



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Risk Stratification for stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis"

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Σ. ΜΠΕΡΜΠΕΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων προς απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Dr Andrew Nicolaides**, Emeritus Professor of Vascular Surgery, Imperial College of Science, Technology and Medicine, London, UK- (*Επιβλέπων*)
2. **Δρ. Αθανάσιος Γιαννούκας** , Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Μιλτιάδης Ματσάγκας**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα, ομότιμο καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, κύριο Α.Νικολαΐδη για την αμέριστη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες επίσης στον συνάδελφο Στυλιανό Καλλίβουλο, ειδικευόμενο Νευρολογικής Κλινικής, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ για την ακούραστη συμπαράσταση και βοήθεια σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Κωνσταντίνος Μπέρμπεης

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

AEE:	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΕΠ:	Ευαίσθητη ή ευάλωτη πλάκα
ΜΣΤ:	Μέγιστη συστολική ταχύτητα
ΙΑΕΕ:	Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό
ΤΣΤ:	Τελοδιαστολική ταχύτητα
ACAS:	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACS:	Asymptomatic Carotid Stenosis
ACSRS:	Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke
ACST:	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
CAS:	Carotid Artery Stenting
CDI:	Colour Doppler Imaging
CEA:	Carotid Endarterectomy
CEMRA:	Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography
CEUS:	Contrast-Enhanced Ultrasonography
CTA:	Computed Tomography Angiography
CVR:	Cerebrovascular reserve
DSA:	Digital Subtraction Angiography
DUS:	Duplex Ultrasonography
ECST:	European Carotid Surgery Trial
GSM:	Gray-Scale Median
JBA:	Juxtaluminal Black Areas- υποηχοϊκές περιοχές
NASCET:	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
PSV	Peak systolic velocity
RI:	Resistans Index
TCD :	Transcranial Doppler
TIA:	Transient Ischemic Attack

Πίνακας Περιεχομένων

Συνομεύσεις	i
Πίνακας περιεχομένων	ii
Περίληψη	iii
Abstract	iv
Κεφάλαιο 1 Γενικό μέρος	
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Ανατομικά στοιχεία	2
1.3 Καρωτιδική νόσος	3
1.4 Παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης	5
1.5 Διαγνωστικές και απεικονιστικές μέθοδοι	8
Κεφάλαιο 2 Ειδικό μέρος: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
2.1 Εισαγωγή	14
2.2 Σκοπός	14
2.3 Υλικό-Μεθοδολογία	15
2.4 Αποτελέσματα	15
2.5 Συζήτηση	21
2.6 Συμπεράσματα	23
Βιβλιογραφία	24

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για την ανίχνευση, επεξεργασία, συγκριτική και συνολική παρουσίαση των μέχρι σήμερα διενεργηθεισών ερευνών που σχετίζονται με την διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο.

Μεθοδολογία: Χρησιμοποιήθηκε ένα a priori δομημένο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές οι οποίοι εργάστηκαν παράλληλα. Η επίλυση των διαφορών έγινε μετά από συζήτηση τόσο μεταξύ των ανωτέρω ερευνητών όσο και με τον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής εργασίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με την χρήση λέξεων-κλειδιών (keywords) σε 3 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, στις MEDLINE, Cochrane library και Scopus. Η τελευταία αναζήτηση έγινε στις 06 Ιουνίου του 2016.

Αποτελέσματα: Ακολουθώντας την παραπάνω μεθοδολογία καταλήξαμε σε μια σειρά από μελέτες τις οποίες επεξεργαστήκαμε και των οποίων τα αποτελέσματα παρουσιάσαμε με ποιοτικό τρόπο. Σύμφωνα με αυτές καταδεικνύεται ότι: 1) η εύρεση μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler, 2) η εξεύρεση σιωπηλών εμφράκτων σε CT/MRI, 3) ο εντοπισμός ασθενών με μειωμένες εφεδρείες του αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου, 4) η παρουσία $JBA \geq 8 \text{ mm}^2$, 5) η αύξηση του βαθμού της στένωσης και 6) η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση έσω καρωτίδας.

Συμπεράσματα: Η εξεύρεση των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο που παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ είναι πλέον το ζητούμενο. Σε παρουσία κάποιου από τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που αναλύονται στην μελέτη μας, αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ και ανακύπτει η αναγκαιότητα περαιτέρω διερεύνησης ενδείξεων για χειρουργική αντιμετώπιση. Η δημιουργία ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου που θα περιλαμβάνει κάποιους από τους ανωτέρω παράγοντες αξίζει να διερευνηθεί μελλοντικά. Περισσότερες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες σε ασθενείς που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.

Λέξεις-κλειδιά: καρωτιδική στένωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασυμπτωματικός ασθενής, διαστρωμάτωση κινδύνου

Abstract

Scope: The purpose of this study is the systematic review of the literature for the detection, procession, comparative and comprehensive presentation of all so far performed studies related to risk stratification for stroke in patients with asymptomatic carotid disease.

Methods: An a priori research protocol was used. Data collection and processing was done by two independent researchers who worked in parallel. Any disagreement was resolved by discussion both between these researchers and the supervisor of the thesis. The literature search was performed using keywords in three electronic databases: MEDLINE, Cochrane library and Scopus. The last search was on 06 June 2016.

Results: Following the above methodology we conclude in a number of studies which were processed and whose results were presented in a qualitative way. We found that: 1) detection of microemboli on transcranial Doppler, 2) detection of silent infarcts on CT / MRI, 3) patients with reduced cerebral impaired blood flow reserve, 4) presence of JBA ≥ 8 mm², 5) increase of the degree of stenosis and 6) the presence of intraplaque haemorrhage are independent prognostic factors for stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis.

Conclusions: The finding of patients with asymptomatic carotid disease who despite optimal medical therapy remains at high risk of stroke is now on demand. In the presence of one of the independent prognostic factors analyzed in our study, these patients were classified as high risk for stroke and the need for further investigation of indications for prophylactic surgery rises. Creating a multivariate model which may include some of the above factors is worth exploring in the future. Further prospective studies in patients with ACS on optimal medical therapy are necessary.

Keywords: carotid stenosis, stroke, asymptomatic, risk stratification

Γενικό μέρος

1.Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της εξέλιξης των διαγνωστικών μεθόδων (απεικονιστικών και εργαστηριακών) αλλά και λόγω της αλλαγής που οικοδομείται σταδιακά στον τρόπο προσέγγισης της ιατρικής, με έμφαση στην προληπτική ιατρική, βρισκόμαστε όλο και πιο συχνά στη «δύσκολη» θέση να είμαστε αντιμέτωποι με διαγνώσεις παθήσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ένα τέτοιο θέμα πραγματεύεται και η μεταπτυχιακή εργασία με θέμα «Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας». Η περίπτωση εύρεσης ασθενών εντελώς ασυμπτωματικών με κάποιου βαθμού στένωση καρωτίδας, είτε σε κάποιο προεγχειρητικό έλεγχο (πχ πριν την διενέργεια μίας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης), είτε μετά τη διενέργεια κάποιου προληπτικού ελέγχου είναι σήμερα συχνή. Παραμένει όμως μέχρι και σήμερα ασαφές, ποιοί από αυτούς τους ασθενείς θα ωφεληθούν από την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και σε ποιους η χειρουργική αντιμετώπιση θα ήταν η ενδεδειγμένη θεραπεία. Τα αγγειακά εγκεφαλικά(ΑΕΕ) παραμένουν η τρίτη αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ περίπου 795.000 ασθενείς έχουν προσβληθεί από ένα νέο (610.000) ή υποτροπιάζον (185.000) ΑΕΕ. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών είναι ισχαιμικού τύπου (83%), 10% αιμορραγικά και 7% υπαραχνοειδείς αιμορραγίες.¹ Το πιο συχνό αίτιο ισχαιμικού ΑΕΕ (61%) είναι η απόφραξη των εγκεφαλικών αγγείων σε έδαφος αγγειακής αθηρωμάτωσης ή θρόμβωσης. Το επόμενο αίτιο είναι η εμβολή αθηρωματικού υλικού προερχόμενο από τη σύστοιχη καρωτίδα αρτηρία. Γενικά η καρωτιδική νόσος ευθύνεται για το 20% περίπου από το σύνολο των ΑΕΕ.² Σε ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική νόσο και στένωση 50-70%, η ενδαρτηρεκτομή μειώνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ κατά 75% και είναι γενικά αποδεκτή ως επέμβαση που προσφέρει το βέλτιστο συνδυασμό κόστους και ουσιαστικού από αυτή αποτελέσματος. Ωστόσο, η κατάσταση είναι λιγότερο σαφής σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο. Οι οδηγίες προτείνουν την ενδαρτηρεκτομή σε ασθενείς με 60% έως 99% ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο εμφανίζοντας παράλληλα περιεγχειρητικό κίνδυνο ΑΕΕ/ θανάτου <3%.³ Διάφορες νεότερες μελέτες αναφέρουν στα αποτελέσματα τους για τους ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή ετήσιο ποσοστό ΑΕΕ ≈1%.⁴ Ο αριθμός λοιπόν των ασθενών που πάσχει από ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο και θα εμφανίσει ΑΕΕ έχει μειωθεί σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή καθιστώντας πολύ σημαντική την εξεύρεση της υποομάδας αυτής που πραγματικά θα ωφεληθεί από την επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου.

2. Ανατομικά στοιχεία

Αιμάτωση εγκεφάλου

Η έσω καρωτίδα ξεκινάει από το διχασμό της κοινής καρωτίδας, στο ύψος του λαρυγγικού επάρματος. Μετά την έκφυσή της η τραχηλική μοίρα της αρτηρίας διευρύνεται και σχηματίζει τον καρωτιδικό κόλπο. Η έσω καρωτίδα συνεχίζει, η λιθοειδής μοίρα της περνάει από τον καρωτιδικό σωλήνα και εισέρχεται στο μέσο κρανιακό βόθρο, όπου, μέσα στο σφραγγώδη κόλπο, σχηματίζει το 'σιφώνιο της καρωτίδας' που έχει σχήμα S (σφραγγώδης μοίρα). Στη συνέχεια, εκτός των άλλων, δίνει την οφθαλμική αρτηρία και την οπίσθια αναστομωτική αρτηρία. Η τελική μοίρα της έσω καρωτίδας, η εγκεφαλική, διαιρείται σε πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Οι έσω καρωτίδες αιματώνουν το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου, τον μετωπιαίο και τον βρεγματικό λοβό, την άνω και κάτω κροταφική έλικα, τα βασικά γάγγλια και τον διάμεσο εγκέφαλο, την υπόφυση, το περιεχόμενο του οφθαλμικού κόγχου και μέρη του προσώπου γύρω από τον κόγχο.

Η βασική αρτηρία (μονοφυής αρτηρία) προέρχεται από τη συνένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών, ανεβαίνει επάνω στο απόκλιμα, μέχρι το πάνω χείλος της γέφυρας, όπου διακλαδίζεται στους δύο τελικούς της κλάδους, τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Οι σπονδυλικές αρτηρίες και η βασική αρτηρία δίνουν κλάδους στο στέλεχος του εγκεφάλου, την παρεγκεφαλίδα, τους ινιακούς λοβούς και στο βασικό τμήμα των κροταφικών λοβών.

Εξάγωνο του Willis

Ο αρτηριακός κύκλος συνδέει μεταξύ τους τα αρτηριακά συστήματα των δύο πλευρών του εγκεφάλου με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα σημαντικό σύστημα ασφαλείας για την αιμάτωση του εγκεφάλου. Ο κύκλος αυτός σχηματίζεται με την παρεμβολή των αναστομωτικών αρτηριών στη βάση του εγκεφάλου και περιλαμβάνει:

α) τις δύο πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (τα αρχικά τμήματα)

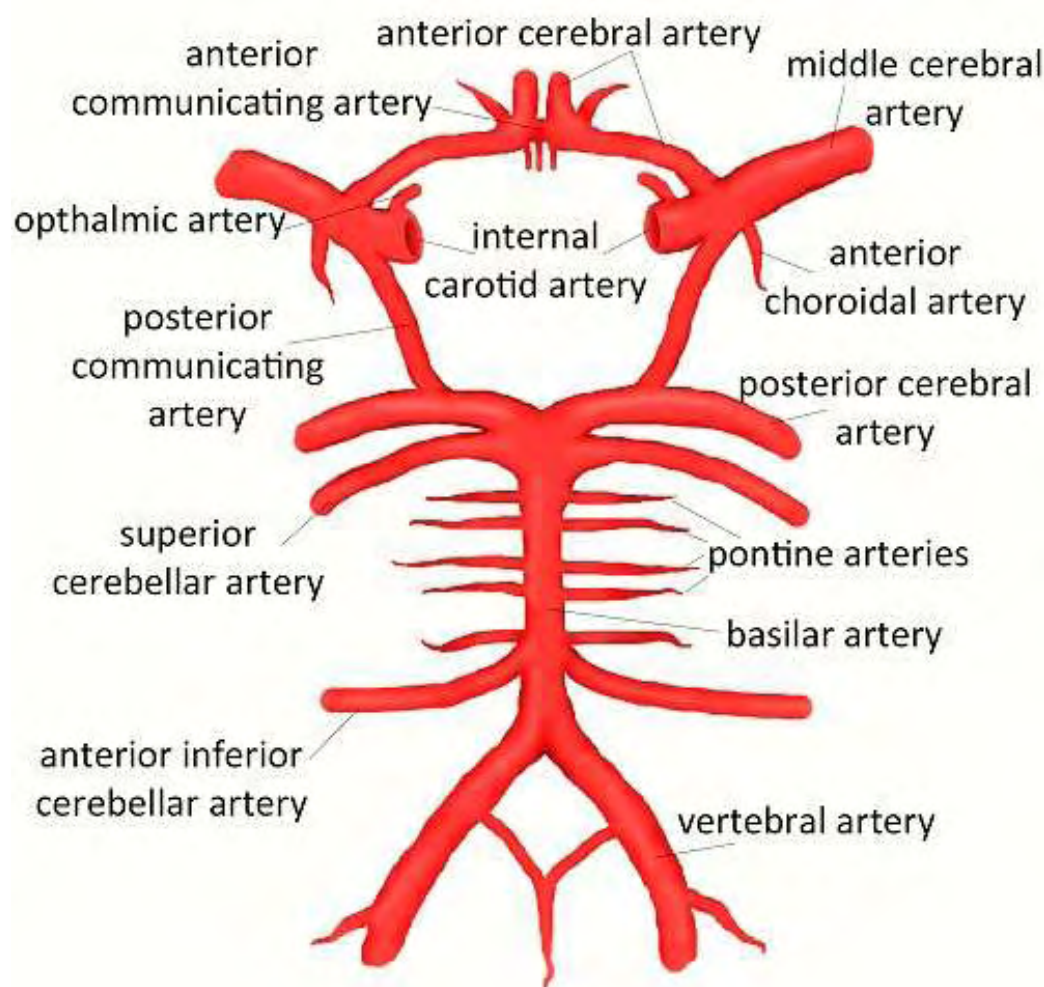
β) τις έσω καρωτίδες ή τις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες (μικρό τμήμα αυτών)

γ) τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (τα αρχικά τμήματα)

Τον κύκλο κλείνουν οι οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες που εκφύεται η κάθε μία από το οπίσθιο τοίχωμα της έσω καρωτίδας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και συνδέεται με την αντίστοιχη οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία και η πρόσθια αναστομωτική αρτηρία (μονοφυής) που συνδέει τις δύο πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.

Παρ' όλο που ο αρτηριακός κύκλος ανατομικά είναι καλά αναπτυγμένος σε όλες τις ηλικίες, σε οξεία απόφραξη της έσω καρωτίδας η επάρκεια αιμάτωσης της

προσβεβλημένης περιοχής είναι αρκετά μεγαλύτερη στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες.



Εικόνα 1. Εξάγωνο του Willis

3.Καρωτιδική νόσος

Η αποφρακτική αρτηριακή νόσος που εντοπίζεται στον καρωτιδικό διχασμό ή στην αρχική μοίρα της έσω καρωτίδας και χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί στένωση του φυσιολογικού αγγειακού αυλού, με δυνητικό κίνδυνο την πρόκληση ισχαιμικού ΑΕΕ παροδικού ή μόνιμου ονομάζεται καρωτιδική νόσος.

Αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση είναι μια συστηματική νόσος που δεν περιορίζεται σε εντοπισμένα σημεία του κυκλοφορικού συστήματος αλλά επηρεάζει αρτηρίες στο σύνολο του

ανθρωπίνου σώματος. Ασθενείς με συμπτωματική αθηρωμάτωση σε ένα όργανο, π.χ. στην καρδιά (ισχαιμική καρδιακή νόσος) δεν διατρέχουν μόνο τον κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά και σε αυξημένο κίνδυνο εκδηλώσεων από τον εγκέφαλο όπως TIA (Transient Ischemic Attack) και IAEE (Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό) ή περιφερικής αγγειοπάθειας κτλ. Ασθενείς που προηγουμένως υπέστησαν TIA ή IAEE, διατρέχουν διπλάσιο ή τριπλάσιο κίνδυνο για OEM σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρομοίως, ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο για TIA ή IAEE ενώ ασθενείς με περιφερειακή αρτηριοπάθεια έχουν τρεις ή τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.⁶

Η αθηρωμάτωση στις ICA ξεκινάει σαν διόγκωση των αγγειακών τοιχωμάτων. Όταν η διάταση του έσω-μέσου χιτώνα ξεπερνάει το 1mm χρησιμοποιείται ο όρος της αθηρωματικής πλάκας. Μείωση του αυλού του αγγείου εκφράζεται συνήθως ως μείωση της διαμέτρου τους. Για την μέτρηση του βαθμού της στένωσης της ICA, έχουν προταθεί διαφορές κατατάξεις και κριτηρια με επικρατούσες στην καθ'ημέραν πράξη αυτές που έχουν προκύψει από τις NASCET και ECST.^{7,8,9}

Συμπτωματική καρωτιδική νόσος.

Οι περισσότερες από τις πληροφορίες που έχουμε σήμερα για την συμπτωματική καρωτιδική νόσο προέρχονται από τις μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας NASCET και ECST. Στη NASCET, το ετήσιο ποσοστό TIA και IAEE σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή ήταν 13% για υψηλού βαθμού στένωση (> 70% στένωση) και περίπου 7% για μετρίου βαθμού στένωση. Η απόφραξη της καρωτίδας έδειξε να σχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα για AEE. Η ενδαρτηρεκτομή δεν έδειξε να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε χαμηλού βαθμού στένωση. Αντίστοιχα στην ECST, το ετήσιο ποσοστό για AEE φτάνει το 7% για στένωση >90%, (επίσης σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή) στα 3 χρόνια της παρακολούθησης και περίπου 1,5% για στένωση 70-89%.^{10,11} Και οι δυο έρευνες που προαναφέραμε χρησιμοποίησαν ασθενείς που είχαν ένα μείζον AEE ή TIA τους τελευταίους 4-6 μήνες από την ημερομηνία έναρξης της στρατολόγησής τους. Πολλά από αυτά τα επεισόδια δεν επιβεβαιώθηκαν με τις νέες απεικονιστικές τεχνικές (CT, MRI) και η συσχέτιση με την στένωση καρωτίδας έγινε μόνο βασισμένη στο ιστορικό που ελήφθη προφορικά από τον ασθενή. Άλλα πιθανά αίτια για AEE, όπως π.χ. καρδιοεμβολικά έμφρακτα λόγω κολπικής μαρμαρυγής, δεν ελήφθησαν υπόψη. Τα αποτελέσματα από αμφότερες τις έρευνες παρουσίαζαν πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα της χειρουργικής αντιμετώπισης σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή (που την εποχή που μελετήθηκαν ήταν κυρίως το σαλικυλικό οξύ). Οι δύο αυτές μελέτες σε συνδυασμό και με άλλες τυχαιοποιημένες οδήγησαν στις υπάρχουσες οδηγίες για χειρουργική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου.

Ασυμπτωματική καρωτιδική νόσος

Σε διάφορες μελέτες καταδείχθηκε ότι η ασυμπτωματική καρωτιδική νόσος εμφανίζει σχετικά χαμηλά ποσοστά ΑΕΕ (1-2%) και πολύ χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας οφειλόμενα σε ΑΕΕ (<0,05%).^{11,12,13} Παρά ταύτα έχει αποδειχθεί ότι η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματική, προδιαθέτει σε ΤΙΑ και ΙΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη ACSRS βρήκε γραμμική σχέση ανάμεσα στο βαθμό στένωσης (υπολογισμένο με τη μέθοδο ECST) και την πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων σε 1115 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα πλέον των 2 ετών. Στις έρευνες ACAS και ACST σε ασθενείς με στένωση καρωτίδας μεταξύ 60% και 99% καταδείχθηκε μόνο ένα μικρό πλεονέκτημα της χειρουργικής αντιμετώπισης. Η πρόβλεψη του κινδύνου για ΑΕΕ σχετιζόμενη με το βαθμό της στένωσης δεν κατέστη δυνατή στις προηγούμενες 2 μελέτες λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων. Εκτός του βαθμού της στένωσης της καρωτίδας, σαν απόλυτος αριθμός, μεγάλη σημασία φαίνεται να παίζουν και τα χαρακτηριστικά της εξεταζόμενης πλάκας.^{16,17}

Αρκετές είναι οι μέθοδοι που έχουν προταθεί για την εύρεση των υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδων. Επιμέρους χαρακτηριστικά, όπως η εύρεση μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler, η εντόπιση των ασταθών καρωτιδικών πλακών, η αιμορραγία εντός της καρωτιδικής πλάκας καθώς και άλλες πολυάριθμες παράμετροι κατέστησαν αντικείμενο διερεύνησης από πολλές έρευνες. Η προβλεπτική αξία των προαναφερθέντων και άλλων χαρακτηριστικών, καθώς και η εξεύρεση ενός αλγορίθμου που να συνδυάζει τους σημαντικότερους εξ αυτών για την ανεύρεση ασθενών υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ αποτέλεσε θέμα προς διερεύνηση.

4. Παθογένεια της αθηροσκλήρωσης.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία πολυεστιακή, υποβόσκουσα, χρόνια, ανοσοφλεγμονώδης νόσος των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών, στην εξέλιξη της σημαντικό ρόλο παίζουν τα λιπίδια. Ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια, κύτταρα του έσω χιτώνα των λείων μυϊκών ινών, είναι οι βασικοί πρωταγωνιστές στην εξέλιξη της νόσου. Η αθηρωμάτωση από μόνη της είναι σπάνια θανατηφόρα, η θρόμβωση όμως σε μία ραγείσα πλάκα, είναι αυτή που προκαλεί τα κλινικά συμβάματα, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ. Οι πλάκες που ρήγνυνται χαρακτηρίζονται από μεγάλο, πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα, λεπτό ινώδες περίβλημα που περιλαμβάνουν κύτταρα λείων μυϊκών ινών και πολλά μακροφάγα. Παρουσιάζουν επίσης αγγειογένεση, φλεγμονή του χιτώνα και αναδιαμόρφωση.

Όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό αίματος είναι μία αιτία ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Άλλοι παράγοντες όπως υπέρταση, κάπνισμα,

σακχαρώδης διαβήτη και ίσως παρουσία φλεγμονωδών δεικτών(CRP, κυτοκίνες), επιταχύνουν τη νόσο. Από την άλλη προστατευτικοί παράγοντες έναντι αθηροσκλήρυνσης θεωρούνται το αλκοόλ, η άσκηση, η HDL, η απολιποπρωτεΐνη A-1.

Αθηροσκληρυντικές βλάβες αρχίζουν να δημιουργούνται σε ανέπαφο μεν, αλλά δυσλειτουργούν ενδοθήλιο. Εν συνεχεία τα ενδοθηλιακά κύτταρα εξαφανίζονται, εμφανίζονται “γυμνές περιοχές” με ή χωρίς αιμοπετάλια να προσκολλώνται στον εκτεθειμένο υποενδοθηλιακό ιστό. Ανάλογα με το μέγεθος και τη συγκέντρωση, τα προϊόντα και λιποπρωτεϊνικά μόρια εξαγγειώνονται μέσα από το ελαττωματικό ενδοθήλιο στον υπενδοθηλιακό χώρο, όπου δυναμικά αθηρωματικές λιποπρωτεΐνες μεταβάλλονται και γίνονται κυτταροτοξικές, προφλεγμονώδεις, προαθηρωματικές. Οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί. Ωστόσο, το ενδοθήλιο ενεργοποιείται από αθηρογόνο και προφλεγμονώδες ερέθισμα και μονοκύτταρα και T-κύτταρα επιστρατεύονται.

Πρώιμη κυτταρική απάντηση στην αθηρωμάτωση είναι και η “τοπική” επιστράτευση κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων. B-λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα είναι σπάνια σε πλάκες, ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα ίσως βρεθούν στην πλάκα και το χιτώνα. Ουδετερόφιλα σπάνια εμφανίζονται σε μη επιπλεγμένη αθηροσκλήρυνση, όμως περιγράφονται σε θρομβωμένα στεφανιαία αγγεία, ίσως ως απάντηση στη ρήξη πλάκας. Στο χιτώνα τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Η εξέλιξη των “φορτωμένων” με λιπίδια μακροφάγων είναι βασική για βλάβες πρώιμες και καθυστερημένες. Με συνεχή τροφοδότηση με λιπίδια τα μακροφάγα τρέφονται μέχρι να πεθάνουν. Ο θάνατός τους με την απόπτωση και νέκρωση, συμβάλλει στο σχηματισμό μαλακού και ασταθούς πυρήνα με λιπίδια μέσα στην πλάκα. Αν και τα λεμφοκύτταρα δεν είναι απαραίτητα στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης, το ανοσοποιητικό σύστημα μεταβάλλει την εξέλιξη της νόσου μέσω διαφόρων αντιγόνων.

Με την εξέλιξη της νόσου, η ανοσοφλεγμονώδης απάντηση ενισχύεται από ανοβλαστική δραστηριότητα που γίνεται από κύτταρα λείων μυικών ινών. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για επιδιόρθωση και επούλωση έπειτα από αρτηριακή βλάβη. Εάν το αθηρογόνο ερέθισμα εμμένει, όπως συνήθως γίνεται, η επιδιορθωτική απάντηση ίσως γίνει τόσο ισχυρή, ώστε ο αυλός χάνεται, η αιματική ροή μειώνεται και επέρχεται ισχαιμία. Ωστόσο τα κύτταρα των λείων μυικών ινών προσδίδουν σταθερότητα στις πλάκες και τις προστατεύουν από ρήξη και θρόμβωση.

Σημαντικό στοιχείο της αθηρωμάτωσης είναι ο πλούσιος σε λιπίδια πυρήνας, ο οποίος στερείται αγγείων, είναι μαλακός, δεν περιέχει κολλαγόνο και το μέγεθός του είναι κρίσιμο για τη σταθερότητα της πλάκας.

Η νεοαγγείωση είναι συχνή σε προχωρημένη αθηροσκλήρυνση. Είναι ίσως δείκτης εξελικτικής νόσου, και ίσως χαρακτηρίζει πλάκες αυξημένου ρίσκου. Η αγγειογένεση και η φλεγμονή συχνά συνυπάρχουν. ανεξάρτητα από την σταθερότητα της πλάκας

εξαγγειούμενα ερυθροκύτταρα είναι συχνά σε νεοαγγειούμενες περιοχές, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι αυτές οι μικροαιμορραγίες ίσως ενισχύουν τη ρήξη της πλάκας ή και τη θρόμβωση του αυλού.

Επίσης κατά την ανάπτυξη της πλάκας συμβαίνει αναδιαμόρφωση της αρτηρίας. Σε πλάκες των στεφανιαίων αγγείων που είναι “έτοιμες” για ρήξη (είναι συνήθως μεγάλες) συμβαίνει εκτεταμένη αναδιαμόρφωση και διατηρείται το μέγεθος του αυλού. Αντίθετα, οι πλάκες που οδηγούν σε σταθερή στηθάγχη είναι πιο μικρές, προκαλούν πιο σοβαρή στένωση του αυλού και παρατηρείται περιορισμένη αναδιαμόρφωση.

Να σημειωθεί ωστόσο ότι τα μακροφάγα από το μυελό των οστών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, ως αθηροπροστατευτικά στοιχεία., καθώς η κινητοποίηση αυτών των στοιχείων μπορεί να σταθεροποιήσει την αθηροσκλήρυνση έναντι της θρόμβωσης και των καταστροφικών της συνεπειών.¹⁸

Μη αθηρωματική καρωτιδική νόσος

Το 90% των επεισοδίων εγκεφαλικής νόσου οφείλονται σε αθηρωματικές βλάβες των καρωτίδων. Φυσικά, υπάρχουν και άλλες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν ΑΕΕ ή ΤΙΑ μέσω αιμοδυναμικών διαταραχών ή εμβολής, όπως είναι η αρτηρίτιδα Takayasu, τα ανευρύσματα των καρωτίδων, η ινομυϊκή δυσπλασία, η αρτηρίτιδα από ακτινοβολία, η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η ελίκωση της καρωτίδας (carotid kinking or coiling), ο αυτόματος ή τραυματικός διαχωρισμός, χωρίς να σχετίζονται με αθηρωμάτωση.

Ένα πρώτο εύρημα που μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο καρωτίδων, είναι η ανεύρεση φουσίματος στις καρωτίδες κατά την κλινική εξέταση. Στη συνέχεια θα πρέπει να γίνει ο απαραίτητος απεικονιστικός έλεγχος για περαιτέρω διερεύνηση. Βέβαια, υπάρχει πάντα η πιθανότητα ανεύρεσης αθηρωμάτωσης καρωτίδων σε τυχαίο έλεγχο, που γίνεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.

ΤΙΑ και ΑΕΕ

Υπάρχουν 3 όροι που πρέπει να αναφερθούν εν συντομία, παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΤΙΑ), αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό έλλειμμα (Reversible Ischemic Neurologic Deficit-RIND) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ΑΕΕ (stable stroke), καθώς σχετίζονται με την αθηρωματική νόσο και εμφανίζουν ποικίλη νευρολογική σημειολογία με ορισμένες διαφορές μεταξύ τους.

Ως παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΤΙΑ) ορίζεται το νευρολογικό συμβάν που αρχίζει αιφνιδίως διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες, και υποχωρεί αφήνοντας τον ασθενή στην πρότερη νευρολογική κατάσταση. Συνήθως τα ΤΙΑ διαρκούν μερικά λεπτά, ενώ σπανιότερα διαρκούν ώρες και μετά λύονται πλήρως. Τα συμπτώματα των ΤΙΑ μπορεί να είναι τόσο εστιακά όσο και γενικευμένα. Τα πιο συνηθισμένα είναι: διαταραχές του λόγου όπως η δυσarthρία, η δυσφασία και η αφασία, παροδική

μονοφθάλμια τύφλωση ή τα ελλείμματα-σκοτώματα στα οπτικά πεδία στην περίπτωση εμβολικών TIA. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι αισθητικές ή κινητικές διαταραχές στο αντίθετο ήμισυ του σώματος, κεφαλαλγία, σύγχυση.

Όσον αφορά στο αναστρέψιμο ισχαιμικό νευρολογικό έλλειμμα (Reversible Ischemic Neurologic Deficit-RIND), πρόκειται για εμφάνιση εστιακής νευρολογικής σημειολογίας που διαρκεί πάνω από 24 ώρες αλλά υποχωρεί πλήρως εντός μίας εβδομάδας. Να σημειωθεί εδώ βέβαια, ότι στις 2 παραπάνω περιπτώσεις (TIA και RIND), δεν ανευρίσκονται πάντα απεικονιστικά ευρήματα από τον εγκέφαλο.

Η συμπτωματολογία των TIA και AEE μπορεί να είναι τόσο εστιακή όσο και γενικευμένη.

Τέλος ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο AEE ορίζουμε επεισόδια με νευρολογική σημειολογία που σχετίζεται είτε με ισχαιμία του εγκεφάλου από ελαττωμένη αιμάτωση ή από αθηρο-εμβολή, είτε με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Βέβαια, η καρωτιδική νόσος σχετίζεται μόνο με τις ισχαιμικές μορφές (IAEE). Η συμπτωματολογία, όπως και στα TIA, μπορεί να είναι εστιακή ή γενικευμένη. Η κλινική εικόνα του ασθενούς μπορεί να εκυμαίνεται από την πάρεση έως το κόμα και μετά τις πρώτες 24 ώρες σταθεροποιείται. Η αποκατάσταση σε βάθος χρόνου ποικίλλει από την πλήρη αποκατάσταση έως το μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα.

Συμπτώματα γενικευμένης εγκεφαλικής ισχαιμίας μπορεί να εμφανιστούν όταν η αθηρωματική νόσος προσβάλλει την πλειονότητα των εξωκράνιων αγγείων. Τέτοια συμπτώματα είναι η έκπτωση επιπέδου συνείδησης, η ορθοστατικής συγκοπής ή προσυγκοπής, η αμφοτερόπλευρη απώλεια όρασης, η ζάλη και ο ίλιγγος. Εδώ πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι συμπτώματα όπως συγκοπικό επεισόδιο, οι σπασμοί, η ζάλη και ο ίλιγγος χωρίς άλλη συμπτωματολογία, η ακράτεια εντέρου ή ουροδόχου κύστης η αμνησία και η σύγχυση δεν σχετίζονται με καρωτιδική νόσο, όπως συχνά θεωρείται.¹⁷

5. Διαγνωστικές και απεικονιστικές μέθοδοι

Duplex Υπερηχογραφία (DUS)

Στην καρωτιδική νόσο η DUS αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο πρώτης γραμμής για τον εντοπισμό στένωσης 70% με 99% της έσω καρωτίδας και ενδείκνυται για την αξιολόγηση ασθενών με εκδήλωση AEE ή TIA για τον εντοπισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων και τον υπολογισμό του βαθμού στένωσης. Ορισμένα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι το χαμηλό κόστος και ο μεγαλύτερος αριθμός AEE που θα προληφθούν λόγω της γρήγορης διάγνωσης και κατά συνέπεια του έγκαιρου χειρουργείου ή της έναρξης της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Η DUS όμως ήταν λιγότερο αποτελεσματική στο να εντοπίσει τη στένωση 50% με 69%. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν έχει καμία αντένδειξη, δε χρησιμοποιεί ακτινοβολία και το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι άμεσα διαθέσιμο.

Ωστόσο, χρειάζεται αρκετή εκπαίδευση και εμπειρία ώστε να είναι ο εξεταστής σε θέση να την φέρει εις πέρας επιτυχώς. Επίσης είναι εξέταση εξαρτώμενη από τον χειριστή, δηλαδή κάθε εξεταστής μπορεί να χρησιμοποιεί διαφορετικά αιμοδυναμικά κριτήρια για να προσδιορίσει διαφορετικά ποσοστά στένωσης, γι' αυτό και έχουν εκδοθεί κοινά και παγκόσμια αποδεκτά κριτήρια.

Η χρήση της DUS κατά τον προεγχειρητικό/μετεγχειρητικό έλεγχο

Με βάση όλα τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά της DUS, η εξέταση έχει πλέον σημαντική θέση στον προεγχειρητικό έλεγχο σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή. Η πλειονότητα πλέον των ενδαρτηρεκτομών σε ACS διενεργείται βασιζόμενο στα αποτελέσματα της DUS. Στους ελάχιστους περιορισμούς της μεθόδου, (όπως π.χ. σε ελίκωση της έσω καρωτίδας περιφερικότερα) άλλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως η MRA και η MDCTA αποτελούν εναλλακτική.

Κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση, πρώτα για την κατάδειξη του επιτυχούς αποτελέσματος όσο και για την περιοδική παρακολούθηση του ασθενούς η DUS έχει κυρίαρχο ρόλο.

Υπολογισμός της στένωσης με DUS

Η παρουσία στένωσης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ταχύτητας ροής του αίματος στην περιοχή. Ο όγκος ροής κατά μήκος της αρτηρίας διατηρείται σταθερός και είναι συνάρτηση της ταχύτητας και διατομής της αρτηρίας. Η στένωση στον αυλό προκαλεί αύξηση της ταχύτητας για να διατηρηθεί σταθερός ο όγκος ροής. Η αύξηση της ταχύτητας έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση της πίεσης στην περιοχή, η οποία επανέρχεται στην πρότερη τιμή της μετά την στένωση. Στην περιοχή μετά την στένωση δημιουργούνται διαταραχές της ροής. Όταν η στένωση είναι μεγάλη, τότε η μείωση της ενέργειας και η τοπική αύξηση της αντίστασης έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση του όγκου ροής και επομένως την μείωση του όγκου ροής και συνεπώς μείωση της ταχύτητας κίνησης του αίματος περιφερικά της στένωσης. Τα φαινόμενα αυτά αποτυπώνονται στις κυματομορφές Doppler. Στο σημείο της στένωσης παρατηρείται αύξηση της συχνότητας, δηλαδή αύξηση της ταχύτητας κίνησης του αίματος, ενώ αμέσως μετά τη στένωση η μέγιστη συχνότητα μειώνεται με την παρουσία αύξησης της διάχυσης του φάσματος. Στην έγχρωμη Doppler απεικόνιση, η στένωση αναδεικνύεται με την παρουσία φαινομένων κορεσμού τα οποία αποτυπώνονται με την εμφάνιση στο σημείο και άλλων χρωμάτων υπό μορφή μωσαϊκού. Η εκτίμηση του βαθμού στένωσης γίνεται με αιμοδυναμικά και μορφολογικά κριτήρια. Στην περίπτωση που η στένωση είναι μικρότερη ή ίση με 50%, τότε δεν υπάρχει αύξηση της ταχύτητας και η εκτίμηση γίνεται μορφολογικά με μέτρηση της εγκάρσιας και της επιμήκου μείωσης της διαμέτρου της αρτηρίας. Σε

στένωση μεγαλύτερη από 50%, τότε η εκτίμηση γίνεται με βάση την κατανομή των ταχυτήτων. Πέραν της απόλυτης τιμής της μέγιστης συστολικής και της τελοδιαστολικής ταχύτητας χρησιμοποιούνται και λόγοι ταχυτήτων. Εκθ

Δείκτης αντίστασης (RI): Ο δείκτης, γνωστός και ως Resistanse Index, χρησιμοποιείται για την ανάλυση των κυματομορφών χωρίς αρνητικό στοιχείο ροής και το πλεονέκτημα του είναι ότι είναι ανεξάρτητος της γωνίας πρόσπτωσης των υπερήχων και για τον υπολογισμό είναι απαραίτητες μόνο δύο μετρήσεις

$$RI = (MST-TST)/MST$$

Στις μελέτες NASCET και ACASM, ο υπολογισμός του βαθμού της στένωσης στην αγγειογραφία πραγματοποιείται με τη σύγκριση της διαμέτρου του υπολειμματικού αυλού στο σημείο της μέγιστης στένωσης και της διαμέτρου της έσω καρωτίδας στο περιφερικό φυσιολογικό τμήμα. Στένωση 50% με τη βορειοαμερικάνικη μέθοδο(N) αντιστοιχεί σε στένωση 70% με την ευρωπαϊκή μέθοδο (E). Όσο πιο μεγάλος ο βαθμός της στένωσης τόσο αυξάνει και ο βαθμός συμφωνίας των μεθόδων.

Πίνακας 1. Υπολογισμός βαθμού στένωσης

Διάμετρος της στένωσης στην αγγειογραφία		Κριτήρια ταχύτητας Duplex				
N %	E %	PSVIC	EDVIC	PSVIC/PSVCC	PSVIC/EDVCC	EDVIC/EDVC C
11	50	<120	<40	<1.5	<7	<2.6
	60				7-10	
47	70	120-150	40-80	1.5-2		
60	77	150-250	80-130	2-3.2		
65	80			3.2-4	10-20	2.6-5.5
70	83		>30	>4		
82	90	>250			20-30	
90	94					>5.5
99	99			Νηματοειδής ροή		

Αξιολόγηση της μορφολογίας της πλάκας με την DUS

Ένας υποκειμενικό χαρακτηρισμός της υφής της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να δοθεί μέσω της DUS. Η κατηγοριοποίηση της υπερηχογραφικής εικόνας της πλάκας μέσω της κλίμακας του γκρίζου μπορεί να συμβάλει στην ταξινόμηση. Η μελέτη Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) έδειξε ότι εάν εφαρμοσθεί ομοιογενοποίηση της εικόνας (image normalization), τότε το 94% των

ΑΕΕ με στένωση 50%-99% συμβαίνουν σε ασθενείς με πλάκες τύπου 1 έως 3 κατά Νικολαΐδη-Γερούλάκου.^{34,35} Το πρόβλημα της υποκειμενικότητας του αξιολογητή έχει αντιμετωπιστεί με την εισαγωγή της Διαμέσου της κλίμακας του Γκρι (Gray-Scale Median GSM). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί εικόνες υπερήχου υψηλής ανάλυσης, στις οποίες με χρήση κατάλληλου λογισμικού υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού της GSM σε μία ορισμένη πλάκα. Έτσι, πλάκες υψηλής ηχογένειας έχουν υψηλό GSM ενώ πλάκες χαμηλής ηχογένειας χαμηλό.¹⁶

Διακρανιακός Υπέρηχος (TCD)

Ο διακρανιακός υπέρηχος εκτιμά τις ταχύτητες της αιματικής ροής, στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, στο σιφόνιο και στο ενδοκρανιακό τμήμα του σπονδυλοβασικού συστήματος. Κατά την εκτίμηση της κυματομορφής σημαντικά είναι, η μέγιστη συστολική ταχύτητα, η συστολική άνοδος, οι δείκτες παλμικότητας. Μέσω του TCD μπορεί να εκτιμηθεί η εγκεφαλική παράπλευρη κυκλοφορία. Αυτό έχει αξία σε παρουσία σοβαρής καρωτιδικής στένωσης. Εκθ Η εγκεφαλική αγγειοκινητική αντίδραση δύναται να εκτιμηθεί με το διακρανιακό υπέρηχο, μέσω της χορήγησης διοξειδίου του άνθρακα, ακεταζολαμίδης, κατακράτησης αναπνοής και αργινίνης. Η ελαττωμένη εγκεφαλική αγγειοκινητική αντίδραση δύναται να προβλέψει ένα ΑΕΕ.

Έμβολα έχουν ανιχνευθεί στη μέση εγκεφαλική αρτηρία στο TCD. Είναι μικρής διάρκειας ακουστικά σήματα, μικρότερη του 0,1 δευτερολέπτου και μονόπλευρης εμφάνισης στο σήμα του Doppler. Η παρουσία τους συνδέεται με πρόσφατο ΑΕΕ, καρωτιδική πλάκα, καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή τοποθέτηση stent.¹⁶

Αξονική αγγειογραφία

Η αξονική τομογραφία έχει πλέον καθιερωθεί ως η πιο κατάλληλη μέθοδος για τον υπολογισμό του βαθμού στένωσης των καρωτίδων. Αυτό οφείλεται σε ορισμένα πλεονεκτήματα που προσφέρει. Αρχικά, πρόκειται για μία ιδιαίτερα γρήγορη μέθοδο αφού μπορεί μέσα σε δευτερόλεπτα να απεικονίσει όλο το αγγειακό δένδρο από το αορτικό τόξο έως και τον κύκλο του Willis. Επιπλέον, τα μηχανήματα αυτά έχουν τη δυνατότητα να κάνουν εξαιρετικές 2D και 3D ανασυνθέσεις. Μέσω αυτών των ανασυνθέσεων δίνεται η δυνατότητα υπολογισμού του ποσοστού στένωσης τόσο κατά NASCET όσο και κατά ECST. Η MDCTA έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι παράλληλα με την καταγραφή των αγγείων, καταγράφονται και οι περιβάλλοντες ιστοί (μαλακά μόρια, οστά) και απεικονίζονται οι αγγειακές επασβεστώσεις. Τέλος, είναι φθηνότερη μέθοδος από τη CEMRA.

Περιορισμοί της μεθόδου

Σε αντίθεση με τον υπέρηχο, ο αξονικός τομογράφος έχει κάποιες αντενδείξεις. Το γνωστό ιστορικό αλλεργίας όπως το βρογχικό άσθμα ή οι τροφικές αλλεργίες, καθιστούν απαραίτητη τη χορήγηση απευαισθητοποίησης με στεροειδή φάρμακα. Επίσης, η χρήση της μεθόδου πρέπει να γίνεται προσεκτικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι πρέπει να ενυδατώνονται αρκετά καλά πριν και μετά την εξέταση. Ένα ακόμα μειονέκτημα της μεθόδου είναι η χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας .

Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA)

Η DSA θεωρείται η μέθοδος αναφοράς στην περιγραφή της ανατομίας των αγγείων και τον υπολογισμό του βαθμού της στένωσης. Ωστόσο, ένα μειονέκτημα της είναι ότι 1% με 2% των ασθενών που υποβάλλονται στην εξέταση εμφανίζουν νευρολογικό έλλειμμα, ενώ υπάρχει και μικρός κίνδυνος θανάτου των ασθενών (<1%). Σήμερα η μέθοδος αυτή έχει σχεδόν αντικατασταθεί από την CEMRA ή την MDCTA. Και οι δύο αυτές όμως μέθοδοι μπορεί να δώσουν λανθασμένες πληροφορίες σε σοβαρή περιφερική νόσο της έσω καρωτίδας ή ανώμαλη ή ελικοειδή πορεία αυτής. Σε τέτοιες καταστάσεις, η αργή πορεία του σκιαγραφικού εντός του αγγείου μπορεί εσφαλμένα να δημιουργήσει την εντύπωση σοβαρής νόσου. Κατά συνέπεια, σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να διενεργείται DSA ώστε να αξιολογείται η πραγματική έκταση της νόσου..

Περιορισμοί της μεθόδου

Όπως και η CT, η DSA δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης παρά μόνο με κατάλληλη προετοιμασία. Ο κίνδυνος για τοπικές επιπλοκές στο σημείο της πρόσβασης (αιμορραγία, διαχωρισμός, θρομβοεμβολή) και ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας από το σκιαγραφικό, αποτελούν σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής. Η παρουσία επίσης στένωσης στην αορτή σε επίπεδο κατώτερο των νεφρικών αρτηριών μπορεί να εμποδίσει τη δίοδο του καθετήρα Seldinger, οπότε και η δίοδος γίνεται μέσω των βραχιονίων αρτηριών. Τέλος, η μέθοδος αυτή απεικονίζει μόνο τον αυλό του αγγείου και όχι τους γύρω ιστούς, γι αυτό και η MRI και η MDCTA προτιμώνται ,καθώς στον ίδιο χρόνο απεικονίζουν και τα μαλακά μόρια και τις οστικές δομές .

Μαγνητική τομογραφία/ Αγγειογραφία

Με την εισαγωγή της CEMRA, η μαγνητική τομογραφία άρχισε να χρησιμοποιείται για τη διαγνωστική προσέγγιση των καρωτίδων. Κύριο πλεονέκτημά της η μη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας και η μη απεικόνιση οστικών δομών. Από την άλλη, μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μη επαρκής απεικόνιση των αγγειακών επασβεστώσεων.

Η CEMRA εκτελείται με τη χρήση του παραμαγνητικού παράγοντα Γαδολινίου με ταχύτητα και μεγάλη ευκρίνεια.. Η CEMRA είναι πλέον η καλύτερη μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση του βαθμού στένωσης. Επίσης, μπορεί να αξιολογήσει και το ΚΝΣ με τη μέθοδο της λειτουργικής MRI (functional MRI ή fMRI), σε περισσότερο βέβαια χρόνο. Μειονέκτημα όμως της CEMRA είναι ότι μπορεί να περιλάβει στην τελική εικόνα και φλεβικά στελέχη, καθιστώντας την αξιολόγηση των αρτηριών πιο δύσκολη.

Πέρα από την εκτίμηση του βαθμού στένωσης, η MRI βοηθάει στην αξιολόγηση της υφής της πλάκας. Έχει βρεθεί ότι η MRI είναι πιθανόν η καλύτερη μέθοδος για να ανιχνευτεί ο ινώδης χιτώνας της πλάκας, ο λιπιδικός πυρήνας αυτής ή η ενδοπλακική αιμορραγία. Το μειονέκτημα βέβαια αυτών των μεθόδων είναι ότι απαιτούν επιπλέον χρόνο εξέτασης καθώς δεν είναι δυνατόν να διενεργηθούν ενώ μελετούνται τα αγγεία ή το εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Αδυναμία διενέργειας παρατηρείται όταν υπάρχουν μεταλλικές προθέσεις και βηματοδότες καθώς σε παχύσαρκα άτομα. Δυσκολία προκαλεί και η κλειστοφοβία, αφού ο χώρος είναι πού περιορισμένος. Επιπλέον προσοχή χρειάζεται και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω του κινδύνου για νεφρογενή συστηματική ίνωση μετά από έκθεση στο γαδολίνιο.^{16,17}

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Εισαγωγή

Μελέτες των προηγούμενων δεκαετιών έδειξαν ότι ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν μεταξύ 0,1% και 1,6% το χρόνο, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας αρτηρίας από 75% έως 80% (σύμφωνα με τη μέθοδο NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) και 2.0% έως 3,3% το χρόνο για μεγαλύτερου βαθμού στενώσεις.¹⁹⁻²⁸ Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες, την Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) και την Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) φάνηκε ότι σε ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας μεγαλύτερη από 60-70% (σύμφωνα με τη μέθοδο NASCET) η χειρουργική αντιμετώπιση με ενδαρτηρεκτομή μείωσε τον κίνδυνο για ΑΕΕ από 2% σε περίπου 1% το χρόνο. Στις συγκεκριμένες μελέτες, η ενδαρτηρεκτομή συνδεόταν περιεγχειρητικά με ένα κίνδυνο μεταξύ 2% και 3% για ΑΕΕ ή θάνατο. Σαφώς όμως η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς υπολειπόταν αυτής που θεωρείται σήμερα σαν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Στην Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk for Stroke Study (ACSRS) σε 1121 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας 50% έως 99% (ECST) που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, καταδείχθηκε ότι ο βαθμός της στένωσης, το ιστορικό ετερόπλευρων επεισοδίων ΤΙΑ και μια πλειάδα χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας μπορούν είτε ως ανεξάρτητες μεταβλητές είτε ως συνδυασμός αυτών, να βοηθήσουν στην διαστρωμάτωση κινδύνου ο οποίος μπορεί να κυμαίνεται από <1% έως >10%.^{11,12}

Οι οδηγίες για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας 70% έως 99% (ECST) συστήνουν την χειρουργική αποκατάσταση με ενδαρτηρεκτομή, με τον περιεγχειρητικό κίνδυνο για ΑΕΕ και θάνατο να φθάνει το 3%.¹³ Πολλές από τις τελευταίες μελέτες κατεβάζουν τον ετήσιο κίνδυνο για ΑΕΕ σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού στένωση που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σε κάτω από 1%.^{14,15,16} Η πτώση στα ποσοστά οφείλεται στις νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες. Στον αντίποδα το σημαντικό ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών κάνει πολύ σημαντική την εύρεση της υποομάδας αυτής που θα ωφελούνταν από μια προφυλακτική χειρουργική θεραπεία. Ένα ακόμη σημαντικό θέμα είναι η σχέση κόστους-οφέλους, με πόσες δηλαδή άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να επιβαρυνθεί ένα σύστημα υγείας για να προληφθεί ένα μελλοντικό ΑΕΕ.

Σκοπός

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για την ανίχνευση, επεξεργασία, συγκριτική και συνολική παρουσίαση των μέχρι σήμερα διενεργηθεισών ερευνών που σχετίζονται με την διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο.

Υλικό-Μεθοδολογία

Χρησιμοποιήθηκε ένα a priori δομημένο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές οι οποίοι εργάστηκαν παράλληλα. Η επίλυση των διαφορών έγινε με συζήτηση τόσο μεταξύ των ανωτέρω ερευνητών όσο και με τον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής εργασίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με την χρήσης λέξεων-κλειδίων (keywords) σε 3 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, στις MEDLINE, Cochrane library και Scopus. Δεν τέθηκε περιορισμός ως προς τη χρονολογία. Η τελευταία αναζήτηση έγινε στις 06 Ιουνίου του 2016.

Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού μελετών

Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια

1. Μελέτες γραμμένες σε αγγλική, γαλλική ή γερμανική γλώσσα.
2. Μελέτες πρωτογενούς έρευνας (αναδρομικές η προοπτικές μελέτες)
3. Ασθενείς με μέσου η μεγάλου βαθμού στένωση (μετρήσεις με αγγειακό υπέρηχο, CT αγγειογραφία, MR αγγειογραφία)
4. Μελέτες σε peer-reviewed journals.
5. Μελέτες σε ανθρώπινο πληθυσμό (όχι πειραματόζωα)

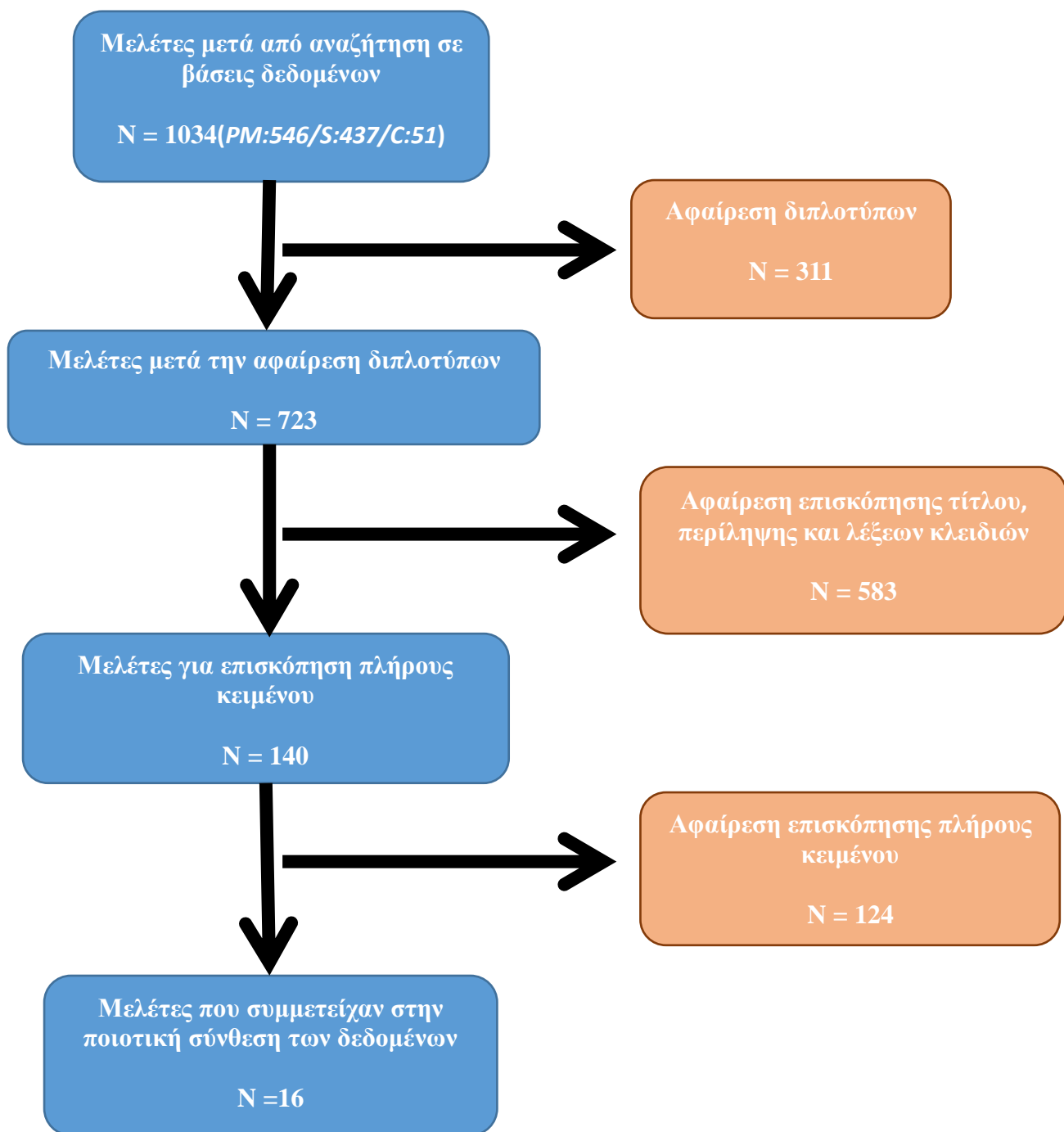
Οι μελέτες που δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια αποκλείστηκαν.

Αποτελέσματα δεδομένων

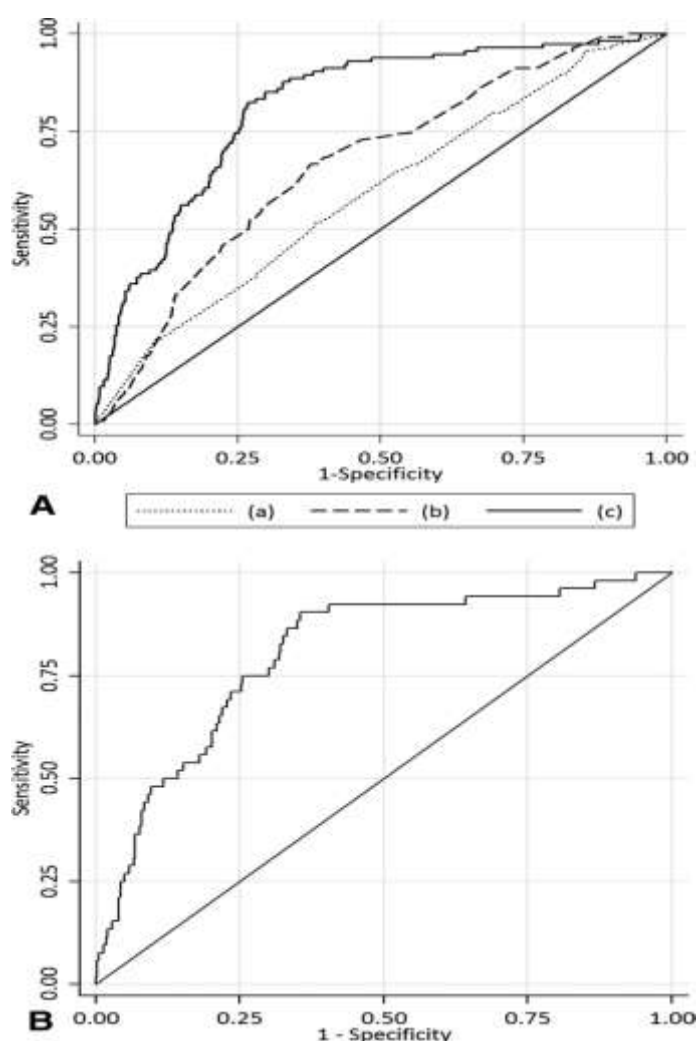
Πρόέκυψαν συνολικά 1034 αποτελέσματα (546 αποτελέσματα στη Medline/Pubmed, 437 στη Scopus και 51 στην Cochrane). Οι μελέτες αποθηκεύθηκαν και επεξεργάστηκαν με το πρόγραμμα End Note X7.4. Μετά την αφαίρεση των διπλοτύπων, τόσο αυτόματα μέσω End Note αλλά και χειροκίνητα, προέκυψαν 723 αποτελέσματα μελετών. Στη συνέχεια από τις 723, αποκλείστηκαν από 2 ανεξάρτητους ερευνητές 583, με βάση τον τίτλο και την περίληψη καθώς το αντικείμενο τους δεν ήταν σχετικό με το ερευνητικό ερώτημα αποτελέσματα και απέμειναν 140 άρθρα για λεπτομερή ανάγνωση. Το πλήρες κείμενο ανακτήθηκε από 140, τελικά εντάχθηκαν μόνο οι 16.

Παρακάτω φαίνεται το διάγραμμα ροής (flow diagram)

Διάγραμμα ροής-Flow chart



Η ACRS study είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα προοπτική μελέτη σε ασθενείς που ελάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή με ασυμπτωματική στένωση έσω καρωτίδας. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι ένας αριθμός βασικών κλινικών χαρακτηριστικών και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της πλάκας είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για ΑΕΕ. Κλινικά χαρακτηριστικά προστιθέμενα στο βαθμό της στένωσης βελτιώνουν τη δυνατότητα πρόβλεψης, ενώ αν προστεθούν και χαρακτηριστικά της πλάκας τότε η πρόβλεψη βελτιώνεται ακόμη περισσότερο.²⁹ Ο βαθμός στένωσης, η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, ιστορικό καπνίσματος πάνω από 10 PY, ιστορικό ετερόπλευρου ΑΕΕ, χαμηλή τιμή 'κλίμακας του Γκρι' (Gray-Scale Median, GSM), μεγάλο μέγεθος πλάκας, πλάκες τύπου 1,2 και 3 και παρουσία discrete white areas (DWAs) χωρίς ακουστική σκιά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο.²⁹



Σχήμα 1. Καμπύλες ROC, (Α) για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χρησιμοποιώντας: (α) τη στένωση ως συνεχή μεταβλητή, (β) τη γραμμική βαθμολογία από το αναλογικό μοντέλο κινδύνου(μοντέλο ι) που περιλαμβάνει στένωση και αξιοσημείωτα κλινικά χαρακτηριστικά(ετη-πακέτα καπνίσματος, ιστορικό ετερόπλευρου ΤΙΑ, ή ΑΕΕ)και(ς) το αναλογικό μοντέλο κινδύνου (μοντέλο ι) που περιλαμβάνει στένωση, αξιοσημείωτα κλινικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της πλάκας(gray-scale median [GSM],discrete white areas [DWAs], ιστορικό ετερόπλευρου ΤΙΑ, ή ΑΕΕ) για την πρόγνωση ομόπλευρων ΑΕΕ ή επεισοδίων ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη είναι (α) 0.59 (95% confidence interval [CI], 0.54-0.64), (b) 0.66 (95% CI, 0.62-0.72), and (c) 0.82 (95% CI, 0.78-0.86). $P < .003$ για όλες τις ανά ζεύγη μετρήσεις. Η καμπύλη ROC για ΑΕΕ (Β) χρησιμοποιώντας τη γραμμική βαθμολογία από το αναλογικό μοντέλο κινδύνου(μοντέλο ιι): η περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι 0.80 (95% CI,0.74-0.86).²⁹

Στη μελέτη του Kakkos et al³⁰ επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση υποηχοικών περιοχών (παρουσία θρόμβου, απουσία ή λεπτό ινώδες περίβλημα) σε καρωτιδικές πλάκες ασυμπτωματικών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ. Το μέσο ετήσιο ποσοστό για ΑΕΕ σε 706 ασθενείς με μέσο JBA (Juxtaluminal Black Areas- υποηχοικές περιοχές) <4mm² ήταν 0,4%, 1,4% σε 171 ασθενείς με JBA 4-8 mm² , 3,2% σε 46 ασθενείς με JBA 8-10 mm² και 5% σε 198 ασθενείς με JBA>10 mm² (P<0,001).

Ο Balestrini et al³¹ σε 523 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδων 50% έως 69%, μελέτησε την πρόοδο της στένωσης ως παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ. Έδειξε ότι η εμφάνιση ΑΕΕ συνδεόταν με την αύξηση στο βαθμό στένωσης της καρωτίδας. Ο Conrad και συν³² έδειξαν ότι τα ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας που ο βαθμός της στένωσης αυξανόταν παρά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής, ήταν αυξημένα σε σχέση με αυτούς που η στένωση παρέμενε σταθερή (περίπου διπλάσια). Ο Kakkos et al³³ από την ACSRS έδειξε ότι τόσο ο βαθμός της στένωσης, όσο και η αύξηση της αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας.

Πίνακας 2. Αύξηση του βαθμού στένωσης σε ACS ως προγνωστικός παράγοντας για ΑΕΕ

Μελέτες	Ασθενείς	Αποτελέσματα
Balestrini et al ³¹	523 ασθενείς	Η αύξηση του βαθμού στένωσης αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ (HR, 31,97; 95%CI, 9,83-103,91; P<0,001)
Conrad et al ³²	794 ασθενείς	Η εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς με αύξηση του βαθμού στένωσης ήταν σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τους υπόλοιπους (13,7% σε σχέση με 8,5%, P=0,02)
Kakkos et al ³³	1121 ασθενείς	0% ΑΕΕ σε αυτούς που εμφάνισαν μείωση του βαθμού στένωσης, 9% σε σταθερού βαθμού και 16% σε αύξηση (1,92; 95%CI, 1,14-3,25; P=0,05)

Προκαταρκτικές μελέτες διέκριναν ότι η ανίχνευση μικροεμβόλων με διακρανιακό Doppler (TCD) ίσως είναι χρήσιμη για την εξεύρεση αυτών των ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση έσω καρωτίδας με υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ. Ο Abbott et al³⁴ απέτυχαν να αποδείξουν την άμεση σχέση μεταξύ μικροεμβόλων ανιχνευόμενων με TCD και αυξημένων πιθανοτήτων για ΑΕΕ. Μελετήθηκαν για 5,9 χρόνια 231 ασθενείς και έγινε σύγκριση σε 2 ομάδες, στην πρώτη ήταν οι ασθενείς που σε διακρανιακό Doppler ανιχνεύτηκαν έστω μία φορά μικροέμβολα και στην δεύτερη αυτοί στους οποίους δεν ανιχνεύτηκαν. Το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox δεν κατέδειξε κάποια ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο Markus et al³⁵ σε μια μελέτη με 482 άτομα κατέδειξε ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε χρονικό ορίζοντα 2 ετών είναι 2,54 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα όπου ανιχνεύτηκαν μικροέμβολα (95% CI 1·20–5·36; p=0·015). Συσχέτιση κατέδειξε ακόμη η μελέτη του Torakian et al³⁶ Έδειξαν συγκεκριμένα ότι ο συνδυασμός υπερχογενών πλακών και ανίχνευσης μικροεμβόλων στο Doppler συσχετίζεται με πολύ υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας(HR 10.61, 95% CI 2.98–37.82, p

0.0003). Επίσης στην μελέτη του Spence et al³⁷ μεταξύ 468 ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας φάνηκε σαφής διαφορά μεταξύ των δύο μελετώμενων ομάδων καθώς στους ασθενείς όπου έγινε ανίχνευση μικροεμβόλων υπήρχε σαφώς μεγαλύτερος κίνδυνος για ΑΕΕ.

Πίνακας 3. Ανίχνευση μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler σαν προγνωστικός παράγοντας για ΑΕΕ σε ασθενείς με ACS

Μελέτες	Ασθενείς	Αποτελέσματα
Markus et al ³⁵	482 ασθενείς	Ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε χρονικό ορίζοντα 2 ετών είναι 2,54 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα όπου ανιχνεύτηκαν μικροεμβόλα (95% CI 1.20–5.36; p=0.015)
Torakian et al ³⁶	435 ασθενείς	Συνδυασμός Υπερηχογενών πλακών και ανίχνευσης μικροεμβόλων στο Doppler συσχετίζεται >10 φορές κίνδυνο για ΑΕΕ (HR, 10.61; 95% CI, 2.98–37.82; P=0.0003)
Spence et al ³⁷	468 ασθενείς	, Ασθενείς με μικροεμβολικά επεισόδια (n=32) πιο πιθανό να υποστούν ΑΕΕ τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης (15.6% [95% CI, 4.1–79] vs 1% [95% CI, 1.01–1.36]; P<0.0001

Έχει βρεθεί ότι οι ραγείσες πλάκες έχουν μεγαλύτερο βαθμό νεοαγγείωσης ενώ οι ινωδοεπασβεστωμένες μικρότερο.³⁸ Η ενδοπλακική αιμορραγία είναι δείκτης αστάθειας της πλάκας και συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου ρήξης αυτής. Η ενδοπλακική αιμορραγία απεικονίζεται στην MRI με τρόπο που εξαρτάται από την κατάσταση της αιμοσφαιρίνης και την οξειδωτική κατάσταση, άρα το χρόνο που έχει παρέλθει από το σχηματισμό της αιμορραγίας. Στη μελέτη Singh et al³⁹ σε σύνολο 98 ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας έγινε έλεγχος με MRI, σε 36 από αυτές διαπιστώθηκε ενδοπλακική αιμορραγία. Στην ομάδα αυτή υπήρχε μεγαλύτερο ρίσκο πάνω από 3,5 φορές για ΑΕΕ σε σχέση με την ομάδα που δεν διαπιστώθηκε ενδοπλακική αιμορραγία.

Ένας ακόμη παράγοντας που ελέγχεται σαν προγνωστικός είναι οι μειωμένες ή όχι εφεδρείες του αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου (Reduced Cerebral blood flow reserve)

Στην μελέτη τους ο Silvestrini et al⁴⁰ σε 94 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας τουλάχιστον 70%, ανάμεσα στους παράγοντες που αξιολογήθηκαν, μόνο οι χαμηλότερες τιμές του δείκτη Breath-holding (μέτρηση εγκεφαλικής αιματικής ροής όταν το άτομο αναπνέει κανονικά για 1 λεπτό, έπειτα κράτημα της αναπνοής και εκπνοή για 30 δευτερόλεπτα με παράλληλη μέτρηση αιματικής ροής) που μετρήθηκαν στη μέση εγκεφαλική αρτηρία της σύστοιχης καρωτιδικής αρτηρίας συσχετίστηκαν σημαντικά με κίνδυνο για ΑΕΕ. Ο ετήσιος κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν 4,1% σε ασθενείς με φυσιολογικές και 13,9% σε ασθενείς με επηρεασμένες τιμές του δείκτη CVR. Στη μελέτη του Gur et al⁴¹ σε 44 ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας αρτηρίας >70% όπου μελετήθηκαν με χρήση διακρανιακού

Doppler και Diamox test (χορήγηση 1.0 γρ. ακεταζολαμίδης ενδοφλεβίως) οι εφεδρείες του αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου για κατά μέσο όρο 2 χρόνια, αποδείχθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ επηρεασμένης Cerebral blood flow reserve και ΑΕΕ. Ο ετήσιος κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν 2,3% σε ασθενείς με φυσιολογικές και 7,9% σε ασθενείς με επηρεασμένες τιμές του δείκτη CVR. Ο Markus et al⁴² σε μία μελέτη με 107 ασθενείς, με ασυμπτωματική στένωση η απόφραξη έσω καρωτίδας αρτηρίας, χρησιμοποιώντας διακρανιακό Doppler και χορηγώντας διάλυμα διοξειδίου του άνθρακα μέτρησαν τις εφεδρείες αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου. Απέδειξαν επίσης σημαντική συσχέτιση μεταξύ επηρεασμένης Cerebral blood flow reserve και ΑΕΕ.

Πίνακας 4. Επηρεασμένη Cerebral blood flow reserve και κίνδυνος για ΑΕΕ

Μελέτες	Ασθενείς	Αποτελέσματα
Silvestrini et al ⁴⁰	94 ασθενείς	Θετική συσχέτιση μεταξύ Reduced cerebral blood flow reserve και αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ (HR ,0,09; 95% CI, 0,02-0,38;P=0,001)
Gur et al ⁴¹	44 ασθενείς	Θετική συσχέτιση μεταξύ επηρεασμένου CVR και αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ ($\chi^2=6.8$ [1], $P=.009$)
Markus et al ⁴²	107 ασθενείς	Θετική συσχέτιση μεταξύ επηρεασμένου CVR και αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ τόσο σε στένωση όσο και σε απόφραξη ($P < 0.00001$)

Στη μελέτη του Kakkos et al⁴³ από την ACSRS study, εμφανίζεται η δυνατότητα εντοπισμού αθόρυβων εμφράκτων σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας σαν παράγοντας που μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο για ΑΕΕ. Στην υποομάδα 216 ατόμων με μετρίου βαθμού στένωση (μεταξύ 60% και 79%) οι ασθενείς χωρίς αθόρυβα έμφρακτα (silent infractions) είχαν ετήσιο κίνδυνο για ΑΕΕ 1,3% ενώ σε αυτούς που εντοπίστηκαν εμφρακτά στη CT ο κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος στο 4,4%. Στην ευρύτερη ομάδα 462 ασθενών με στένωση μεταξύ 60% και 99%, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 1% για ασθενείς χωρίς αθόρυβα έμφρακτα και 3,6% για αυτούς που εντοπίστηκαν εμφρακτά στη CT.

Πίνακας 5. Εντοπισμός αθόρυβων εμφράκτων σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας και κίνδυνος για ΑΕΕ

Μελέτη	Ασθενείς	Αποτελέσματα
Kakkos et al ⁴³	462 ασθενείς	Σε ασθενείς με στένωση 60% έως 99% , ο ετήσιος κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν 3,6% σε παρουσία αθόρυβων εμφράκτων, σε απουσία αυτών ήταν 1% (HR, 3.0;95% CI 1.46-6.29; $P=0.002$)
	216 ασθενών	Στην υποομάδα 216 ασθενών με στένωση 60% έως 79%, τα ποσοστά ήταν 4,4% και 1,3% αντίστοιχα ($P=0.005$)

Συζήτηση

Από την ανωτέρω συστηματική ανασκόπηση καταδεικνύεται η μεγάλη σημασία του αγγειακού υπερήχου όσον αφορά την διαστρωμάτωση κινδύνου για τα ΑΕΕ. Στην μελέτη του Kakkos et al³⁰ αποδείχθηκε η σχέση μεταξύ αύξησης του JBA και αύξησης του κινδύνου για ΑΕΕ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Στην ACSRS επιβεβαιώθηκε η σημασία του βαθμού στένωσης όσο και η ανάγκη για πιο εξειδικευμένη μελέτη χαρακτηριστικών της πλάκας. Τα αποτελέσματά της αποδεικνύουν ότι πολλαπλοί παράμετροι μπορούν να προβλέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο για ΑΕΕ. (4 ανεξάρτητοι παράγοντες, ο βαθμός της στένωσης, το μέγεθος των JBA>8mm² χωρίς υπερηχογενές περίβλημα, η παρουσία διακριτών λευκών περιοχών σε μια υποηχοική πλάκα και το ιστορικό αμφοτερόπλευρου ΑΕΕ).

Στις προαναφερθείσες μελέτες, όσον αφορά την εξέλιξη, του βαθμού της στένωσης ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας και της σημασίας αυτής σαν προγνωστικός παράγοντας για ΑΕΕ δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία.³¹⁻³³

Η προβλεπτική αξία της εύρεσης σημάτων μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler για την εξεύρεση των ασθενών υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ επιβεβαιώθηκε 3 μελέτες³⁵⁻³⁷, μια μικρότερη έρευνα³⁴ δεν κατάφερε όμως να επιβεβαιώσει την υπόθεση. Μια πιθανή αιτιολογία είναι ότι στην μεθοδολογία της τελευταίας έρευνας, θεωρήθηκε η εύρεση ενός σήματος μικροεμβόλου ως θετική. Έρευνες δείχνουν ότι τουλάχιστον 2 εμβολικά σήματα σε μια καταγραφή μίας τουλάχιστον ώρας βελτιώνει την ακρίβεια της μεθόδου.^{44,45} Η ανίχνευση λοιπόν τουλάχιστον δύο μικροεμβόλων σε εξέταση μίας ώρας, χαρακτηρίζει μια πλάκα ως υψηλού κινδύνου. Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση σε 1144 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας, μόνο στους 17 από τους 33 που εμφάνισαν ΑΕΕ εντοπιστήκαν προηγουμένως μικροέμβολα. Αυτό δείχνει ότι πιθανόν μόνο μία ώρα καταγραφής με διακρανιακό Doppler να μην είναι αρκετή. Σε κάθε περίπτωση από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται να αποτελεί μία αξιόπιστη διαγνωστική προσέγγιση. Το χαμηλό κόστος, η υψηλή διαθεσιμότητα του εξοπλισμού και η σχετικά εύκολη δυνατότητα εκπαίδευσης του προσωπικού διευκολύνουν την πιθανή ευρεία χρήση της μεθόδου.

Η συσχέτιση της ενδοπλακικής αιμορραγίας ασταθείς ασταθείς πλάκες είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Στην μελέτη του van Lammeren et al⁴⁶ σε 264 εξεταζόμενες καρωτιδικές πλάκες, μετά από διενέργεια ενδαρτηρεκτομής (υποβλήθηκαν σε ιστοπαθολογική εξέταση οι πλάκες μετά την ενδαρτηρεκτομή) οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: μία πραγματικά ασυμπτωματική με 182 αντικείμενα και μία συμβατικά ασυμπτωματική με 82 αντικείμενα (ασθενείς με σύστοιχο ΑΕΕ τουλάχιστον 6 μήνες προ της ένταξης τους στη μελέτη). Καταδείχθηκε ότι οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν χαρακτηριστικά πιο σταθερής πλάκας σε σύγκριση με την δεύτερη και σαφώς λιγότερες ενδοπλακικές αιμορραγίες. Ο Hellings et al⁴⁷ στην μελέτη τους, επίσης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή, εμφάνισαν

σημαντική υπεροχή ενδοπλακικής αιμορραγίας σε συμπτωματικούς σε σχέση με ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ο Qiao et al⁴⁸ σε μία μελέτη σε 47 ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε MRI κατέδειξε επίσης υπεροχή σε ενδοπλακικές αιμορραγίες στην ομάδα των συμπτωματικών. Εκτός από την μελέτη του Singh et al δεν υπάρχουν άλλες προοπτικές μελέτες παρότι στις προαναφερθείσες εμφανίζεται συσχέτιση ενδοπλακικών αιμορραγιών και συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου, η διενέργεια περισσότερων προοπτικών μελετών είναι απαραίτητη για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς για την διαστρωμάτωση κινδύνου. Σημαντική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ συστοίχων AEE και επηρεασμένης CVR. Σε μελέτες που έχουν γίνει με διαφορετική μεθοδολογία (με χρήση διακρανιακού Doppler και Diamox test ή δείκτη Breath-holding κλπ) αποδείχθηκε υψηλού βαθμού συσχέτιση μεταξύ επηρεασμένου CVR και υψηλού κινδύνου για AEE σε ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας. Μια μετα-ανάλυση των Gupta et al⁴⁹ που συσχετίζει τις εφεδρείες του αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου με κίνδυνο για AEE, έδειξε ότι ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας και επηρεασμένο CVR εμφανίζουν περίπου τετραπλάσιο κίνδυνο για AEE. Καταλήγουμε ότι η περαιτέρω εξέλιξη και χρήση της μεθόδου, έχει χώρο στην προσπάθεια για εξεύρεση της ομάδας υψηλού κινδύνου για AEE. Τυχόν περιορισμοί, όπως το κόστος και η ύπαρξη εκπαιδευμένου ιατρικού προσωπικού που θα εκτελεί την εξέταση αποτελούν πιθανόν περιορισμούς στην καθημερινή πράξη.

Η ύπαρξη σιωπηλών εμφράκτων αποτελεί ένα ακόμη παράγοντα προς διερεύνηση. Από την μελέτη του Kakkos et al⁴³ προκύπτει ότι ο εντοπισμός σιωπηλών εμφράκτων σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για AEE και ιδιαίτερα σε ασθενείς με μετρίου βαθμού στένωση. Στην μελέτη του Miwa et al⁵⁰ σε 282 ασθενείς που εμφάνιζαν παράγοντες για αθηρωμάτωση χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος, επίσης εμφανίζει την παρουσία σιωπηλών εμφράκτων (που εντοπίστηκαν με MRI) ως προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για AEE συσχετίζοντας την με το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα. Σε κάθε περίπτωση επιπλέον προοπτικές μελέτες πρέπει να διενεργηθούν στο μέλλον. Ζητήματα όπως το κόστος των εξετάσεων (CT, MRI), η ευαισθησία (η ευαισθησία της CT για σιωπηλά έμφρακτα είναι περίπου 50%) και η διαθεσιμότητα των εξεταστικών μεθόδων για scanning πρέπει να συνυπολογιστούν.

Η συστηματική μας ανασκόπηση παρουσιάζει μία σειρά από δυνατά σημεία. Είναι μια μελέτη μεθοδολογικά άρτια. Έγινε ικανοποιητική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ενώ επιχειρήθηκε μια αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων την οποία και ακολούθησε συζήτηση. Στους περιορισμούς περιλαμβάνονται η γλώσσα (δεν συμπεριλήφθησαν μελέτες πέραν αυτών στην αγγλική, γαλλική και γερμανική γλώσσα) η μη συμπερίληψη Grey literature, παρά ταύτα δεν εκτιμούμε ότι περιέχει σημαντικό όγκο δεδομένων.

Συμπέρασμα

Ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο βαίνει μειούμενος τα τελευταία χρόνια στο πλαίσιο της όλο και συχνότερης βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής. Η εξεύρεση όμως της υποομάδας αυτής των ασθενών που παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή παραμένει σε υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ είναι πλέον το ζητούμενο. Σε παρουσία κάποιου από τους προαναφερθέντες ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ και συστήνεται η προφυλακτική χειρουργική αντιμετώπιση.

Η εύρεση μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler, η εξεύρεση σιωπηλών εμφράκτων σε CT/MRI, ασθενείς με μειωμένες εφεδρείες του αγγειακού εγκεφαλικού δικτύου, παρουσία $JBA \geq 8 \text{ mm}^2$, αύξηση του βαθμού της στένωσης και παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση έσω καρωτίδας.

Η δημιουργία ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου που θα περιλαμβάνει ίσως κάποιους από τους ανωτέρω παράγοντες αξίζει να διερευνηθεί μελλοντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Περισσότερες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Syed S. Mahmood,^a Daniel Levy,^{b,c} Ramachandran S. Vasan,^{b,d} and Thomas J. Wang^{b,e}. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective, *Lancet*. 2014 Mar 15; 383(9921): 999–1008.
2. Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg*. 2001 Feb;33(2 Suppl):S111-6.
3. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK; Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011;54:e1–e31
4. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:e573–e583
5. Gowri Raman, MD, MS; Denish Moorthy, MBBS, MS; Nira Hadar, MS; Issa J. Dahabreh, MD, MS; Thomas F. O'Donnell, MD; David E. Thaler, MD, PhD; Edward Feldmann, MD; Joseph Lau, MD; and Georgios D. Kitsios, MD, PhD. Management Strategies for Asymptomatic Carotid Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis, Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012
6. Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49:857-63.
7. North American Syptomatic Carotid CEA Trial Collaborators, Beneficial effect of carotid CEA in symptomatic patients with high grade stenosis, *N Engl J Med* 1991;325;445-53.
8. European Carotid Surgery Triallists Group. Randomized trial of CEA for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST), *Lancet* 1998; 351:1379-87
9. Jose E. Cohen, MD. Asyptomatic Carotid Stenosis: Natural History versus Therapy

10. P. M. Rothwell, S. A. Gutnikov, and C. P. Warlow, Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial, *Stroke*, vol. 34, no. 2, pp. 514–523, 2003.
11. A. Nicolaides, M. Sabetai, S. K. Kakkos et al., “The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and result of quality control,” *International Angiology*, vol. 22, no. 3, pp. 263–272, 2003
12. J. F. Toole, “Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 273, no. 18, pp. 1421–1428, 1995
13. M. Hennerici, H. B. Hülsbömer, H. Hefter, et al., “Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study,” *Brain*, vol. 110, no. 3, pp. 777–791, 1987.
14. Group AC. The International Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). *Lancet*. 2004;363:1491-502
15. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(18):1421-8
16. Γιαννούκας Α., Labropoulos Ν.,(2013), Υπερηχογραφική Διερεύνηση των Αγγειακών Παθήσεων, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου
17. Cronenwett. Rutherford's Vascular Surgery. 7th Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
18. Erling Falk, MD, PHD, Pathogenesis of Atherosclerosis, *Journal of the American College of Cardiology*, *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8s1):C7-C1
19. Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos S, Dhanjil S, Tegos T, Stevens JM, et al. The asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol* 2003;22:263-72.
20. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric

ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-84

21. Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, et al. Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J Endovasc Surg* 1996;3:158-65.

22. Mittl RL, Broderick M, Carpentier JP, Goldberg HI, Listerud J, Mishkin MM, et al. Blinded-reader comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography for carotid artery bifurcation stenosis. *Stroke* 1994;25:4-10.

23. Zweibel WJ. Spectrum analysis in carotid sonography. *Ultrasound Med Biol* 1987;13:625-36.

24. Taylor DC, Strandness DE. Carotid artery duplex scanning. *J Clin Ultrasound* 1987;15:635-44.

25. Robinson ML, Sacks D, Perimutter GS, Marinelli DL. Diagnostic criteria for carotid duplex sonography. *Am J Radiol* 1988;151:1045-9.

26. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, Taylor LM Jr, Lee RW, Cummings CA, et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1993;17:152-9.

27. Moneta GL, Edwards JM, Papanicolaou G, Hatsukami T, Taylor LM Jr, Strandness DE Jr, et al. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 90% stenosis. *J Vasc Surg* 1995;21:989-94.

28. Belcaro G, Rulo AHF, Vasdekis S, Bonomo L, Nicolaides AN. Correlation of duplex scanning with two plane angiography in patients with symptomatic carotid stenosis. *Acta Chir Belg* 1988;88:159-61.

29. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group.

Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg.* 2010;52:1486–1496.e1

30. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg.* 2013;57:609–618.e1, discussion 617.

31. Balestrini S, Lupidi F, Balucani C, Altamura C, Vernieri F, Provinciali L, et al. One-year progression of moderate asymptomatic carotid stenosis predicts the risk of vascular events. *Stroke.* 2013;44:792–794. 20.

32. Conrad MF, Boulom V, Baloum V, Mukhopadhyay S, Garg A, Patel VI, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg.* 2013;58:128–35.e1.

33. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2014;59:956–967.e1.

34. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005; 36: 1128–33.

35. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010;9:663–671.

36. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS; ACES Investigators. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 2011;77:751–758.

37. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010; 67:180–186.
38. Nicolaides A BK, Kyriacou E, Pattichis CS. *Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis*. London: Springer; 2012
39. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology*. 2009;252:502–508
40. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:2122–2127
41. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke*. 1996;27:2188–2190
42. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124:457–467.
43. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49:902–909. 18.
44. King A, Shipley M, Markus H; ACES Investigators. Optimizing protocols for risk prediction in asymptomatic carotid stenosis using embolic signal detection: the Asymptomatic Carotid Emboli Study. *Stroke*. 2011;42:2819–2824. 26.
45. Bogiatzi C, Cocker MS, Beanlands R, Spence JD. Identifying high-risk asymptomatic carotid stenosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6:139–151.

46. Van Lammeren GW, den Hartog AG, Pasterkamp G, Vink A, de Vries JP, Moll FL, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: identification of subgroups with different underlying plaque characteristics. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:632–636.
47. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Piers SR, van Setten J, Van der Spek PJ, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation.* 2010;121:1941–1950.
48. Qiao Y, Etesami M, Astor BC, Zeiler SR, Trout HH III, Wasserman BA. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:755–760.
49. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43:2884–2891
50. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, et al. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med.* 2010;49:817–822.