



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento Cardio-Toracico

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

***“DISTAL EMBOLIZATION OF MACROSCOPIC DEBRIS
DURING CAROTID ARTERY STENTING IS PREDICTED BY
CIRCULATING LEVELS OF LDL CHOLESTEROL AND C-
REACTIVE PROTEIN. A PIVOTAL STUDY FOR THE
ROSPREC TRIAL”***

Relatore
Chiar.mo Prof. Alberto Balbarini

Candidato
Dr. Lorenzo Conte

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

CENNI DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DEL CIRCOLO ARTERIOSO CEREBRALE.

Vasi Epiaortici ¹

L'afflusso di sangue al cervello è garantito da quattro grossi tronchi arteriosi portanti che si dipartono dall'aorta toracica: l'arteria carotide comune e vertebrale, una per ciascun lato. A destra la carotide comune origina con l'arteria succlavia da un tronco comune (arteria anonima), mentre a sinistra si diparte direttamente dall'arco aortico.

Dall'arteria carotide comune originano a livello del margine superiore della cartilagine tiroidea, l'arteria carotide interna, che entra nell'encefalo a livello del foro lacero anteriore e l'arteria carotide esterna che vascolarizza prevalentemente il settore extracranico. A livello della biforcazione si trova il bulbo carotideo nel cui interno sono situati i barocettori. Complessivamente le carotidi interne vascolarizzano la porzione anteriore del cervello mentre le arterie vertebrali e basilare irrorano prevalentemente le strutture della fossa cranica posteriore. E' possibile pertanto distinguere un *circolo anteriore o carotideo* e un *circolo posteriore o vertebro basilare*.

Arteria carotide interna

Le carotidi interne rappresentano le più importanti arterie portanti del circolo cerebrale, attraverso le quali fluisce il 70-80% del flusso ematico cerebrale.

Da un punto di vista anatomico-topografico possiamo suddividere la carotide interna in quattro segmenti:

- **Segmento cervicale**, che risale verticalmente nel collo, posteriormente rispetto alla carotide esterna, seguendo il margine mediale del muscolo sternocleidomastoideo. Presenta un calibro compreso tra 3 e 6 millimetri, una lunghezza media di 12 cm e non fornisce rami collaterali.
- **Segmento petroso o carotideo** in cui l'arteria, contenuta nel canale carotideo dell'osso temporale, si piega anteriormente per entrare nella porzione posteriore del forame lacero anteriore e continuarsi nel tratto intracavernoso. Fornisce due piccoli rami: il ramo carotico-timpanico e il ramo pterigoideo.
- **Segmento cavernoso** in cui l'arteria, decorrente all'interno del seno cavernoso assume un percorso sinuoso, prima di penetrare la dura madre e diventare intracranica. Fornisce quattro rami arteriosi il principale dei quali è l'arteria oftalmica che penetra nell'orbita tramite il foro ottico.
- **Segmento cisternale o sovraclinoideo**, totalmente intracranico, che si risolve in corrispondenza della sostanza perforata anteriore, nei rami terminali: arteria corioidea anteriore, arteria comunicante posteriore, arteria cerebrale media e arteria cerebrale anteriore.

L'arteria vertebrale

Le due arterie vertebrali originano dall'arteria succlavia, salvo rari casi in cui si dipartono direttamente dall'arco aortico (nel 4% dei casi per l'arteria vertebrale di sinistra), e si portano in alto attraverso un canale osseo formato dai forami intervertebrali, penetrando nel cranio attraverso il forame magno. L'arteria vertebrale possiede un calibro medio di 2,5 mm, leggermente maggiore a sinistra.

Nel 10% dei casi una delle due arterie è ipoplasica. In modo analogo alla carotide interna l'arteria vertebrale può essere suddivisa in quattro segmenti:

il primo segmento pre-vertebrale si continua a livello della sesta vertebra cervicale nel secondo segmento (cervicale, trasversario), in cui l'arteria decorre all'interno dei forami intertrasversari delle prime sei vertebre cervicali, dando origine a rami muscolari, un ramo meningeo e alcuni rami radicolari spinali che vascolarizzano la parte cervicale del midollo spinale. Si continua poi nel terzo segmento (atlantoideo), dove dopo una curvatura posteriore decorre orizzontalmente sulla faccia superiore dell'Atlante dopo aver fornito il ramo meningeo posteriore e alcuni rami muscolari, che si anastomizzano a loro volta con i rami occipitali della carotide esterna (*anastomosi occipito-vertebrale*). Nel quarto segmento (intradurale, intracranico) l'arteria si unisce a quella controlaterale a livello della giunzione bulbo-pontina per dare origine all'arteria basilare.

Circoli anastomotici

Le arterie carotidi e vertebrali sono collegate fra di loro a livello della base dell'encefalo tramite la rete anastomotica del *poligono del Willis*. Esso permette una comunicazione fra il sistema carotideo di destra e quello di sinistra, tramite l'arteria *comunicante anteriore* (che unisce tra loro le arterie cerebrali anteriori), e mette in comunicazione ciascuna carotide con l'arteria cerebrale posteriore omolaterale (ramo della basilare) tramite l'arteria *comunicante posteriore*.

Esiste comunque un'ampia variabilità anatomica, per cui la classica distribuzione è presente solamente in circa il 25% dei casi, essendo frequente la condizione in cui uno dei segmenti del poligono appare ipoplasico, riducendo la possibilità di un efficace compenso collaterale. Quando invece tutti i segmenti costituenti il circolo sono ben formati, la perfusione dell'intero cervello può essere garantita anche da una sola arteria afferente.

Oltre al poligono del Willis esistono altri tipi di circoli anastomotici situati:

- *A livello dell'orbita*, fra i rami orbitali dell'oftalmica e i rami orbito-temporali e meningei dell'arteria carotide esterna.
- *A livello leptomeningeo*, tra le arterie superficiali circonferenziali, che formano reti anastomotiche sul confine dei rispettivi territori vascolari.
- *A livello intracranico*, fra le arterie corioidee anteriori e posteriori.

- ***A livello cervicale***, oltre a quella occipito-vertebrale, l'arteria vertebrale forma altre anastomosi con le arterie tiro-cervicale e costo-cervicale, rami della carotide esterna.

La presenza di questi circoli collaterali permette un adeguato apporto ematico cerebrale anche in presenza di occlusione bilaterale delle carotidi interne.

Aspetti fisiopatologici

I vasi epiaortici di grosso calibro sono il settore dell'albero vascolare cerebrale maggiormente interessato dalla malattia aterosclerotica: una loro occlusione consegue pertanto prevalentemente ad un meccanismo trombotico locale, anche se può essere secondaria a voluminosi emboli cardiaci. Le arterie vertebrali possono inoltre essere interessate (nel 10% dei casi) da anomalie malformative e ipoplasia. I vasi epiaortici possono inoltre andare incontro a dissecazione, mentre raramente ad eccezione dell'arterite di Takayasu o arterite dell'arco aortico, vengono coinvolti in corso di vasculiti sistemiche.

Arterie intracraniche circonfenziali

Una volta giunte a contatto con il neurasse, le arterie carotide interna e basilare danno origine alle arterie circonfenziali o superficiali destinate alla superficie del cervelletto e degli emisferi cerebrali. Sono arterie di tipo

muscolare e decorrendo per gran parte negli spazi subaracnoidei vengono anche definite **“arterie piali”**.

Dal loro segmento prossimale traggono origine le arterie perforanti profonde destinate alle strutture profonde dell'encefalo.

Arteria cerebrale media

E' il più voluminoso ramo della carotide interna, decorre nella scissura del Silvio (arteria silviana) dividendosi a sua volta in una branca superiore ed una branca inferiore.

Arteria cerebrale anteriore

L'arteria cerebrale anteriore decorre appaiata alla controlaterale nella scissura interemisferica al di sopra del corpo calloso, ed è collegata alla controlaterale dall'arteria comunicante anteriore.

Arteria oftalmica

Origina dal tratto intracavernoso della carotide interna e irrori gli organi contenuti nell'orbita e una piccola area cutanea sul dorso del naso e sulla fronte. Tali rami cutanei possono anastomizzarsi con i rami terminali dell'arteria mascellare interna, ramo della carotide esterna, ***formando un importante circolo anastomotico fra il sistema della carotide interna e il sistema della carotide esterna***. In presenza di un'occlusione carotidea il flusso dell'arteria oftalmica, qualora il tratto comunicante anteriore sia

inefficiente o ipoplasico, può invertirsi fornendo un importante, anche se indiretto, indizio diagnostico.

Arteria comunicante posteriore

Collega ciascuna carotide con l'arteria cerebrale posteriore omolaterale e dà origine ad alcuni rami perforanti destinati al tratto ottico, all'ipotalamo posteriore, al talamo ventro-anteriore e al peduncolo cerebrale. Il suo calibro è estremamente variabile e inoltre nel 20% dei casi una delle due arterie si presenta ipoplasica limitando le possibilità di compenso del circolo di Willis.

Rami del territorio vertebro basilare

Dall'arteria basilare e dal settore intracranico delle arterie vertebrali originano, oltre alle arterie cerebellari e alle arterie cerebrali posteriori, numerosi rami destinati al midollo spinale e al tronco cerebrale. L'arteria spinale anteriore e le arterie spinali posteriori originano dal segmento intracranico. L'arteria spinale anteriore e le arterie spinali posteriori originano dal segmento intracranico dell'arteria vertebrale e nel loro decorso discendente lungo il midollo spinale.

Arteria cerebrale posteriore

L'arteria cerebrale posteriore origina a livello della giunzione ponto-mesencefalica. Dal segmento prossimale emette i rami perforanti destinati al mesencefalo e al talamo. I rami corticali dell'arteria cerebrale posteriore

vascolarizzano i lobi occipitali, la parte inferiore mesiale dei lobi temporali e il settore parieto-occipitale.

Le arterie cerebrali posteriori presentano spesso una variabilità anatomica: infatti mentre nel 70% dei casi originano entrambe dall'arteria basilare, nel 5% originano entrambe dalla carotide e nel resto dei casi una origina dalla carotide e l'altra dalla basilare. L'arteria cerebrale posteriore è collegata alla carotide omolaterale tramite l'arteria comunicante posteriore, importante segmento del poligono del Willis.

Aspetti fisiopatologici

Le arterie circonfenziali sono relativamente protette dalla degenerazione aterosclerotica che coinvolge prevalentemente il loro tratto prossimale. Solitamente si tratta di un'estensione craniale della malattia aterosclerotica dei vasi epiaortici di grosso calibro.

Difficilmente comunque una loro occlusione consegue ad un meccanismo trombotico locale, mentre per motivi emodinamici, vengono interessate da emboli che originano da settori prossimali dell'albero vascolare e dal cuore. L'occlusione dei rami perforanti e circonfenziali brevi, della basilare, destinati al tronco cerebrale consegue normalmente ad ateromasia della basilare stessa; mentre le arterie cerebellari, scarsamente interessate dall'aterosclerosi, vengono frequentemente occluse da particelle emboliche.

Arterie perforanti e circolo capillare

La porzione terminale del circolo arterioso cerebrale è costituita dalle arterie perforanti, correntemente definite anche vasi di piccolo calibro o arterie nutritive, che alimentano direttamente la rete capillare. Le arterie perforanti presentano un diametro di 150-400 micron si dipartono ad angolo retto rispetto al vaso di origine e vascolarizzano un cilindro di parenchima cerebrale di circa 15 mm.

Nel loro decorso presentano un diametro progressivamente decrescente, terminando nel letto capillare. Non presentando possibilità di compenso collaterale devono essere considerate *arterie terminali*. Le arterie perforanti sono circondate dagli spazi perivascolari di Virchow-Robin, canalicoli attraverso i quali il liquido extracellulare che circonda i neuroni e la glia è in contatto con il liquor degli spazi subaracnoideo.

In base al territorio di vascolarizzazione vengono distinti due gruppi:

arterie perforanti superficiali e arterie perforanti profonde, tra i quali esiste una zona di confine giunzionale corrispondente alla parte più interna del centro semiovale e particolarmente sensibile all'ischemia su base emodinamica.

Aspetti fisiopatologici

Essendo vasi di piccolo calibro e relativamente corti che si dipartono da arterie di calibro maggiore, le arterie perforanti sono soggette ad un elevato gradiente pressorio per cui più facilmente di altre arterie vanno incontro,

soprattutto in presenza di ipertensione arteriosa, a fenomeni degenerativi, definiti *lipoialinosi o arteriolosclerosi*, ad evoluzione obliterante configurando la cosiddetta malattia dei piccoli vasi responsabile *dell'infarto lacunare*.

Possono inoltre essere occluse all'origine da un ispessimento della parete del vaso di origine. Possono inoltre verificarsi piccole dilatazioni aneurismatiche, *aneurismi di Charcot- Bouchard*, a rischio di rottura spontanea.

Originando ad angolo retto si intuisce come difficilmente possono essere interessate da particelle emboliche. Sono inoltre il settore dell'albero vascolare che viene maggiormente interessato nelle vasculiti. Disposizione, lunghezza e dimensioni delle arterie perforanti variano nelle diverse aree cerebrali e spiegano come alcune aree risultino relativamente resistenti all'ischemia e all'ipotensione (fibre ad U sotto corticali, capsula esterna ed estrema, corpo calloso) mentre altre sono maggiormente vulnerabili (gangli della base e centro semiovale).

Fisiopatologia del circolo e dell'ischemia cerebrale²

Il flusso ematico cerebrale totale è di 750- 1000 ml/minuto e per la maggior parte affluisce tramite le carotidi interne. Sebbene rappresenti solo il 2% del peso corporeo totale, il cervello riceve il 15% della gittata cardiaca. Il flusso ematico cerebrale dipende dalla pressione di perfusione e dalla resistenza dei vasi cerebrali secondo la formula:

$$\underline{FEC = (P. arteriosa - P. intracranica) / resistenza vasi cerebrali}$$

La resistenza dei vasi cerebrali a sua volta è influenzata dalla viscosità del sangue e, soprattutto, da meccanismi di autoregolazione di tipo fisico meccanico e biochimico metabolico. Qualora si verifichi una riduzione della pressione arteriosa sistemica si assiste a vasodilatazione dei vasi cerebrali, mentre in risposta ad un aumento della pressione arteriosa si ha vasocostrizione. In questo modo il flusso ematico cerebrale rimane pressoché costante per valori di pressione arteriosa sistemica media compresi tra 50 e 160 mmHg.

Una peculiarità delle arteriole cerebrali è costituita dalla spiccata sensibilità alle variazioni dei fattori metabolici locali, soprattutto dell'anidride carbonica: *allorché il metabolismo cellulare aumenta in un determinato distretto vi è un incremento locale di anidride carbonica e di metaboliti acidi con conseguente vasodilatazione e aumento del flusso ematico cerebrale regionale.*

In tal modo alle aree cerebrali maggiormente attive viene garantito un maggior afflusso di sangue. Il cervello utilizza per il suo metabolismo principalmente ossigeno e glucosio e non dispone di tali riserve di glicogeno per cui i substrati energetici devono essere forniti quasi esclusivamente da un costante apporto ematico. L'occlusione di un'arteria cerebrale comporta eventi fisiopatologici diversi nella parte centrale dell'area ischemica rispetto alla periferia della stessa. Nella zona centrale si ha l'abolizione pressoché totale del flusso, per cui dopo pochi minuti, si realizza un danno cellulare irreversibile con morte neuronale. I valori di flusso ematico al di sotto del quale si verifica un **danno cellulare irreversibile è di 8-10 ml/ 100 g/ min.** Se

tale condizione si protrae oltre cinque minuti la cascata di eventi che conducono alla morte neuronale non può essere più arrestata. Nella zona periferica dell'ischemia una certa disponibilità di substrati energetici può essere garantita tramite l'apporto di flusso proveniente dai circoli collaterali. Tale penombra ischemica rappresenta un'area di parenchima cerebrale in condizione d'ischemia reversibile che può essere pertanto recuperata dal punto di vista anatomico oltreché funzionale, qualora il flusso ematico venga ripristinato rapidamente. Nell'area ischemica il deficit energetico favorito dal mancato apporto di substrati e dall'acidosi rappresenta il movente fondamentale dei successivi eventi lesivi quali il rilascio degli aminoacidi eccitatori glutammato ed aspartato. Il glutammato si lega ai recettori ionotropi e metabotropi i recettori ionotropi sono legati a canali ionici permeabili al calcio per cui l'interazione con l'agonista comporta l'ingresso di detto ione all'interno della cellula. Il calcio a sua volta svolge un ruolo molto importante nell'evoluzione del danno ischemico in quanto potenzia il danno cellulare tramite l'attivazione di fosfolipasi di membrana, proteasi e dell'ossido nitrico sintetasi con il conseguente incremento dei radicali liberi. A loro volta i radicali liberi sono particolarmente tossici poiché, come lo ione calcio, possono attivare la perossidazione lipidica ed alterare così la componente fosfolipidica delle membrane.

BIOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI.

Accumulo e modificazione delle lipoproteine: formazione della stria lipidica.

Le prime tappe nell'aterogenesi umana rimangono per lo più una congettura. Tuttavia, l'integrazione delle osservazioni sull'aterogenesi nell'uomo con i risultati degli studi sperimentali animali, suggerisce che le “strie lipidiche” rappresentino la lesione iniziale dell'aterosclerosi. Infatti, con l'inizio di una dieta aterogena, generalmente ricca di colesterolo e acidi grassi saturi, piccole particelle lipidiche si accumulano nell'intima³. Il legame delle lipoproteine ai proteoglicani dell'intima cattura e trattiene queste particelle, prolungando la loro permanenza nella parete delle arterie⁴. Le lipoproteine legate ai proteoglicani sono particolarmente soggette all'ossidazione e ad altre modificazioni chimiche e un numero sempre maggiore di evidenze depone per un'importante ruolo patogenetico nel processo aterosclerotico di tali modificazioni^{4,5}. Altri studi suggeriscono che la permeabilità del monostrato endoteliale sia aumentata nelle aree di lesioni ricche in LDL. Tra i fattori che contribuiscono allo stress ossidativo nell'ateroma nascente possiamo includere le NADH/NADPH ossidasi, espresse dalle cellule endoteliali, le lipossigenasi, espresse dai leucociti infiltranti, o l'enzima mieloperossidasi⁶.

Reclutamento dei leucociti

Dopo l'accumulo extracellulare dei lipidi, il reclutamento e l'accumulo dei leucociti rappresenta il secondo passaggio nella formazione della stria

lipidica. L'endotelio normale generalmente oppone resistenza alle interazioni adesive con i leucociti. Persino nei tessuti infiammati, la maggior parte del reclutamento e dello spostamento leucocitario avviene nelle venule post-capillari e non nelle arterie. Al reclutamento dei leucociti nella stria lipidica partecipa un certo numero di molecole di adesione o di recettori per leucociti espressi sulla superficie delle cellule endoteliali. Infatti, molto presto dopo l'instaurarsi dell'ipercolesterolemia, i leucociti aderiscono all'endotelio e per diapedesi tra le giunzioni endoteliali, penetrano nell'intima, dove cominciano ad accumulare lipidi e diventano cellule schiumose. Oltre ai monociti, anche i linfociti T tendono ad accumularsi nelle lesioni aterosclerotiche. L'espressione di determinate molecole di adesione per i leucociti sulla superficie delle cellule endoteliali regola l'adesione dei monociti e delle cellule T. Si ritiene che le LDL ossidate siano in parte responsabili dell'aumentata espressione di molecole adesive sulla superficie endoteliale. Esistono due importanti categorie di molecole di adesione leucocitaria. I membri della superfamiglia delle immunoglobuline, comprendono strutture come la molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1)^{7,8}. Questa molecola di adesione ha particolare importanza nel contesto di una aterogenesi precoce, poiché interagisce con un integrina (VLA-4) espressa tipicamente solo da leucociti, monociti e cellule T. Inoltre, studi nei conigli e nei ratti, hanno dimostrato l'espressione della VCAM-1 sulle cellule endoteliali che rivestono lesioni ateromatose molto precoci. Altri membri della superfamiglia delle immunoglobuline tra le molecole di adesione leucocitaria comprendono la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1).

Le selectine costituiscono l'altra grande categoria di molecole di adesione leucocitaria. La selectina E, probabilmente ha poco a che fare con l'aterogenesi precoce. La selectina E, permette soprattutto il reclutamento di leucociti polimorfonucleati. Inoltre le cellule endoteliali sovrastanti l'ateroma non esprimono livelli alti di questa molecola di adesione. Altri membri di questa famiglia, compresa la selectina P, possono avere un ruolo più importante nel reclutamento dei leucociti. Le selectine tendono a promuovere il movimento saltatorio, rotolante (rolling) dei leucociti sull' endotelio. Le molecole di adesione appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline tendono a promuovere interazioni di adesione più salde e l'immobilizzazione dei leucociti^{9,10}.

Dopo aver aderito all' endotelio, i leucociti devono ricevere un segnale per penetrare attraverso le cellule endoteliali ed entrare nella parete arteriosa. Il concetto attuale della migrazione direzionale di leucociti coinvolge l'azione di molecole proteiche, note come citochine chemiotattiche o chemochine. Due gruppi di chemochine rivestono particolare interesse nel reclutamento del cellule mononucleate, tipiche delle prime fasi dell'ateroma¹¹. Una di queste molecole, nota come proteina 1 chemiotattica per i monociti (MCP-1) è prodotta dall' endotelio in risposta a lipoproteine ossidate e ad altri stimoli. Le cellule costitutive delle arterie normali, che includono le cellule endoteliali e muscolari lisce, possono produrre questa chemochina quando stimulate da mediatori dell'infiammazione, così come fanno molti altri tipi di cellule. Oltre che ad opera dei costituenti delle lipoproteine modificate, la modulazione dell'espressione delle molecole di adesione può avvenire da

parte delle citochine. Le lesioni aterosclerotiche nell'uomo esprimono livelli aumentati di MCP-1 rispetto ai vasi non coinvolti. Perciò, molte chemochine sembrano contribuire in modo casuale al reclutamento dei monociti durante l'aterogenesi in vivo. L'interferone gamma, una citochina presente nelle placche ateromasiche, induce i geni che codificano per questa famiglia di citochine chemiotattiche per le cellule T¹²⁻¹⁴.

Focalità nella formazione delle lesioni

L'eterogeneità spaziale delle placche aterosclerotiche è risultata di difficile spiegazione in termini meccanicistici. Uguali concentrazioni di fattori di rischio presenti nel sangue, come le lipoproteine, sono a contatto con l'endotelio dell'apparato vascolare¹⁵. È difficile immaginare come i danni legati all'inalazione del fumo di sigaretta possono produrre un effetto locale, piuttosto che un effetto globale sulla parete arteriosa. Tuttavia, come rilevato da studi morfologici, studi sull'accumulo di lipidi e sull'espressione di molecole di adesione, l'ateroma si forma tipicamente in modo focale. Alcuni hanno avanzato l'ipotesi dell'origine multicentrica, dell'aterogenesi, considerando che l'ateroma origina come un leiomioma benigno della parete arteriosa. La monotopia di diversi marcatori molecolari come le isoforme della glucosio-6- fosfato deidrogenasi, nei singoli ateromi supporta questa ipotesi "monoclonale dell'aterogenesi"¹⁶. Tuttavia, la localizzazione dei siti delle lesioni aterosclerotiche, in modo preferenziale a livello della regione prossimale delle arterie dopo i punti di biforcazione, dove il flusso si divide, suggerisce una base emodinamica nello sviluppo della lesione precoce. Le

arterie senza molte diramazioni (arteria mammaria interna e arteria radiale, ad esempio) tendono a non sviluppare aterosclerosi. Due concetti possono aiutare a comprendere come le alterazioni locali del flusso possono rendere alcune zone siti preferenziali per lo sviluppo della lesione. Alterazioni locali del flusso possono promuovere gli stadi iniziali dell'aterogenesi. Il flusso laminare, che normalmente prevale nelle zone dove non si sviluppano lesioni precoci può esercitare meccanismi omeostatici antiaterogenici. La cellula endoteliale avverte lo shear stress laminare del flusso normale e le sue alterazioni (che di solito provocano una riduzione dello shear stress) nei siti preferenziali. Studi in vitro suggeriscono che lo shear stress laminare può aumentare l'espressione di geni che svolgono un ruolo protettivo contro l'aterosclerosi, inclusi gli enzimi superossido dismutasi e ossido nitrico sintetasi. La superossido dismutasi può ridurre lo stress ossidativo catalizzando l'anione superossido reattivo e dannoso. L'ossido nitrico sintetasi endoteliale genera l'ossido nitrico, ben noto vasodilatatore endogeno. Questa molecola, oltre alle ben note proprietà vasodilatatrici, può agire, ai bassi livelli normalmente prodotti dall'endotelio dell'arteria, come autacoide antinfiammatorio locale, per esempio limitando l'espressione di molecole di adesione come la VCAM-1¹⁷⁻¹⁹. L'ossido nitrico sembra esercitare questa attività antinfiammatoria, a livello dell'espressione genica, interferendo con il fattore di trascrizione nucleare kappa B (NFkB). L'ossido nitrico aumenterebbe la produzione di un inibitore intracellulare di questo fattore di trascrizione. Il sistema NFkB regola numerosi geni coinvolti nelle risposte infiammatorie, in generale, e nell'aterogenesi in particolare. Questi esempi

sono indicativi di come le forze emodinamiche possano influenzare gli eventi cellulari che stanno alla base dell'insorgenza della lesione aterosclerotica; forniscono, inoltre, una possibile spiegazione della distribuzione focale delle lesioni aterosclerotiche in alcuni sedi preferenziali predeterminate da una condizione di alterato flusso. Analogamente, lo studio della biologia dello sviluppo vascolare può aiutare a comprendere la tendenza di alcune arterie a sviluppare aterosclerosi a velocità differenti e con modalità diverse. Le cellule muscolari lisce hanno un'origine biologica che varia nelle diverse regioni. Ad esempio, le arterie della parte superiore del corpo possono derivare dalle cellule muscolari lisce del neuroectoderma mentre le cellule muscolari lisce della porzione inferiore del corpo derivano principalmente da mesodermia. Le cellule muscolari lisce delle arterie coronariche originano da un abbozzo embrionale noto come organo pro-epicardico. Dopo un danno o un trapianto le arterie possono ripopolarsi con le cellule muscolari lisce derivate da midollo osseo. Come questa eterogeneità nell'origine delle cellule muscolari lisce possa avere importanza sullo sviluppo dell'aterosclerosi umana e aiutare a spiegare alcuni temi, ancora poco conosciuti, che riguardano la variabilità temporale e spaziale dell'ateroma è un argomento interessante, benché speculativo¹⁷⁻¹⁹.

Accumulo intracellulare di lipidi: formazione della cellula schiumosa²⁰⁻²⁵

Una volta insediatisi nell'intima i fagociti mononucleati si differenziano in macrofagi e successivamente in cellule schiumosae ricche di lipidi. La

trasformazione in cellule schiumose richiede la captazione di lipoproteine mediante endocitosi recettoriale. La maggior parte delle cellule può esprimere il tipico recettore di superficie per le LDL, ma questo recettore non è coinvolto nell'accumulo di lipidi intracellulari della cellula schiumosa. Questo è evidente in clinica, poiché pazienti con deficit del recettore funzionale per le LDL sviluppano ancora xantomi tendinei ricchi di macrofagi schiumosi. Il recettore per le LDL non media la formazione della cellula schiumosa, a causa della sua fine regolazione da parte del colesterolo. Non appena una cellula ha raccolto abbastanza colesterolo per le sue necessità metaboliche, un elegante meccanismo di controllo trascrizionale riduce l'espressione del recettore.

Invece del tipico recettore per le LDL, varie molecole, note come recettori Scavenger (spazzini) sembrano mediare l'eccessivo accumulo lipidico, caratteristico della formazione della cellula schiumosa. Il più studiato di questi recettori appartiene alla famiglia dei recettori scavenger-A. Queste molecole di superficie legano le lipoproteine modificate piuttosto che quelle native e apparentemente partecipano alla loro internalizzazione. Topi predisposti all'aterosclerosi con mutazioni che eliminano il recettore funzionale-A hanno una formazione di lesioni meno ricche di lipidi rispetto a quelle con molecole recettoriale scavenger-A funzionanti. Altri recettori che legano le lipoproteine modificate e che possono partecipare alla formazione della cellula schiumosa comprendono CD 36 e la macrosialina, quest'ultima presenta una specificità preferenziale di legame per le forme ossidative delle LDL. I fagociti mononucleati possono contribuire a liberare dall'accumulo di

lipoproteine la lesione in fase di sviluppo, infarcendosi di lipidi provenienti dalla tonaca intima. Alcuni macrofagi possono infatti allontanarsi dalla parete arteriosa in modo da liberarla dall'eccesso di colesterolo accumulatosi. Una volta che i macrofagi si sono stabiliti nell'intima e sono diventate cellule schiumose, non raramente si moltiplicano. I fattori che innescano la divisione cellulare dei macrofagi nella placca aterosclerotica probabilmente includono il fattore stimolante le colonie dei macrofagi. Altri candidati mitogeni o co-mitogeni per i macrofagi comprendono l'interleuchina-3 e il fattore stimolante le colonie dei monociti-macrofagi. Il trasporto inverso del colesterolo mediato dalle lipoproteine ad alta densità (high density lipoprotein, HDL) può inoltre rappresentare una via alternativa per la rimozione dei lipidi dall'ateroma. Nello sviluppo delle prime fasi dell'ateroma, la lesione consiste principalmente di macrofagi ricchi di lipidi. Aspetti complessi come fibrosi, trombosi e calcificazione non sono caratteristici della stria lipidica, la lesione precursore del complesso ateromatoso. Diverse evidenze suggeriscono che le strie lipidiche possono essere reversibili almeno fino ad un certo punto.

Evoluzione del ateroma, immunità innata e adattativa: meccanismi infiammatori nell'aterogenesi ²⁶⁻³²

Nel corso dell'ultimo decennio, evidenze cliniche e di base sono confluite nel dimostrare un ruolo fondamentale dell'infiammazione nell'aterogenesi. Le cellule schiumose macrofagiche, reclutate nella parete arteriosa precocemente, in questo processo funzionano come serbatoio di lipidi in eccesso, e non solo. Una volta che la lesione aterosclerotica si è formata, queste cellule forniscono anche una ricca fonte di mediatori pro-infiammatori, sia proteici come le citochine, le chemiochine e diversi eicosanoidi, sia lipidici come il fattore attivante le piastrine. Questi fagociti, nell'ambito della placca aterosclerotica, possono elaborare anche grandi quantità di specie ossidanti come l'anione superossido. Questo insieme di mediatori infiammatori può promuovere l'infiammazione nella placca e contribuire in questo modo a determinare la progressione delle lesioni. Il termine immunità innata definisce questo tipo di amplificazione della risposta infiammatoria che non dipende da una stimolazione antigenica. Oltre all'immunità innata, un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce un ruolo preminente per l'immunità antigene specifica nella progressione della placca. Oltre ai fagociti mononucleati, le cellule dendritiche presenti nella placca, possono presentare antigeni alle cellule T, che costituiscono un'importante minoranza di leucociti nella lesione aterosclerotica. Gli antigeni candidati a stimolare questa risposta immune adattativa comprendono le proteine lipoproteine modificate, le proteine da shock

termico, la beta-2-glicoproteina-1-b e gli agenti infettivi. Le cellule presentanti l'antigene permettono all'antigene di interagire con le cellule T in modo da innescare la loro attivazione. Le cellule T attivate possono allora secernere grandi quantità di citochine che possono modulare l'aterogenesi. Le cellule T Helper (che esprimono CD4) rientrano in due categorie generali. Il sottotipo T helper 1 che elabora citochine pro- infiammatorie come interleuchina-2, interferone gamma, linfotossina, ligando dell'CD 40 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α). Questo quadro di citochine T helper 1 può a sua volta attivare le cellule della parete vascolare e coordinare le alterazioni nella biologia della placca che possono portare alla destabilizzazione della lesione e a una accresciuta trombogenicità. D'altro canto, le cellule T helper 2 che tendono verso la produzione di citochine come l'interleuchina 10 nel contesto dell'aterogenesi possono funzionare da inibitori dell'infiammazione. Le cellule T CD8+ possono esprimere il Fas ligando e altri fattori citotossici che possono promuovere la citolisi e l'apoptosi delle cellule bersaglio, comprese le cellule muscolari lisce, le cellule endoteliali e i macrofagi. Nella lesione aterosclerotica può verificarsi la morte di ognuno di questi tre tipi di cellule, condizione che può contribuire alla progressione della placca e allo sviluppo delle complicanze. Il ruolo delle cellule B e degli anticorpi nell'arteriosclerosi resta parzialmente inesplorata. L'immunità umorale può, a seconda delle circostanze, avere proprietà sia atero-protettive che aterogeniche.

Migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce³³⁻³⁷

Mentre gli eventi precoci nella genesi del ateroma coinvolgono principalmente la disfunzione endoteliale, il reclutamento e l'accumulo dei leucociti, l'evoluzione successiva dell' ateroma in lesioni più complesse, coinvolge le cellule muscolari lisce. Le cellule muscolari lisce della tunica media di una arteria normale differiscono notevolmente da quelle dell'intima dove si sta sviluppando un ateroma. Mentre alcune cellule muscolari lisce probabilmente raggiungono presto l'intima arteriosa durante la vita, quelle che si accumulano nell' ateroma in fase avanzata, derivano verosimilmente da cellule che hanno migrato nell'intima dalla media sottostante. I fattori chemiotattici per le cellule muscolari lisce probabilmente includono molecole come il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), un potente fattore chemiotattico per le cellule muscolari lisce, prodotto da macrofagi attivati e iperespresso nelle lesioni aterosclerotiche umane. Queste cellule muscolari lisce presenti nell'intima aterosclerotica possono anche moltiplicarsi per divisione cellulare. La velocità di divisione delle cellule muscolari lisce nella lesione aterosclerotica umana viene stimata di un ordine inferiore all'1%. Un accumulo considerevole di cellule muscolari lisce comunque si può verificare nel giro dei decenni in cui la lesione evolve. Le cellule muscolari lisce nell'intima delle arterie aterosclerotiche sembrano presentare un fenotipo meno maturo, rispetto alle cellule muscolari lisce quiescenti dello strato medio della parete arteriosa normale. Invece di esprimere principalmente isoforme di miosina, tipiche delle cellule dell'adulto, le cellule muscolari lisce nell'intima presentano livelli più alti di

isoforme embrionali di miosina. Quindi sembrano riprendere un fenotipo embrionale. Le cellule muscolari lisce nell'intima ateromasica appaiono anche morfologicamente diverse contengono più reticolo sarcoplasmatico rugoso e meno fibre contrattili rispetto alle cellule muscolari lisce normali della media. Sebbene la replicazione delle cellule muscolari lisce allo stato di equilibrio appaia poco frequente nelle lesioni ateromatose umana, nel corso della vita di una determinata lesione può verificarsi un'esplosione della replicazione cellulare. Quindi l'accumulo di cellule muscolari lisce durante l'arteriosclerosi e la crescita dell'intima, può non essere continuo e lineare. Piuttosto "fasi di acutizzazione" possono caratterizzare la storia di un ateroma, durante le quali possono verificarsi episodi di replicazione e/o migrazione di cellule muscolari lisce.

Morte delle cellule muscolari lisce durante l'aterogenesi³³⁻³⁶

Oltre alla replicazione delle cellule muscolari lisce, anche la morte di queste cellule, può partecipare alla complicazione della placca aterosclerotica. Almeno alcune cellule muscolari lisce dell' ateroma umano in fase avanzata, mostrano frammentazione del loro DNA nucleare, tipica della morte cellulare programmata, o apoptosi. L'apoptosi può verificarsi in risposta a citochine infiammatorie, presenti nell' ateroma in evoluzione, oltre alle citochine solubili che possono innescare la morte cellulare programmata, le cellule T dell' ateroma possono partecipare all'eliminazione di alcune cellule muscolari lisce. In particolare, alcune popolazioni di cellule T, note per il loro accumulo nelle placche, possono esprimere ligando Fas sulla loro superficie. Il ligando

Fas può legare il fas sulla superficie delle cellule muscolari lisce e, in associazione con le citochine solubili proinfiammatorie, portare alla morte delle cellule muscolari lisce. Pertanto, l'accumulo delle cellule muscolari lisce nella placca aterosclerotica in fase di crescita probabilmente è il risultato di un "braccio di ferro", tra morte e replicazione cellulare. Attualmente la ricerca della biologia cellulare e molecolare ha identificato alcuni candidati che mediano la replicazione e la morte delle cellule muscolari lisce, concetto che deriva dalle attente osservazioni morfologiche di Virchow risalenti a circa un secolo e mezzo fa. Riferendosi alle cellule muscolari lisce dell'intima, Virchow aveva notato che l'aterogenesi nelle fasi precoci era caratterizzata dalla moltiplicazione dei loro nuclei. Inoltre egli aveva riconosciuto che le cellule presenti nelle lesioni potevano concorrere alla loro stessa distruzione, a causa della morte delle cellule muscolari lisce.

Matrice extracellulare arteriosa³⁷

la matrice extracellulare, piuttosto che le cellule stesse, costituiscono la maggior parte del volume di una placca aterosclerotica in fase avanzata. Richiedono, quindi considerazione anche i costituenti extracellulari della placca. Le principali macromolecole della matrice extracellulare che si accumulano nell' ateroma includono collagene interstiziale tipo I e III e proteoglicani come versicani, biglicani, aggrecani e decorina. Anche le fibre di elastina possono accumularsi nelle placche aterosclerotiche. La cellula muscolare liscia vascolare produce queste molecole della matrice in condizioni patologiche, così come avviene durante lo sviluppo e il

mantenimento dell'arteria normale. Gli stimoli che provocano un'eccessiva produzione di collagene da parte delle cellule muscolari lisce includono il PDGF e il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), un costituente dei granuli piastrinici e un prodotto di molti tipi di cellule ritrovate nelle lesioni. Similmente all'accumulo delle cellule muscolari lisce, anche la secrezione della matrice extracellulare dipende da un bilancio. In questo caso la biosintesi della matrice extracellulare è controbilanciata dalla sua degradazione, catalizzata da enzimi catabolici conosciuti come metalloproteinasi. La degradazione delle molecole della matrice extracellulare svolge indubbiamente un ruolo nella migrazione delle cellule muscolari lisce, poiché esse penetrano nell'intima dalla tunica media attraverso una matrice extracellulare densa, superando la lamina elastica interna ricca di elastina. Nelle arterie colpite, la superespressione degli inibitori delle proteasi (noti come inibitori tissutali delle metalloproteinasi) può ritardare l'accumulo di cellule muscolari lisce nell'intima delle arterie danneggiate. La distruzione della matrice extracellulare è verosimilmente coinvolta anche nel rimodellamento arterioso, che accompagna la crescita della lesione. Nella prima parte della vita di una lesione ateromatosa, la crescita della placca avviene in direzione esterna, lontano dal lume, piuttosto che verso l'interno, modalità che porterebbe ad una stenosi del lume. Questa crescita verso l'esterno dell'intima genera aumento nel calibro dell'intera arteria. Questo rimodellamento cosiddetto positivo o "dilatazione compensatoria" deve coinvolgere il turnover delle molecole della matrice extracellulare, per favorire la crescita circonferenziale dell'arteria. La stenosi

del lume tende a verificarsi solo dopo che lo spessore della placca ha superato il 40% dell'area della sezione trasversa dell'arteria.

Angiogenesi nelle placche³⁸⁻⁴⁰

La cellula muscolare liscia non è la sola a migrare e proliferare nella placca aterosclerotica in evoluzione. Si verificano anche migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali, poiché nelle placche si sviluppa una microcircolazione, caratterizzata da plessi di vasi neoformati. Questi neovasi della placca richiedono solitamente particolari colorazioni per essere visualizzati. Comunque, un esame istologico con appropriati marcatori per le cellule endoteliali mette in evidenza una ricca vascolarizzazione nelle placche in evoluzione. Questi microvasi probabilmente si formano in risposta a peptidi angiogenici superespressi nell'ateroma. Questi fattori includono fattori di crescita per i fibroblasti acidi e basici, il fattore di crescita vascolare endoteliale, il fattore di crescita placentare e l'oncostantina M. Questi microvasi nelle placche hanno probabilmente un importante significato funzionale. Ad esempio la presenza abbondante di microvasi nelle placche genera un'area di superficie relativamente ampia per il passaggio dei leucociti sia in entrata che in uscita. Infatti, nello stato avanzato della placca aterosclerotica umana, l'endotelio della microvascolatura espone molecole di adesione selettive per le cellule mononucleate come VCAM-1 in quantità più cospicua rispetto all' endotelio della macrovascolatura situato sopra la placca. La microvascolarizzazione delle placche può anche permettere la crescita della placca superando la limitazione di diffusione all'apporto di ossigeno e

nutrienti, analogamente al concetto di fattori angiogenici tumorali e alla crescita delle lesioni. In accordo con questa visione la somministrazione di inibitori della genesi nei topi con aterosclerosi indotta sperimentalmente, limita l'espansione della lesione. Infine i microvasi, della placca possono essere friabili e predisposti alla rottura, come i neovasi nella retina dei diabetici. L'emorragia e la trombosi in situ possono promuovere una crescita localizzata delle cellule muscolari lisce e un accumulo della matrice in un'area immediatamente adiacente alla rottura dei microvasi. Questo scenario illustra un caso particolare di "fase di acutizzazione" descritta in precedenza nell'evoluzione della placca ateromasica.

Mineralizzazione della placca^{41,42}

Le placche spesso sviluppano aree di calcificazione, durante la loro evoluzione. Infatti, sia Virchow che Rokitansky hanno riscontrato le caratteristiche morfologiche della formazione ossea nelle placche aterosclerotiche, delle prime rilevazioni microscopiche dell'aterosclerosi. Negli ultimi anni, è aumentata la comprensione del meccanismo della mineralizzazione, durante l'evoluzione delle placche aterosclerotiche. Alcune sottopopolazioni di cellule muscolari lisce possono promuovere la calcificazione attraverso un' aumentata secrezione di citochine, come le proteine morfo genetiche dell'osso, omologhe del fattore di crescita trasformante beta. Le placche ateromatose possono anche contenere proteine con residui di acido glutammico gamma carbossilico, specializzato nel sequestro del calcio, promuovendo così la mineralizzazione.

QUADRI CLINICI DELL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA: STROKE, TIA E RIND.

Criteria classificativi e sottotipi patogenetici ⁴³⁻⁴⁵

Il termine stroke o ictus indica genericamente un deficit neurologico ad insorgenza acuta a genesi vascolare.

La definizione di stroke adottata dall'OMS è la seguente: *"deficit neurologico ad insorgenza acuta, con una disfunzione focale o globale, con sintomi presenti per più di 24 ore o che provocano la morte del paziente entro 24 ore in cui, dopo adeguate indagini, i sintomi vengano ritenuti di origine vascolare non traumatica"*.

Lo stroke comprende *l'infarto cerebrale*, *l'emorragia cerebrale* e *l'emorragia subaracnoidea*. A seconda della gravità clinica e del deficit residuo vengono correntemente utilizzati anche i termini di *"minor stroke"* e *"major stroke"*.

Per **TIA** si intende un deficit neurologico focale di origine vascolare con durata inferiore alle 24 ore. Meno utilizzato nella letteratura più recente il termine **RIND** (Reversible ischemic neurological deficit) qualora il deficit neurologico duri più di 24 ore e si risolva entro sette giorni. Le definizioni di TIA e RIND sono di tipo strettamente clinico (nel TIA si basa spesso sui sintomi riferiti dal paziente) e non tengono conto dei reperti obiettivi e strumentali, essendo compatibili con la presenza sia di anomalie all'esame obiettivo neurologico (ad esempio segno di Babinski o asimmetria dei riflessi profondi) sia di lesioni ischemiche alle neuroimaging. Lesioni congrue al

deficit neurologico sono più frequenti se il deficit neurologico è persistito per più di 3-4 ore, mentre sono normalmente assenti se il TIA è durato meno di 1 ora. Gli **stroke ischemici** costituiscono circa l'**80%** di tutti gli stroke e sono fisiopatologicamente eterogenei, per cui, da un punto di vista pratico, è utile classificarli in sottotipi in base al meccanismo patogenetico. La possibilità di differenziare tali meccanismi dipende ovviamente dalla accuratezza dell'esame clinico e delle indagini eseguite. Ad esempio, la distinzione tra ***infarto aterotrombotico*** e ***infarto cardio-embolico*** dipende dalla sensibilità delle indagini nel diagnosticare, da un lato, alterazioni aterosclerotiche dei vasi epiaortici, e dall'altro cardiopatie potenzialmente emboligene.

Nell'ambito ***dell'infarto aterotrombotico*** a sua volta distinguiamo un meccanismo embolico (embolia arterio-arteriosa) ed uno emodinamico, la cui distinzione è possibile, oltre che con tecniche di imaging funzionale (SPECT), con le comuni metodiche di neuroimaging (TC e RMN).

Nel caso ***dell'infarto embolico*** l'ischemia corrisponde al territorio vascolare di una determinata arteria, presentando una localizzazione corticale (infarto territoriale), mentre nell'infarto emodinamico la sofferenza ischemica interessa un settore a cavallo o al confine fra due territori vascolari adiacenti (infarto non territoriale, di confine o giunzionale). Nonostante il ricorso alle moderne indagini strumentali, **in circa il 20-40% degli infarti cerebrali** non è possibile stabilire con esattezza l'eziologia, allorché nessun fattore di rischio diviene identificabile (infarto da causa sconosciuta o *criptogenetico*), oppure sono contemporaneamente presenti più meccanismi, ad esempio fibrillazione atriale e stenosi carotidea, come spesso si osserva nei soggetti

anziani. Inoltre il semplice riscontro di un fattore di rischio o alterazioni di alcuni parametri emocoagulativi non è sufficiente per attribuirne valore patogenetico diretto potendo rappresentare semplicemente un fattore causale. L'identificazione clinica di un territorio vascolare rappresenta un passo decisivo nell'iter diagnostico clinico del TIA e dell'ictus ischemico, con dei risvolti pratici importanti per quanto riguarda la programmazione degli esami strumentali, la correlazione con le informazioni fornite dalle neuroimmagini e l'identificazione dei fattori genetici e prognostici.

Nell'ambito della patologia dei vasi arteriosi extracranici è utile distinguere tra circolo posteriore e circolo anteriore in quanto solo nei pazienti con compromissione del circolo anteriore è urgente ricercare una stenosi carotidea sintomatica da proporre per l'intervento di Endoarterectomia (CEA) o di Stenting carotideo (CAS).

Attacchi ischemici transitori⁴⁶

Gli attacchi ischemici transitori (TIA) sono definiti: *"episodi acuti di disfunzione cerebrale o visiva focale dovuti ad un deficit di irrorazione ematica, che regrediscono completamente entro 24 ore"*.

La presenza di un TIA configura una categoria di soggetti ad elevato rischio di episodi ischemici cerebrali maggiori. Il rischio di infarto cerebrale dopo un TIA è del 10% nei primi sei mesi e del 6% all'anno successivamente. Solamente il 10% degli stroke sono però risultati preceduti da TIA.

Oltre ad un'augmentata incidenza di stroke, i soggetti con TIA presentano anche un elevato tasso di mortalità, in gran parte attribuibile ad un infarto miocardico.

Un soggetto con TIA ha lo stesso rischio di IMA di un paziente con angina pectoris stabilizzata, ed andrebbe pertanto sempre sottoporsto ad una attenta indagine cardiologica per escludere una sottostante cardiopatia ischemica (che può essere anche asintomatica). La diagnosi di TIA non è sempre agevole in quanto si tratta di deficit neurologici di scarsa rilevanza clinica, spesso sottostimati dal paziente, quali un fugace deficit visivo monoculare (amaurosis fugax) o un transitorio deficit sensitivo o motorio ad un arto. I TIA hanno esordio rapido e possono avere breve durata oppure possono durare alcune ore, con un limite temporale massimo di 24 ore. La sintomatologia dipende ovviamente dal settore di parenchima encefalico e dal territorio vascolare coinvolto, per cui si distinguono **TIA carotidei** e **TIA vertebro-basilari**.

I **TIA carotidei** si caratterizzano per la presenza di amaurosis fugax o deficit neurologici focali di tipo motorio (ipostenia, impaccio motorio, incoordinazione) e sensitivo (ipoestesia, parestesie) coinvolgenti in modo più o meno esteso l'emicorpo controlaterale.

Spesso limitati ad un singolo distretto quali l'arto superiore (soprattutto la mano), la faccia (soprattutto le labbra) o, meno frequentemente, l'arto inferiore in modo isolato o con le varie combinazioni (tipica la disposizione *cheiro-orale*). Vi può essere disartria, quadrantopsia e, se viene interessato

l'emisfero dominante, variabili disturbi del linguaggio riguardante più spesso il versante espressivo/motorio.

I **TIA vertebro-basilari** si manifestano con una sintomatologia diversificata: diplopia, vertigini rotatorie o miste, deficit campimetrici, astenia e parestesie unilaterali, bilaterali o crociate, disartria e atassia. Sintomi meno frequenti sono rappresentati da disfagia, offuscamento visivo bilaterale, miosi-enoftalmo, paralisi di sguardo, algie facciali. Condizioni cliniche particolari ad incerta fisiopatologia sono l'amnesia globale transitoria (incapacità per alcune ore di memorizzare nuove informazioni) e il **Drop Attack** (paraparesi o tetraparesi improvvisa con caduta al suolo senza perdita di coscienza), tradizionalmente considerati espressioni di ischemia transitoria a carico del circolo posteriore.

Per la sua importanza prognostica la diagnosi di TIA deve essere accurata, differenziando tutte quelle condizioni cliniche responsabili di disfunzioni neurologiche transitorie.

Per quanto riguarda l'eziologia del TIA questa può essere ricondotta a quella dello stroke. La distinzione fra **TIA**, **RIND** e **STROKE** è di discutibile utilità in quanto basata semplicemente sulla durata dei sintomi e non fornisce informazioni di tipo eziopatogenetico. I **TIA** sono generalmente provocati dall'embolizzazione di trombi piastrinici (*emboli bianchi*) che si formano sulla superficie degli ateromi (**embolia arterio-arteriosa**) o nelle camere cardiache. Spesso la diagnosi di TIA si fonda su dati clinici raccontati dal paziente per cui la valutazione anamnestica deve essere particolarmente attenta. A dispetto della scarsa rilevanza clinica, il TIA può essere infatti il

campanello d'allarme di gravi condizioni cliniche quali una stenosi carotidea preocclusiva. Un deficit neurologico transitorio può essere l'unica manifestazione di una occlusione carotidea o vertebrale.

Stroke aterotrombotico o malattia dei grossi vasi

L'infarto aterotrombotico è causato dalla malattia aterosclerotica delle arterie del circolo cerebrale di grosso calibro da cui il termine di malattia dei grossi vasi. Costituisce circa il 30-40% degli stroke ischemici, colpendo maggiormente le fasce d'età più avanzata dopo la quinta decade di vita. Le placche ateromasiche si formano nei punti di diramazione e nei tratti a maggior curvatura delle arterie, in modo particolare a livello della biforcazione carotidea, e raramente nelle arterie cerebrali intracraniche.

Fisiopatologia

La placca fibrosa semplice o placca ateromasica può andare incontro a una serie di modificazioni quali calcificazione, necrosi, emorragia, trasformandosi così in "*placca complicata*".

L'ulcerazione che può conseguire all'emorragia intrapacca rappresenta un evento estremamente critico per il rischio tromboembolico, in quanto l'attivazione in loco del sistema coagulativo favorisce sia la formazione di particelle emboliche che la graduale trombosi del vaso. Il materiale embolico infila poi le arterie intracraniche (embolia arterio-arteriosa) provocando uno stroke di entità variabile a seconda delle dimensioni dell'embolo e del vaso interessato, oppure un attacco ischemico transitorio, qualora l'embolo si

disgreghi occludendo solo temporaneamente il vaso. Gli eventi fisiopatologici precedentemente descritti spiegano l'andamento temporale che talvolta si riscontra nell'infarto atero-trombotico, quali i *TIA prodromici* e la progressione intermittente e discontinua del deficit neurologico (ictus ingrediens). Spesso, comunque, si sviluppa un singolo attacco che si definisce in poche ore. Talvolta può accadere che i sintomi neurologici vengano favoriti dal passaggio alla stazione eretta o dall'ortostatismo prolungato (TIA emodinamici). I quadri clinici differiscono ovviamente se viene coinvolto il territorio carotideo o quello vertebrobasilare. La diagnosi di infarto atero-trombotico si basa sul riscontro di stenosi aterosclerotica a carico di un vaso cerebro afferente. Le indagini strumentali devono mirare a valutare la morfologia della parete differenziando le lesioni di tipo aterosclerotico da altre meno frequenti (dissecazioni, displasie, vasculiti) e ad definire il grado di stenosi.

Definizione della morfologia della parete arteriosa

L'Eco-Color-Doppler rappresenta la metodica più affidabile per ottenere dettagli sui componenti strutturali della parete vascolare e della placca aterosclerotica. In base all'aspetto ecografico si distinguono:

- ✓ placche fibrose a contenuto omogeneo;
- ✓ placche soffici a contenuto disomogeneo per la presenza di materiale lipidico, fibroso ed emorragico (ipoecogeno);
- ✓ placche dure per la presenza di calcificazioni iperecogene, con il caratteristico cono d'ombra.

Le placche fibrose sono scarsamente evolutive mentre quelle **soffici** presentano un elevato rischio tromboembolico soprattutto in presenza di ulcerazione. Le tecniche angiografiche presentano un certo grado di inaccuratezza nel diagnosi di ulcerazione soprattutto in presenza di ulcere di piccole dimensioni. Inoltre l'Angio-RM e l'Angiografia non forniscono informazioni sulla composizione della placca e la loro sensibilità nel valutare la morfologia vascolare non è molto elevata. L'angio-TAC consente invece di caratterizzare alcuni elementi costitutivi dell'ateroma, quali depositi di calcio e di lipidi, evidenziando con una discreta affidabilità le ulcerazioni superficiali maggiori di 2 mm.

Definizione del grado di stenosi^{47,48}

Un problema particolarmente importante è rappresentato dalla valutazione del lume basale residuo e dalla misurazione del grado di stenosi, la metodica di gran lunga più utilizzata è l'eco-Doppler, che fornisce contemporaneamente informazioni emodinamiche e morfologiche e permette di studiare accuratamente il distretto della biforcazione carotidea che è la sede elettiva di formazione degli ateromi. Le stenosi vengono generalmente classificati in 5 gradi:

- ✓ stenosi lieve: inferiore del 50%;
- ✓ stenosi media: 50-70%;
- ✓ stenosi serrata: 70-90%;
- ✓ stenosi preocclusiva: maggiore 90%;

✓ occlusione.

La misurazione accurata del grado di stenosi è di notevole importanza in quanto rappresenta il criterio utilizzato per selezionare i pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione. Gli autori dello studio NASCET ritengono che la maggior parte degli infarti cerebrali si verifichino in presenza di stenosi dell'85-90%, infrequentemente con una stenosi inferiore all'80% e difficilmente con una stenosi inferiore al 50%. È pertanto importante identificare i pazienti con stenosi carotidea superiore al 70% che possono beneficiare di un intervento di rivascolarizzazione carotidea. A tal fine, qualora due metodiche non invasive (Eco-Color-Doppler più Angio-RM o Angio-TC) siano concordanti nel definire il grado di stenosi, si può evitare il ricorso all'angiografia.

È importante inoltre distinguere la stenosi serrata e occlusiva da una vera occlusione, eventualmente utilizzando l'angiografia. Al Doppler la velocità di flusso sistolico è proporzionale all'entità della stenosi: una velocità maggiore di **140 cm/secondo** è indicativa di stenosi del **50%**, mentre una velocità maggiore di **240 cm/secondo** indica una stenosi del **70%**. In presenza di trombosi della carotide interna si può riscontrare assenza di segnale oppure un'onda di tamponamento, se l'occlusione è distale alla biforcazione. Occorre molta cautela nell'interpretare l'assenza di segnale Doppler come espressione di occlusione basale, in quanto tale reperto può essere dovuto a difficoltà di insonazione di un lume residuo di piccole dimensioni, alla presenza di placche calcifiche o anomalie di decorso del vaso. In tali condizioni l'impiego del Doppler può migliorare l'accuratezza diagnostica. È importante ricordare

come in presenza di occlusione della carotide interna, si possa verificare l'inversione di flusso a livello dell'arteria oftalmica e che il segnale di flusso della carotide esterna possa quindi essere erroneamente interpretato come flusso proveniente dalla carotide interna.

Epidemiologia e incidenza dello STROKE

Quando considerato separatamente rispetto alle altre patologie cardiovascolari, lo Stroke rappresenta la terza causa di morte nei paesi industrializzati, facendo seguito alla cardiopatia ischemica e alle neoplasie, e la principale causa di disabilità. La mortalità legata allo Stroke varia dal 10 al 30% e i sopravvissuti rappresentano certamente una *popolazione ad alto rischio cardiovascolare*.

I dati dello studio Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study⁴⁹ mostrano un'incidenza annua di circa 700.000 stroke, 500.000 dei quali sono nuovi eventi e 200.000 recidive ischemiche. Nello studio NOMASS (Northern Manhattan Stroke Study)⁵⁰ l'incidenza, corretta per l'età, di stroke per 100.000 abitanti è stata di 191 nella popolazione di colore, 149 negli ispanici e 88 nei bianchi.

Per quanto riguarda la situazione italiana pochi studi sono dettagliati. La Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (VI Congresso della SIRN, 2006), individua nell'Ictus la principale causa di neurodisabilità in Italia con una prevalenza di 200 emiplegici ogni centomila abitanti.

Lo studio ILSA (Italian Longitudinal study on Ageing)⁵¹, mostra come nella fascia d'età tra i 65 e 84 anni il Tasso di prevalenza nella popolazione italiana sia del 6,5% (maschi 7,4%, femmine 5,9%).

Ogni anno, in Italia, vi sarebbero quindi, circa 196.000 nuovi ictus, di cui circa il 20% decede nel primo mese dall'evento.

Nell'80% si tratterebbe di un primario evento ("first ever stroke") mentre nel restante 20% di recidive. Sulla base dei dati del Framingham Heart Study⁵¹, dell'ARIC^{52,53} (Atherosclerosis Risk in Communities) e del già citato Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study, approssimativamente l'88% di tutti gli stroke sono ischemici, il 9% emorragie intraparenchimali ed il 3% emorragie subaracnoidee.

Epidemiologia e incidenza della patologia aterosclerotica extracranica

Nella popolazione del Framingham Heart Study (con un'età compresa tra 66 e 93 anni) la prevalenza di una stenosi carotidea >50% è stata del 7% nelle donne e del 9% negli uomini⁵⁴. Nel Cardiovascular Health Study, in pazienti con età superiore a 65 anni, il 7% degli uomini e il 5% delle donne presentavano una stenosi carotidea moderata compresa tra il 50% e il 74%. Mentre una stenosi severa, tra il 75% e il 100%, si evidenziava nel 2,3% degli uomini e nell'1,1% delle donne⁵⁵. Nello studio NOMASS, uno studio basato su una popolazione di individui che vivono nella zona nord di Manhattan, con un'età maggiore di 40 anni, il 62% dei soggetti aveva una placca carotidea (definita da uno spessore medio-intimale maggiore di 0.9 mm all'Eco-Color-Doppler), mentre il 38% non presentava alterazioni

parietali o aveva solo un minimo ispessimento (0.0-0.9 mm)⁵⁶. Nei soggetti con un coinvolgimento carotideo subclinico, lo spessore medio della placca carotidea è stato di 1.0 mm per i soggetti bianchi, 1.7 mm per i soggetti di colore, e di 1.2 mm per gli ispanici.

Un altro studio basato su una popolazione di pazienti (Texas) con episodi di TIA, il 10% dei soggetti sottoposti a Eco-Color-Doppler carotideo presentavano una stenosi maggiore del 70% di almeno un'arteria carotide interna. La stenosi o l'occlusione carotidea come causa di stroke è stata più difficile da determinare. Per la popolazione del NOMASS, l'infarto cerebrale attribuibile alla malattia carotidea è stato definito dalla presenza di segni e sintomi di stroke con evidenza di ischemia cerebrale alle neuroimaging e dalla presenza di una stenosi superiore al 60% o un'occlusione della carotide o dell'arteria vertebrale documentata con metodiche non invasive o tramite l'angiografia. Tra il 1993 e il 1997, l'incidenza di ictus attribuibile alla ECVD è stato del 17/100,000 (95% CI 8 -26) per la popolazione di colore, 9/100,000 (95% CI 5-13) per gli ispanici, e 5/100,000 (95% CI 2-8) per i bianchi. Approssimativamente il 7% di tutti gli ictus ischemici (primo episodio) erano associati alla presenza di una stenosi carotidea maggiore del 60%. Da uno studio della Mayo Clinic su una popolazione di Rochester (Minn) per il periodo tra il 1985 e il 1989, il 18% di tutti gli stroke ischemici erano attribuibili alla presenza di una patologia ateromastica dei grossi vasi extra o intracranici^{57,58}, ma il report non classificava separatamente le due entità.

Patologia cerebrovascolare extracranica come marker di aterosclerosi sistemica

Poiché l'aterosclerosi è una patologia sistemica, pazienti con aterosclerosi extracranica, carotidea o vertebrale, frequentemente presentano placche ateromasiche in altri distretti vascolari, in particolare a livello dell'aorta (**Polidistrettualità**), a livello coronarico, e nelle arterie degli arti inferiori⁵⁹⁻⁶². Pazienti con ECVD sono pertanto ad elevato rischio di IM e morte attribuibile ad un evento cardiaco⁶³⁻⁶⁷. Infatti i pazienti con stenosi carotidea hanno un maggior rischio di morire d'infarto del miocardio piuttosto che di ictus^{68,71}.

L'aterosclerosi coronarica è comune in pazienti con stroke fatale di diversa eziologia e si riscontra più frequentemente in quelli con aterosclerosi carotidea o vertebrale. In 803 autopsie consecutive di pazienti con patologie neurologiche^{69,70} la prevalenza della malattia aterosclerotica coronarica, stenosi >50% di un'arteria coronaria, e evidenza anatomopatologica di IM erano del 72%, 38%, e 41% rispettivamente.

I 2/3 dei casi di IM riscontrati all'autopsia erano passati asintomatici.

Storia naturale della malattia aterosclerotica carotidea

La patologia aterosclerotica extracranica è responsabile, approssimativamente, del 15-20% di tutti gli ictus ischemici^{72,73}. La progressione della patologia aterosclerotica carotidea può essere considerata sovrapponibile a quella di altri distretti arteriosi, ma la relazione tra crescita della placca, stenosi, e TIA o Ictus è complessa. Infatti mentre nello studio

NASCET (Carotid North American Symptomatic Endoarterectomy Trial)⁷⁴, eseguito su pazienti con stenosi carotidea sintomatica, è stata evidenziata una chiara correlazione tra il grado di stenosi e il rischio di ictus. Dopo 18 mesi di follow-up nei pazienti in sola terapia medica, è stato riscontrata una incidenza di ictus del 19%, in quelli con stenosi tra il 70% e 79%, del 28% in quelli con stenosi tra 80% e 89%, e del 33% in quelli con stenosi superiori al 90%. E una progressiva riduzione del rischio in presenza di una pseudo-occlusione⁷⁴. Configurando un rischio annuale del 13% e un rischio a 5 anni del 35%. Nei pazienti asintomatici questa relazione sembra meno evidente. Nell'ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) e nell' ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), pazienti con stenosi tra il 60% e 80%, asintomatici, avevano un rischio più elevato di ictus rispetto a quelli con stenosi di maggiore entità^{75,76}. Tuttavia, la terapia medica, quando sono stati condotti questi studi, era notevolmente limitata rispetto agli standard odierni. La storia naturale della malattia carotidea asintomatica in pazienti con soffi cervicali o altri fattori di rischio per l'ictus è stata riportata sia in studi di popolazione sia in bracci osservazionali di studi clinici randomizzati. Nel Framingham Heart Study, l'incidenza di ictus aggiustata per l'età, in pazienti con soffi cervicali, è stata di 2,6 volte maggiore, che di quelli senza soffi laterocervicali. Una serie di studi, che mostrano l'incidenza di ictus in pazienti asintomatici con stenosi carotidea maggiore del 75% sono riassunti nella Tabella 2 (sezione studi osservazionali), Il tasso totale annuo, di ictus supera il 5%⁷⁷. Uno studio che ha fornito le maggiori informazioni è l'ACAS, che ha randomizzato oltre 1600 pazienti (età comprese fra 40-79 anni) con

stenosi carotidea superiore al 60% misurata angiograficamente con il metodo NASCET in un gruppo chirurgico (EA+ASA 325 mg/die: 825 pazienti) e un gruppo trattato unicamente con terapia medica (controllo dei fattori di rischio + aspirina 325 mg/die). Il trial è stato interrotto prematuramente in quanto un'analisi preliminare dei dati, dopo un follow-up medio di 2,7 anni, ha evidenziato un'incidenza di eventi ad una proiezione di 5 anni (stroke ipsilaterale, stroke e morte) del 5,1% nel gruppo chirurgico e dell'11% nel gruppo "medico", con una riduzione assoluta del rischio del 5,9% in 5 anni (1% all'anno circa) in favore della chirurgia e una riduzione del rischio relativo del 53% ($p=0,004$). Il beneficio della chirurgia è risultato più evidente nei pazienti con età inferiore: la riduzione del rischio relativo è risultata infatti del 60% e del 40% rispettivamente nei pazienti con età inferiore o superiore a 67 anni, differenza non statisticamente significativa.

Queste ottimistiche conclusioni iniziali sono state successivamente criticate sottolineando come, se **si escludevano i TIA** e si consideravano **solo gli eventi ischemici maggiori responsabili di disabilità** non vi era un chiaro beneficio dell'approccio chirurgico e come erano necessari 19 interventi per prevenire uno stroke in 5 anni.

L'incidenza di eventi clinici maggiori (morte e stroke disabilitante) è risultata infatti del 6% e 3,4% nel gruppo "medico" e "chirurgico", rispettivamente, con una riduzione del 43%, risultata non significativa. E' stato inoltre sottolineato come la **bassa incidenza di complicanze perioperatorie** riportate nell'ACAS (1,5%) renda i risultati difficilmente trasferibili nella pratica clinica dove ci si aspetta un tasso di complicanze più elevato (né le

statine, né gli inibitori del sistema renina-angiotensina sono stati convenzionalmente usati)⁷⁸.

Nell'ACST, il rischio di ictus ipsilaterale o di morte nel corso di un periodo di 5 anni di follow-up in pazienti con stenosi maggiore o uguale al 70%, randomizzati a terapia medica è stato del 4,7%⁷⁹. La differenza nei tassi suggerisce che la terapia medica è stata associata a una diminuzione degli eventi nel tempo e che la malattia asintomatica può seguire un corso relativamente benigno in molti individui. Diversi altri studi randomizzati hanno anche documentato un basso tasso di eventi neurologici nei pazienti asintomatici con stenosi carotidea moderata o grave^{80,81}.

Pertanto nel **paziente con stenosi carotidea, maggiore del 60%, asintomatica il rischio di stroke è di 1-2% annuo.** Tuttavia il rischio può essere superiore al 3-4% annuo nei pazienti più anziani, in presenza di una stenosi carotidea o un'occlusione controlaterale, evidenza di embolizzazione silente, coesistenza di patologia coronarica o periferica.

Al contrario nel paziente sintomatico il rischio di stroke o TIA correla senza dubbio con l'entità della stenosi e per stenosi severe (>70%) è del 13% all'anno.

Tuttavia bisogna considerare che tali stime, sia nel paziente sintomatico che asintomatico, si riferiscono a dati provenienti da studi clinici di 10-20 anni fa, e che in quel periodo la terapia medica nel paziente non sottoposto a CEA era, spesso, rappresentata dalla sola aspirina. Una terapia polifarmacologica volta al controllo aggressivo dei fattori di rischio, come quella raccomandata dalle linee guida odierne, potrebbe ridurre in modo sostanziale il rischio di

eventi cerebrovascolari e soprattutto nel paziente asintomatico ridurre il ricorso ad un intervento di rivascolarizzazione.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Ipertensione arteriosa.

L'ipertensione è il più importante fattore di rischio vascolare modificabile⁸⁵⁻⁸⁷, sia per la dimostrata correlazione tra valori pressori elevati e complicanze cerebrovascolari, sia per la sua elevata prevalenza nella popolazione. La prevalenza di ipertensione nella popolazione italiana nello studio di ILSA tra 65 e 84 anni è risultata essere superiore al 60% (donne: 67,3%, uomini: 59,4%). Oltre agli interventi non farmacologici disponiamo attualmente di efficaci e ben tollerati farmaci antipertensivi in grado di ridurre significativamente i valori pressori elevati.

Tra le varie forme di ipertensione arteriosa particolare rilievo viene oggi accordato all'ipertensione sistolica isolata, tipica dell'anziano^{88,89}. Il paziente iperteso, spesso, inoltre presenta altri fattori di rischio vascolare che accentuano in maniera esponenziale il rischio di complicanze vascolari^{90,91}.

L'incidenza di ictus è fortemente correlata ai valori di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica. Si stima che per ogni incremento di 10 mmHg della pressione arteriosa il rischio di stroke aumenti del 35-45%⁹². Una recente revisione dei dati dello studio di Framingham e i dati provenienti dalla Copenhagen City Heart Study, dimostrano una maggior incidenza di ictus nei pazienti ipertesi. In entrambi questi studi, inoltre si dimostra che la pressione

arteriosa sistolica è un fattore di rischio cerebrovascolare superiore rispetto alla pressione arteriosa diastolica. Negli ultimi anni inoltre la pressione arteriosa differenziale ha assunto maggiore rilevanza come indicatore di rischio cardiovascolare, forse addirittura superiore a quella dei singoli valori di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. La relazione tra livelli pressori diversi e l'incidenza di ictus è stata riassunta nell'analisi di MacMahon⁹³, che comprende sette studi osservazionali su pazienti, di età superiore a 25 anni e senza precedenti noti di ictus, infarto miocardico o diabete mellito e che sono state seguite mediamente per 10 anni. I valori diastolici basali sono stati suddivisi in cinque raggruppamenti da 10 mmHg nel range tra < 80 a >109 mmHg. I risultati dell'analisi dimostrano che esiste una stretta correlazione logaritmico-lineare tra i valori medi dei cinque raggruppamenti diastolici ed il rischio di eventi cerebrovascolari totali e che il rischio relativo di ictus per determinate differenze dei valori diastolici è simile a tutti i livelli di pressione, entro il range dei valori studiati. Simili risultati sono stati osservati per la pressione sistolica nel range tra 120 e 175 mmHg. Negli individui tra 40 e 70 anni di età, un incremento di 20 mmHg della pressione sistolica o 10 mmHg della pressione diastolica raddoppia il rischio di mortalità per ictus nell'intero range di valori pressori da 115/75 a 185/115 mmHg⁹⁴. Non sono disponibili dati sufficienti sull'associazione tra pressione arteriosa e tipo di ictus tranne alcuni studi prospettici giapponesi, che hanno riportato una più forte associazione con gli ictus emorragici rispetto agli ictus ischemici. Al contrario pochi dati sono disponibili sulla relazione tra pressione arteriosa e recidiva di ictus in pazienti con

un'anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari. Lo studio inglese UK-TIA su 2345 pazienti seguiti per quattro anni e con una storia precedente di ictus ha evidenziato che il rischio di infarto cerebrale era direttamente e continuamente correlato ai valori di pressione diastolica e sistolica durante il giorno. I valori diastolici che sistolici più bassi di almeno 5 e di 12 mmHg, rispettivamente, erano associati ad un'incidenza di circa un terzo inferiore di recidiva di ictus⁹⁵.

Effetti della terapia antipertensiva sul rischio di ictus

Circa gli effetti della riduzione dei valori pressori sul l'incidenza di ictus alla fine degli anni '80 sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati e controllati verso placebo in pazienti ipertesi. Tali studi hanno dimostrato complessivamente che una riduzione di 5-6 mmHg della pressione diastolica e di 10-12 mmHg di sistolica è associata ad una diminuzione da un terzo alla metà degli eventi cerebrovascolari⁹⁶. Anche se disponiamo di meno studi l'ipertensione rimane un fattore di rischio importante anche in età avanzata, dal momento che il 66% degli ictus si verifica in soggetti ipertesi al di sopra degli 80 anni⁹⁷. Agli inizi degli anni '90 sono stati pubblicati alcuni studi sugli anziani ipertesi^{98,99}, una metanalisi¹⁰⁰ e più recentemente tre studi su anziani affetti prevalentemente da ipertensione sistolica isolata e trattati con un calcio antagonista diidropiridinico come farmaco di primo impiego¹⁰¹⁻¹⁰³. In tutti gli studi vi è stata una significativa riduzione dell'incidenza degli ictus rispetto al gruppo trattato con placebo, in parallelo ad una maggior riduzione dei valori pressori. Si può pertanto concludere che il trattamento

antipertensivo nei soggetti adulti ed anziani basato su diuretici, ace-inibitori, sartanici, beta-bloccanti o calcio antagonisti diidropiridinici è in grado di ridurre i valori pressori elevati e migliorare la prognosi cardiovascolare rispetto al placebo. Una metanalisi degli studi randomizzati di pazienti trattati con ace-inibitori calcio-antagonisti vs controlli trattati con placebo (indipendenti dallo scopo o meno di ridurre i valori pressori e dalla pressione arteriosa basale normale o elevata) ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di ictus del 30% con gli ace-inibitori e del 39% con i calcio-antagonisti¹⁰⁴.

Confronto tra farmaci tradizionali e nuovi farmaci antipertensivi

Nel 2000 è stata effettuata un'analisi degli studi di intervento farmacologico in pazienti ipertesi e pubblicati dopo il 1995. I risultati comprendono il confronto dei calcio antagonisti e degli Ace inibitori verso i farmaci tradizionali parentesi di medici e betabloccanti parentesi o di loro. I risultati dello studio di confronto diretto tra farmaci tradizionali e farmaci più recenti hanno evidenziato che non vi sono differenze significative nell'incidenza di ictus mentre pazienti trattati con Ace inibitori rispetto ai tradizionali, mentre i calcioantagonisti sono risultate leggermente più efficaci (minor incidenza di ictus del 13%, significativo) rispetto ai diuretici e ai betabloccanti. Non vi erano differenze significative nell'incidenza di ictus tra i pazienti trattati con Ace inibitori o con calcioantagonisti.

Confronto degli effetti di diversi farmaci antipertensivi nei pazienti ipertesi ad alto rischio vascolare

In numerosi studi sono stati randomizzati pazienti ipertesi ad alto rischio per la presenza di uno o più dei fattori di rischio in aggiunta all'ipertensione ed i risultati non sono stati univoci.

Nello studio INSIGHT sono stati randomizzati 6321 pazienti ipertesi con almeno un altro fattore di rischio per la malattia aterosclerotica¹⁰⁵. Nel gruppo di pazienti trattati con la formulazione del GITS della nifedipina l'incidenza degli ictus mortali e non mortale non è stata significativamente diversa rispetto al gruppo trattato con l'associazione idroclorotiazide-amiloride. Anche i valori pressori sono stati ridotti agli stessi livelli nei due gruppi.

Nei pazienti con pregresso ictus ischemico il trattamento con un ace-inibitore (perindopril) e un diuretico tiazidico (indapamide) ha ridotto in maniera significativa (RR: 28%, $P < 0,0001$) il rischio di recidiva di eventi cerebrovascolari, rispetto al placebo, nello studio PROGRESS (Preventing strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia) trial.

Nello studio UKPDS su pazienti con diabete mellito tipo II¹⁰⁶, nel sottogruppo dei 758 pazienti randomizzati ad un più marcato controllo dei valori pressori (obiettivo: pressione inferiore ai 150/85 mmHg) il confronto tra un Ace- inibitore, captopril ed atenololo, ha evidenziato che per simili valori pressori finali (144/ 83 mmHg con e 143/ 81 mmHg con atenololo) l'incidenza di ictus nei due gruppi non è stata statisticamente diversa.

Lo studio LIFE¹⁰⁷, condotto su 9193 soggetti di età compresa tra 15 e 80 anni affetti da ipertensione essenziale e con segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, ha dimostrato una significativa riduzione degli ictus fatali e non fatali nel gruppo in trattamento con losartan al dosaggio di 50-100 mg/die rispetto al gruppo trattato con atenololo 50-100 mg die (10,8 per 1000 pazienti anno contro 14,5 per 1000 pazienti anno; OR 0,75: IC 95 0,63-0,89; P inferiore a 0,001: NNT 59). Per l'End-point primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus) si è osservata una riduzione complessiva del 13% (P = 0,021) del rischio relativo con il losartan rispetto all'atenololo.

Nello studio ALLHAT¹⁰⁸ su oltre 33.000 pazienti ipertesi, con almeno un altro fattore di rischio per la malattia aterosclerotica, è stata evidenziata una incidenza di ictus simile nei pazienti trattati con diuretico e in quelli trattati con il calcio antagonista, mentre l'incidenza di ictus è stata più alta (+12%, statisticamente significativa) nei pazienti trattati con Ace inibitori rispetto al gruppo trattato con diuretico. Tuttavia la non uniformità dei risultati sugli eventi cardiovascolari e la diversità dei valori pressori finali non permette di giungere ad una conclusione su proprietà ancillari di un farmaci rispetto alle altre, mentre è fuori discussione lo scopo principale che è quello di ridurre i valori pressori.

Lo studio HOPE^{109,110} ha arruolato 9297 pazienti ad alto rischio per malattia aterosclerotica (pregressa malattia cardiovascolare oppure diabete mellito, più almeno un altro fattore di rischio aterosclerotico) il 50% dei quali era iperteso. L'aggiunta di un Ace-inibitore ramipril sulla precedente terapia

rispetto al placebo ha permesso di ridurre del 32% il rischio di ictus, che è solo in parte giustificato dalla maggior riduzione dei valori pressori nel gruppo trattato con il ramipril. Nel gruppo trattato l'incidenza dell'end-point primario combinato (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è passata da 17,8% a 14,0% (il rischio relativo: 0,78, IC 95 0,70-0,86; P inferiore a 0,001). L'incidenza di ictus è passata da 4,9% a 3,4% (RR: 0,68, IC 95 0,56 0,84; P <0,001). Inoltre è stato ridotto anche il rischio di infarto miocardico e di morte cardiovascolare, una successiva analisi degli stessi dati, specifica per l'ictus, ha rilevato che si riduce significativamente il rischio sia di ictus fatali sia di quelli non fatali sia nel gruppo degli ictus ischemici.

In sintesi l'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio cerebrovascolare in quanto predispone sia allo stroke emorragico sia anche verso tutti gli stroke ischemici (atero-trombosi dei grossi vasi, malattia dei piccoli vasi, fibrillazione atriale secondaria a cardiopatia ipertensiva). In presenza di valori > 140/90 mmHg il trattamento farmacologico va iniziato se dopo tre mesi le misure non farmacologiche sono risultate inefficaci. In presenza di ipertensione grave (valori > 180 /110 mmHg) deve essere considerato un trattamento farmacologico fin dall'inizio. L'obiettivo è ridurre i valori di pressione arteriosa a meno di 140/90 mmHg (130/80 mmHg nei diabetici). Nonostante l'obiettivo principale sia indubbiamente quello di ottenere il miglior compenso pressorio esistono alcune evidenze che, nei pazienti ad alto rischio vascolare, alcuni farmaci quali gli Ace-inibitori e i sartanici possono offrire dei vantaggi indipendentemente dal controllo dei valori pressori in quanto dotati di un aggiuntivo intrinseco meccanismo di

protezione vascolare. Tuttavia nei pazienti con stenosi carotidea di severa entità, sintomatici non è noto se una terapia antipertensiva possa essere benefica o esporre al rischio di ipoperfusione cerebrale, soprattutto nel paziente anziano.

Dislipidemia

La relazione tra i livelli di colesterolo e l'ictus ischemico non è così evidente come quella tra il colesterolo e la cardiopatia ischemica. Infatti, mentre, l'ipercolesterolemia è da considerare il fattore di rischio modificabile più importante per la malattia coronarica, l'associazione con l'ictus resta non del tutto accertata^{111,112}, per quanto analisi post-hoc di studi che abbiano valutato l'efficacia delle statine nella prevenzione secondaria di pazienti con malattia coronarica abbiano mostrato una possibile efficacia anche nei confronti dell'ictus ischemico.

È possibile tuttavia che la mancata correlazione tra ictus e colesterolemia totale negli studi meno recenti sia imputabile al fatto che bassi livelli di colesterolo siano associati con emorragia cerebrale, vanificando una probabile correlazione con l'ictus ischemico¹¹³. Recenti studi supportano invece la correlazione tra dislipidemie e ictus valorizzando anche i livelli di colesterolo HDL come un possibile fattore di rischio modificabile¹¹⁴. Il ruolo dell'aumento plasmatico dei trigliceridi come fattore predittivo o causa di ictus non è invece ben definito.

La terapia ipocolesterolemizzante è efficace nella prevenzione della cardiopatia ischemica mentre solo negli ultimi anni disponiamo di dati nei

pazienti con stroke. L'impiego di statine ha ridotto del 32% il rischio di stroke nei pazienti con cardiopatia ischemica, anche nei normocolesterolemici.

E' noto come le statine siano in grado di interferire con il processo aterosclerotico indipendentemente dal meccanismo ipocolesterolemizzante. Le linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia sono basate sui livelli di LDL colesterolo e sulla stratificazione del rischio vascolare definito in base alla presenza di diabete, cardiopatia ischemica, altre malattie aterosclerotiche, compresa la stenosi carotidea e sulla previsione di mortalità a 10 anni in base ad una stratificazione del rischio vascolare.

Nei pazienti ad alto rischio vascolare si consiglia di mantenere i livelli di LDL sotto i 100 mg/dl. Le statine modificano i processi infiammatori, proliferativi e trombogenici nella placca aterosclerotica e, contemporaneamente, migliorano la disfunzione endoteliale e l'attivazione delle piastrine correlata all'ipercolesterolemia; tutto questo può spiegare l'effetto favorevole sull'ictus. Le statine, inoltre, possono prevenire gli ictus secondari riducendo il rischio di infarto del miocardio, che può determinare, a sua volta un ictus embolico per la formazione di trombi intramurali. Una metanalisi recente ha considerato 41 studi condotti per la prevenzione primaria o secondaria su 80.000 soggetti coronaropatici, seguiti per almeno quattro anni. La riduzione totale degli ictus ischemici era del 16% per tutti i trattamenti, sia con le statine, che con la sola dieta, il clofibrato, il Gemfibrozil, o con altri trattamenti. Le statine risultano più efficaci provocando una riduzione del rischio del 23%. È sufficiente una riduzione della colesterolemia del 9% per

determinare una riduzione del rischio di ictus ischemico¹¹⁵. Nello studio HPS¹¹⁶, in 20.536 soggetti di età compresa tra i 40 e 80 anni ad alto rischio per patologie vascolari e affetti da coronaropatie, arteriopatie ostruttive o diabete, assegnati in modo randomizzato a 40 mg di simvastatina o placebo per un periodo di cinque anni, è stata dimostrata una significativa riduzione degli ictus fatali e non fatali nel gruppo in trattamento attivo (4,3% contro il 5,7%; OR. 0,75; CI 95 0,66-0,85; P < 0,0001; NNT 70), eventi coronarici maggiori (11,8 contro 8,7%; OR. 0,76; IC 95 0,72-0,81; P<0,0001; NNT 32) corrispondenti a una riduzione del 25% del rischio di ictus fatali e non fatali, oltre ad altri end-point (tutti gli eventi vascolari maggiori: 19,8% contro 25,2%; OR. 0,76; IC 95 0,72-0,81; P <0,0001; NNT 18) corrispondenti ad una riduzione del 24% del rischio di eventi vascolari maggiori. L'effetto era presente anche nei soggetti con livelli di colesterolo LDL inferiore a 116 mg/dl o livelli di colesterolemia totale inferiori a 193 mg/dl. Nello studio ASCOT 10.305 soggetti ipertesi di età tra i 40 e 79 anni, con almeno tre altri fattori di rischio cardiovascolare e colesterolemia a digiuno non superiore a 250 mg/dl, sono stati trattati anche con atorvastatina 10 mg o placebo, in aggiunta al trattamento antipertensivo previsto dal protocollo. Dopo un follow-up mediano di 3,3 anni questo braccio dello studio è stato interrotto, in seguito all'osservazione di una riduzione significativa dell'end-point primario combinato (infarto miocardico non fatale e coronaropatia fatale, HR 0,64; IC 95 0,50-0,83; P uguale 0,0005). Oltre ad una riduzione degli eventi coronarici si è osservata anche una riduzione degli ictus¹¹⁷.

Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), ha valutato, in maniera prospettica randomizzata, il trattamento con **atorvastatina (80 mg)** verso placebo in pazienti con recente TIA o stroke. La terapia con statine **ha ridotto il rischio assoluto di stroke a 5 anni del 2,2%**, il RR per tutti i tipi di stroke del 16% e RR per lo stroke ischemico del 22%¹¹⁸.

Nel valutare l'efficacia del trattamento con statine bisogna considerare inoltre che l'ictus ischemico può essere secondario a diversi meccanismi fisiopatologici e solo un numero esiguo di studi hanno valutato gli effetti sugli eventi cerebrali della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti con ECVD.

Tuttavia i dati disponibili suggeriscono che le statine siano efficaci. Il trattamento con statine ha dimostrato, inoltre, di poter modificare la composizione e la struttura della placca ateromasica e si è dimostrato efficace nel rallentare o indurre una regressione dell'aterosclerosi carotidea, quantomeno, negli stadi precoci e ai dosaggi più elevati (Atorvastatina: 80 mg).

In conclusione tutti i pazienti con aterosclerosi carotidea o vertebrale devono essere trattati con statine avendo come obiettivo quello di mantenere un valore di colesterolo LDL, inferiore a 100 mg/dl (Classe IB; AHA, ESC)¹⁵⁴.

Nei pazienti che hanno già avuto un evento ischemico cerebrale, si dovrebbe ottenere un valore di colesterolo LDL inferiore a 70 mg/dl (classe IIa-B, AHA).

Terapia antiaggregante piastrinica

Sebbene i farmaci antiaggreganti riducano il rischio di stroke rispetto al placebo, in pazienti con storia di TIA o pregresso stroke¹¹⁹, ***non vi sono adeguati studi che abbiano dimostrato l'efficacia di una terapia antiaggregante nella prevenzione di eventi ischemici cerebrali in pazienti asintomatici*** con "extracranial carotid and vertebral artery disease" (ECVD). Tuttavia nello studio VACS (Veterans Affairs Study Group) e nell'ACAS, l'incidenza annuale di ictus era approssimativamente del 2% nel gruppo trattato con la sola aspirina.

L'associazione tra clopidogrel e aspirina non ha ridotto il rischio di stroke rispetto al trattamento con la sola aspirina nel MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients)¹²⁰ e nel CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)¹²¹ trials.

Lo studio PROFESS (Prevention REgimen for Effectively Avoiding Second Strokes)¹²² ha valutato l'efficacia della combinazione tra l'aspirina e una formulazione a rilascio ritardato di dipiridamolo e il clopidogrel in più di 20'000 pazienti con pregresso Ictus. Dopo un follow-up di 2,5 anni, si è osservata una recidiva d'ictus nel 9% dei pazienti nel gruppo aspirina-dipiridamolo rispetto all'8,8% dei pazienti assegnati al gruppo clopidogrel. Nessuno dei due trattamenti si è dimostrato superiore nel prevenire una recidiva ischemica cerebrale. Tuttavia nel gruppo aspirina-dipiridamolo si sono osservate un numero maggiore di complicanze emorragiche rispetto al gruppo clopidogrel (4,1% vs 3,6%).

RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA

ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA (CEA)

L'intervento di rivascolarizzazione carotidea riduce in maniera drammatica l'incidenza di stroke ipsilaterale dopo un periodo perioperatorio di 30 giorni, ma il rischio di stroke periprocedurale deve essere considerato nella valutazione globale della sicurezza e dell'efficacia dell'intervento.

Nei pazienti sintomatici sottoposti a CEA, l'incidenza di un successivo stroke è approssimativamente dell'1.1% all'anno, che corrisponde a una sopravvivenza, a 5 anni, libera da eventi cerebrovascolari del 93%. Al contrario la sopravvivenza da eventi nel paziente con stenosi carotidea è approssimativamente del 75%, con la cardiopatia ischemica che rappresenta la principale causa di morte. *Nel paziente asintomatico, il rischio di stroke ipsilaterale dopo CEA è inferiore all'0,5% all'anno, ma questa incidenza può non essere significativamente più bassa rispetto a quella correntemente associata alla terapia medica.*

Studi clinici randomizzati sull'endoarterectomia carotidea vs terapia medica.

Pazienti sintomatici

Lo studio NASCET (1991) è stato disegnato per valutare se, pazienti sintomatici per TIA o stroke, con stenosi carotidea ipsilaterale tra il 30-99% potessero avere una riduzione delle recidive ischemiche cerebrali dopo CEA

e trattamento medico, rispetto a quei pazienti trattati con sola terapia medica (che includeva l'aspirina). I pazienti venivano randomizzati in base al grado di stenosi in due categorie: grado di stenosi elevato, nei pazienti con stenosi compresa tra il 70 e il 99%, e grado di stenosi più basso, stenosi tra 30 e 69%. Il NASCET è terminato, per i pazienti con stenosi severa, dopo 18 mesi di follow-up, a causa di un significativo beneficio della CEA rispetto alla sola terapia medica. Nei 328 pazienti assegnati al braccio chirurgico si è osservato un rischio cumulativo di stroke ipsilaterale del 9%, a 2 anni, rispetto al braccio in sola terapia medica, in cui il rischio di stroke ipsilaterale è stato del 26% (riduzione assoluta del rischio 17% in favore del trattamento chirurgico)¹²³.

Successivamente, gli autori del NASCET, hanno dimostrato un beneficio della CEA anche per i pazienti sintomatici con stenosi carotidea compresa tra il 50 e 69%, ma non in quelli con un grado di stenosi inferiore.

Nei pazienti del braccio chirurgico, con stenosi tra il 50-69%, si è osservato un tasso di ***stroke periprocedurale e/o mortalità del 6,7% a 30 giorni***. Nel lungo periodo, l'incidenza di stroke ipsilaterale, inclusi gli eventi periprocedurali, è stato del 15,7% a 5 anni, nei pazienti sottoposti a CEA, rispetto al 22% dei pazienti assegnati al braccio medico. In altre parole, 15 pazienti circa, devono essere trattati con CEA per prevenire 1 stroke nei successivi 5 anni (NNT: 77 pazienti per anno)^{123,124}.

Lo studio **ECST** (European Carotid Surgery Trial) ha randomizzato 2518 pazienti in un periodo di 10 anni, con un follow-up medio di 3 anni. I pazienti erano stratificati in tre categorie in base al grado di stenosi (10-29%; 30-

69%; 70-99%). Lo studio ha evidenziato, con elevata significatività, un beneficio dell'intervento chirurgico nei pazienti con stenosi tra il 70-99%, mentre nei pazienti con stenosi minore non è stato osservato alcun beneficio¹²⁵.

Lo studio VACS (Veterans Affairs Cooperative Study), ha coinvolto 189 pazienti sintomatici. Dopo un follow-up di 11,8 mesi il 7,7% dei pazienti assegnati al braccio chirurgico ha raggiunto l'end-point primario, rappresentato da morte, stroke o TIA, rispetto al 19,4% dei pazienti del braccio in terapia medica. Malgrado il piccolo numero di pazienti e il breve periodo di follow-up questa differenza ha raggiunto la significatività statistica¹²⁶.

L'analisi complessiva dei 3 più grandi trials che ha coinvolto più di 3000 pazienti con stenosi carotidea sintomatica evidenzia un'incidenza di stroke e morte, a 30 giorni, del 7,1% dopo CEA¹²⁷.

Pertanto escludendo i pazienti con occlusione cronica o pseudo-occlusione, l'intervento di endoarterectomia ha dimostrato un beneficio quando il grado di stenosi è risultato maggiore del 50% (metodo NASCET; approssimativamente al 65% secondo il metodo ECST). Tuttavia nei pazienti con stenosi compresa tra il 50-69%, il beneficio appare modesto. Inoltre quando si considera l'end-point combinato di morte, stroke fatale o disabilitante ipsilaterale, stroke periprocedurale, il beneficio della chirurgia è evidente solo in quei pazienti con stenosi superiore al 80%¹²⁷.

Paziente asintomatico

Il primo trial che ha confrontato la CEA vs la sola terapia medica nel paziente con stenosi carotidea asintomatica è stato condotto in 10 centri dell'US Veterans Affairs con l'obiettivo di dimostrare che la chirurgia avrebbe ridotto il rischio di recidiva di TIA, stroke e morte rispetto alla sola terapia medica.

Dei 444 pazienti arruolati, 211 furono sottoposti a CEA e 233 furono randomizzati al trattamento medico e alla modificazione dei fattori di rischio. Il tasso di mortalità, a 30 giorni, è stato del 1,9% e l'incidenza di stroke di 2,4% nei soggetti sottoposti a CEA (4,3% tasso cumulativo di eventi). Dopo cinque anni la differenza nei due approcci ha raggiunto la significatività statistica a favore della CEA (tasso complessivo di eventi 10% vs 20% nel gruppo in terapia medica)¹²⁸.

L'ipotesi che il trattamento chirurgico associato al trattamento con aspirina e al controllo dei fattori di rischio, potesse ridurre il rischio di eventi cerebrovascolari e morte è stata testata anche nell'ACAS. In questo studio dopo un follow-up medio di 2,7 anni, la proiezione a 5 anni dell'incidenza di ictus, perioperative stroke e morte è risultata del 5,1% nel braccio chirurgico e del 11% per i pazienti trattati con la sola terapia medica¹²⁹.

Uno studio più recente, l'ACST ha randomizzato 3120 pazienti con stenosi carotidea emodinamicamente significativa ad un immediato trattamento chirurgico o a un trattamento chirurgico ritardato indefinitivamente.

L'incidenza i eventi (che includevano le complicanze periprocedurali) a 5 anni è stata del 6,4% per i pazienti randomizzati ad una chirurgia precoce

rispetto all'11,7% per il gruppo trattato inizialmente con un approccio medico¹³⁰.

In conclusione, sulla base degli studi citati, si può dedurre che, seppur modestamente, il trattamento chirurgico di pazienti con stenosi carotidea severa, ma clinicamente asintomatici, è in grado di ridurre l'incidenza di ictus e TIA rispetto alla sola terapia medica. Tuttavia bisogna sottolineare come *tale vantaggio si ottiene solamente quando il tasso di complicanze periprocedurali sia inferiore al 3%, dato che meriterebbe di essere rivisto considerando l'avanzamento della terapia medica.*

Inoltre anche quando, si considerano i dati combinati dell'ACAS e dell'ACST, al fine di aumentare la potenza statistica, rimane incerto se le donne beneficino in maniera analoga agli uomini di un trattamento chirurgico.

STENTING CAROTIDEO

I risultati degli studi randomizzati non hanno dimostrato differenze sostanziali in termini di outcome tra le procedure di CAS e CEA. Ma la CAS può in alcuni pazienti selezionati, come in quelli già sottoposti ad un intervento chirurgico sul collo o a terapia radiante, essere superiore rispetto alla CEA. Inoltre quando la CAS è eseguita in associazione con un sistema di protezione embolica distale (EPD), i rischi associati alla procedura di rivascularizzazione possono essere inferiori rispetto a quelli della CEA in pazienti a elevato rischio chirurgico.

D'altra parte tuttavia, l'analisi di un campione comprendente oltre 226'000 procedure di CEA eseguite negli USA, ha mostrato un tasso di morte dello 0,44% e un tasso di stroke dello 0,95%, mentre il tasso di stroke periprocedurale in pazienti sottoposti a CAS è risultato due volte superiore. (504). Inoltre bisogna sottolineare come il rischio di stroke e di complicanze periprocedurali sia maggiore nei soggetti più anziani, infatti il rischio di stroke nei pazienti ottuagenari è stato dell'1% con la CEA e del 3% con la CAS, mentre i tassi di mortalità sono risultati simili per entrambe le procedure¹³¹.

Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato la procedura di stenting carotideo versus una terapia medica ottimale, esistono solo studi di confronto rispetto alla terapia chirurgica.

Tuttavia, dall'analisi dei registri multicentrici, possiamo valutare l'efficacia di tale tecnica. Il CASES-PMS (Carotid Artery Stenting With Embolic Protection Surveillance)¹³² ha arruolato 1493 pazienti e ha confrontato i risultati con quelli dello studio SAPPHIRE¹³³. L'incidenza di eventi avversi (stroke, IMA o morte) a 30 giorni, è stato del 5% per i pazienti del CASES-PMS e del 6,2% nei pazienti del gruppo SAPPHIRE. Nel registro CAPTURE (Carotid Acculink/Accunet Post Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events)¹³⁴, 2500 pazienti ad alto rischio sono stati sottoposti a CAS, l'end-point a 30 giorni di IMA, stroke, e morte si è verificato nel 6,3% dei pazienti, mentre l'incidenza a 30 giorni di stroke maggiore o morte si è verificato nel 2,9%.

Valutazione comparativa dell'Endoarterectomia e della procedura di Stenting carotideo

Una metanalisi di 5 trials randomizzati che ha comparato CAS vs CEA non ha evidenziato differenze nell'incidenza di stroke o morte a 30 giorni (8,1% vs 6,3%) o in stroke o morte ad 1 anno (13,5% vs 13,3%)¹³⁵.

Un'ulteriore analisi, di Qureshi e colleghi, di 6 trials che ha coinvolto 1177 pazienti non ha riscontrato differenze tra la CAS e la CEA nell'incidenza di stroke o morte a 30 giorni-1 anno 612. Gli autori sottolineano che la CAS è associata con una più bassa incidenza di IMA (P=0,02) e complicanze procedurali (paralisi del nervo laringeo ricorrente P<0,0001)¹³⁶.

Tuttavia la metanalisi di Meier, che ha considerato i risultati di 11 trials (4796 pazienti) ha evidenziato un'incidenza minore di mortalità periprocedurale e ictus per la CEA rispetto alla CAS (P=0,025). Questo dato è basato principalmente su un più basso rischio di stroke (P=0,049), poiché il rischio di morte, e dell'end-point composito di morte e major stroke non differiva significativamente (P=0.088)¹³⁶.

Paziente ad alto rischio

Lo studio SAPPHERE¹³³ è il solo studio randomizzato che ha specificatamente comparato la procedura di CEA vs CAS con EPD in pazienti ad alto rischio.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con stenosi carotidea sintomatica >50% o stenosi >80% in quelli asintomatici e almeno un criterio di rischio elevato. L'incidenza di stroke, MI, o morte è stato del 4,8% dopo CAS e 9,8%

dopo CEA ($P=0,09$). L'end-point composito primario (IMA, stroke, o morte entro 30 giorni, più morte per cause neurologiche o stroke ipsilaterale tra 31 giorni e 1 anno) si è verificato nel 12,2% dei pazienti sottoposti a CAS e nel 20,1% di quelli sottoposti a CEA ($P=0,004$ per non inferiorità, $P=0,053$ per la superiorità). Il risultato è stato guidato principalmente da un eccesso di IM, basato sull'incremento dei markers di miocardiocitonecrosi, nei pazienti sottoposti a CEA. La maggior parte di tali eventi era tuttavia asintomatica. Nei pazienti sintomatici, l'end-point primario si è verificato nel 16,8% dei pazienti sottoposti a CAS contro il 16,5% dei pazienti sottoposti a CEA. A tre anni l'incidenza di stroke (7,1% vs 6,7%; $P=0,945$) è stata simile nei due gruppi¹³⁷.

Pazienti non ad alto rischio

Lo Studio SPACE¹³⁸ è stato disegnato per testare l'ipotesi che la CAS potesse essere non inferiore alla CEA in pazienti sintomatici con stenosi carotidea severa. I pazienti dovevano avere una stenosi superiore al 70% e TIA o stroke entro i precedenti 6 mesi. I chirurghi dovevano avere eseguito almeno 25 CEA, nell'anno precedente, con un tasso di complicanze accettabile. Chi eseguiva la procedura di rivascolarizzazione carotidea doveva aver eseguito almeno 25 angioplastiche, non necessariamente CAS. L'uso di shunt durante CEA o di EPD durante CAS erano opzionali. A 30 giorni non si sono verificate differenze significative tra le due procedure (6,3% vs 6,8%). Tra le limitazioni dello SPACE vi è la non uniformità nell'esperienza dei chirurghi che eseguivano la CEA e la non uniformità nell'uso degli EPD durante CAS.

Lo studio EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis)¹³⁹ ha randomizzato pazienti sintomatici (entro 120 giorni da un TIA o ictus) con stenosi carotidea >60%. L'end-point primario era un end-point composito di morte o stroke nei primi 30 giorni dalla procedura. I chirurghi dovevano avere eseguito almeno 25 CEA, nell'anno precedente. Chi eseguiva la procedura di rivascolarizzazione carotidea doveva aver eseguito almeno 12 procedure di stenting carotideo o 35 procedure di angioplastica in altri distretti vascolari. Operatori con esperienza limitata potevano eseguire la procedure di CAS se assistiti da operatori esperti. L'uso di EPD è stato limitato. Il trial è stato interrotto prematuramente a causa di un'eccesso di stroke e altri eventi nel braccio sottoposto a CAS.

	CEA (259)	CAS (261)	<i>P</i>
Primary end-point	10 (3,9%)	25 (9,6%)	0,0133
Morte	3 (1,2%)	2 (0,8%)	0,685
Tutti gli stroke	9 (3,5%)	24 (9,2%)	0,0108
Fatali	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0,62
Non fatali	7 (2,7%)	23 (8,8%)	0,0041
Disabilitante	1 (0,4%)	7 (2,7%)	0,0682

Così come lo SPACE anche l'EVA-3S è stato criticato¹⁴⁰ per l'inadeguato training degli operatori che eseguivano la CAS e il non uniforme uso dell'EPD, che può avere inficiato i risultati. Inoltre nel gruppo assegnato alla

CAS vi erano un numero maggiore di pazienti con occlusione della carotide controlaterale (5% vs 1,2%), una caratteristica anatomica che pone il paziente in una categoria di alto rischio.

Il CREST (Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis)¹⁴¹⁻¹⁴³ è un trial multicentrico che ha valutato sia pazienti sintomatici che asintomatici. I pazienti erano considerati come sintomatici se avevano presentato nei sei mesi precedenti un TIA, amaurosi fugax, o minor stroke non disabilitante. I criteri di inclusione erano rappresentati da una stenosi carotidea >50% all'angiografia o >70% con metodica ultrasonografica.

Tra i 2502 pazienti randomizzati con un follow up medio di 2,5 anni, non si è osservata alcuna differenza negli eventi primari tra le due metodiche di rivascolarizzazione (7,2% per CAS e 6,8% per la CEA). Tuttavia gli eventi ischemici cerebrali (stroke e TIA) si sono verificati più frequentemente nel gruppo sottoposto a CAS (4,1% vs 2,3%; P=0,01) mentre l'infarto del miocardio periprocedurale si è verificato più frequentemente nei soggetti sottoposti a CEA (2,3% vs 1,1%; P=0,03). Malgrado si possa discutere sul fatto che, l'impatto sulla qualità della vita, dei pazienti che sviluppano un evento ischemico cerebrale sia sostanzialmente diverso rispetto a quei soggetti che vanno incontro ad un infarto del miocardio periprocedurale, tuttavia un'analisi recente dello studio CREST ha evidenziato, durante il follow-up, un outcome peggiore nei pazienti che avevano sviluppato un IMA periprocedurale.

BACKGROUND

Quando si confrontano i risultati fra CAS e CEA bisogna considerare che, se da un parte, la metodica percutanea è di più recente introduzione, dall'altra vanta progressi tecnico-procedurali importanti, la maggior parte dei quali rivolti alla riduzione delle complicanze neurologiche periprocedurali. Questo grazie all'ottimizzazione della tecnica dello stenting, al miglioramento dei materiali utilizzati ed alla messa a punto dei sistemi di protezione embolica cerebrale.

Lo stenting elettivo, più frequentemente effettuato con stent auto espandibili, ha contribuito a ridurre notevolmente i rischi periprocedurali in quanto lo stent fissa "a parete" sia eventuali dissecazioni intimali sia eventuali frammenti ateromasici più consistenti.

Di ancora più recente introduzione sono le metodiche e le tecniche di protezione cerebrale, come il filtro temporaneo posizionato a valle della stenosi per arrestare il materiale emboligeno o il sistema di occlusione temporanea preventiva con palloncino in carotide comune e esterna con conseguente inversione di flusso nella sede di lesione durante lo stenting e aspirazione, dopo il posizionamento dello stent, dell'eventuale materiale residuo potenzialmente emboligeno.

L'utilizzo di questi sistemi di protezione embolica rimane però ancora controverso. Al momento solo due studi randomizzati di ridotte dimensioni hanno confrontato l'outcome delle procedure di PTA carotidea eseguite con e senza l'ausilio di questi device ed hanno fallito nel dimostrarne un sostanziale vantaggio proveniente dal loro utilizzo^{155,156}. Di contro due

sistematiche review hanno mostrato una riduzione degli eventi neurologici periprocedurali^{157,158}. Il beneficio derivante dall'utilizzo dei sistemi di protezione embolica è stata inoltre suggerita da un registro prospettico su vasta scala che ha documentato una mortalità intraospedaliera del 2.1% su 666 pazienti sottoposto a CAS con EPD e del 4.9% nei 789 pazienti trattati senza l'ausilio di tali device (P=0.004)¹⁵⁹. Nello stesso studio l'uso degli EPD è stato identificato all'analisi multivariata come un fattore indipendente di protezione per l'endpoint considerato (adjuste OR 0.45, P=0.026)¹⁶⁰. D'altra parte, le analisi post hoc di due trial randomizzati fra CAS e CEA hanno riportato uno scarso beneficio dall'utilizzo degli EPD durante la procedura percutanea. Nel trial SPACE il tasso di mortalità e di stroke omolaterale alla lesione a 30 giorni dopo CAS è stato del 8.3% su 145 pazienti trattati con EPD e 6,5% IN 418 trattati senza (P=0.40)¹⁶¹. In un sottostudio dell'ICSS trial, sono state osservate alla MRI nuove lesioni in 38 (68%) di 56 pazienti che sono stati trattati con EPD e in 24 (35%) di 68 pazienti trattati senza. (OR 3.28, intervallo di confidenza 95% [CI] 1.50–7.20; P = 0.003)¹⁶².

Va sottolineato che in entrambi i trial l'utilizzo degli EPD è stato lasciato alla discrezionalità degli operatori.

Risultati migliori per le procedure di CAS, sia per i pazienti sintomatici che per gli asintomatici, sono stati ottenuti in studi con l'uso routinario degli EPD ed in cui gli operatori erano esperti nell'utilizzo di questi device (SAPPHIRE¹³³ e CREST¹⁴¹)

La microembolizzazione di materiale aterotrombotico dalla placca carotidea alla circolazione cerebrale fu per la prima volta evidenziato da Theron e

coll.⁸⁴ nel 1990 e poi enfatizzata negli anni successivi mediante la dimostrazione, dapprima con tecnica Doppler transcranico⁸³ e successivamente mediante Risonanza Magnetica a diffusione⁸², che una certa quota di microembolizzazione si verifica in pressoché tutte le procedure di stenting carotideo.

Il significato clinico di questo fenomeno non è facilmente decifrabile. Infatti, se da una parte è noto che anche piccoli frammenti di placca, di dimensione inferiore a 200 micron, possono causare un'ischemia neuronale ed essere responsabili di stroke e più sottili disfunzioni neurologiche al follow-up tardivo, dall'altra il tessuto cerebrale sembra avere una straordinaria tolleranza alla microembolizzazione acuta data la discrepanza tra la frequenza con la quale si verifica durante CAS e l'assenza di manifestazioni clinicamente rilevabili nella maggior parte dei casi.

Tuttavia l'embolizzazione distale durante CAS rimane ancora la principale causa di complicanze cerebrali periprocedurali e nessuna delle tecniche finora messe a punto garantisce l'annullamento completo del rischio di embolizzazione.

Poiché l'embolizzazione distale rappresenta la principale causa delle complicanze ischemiche cerebrali delle procedure di CAS, ma si verifica con frequenza nettamente maggiore, essa può essere proposta come **“end point surrogato”** delle complicanze ischemiche cerebrali stesse.

Il rischio di complicanze ischemiche cerebrali (e quindi di embolizzazione distale) durante CAS è associato a varie caratteristiche cliniche ed anatomiche dei pazienti, tra cui la sintomaticità della stenosi carotidea,

l'aspetto ipoecogeno della placca carotidea all'esame ecografico, la tortuosità spiccata e/o ateromasia diffusa dei tronchi sovra-aortici, l'età superiore a 80 anni, il livello di esperienza dell'operatore. Scopo di questo studio è stato di valutare la correlazione tra il trattamento endovascolare di stenting carotideo e il profilo clinico del paziente al fine di determinare il peso dei diversi fattori di rischio sull'eventuale insorgenza di complicanze cerebrali intra e post-procedurali.

MATERIALE E METODI

Sono state studiate, in maniera prospettica, le caratteristiche clinico-strumentali di pazienti con stenosi carotidea di severa entità, sia sintomatici che asintomatici, sottoposti, nel periodo compreso tra 06/2007 e 12/2010, a procedura di stenting carotideo con protezione embolica distale, presso i laboratori di Emodinamica dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria Pisana e dell'IFC - CNR dell'Ospedale Pasquinucci di Massa.

Tutti i pazienti sono stati trattati mediante angioplastica carotidea, previo consenso informato alla procedura. L'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione percutanea, rispetto al trattamento chirurgico, è stata posta dal medico cardiologo dopo aver verificato la fattibilità tecnica della procedura e sulla base sia dei risultati clinici ottenuti nei nostri 2 laboratori, sia dei risultati degli studi pubblicati sull'angioplastica carotidea eseguita da cardiologi interventisti, e, infine, tenendo in considerazione la volontà del paziente. L'entità della stenosi carotidea è stata valutata mediante metodica ecografica. Per i pazienti valutati presso il nostro dipartimento è stato

utilizzato un Ecocolor-Doppler Philips i33 con sonda lineare da 12 MHz. In base alle caratteristiche ecografiche le placche sono state classificate in 4 gruppi: *ipoecogena, mista ipoecogena, mista iperecogena, iperecogena*.

Tutte le procedure sono state eseguite dal Cardiologo Interventista in regime di elezione e sotto anestesia locale con accesso arterioso femorale.

E' stata eseguita premedicazione con terapia antiaggregante pre-procedurale ed anticoagulazione mediante eparinizzazione sistemica durante tutta la procedura.

Al fine di studiare l'anatomia vascolare, confermare e quantificare angiograficamente il grado di stenosi carotidea, tutti i pazienti, durante la procedura sono stati sottoposti ad Angiografia carotidea selettiva.

In tutte le procedure di stenting è stato utilizzato un accesso arterioso percutaneo femorale, seguito dal posizionamento di un catetere guida in carotide comune, prossimalmente alla stenosi ed è stata effettuata una protezione del circolo cerebrale attraverso sistemi di protezione embolica distale o prossimale. Tutte le procedure hanno previsto l'impianto elettivo di stent, con successiva post-dilatazione mediante pallone, salvo rare eccezioni.

Sono state valutate, per ogni paziente, le seguenti variabili: sesso, età, morfologia e caratteristiche di placca, presenza di sintomi neurologici preoperatori, profilo sierico lipidemico, livelli di Proteina C reattiva ed outcome procedurale con particolare rilievo alle complicanze cerebrali. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti trattati presso il nostro centro sono state valutate: le comorbidità, l'interessamento e la gravità di altre localizzazioni aterosclerotiche quali CAD e PAD, la terapia farmacologica pre e post la

procedura di rivascularizzazione, la correlazione tra il grado di stenosi riscontrata all'angiografia rispetto all'ecografia.

L'intera popolazione di studio è stata classificata in due gruppi sulla base della quantità di materiale embolizzato, rinvenuto nel filtro di protezione embolica distale o nel cestello dei sistemi di protezione embolica prossimale al termine della procedura. L'entità del materiale embolizzato è stata stimata qualitativamente mediante ispezione visiva e classificata in due gruppi: "**Relevant Embolization**" in caso fossero chiaramente identificabili detriti embolici e "**Scarce Embolization**" nel caso non lo fossero. Sono stati valutati gli eventi clinici verificatisi durante la procedura e nel periodo peri-procedurale. Il follow-up è stato di tipo clinico e strumentale.

Analisi statistica.

Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il test di Student o il test Wilcoxon per le variabili continue e il test del χ^2 o il test di Fisher per le variabili discrete. Tutte le variabili con un valore di P minore di 0.10 all'analisi univariata sono state inserite nell'analisi multivariata. I parametri predittori di embolizzazione rilevante sono stati identificati mediante regressione logistica con valori di cut off di 0.05.

RISULTATI

Nel periodo sopraindicato, è stata studiata una coorte di 188 pazienti sottoposti a procedura elettiva di PTA e stenting carotideo. Di questi, il 79,3% erano uomini (149 pazienti) mentre il 20,7% donne (39 pazienti). L'età media era di 72 anni. Il 41% dei pazienti aveva più di 75 anni, mentre il 15% aveva un'età superiore ad 80 anni. Gli stent a celle aperte sono stati utilizzati nel 52.7% dei pazienti (99 pazienti). I sistemi di protezione embolica sono stati utilizzati nella totalità (100%) dei pazienti, e più precisamente nell'85.6% (161 pazienti) sono stati utilizzati i device di protezione embolica distale e nel 14.4% (27 pazienti) i sistemi di protezione embolica con occlusione temporanea preventiva con palloncino in carotide comune prossimale. Il successo procedurale è stato ottenuto nel 100% dei pazienti. Tutti i pazienti ricevevano una doppia terapia antiaggregante per almeno 1 mese.

Un'embolizzazione rilevante è stata osservata in 40 pazienti (21,3%). Sono state inoltre registrate le seguenti complicanze periprocedurali: uno stroke disabilitante (0.5%), tre casi di stroke minori (1.6%), ed otto TIA (4.3%).

Tutte le complicanze procedurali e periprocedurali si sono verificate nel sottogruppo dei pazienti in cui si è osservata una embolizzazione rilevante.

Al follow up a 30 giorni, è stata registrata una morte per cause non cerebrovascolari (0,5%) e nessun ulteriore evento cerebrovascolare maggiore o minore.

Characteristic	Scarce Embolization (n=148)	Relevant Embolization (n=40)	P value
Age, years	71±8	73±9	0.28
Age >80 years	24 (16.2%)	11 (27.5%)	0.10
Hypoechoic plaque	26 (17.6%)	10 (25.0%)	0.31
Ecogenic plaque	60 (40.5%)	10 (25.0%)	0.06
Symptomatic stenosis	41 (27.7%)	21 (52.5%)	0.003
LDL, mg/dl	102±31	122±38	0.002
LDL>120 mg/dl	32 (21.6%)	23 (57.5%)	<0.0001
CRP, mg/dl	2.6±4.1	6.6±7.1	0.0003
CRP >4.0 mg/dl	25 (16.9%)	19 (47.5%)	<0.0001
30-day stroke	0 (0%)	4 (10.0%)	0.02

Tabella 2. Caratteristiche demografiche dei parametri clinico-strumentali e laboratoristici, oggetto del nostro studio, nei due gruppi, embolizzazione **rilevante** e **scarsa**.

Al fine di correlare le caratteristiche cliniche, strumentali, bioumorali e procedurali dei pazienti, con l'embolizzazione distale (utilizzata come endpoint surrogato delle complicanze ischemiche cerebrali) abbiamo eseguito l'analisi statistica multivariata.

L'età maggiore di 80 anni, la presenza di recente sintomatologia neurologica ed i livelli sierici di colesterolo LDL e di proteina C-reattiva sono risultati

associati in maniera statisticamente significativa ad una rilevante embolizzazione, durante la procedura. (Tabella 2).

	Embolization -	Embolization +	OR (IC 95%)	P
LDL >120	32 (21.6%)	23 (57.5%)	5.1 (2.3÷11.7)	0.0001
CRP> 4.0 mg/dl	25 (16.9%)	19 (47.5%)	3.9 (1.6÷9.3)	0.002
Symptomatic	41 (27.7%)	21 (52.5%)	26 (1.2÷6.0)	0.02
Age >80 years	24 (16.2%)	73±9	2.4 (0.9÷6.5)	0.07

Tabella 2. Analisi multivariata delle variabile prese in esame

Al fine di identificare i valori plasmatici di LDL e PCR, che in maniera ottimale erano in grado di discriminare i due gruppi (scarce e relevant embolization), abbiamo eseguito l'analisi ROC che ha evidenziato un cut-off di 120 mg/dl per LDL (sensibilità: 69%, specificità: 79%) e 4 mg/dl per la PCR (sensibilità: 58%, specificità: 83%). (Fig.1)

Al contrario non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa, tra le caratteristiche ecografiche della placca e l'entità dell'embolizzazione distale. Incidenza di embolizzazione del 10% sia nei pazienti con placca iperocogena (P=0.06) che nei pazienti con placca ipoecogena (P=0.31). Tuttavia tale dato può non essere attendibile, per il non utilizzo, tra chi eseguiva l'esame, di una classificazione unanime e univoca delle lesioni ateromasiche carotidee.

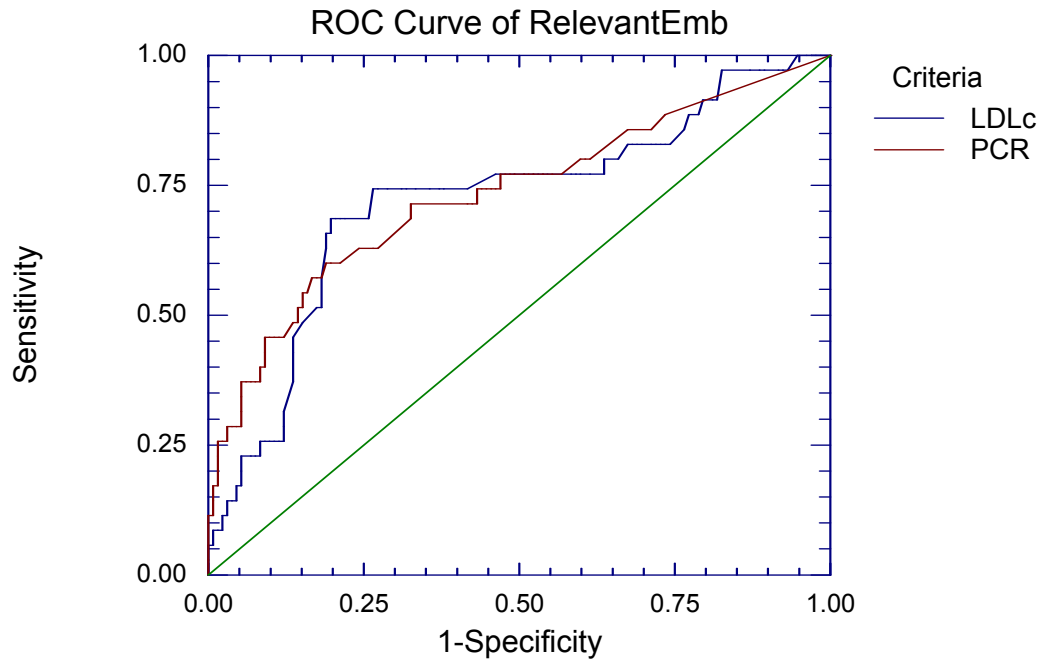


Fig.1. Curva ROC dei valori di LDL e PCR.

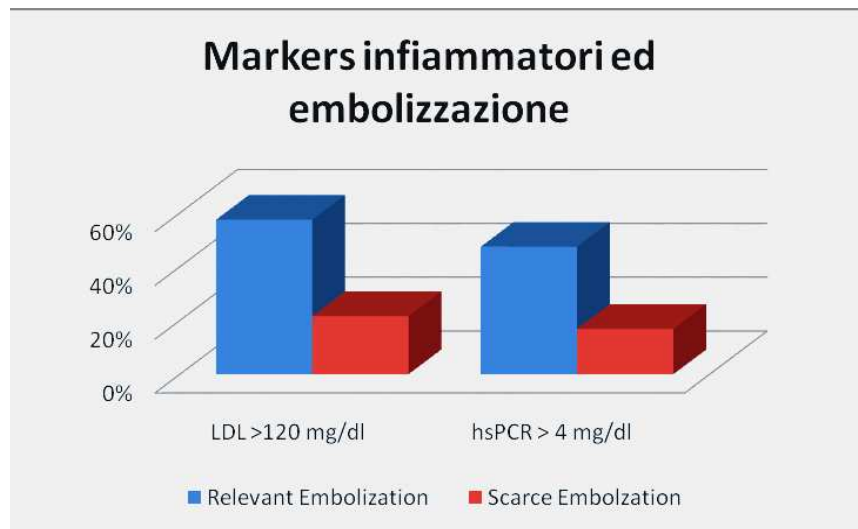


Fig. 2. Correlazione significativa fra i livelli di colesterolo LDL >120 mg/dl e di Proteina C reattiva > 4 mg/dl e l'embolizzazione di materiale aterotrombotico giudicata come "rilevante" durante la procedura di CAS.

Sottogruppo dei pazienti trattati presso il nostro centro

Per quanto riguarda i pazienti trattati presso il nostro centro sono state valutate: le comorbidità, polidistrettualità, terapia farmacologica pre e post procedura di rivascolarizzazione. Inoltre è stata valutata la correlazione esistente tra il grado di stenosi riscontrata all'angiografia rispetto all'ecografia.

Caratteristiche generali della popolazione

Dal 2006 al 2011 sono stati sottoposti, c/o il nostro dipartimento, a stenting carotideo con sistema di protezione embolica distale, 114 pazienti.

Di questi, 83 pazienti erano maschi (73%) mentre 31 erano donne (27%).

L'età media era di 72,4 anni. Il 45,6% dei pazienti (52 pazienti) aveva più di 75 anni, mentre il 18,4% (21 pazienti) aveva un'età superiore ad 80 anni. Il 33% (38 pazienti) era affetto da diabete mellito, l'86% (98 pazienti) era iperteso e il 57% era in terapia con almeno due farmaci antipertensivi.

L'8,7% presentava storia di FA.

Polidistrettualità

Essendo il sistema vascolare un continuum è impensabile che le noxae patologiche che agiscono a livello sistemico possano indurre lesioni ateromasiche a carico di un distretto vascolare, senza che un'altro risulti minimamente interessato. E' questo il concetto della "Polidistrettualità" della malattia aterosclerotica. Il paziente con stenosi carotidea è, infatti, ad elevato rischio cardiovascolare, con il 25% dei soggetti che muore per cause

cardiovascolari a 5 anni, principalmente per una localizzazione coronarica della malattia aterosclerotica.

Dei pazienti arruolati nel nostro dipartimento, il 60% aveva una malattia coronarica, come dimostrato alla coronarografia, e il 23 % aveva avuto un'IMA. Mentre il 35% presentava una arteriopatia obliterante degli arti inferiori e il 26% (1 su 4) presentava l'associazione di CAD, AOAI, e STENOSI CAROTIDEA.

Terapia farmacologica

Nella nostra popolazione la totalità dei pazienti era in trattamento con antiaggreganti piastrinici (100%), l'89% era in trattamento con statine e il 57% assumeva almeno due farmaci per il controllo della pressione arteriosa.

	Percentuale di pazienti in trattamento
Antiaggreganti piastrinici	100%
Statine	89%
B-Bloccanti	31%
ACE-inibitori	39%
Sartanici	14%
Diuretici tiazidici	23%
Calcioantagonisti	28%
Alfa litici	7%
Nitrati	28%

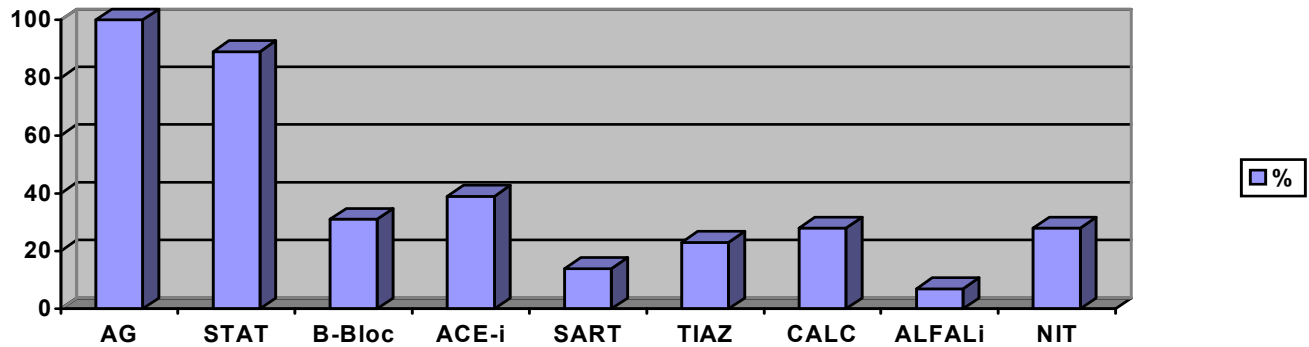


Fig. 3. Terapia farmacologica.

Correlazione tra Velocità di Picco Sistolico all'Eco-color-Doppler e entità della stenosi all'angiografia

Dall'analisi dei dati provenienti dal nostro laboratorio di Ecografia Vascolare è stato possibile verificare la correlazione esistente tra la velocità di Picco Sistolico (VPS), rilevata con metodica Eco-color-Doppler, e l'entità della stenosi all'angiografia. Come si può notare dal grafico esiste una correlazione diretta tra la velocità di picco sistolico e l'entità della stenosi carotidea ($r: 0,51; P < 0,0001$). In particolare una velocità di picco sistolico (VPS), al Doppler, superiore ai 3 m/sec era in grado di identificare una stenosi carotidea superiore al 70% con una sensibilità ed una specificità elevate (sensibilità: 83%; specificità: 80%; likelihood ratio: 4.2).

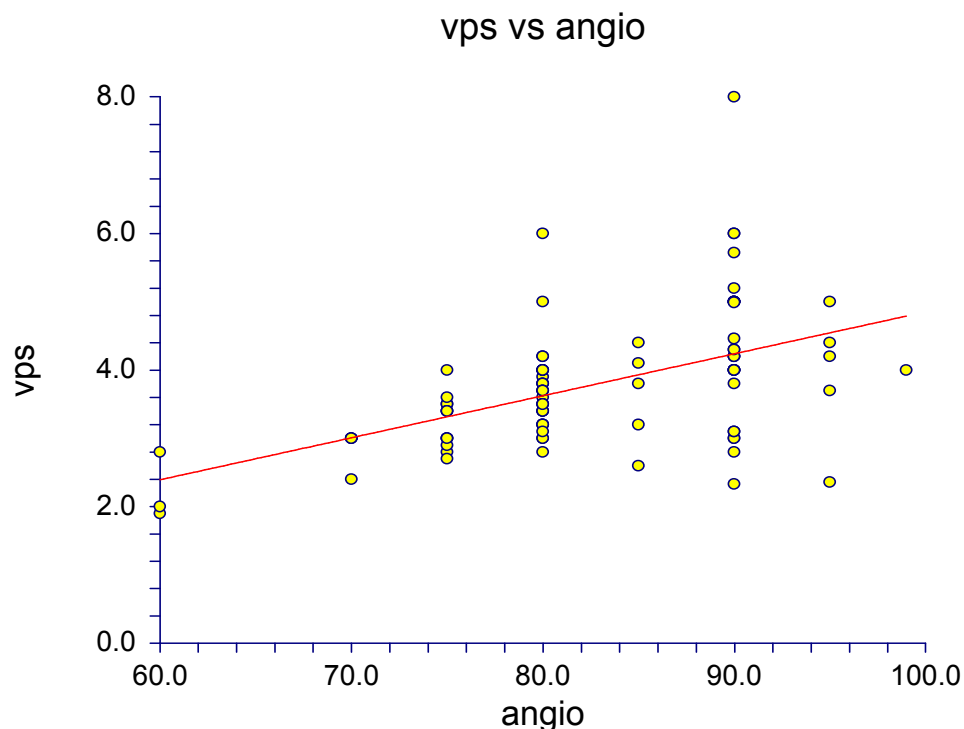


Fig. 4. Correlazione tra VPS e grado di stenosi all'angiografia (stenosi carotidea >70%; $r: 0.51$; $P < 0.0001$).

Pertanto, così come già riportato in letteratura, l'ecografia carotidea rappresenta, per le sue caratteristiche di facile accessibilità, basso costo, ripetibilità, elevata specificità e sensibilità, la metodica di prima scelta nell'identificare pazienti con stenosi carotidea severa, sintomatici o asintomatici, da sottoporre a terapia di rivascolarizzazione. Inoltre per le stesse caratteristiche rappresenta la metodica cardine nella valutazione post-procedurale al fine di valutare nel tempo la pervietà degli stents impiantati o i risultati dell'intervento di CEA.

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni il numero di procedure di interventistica percutanea, nel trattamento della stenosi carotidea, è in continuo aumento, in accordo con le più recenti evidenze scientifiche pubblicate in letteratura. Infatti come già evidenziato, le due metodiche di rivascolarizzazione carotidea (CEA e CAS) non differiscono, in maniera significativa, in termini di outcome, nel lungo periodo. Tuttavia la procedura di stenting carotideo seppur eseguita con sistemi di protezione embolica cerebrale, è gravata da un numero significativamente maggiore (rispetto alla CEA) di eventi ischemici cerebrali, la maggior parte dei quali sono asintomatici e attribuibili ad una embolizzazione distale di "frammenti" della placca ateromasica.

Pertanto, lo scopo di questa analisi retrospettiva è stato quello di individuare quei parametri clinici, strumentali, laboratoristici e procedurali che fossero associati ad un aumentato rischio di complicanze neurologiche durante le procedure di angioplastica carotidea elettiva con impianto di stent di prima intenzione. A tal fine abbiamo considerato l'embolizzazione distale di materiale aterotrombotico come end-point surrogato degli eventi ischemici cerebrali. Abbiamo anche cercato di valutare, in maniera qualitativa, l'entità dell'embolizzazione stessa, in maniera tale da poterla classificare in due gruppi: "Rilevante" o come "Scarsa".

Adottando tale sistema classificativo, un'embolizzazione rilevante si è verificata in 40 pazienti (21,3%), con un tasso di complicanze neurologiche periprocedurali del 2,12% (in linea con i recenti studi ARChER ed il registro

CAPTURE che riportano un tasso del 2,8% per l'ictus minore non disabilitante e del 2% per l'ictus grave e disabilitante).

Osservando la distribuzione degli eventi ischemici cerebrali nei due sottogruppi emerge chiaramente che, tutti gli eventi avversi, clinicamente manifesti si sono osservati nel gruppo “Relevant embolization”, a testimonianza del ruolo patogenetico chiave dell’embolizzazione distale di materiale aterotrombotico nel determinismo delle complicanze ischemiche cerebrali periprocedurali.

Inoltre non tutti i casi di embolizzazione rilevante si sono tradotti immediatamente in complicanze ischemiche cerebrali dato che su 40 pazienti del sottogruppo Relevant Embolization “solo” il 10% ha manifestato sintomi da imputare ad una sofferenza ischemica cerebrale; dunque anche i nostri dati sono in linea con la già citata esperienza di Rapp e coll che nel loro lavoro hanno riscontrato una sorprendente tolleranza del tessuto cerebrale alla microembolizzazione acuta durante la procedura di angioplastica carotidea.

Dalla letteratura scientifica è noto che il rischio embolizzazione distale è associato a varie caratteristiche cliniche ed anatomiche dei pazienti, tra cui le più importanti sono la presenza di sintomi neurologici, l’aspetto “soft” della placca, l'anatomia dell'arco aortico e del vaso da trattare, l'ateromasia diffusa del sistema vascolare, l’età superiore a 80 anni, la presenza di diabete mellito e l'esperienza e l'abilità dell’operatore. Delle variabili cliniche, laboratoristiche e strumentali prese in considerazione nel nostro studio, tuttavia, all'analisi multivariata solo l’età maggiore di 80 anni, la presenza di recente sintomatologia neurologica ed i livelli sierici di colesterolo LDL e di

proteina C-reattiva sono risultati associati in maniera statisticamente significativa ad una rilevante embolizzazione, durante la procedura. Al contrario sebbene l'Eco-color-Doppler, ha permesso di determinare il grado di stenosi della placca carotidea, con elevata sensibilità e specificità, la caratterizzazione ultrasonografica della placca stessa non è stata capace di individuare le lesioni maggiormente instabili a rischio di eventi neurologici avversi periprocedurali. Infatti nessuna significativa correlazione è stata riscontrata tra le caratteristiche della lesione aterosclerotica indagate con tecnica ultrasonografica e l'embolizzazione distale. Tuttavia tale dato può non essere attendibile, per il non utilizzo, tra chi eseguiva l'esame, di un accordo su una classificazione unanime e univoca delle lesioni ateromasiche carotidee.

Attualmente nel paziente, *asintomatico*, con stenosi carotidea severa il beneficio derivante da un trattamento di rivascolarizzazione carotidea, sia di CEA che CAS, sembra apportare solo un modesto beneficio sugli outcome clinici quali mortalità e ictus disabilitante. Inoltre i dati presenti in letteratura provengono, per la maggior parte, da studi, ormai datati, in cui la "storia naturale" della patologia carotidea, nel paziente asintomatico, è stata valutata rispetto al trattamento di rivascolarizzazione chirurgica, in un periodo in cui non era ancora consolidato il ruolo svolto da alcuni farmaci nella riduzione del rischio cardio e cerebrovascolare. Pertanto la maggior parte dei pazienti, di tali studi, erano in trattamento con la sola terapia antiaggregante piastrinica.

Le recenti linee guida dell'AHA e dell'ESC, sull'aterosclerosi periferica, sottolineano come nel paziente con stenosi carotidea sia necessario, al fine di ridurre mortalità e morbilità, oltre alle modificazioni dello stile di vita, istituire una terapia con antiaggreganti piastrinici, e una terapia polifarmacologica volta al controllo della pressione arteriosa, dei livelli di colesterolo totale e LDL, del diabete mellito.

Per quanto riguarda il nostro studio, malgrado quasi il 90% dei pazienti fosse in terapia ipocolesterolemizzante, se consideriamo i valori di LDL prima del trattamento di rivascolarizzazione possiamo notare che il 30% dei soggetti presentava valori di LDL >120 e che solo il 40% dei pazienti presentava un valore di LDL al di sotto dei 100 mg/dl, come raccomandato dalle attuali linee guida (trattandosi di una popolazione ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria). Considerando il fatto che il livello sierico di LDL si correlava positivamente ($P < 0,0001$) con l'embolizzazione distale durante la procedura di stenting è probabile che un trattamento ottimizzato con statine, avendo come obiettivo quello di portare il colesterolo LDL sotto i 100 mg/dl o nei soggetti a rischio più elevato sotto i 70 mg/dl, possa ridurre gli eventi clinici durante la procedura di rivascolarizzazione percutanea così come ridurre la morbi-mortalità nel lungo periodo.

Come noto l'infiammazione gioca un ruolo importante sull'instabilità delle lesioni aterosclerotiche carotidee. È stato documentato che la Proteina C-reattiva (PCR) è un mediatore flogistico implicato in numerosi processi che contribuiscono al rimodellamento ed all'instabilizzazione delle placche aterosclerotiche. Sebbene la maggior parte degli studi effettuati a tal riguardo

sia stata condotta soprattutto nell'ambito della caratterizzazione delle placche coronariche di recente, Makita et al¹⁶³ hanno riscontrato una associazione tra elevati livelli plasmatici di PCR e lo sviluppo e progressione di placche aterosclerotiche nel distretto carotideo. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato come elevati livelli plasmatici di hsPCR siano più frequenti in pazienti con stenosi carotidee sintomatiche rispetto a quelli con stenosi asintomatiche. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa fra la presenza di elevati livelli circolanti di proteina C-reattiva (PCR) prima dell'intervento e l'entità dell'embolizzazione distale periprocedurale.

Si può dunque ipotizzare che sia i livelli colesterolo LDL che quelli di PCRhs possano essere considerati come end-point surrogati di una "placca carotidea instabile" e quindi più suscettibile a frammentazione embolica periprocedurale e che un pretrattamento medico volto al controllo di tali fattori possa ridurre le complicanze emboliche periprocedurali. Questo ipotesi verrà testata nello studio ROSPREC.

STUDIO MULTICENTRICO ROSPREC

Come noto in letteratura la terapia con inibitori della HMG-CoA-reduttasi (statine) è in grado di ridurre in modo dose e tipo specifico i valori circolanti di LDL, inoltre per gli effetti “pleiotropici” di questa classe di farmaci, che solo recentemente si iniziano a comprendere, le statine sono in grado di agire come "antiinfiammatori", riducendo i livelli di hs-PCR. I risultati di questo studio pilota hanno consentito di ipotizzare che una terapia con statine di seconda generazione (rosuvastatina) ad elevato dosaggio per sei settimane prima di un intervento elettivo di CAS riducendo i livelli circolanti di LDL e PCR, e quindi stabilizzando la placca aterosclerotica possa ridurre la propensione della placca stessa alla frammentazione, con conseguente riduzione dell'embolizzazione distale e, in ultima analisi, della complicità ischemiche cerebrali.

Introduzione

L'ipotesi che l'efficacia delle statine sui vari outcome cardiovascolari non potesse essere legata solo alla loro azione ipocolesterolemizzante è stata avanzata sin dai primi trials clinici di prevenzione secondaria e primaria. Inoltre, l'evidenza secondo cui l'infiammazione e il sistema immunitario svolgono un ruolo centrale nella patogenesi dell'aterosclerosi, e la dimostrata capacità delle statine di ridurre i livelli plasmatici di alcuni mediatori dell'infiammazione stessa^{144,145}, hanno ulteriormente rafforzato questa ipotesi.

Le statine migliorano la vasodilatazione endotelio-dipendente ed aumentano il numero di progenitori circolanti delle cellule endoteliali, oltre alla riduzione dei livelli di hs-PCR e di altri marcatori dell'inflammazione come il CD40L. La gran parte di questi effetti sono mediati dall'inibizione della HMG-CoA reduttasi e dalla ridotta sintesi di mevalonato; in tal modo infatti le statine, oltre a ridurre il LDL-C, inibiscono la sintesi di intermedi degli isoprenoidi, a loro volta coinvolti in importanti funzioni biologiche a livello vascolare, come l'attivazione delle proteine RAS, l'"up-regulation" della sintesi endoteliale di ossido nitrico (NO) o la "down-regulation" della NADPH ossidasi.

Dalla letteratura finora a disposizione emergono diversi studi circa l'azione di stabilizzazione delle statine sulla placca aterosclerotica carotidea. Infatti, in uno studio di 24 pazienti candidati all'endoarterectomia carotidea, 11 sono stati assegnati al trattamento con pravastatina e 13 al placebo e l'intervento è stato eseguito a tre mesi dal trattamento¹⁴⁶. L'analisi del tessuto prelevato durante l'arterectomia ha evidenziato un effetto positivo della pravastatina su tutti i parametri biologici studiati, inclusa la conta dei macrofagi, le lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate, la conta di cellule apoptotiche la proliferazione di metallo proteinasi e di cellule muscolari lisce. Inoltre le statine possono modulare la vasoreattività cerebrale e la funzione endoteliale attraverso effetti paracrini sulla sintesi dell'ossido nitrico^{147,148}. In ultima analisi, le statine possono avere un'azione neuro protettiva attraverso un effetto antiossidante; inibendo l'adesione e la migrazione dei leucociti possono proteggere la penombra ischemica dal danno dei radicali liberi¹⁴⁹

Ancora più recentemente Yamada e coll¹⁵⁰ hanno vagliato l'ipotesi se la terapia ipolipemizzante con atorvastatina in paziente non ipercolesterolemici potesse ridurre l'instabilità di placca. Lo studio ha previsto l'arruolamento di 40 pazienti, randomizzati a terapia dietetica (n=20) e ad Atorvastatina 40 mg (n=20); la placca carotidea è stata monitorata misurando basalmente ed a 6 mesi lo spessore medio intimale (IMT) e con analisi Backscatter integrata (IBS). Tale approccio permette di stimare il contenuto fibroso e lipidico della placca carotidea grazie alle diverse proprietà acustiche dei due tessuti. L'analisi densitometrica effettuata ha mostrato un progressivo aumento dei valori di IBS il che testimonia una significativa riduzione della composizione lipidica della placca stessa ed un aumento di quella fibrosa, senza variazioni di volume il che è significativo di una placca più stabile e dunque meno vulnerabile.

Disegno dello studio

Lo studio ROSPREC (ROSuvastatin Pretreatment to Reduce Embolization during Carotid Artery Stenting) si propone di valutare l'efficacia del pretrattamento con statina ad alto dosaggio (Rosuvastatina 40 mg/die per 6 settimane prima dell'intervento di CAS), nella riduzione dell'embolizzazione distale durante l'intervento di angioplastica carotidea elettiva con impianto di stent di prima intenzione. Abbiamo scelto la Rosuvastatina essendo essa il più potente agente ipolipemizzante oggi a disposizione in termini di riduzione delle LDL e della PCR; inoltre il dosaggio previsto di 40 mg/die è stato

ampiamente studiato in letteratura¹⁵¹⁻¹⁵³. La durata del pretrattamento di 6 settimane risulta essere un ragionevole compromesso fra un tempo sufficientemente lungo da permette all'agente di farmacologico di apportare i cambiamenti attesi alla composizione della lesione aterosclerotica da trattare e l'esigenza di non procrastinare troppo l'intervento.

Sul materiale embolizzato raccolto dai sistemi di protezione embolica verranno dosati alcuni biomarker infiammatori circolanti quali l'IL-6 e l'IL-18 ed i livelli circolati di recettori correlati alla presenza di prodotti di ossidazione, quali il sLOX-1 ed il sRAGE.

Obiettivi

Lo studio si propone di valutare l'efficacia della somministrazione di Rosuvastatina ad alto dosaggio (40 mg/die) nelle 6 settimane precedenti l'intervento di angioplastica carotidea. L'end point primario è rappresentato dall'entità dell'embolizzazione distale periprocedurale, utilizzato come surrogato delle complicanze ischemiche cerebrali periprocedurali.

Gli obiettivi secondari sono la dimostrazione che il suddetto pretrattamento con statine:

- riduca il tasso di complicanze ischemiche cerebrali periprocedurali ed a 30 giorni dalla procedura;
- modifichi l'istopatologia dei frammenti di materiale embolizzato riducendone la componente lipidica ed infiammatoria
- riduca i livelli circolanti dei markers infiammatori quali la CRP, l'IL-6 e l'IL-18, il sLOX-1 e il s-RAGE

Non ci siamo prefissati alcun end-point primario di sicurezza poiché essa è stata già ampiamente dimostrata in studi su vasta scala. Comunque fra gli obiettivi secondari abbiamo incluso la rilevazione di effetti indesiderati del trattamento con Rosuvastatina quali l'aumento delle CK ($>5xULN$), delle transaminasi sieriche ($>3xULN$) e la comparsa di severa mialgia.

Metodi

Lo studio ROSPREC è uno studio di fase II, prospettico, randomizzato, controllato e multicentrico in quanto prevede la collaborazione di 5 centri: il Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare dell'Università di Pisa, l'Istituto di Fisiologia Clinica, CNR – Fondazione G. Monasterio” di Pisa e Massa, l'Unità di Cardiologia dell'ospedale di Merano, l'Unità di Cardiologia dell'ospedale di Castelfranco Veneto e la Casa di Cura Santa Maria di Bari.

Tutti i pazienti consecutivi con stenosi carotidea $> 80\%$ ed asintomatici saranno prospettivamente valutati per l'arruolamento nello studio.

Per essere arruolati nello studio è stato previsto un livello di colesterolo $> 120mg/dl$ e/o di PCR $> 4 mg/dl$. Criterio di esclusione è rappresentato da un recente (minore di tre mesi) episodio di ischemia oculare o cerebrale omolaterale rispetto alla lesione carotidea.

Tutti i candidati a procedura di CAS devono fornire il loro consenso informato scritto e saranno dunque randomizzati con un rapporto 1 a 1 al trattamento con 40 mg/die di Rosuvastatina o nessun trattamento (placebo), per le sei settimane antecedenti la procedura interventistica o placebo.

In ciascun paziente sarà effettuata una valutazione qualitativa della quantità di materiale embolizzato raccolto nei filtri di protezione subito dopo la procedura al fine di valutare l'end point primario dello studio. Tutti i pazienti saranno seguiti con un follow-up clinico ed ecografico a un mese, a sei mesi ed ad un anno.

Popolazione dello studio

I criteri di inclusione sono:

Stenosi carotidea $\geq 80\%$ determinata all'ecografia in pazienti asintomatici
Pazienti di ambo i sessi. Età compresa fra i 18 e gli 80 anni. Non controindicazioni alla procedura di CAS (impossibilità di reperire un accesso vascolare sicuro; aneurisma o malformazione artero-venosa intracranici richiedenti trattamento; lesione carotidea estremamente calcifica; trombosi visibile sovrapposta alla lesione; sub occlusione lunga; aspettativa di vita minore di 5 anni; controindicazione all'aspirina o alle tienopiridine; severa insufficienza renale che preclude la sicura somministrazione di mezzo di contrasto angiografico).

Valori basali di LDL >120 mg/dL e/o CRP >4 mg/dL;

I criteri di esclusione sono:

Valori basali di LDL ≤ 120 mg/dL e CRP ≤ 4 mg/dL.

Impossibilità all'utilizzo dei sistemi di protezione embolica. Sintomatologia neurologica recente (<3 mesi). Concomitante trattamento con qualsiasi statina al momento dello screening, ad eccezione della Rosuvastatina a dosaggi compresi fra 5 e 20 mg/die. Emorragia interna in atto. Recente (< 2

mesi) trauma o chirurgia spinale. Recente (entro 6 mesi) emorragia gastroenterica o genitourinaria di rilevanza clinica. Diatesi emorragica. Trombocitopenia (PLT <100.000/ml). Ipertensione arteriosa severa non controllata. Neoplasia o malformazione artero-venosa intracranica. Controindicazione all'aspirina e/o alle tienopiridine. Gravidanza o allattamento. Donne in età fertile o che non soddisfano la seguente definizione di post-menopausa: amenorrea fisiologica da più di 12 mesi o ovariectomia bilaterale da più di sei settimane (nel caso di ovariectomia monolaterale lo stato riproduttivo deve essere valutato mediante determinazione ormonale). Ipersensibilità alla Rosuvastatina o a qualsiasi degli eccipienti. Epatopatia attiva compresa un'inspiegata e persistente elevazione dei livelli delle transaminasi sieriche maggiori di 3 volte il limite superiore di normalità. Insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina <60 ml/min). miopatia. Uso concomitante di ciclosporina, fibrati, o antagonisti della vitamina K. ipotiroidismo. Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditabili. pregressa tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi o fibrati. Alcolismo.

Protocollo di studio

Tutti i pazienti candidati a CAS dopo aver dato il loro consenso informato saranno randomizzati con un rapporto 1:1 a:

40 mg di Rosuvastatina al dì per le sei settimane precedenti la procedura di CAS nessun trattamento con Rosuvastatina prima della procedura.

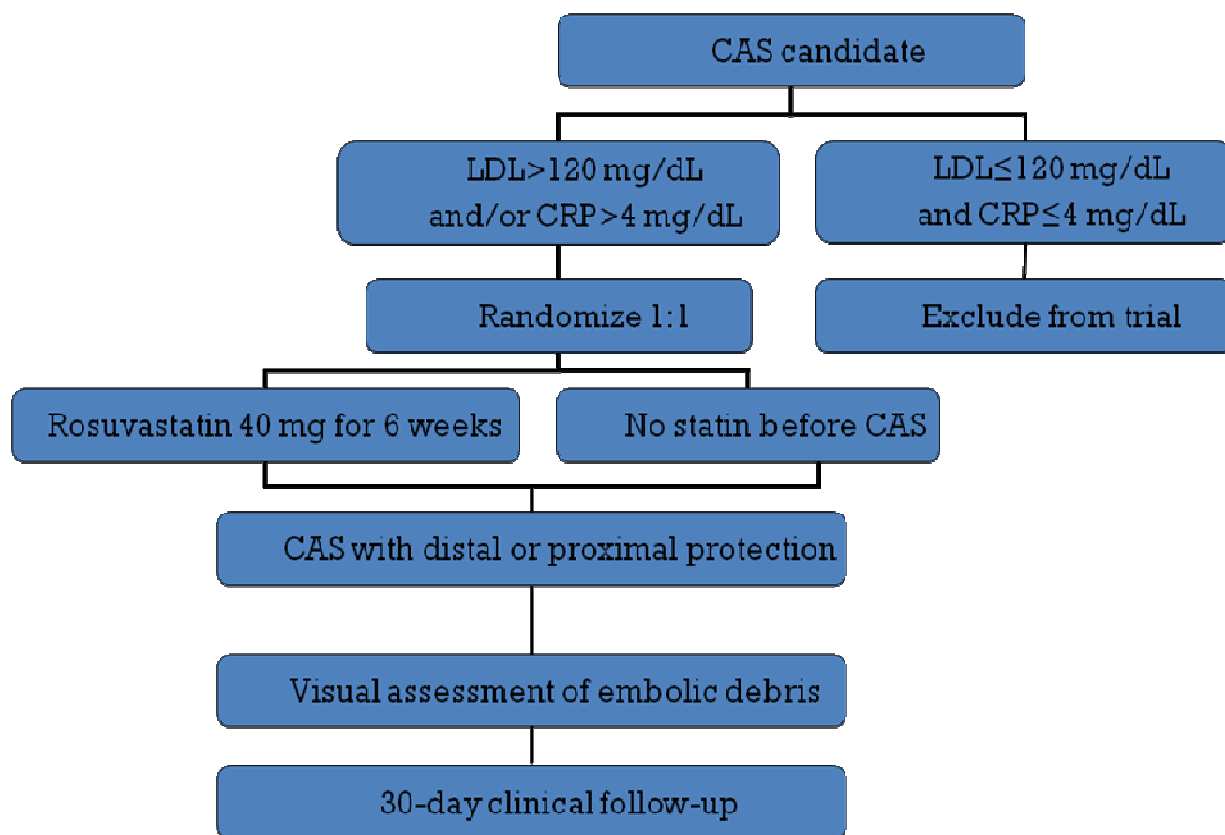


Fig. 5. Flow Chart dello studio.

Criteri per l'interruzione del trattamento con Rosuvastatina ed uscita dallo studio

I pazienti che sviluppino una marcata elevazione delle CK sieriche ($>5xULN$) o delle transaminasi ($>3xULN$), o che lamentino sintomatologia muscolare limitante l'attività quotidiana (anche se i valori di CK sono $\leq 5xULN$), sospenderanno il trattamento con Rosuvastatina ed usciranno dallo studio.

In aggiunta, i pazienti randomizzati al braccio di trattamento con Rosuvastatina che richiederanno durante il trattamento una terapia con ciclosporina o con antagonista della vitamina K usciranno dallo studio.

Strategia procedurale

Tutte le procedure di CAS saranno effettuate utilizzando la tecnica di incannulazione dell'arteria carotide, che prevede l'utilizzo di introduttori lunghi, cateteri guida dedicati, o sistemi di protezione embolica prossimale a discrezione dell'operatore.

Il sistema di protezione embolica da utilizzare come prima scelta sarà l'**Emboshield** (protezione distale); in caso di impossibilità a posizionarlo in sicurezza, si potrà scegliere tra il **Mo.Ma** (protezione prossimale), e lo **Spider FX** (protezione distale). Lo stent sarà scelto a discrezione dell'operatore tra due tipi: **Precise** (stent in nitinolo con un disegno a celle aperte), **X-act** (stent in nitinolo con disegno a celle chiuse). I risultati saranno analizzati stratificandoli in base al tipo di stent utilizzato. Al termine della

procedura si provvederà all'ispezione visiva del filtro per la quantificazione dei frammenti embolizzati.

Quantificazione dell'embolizzazione e analisi istochimica

La valutazione dell'entità dell'embolizzazione sarà effettuata immediatamente al termine della procedura dall'operatore in cieco. Il filtro verrà dunque conservato in formalina ed inviato all'anatomopatologo per una seconda valutazione ispettiva, e per la caratterizzazione istochimica, laddove la quantità di materiale embolizzato lo consenta. L'embolizzazione verrà dunque categorizzata in due gruppi in base alla quantificazione ispettiva dei frammenti:

“Scarce embolization”: materiale embolico non visibile o solo difficilmente visibile (grado da 0 ad 1 della scala semiquantitativa)

“Relevant embolization”: materiale embolico visibile (grado da 2 a 4 della scala semiquantitativa)

Per la quantificazione dell'embolizzazione sarà utilizzata una valutazione semiquantitativa dei frammenti embolici:

0: embolizzazione non visibile

1: frammenti embolici difficilmente visibili

2: frammenti embolici visibili ma non differenziabili

3: frammenti embolici visibili e di dimensioni ciascuno <0.5 mm di diametro

4: frammenti embolici visibili e di dimensioni ciascuno >0.5 mm di diametro

Follow-up

Tutti i pazienti saranno avviati ad un follow-up clinico ed ecografico ad un mese dalla procedura, a sei mesi ed ad un anno. Un campione di sangue verrà prelevato ad un mese.

Analisi statistica

La dimensione del campione da analizzare è stata definita in base all'end point primario di prevalenza dell'embolizzazione rilevante e supponendo una probabilità a due code di tipo I di errore pari a 0,05. La dimensione di tale campione può però essere solo stimata, essendo il disegno dello studio di tipo sperimentale. Comunque, basandoci sui dati dell'analisi retrospettiva precedentemente esposta, possiamo ipotizzare una prevalenza di "Relevant embolization" del 30% nei pazienti ipercolesterolemici non pretrattati con Rosuvastatina, e del 10% in quelli pretrattati. Così, 59 pazienti per gruppo sono necessari per identificare queste differenze con una potenza statica dell'80%. I dati saranno analizzati con il software PASS 2006 utilizzando il test Z a due code. L'end point primario dovrebbe essere disponibile per tutti i pazienti che saranno sottoposti a procedura di CAS; assumendo però un tasso di abbandono del 10%, 65 pazienti per gruppo dovranno essere randomizzati (130 pazienti in tutto).

BIBLIOGRAFIA

1. Trattato di Anatomia Umana Edi-Ermes. G.C. Balboni, terza edizione, 1993.
2. Tatu L. Arterial territories of human brain. In stroke syndromes, second edition. Cambridge University Press, 2001.
3. Strong JP; JAMA 281:727, 1999.
4. Camejo G; Atherosclerosis 139:205,1998.
5. Williams KJ; Curr Opin Lipidol 9:471,1998.
6. Alexander RW; J Biol Chem 273:1522, 1998.
7. Nakashima Y; Atheroscler Thromb Vasc Biol 18:842, 1998.
8. Iiyama K; Circ Res 85:199, 1999.
9. Vora DK; Circ Res 80:810, 1997.
10. Dong ZM, Circulation 101:2290, 2000.
11. Luster AD, NEJM 338,436, 1998.
12. Boisvert WA, Immunol Res 21:129, 2000.
13. Lesnik P, J Clin Invest 111:333, 2003.
14. Mach F, J Clin Invest 104:1041, 1999.
15. Murry CE, Am J Pathol 151:697,1997.
16. Gimbrone MA, Ann N Y Acad Sci 811:1, 1997.
17. Collins T, J Clin Invest 107:255, 2001.
18. Majesky MW, Curr Ather Rep 5:208, 2003.
19. Landerolm TE
20. Kruth HS, Curr Opin Lipidol 13:483, 2002

21. Williams KJ, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536.
22. Heinecke JW *Am J Cardiol* 2003; 91:12A.
23. Griendling KK, *Heart* 2004; 90:491.
24. Griendling KK *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:272.
25. Miller YI, *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
26. Hansson GK, *Circ Res* 2002; 91:281.
27. Binder CJ, *Nat Med* 2002; 8:1218.
28. Libby P, *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:A33.
29. Hansson GK, *N Engl J Med* 2005; 352:1685.
30. Hansson GK, *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508.
31. Pinderski LJ, *Circ Res* 2002; 90:1064.
32. Kolodgie FD, *N Engl J Med* 2003; 349:2316.
33. Geng YJ, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
34. Littlewood TD, *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:469.
35. Hansson GK, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:e137.
36. Manabe I, *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:214.
37. Wight TN, *Circ Res* 2004; 94:1158.
38. Moulton KS, *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:548.
39. Kolodgie FD, *N Engl J Med* 2003; 349:2316.
40. Doherty TM, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:11201.
41. Libby P, *Circulation* 2005; 111:3481.
42. Schoenhagen P, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1895.
43. Whismant, *Stroke* 21:637, 1990.
44. Adams HP, *Stroke* 24: 35, 1993.

45. Bogousslavsky J, Stroke Syndrome, cap. 38, 1995.
46. Landi G, Lancet (ed it) 9:500, 1992.
47. Grant EG, Radiology. 229:340, 2003.
48. Wyman RA, Vasc Med. 11:123, 2006.
49. Broderick J, 1998;29:415.
50. White H, Circulation. 2005;111:1327.
51. Di Carlo A, Cerebrovasc Dis 2003, 16: 141.
52. Wolf PA, JAMA. 1981;245: 1442.
53. Chambless LE, Am J Epidemiol. 2000;151:478.
54. Fine-Edelstein JS, Neurology. 1994;44:1046.
55. O’Leary DH, Stroke. 1992;23:1752.
56. Sacco RL, Stroke. 1997;28:929.
57. Lisabeth LD, Stroke. 2004;35:1842.
58. Petty GW, Stroke. 1999;30:2513.
59. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;148:
60. Craven TE, Circulation. 1990;82:1230–42.
61. Chimowitz MI, Stroke. 1997;28:941–5.
62. Kallikazaros I, Stroke. 1999;30:1002–7.
63. Alexandrova NA, J Vasc Surg. 1996;23:645–9.
64. Fisher M. Arch Neurol Psychiatry. 1951;65:346 –77.
65. Bots ML, Circulation. 1997;96:1432–7.
66. Hodis HN, Ann Intern Med. 1998;128:262–9.
67. O’Leary DH, N Engl J Med. 1999;340:14 –22.
68. Sabeti S, Stroke. 2007;38:2887–94.

69. Rundek T, Neurology. 2008;70:1200–7.
70. Wiebers DO, Stroke. 1990;21:984–8.
71. Norris JW, Stroke. 1991;22:1485–90.
72. Sacco RL, Stroke. 1995;26:14–20.
73. Wityk RJ, Stroke. 1996;27:1974–80.
74. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Stroke. 1991;22:816–7.
75. Young B, Stroke. 1996;27:2216–24.
76. Halliday AW, Eur J Vasc Surg. 1994;8:703–10.
77. Riles TS, Ann Vasc Surg. 1994;8:144–9.
78. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995;273:1421–8.
79. Halliday A, Lancet 2004;363:1491–502.
80. Hobson RW, N Engl J Med. 1993;328:221–7.
81. The CASANOVA Study Group. Stroke. 1991;22:1229.
82. Jaeger HJ, AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:200-7.
83. Jordan WD Jr, Cardiovasc Surg 1999;7:33-8.
84. Theron J, AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:869-77.
85. Khaw KT, JNeur Neurosurg Psychiatry 61:333, 1996.
86. Mac Mahon S, J Hypertens 14 (suppl 6): S39, 1996.
87. Mac Mahon S, Lancet 335:765, 1990.
88. Collins R, Lancet 335:827, 1990.
89. Kannel WB, AM J Hypertens 13:35, 2000.
90. SHEP, JAMA 265:3255, 1991.

91. Stamler J, Epidemiology and control of Hypertension, 1979, 370.
92. Meta-analysis of hypertension treatment trials. Lancet 335: 1990.
93. Mac Mahon S, Lancet 335:765, 1990.
94. Lewingston S, Lancet 360:1903, 2002.
95. Rodgers A, BMJ 313:147, 1996.
96. Collins R, Lancet 335:827, 1990.
97. Amery A, Lancet 1:1349, 1985.
98. SHEP, JAMA 265:3255, 1991.
99. Dahlof B, Lancet 338:1281, 1991.
100. Ferrucci L, Circulation 104:1923, 2001.
101. Gong L, J Hypertens 14:1237, 1996.
102. Staessen JA, Lancet 350:757, 1997.
103. Liu L, J Hypertens 16:1823,1998.
104. Neal B, Lancet 356:1955,2000.
105. Brown MJ, Lancet 356:366, 2000.
106. UKPDS 39, BMJ 317:713, 1998.
107. Dahlof B, Lancet 359:995, 2002.
108. ALLHAT, JAMA 288:2981, 2002.
109. HOPE, NEJM 342:145, 2000.
110. Bosch J, BMJ 324:699, 2002.
111. NCEP, ATP III, NIH publication 2002.
112. Hebert PR, JAMA 278:313, 1997.
113. ILSA, Int J Epidemiol 25:995, 1997.
114. Sacco RL, JAMA 285:2729, 2001.

115. National Cholesterol Education Program, *Circulation* 89,1994.
116. HPS, *Lancet* 360:7, 2002.
117. ASCOTT, *Lancet* 361:1149, 2003.
118. Amarenco P, *N Engl J Med.* 355:549, 2006.
119. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ.* 324:71, 2002.
120. Diener HC, (MATCH), *Lancet* 364:331, 2004.
121. Bhatt DL, *N Engl J Med.* 354:1706, 2006.
122. Sacco RL, *N Engl J Med.* 359:1238, 2008.
123. NASCET Investigators, *Stroke* 22:816, 1991
124. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991;325: 445–53.
125. Rothwell PM, *Stroke.* 2003;34: 514–23.
126. Mayberg MR, *JAMA.* 1991;266:3289 –94.
127. Rothwell PM, *Lancet.* 2003;361:107–16.
128. Hobson RW, *N Engl J Med.* 1993;328:221–7.
129. ACAS Study. *JAMA.* 1995;273:1421– 8.
130. Halliday AW, (ACST). *Eur J Vasc Surg.* 1994;8:703–10.
131. McPhee JT, *J Vasc Surg.* 2007;46:1112– 8.
132. Katzen BT, CASES-PMS study. 2007;70:316 –23.
133. Yadav JS, *N Engl J Med.*2004;351:1493–501.
134. Gray WA, *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:341– 8.
135. Coward LJ, *Stroke.* 2005;36:905–11.
136. Qureshi AI, *Neurosurgery.* 2005;56:1171–9.
137. Meier P, *BMJ.* 2010;340:c467.

138. Yadav JS, *Circulation*. 2005;112:416. Abstract
139. Mas JL, *N Engl J Med*. 2006;355:1660–71.
140. Qureshi AI, *Stroke*. 2007;38:1993–6.
141. Hobson RW. *CREST Semin Vasc Surg*. 2000;13:139–43.
142. Hobson RW, *J Vasc Surg*. 2004;40:1106–11.
143. Roubin GS, *Stroke*. 2006;37:620. Abstract.
144. Ridker PM, *Circulation*; 100: 230–235, 1999.
145. Musial J, *Int J Cardiol*; 77:247–253, 2001.
146. Crisby M, *Circulation* 2001, 103, 926-33
147. Amin-Hanjani S, *Stroke* 2001, 32, 980-6.
148. Laufs U, *Brain Research* 2002, 28,23-30
149. Rosenson RS, *Atherosclerosis* 2004, 173, 1-12.
150. Underhill HR, *Am Heart J* 2008;155:584 e1-8.
151. Wiviott SD, *Am J Cardiol* 2009;104:29-35.
152. Nissen SE, the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
153. Rothwell PM, *Lancet* 2004;363:915-24
154. AHA Guidelines, Thomas G. Brott, *J.A.C.C.* 2011;57;e16-e94.
155. Garg N, *J Endovasc Ther* 2009;16:412-427.
156. Zahn R, *Eur Heart J* 2004;25:1550-1558.
157. Cremonesi A, *Stroke* 2003;34:1936-1941.
158. Jansen O, *Stroke* 2009;40:841-846.
159. Bonati LH, *Lancet Neurol* 2010;9:353-362.
160. Barbato JE, *J Vasc Surg* 2008;47:760-765.
161. Macdonald S, *Cerebrovasc Dis* 2010;29:282-289.

162. Kastrup A, *Stroke* 2006;**37**:2312-2316.
163. Makita S, *Stroke* 2005; 36: 2138-42.