diagnósticos para la confirmación de esta entidad clínica, y en ausencia de estudios aleatorizados y controlados, el plan de manejo se debe individualizar.

REFERENCIAS

1. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.
2. Smith Wade S. Cervical arterial dissection: causes and treatment. *Stroke Rounds* 2003; (1): Issue2.
3. Zweifler RM, Silverboard G. Arterial dissections. Stroke; pathophysiology, diagnosis and management; 4th Edition, 2004, Chapter 23th, 549-60.
4. Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, Cantú C, Barinagarrementeria F, Román G. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:150-4.
5. Vadim Beletsky, Zurab Nadareishvili, John Lynch, Ashfaq Shuaib, Andrew Woolfenden, John W. Norris cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial?. *Stroke* 2003;34:2856-60.
6. Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mou nier-Vehier F, Rondepierre P, Godefroy O. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15-45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 26-33.
7. Lee Vivien, Robert D, Brown Jr, Jayawant N Mandrekar, Bahram Mokri. Incidence and outcome of cervical artery dissection. A population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809-12.
8. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996;27:622-4.
9. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, Bousser MG. Migraine and the risk of cervical artery dissection. A case-control study. *Neurology* 2002;59:435-7.
10. Granella F, Pezzini A, Zanferrari C, Del Zotto E, Bertolino C, Bazzoli E. Migraine with aura is a major risk factor for cervical artery dissection. A case control study. *Cephalalgia* 2003;23:571.
11. Grond-Ginsbach C, Debette S, Pezzini A. Genetic approaches in the study of risk factors for cervical artery dissection. *Frontiers in neurology and neuroscience*. 2005;20:30-43.
12. Touzé EJY, Gauvrit T, Moulin J. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection a multicenter study. *Neurology* 2003;61:1347-51.
13. Grond-Ginsbach C, Wigger F, Morcher M, Von Pein F, Grau A, Hausser I, Brandt T. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology* 2002; 58:1103 -5.
14. McColgan P, Sharma P. The genetics of carotid dissection: meta-analysis of a MTHFR/C677T common molecular variant. *Cerebrovascular Diseases* 2008;25:561-5.
15. Brandt T, Hausser I, Orberk E. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998;44:281-5.
16. Brandt T, Morcher M, Hausser I. Association of Cervical Artery Dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Frontiers in Neurology and Neuroscience* 2005;20:17-29.
17. Pepin M, Schwarze U, Superti-furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-80.
18. Guillon B, Tzourio C, Biousse V, Adrai V, Bousser MG, Touboul PJ. Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. *Neurology* 2000;55:663-6.
19. Caso V, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Environmental factors and cervical. *Frontiers in Neurology and Neuroscience* 2005;20:44-53.
20. Sidney M. Rubinstein, Saskia M. Peerdeman, Maurits W. van Tulder, Ingrid Riphagen, Scott Haldeman. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36:1575-80.
21. Norris JW, Beletsky V, Nadareishvili ZG, Canadian Stroke Consortium. Sudden neck movement and cervical artery dissection. *CMAJ* 2000;163:38-40.
22. Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 2001;32:1054-60.
23. Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology* 2003; 60:1424-8.
24. Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. Unpredictability of cerebrovascular ischemia associated with cervical spine manipulation therapy: a review of sixty-four cases after cervical spine manipulation. *Spine* 2002;27:49-55.
25. Paciaroni M, Georgiadis D, Arnold M, Gandjour J, Keseru B, Fahrni G, Caso V, et al. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:677-79.
26. Schievink WI, Wijdicks EFM, Kuiper JD. Seasonal pattern of spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg* 1998;89:101-3.
27. Grau AJ, Brandt T, Buggle F, Orberk E, Mytilineos J, Werle E, Conradt C, Krause M, Winter R, Hacke W: Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999; 56: 851-6.
28. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34: 79-81.
29. Caso V, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Environmental factors and cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005;20:44-53.
30. Baumgartner RW, Bogousslavsky J. Clinical manifestations of carotid dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005;20:70-6.
31. Cals N, Devuyt G, Jung DK, Afsar N, De Freitas G, Despland PA, Bogousslavsky J. Uncommon ultrasound findings in traumatic extracranial vertebral artery dissection. *Eur J Ultrasound* 2001;12:227-31.
32. Campos CR, Calderaro M, Scaff M, Conforto AB. Primary headaches and painful spontaneous cervical artery dissection. *J Headache Pain* 2007;8:180-4.
33. Nishino A, Suzuki I, Utsunomiya A, Suzuki S, Uenohara H, Sakurai Y. Clinical manifestation and treatment strategy for non hemorrhagic cerebral arterial dissection. *Acta Neurochir Suppl* 2008;103:57-60.
34. Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, Dittrich R, Stehling C, Kugel H, Niederstadt T, et al. High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) at 3.0 Tesla in the short-term follow-up of patients with proven cervical artery dissection. *Invest Radiol* 2007;42:460-6.
35. Gobin-Metteil MP, Oppenheim C, Domingo V, Trystram D, Brami-Zylberberg F, Naggara O, Meder JF. Cervical arteries dissection: diagnostic color Doppler US criteria at the acute phase. *J Radiol* 2006;87:367-73.
36. Bartels E. Dissection of the extracranial vertebral artery: clinical findings and early noninvasive diagnosis in 24 patients. *J Neuroimaging* 2006;16:24-33.
37. Charbonneau F, Gauvrit JY, Touze E, Moulin T, Bracard S, Leclerc X, Mas JL, Meder JF. Diagnosis and follow-up of cervical arterial dissections. Results of the SFNV-SFNR study. *J Neuroradiol* 2005;32:255-7.

38. Leys D, Debette S. Long-term outcome in patients with cervical-artery dissections: There is still a lot to know. *Cerebrovasc Dis* 2006;22(2-3):215.
39. Benninger DH, Gandjour. Georgiadis, Sto ckli, Arnold RW. Baumgartner, Benign long-term outcome of conservatively treated cervical aneurysms due to carotid dissection. *Neurology* 2007;69:486-7.
40. Caso V, Maurizio Paciaroni, Francesco Corea, Mohammed Hamam, Paolo Mili. Recanalization of cervical artery dissection: influencing factors and role in neurological outcome. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 17, 93-7.
41. Geordiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clinical and Experimental Hypertension* 2006;28:365-70.
42. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 2004;35:482-5.
43. Lucas C, Moulin T, Deplanque D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 1998;29:2646-8.
44. Norris J. Controversies in stroke: extracranial arterial dissection, anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 2005; 36:2041-2.
45. Lyrer, P.A. Controversies in stroke: extracranial Arterial Dissection, anticoagulation is the treatment of choice: Against. *Stroke* 2005;36:2042-3.
46. Geoffrey, AD; Davis, S: Controversies in stroke: extracranial arterial dissection, anticoagulation is the treatment of choice. *Stroke* 2005;36:2043-4.
47. Engelter S, Brandt T, debette S, Caso V et Al: Antiplatelets versus Anticoagulation in cervical artery Dissection. *Stroke*. 2007;38:2605-11.
48. Ansari, Sameer A, Thompson B. Gregory, Gemmete Joseph J, Gandhi Dheeraj. Endovascular treatment of distal cervical and intracranial dissections with the neuroform stent. *Neurosurgery* 2008;62(3):636-46
49. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth M, Loher T, Stepper F, Remonda L, Bassetti C, Mattle H. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 2002;59:549-55.
50. Jens P. Dreier; Frank Lürtzing; Melanie Kappmeier; Georg Bohner; Randolph Klin. Delayed Occlusion after Internal Carotid Artery Dissection under Heparin. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 18: 296-303.
51. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2006; 21 (suppl 4):146.
52. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3):CD000024.)