

# Síndrome ocular isquémico. Correlación con aterosclerosis extracraneal e intracraneal valorada por angio-tomografía

Gabriela Calvo Leroux-Corona<sup>1</sup>, Luis Murillo-Bonilla<sup>2</sup>, David Lozano-Elizondo<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome ocular isquémico se asocia a aterosclerosis carotídea. Pacientes con infarto cerebral y aterosclerosis carotídea e intracraneal presentan peor pronóstico funcional que pacientes con aterosclerosis carotídea aislada.

**Objetivos:** Determinar si los pacientes con síndrome ocular isquémico y aterosclerosis carotídea e intracraneal tienen peor pronóstico visual que pacientes con síndrome ocular isquémico y aterosclerosis carotídea aislada.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 13 pacientes con aterosclerosis carotídea aislada y 13 pacientes con aterosclerosis carotídea e intracraneal. Se determinó la asociación entre pronóstico visual y la presencia o no de aterosclerosis intracraneal mediante la obtención de razones de momios con sus intervalos de confianza al 95%; se consideró significativo una  $p=0.05$ .

**Resultados:** Predominó el sexo masculino, 69% con aterosclerosis carotídea y 54% con aterosclerosis carotídea e intracraneal, con una edad media de 64 y 68 años respectivamente. No se presentaron diferencias en edad, género y factores de riesgo vascular. En el grupo de aterosclerosis carotídea e intracraneal se presentó asociación con retinopatía mixta RM 2.17 (IC95% 1.20–3.90) ( $p=0.005$ ), afección visual severa RM 8.80 (IC95% 1.35–57.43) ( $p=0.016$ ), y afección binocular RM 1.86 (IC95% 1.12–3.07) ( $p=0.015$ ).

**Conclusión:** La aterosclerosis intracraneal es un factor determinante en el pronóstico visual de los pacientes con síndrome ocular isquémico.

**Palabras clave:** Síndrome ocular isquémico, aterosclerosis carotídea, aterosclerosis intracraneal, retinopatía.

## SUMMARY

**Background:** Ischemic ocular syndrome is related to carotid atherosclerosis. Prognosis of stroke patient with carotid atherosclerosis is worse when intacranial atherosclerosis coexist.

**Objectives:** Determine if patients with ischemic ocular syndrome and coexistence of carotid and intracranial atherosclerosis have worse prognosis than patients with ischemic ocular syndrome with lonely carotid atherosclerosis.

**Patients and methods:** We studied 13 patients with lonely carotid atherosclerosis vs. 13 patients with coexistence of carotid and intracranial atherosclerosis. We determined the association between visual prognosis and the presence or not of intracranial atherosclerosis by means of odds ratios with 95% confidence intervals, significance was set at 0.05.

**Results:** There was a male predominance, 69% in solely carotid atherosclerosis and 54% in carotid and intracranial atherosclerosis, with a mean age of 64 and 68 years respectively. There were no differences between groups respecting age, sex nor vascular risk factors. Association was present in the carotid and intacranial atherosclerosis regarding mix retinopathy OR 2.17 (IC95% 1.20–3.90) ( $p=0.005$ ), severe visual impairment OR 8.80 (IC95% 1.35–57.43) ( $p=0.016$ ), and binocular visual impairment OR 1.86 (IC 95% 1.12–3.07) ( $p=0.015$ ).

**Conclusion:** Intracranial atherosclerosis is a determining factor in the visual prognosis in patients with ischemic ocular syndrome.

**Key words:** Ischemic ocular syndrome, carotid atherosclerosis, intracranial atherosclerosis, retinopathy.

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI C.P. 014080 / Tel. 55 73 29 11 ext. 1191

Email: calgab2002@yahoo.com

<sup>2</sup> Departamento de Terapia Endovascular Neurológica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

<sup>3</sup> Departamento de Neuro-Oftalmología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

El trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

## **ANTECEDENTES**

El síndrome ocular isquémico (SOI) se presenta cuando la presión de perfusión ocular disminuye de manera aguda o crónica, debido a una caída en el flujo sanguíneo de la arteria central de la retina mayor a 50%, produciendo cambios en el segmento anterior del ojo (rubeosis iridis, uveítis, cataratas) y/o posterior (infarto de la retina, neovascularización, placas microembólicas, hemorragias, palidez de la papila, glaucoma neovascular) (1, 2). Clínicamente se puede manifestar por dolor ocular, disminución de la agudeza visual y, en casos avanzados, ceguera (3).

En 1856, Virchow describió por primera vez la asociación entre trastornos oftalmológicos y enfermedad aterotrombótica en un paciente con ceguera unilateral y oclusión de la arteria carótida ipsilateral (4). Posteriormente se demostró que el ojo y el cerebro comparten su irrigación sanguínea por parte de las arterias carótidas internas, y en procesos patológicos oclusivos se puede presentar simultáneamente enfermedad ocular y enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica.

La asociación entre EVC y enfermedad carotídea aterotrombótica está bien documentada, existiendo correlación entre el porcentaje de obstrucción de la arteria y la presencia de manifestaciones clínicas cerebrales (5, 6). También se conoce que la presencia de aterosclerosis intracraneal se asocia al desarrollo de EVC, aunque existen algunas diferencias en las manifestaciones clínicas de estos pacientes (7). Un aspecto importante es que el paciente con aterosclerosis combinada intra y extracraneal es el que presenta manifestaciones clínicas de mayor severidad y, por lo general, peor pronóstico, debido al proceso generalizado de aterosclerosis que padece (8, 9).

El estándar de oro en el diagnóstico de la enfermedad aterotrombótica es la angiografía digital (AD), pero actualmente sólo se recomienda en pacientes de difícil diagnóstico y en casos con sospecha de estenosis carotídea sintomática moderada a severa, cuando la intención es tratar al paciente por endarterectomía carotídea o colocación de *stent* carotídeo (10). Una alternativa en el diagnóstico de la aterosclerosis carotídea y aterosclerosis intracraneal es la angiotomografía (Angio-TC), la cual permite una adecuada visualización de la angioarquitectura de los vasos sanguíneos. Estudios recientes han comparado la sensibilidad y la especificidad de la Angio-TC en comparación con la AD encontrando que es confiable en el diagnóstico de estas patologías (11), presentando una sensibilidad, especificidad y precisión de 89, 91 y 90% respectivamente (12).

Ya se ha determinado que entre 50 y 70% de los pacientes con SOI presentan enfermedad carotídea severa como causa del síndrome (13). Lo que no se ha determinado hasta el momento es la presencia de aterosclerosis intracraneal en este grupo de pacientes. Debido a que el EVC isquémico aterotrombótico y el SOI comparten mecanismos fisiopatológicos, y que los pacientes con aterosclerosis intra y extracraneal presentan peor pronóstico y manifestaciones clínicas más severas en EVC, pensamos que los pacientes

con SOI y enfermedad aterosclerótica extra e intracraneal se comportarán de la misma forma, presentando mayor severidad en el cuadro clínico y peor pronóstico visual.

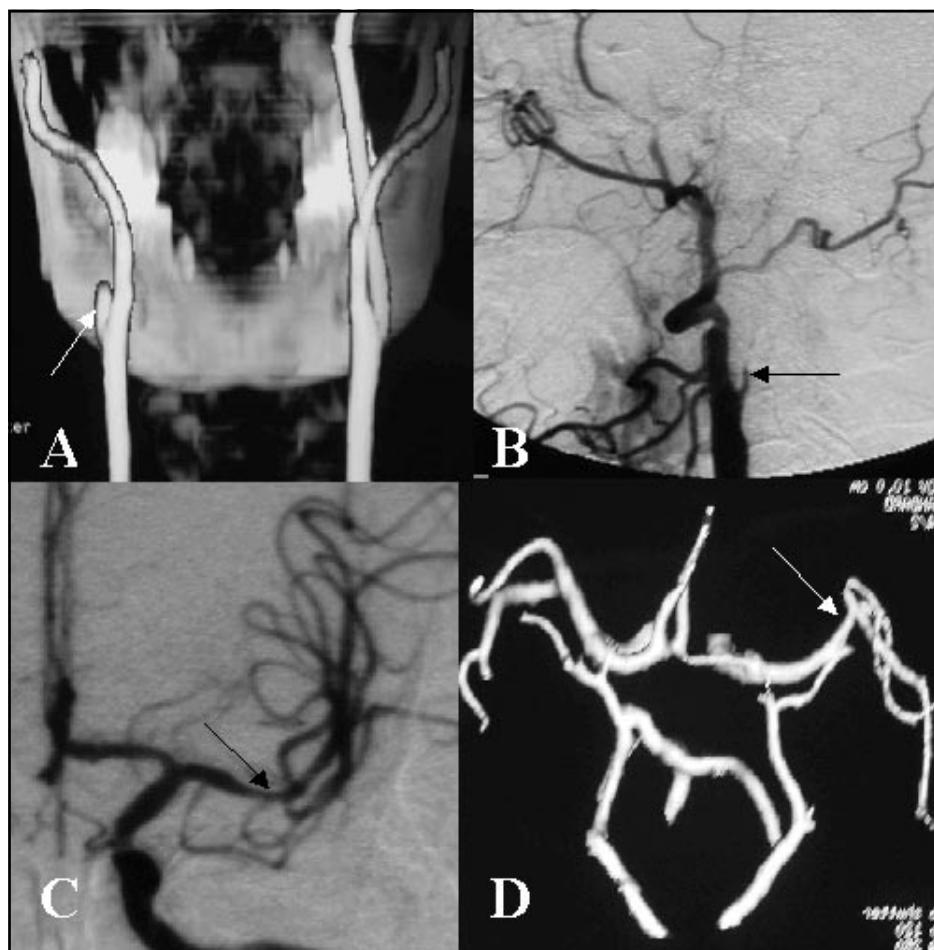
El objetivo del estudio fue determinar si los pacientes con SOI y aterosclerosis extra e intracraneal tienen un peor pronóstico visual y manifestaciones clínicas de mayor severidad que pacientes con SOI y aterosclerosis extracraneal pura, en un grupo de pacientes sin antecedente de EVC.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se revisaron los expedientes clínicos de 78 pacientes con diagnóstico de síndrome ocular isquémico que acudieron al servicio de neurooftalmología en el tiempo comprendido de enero de 1996 a enero de 2001. La información fue recopilada por un miembro del equipo mediante un cuestionario estructurado que incluía variables demográficas, factores de riesgo vascular, exploración física oftalmológica y resultados de los estudios de angio-TC y angiografía digital. El diagnóstico de SOI se estableció con la presencia de manifestaciones clínicas como dolor ocular, disminución de la agudeza visual o amaurosis en pacientes que presentaban datos de afección característicos del síndrome: segmento anterior (rubeosis iridis, uveítis, cataratas) y/o posterior (infarto de la retina, neovascularización, placas microembólicas, hemorragias, palidez de la papila, glaucoma neovascular) (1). El diagnóstico de aterosclerosis carotídea se estableció mediante angio-TC y se analizó como aterosclerosis extracraneal e intracraneal, también se analizaron los porcentajes de estenosis carotídea según los criterios del estudio NASCET (6), y la aterosclerosis intracraneal se dividió en leve (<50%) y severa (>50%). Para el diagnóstico de aterosclerosis intracraneal se requirió una reducción del calibre de las arterias del polígono de Willis.

Se encontró 78 pacientes con diagnóstico de SOI; de estos se excluyeron del estudio 27 por pérdida de seguimiento, 13 debido a que fueron sometidos a endarterectomía y *stent* carotídeos antes del enrolamiento al estudio, y 12 que fueron eliminados debido a que en los estudios de angiografía digital no presentaban aterosclerosis carotídea o intracraneal. En total 26 pacientes fueron seleccionados para ingresar al estudio (13 con aterosclerosis extracraneal y 13 con aterosclerosis extra e intracraneal), con un seguimiento de  $36 \pm 4.5$  meses. Todos los pacientes contaron con estudios de resonancia magnética de cráneo descartando EVC isquémico o hemorrágico previo, 100% contaron con angiografía digital y 70% contaron con Doppler de vasos de cuello y transcraneal. Los pacientes sometidos al estudio fueron citados para realizar angio-TC (Figura 1) y revaloración neurooftalmológica en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2000 a enero de 2001.

Para determinar el objetivo principal del estudio, la afección visual se dividió en normal (>20/80), cuenta dedos a 2 metros (<20/400), no percepción de luz, y finalmente se agruparon los pacientes con visión cuenta dedos y no per-



**Fig. 1.** Correlación entre angio-TC y angiografía digital. A) Obstrucción 100% de la arteria carótida interna derecha por angio-TC (Flecha blanca), B) Obstrucción 100% de la arteria carótida interna derecha por angiografía digital (Flecha negra), C) Estenosis menor de 50% del segmento distal de la arteria cerebral media izquierda por angiografía digital (Flecha negra), D) Estenosis menor de 50% del segmento distal de la arteria cerebral media izquierda por angio-TC (Flecha blanca).

cepción de luz como pacientes con afección visual severa.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. Un grupo con aterosclerosis extracraneal (GAE) y otro grupo con aterosclerosis extra e intracraneal (GAE/I). El protocolo fue aprobado por el Comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Para el análisis estadístico se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión. La comparación entre los grupos se realizó mediante pruebas de Chi<sup>2</sup> o exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de t de Student o Mann-Whitney para variables numéricas.

Los resultados fueron expresados mediante razones de momio (RM) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Todos los resultados fueron a 2 colas y la significancia estadística se estableció en  $p=0.05$ . El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 10 para Windows.

## RESULTADOS

Se presentaron 7 (53.8%) pacientes del sexo masculino en el grupo de aterosclerosis extra e intracraneal y 9 (69.2%) en el grupo de aterosclerosis intracraneal ( $p= 0.420$ ), con una edad media de  $63.7 \pm 8.8$  vs  $68.2 \pm 9.9$  respectivamente ( $p= 0.228$ ). La distribución de factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica así como aterosclerosis extracraneal fue igual en ambos grupos (NS) (Cuadro 1). En todos los casos de aterosclerosis extra e intracraneal el grado de afección intracraneal de las arterias del polígono de Willis fue menor a 50%.

El cuadro 2 muestra los resultados de hallazgos oftalmológicos en ambos grupos de estudio. Del total de pacientes estudiados ( $n= 26$ ) se presentó neuropatía óptica isquémica en 9 (34.6%) casos, atrofia óptica en 14 (53.9%), neovascularización posterior en 10 (38.5%), discromatopsia en 14 (53.9%), afección visual severa en 16 (61.5%), y

**Cuadro 1**  
**Factores demográficos, factores de riesgo y distribución de atherosclerosis en los grupos de estudio**

Factor	Grupo AE n=13(%)	Grupo AE/I n=13(%)	RM (IC95%)	P
Edad	63.7 ± 8.8	68.2 ± 9.9		0.228
Género				
Masculino	9 (69.2)	7 (53.8)	1.93 (0.39 – 9.60)	0.420
Femenino	4 (30.8)	6 (46.2)		
Factores de riesgo				
Hipertensión arterial	3 (23.1)	6 (46.2)	2.86 (0.53 – 15.47)	0.411
Diabetes mellitus	6 (46.2)	6 (46.2)	1.00 (0.21 – 4.67)	1.000
Dislipidemia	3 (23.1)	4 (30.8)	1.48 (0.26 – 8.50)	1.000
Tabaquismo	3 (23.1)	4 (30.8)	1.48 (0.26 – 8.50)	1.000
Cardiopatía isquémica	2 (15.4)	1 (7.7)	0.46 (0.04 – 5.79)	1.000
Enfermedad vascular cerebral	0	0		
Aterosclerosis extracranal				
< 50%	3 (23.1)	4 (30.8)	1.48 (0.26 – 8.50)	1.000
50% a 69%	4 (30.8)	3 (23.1)	0.68 (0.12 – 3.87)	1.000
70% a 90%	4 (30.8)	5 (38.5)	1.41 (0.28 – 7.13)	1.000
> 90%	2 (15.4)	1 (7.7)	0.46 (0.04 – 5.79)	1.000
Aterosclerosis intracranal				
< 50%	0	13 (100)		

sintomatología bilateral en sólo 6 (23.1%) casos. En el cuadro 2 también se muestra que los hallazgos oftalmológicos asociados a la presencia de aterosclerosis extra e intracranal fueron: retinopatía mixta (53.8% vs 0%) [(p= 0.005) RM 2.17 (IC95% 1.20 – 3.90)], presencia de afección visual severa (84.6% vs 38.5%) [(p= 0.016) OR 8.80 (IC95% 1.35 –

57.43)] y la afección binocular de la agudeza visual [(p= 0.015) OR 1.86 (IC95% 1.12 – 3.07)]. En contraparte, los factores asociados a aterosclerosis extracranal fueron buena visión (p= 0.016) y afección unilateral de la agudeza visual (p= 0.015).

**Cuadro 2**  
**Hallazgos oftalmológicos en los sujetos de estudio**

Factor	Grupo AE n=13(%)	Grupo AE/I n=13(%)	RM (IC95%)	P
Neuropatía óptica isquémica	7 (53.8)	2 (15.4)	0.16 (0.02 – 1.00)	0.097
Retinopatía diabética	1 (7.7)	2 (15.4)	2.18 (0.17 – 27.56)	1.000
Retinopatía hipertensiva	1 (7.7)	0	0.92 (0.79 – 1.08)	1.000
Retinopatía mixta**	0	7 (53.8)	2.17 (1.20 – 3.90)	0.005
Retinopatía idiopática	2 (15.4)	0	0.85 (0.67 – 1.07)	0.480
Glaucoma neovascular	1 (7.7)	3 (23.1)	3.60 (0.32 – 40.23)	0.593
Atrofia óptica	8 (61.5)	6 (46.2)	0.54 (0.11 – 2.55)	0.431
Neovascularización				
Anterior	2 (15.4)	4 (30.8)	2.44 (0.36 – 16.55)	0.645
Posterior	6 (46.2)	4 (30.8)	0.52 (0.10 – 2.58)	0.420
Discromatopsia	8 (61.5)	6 (46.2)	0.54 (0.11 – 2.55)	0.431
Agudeza visual				
No percepción de luz	0	4 (30.8)	1.44 (0.99 – 2.08)	0.096
< 20 / 400	5 (38.5)	7 (53.8)	1.87 (0.39 – 8.89)	0.431
> 20 / 80	8 (61.5)	2 (15.4)	0.11 (0.02 – 0.74)	0.016
Afección visual severa*	5 (38.5)	11 (84.6)	8.80 (1.35 – 57.43)	0.016
Afección ocular				
Bilateral	0	6 (46.2)	1.86 (1.12 – 3.07)	0.015
Unilateral	13 (100)	7 (53.8)		

\* Afección visual severa es la suma de pacientes con no percepción de luz y agudeza visual < 20/400, en uno o ambos ojos.

\*\* Retinopatía mixta se refiere a la presencia de retinopatía hipertensiva y retinopatía diabética.

## DISCUSIÓN

Actualmente la aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio sistémico y crónico que puede afectar a múltiples lechos vasculares en diferentes estadios de la enfermedad o en un mismo tiempo (14-16) lo que determina su expresión clínica y el pronóstico de los pacientes (17). Existen síndromes clínicos bien definidos que se encuentran íntimamente relacionados al desarrollo de aterosclerosis, como son: enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral isquémica y enfermedad vascular periférica (18-20). El punto común de estas patologías es que a mayor grado de aterosclerosis valorada por estenosis arterial, la probabilidad de presentar un evento vascular isquémico incrementa, y a mayor grado de afección en múltiples lechos vasculares, el pronóstico es peor ya que existe mayor probabilidad de presentar recurrencia de eventos isquémicos y, por tal, mala recuperación funcional de los pacientes (21).

Debido a que el ojo y el cerebro están hemodinámicamente relacionados con la arteria carótida, cambios hemodinámicos debidos a aterosclerosis de dicha arteria pueden asociarse al desarrollo del síndrome ocular isquémico (22, 23). Se estima que entre 50 y 70% de los casos con síndrome ocular isquémico son atribuidos o están asociados a aterosclerosis carotídea. También se ha visto que los pacientes que presentan estenosis carotídeas severas son los que presentan con mayor frecuencia el síndrome ocular isquémico, que pacientes con menores porcentajes de estenosis de la arteria (24). Tomando en cuenta esto, decidimos estudiar un grupo de pacientes con síndrome ocular isquémico cuya causa se atribuyó a aterosclerosis carotídea. La aportación original del estudio es que comparamos a los pacientes con aterosclerosis carotídea vs pacientes con aterosclerosis carotídea y aterosclerosis intracraneal como un indicador de afección sistémica de la aterosclerosis, dato que no se ha publicado. Creemos que se cumplió el objetivo principal del estudio que fue determinar si los pacientes con aterosclerosis extra e intracraneal presentaban peor pronóstico visual en comparación con los pacientes con aterosclerosis localizada a la arteria carótida interna.

Si bien la población de estudio fue pequeña ( $n=26$ ), los resultados mostrados son válidos debido a que ambos grupos presentaron distribución similar en cuanto a edad, género, factores de riesgo vascular y porcentajes de estenosis de la arteria carótida interna, sin presentarse diferencias significativas entre estos grupos, de tal manera que se comportaban igual en estos aspectos. La única diferencia entre los grupos fue la presencia de aterosclerosis intracraneal, por lo tanto, las diferencias encontradas en las variables del síndrome ocular isquémico pudieron ser atribuidas a la presencia o no de aterosclerosis intracraneal.

El síndrome ocular isquémico se ha reportado con mayor frecuencia en hombres en cerca de 60% de los casos, y con una edad de presentación alrededor de los 60 años (25). Nuestra serie fue representada en 62% por hombres, y la edad media de presentación de los síntomas fue de 65 años,

dato similar a lo reportado en la literatura.

En cuanto a la presencia de retinopatía, el grupo de pacientes con aterosclerosis extra e intracraneal presentó mayor frecuencia de retinopatía mixta (diabética e hipertensiva) ( $p= 0.005$ ) con un RM de 2.17. Un estudio reciente publicado por Wong y cols. (26) valorando lesiones de sustancia blanca en el cerebro como indicador de daño microvascular, se encontró que estos pacientes presentaban mayor frecuencia de retinopatía que pacientes sin lesiones de sustancia blanca; también mostró que los pacientes con retinopatía presentaban mayor frecuencia de ictus vascular, y un hallazgo importante fue que los pacientes con retinopatía y lesiones de sustancia blanca tienen mayor riesgo de presentar ictus vascular cerebral en comparación con pacientes sin lesiones de sustancia blanca y sin retinopatía (20% vs 1.4%). Si bien nuestro diseño de estudio es diferente que el de Wong , podemos extrapolar los resultados obtenidos.

El pronóstico visual de los pacientes con síndrome ocular isquémico es malo. En un reporte publicado por Mizener y cols. (13) se encontró que la agudeza visual de los pacientes era igual o menor a 20/400 en 64% de sus casos, con una edad media de 68 años. En nuestra serie, el deterioro visual igual o menor a 20/400 se presentó en 38.5% de los casos con aterosclerosis extracraneal y en 53.8% de los casos con aterosclerosis extra e intracraneal ( $p=0.016$ ). El porcentaje del grupo con aterosclerosis extra e intracraneal es similar al encontrado por Mizener, y la media de edad en este grupo también es similar a la reportada por este autor. Probablemente los pacientes de mayor edad comparten características similares en cuanto a la distribución de aterosclerosis, por lo tanto presenten mayor afección visual que pacientes de menor edad. Otros autores han encontrado resultados similares a los nuestros, con menor porcentaje de afección visual severa que la reportada por Mizener. Sivalingam y cols. (27) reportaron visión de cuenta dedos o peor en 37% de los pacientes al momento el diagnóstico, y en 58% al seguimiento a un año.

En relación con aterosclerosis carotídea, Meizene y cols. (13) reportó 74% de los casos de síndrome ocular isquémico con estenosis mayores a 80%; en nuestra serie se presentó estenosis severa ( $>70\%$ ) en 46% de los casos, y estenosis mayor del 50% de la arteria carótida interna en 73% de los casos. La diferencia en los porcentajes puede explicarse por diferencias raciales, ya que se ha reportado mayor frecuencia de aterosclerosis intracraneal en raza asiática y en latinos, en tanto que la raza blanca tiene mayor frecuencia de aterosclerosis extracraneal (28, 29).

Otro dato interesante es que los pacientes con estenosis carotídea se consideran candidatos a endarterectomía o *stent* sólo cuando se presentan síntomas atribuibles a la arteria carótida y ésta presenta más de 70% de estenosis. La presentación del síndrome ocular isquémico en un alto porcentaje de pacientes con estenosis mayor de 50%, hace pensar que los criterios de cirugía o *stent* deben ser revalorados en pacientes con síndrome ocular isquémico para evitar secuelas discapacitantes severas como es la pérdida de la visión. Posiblemente pacientes con estenosis de 50% y

manifestaciones clínicas oculares, deban ser tratados por vía quirúrgica o endovascular para evitar estas secuelas.

Podemos concluir que la presencia de aterosclerosis intracranal, como marcador de aterosclerosis sistémica, es un factor determinante en la progresión y mal pronóstico visual de los pacientes con síndrome ocular isquémico determinado por afección visual severa y afección bilateral de los síntomas. Si bien este es un estudio con pocos pacientes, creemos necesario que esta nueva variable sea incluida en estudios posteriores para poder establecer una asociación directa.

## REFERENCIAS

1. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Caravalho CA: Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* 1997;104:1994-2002.
2. Hedges TR Jr: Ophthalmoscopic findings in internal carotid artery occlusion. *Bull Hopkins Hosp* 1962;111:89-97.
3. Dugan JD, Green WR: Ophthalmic manifestations of carotid occlusive disease. *Eye* 1991;5:226-38.
4. Virchow R: Zur pathologischen anatomie der netzhaut und des seherven. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1856; 10:170-193.
5. 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; 337:1235-1243.
6. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson G y cols.: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderated to severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339:1415-1425.
7. de Jong G, Kessels F, Lodder J: Two types of lacunar infarcts: Further arguments from a study on prognosis. *Stroke* 2002; 33:2072-2076.
8. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Peth S, Kopp H, Victor A, Hafner G, Meyer J: Manifestations of atherosclerosis in various vascular regions. Similarities and differences regarding epidemiology, etiology and prognosis. *Med Klin* 2002; 97:221-228.
9. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovich D: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:538-545.
10. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN, Grossman CB, Lee DH: Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1997; 28:1480-1497.
11. Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DM, Mukherji SK, Khorasani R, Tice HM, Kikinis R, Hooton SM, Steig PE, Polak JF: Common carotid artery bifurcation: Evaluation with spiral CT. *Radiology* 1992; 185:513-519.
12. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinand R, Findlay JM: CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000; 31:2168-2174.
13. Mizener JB, Podhajsky P: Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104:859-864.
14. Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K: Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: Preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch* 2002; 441:279-288.
15. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993; 362:801-809.
16. Ramírez JA: Isolation of chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Annals Int Med* 1996; 125:979-982.
17. Dormandy J, Heeck K, Vig S: Lower-Extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: Implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg* 1999; 12:118-122.
18. Strandberg TE, Pitkala K, Berglind S, Nieminen MS, Tilvis RS: Multifactorial cardiovascular disease prevention in patients aged 75 years and older: A randomized controlled trial: Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly (DATABASE) Study. *Am Heart J* 2001; 142:945-951.
19. Lernfelt B, Forsberg M, Blomstrand C, Mellstrom D, Volkmann R: Cerebral atherosclerosis as predictor of stroke and mortality in representative elderly population. *Stroke* 2002; 33:224-229.
20. Voller H: Peripheral arterial disease (PAD): Secondary prevention. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:1870-1872.
21. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS: Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:716-721.
22. Ross RT, Morrow IM: Ocular and cerebral ischaemic mechanism in disease of the internal carotid artery. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:262-268.
23. Schilder P: Ocular blood flow responses to pathology of the carotid and cerebral circulations. *Surv Ophthalmol* 1994; 38(Suppl):S52-S58.
24. Chen KJ, Chen SN, Kao LY, Ho CL, Chen TL, Lay CC, Wu SC: Ocular ischemic syndrome. *Chang Gung Med J* 2001; 24:483-491.
25. Brown GC, Magargal LE: The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol* 1988; 11:239-251.
26. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288:67-74.
27. Sivalingam A, Brown GC, Migargal LE: The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol* 1991; 15:15-20.
28. Aronow WS, Ahn C: Risk factors for new atherothrombotic brain infarction in older Hispanic men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M61-63.
29. Sacco RL, Roberts JK, Boden-Albalia B, Gu Q, Lin IF, Karfgram DE, Berglund K, Hauser WA, Shea S, Paik MC: Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1997; 28:929-935.