



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Dissections carotidiennes : mécanismes histopathologiques et prise en charge

Carotid dissections: Histopathological mechanisms and patient management

C. Stapf^{a,*}, M. Arnold^b

^a Service de neurologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France

^b Service de neurologie, Inselspital, Berne, Suisse

Reçu le 11 juin 2010 ; accepté le 18 juin 2010

Disponible sur Internet le 6 septembre 2010

MOTS CLÉS

Dissection artérielle cervicale ;
Accident vasculaire cérébral ;
Facteur de risque ;
Physiopathologie

KEYWORDS

Cervical artery dissection;
Stroke;
Risk factor;
Pathophysiology

Résumé Les dissections des artères cervicales peuvent être considérées comme un phénomène aigu favorisé par des facteurs précipitants, mais aussi par des facteurs de risque systémiques chroniques survenant chez des sujets ayant une anomalie préexistante de la paroi artérielle. Cet article résume les différents aspects des malformations sous-jacentes, des anomalies de la matrice extracellulaire ainsi que les éventuels facteurs déclenchants. Il fait également le point sur les modalités de prise en charge.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary Cervical artery dissections may be triggered by precipitating factors. Their occurrence may also be linked to preexisting anomalies of the arterial wall. This article focuses on the various aspects of underlying vascular malformations, anomalies of the extracellular matrix, as well as on possible trigger factors favouring acute arterial dissection. It summarizes the major principles of patient management.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de réanimation de langue française.

Les dissections des artères cervico-encéphaliques sont responsables d'environ 2% de l'ensemble des infarctus cérébraux et de 25% des infarctus des sujets de moins de 45 ans [1–3]. Les dissections des artères carotides internes (ACI) sont les plus fréquentes avec une incidence estimée à

3/100 000 cas par an, touchant les deux sexes avec un âge moyen autour de 45 ans [4–7].

Anatomiquement, les dissections résultent du clivage de la paroi artérielle par un hématome dont l'extension longitudinale et circonférentielle est variable. En règle générale, une brèche intimale permet au sang circulant de trouver un plan de clivage dans la paroi. L'hémorragie peut également être primitivement intrapariétale, à partir d'un saignement des vasa vasorum. La cavité de la dissection communique

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christian.stapf@lrb.aphp.fr (C. Stapf).

souvent avec la vraie lumière artérielle, donnant un aspect de double lumière.

La topographie des dissections est clairement différente de celle des sténoses athéromateuses. Ainsi, au niveau de l'ACI, la dissection débute en général 2 cm en aval du bulbe carotidien et s'étend souvent jusqu'à la pénétration intracrânienne de l'artère. Les dissections de l'artère vertébrale sont extrêmement rares dans le segment initial V1 et sont plus fréquentes dans le segment intratransversaire (V2) et le segment atloïdo-axoïdien (V3) [8].

Anomalies de la paroi artérielle et facteurs précipitants

La dissection peut être considérée comme un phénomène aigu favorisé par des facteurs précipitants, mais aussi par des facteurs de risque systémiques chroniques survenant chez des sujets ayant une anomalie préexistante de la paroi artérielle.

Traumatisme de la paroi artérielle

Un traumatisme de l'ACI peut survenir lors des mouvements forcés de rotation et d'hyperextension du cou (compression sur les apophyses transversaires des premières vertèbres cervicales) ou de flexion (compression entre le maxillaire inférieur et la colonne cervicale). Le rôle des traumatismes est déterminant dans certains cas de dissection survenant par exemple au décours immédiat d'un accident de la voie publique [9,10], au sport [11,12], suite à des vomissements [13] ou d'une strangulation [14]. Des traumatismes iatrogéniques peuvent provoquer des dissections des artères cervicales suite à une chirurgie maxillofaciale [15], une anesthésie générale [16] ou une bronchoscopie [17].

Structurellement, l'artère vertébrale peut être comprimée dans son segment atloïdo-axoïdien lors d'un mouvement de rotation du rachis cervical, à son entrée dans le trou transversaire de C6, dans son trajet intratransversaire (étirement sur le chevalet osseux formé par le canal transversaire ou compression ostéophytique) et à la jonction craniocervicale lors de la traversée du segment occipito-atloïdien postérieur. Une étude canadienne a montré que le risque d'infarctus vertébrobasilaire après manipulation cervicale chez les sujets de moins de 45 ans était multiplié par cinq par rapport aux témoins et s'établissait à un cas pour 70 000 manipulations [18].

Inflammation de la paroi artérielle

Des études cas-témoins ont montré une association entre une infection récente (notamment des voies aériennes supérieures) et les dissections [19]. La distribution saisonnière avec une augmentation automnale constitue aussi un argument indirect en faveur du rôle des infections comme facteurs environnementaux dans leur pathogénie [20].

D'autres constatations effectuées chez des patients ayant une dissection artérielle telles que l'augmentation de la CRP ou la prévalence élevée du polymorphisme E469K de l'ICAM1 [21] constituent aussi des arguments en faveur du rôle de l'inflammation comme facteurs précipitants. Des

études cas-témoins [22,23] ont trouvé que la fréquence de la migraine (40 à 54 %) était deux fois plus élevée chez les patients avec dissection artérielle que chez les témoins qui étaient soit des sujets sains, soit des patients ayant un infarctus cérébral non lié à une dissection (21 à 24 %) ; elle était également plus élevée en cas de dissections multiples qu'uniques.

Troubles métaboliques et paroi artérielle

Plusieurs études ont été consacrées aux relations entre l'homocystéine, le polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et les dissections artérielles [24-26]. Plusieurs études cas-témoins ont trouvé une association significative entre hyperhomocystéinémie et dissection artérielle avec un *odds ratio* allant de 1,3 à 7,9 [27]. Une association a également été constatée entre dissection artérielle et taux bas de folates [28]. Des résultats divergents ont été obtenus concernant la MTHFR : la majorité des études trouve une fréquence plus élevée du génotype 677TT chez les patients ayant une dissection (15,8 %) que chez les témoins (9,9 %), notamment en cas de dissections multiples. Ce génotype triplerait le risque de dissection artérielle et le risque serait particulièrement élevé chez le migraineux porteurs de génotype *TT677MTHFR* au point que l'hypothèse a été soulevée du rôle de la migraine en tant que médiateur de la relation entre homocystéine et dissection artérielle [28]. Étant donné le rôle délétère de l'hyperhomocystéinémie sur l'endothélium vasculaire, il est tentant d'en déduire une relation causale mais les données actuelles ne permettent de retenir ni une telle conclusion ni le rôle de la migraine comme médiateur.

Par ailleurs, certaines études ont fait état d'une relation entre les dissections et un déficit en alpha-1 antitrypsine [29], une mutation du collagène type 1 [30] ou une nécrose kystique de la média de l'artère impliquée [31].

Anomalies de la matrice extracellulaire

De nombreux arguments indirects suggèrent l'existence d'une anomalie préexistante de la paroi impliquant la matrice extracellulaire chez les patients qui ont une dissection artérielle, permettant peut-être d'expliquer que des facteurs précipitants parfois très mineurs, voire absents, puissent déclencher une dissection. Ces arguments peuvent être schématiquement regroupés en trois grandes catégories : maladie sous-jacente de la paroi artérielle, anomalies cardiaques et vasculaires associées, et formes familiales (Tableau 1) [32-36].

Dysplasie fibromusculaire

La plus fréquente des artériopathies associée aux dissections artérielles est la dysplasie fibromusculaire (DFM) présente lors de l'angiographie des artères cervicales et/ou rénales dans 15 à 20 % des cas, alors que sa prévalence est estimée à 1 % dans la population générale [33]. Cette fréquence est probablement sous-estimée en raison des modifications angiographiques secondaires à la dissection qui masquent l'aspect de DFM, de la localisation possible de la dysplasie

Tableau 1 Arguments en faveur d'une artériopathie sous-jacente impliquant la matrice extracellulaire.

Association à des maladies de la paroi artérielle	Dysplasie fibromusculaire Maladies héréditaires du tissu conjonctif, collagénoses... Anomalies de la régulation enzymatique de protéines de la paroi
Anomalies cardiaques et vasculaires associées	Redondances et tortuosités artérielles Anomalies du tissu conjonctif et microhémorragies au niveau de l'artère temporale superficielle Diminution du diamètre de l'artère carotide commune Anomalies de la distensibilité de l'artère carotide commune Altération de la vasodilatation endothélium indépendante de l'artère brachiale Augmentation du diamètre de l'aorte initiale Association au prolapsus valvulaire mitral à une dystrophie valvulaire aortique ou mitrale Association à des anévrismes intracrâniens
Formes familiales de dissection	Dissections familiales (< 3%) Dissections + anévrismes, lentiginose, bicuspidie aortique...

sur d'autres axes artériels non explorés et de la sensibilité modérée des explorations non invasives pour le diagnostic de DFM.

Maladies héréditaires impliquant la paroi artérielle

Les maladies héréditaires du tissu conjonctif telles que le syndrome de Marfan, l'ostéogenèse imparfaite de type 1, le syndrome d'Ehlers-Danlos type IV, le pseudoxanthome élastique et la polykystose rénale autosomique dominante sont susceptibles de se compliquer de dissection artérielle, mais elles ne rendent compte que de 1 à 5 % des dissections artérielles [34,35]. En revanche, l'étude en microscopie électronique de biopsies cutanées a montré des anomalies du tissu conjonctif chez 55 à 68 % des patients ayant une dissection artérielle [34,37]. Il s'agissait d'une désorganisation des faisceaux de fibres collagènes et/ou d'anomalies des fibres élastiques. Ces anomalies étaient constantes en cas de dissections récidivantes et étaient même présentes chez les enfants asymptomatiques d'un patient ayant eu une dissection artérielle. Les analyses de liaison génétique conduites chez des familles présentant ces anomalies ultra-structurales dans le derme suggèrent une hétérogénéité génétique [38]. D'une manière générale, les études génétiques entreprises pour rechercher une mutation dans les gènes impliqués dans la synthèse des composants fibrillaires de la matrice extracellulaire se sont avérées négatives, qu'il s'agisse du gène du pro-collagène de type III, de type V ou de la tropoélastine. Les études ont toutefois porté sur des effectifs modestes ne permettant peut-être pas d'exclure définitivement ces gènes.

Autres anomalies vasculaires

Certaines données sont en faveur d'une anomalie, non pas d'un des composants fibrillaires de la matrice extracellulaire, mais de leur régulation enzymatique, telle que l'augmentation du taux des métalloprotéinases, de

l'élastase, ou l'association au polymorphisme du gène lysyl oxydase (*LOXL₁*) qui intervient dans la formation du tissu élastique stable [39].

Anomalies cardiaques

Diverses anomalies morphologiques ou fonctionnelles ont été décrites dans des études cas-témoins chez les patients ayant une dissection artérielle, traduisant de façon indirecte une anomalie généralisée sous-jacente de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire :

- redondances ou tortuosités artérielles cervicales, trois fois plus fréquentes en cas de dissection (51 à 62 %), (et plus encore si les dissections artérielles sont bilatérales) que chez les témoins (16 à 19 %) [40] ;
- anomalies du tissu conjonctif et micro-hémorragies dans la paroi de l'artère temporale superficielle [41] ;
- diminution du diamètre [42] et augmentation de la raideur [43] de l'artère carotide commune contrastant avec une augmentation de sa distensibilité [42] ;
- altération de la vasodilatation endothélium-dépendante de l'artère brachiale [44] ;
- augmentation du diamètre de l'aorte initiale, un diamètre supérieur à 34 cm étant présent dans 55 % des dissections contre 15 % chez les témoins [45] ;
- association à des anévrismes intracrâniens asymptomatiques, 5 % contre 1 % chez les témoins [46].

Bien qu'intéressants au plan physiopathologique, ces marqueurs indirects d'une artériopathie sous-jacente n'ont pas à être recherchés en routine car ils sont dépourvus de sanction thérapeutique spécifique et ne modifient pas la prise en charge de la dissection, sauf peut-être en cas d'anévrisme intracrânien associé. La mise en évidence de tels marqueurs infracliniques peut même s'avérer délétère pour le patient en cas d'affaire médico-légale ; certains de nos patients s'étant vu refuser une compensation par

la compagnie d'assurance après une dissection clairement post-traumatique parce qu'une artériopathie préexistante était mentionnée dans les documents médicaux.

Formes familiales de dissection

Quelques familles ont été rapportées, comportant deux ou trois cas dans la fratrie au premier degré, mais la fréquence de ces formes familiales ne dépasse pas 3% [47]. Dans certaines familles, d'autres anomalies étaient présentes telles que des anévrismes intracrâniens, une lentiginose [48] ou une bicuspidie aortique [49]. À ce jour, il n'existe pas de très grandes familles ayant permis d'identifier avec certitude les gènes impliqués dans les dissections artérielles.

Symptômes et physiopathologie de la paroi artérielle

Trois mécanismes plus ou moins associés rendent compte des symptômes des dissections artérielles : l'ischémie secondaire à la réduction de la lumière artérielle (sténose ou occlusion), la compression ou l'étirement des structures voisines liées à l'augmentation du calibre de l'artère et l'hémorragie (sous-arachnoïdienne ou cérébrale) en cas de rupture de la paroi [1,50].

L'épaississement de la paroi artérielle par l'hématome provoque une sténose ou une occlusion de la lumière artérielle qui peut se compliquer d'une thrombose intraluminale plus ou moins extensive, source d'embolies distales. Les signes ischémiques résultent de l'intrication à des degrés variables de ces phénomènes thromboemboliques et du retentissement hémodynamique de la sténose ou de l'occlusion d'une ou plusieurs artères cervicales ou cérébrales. Dans un tiers des cas, l'infarctus, généralement sylvien, de sévérité variable, est révélateur. Il s'accompagne alors plus rarement de signes locaux [51]. Très souvent, il est précédé de signes locaux ou d'accident ischémique transitoire : 80% des infarctus se produisent dans la semaine qui suit le début des signes locaux, les autres s'échelonnent pendant un mois, exceptionnellement au-delà [51].

La dilatation anévrysmale de l'artère est parfois responsable d'une compression ou d'un étirement des structures avoisinantes. C'est le cas de certaines dissections de l'ACI extracrânienne, comprimant les derniers nerfs crâniens (IX à XII, rarement V ou VII) dans l'espace sous-parotidien postérieur. Parmi les autres signes locaux, le signe de Claude-Bernard-Horner par atteinte des fibres sympathiques dans la paroi artérielle carotidienne est le plus fréquent, présent dans environ 50% des cas [1,2].

Imagerie de la paroi artérielle

Il est essentiel que les dissections des artères cervicales soient détectées le plus tôt possible sur les signes locaux ou les accidents ischémiques transitoires, afin d'instaurer un traitement susceptible de prévenir la survenue d'un infarctus cérébral. Le but de ces investigations est d'objectiver l'une des anomalies suivantes :

- le signe pathognomonique qu'est l'hématome dans la paroi ;
- un épaississement anormal de la paroi suspecté sur le contraste entre une lumière sténosée ou une occlusion et une augmentation du calibre externe de l'artère ;
- des caractéristiques topographiques et morphologiques suggestives de dissection en cas de sténose ou d'anévrisme ;
- l'aspect de double chenal, pathognomonique mais rarissime.

L'association IRM T1, Fat-Sat et ARM a de nos jours supplanté l'angiographie comme examen clé dans les dissections [1,2]. L'IRM permet en effet de visualiser l'hématome et l'ARM la sténose, l'occlusion ou l'anévrisme. Parfois, l'hématome peut être visualisé à l'aide d'autres techniques telles que l'angioscanner ou l'écho-doppler. Quant aux angiographies avec produit de contraste quelles qu'elles soient (angiographie conventionnelle, ARM avec gadolinium, ou angioscanner), elles ont toutes l'inconvénient de ne pas montrer la paroi mais de visualiser seulement la lumière qui peut être sténosée, occluse, siège d'un anévrisme, d'un double chenal mais aussi parfois normale.

L'imagerie cérébrale (scanner, IRM) est évidemment essentielle dans toutes les variétés de dissections. Dans les dissections extracrâniennes, elle permet le diagnostic d'infarctus cérébral et en précise l'extension, le caractère parfois hémorragique ou la topographie suggestive d'un mécanisme hémodynamique. Dans les dissections intracrâniennes, elle est encore plus cruciale pouvant révéler un infarctus, une hémorragie cérébrale ou une hémorragie sous-arachnoïdienne. Dans les dissections de l'artère vertébrale intracrânienne en particulier, la recherche au scanner ou en IRM d'une discrète hémorragie sous-arachnoïdienne est indispensable avant l'instauration éventuelle d'un traitement anticoagulant.

Traitement des dissections de la paroi artérielle

La nécessité d'un traitement antithrombotique dans toutes les formes non hémorragiques de dissection artérielle est unanimement reconnue en raison de la fréquence du mécanisme thromboembolique à l'origine des infarctus cérébraux dans les dissections [1,2].

Traitement anticoagulant

Les anticoagulants demeurent les plus utilisés dans les dissections artérielles extracrâniennes mais toujours sans la moindre preuve d'efficacité dans le cadre d'une étude contrôlée. Le traitement repose sur l'héparine intraveineuse ou une HBPM aux doses anticoagulantes habituelles, pendant un temps variable selon l'état du patient et de l'artère disséquée. Dès que la situation est stable, le relais est pris par les anticoagulants oraux (AVK) pour une durée à nouveau variable, d'au moins trois à six mois [1,2,52].

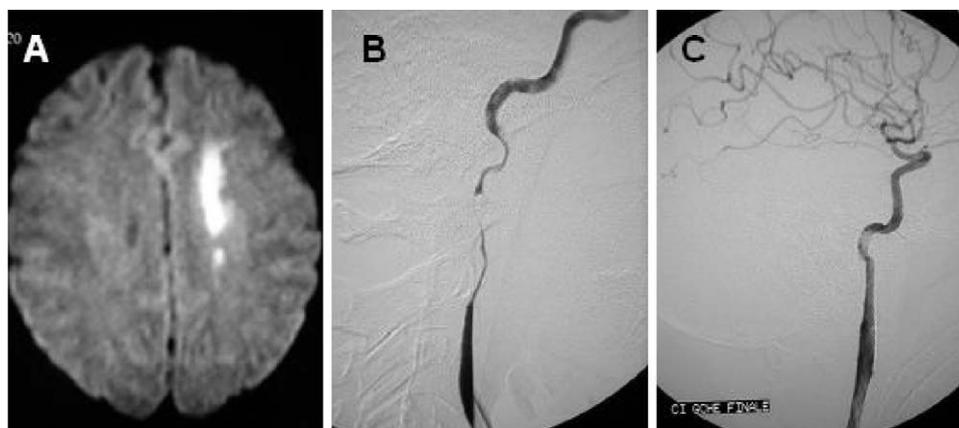


Figure 1 A. Patiente de 36ans avec un infarctus hémodynamique hémisphérique gauche à l'IRM cérébrale en diffusion. B. L'artériographie montre une dissection carotide gauche sténosante. C. Artériographie de contrôle après stenting de l'artère carotide interne disséquée.

Traitement antiplaquettaire

De même que l'aspirine a supplanté l'héparine à la phase aiguë des infarctus cérébraux, le consensus autour de l'héparine est actuellement remis en cause, au profit de l'aspirine [53,54] dans les formes non hémorragiques de dissection artérielle. Certains proposent l'aspirine en routine dans toutes les dissections artérielles extracrâniennes, d'autres en cas de dissection artérielle intracrânienne avec ischémie cérébrale pour réduire par rapport à l'héparine le risque hémorragique potentiel, d'autres seulement en cas de signes locaux isolés [55].

Thrombolyse

Les dissections artérielles n'étaient pas une contre-indication à l'utilisation de la thrombolyse intraveineuse par rt-PA dans l'étude du NINDS qui a montré le bénéfice de ce traitement dans l'infarctus cérébral aigu. Les résultats observés dans de petites séries suggèrent que la thrombolyse intraveineuse et même intra-artérielle peut être utilisée et ne paraît pas comporter de risque supplémentaire d'hémorragie intracrânienne ou de complications locales, avec les réserves de rigueur compte tenu du petit nombre de patients inclus dans ces études [56–58].

Traitements interventionnels

La place du traitement chirurgical dans le traitement des dissections artérielles reste limitée. Elle comprend l'éventuelle résection d'un anévrisme avec reconstruction de la paroi artérielle, des ligature carotidiennes, ainsi que des pontages extra-intracrâniens chez des patients avec des occlusions artérielles post-dissections [59,60]. La chirurgie a été davantage utilisée dans les dissections de l'artère vertébrale intracrânienne avec hémorragie sous-arachnoïdienne, pour éviter une récurrence souvent mortelle ; mais elle est de plus en plus remplacée par le traitement endovasculaire.

Le stenting (sans ou avec angioplastie endoluminale) a fait l'objet de plusieurs séries de cas récentes dans les dissections carotides extracrâniennes, notamment chez des

patients ayant une sténose ou même une occlusion de l'ACI sans occlusion intracrânienne s'aggravant malgré le traitement médical usuel [61,62] (Fig. 1).

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Stapf C, Elkind MSV, Mohr JP. Carotid artery dissection. *Ann Rev Med* 2000;51:329–47.
- [2] Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:899–906.
- [3] Nedeltchev K, Auf der Maur T, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191–5.
- [4] Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987–1992. *Stroke* 1993;24:1678–80.
- [5] Giroud M, Fayolle H, Andre N, Dumas R, Becker F, Martin D, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;57:1443.
- [6] Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:39–42.
- [7] Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, Berthet K, Keserue B, Bousser MG, et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;67:1050–2.
- [8] Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandra J, et al. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006;37:2499–503.
- [9] Davis JW, Holbrook TL, Hoyt DB, Mackersie RC, Field TO, Shackford SR. Blunt carotid artery dissection: incidence, associated injuries, screening and treatment. *J Trauma* 1990;30:1514–7.
- [10] Mason DP, Orgill DP, Schoen FJ, Rizzo RJ. Traumatic carotid artery dissection of restrained driver and thoracic aorta transection of unrestrained passenger in a motor vehicle accident: case report. *J Trauma* 1997;43:537–40.
- [11] Schievink WI, Atkinson JL, Bartleson JD, Whisnant JP. Traumatic internal carotid artery dissections caused by blunt softball injuries. *Am J Emerg Med* 1998;16:179–82.

- [12] Newton KI, Mallon WK, Henderson SO. Nontraumatic intracranial internal carotid artery dissection: a case report. *J Emerg Med* 1997;15:19–22.
- [13] Kumar SD, Kumar V, Kaye W. Bilateral internal carotid artery dissection from vomiting. *Am J Emerg Med* 1998;16:669–70.
- [14] Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Halbach VV. A strangled wife. *Lancet* 1999;3:1324.
- [15] Singhal A, Golomb M, Mochida G, Kelleher R, Forshey J, Kaban L, et al. Another case of internal carotid artery dissection after mandibular osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:115–6.
- [16] Gould DB, Cunningham K. Internal carotid artery dissection after remote surgery. *Stroke* 1994;25:1276–8.
- [17] Mercier B, Manai R, Cayre-Castel M, Samson Y, Rancurel G. Internal carotid artery dissection following bronchoscopy. *J Neurol* 1996;243:368–9.
- [18] Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 2001;32:1054–6.
- [19] 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.
- [20] Paciaroni M, Georgiadis D, Arnold M, Gandjour J, Keseru B, Fahrni G, et al. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:677–9.
- [21] Longoni M, Grond-Ginsbach C, Grau AJ, Genius J, Debette S, Schwanager M, et al. The ICAM-1 E 469 K gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;66:1273–5.
- [22] D'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine: a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1998;29:560–1.
- [23] Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002;59:435–7.
- [24] Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Volta D, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007;38:3145–51.
- [25] Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* 2000;47:648–51.
- [26] Kloss M, Wiest T, Hyrenbach S, Werner I, Arnold ML, Lichy C, et al. MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:951–2.
- [27] Arauz A, Hoyost, Cantu C, Jara A, Martinez L, Garcia I, et al. Mild hyperhomocysteinemia and low folate concentrations as risk factors for cervical arterial dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:210–4.
- [28] Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Albertini A, et al. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68 bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke* 2002;33:664–9.
- [29] Vila N, Millan M, Ferrer X, Riutort N, Escudero D. Levels of alpha1-antitrypsin in plasma and risk of spontaneous cervical artery dissections: a case-control study. *Stroke* 2003;34:E168–9.
- [30] Mayer SA, Rubin BS, Starman BJ, Byers PH. Spontaneous multivessel cervical artery dissection in a patient with a substitution of alanine for glycine (G13A) in the $\alpha 1$ (I) chain of type I collagen. *Neurology* 1996;47:552–6.
- [31] Thal DR, Schober R, Schlote W. Carotid artery dissection in a young adult: cystic medial necrosis associated with an increased elastase content. *Clin Neuropathol* 1997;16:180–4.
- [32] Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke* 1994;25:889–903.
- [33] Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:393–7.
- [34] Brandt T, Orberk E, Weber R, Werner I, Busse O, Muller BT, et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001;57:24–30.
- [35] Dittrich R, Heidbreder A, Rohsbach D, Schmalhorst J, Nassenstein J, Maintz D, et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007;68:2120–4.
- [36] Guillon B, Peynet J, Bertrand M, Benslamia L, Bousser MG, Tzourio C. Do extracellular-matrix-regulating enzymes play a role in cervical artery dissection? *Cerebrovasc Dis* 2007;23:299–303.
- [37] Brandt T, Hausser I, Orberk E, Grau A, Hartschuh W, Anton-Lamprecht I, et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervico-cerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998;44:281–5.
- [38] Wiest T, Hyrenbach S, Bambul P, Erker B, Pezzini A, Hausser I, et al. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity. *Stroke* 2006;37:1697–702.
- [39] Kuhlensämeier G, Friedrichs F, Kis B, Berlit P, Maintz D, Nassenstein J, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like 1 gene and spontaneous cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:343–8.
- [40] Ben Hamouda-M'Rad I, Biousse V, Bousser MG, Lévy C, Ast G, Woimant F, et al. Internal carotid artery redundancy is significantly associated with dissection. *Stroke* 1995;26:1962.
- [41] Volker W, Besselmann M, Dittrich R, Nabavi D, Konrad C, Dzielwas R, et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005;64:1508–13.
- [42] 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.
- [43] Calvet D, Boutouyrie P, Touze E, Laloux B, Mas JL, Laurent S. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2004;35:2078–82.
- [44] Lucas C, Lecroart JL, Gautier C, Leclerc X, Dauzat M, Leys D, et al. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:170–4.
- [45] Tzourio C, Cohen A, Lamisse N, Biousse V, Bousser MG. Aortic root dilatation in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Circulation* 1997;95:2351–3.
- [46] Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Angiographic frequency of saccular intracranial aneurysms in patients with spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg* 1992;76:62–6.
- [47] Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996;27:622–4.
- [48] Schievink WI, Michels VV, Mokri B, Piepgras DG, Perry HO. A familial syndrome of arterial dissection with lentiginosis. *N Engl J Med* 1995;332:576–9.
- [49] Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26:1935–40.
- [50] Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 2004;35:482–5.
- [51] Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Goenner F, Studer A, et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57:827–32.
- [52] Dittrich R, Nassenstein J, Bachmann R, Maintz D, Nabavi DG, Heindel W, et al. Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology* 2007;69:180–6.

- [53] Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605–11.
- [54] Leys D, Debette S. Anticoagulation in cerebral ischemia associated with intracranial artery dissections is safe, but is it enough to recommend it? *Stroke* 2007;38:1720–1.
- [55] Norris SW, Lyrer PA, Donan GA, Davis SM. Controversies in stroke: anticoagulants in extracranial arterial dissection. *Stroke* 2005;36:2041–4.
- [56] Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Loher TJ, Stepper F, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery. *Arch Neurol* 2002;59:549–53.
- [57] Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005;64:1612–4.
- [58] Lavallée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, et al. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38:2270–4.
- [59] Ojemann RG, Fisher CM, Rich JC. Spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *Stroke* 1972;3:434–40.
- [60] Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, Mokri B. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1994;35:809–16.
- [61] Cohen JE, Leker RR, Gotkine M, Gomori M, Ben-Hur T. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *Stroke* 2003;34:254–7.
- [62] Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stockli E, Benninger D, Arnold M, et al. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis. Long-term outcome. *Neurology* 2003;60:271–5.