

RASSEGNA

ATEROSCLEROSI E ICTUS: STATO DELL'ARTE E ASPETTI TRASLAZIONALI

Atherosclerosis and Stroke: state of the art and translational features

ALESSANDRA DEL BENE, DOMENICO INZITARI

Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA),
Università degli Studi di Firenze, Firenze

SUMMARY

Stroke is the third cause of mortality in Western countries and the main cause of disability. Different vascular risk factors have been identified and their identification and early treatment are very important to prevent the stroke onset. Atherosclerosis is one of the most frequent causes of ischemic stroke. Atherosclerotic disease can involve either extracranial vessels such as carotid arteries and aortic arch or intracranial vessels. Here, we focus on the current therapeutic scenario in this field, in particular on medical treatment and invasive therapy (endoarterectomy and angioplasty-stenting). Recent evidence suggests the growing role of some specific biological markers (including serum and imaging biomarkers) as indicators of plaque vulnerability and early predictors of cerebral events. Their identification may be useful to better select the more suitable therapeutic strategy.

Keywords: *ischemic stroke, atherosclerosis, vulnerable atherosclerotic plaque, biomarkers, carotid stenosis, medical treatment, thrombolysis, endoarterectomy, stenting.*

Introduzione

Il termine *ictus* identifica un evento vascolare acuto a livello cerebrale, causato da patologia ischemica o emorragica.

L'ictus ischemico è caratterizzato da un alterato afflusso di sangue ad una regione dell'encefalo, conseguente ad occlusione o spasmo di un vaso cerebrale. L'emorra-

gia intracerebrale primaria riconosce vari meccanismi fisiopatologici tra cui i principali sono la rottura dei vasi parenchimali profondi danneggiati dalla ipertensione arteriosa o di quelli superficiali la cui patologia principale è rappresentata dall'angiopatia amiloide. L'emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma, completa la triade etiologica.

L'ictus è la terza causa di morte nei paesi occidentali, dopo la malattia coronarica e le neoplasie e rappresenta la principale causa di invalidità a lungo termine. La mortalità ad un mese è pari a circa il 20-25%, mentre quella ad un anno è del 30-40%; ad un anno un terzo circa dei sopravvissuti presenta un grado di disabilità elevato, che li rende totalmente dipenden-

Indirizzo per la corrispondenza

Dr.ssa Alessandra Del Bene
Dipartimento di Neuroscienze,
Area del Farmaco e Salute del Bambino
(NEUROFARBA)
Università degli Studi di Firenze
Largo Brambilla, 3
50134 Firenze
E-mail: aledelbene@virgilio.it

ti. La disabilità conseguente all'ictus è causa di costi elevati per le famiglie, il sistema sanitario e la società intera.

Ogni anno si verificano in Italia circa 200.000 ictus, di cui il 20% è costituito da recidive (1). L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultraottantacin-

Tabella 1 - Classificazione dei sottotipi di ictus ischemico secondo la classificazione TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

- Aterosclerosi dei grossi vasi (embolia/trombosi)
- Cardioembolia
- Occlusione dei piccoli vasi (lacuna)
- Ictus da altra eziologia determinata
- Ictus da eziologia non determinata
a. due o più cause identificate
b. valutazione negativa
c. valutazione incompleta

Tabella 2 - Fattori di rischio di ischemia cerebrale.

Fattori di rischio non modificabili
- Età
- Fattori genetici
- Fattori etnici
Fattori di rischio modificabili
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Fumo di sigaretta
- Ipercolesterolemia
- Fibrillazione atriale
- Ridotta attività fisica
- Eccessivo consumo di alcool
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Alcune cardiopatie (Forame ovale pervio)
- Uso di contraccettivi orali
- Anticorpi antifosfolipidi, fattori dell'emostasi, valori elevati di Lp(a)
- Uso di droghe

quenni. L'ictus ischemico rappresenta la forma più frequente di ictus (80%) e può essere causato da diversi meccanismi fisiopatogenetici, i principali dei quali sono, secondo i criteri della classificazione TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (2), la patologia aterosclerotica dei grossi vasi cerebrali, la cardioembolia, la malattia dei piccoli vasi cerebrali come mostrato in *Tabella 1*.

Una serie complessa e concatenata ("cascata ischemica") di processi molecolari quali eccitotossicità, stress ossidativo, danno endoteliale ed alterazione della barriera ematoencefalica, seguono l'ischemia cerebrale focale temporanea o permanente. Molteplici fattori aumentano il rischio di ictus; alcuni non possono essere modificati, ad esempio l'età, ma costituiscono importanti indicatori per definire le classi di rischio. L'effetto di altri, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fumo di sigaretta, obesità, alcune cardiopatie, tra cui, in particolare, la fibrillazione atriale, può essere favorevolmente modificato utilizzando appropriate ed efficaci strategie farmacologiche o non farmacologiche (*Tabella 2*). Il loro riconoscimento precoce è di fondamentale importanza e costituisce la base della prevenzione sia primaria che secondaria.

Gli attacchi ischemici transitori (TIA) rappresentano un forte indicatore di rischio di ictus ischemico, soprattutto nelle prime ore o giorni successivi all'evento. Per *attacco ischemico transitorio (TIA)* l'OMS fa invece riferimento ad una "improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata inferiore alle 24 ore". Il limite delle 24 ore è in realtà arbitrario in quanto la gran parte dei TIA si risolve entro un'ora dall'esordio dei sintomi. Lo score ABCD2 (Age, Blood Pressure, Clinical features,

Figura 1 - Rischio di ictus ischemico due giorni dopo TIA, valutato mediante ABCD2 score.

Variabili		Punteggio
Età	≥60 anni	1
	<60 anni	0
Pressione arteriosa	>140/90 mmHg	1
	≤140/90 mmHg	0
Segni clinici	Emiparesi	2
	Afasia isolata senza ipostenia	1
Durata dei sintomi	>60 minuti	2
	10-59 minuti	1
	<10 minuti	0
Diabete	Sì	1
	No	0

↓	↓	↓
0-3 punti basso rischio (1.0%)	4-5 punti rischio moderato (4.1%)	6-7 punti alto rischio (8.1%)

Duration of symptoms, Diabetes) (3), recentemente elaborato, utilizza quali predittori l'età, la pressione arteriosa durante l'evento, i sintomi motori e il disturbo del linguaggio, la durata dell'evento e la presenza di diabete. Il cut-off di 4 separa un rischio basso (punteggio 0-3) o moderato-alto (>4) di sviluppare un ictus entro 48 ore (Figura 1).

Aterosclerosi extracranica

Ateromasia dell'arco aortico

L'ateroma dell'arco aortico può essere riscontrato anche in giovani adulti, ma la sua prevalenza e gravità aumentano con l'età (4). Anche questa condizione è associata ai fattori di rischio classici per l'aterosclerosi quali il fumo, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il diabete, il sesso maschile, elevati livelli plasmatici di fibrinogeno, di omocisteina, e come osservato in uno studio, l'aumento dei globuli bianchi (5, 6). L'associazione più forte sembra essere con il fumo e l'arteriopatia periferica; quella con l'ipertensione arteriosa è più debole rispetto alla patologia carotidea, e quella con la ipercolesterolemia meno forte di

quanto osservato nella malattia coronarica (7). La sua storia naturale è molto variabile e non sempre l'andamento è progressivo.

Su 500 reperti autoptici di pazienti deceduti per una qualsiasi malattia neurologica, la prevalenza di placche ulcerate dell'arco aortico era maggiore nei soggetti con evidenza clinica di malattia cerebrovascolare rispetto a quelli con altra malattia neurologica (26% contro 9%, $p < 0,001$) (8). Inoltre la loro frequenza era più alta nei pazienti con ictus criptogenico (senza altra causa determinata) rispetto a quelli con ictus da causa nota (57,8% vs 20,2%; $p < 0,001$). Le placche aortiche erano associate con l'ictus indipendentemente dalla presenza di patologia aterosclerotica carotidea o vertebrale. Tale studio è stato il primo ad indicare la ateromasia dell'arco aortico come nuovo potenziale fattore causale dell'ictus.

Successivi studi clinici hanno confermato la forte associazione tra ateroma aortico ed ictus (7). L'ateroma dell'arco può essere fonte di tromboembolia verso il circolo cerebrale, come suggerito da studi con doppler transcranico, in grado di individuare segnali embolici a livello della arteria cerebrale media dopo ictus (9). La rela-

zione tra ateroma dell'arco aortico e ictus è ancora più evidente quando vengono valutate le caratteristiche morfologiche della patologia ateromasica. L'associazione più forte riguarda la presenza di componenti mobili endovascolari, il loro aspetto peduncolato, l'ulcerazione della placca e i più elevati gradi di spessore della placca stessa. Lo spessore della placca >4 mm viene oggi consensualmente considerato come criterio principale per definire l'ateroma "complesso" (10). Studi di coorte, sia retrospettivi che prospettici, hanno evidenziato che la placca aterosclerotica aortica di spessore ≥ 4 mm è un fattore di rischio indipendente di ictus ricorrente. Lo studio francese "French Study of Aortic Plaques in Stroke" (11) ha valutato il follow up di 331 pazienti di età ≥ 60 anni, ricoverati per ictus ischemico e con evidenza all'esame ecocardiografico transesofageo di ateroma aortico. L'incidenza di infarto cerebrale ricorrente era significativamente più alta nei pazienti con spessore della placca aortica di ≥ 4 mm rispetto a quelli con uno spessore della parete di 1-3,9 mm e <1 mm. L'aggiustamento per la presenza di stenosi

ateromasica carotidea, fibrillazione atriale, arteriopatia periferica e altri fattori di rischio vascolare, confermava lo spessore ≥ 4 mm quale predittore indipendente di infarto cerebrale ricorrente (RR 3.8; 95% IC 1,8-7,8; $p=0,0012$). La dimostrazione della presenza di ateromasia dell'arco aortico in pazienti con ictus può permettere una più accurata valutazione del rischio di recidiva contribuendo a guidare la strategia di prevenzione secondaria. I dati disponibili supportano l'utilizzo dell'ecocardiogramma transesofageo come metodica routinaria nei pazienti nei quali non siano state identificate altre possibili cause dell'ictus (ictus criptogenico).

A tutt'oggi non esistono evidenze sperimentali specifiche per la prevenzione secondaria dell'ictus nei pazienti con ateroma dell'arco aortico. Dati non controllati suggeriscono che la terapia con statine potrebbe ridurre il rischio di ictus fino al 60% (12). Per la prevenzione secondaria nei pazienti con ictus o TIA ed evidenza di ateroma aortico le più recenti linee guida dell'American Heart Association (AHA, 2014) raccomandano l'uso della terapia antiag-

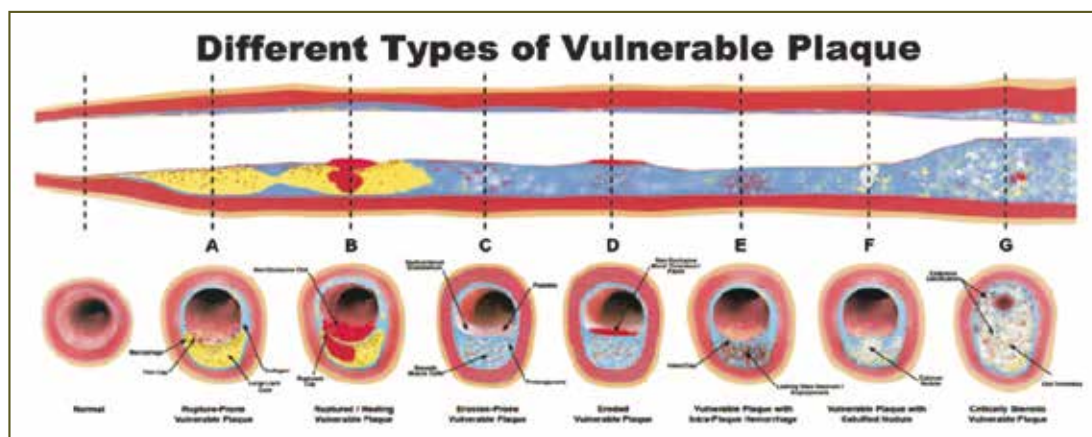


Figura 2 - Differenti tipi di placca vulnerabile. A placca prona alla rottura con ampio core lipidico e sottile cappuccio fibroso infiltrato da macrofagi; B, rottura della placca; C, placca prona alla erosione; D, placca erosa con trombo subocclusivo; E, emorragia intraplaacca causata da stravasamento dei vasa vasorum; F, nodulo calcifico che protrude nel lume vasale; G, placca stenotica con importante calcificazione e lume eccentrico. Tratta da: Naghavi M et al. *Circulation*, 2003 [16]. (Da: Zoungas S et al., *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-1406).

gregante (classe I, livello di evidenza A) e della terapia con statine (classe I, livello di evidenza B). Non è ancora dimostrato se la terapia anticoagulante con warfarin sia superiore alla terapia antiaggregante (classe IIb; evidenza C). L'endoarterectomia chirurgica della placca non è raccomandata (classe III, livello evidenza C) (13).

Stenosi carotidea su base ateromasica

Gli ictus ischemici vengono attribuiti per il 15-20% dei casi ad aterosclerosi carotidea (14). Evidenze epidemiologiche riportano che una stenosi asintomatica di grado superiore al 50% può essere rilevata nel 5-10% dei soggetti oltre i 65 anni di età (15). La placca carotidea è morfologicamente e strutturalmente simile a quella osservata in altre sedi. Il bulbo carotideo è la sede più interessata. La placca cosiddetta "vulnerabile", a rischio di rottura, è caratterizzata dalla presenza di un "core" necrotico ricco di lipidi e coperto da un sottile cappuccio fibroso e contiene cellule infiammatorie attivate (macrofagi, mastociti e linfociti T) (16) (*Figura 2*).

Singoli elementi costitutivi della placca carotidea e predizione di eventi ischemici cerebrali

a) Il cappuccio fibroso

Rappresenta la porzione della placca che interfaccia con il lume vascolare e ne mantiene l'integrità. È composto da cellule muscolari lisce vascolari inserite in una matrice contenente fibre collagene di tipo I e III. Alcune evidenze indicano che l'assottigliamento del cappuccio fibroso potrebbe essere già un predittore indipendente di sintomi ischemici cerebrali (14), in quanto verosimilmente predisponente alla rottura della placca. Infatti in uno studio la rottura della placca era associata al 74% di placche sintomatiche e al 32% di quelle asintomatiche (17). Il cappuccio

fibroso si assottiglierebbe attraverso un processo di autolisi mediato dall'azione di metalloproteinasi di matrice rilasciate dai macrofagi (18). Tuttavia una relazione diretta tra metalloproteinasi e rottura non è stata ancora stabilita. Teoricamente, farmaci inibenti le metalloproteinasi potrebbero essere utili in tale rapporto. Inoltre il cappuccio fibroso può assottigliarsi a seguito dello stiramento indotto dall'espansione del core lipidico necrotico durante la cristallizzazione del colesterolo (19).

b) Core necrotico ricco di lipidi (CNRL)

Il CNRL costituisce la principale porzione della placca. Un ampio core lipidico è segno di placca vulnerabile ed è indice della quantità di colesterolo accumulato che si è depositato nell'interno della parete arteriosa. La cristallizzazione del colesterolo può condurre all'espansione del volume e alla rottura della placca (20). Nella malattia aterosclerotica della carotide, sia sintomatica che asintomatica, un grosso CNRL è stato associato ad un sottile cappuccio fibroso e/o a rottura dello stesso (21). È stato osservato che pazienti con sintomi neurologici più frequenti presentano, entro il core necrotico, formazioni di cristalli di colesterolo più denso (19). L'imaging con RM della placca, in grado di misurare il volume del core lipidico, potrebbe essere utile nel definire il grado di vulnerabilità della placca. Il volume del CNRL, valutato con RM, è stato identificato come forte predittore di una futura rottura della placca in soggetti con grado di stenosi asintomatica del 50-79% (22).

c) Infiltrato di cellule infiammatorie

Un altro fattore di vulnerabilità della placca è la presenza di infiltrato di cellule infiammatorie, riscontrato più frequentemente nelle stenosi carotidee di grado elevato.

Le placche di pazienti sintomatici hanno una maggior percentuale di macrofagi e

linfociti T rispetto ai pazienti asintomatici (23). I macrofagi liberano/attivano enzimi proteolitici e metalloproteinasi di matrice, che sono ritenute responsabili della rottura del collagene e della instabilità della lesione.

Anche i linfociti T contribuiscono alla vulnerabilità della placca inducendo i macrofagi a secernere metalloproteinasi (MMP) attraverso il CD40 (24). Il ruolo dell'infiammazione in relazione alla vulnerabilità della placca è ormai comunemente ritenuto rilevante. L'uso di biomarcatori della infiammazione, sia circolanti che basati su immagini (RM contrastata, PET con FDG), nella predizione del rischio di eventi neurologici e nelle scelte del tipo di trattamento, potrebbe fornire un notevole ausilio nelle decisioni cliniche riguardo alla prevenzione del rischio di ictus su base aterotrombotica.

d) Emorragia all'interno della placca

Numerosi studi hanno evidenziato all'interno della placca la presenza di una ricca rete di *vasa vasorum*, che si intrecciano nella matrice della placca. L'emorragia intraplacca è stata più volte segnalata come possibile predittore indipendente di futuri eventi neurologici (25-27). Carr et al. (28) hanno dimostrato che l'emorragia intraplacca era più frequente nei pazienti sintomatici rispetto a quelli asintomatici (84% vs 56%). Inoltre, dallo stesso studio veniva riportata una forte associazione tra emorragia intraplacca e rottura della placca stessa.

Aspetti terapeutici: terapia medica, terapia chirurgica ed angioplastica-stenting

I maggiori studi randomizzati che hanno confrontato la endoarterectomia carotidea con il solo trattamento medico, condotti negli anni '90, il North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [29] e lo European Ca-

rotid Surgery Trial (ECST) (30) avevano concordemente ed inequivocabilmente dimostrato la superiorità, rispetto al migliore trattamento medico, della tromboendoarterectomia carotidea (TEA) nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica di grado elevato (>70%). Nei pazienti con stenosi tra il 50% ed il 70% il beneficio era marginale. Una meta-analisi (31) dei maggiori trials sull'endoarterectomia carotidea riportava un numero di pazienti da trattare (NNT) di 17 per prevenire un ictus. Inoltre dimostrava che il beneficio di tale procedura era maggiore se effettuata precocemente, entro 2 settimane dall'evento ischemico (ictus o TIA), elemento che costituisce l'oggetto di uno studio controllato attualmente in corso in Italia (studio STACI) (32). In *tabella 3* sono sintetizzati i risultati degli studi principali sul trattamento con endoarterectomia (TEA) vs terapia medica in pazienti con stenosi sintomatica o asintomatica.

L'avvento delle tecniche per via endovascolare di angioplastica senza e con stenting ha portato ad una serie di studi clinici controllati che hanno confrontato la chirurgia con questo tipo di trattamento. Una recente revisione sistematica (33) degli studi randomizzati controllati di confronto tra endoarterectomia carotidea e trattamento endovascolare, ha concluso che la terapia con stenting è associata con un rischio perioperatorio significativamente più alto di ictus/morte entro 30 giorni dalla procedura (OR=1,57, 95% CI 1,11-2,22, $p=0,01$) e con una maggiore incidenza di restenosi (OR= 3,24, 95% CI =1,52-6,91, $p<0,01$). Anche nello studio International Carotid Stenting Study (ICSS) (34) il rischio peri-procedurale di ictus con lo stenting era superiore al trattamento con TEA. Tuttavia l'impatto sulla disabilità neurologica misurata tramite modified Rankin Scale (mRS) dopo stenting era bilanciata

Tabella 3 - Studi su endoarterectomia carotidea vs terapia medica. NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; ECST: European Carotid Surgery Trial; VA: The Veterans Affairs Cooperative Study Group. ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study; ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial; TIA: Transient ischemic attack; TEA: thromboendoarterectomy. I dati riportati in tabella sono tratti da: Mughal MM et al. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011 (14)..

Studio (anno)	Stenosi (%)	Trattamento	Risultati
<i>Pazienti Sintomatici</i>			
NASCET (1991)	70-99	TEA + terapia medica vs tp medica	Riduzione 65% eventi cerebrali ipsilaterali con TEA
ECST (1991)	70-99	TEA + tp medica vs tp medica	Incidenza di ictus ischemico ipsilaterale del 2,8% vs 16,8% con aspirina
VA (1991)	50-99	TEA+ tp medica vs tp medica	7.7% morte o ictus con TEA vs 19,4% con tp medica
<i>Pazienti Asintomatici</i>			
VA (1993)	60-99	TEA+tp medica vs tp medica	Riduzione del 61% del rischio di ictus o TIA con TEA
ACAS (1995)	50-99	TEA+tp medica vs tp medica	Riduzione rischio relativo del 53% con TEA
ACST (2004)	60-99	TEA+tp medica vs tp medica	6.4% rischio di ictus a 5 anni con TEA vs 11,8% con tp medica

dal minor rischio di infarto miocardico, paralisi di nervi cranici e di problemi inerenenti la ferita chirurgica dopo TEA. L'età avanzata era un fattore aggiuntivo di aumentato rischio dopo stenting: i pazienti di età <70 anni avevano un esito simile dopo stenting o TEA. Quindi l'evidenza attuale potrebbe suggerire che la scelta del trattamento con stenting o TEA nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica potrebbe essere individualizzato sulla base dei rischi noti per complicanze periprocedurali e sull'adattabilità del paziente a ciascuna di queste due procedure (35). Nella *Tabella 4* vengono sintetizzati i risultati degli studi di confronto tra i due trattamenti considerando sia la stenosi sintomatica che quella asintomatica.

Secondo le recenti linee guida americane dell'AHA/ASA (13) per il trattamento dell'aterosclerosi carotidea extracranica in pazienti con ictus o TIA entro sei mesi e stenosi carotidea ipsilaterale grave (70-99%) è raccomandato il trattamento con

TEA se il rischio (mortalità e morbosità) perioperatorio della equipe chirurgica è inferiore al 6% (classe I, livello di evidenza A). In caso di ictus o TIA recente e stenosi moderata (50-69%) la TEA è raccomandata sulla base di specifiche caratteristiche del paziente, come l'età, il sesso, e le comorbosità, solo se il rischio perioperatorio è inferiore al 6% (classe I, livello evidenza B). Se il grado di stenosi è <50%, entrambi i trattamenti, TEA e CAS, non sono raccomandati (Classe III; livello di Evidenza A). Viene inoltre suggerita l'importanza di considerare l'età del paziente nella scelta del trattamento con TEA o stenting: infatti i trend evidenziati nella analisi post-hoc mostrano come in soggetti di età superiore a 70 anni la TEA si associa ad un miglior esito rispetto al trattamento con stenting, mentre nei pazienti più giovani le due procedure sembrano equivalenti sia in termini di rischio di complicanze periprocedurali (ictus, infarto miocardico o morte) che di rischio di ictus ipsilaterale a lungo termi-

Tabella 4 - Studi sul trattamento con stenting carotideo (CAS) versus tromboendoarterectomia carotidea (TEA). EVA-3S: Endarterectomy Versus Stenting in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial; SAPPHIRE: Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy; SPACE: Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients Trial; ICSS: International Carotid Stenting Study; CREST: Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial. I dati riportati in tabella sono tratti da: Mughal MM et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 (14).

Studio (anno)	Stenosi (%)	Trattamento	Risultati
SAPPHIRE (2004)	≥50 sintomatica	TEA vs CAS	Stenting non inferiore a TEA nei pazienti ad alto rischio
EVA-3S (2006)	≥80 asintomatica ≥60 sintomatica	TEA vs CAS	Terminato precocemente a causa di elevata mortalità e ictus nel gruppo CAS
SPACE (2008)	≥70 sintomatica	TEA vs CAS	Il rischio di recidiva di ictus ipsilaterale è simile nei due gruppi
ICSS (2010)	≥50 sintomatica	TEA vs CAS	Il rischio di ictus era maggiore con CAS 7,7% vs 4,1% TEA
CREST (2010)	≥50 sintomatica ≥60 asintomatica	TEA vs CAS	Ictus periprocedurale, infarto miocardico, morte o ictus ipsilaterale 7,25% CAS vs 6,8% TEA

ne. Infine nei pazienti con stenosi grave (>70%) nei quali sono presenti condizioni anatomiche o mediche che aumentano il rischio chirurgico o altre circostanze, quali stenosi indotta da terapia radiante o restenosi dopo endoarterectomia, è indicato l'intervento con stenting (classe IIa, livello di Evidenza B). In tutti i pazienti con stenosi carotidea e TIA o ictus viene raccomandata una terapia medica ottimale, con antiaggreganti, statine e controllo accurato dei fattori di rischio vascolare (Classe I, livello di Evidenza A).

È opportuno tuttavia considerare come nel corso degli ultimi venti anni la terapia medica di prevenzione dell'ictus è migliorata notevolmente e il profilo di rischio dei pazienti con stenosi carotidea potrebbe essere sostanzialmente ridotto grazie al solo trattamento medico nei pazienti con stenosi sia sintomatica che asintomatica. Il concetto di una aumentata efficacia della terapia medica ha messo in discussione il ruolo dei trattamenti invasivi, usati sistematicamente, soprattutto per quanto riguarda i pazienti con stenosi carotidea asintomatica. Peraltro, i dati più recenti mostrano che anche il rischio connesso

all'intervento di TEA si è ridotto. Da ciò l'ipotesi di selezionare i pazienti ad alto rischio che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia di rivascolarizzazione da quelli a rischio inferiore che potrebbero andar bene con il solo trattamento medico. Alcuni studi (36-38) hanno iniziato ad esplorare la validità di questo concetto utilizzando caratteristiche sia cliniche che di imaging per separare i sottogruppi di pazienti con stenosi asintomatica a rischio più alto. Lo studio Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) (36), condotto su una casistica di 1.121 pazienti con stenosi carotidea asintomatica seguiti per 48 mesi, ha osservato che la presenza di caratteristiche cliniche quali valori elevati di pressione arteriosa sistolica, la storia di fumo e la storia di TIA o ictus controlaterale predicevano un aumentato rischio di eventi ischemici ipsilaterali. Inoltre veniva evidenziata un'associazione tra progressione del grado di stenosi e rischio di ictus. Il rischio annuale di ictus era dello 0.6% in pazienti con stenosi del 50-69% ed aumentava fino a 1.9% in pazienti con stenosi grave (>90%). Un recente studio prospettico (37) ha esaminato il valore predittivo

tivo della morfologia della placca, descritta con esame RM, rispetto al rischio di ictus in 83 pazienti con stenosi asintomatica del 50-99%. Dei nove eventi ischemici (8 casi di ictus ed 1 TIA), si erano manifestati tutti in pazienti con lesioni definite ad "alto rischio" sulla base delle caratteristiche di imaging e caratterizzate dalla presenza di emorragia intrapacca e di un core lipidico più ampio. Sono stati avviati recentemente studi controllati che confrontano il solo trattamento medico con le terapie di rivascularizzazione (TEA e CAS). Lo studio SPACE-2 (Stent-Protected Angioplasty in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis versus Endoarterectomy) prevede il reclutamento di 3500 pazienti, che verranno randomizzati a trattamento farmacologico aggressivo o a trattamento invasivo (TEA o CAS). Un altro trial in corso è lo studio AMTEC (Aggressive Medical Treatment Evaluation for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis), che confronta una terapia medica aggressiva (statine, terapia antiipertensiva, aspirina) con l'intervento di TEA (39).

Aterosclerosi ed ictus acuto: Terapia trombolitica

La trombolisi endovenosa (e.v.) è ormai un trattamento consolidato nell'ictus ischemico [40]. Nel 2006 l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato definitivamente l'uso dell'attivatore tissutale del plasminogeno prodotto con tecnica ricombinante (rt-PA, Alteplase) entro 3 ore dall'esordio dell'ictus, a seguito della pubblicazione dei risultati dei trials randomizzati controllati NINDS, ECASS, ECASS II, ATLANTIS, e dell'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati in quei trials, che ha evidenziato una chiara correlazione tra efficacia del trattamento e intervallo di tempo tra esordio dei sintomi ed inizio del trattamento (41).

Successivamente i dati dello studio randomizzato controllato ECASS III (42) hanno portato all'approvazione, nel Novembre 2010 da parte dell'EMA e nell'ottobre 2013 da parte dell'AIFA, dell'estensione a 4.5 ore della finestra terapeutica per il trattamento con rt-PA e.v. nell'ictus ischemico acuto.

Un ulteriore studio internazionale IST-3 (The Third International Stroke Trial) su una casistica di 3035 pazienti con ictus ischemico acuto, randomizzati a rt-PA o controllo, senza limiti di età o gravità, entro 6 ore dall'inizio dei sintomi, ha mostrato che i pazienti ultraottantenni e quelli con deficit neurologico più grave avevano ottenuto un beneficio maggiore dal trattamento: questo era risultato particolarmente elevato per coloro che erano stati trattati entro 3 ore (43).

L'ultimo aggiornamento, pubblicato su Lancet nel 2014, dell'analisi combinata dei dati individuali di 6756 pazienti arruolati in 9 trials randomizzati controllati, ha mostrato che il trattamento con rt-PA ha significativamente incrementato la probabilità di esito favorevole (modified Rankin Scale 0-1 a 3-6 mesi) fra i pazienti trattati fino a 4,5 ore, con un effetto proporzionalmente maggiore nei pazienti trattati più precocemente. Non c'è evidenza che il rt-PA sia meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Il trattamento con rt-PA ha comportato un aumento significativo del rischio di trasformazione emorragica sintomatica e di emorragia fatale entro 7 giorni (2,7% vs 0,4%, OR 7,14, IC_{95%} 3,98 - 12,79), indipendentemente dall'intervallo fra esordio dei sintomi/inizio trattamento, dall'età o gravità clinica (anche se il rischio assoluto è aumentato con la gravità clinica) (44).

Diversi fattori possono influire sulla risposta alla trombolisi in vena in termini di ricanalizzazione, incluso il tempo di inizio

del trattamento, le dimensioni e la sede di occlusione arteriosa e il sottotipo di ictus ischemico. I dati sull'efficacia di tale terapia specificatamente in pazienti con occlusione aterotrombotica dell'arteria carotide interna (ICA) extracranica sono scarsi e non conclusivi. In uno studio su 221 pazienti con ictus ischemico acuto, la presenza di occlusione tandem cioè di occlusione a livello dell'arteria cerebrale media e dell'arteria carotide interna risultava essere predittore indipendente di peggior outcome dopo trattamento trombolitico ev ed era associata a minor grado di ricanalizzazione e precoce riocclusione arteriosa. In particolare l'occlusione tandem si associava ad una scarsa risposta alla trombolisi in pazienti che presentavano occlusione prossimale della arteria cerebrale media (45).

Lo studio ICARO (Internal Carotid ARtery Occlusion), studio multicentrico caso-controllo aveva lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza della trombolisi confrontando due gruppi di 253 pazienti ciascuno, con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ICA, di cui un gruppo trattato con rtPA entro 4,5 ore (casi) rispetto ad un gruppo di 253 pazienti non sottoposti a trombolisi (controlli). Tale studio ha mostrato come i pazienti sottoposti a trattamento trombolitico avessero un outcome funzionale più favorevole rispetto ai non trattati (28,9% vs 20,6, OR 1,80; 95% IC, 1,03-3,15; $p=0,037$). Però, in termini di sicurezza, il gruppo dei trattati presentava un maggior numero di casi di emorragie cerebrali (17,8% vs 11,1%; OR 1,67; 95% IC, 1,01-2,76; $p=0,050$) ed era significativamente associato ad aumentata mortalità (25,7% vs 15,4%, OR 2,28; 95% IC 1,36-3,22, $p=0,001$) (46).

Più recentemente, uno studio retrospettivo su 52 pazienti consecutivi con ictus ischemico e occlusione extracranica dell'I-

CA, sottoposti a trombolisi sistemica ev, ha documentato una ricanalizzazione nel 30,8% dei casi. Non sono state osservate differenze significative nell'outcome funzionale a tre mesi tra i pazienti con o senza ricanalizzazione dopo trombolisi ev. Nella maggior parte dei pazienti con occlusione su base aterotrombotica persisteva una stenosi significativa dopo ricanalizzazione (47). Nei casi con ictus acuto e occlusione extracranica dell'ICA sono possibili procedure terapeutiche alternative alla trombolisi ev, quali trombectomia meccanica e stenting [48]. Ad oggi tali procedure non sono state ancora valutate in studi randomizzati controllati.

Una revisione sistematica della letteratura relativamente agli outcomes clinici in 531 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ICA, trattati con trombolisi sistemica o terapia endovascolare intraarteriosa con o senza precedente trombolisi ev ha mostrato che il trattamento endovascolare era associato più frequentemente ad outcome favorevole rispetto al solo trattamento trombolitico in vena (43,5% vs 26,3%; $p<0,0001$) (49).

Nuovi marcatori biologici

1) Imaging della placca carotidea

È opinione sempre più concreta e condivisa ritenere che l'imaging della placca possa migliorare la conoscenza della storia naturale della malattia aterosclerotica (50). Le metodiche di imaging usate per studiare caratteristiche delle stenosi carotidee su base aterosclerotica includono l'esame ecodoppler, l'AngioTC, l'AngioRM, il doppler transcranico e la tomografia ad emissione di positroni (PET) (14). La RM ad alta risoluzione ha mostrato potenzialità interessanti per la caratterizzazione della placca carotidea. L'imaging RM di emorragia intraplaacca, del core necrotico ricco di lipidi e l'assottigliamento

del sovrastante cappuccio fibroso è stato validato da correlati istologici (51). Le stesse caratteristiche sono state associate al rischio di rottura con conseguenti eventi ischemici tromboembolici (52). La caratterizzazione della placca aterosclerotica alla RM è basata sull'intensità del segnale e sulla morfologia della placca esaminata con sequenze pesate multi-contrasto, quali il *"bright blood imaging"* (TOF-MRA) e *"black blood imaging"* (T1 e T2 pesate, Proton Density). La sequenza TOF-MRA è usata per delineare la forma del lume vasale e i bordi interni delle placche aterosclerotiche; la metodica è utile anche per valutare lo spessore e l'integrità del cappuccio fibroso. Sopprimendo il segnale del flusso sanguigno la tecnica *"black blood"* migliora la visualizzazione e distinzione della placca aterosclerotica dal lume arterioso (53) (Figura 3).

Recenti evidenze suggeriscono che alcuni specifici marcatori della composizione della placca potrebbero essere associati al rischio di ictus indipendentemente dal grado di stenosi (54). Parallelamente allo sviluppo della evidenza di una maggiore efficacia della sola terapia medica durante gli ultimi 20 anni, è cresciuto l'interesse nel possibile utilizzo dei marcatori della vulnerabilità della placca per meglio selezionare i candidati alla chirurgia tra i

pazienti a rischio più elevato. Tuttavia l'evidenza relativa alla predittività dei marcatori RM rispetto al rischio è ancora limitata e così il loro utilizzo nella pratica clinica deve considerarsi ancora prematuro. Inoltre non è determinato se alcune tecniche per la caratterizzazione della placca ancora più sensibili, come i protocolli ad alta risoluzione che utilizzano bobine di superficie dedicate alla carotide, siano superiori alle tecniche che possono essere eseguite con bobine non specifiche più largamente disponibili. Una recente revisione sistematica (54) della letteratura sull'associazione tra la composizione della placca carotidea studiata mediante RM ed il rischio di successivi eventi ischemici cerebrali (ictus o TIA) ha evidenziato un Hazard Ratio (HR) di 4,59 (95% IC, 2,91-7,24) legato alla presenza di emorragia intrapacca, un HR 3,00 (95% IC 1,51-5,95) legato al core necrotico ricco di lipidi e un HR 5,93 (95% IC 2,65-13,20) legato all'assottigliamento/rottura del cappuccio fibroso. Tuttavia l'uso sistematico nella pratica clinica della RM per selezionare i pazienti così definiti a rischio più alto che potrebbero beneficiare della rivascolarizzazione chirurgica indipendentemente dalla sintomaticità o dal grado di stenosi, richiede prove di evidenza basate su studi controllati di adeguata potenza statistica, particolarmente per quanto riguar-

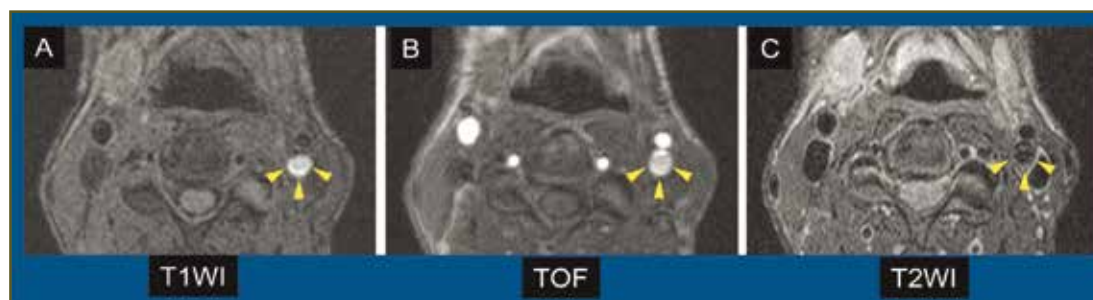


Figura 3 - Sequenze standard per lo studio dell'arteria carotide. (A) T1-weighted image (T1WI); (B) time-of-flight (TOF) magnetic resonance angiography; (C) T2-weighted spin echo image (T2WI) (TE=84 ms). Da notare: iperintensità sulle sequenze T1WI e TOF e ipointensità sulle sequenze T2WI nell'arteria carotide interna sinistra (freccie gialle). TE, echo time. Tratto da: Noguchi T et al. Circulation Journal, 2013 (53).

da i pazienti con stenosi carotidea asintomatica. Studi eseguiti su modelli animali e in soggetti umani hanno suggerito che la PET/TC può essere utile per descrivere la componente infiammatoria della placca legata all'accumulo di cellule macrofagiche, quale ulteriore fattore di instabilità della placca (55). Lo studio combinato con 18F-FDG PET/TC e RM potrebbe essere utile per una caratterizzazione più accurata della composizione della placca aterosclerotica e per la valutazione della sua "vulnerabilità" come dimostrato da recenti studi (56, 57). In questi studi il riscontro di elevata attività infiammatoria all'analisi PET era associato alla presenza di elementi tipici delle placche ad alto rischio, quali il cappuccio fibroso sottile, la emorragia intrapacca ed il core lipidico.

2) Biomarcatori circolanti

La *proteina C reattiva* (PCR) è attualmente il biomarcatore con maggiori evidenze cliniche. In studi prospettici il valore di PCR è stato documentato essere associato al rischio di eventi cerebrovascolari in vari gruppi di soggetti adulti sani, pazienti con stenosi carotidea asintomatica e in altre coorti di pazienti [58,59]. Una metanalisi di studi con follow up a lungo termine ha mostrato che il rischio di ictus in soggetti sani con concentrazioni più elevate di PCR era del 70% più alto rispetto a quelli con concentrazioni più basse (60).

Nella maggioranza degli studi esaminati in questa metanalisi, escluso il Northern Manhattan Study (61), la PCR prediceva il rischio di ictus ischemico indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Tre studi, per una casistica complessiva di 5500 pazienti, hanno identificato il fibrinogeno come predittore di rischio indipendente per nuovi eventi cerebrovascolari (62-64). In uno studio su 3.281 pazienti Chuang et al. (64), concludevano

che il fibrinogeno può predire indipendentemente il rischio di ictus ischemico futuro, mentre lo studio Edinburgh Artery Study (62) riportava una simile associazione sebbene non del tutto indipendente in un periodo di follow up di 17 anni. In uno studio a 5 anni di follow up in pazienti con stenosi carotidea asintomatica, Corrado et al. (63), dimostravano che alti valori di fibrinogeno predicevano fortemente nuovi eventi cerebrovascolari. Inoltre, pazienti con alti livelli di entrambi, fibrinogeno e PCR, presentavano un rischio aggiuntivo (65). Risultati contrastanti sono stati riportati solo da uno studio relativamente piccolo di Rizzo et al. (59): su 150 pazienti con stenosi carotidea asintomatica il fibrinogeno non influenzava il rischio di nuovi eventi cerebrovascolari.

Le *citochine* sono strettamente associate all'aterogenesi e modulano la morfologia della placca e la stabilizzazione di essa. Le placche aterosclerotiche vulnerabili di solito contengono numerose cellule infiammatorie, in particolare macrofagi e linfociti T secernenti citochine che diffondono in circolo (66). Alcuni studi (67) hanno dimostrato livelli significativamente più alti di citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-8) e antiinfiammatorie (IL-4, IL-10) nel sangue periferico di soggetti con stenosi carotidea del 70% sintomatica o asintomatica rispetto a pazienti con stenosi carotidea lieve-moderata. Quindi il monitoraggio delle citochine potrebbe rappresentare un ulteriore marcatore del rischio di eventi ischemici futuri e potrebbe essere utilizzato per selezionare i pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di un intervento di TEA. Altri studi hanno identificato livelli differenti di IL-6 tra i pazienti asintomatici e quelli sintomatici enfatizzando un aumentato stato infiammatorio nei pazienti sintomatici (68, 69).

Le *Metalloproteinasi* (MMP) di matrice

sono endopeptidasi zinco-dipendenti con attività proteolitica (70). Una crescente evidenza supporta la forte relazione delle MMP con l'instabilità della placca e conseguenti eventi cerebro e cardiovascolari. Studi patologici e modelli sperimentali di aterosclerosi hanno osservato un'aumentata produzione di MMP da parte delle cellule infiammatorie nelle zone delle placche vicine alla rottura (71).

Marcatori di calcificazione vascolare

La calcificazione della placca aterosclerotica aumenta la stabilità della placca e riduce il rischio di eventi clinici. Un crescente numero di molecole ad attività eccitatoria o inibitoria suggeriscono che la calcificazione vascolare è un processo regolato in modo attivo. Tra queste molecole, l'osteopontina (OPN) e l'osteoprotegerina (OPG) sono state recentemente dimostrate inibire la deposizione di minerale così come l'osteoclastogenesi. Tali molecole sono espresse da un ampio range di tipi cellulari a livello vascolare (72).

Altri biomarcatori sono stati studiati come potenziali predittori di eventi cerebrovascolari, come mostrato in *Tabella 5*. I risultati degli studi sono contraddittori. Questi includono l'amiloide sierica A, le molecole di adesione (ICAM, VCAM, selectine) (73), l'adiponectina (74), il ligando CD40 (65), la lipoproteina associata alla fosfolipasi A2 (Lp-PLA2) e la leptina (69).

Alcuni marcatori biologici sono stati associati ad un aumentato rischio embolico perioperatorio sia con intervento di endoarterectomia che stenting carotideo (79).

Poiché i biomarcatori sono considerati marker di progressione della malattia carotidea, i pazienti identificati come biomarker positivi potrebbero costituire il target di strategie terapeutiche in grado di attenuarli. Inoltre, c'è una crescente evidenza che suggerisce che variazioni dei biomar-

catori potrebbero essere usate come misura indiretta dell'efficacia terapeutica, ad esempio per valutare l'effetto delle statine. Una serie di dati porta a ritenere che i loro effetti siano mediati anche da meccanismi non lipidici (80).

Le cosiddette proprietà pleiotropiche delle statine includono le attività antiinfiammatoria, immunomodulante, antiossidante, antiaterosclerotica, tutte con potenziale effetto positivo sulla stabilità della placca (81). Nello studio JUPITER, studio randomizzato, in doppio cieco, con rosuvastatina, il rischio di ictus fatale o non fatale era ridotto del 48% rispetto al placebo in soggetti apparentemente sani con valori di LDL colesterolo <130 mg/dL e elevati valori di PCR ad alta sensibilità ≥ 2.0 mg/L (82). Le statine sono state dimostrate in grado di ridurre i valori di PCR, i macrofagi della placca (83), la MMP-9 della placca (84) e i marcatori di calcificazione vascolare (OPN e OPG sierica). La combinazione di terapia con statine ad alte dosi e stenting carotideo in pazienti sintomatici con stenosi carotidea bilaterale aumenta la stabilità della placca nell'arteria carotidea controlaterale (85).

Oltre alle statine, altri agenti farmacologici, inclusi gli inibitori delle ciclossigenasi (aspirina e inibitori COX-2), gli ACE inibitori, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, tutti in grado di ridurre i valori di PCR, potrebbero modulare favorevolmente, attraverso questa via, gli esiti clinici (86). Anche per quanto riguarda i farmaci antiaggreganti e antitrombotici, considerati come parte della strategia di prevenzione dell'ictus in pazienti con aterosclerosi carotidea, le variazioni dei biomarcatori potrebbero rappresentare una misura della loro efficacia antitrombotica (87). Inoltre potrebbero essere utilizzati per identificare quei pazienti che non rispondono agli inibitori piastrinici (88).

Tabella 5 - Biomarcatori come predittori precoci di eventi cerebrovascolari. Studi di confronto tra pazienti sintomatici e asintomatici. Tratto da: Avgerinos et al. International Journal of Stroke 2011 [79]. ICA, internal carotid artery; CRP, C-reactive protein; MMP, matrix metalloproteinase; IL, interleukin.

Biomarcatore	N° pz	Commento
PCR o hs (high sensitivity) PCR		
Debing et al., 2008 (73)	360	hsPCR è marcatore di aterosclerosi ICA ma non associato a placca carotidea ad alto rischio di ictus ischemico
Papas et al., 2008 (75)	88	hsPCR associata a eventi cerebrovascolari e instabilità placca in pazienti con stenosi carotidea alto grado
Anan et al., 2008 (76)	54	hsPCR associata alla presenza di lesioni cerebrali silenti alla RM in pazienti in emodialisi
Citochine		
Debing et al., 2008 (73)	360	IL-6 è marker di aterosclerosi ICA ma non associato a placca carotidea ad alto rischio per ictus ischemico
Koutouzis et al., 2009 (68)	119	Elevati livelli di IL-6 sono associati con eventi clinici
Profumo et al., 2008 (67)	106	Le citochine intracellulari IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IFN- γ sono associate a eventi clinici
Bountouris et al., 2010 (69)	74	Elevati livelli di IL-6 sono associati a eventi clinici
MMPs		
Jefferis et al., 2010 (77)	897	MMP-9 è associata ad ictus ischemico
Heider et al., 2009 (78)	145	MMP-7, -8, -9, e TIMP-1 sono associate a eventi clinici. Una combinazione di più di una MMP porta ad un aumento del valore predittivo positivo per i sintomi neurologici
Marcatori di calcificazione vascolare		
Kadoglou et al., 2008 (72)	164	Livelli elevati di osteopontina e osteoprotegerina sono associati alla sintomatologia in pazienti con patologia carotidea.
VCAM/ICAM		
Debing et al., 2008 (73)	360	VCAM ed ICAM sono marcatori di aterosclerosi ICA ma non associati con placche carotidee ad alto rischio per ictus ischemico
Leptina		
Bountouris et al., 2010 (69)	74	Bassi livelli di leptina predicono eventi clinici

Dati numerosi per quanto eterogenei supportano l'evidenza che i marcatori biologici già riportati (PCR, fibrinogeno, citochine, metalloproteinasi, OPN, OPG) e numerosi altri quali l'amiloide A, l'adiponectina, il ligando CD40 e leptina, potrebbero aiutare a precisare meglio il rischio di eventi cerebrovascolari, indicando i pazienti con placca carotidea asintomatica che sono a rischio di ictus potenzialmente più alto e, tenendo sempre conto del rischio correlato ad un eventuale interven-

to, permettere così di guidare le scelte terapeutiche. Tuttavia l'aterosclerosi è una malattia sistemica e i marcatori infiammatori sono correlati non solo a lesioni della carotide, ma anche in altre sedi. Elevati valori di PCR e di fibrinogeno non rappresentano solo indicatori di alto rischio neurologico, ma anche di aumentato rischio cardiovascolare globale. Per quanto la letteratura sui marcatori biologici e la malattia carotidea sia in crescente espansione, al momento raccomandazioni sicure non

possono essere suggerite per la pratica quotidiana dal momento che mancano tuttora studi randomizzati controllati. Tra i numerosi marcatori biologici, i candidati più promettenti per l'uso clinico futuro sarebbero quelli che indicano una imminente destabilizzazione della placca (89). Per la carotide sono la PCR, il fibrinogeno, la conta dei globuli bianchi, seguiti da IL-6, MMP-9 e i marcatori delle calcificazioni vascolari (OPN, OPG). Gli attuali punteggi di rischio ipotizzabili per la valutazione dei pazienti ad alto rischio di ictus includono "panel" di biomarcatori, come una delle componenti più interessanti. L'uso combinato di biomarcatori di imaging e marcatori circolanti, potrebbe produrre ulteriori algoritmi decisionali (14).

Aterosclerosi intracranica

L'aterosclerosi intracranica è probabilmente una delle cause più comuni di ictus nel mondo ed è associata con un rischio elevato di recidiva di ictus (90). Ciononostante, nella pratica clinica, tale aspetto sembra molto meno considerato rispetto alle sedi extracraniche della lesione aterosclerotica collegate all'ictus. L'aterosclerosi intracranica può presentarsi isolata o come parte di una patologia aterosclerotica polidistrettuale.

Le arterie più comunemente interessate in ordine di frequenza sono l'arteria basilare, il tratto intracranico delle arterie carotidi interne, le arterie cerebrali medie, le arterie vertebrali intracraniche, le arterie cerebrali posteriori e infine le arterie cerebrali anteriori. È anche vero che l'aterosclerosi intracranica ha una prevalenza più elevata nei soggetti di razza asiatica che nei caucasici (91). Una revisione di 4 studi (92) che hanno valutato un totale di 2.593 soggetti asintomatici riportava una prevalenza di stenosi intracranica variabi-

le dal 3.5% al 13% in base all'età e al gruppo etnico della popolazione studiata. Tra i pazienti asiatici e quelli afro-americani la prevalenza di stenosi arteriosa intracranica è sicuramente più elevata rispetto alla popolazione caucasica (93). Oltre alla razza, l'età, l'ipertensione e il diabete mellito di tipo II sono stati identificati come fattori selettivamente associati alla stenosi intracranica documentata con doppler transcranico in studi che includevano serie consecutive di pazienti con stenosi intracranica sia sintomatica che asintomatica (94). La stenosi intracranica può presentarsi con uno o più ictus ischemici recidivanti o anche con attacco ischemico transitorio (95).

Diversi meccanismi patogenetici (*Figura 4*) possono essere implicati nell'ictus collegato ad aterosclerosi intracranica: la tromboembolia in situ, la embolia arteroarteriosa, le alterazioni emodinamiche, collegate alla steno-occlusione situata sia a livello dei tronchi arteriosi superficiali di calibro maggiore, sia dell'ostio delle arterie perforanti (*branch atheromatous disease*) (96). Dati recenti indicano che l'infarto lacunare o altri infarti sottocorticali di piccole dimensioni ritenuti convenzionalmente associati alle alterazioni strutturali (ipertrofia, scleroialinosi) della parete dei piccoli vasi cerebrali secondarie alla ipertensione arteriosa, possono essere invece collegati ad aterosclerosi intracranica. Tali infarti definiti come infarti secondari a BAD (*branch atheromatous disease*) si presentano con aspetti peculiari in termini di caratteristiche morfologiche della lesione, che di solito è di forma allungata e di dimensioni maggiori rispetto al tipico infarto lacunare. I pochi studi presenti in letteratura hanno evidenziato una stretta associazione tra infarti cerebrali con caratteristiche tipo BAD ed un decorso clinico instabile, fluttuante o progressivo dal momento dell'esordio in fase acuta ed un

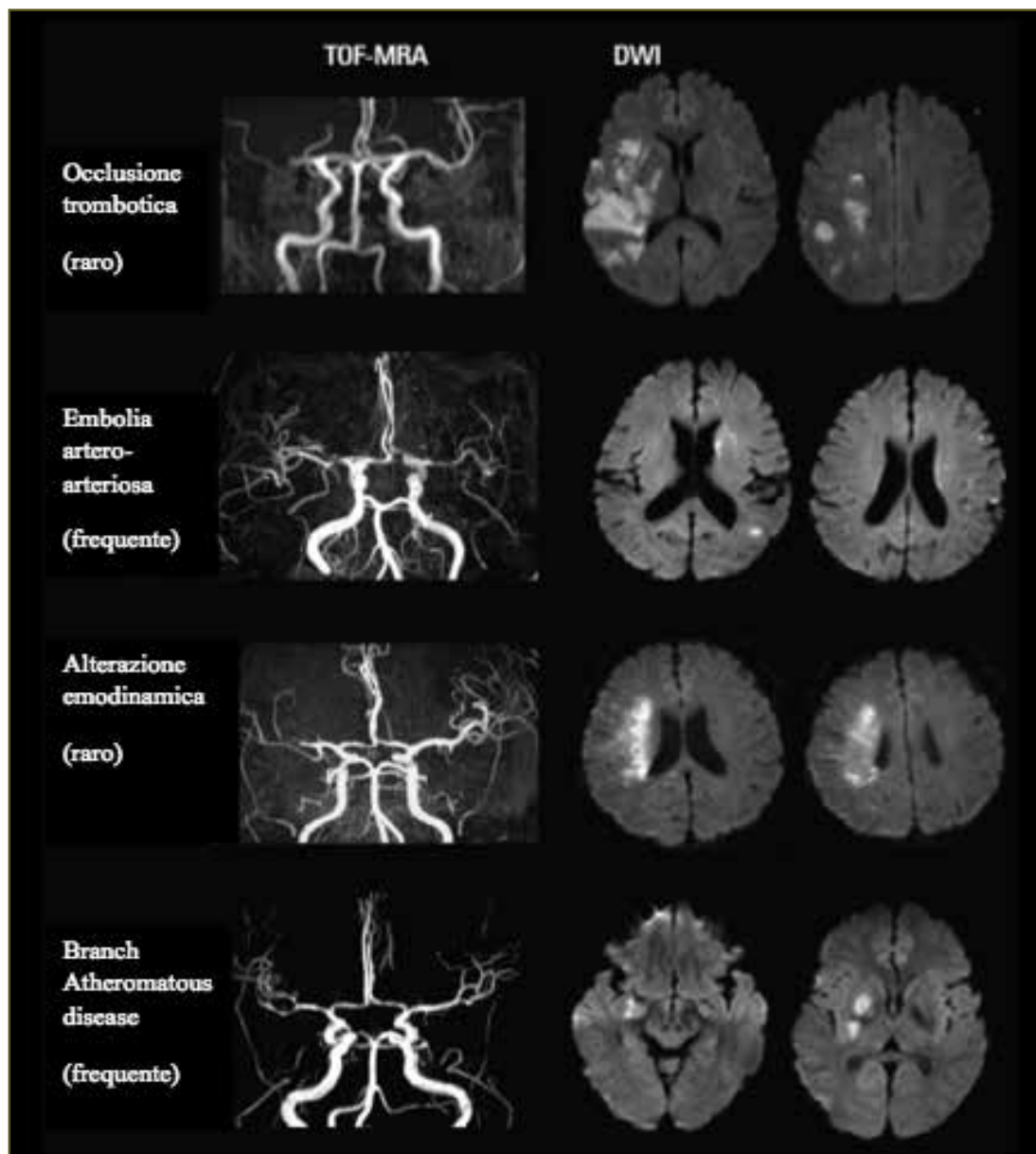


Figura 4 - Meccanismi di ictus in pazienti con aterosclerosi intracranica (AI). A L'occlusione trombotica è un fenotipo raro di AI. L'AngioRM mostra occlusione trombotica in situ a livello della placca stenotica. L'esame DWI mostra infarti territoriali da compromissione emodinamica e infarti embolici corticali. (B) Embolia artero-arteriosa è uno dei fenotipi più comuni di AI. Di solito si associa con stenosi intracranica grave. La DWI evidenzia infarti embolici corticali piccoli e disseminati. (C) L'alterazione emodinamica rappresenta un altro fenotipo di AI, che si associa solitamente a stenosi grave e marcata compromissione emodinamica. La DWI mostra tipicamente infarti di confine. La crescita dell'infarto con peggioramento neurologico è comune. (D) L'occlusione dei piccoli vasi è un fenotipo comune nell'AI. Spesso tale fenotipo è classificato erroneamente come patologia delle piccole arterie per il grado lieve di stenosi osservato all'AngioRM, i piccoli infarti profondi alla DWI. Figura tratta dalla Review: Bang OY. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and perspectives. *Journal of Stroke*, 2014 (96) (modificata).

peggior esito funzionale (97). Lo studio con RM ad alta risoluzione (HR-MRI) può essere usato per studiare la morfologia dei vasi intracranici (98) e potrebbe permettere l'osservazione in vivo della presenza di placche aterosclerotiche a livello dell'arteria da cui prende origine l'arteria perforante interessata nella lesione infartuale, o di placche localizzate all'orifizio delle perforanti stesse, consentendo quindi una migliore comprensione dei meccanismi responsabili dell'ictus (99, 100).

L'esame con HR-MRI presenta numerosi vantaggi rispetto alla RM convenzionale dando la possibilità di visualizzare anche minime alterazioni della parete arteriosa e dimostrare in modo diretto le caratteristiche della placca (101). Il grado di stenosi non è considerato il solo predittore di lesione aterosclerotica vulnerabile. Vari fattori, tra cui la morfologia, i componenti della placca e l'infiammazione sono strettamente associati con la vulnerabilità della placca aterosclerotica anche a livello intracranico. La presenza di recente emorragia intrapacca, l'ampia neovascolarizzazione e la infiammazione aumentano il segnale sulle sequenze T1 pesate e determinano impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto ev. Un'altra metodica che permette la visualizzazione di alterazioni submillimetriche a livello della parete arteriosa intracranica è il doppler endovascolare (102). L'ultrasonografia intravascolare è in grado di identificare in modo accurato le componenti fibrose, lipidica e calcifica all'interno della placca, ma l'attuale utilizzo di tale tecnica di imaging è scarso data la natura invasiva e le difficoltà della navigazione della sonda all'interno delle arterie intracraniche.

Gli infarti lacunari associati ad aterosclerosi intracranica (103) sono più spesso localizzati a livello pontino, della corona radiata e del centro semiovale. Clinicamente

i pazienti con infarti corticali o grossi infarti sottocorticali si presentano con deficit delle funzioni corticali quali afasia, neglect ed emianopsia. Nei casi con infarti lacunari o piccoli infarti sottocorticali predominano segni di deficit motorio o sensitivo isolato (104). Il riscontro di un'aumentata velocità di flusso al doppler transcranico o il rilievo ad esame AngioTC/RM o in angiografia digitale di restringimento luminale e assenza di flusso o entrambi i reperti sono usati per identificare e quantificare la gravità della aterosclerosi intracranica (105). Lo studio angiografico rappresenta tuttora il gold standard per la migliore quantificazione della stenosi (106) e per la completa valutazione dei circoli collaterali. Sia la gravità della stenosi che l'estensione dei circoli collaterali sono da considerarsi infatti misure importanti per la stima del rischio e per la scelta del trattamento.

L'attuale trattamento dei pazienti con eventi ischemici attribuiti a stenosi intracranica è basato sulla combinazione tra farmaci antiaggreganti e il migliore controllo dei fattori rischio, in particolare della ipertensione e dei valori del colesterolo LDL, attraverso modifiche dello stile di vita e il trattamento farmacologico. Due studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia della terapia anticoagulante (studio WASID Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) (107) e dello stenting intracranico (studio SAMMPRIS Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) (108) nel prevenire eventi ischemici in pazienti con aterosclerosi intracranica. In particolare, nello studio WASID, studio multicentrico in doppio cieco su una casistica di 569 pazienti con TIA o ictus e stenosi intracranica (50-99%) randomizzati a terapia con warfarin (289) o aspirina (280) è stato osservato un aumento significativo del rischio di eventi

cardiovascolari maggiori, di morte e di emorragia nel gruppo dei trattati con anticoagulanti. I risultati di questo studio hanno importanti implicazioni nella pratica clinica suggerendo l'indicazione all'utilizzo di terapia antiaggregante anziché anticoagulante nel trattamento delle stenosi intracraniche.

Successivamente, lo studio SAMMPRIS aveva lo scopo di valutare se il trattamento con angioplastica e stenting associato a terapia medica aggressiva fosse stato più efficace della sola terapia medica in pazienti con stenosi intracranica grave (70-99%) ad alto rischio di eventi ischemici. Il rischio di ictus o morte entro 30 giorni era del 14% nei trattati con stenting *vs* 5,8% dei soggetti sottoposti a trattamento medico aggressivo. I due gruppi dei pazienti sono stati seguiti per un follow up di due anni per stabilire se il beneficio osservato in fase precoce nel gruppo trattato con sola terapia medica aggressiva persisteva nel tempo. L'analisi dei dati raccolti nel follow up a lungo termine ha confermato il persistente beneficio del trattamento medico intensivo (109). Entrambi questi studi hanno dimostrato l'importanza di un controllo ottimale dei fattori di rischio vascolari nel ridurre il rischio di ictus in tali pazienti.

Le recenti linee guida dell'AHA/ASA (13) riportano che in pazienti con ictus o TIA e stenosi del 50-99% di una delle arterie intracraniche maggiori, l'aspirina 325 mg/die è raccomandata rispetto al trattamento con warfarin (classe I, livello di Evidenza B). Per pazienti con ictus o TIA recente (entro 30 giorni) attribuibile a stenosi grave (70-99%) di un'arteria intracranica maggiore è consigliabile trattamento con clopidogrel 75 mg/die e aspirina per 90 giorni (Classe IIb; livello evidenza B). In caso di ictus o TIA attribuibile a stenosi del 50-99% di un'arteria intracranica maggiore sono raccomandate il manteni-

mento della pressione arteriosa sistolica <140 mmHg e terapia con statine ad alto dosaggio (classe I; livello evidenza B). In presenza di stenosi moderata (50-69%) l'angioplastica o stenting non sono raccomandati data la bassa incidenza di ictus con il trattamento medico e i rischi periprocedurali del trattamento endovascolare (classe III; livello di evidenza B).

Conclusioni

L'aterosclerosi rimane una delle cause più frequenti ed importanti di ictus ischemico, anche se il progressivo miglioramento degli stili di vita, la consapevolezza dei fattori di rischio ed i trattamenti che possono controllarli, tendono a ridurre l'impatto rispetto ad altri meccanismi come la cardioembolia da fibrillazione atriale, almeno nei paesi socialmente, economicamente e culturalmente più avanzati. Si ritiene invece che l'aterosclerosi continuerà ad avere un ruolo preminente nei paesi in via di sviluppo, considerata l'esposizione a fattori di rischio non controllati, essendo in una fase di sviluppo economico non accompagnata da un miglioramento delle condizioni educative e sociosanitarie. Come per altri meccanismi collegati al determinismo dell'ictus, anche per quanto riguarda l'aterosclerosi, le condizioni clinicopatologiche si presentano abbastanza più variegata rispetto a quanto avviene in altri distretti arteriosi come ad esempio quello coronarico. Vanno considerate le diverse localizzazioni nell'ambito di arterie cerebro-afferenti, arterie molto diverse per calibro, struttura e posizione, quali arco aortico, carotidi, ed arterie intracraniche sia di medio che di piccolo calibro. Per alcuni di questi distretti solo recentemente l'attenzione è più focalizzata, per cui, sia le stime di misura del rischio che l'evidenza dell'efficacia dei vari trattamenti per la riduzione di esso ri-

mangono largamente non conclusivi. Per quanto riguarda le lesioni ateromasiche localizzate a livello della carotide, l'approccio basato sulla medicina dell'evidenza ha portato in successione al disegno di studi clinici randomizzati e controllati. Questi hanno abbastanza univocamente evidenziato il ruolo centrale della endoarterectomia carotidea, che rimane a tutt'oggi il trattamento di elezione rispetto allo stenting. Nonostante ciò quest'ultimo continua ad essere largamente utilizzato, ma, secondo il parere diffuso degli esperti, dovrebbe essere applicato solo in condizioni specifiche, tenendo conto dell'età e di altre condizioni patologiche. Si sta aprendo un campo concettualmente molto interessante che è quello dei biomarcatori della vulnerabilità della placca, sia di tipo umorale che basato su vari metodi di imaging della

placca. L'evidenza è ancora eterogenea, ma stanno iniziando studi controllati per definirne il ruolo in modo più certo. Conseguentemente alle conoscenze dell'efficacia sempre maggiore degli interventi e delle terapie per il controllo dei fattori di rischio come di quelli finalizzati alla stabilizzazione della placca, sono in avvio nuove ricerche cliniche controllate che confrontano i trattamenti interventistici verso il solo trattamento medico. Il controllo meticoloso dei fattori di rischio, ovvero la determinazione precoce della loro presenza, ed il trattamento, gestito con la migliore aderenza possibile ai target prefissati, continuano ad avere un ruolo di massima importanza. È necessario quindi continuare le campagne educative della popolazione e la formazione dei medici di famiglia e del personale sanitario.

Glossario

Ictus: improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale

TIA: attacco ischemico transitorio (Transient Ischaemic Attack: TIA) improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata inferiore alle 24 ore.

Stenosi carotidea: riduzione del lume dell'arteria carotide, usualmente alla biforcazione e comunque con interessamento della arteria carotide interna nel tratto extracranico, che si assume dovuta alla presenza di una placca ateromastica complicata o non complicata.

—, *grado:* grado di riduzione del lume a livello della lesione stenotante, usualmente espressa in percentuale rispetto al diametro del vaso (e.g. stenosi dell'80%; stenosi severa, tra il 75% ed il 90%).

—, *sintomatica:* qualsiasi lesione stenotante dell'arteria carotide interna extracranica in un paziente che ha presentato, da non più di 6 mesi, sintomi clinici ascrivibili ad ischemia dell'emisfero e/o della retina ipsilaterali alla stenosi.

—, *asintomatica:* qualsiasi lesione carotidea che non rientri nella definizione di sintomatica.

—, *intracranica:* presenza all'angiografia di lesioni stenotanti il distretto carotideo intracranico, di grado tale da ridurre il lume vasale in modo misurabile.

Placca aterosclerotica "vulnerabile": placca a rischio di rottura, caratterizzata da un core necrotico ricco di lipidi coperto da un sottile cappuccio fibroso e presenza di infiltrato di cellule infiammatorie.

Tromboendoarterectomia (TEA) carotidea: tecnica chirurgica che prevede l'arteriotomia longitudinale della carotide interna fino a oltre il limite superiore della placca e asportazione della placca.

Trombolisi sistemica: trattamento approvato dell'ictus ischemico acuto che consiste nella somministrazione e.v. di attivatore tissutale del plasminogeno (rtPA) da eseguire precocemente, entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Marcatori biologici: potenziali predittori di instabilità della placca e quindi di eventi cerebrovascolari, evidenziati sia a livello sierico (PCR, citochine, metalloproteinasi) che con metodiche di imaging. Recenti evidenze suggeriscono la loro utilità nella stratificazione del rischio di ictus e nella selezione dei pazienti nella scelta della strategia terapeutica più adeguata.

Neglect: mancanza di consapevolezza o di attenzione per un lato del corpo o dello spazio o per gli eventi che si verificano da un lato del corpo (di solito a sinistra).

RIASSUNTO

L'ictus è la terza causa di morte nei paesi occidentali e rappresenta la principale causa di disabilità. Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori di rischio vascolare la cui determinazione e trattamento precoce sono di fondamentale importanza nel prevenire l'insorgenza di tale patologia. Una delle cause più frequenti ed importanti di ictus ischemico è l'aterosclerosi che può interessare sia il distretto vascolare extracranico a livello delle arterie carotidi e l'ateromasia dell'arco aortico, sia quello intracranico. In questo articolo viene preso in considerazione l'attuale scenario terapeutico nei diversi aspetti di terapia medica, chirurgica ed angioplastica-stenting. Recenti evidenze suggeriscono il crescente ruolo di alcuni specifici marcatori biologici (biomarcatori sierici circolanti e di imaging) come indicatori di vulnerabilità della placca e predittori precoci di eventi cerebrovascolari. La loro identificazione potrà essere utile per migliorare i criteri di selezione per la scelta terapeutica più adeguata.

Parole chiave: *ictus ischemico, aterosclerosi, placca aterosclerotica vulnerabile, biomarcatori, stenosi carotidea, terapia medica, trombolisi, endoarterectomia, stenting.*

Bibliografia

1. SPREAD. Ictus cerebrale: Linee Guida Italiane di prevenzione e trattamento. VII Edizione, 2012.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.
3. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369(9558): 283-292.
4. Capmany RP, Ibañez MO, Pesquer XJ. Complex atheromatosis of the aortic arch in cerebral infarction. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6(3): 184-193.
5. Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke* 2002; 33(4): 930-935.
6. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B et al. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke* 2002; 33: 2587-2592.
7. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3(7): 408-414.
8. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-225.
9. Castellanos M, Serena J, Segura T et al. Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *Eur Neurol* 2001; 45(3): 145-150.
10. Jung JM, Kwon JY, Kim HJ et al. Ischemic lesion burden and characteristics of aortic atheroma. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(2): 278-282.
11. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-1221.
12. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320-1325.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(7): 2160-2236.
14. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK et al. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(10): 1315-1330.
15. Mineva PP, Manchev IC, Hadjiev DI. Prevalence and outcome of asymptomatic carotid stenosis: a population-based ultrasonographic study. *Eur J Neurol* 2002; 9(4) 3-388.
16. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14): 1664-1672.
17. Carr S, Farb A, Pearce WH et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23(5): 755-765.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-874.
19. Abela GS, Aziz K, Vedre A et al. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arter-

- ies of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103(7): 959-968.
20. Vedre A, Pathak DR, Crimp M et al. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture. *Atherosclerosis* 2009; 203(1): 89-96.
 21. Ota H, Yu W, Underhill HR, Oikawa M et al. Hemorrhage and large lipid-rich necrotic cores are independently associated with thin or ruptured fibrous caps: an in vivo 3T MRI study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(10): 1696-1701.
 22. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL, et al. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 31(3): 487-493.
 23. Jander S, Sitzer M, Schumann R, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29(8): 1625-1630.
 24. Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96(2): 396-399.
 25. Barger AC, Beeuwkes R, 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984; 310(3): 175-177.
 26. Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E et al. Neovascularization in human atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006; 6(5): 457-477.
 27. Altaf N, Goode SD, Beech A, et al. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease. *Radiology* 2011; 258(2): 538-545.
 28. Carr S, Farb A, Pearce WH et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23(5): 755-65.
 29. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325(7): 445-453.
 30. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351(9113): 1379-1387.
 31. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363(9413): 915-924.
 32. Lanza G, Ricci S, Speziale F et al. SPREAD-STACI study: a protocol for a randomized multicenter clinical trial comparing urgent with delayed endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Int J Stroke* 2012; 7(1): 81-85.
 33. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(4): 576-590.
 34. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9719): 985-997.
 35. Mattle HP, Brainin M, Chamorro A et al. Second European Stroke Science Workshop. *Stroke* 2014; 45(7): e113-122.
 36. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Kyriacou E et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1486-1496.
 37. Esposito-Bauer L, Saam T et al. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PLoS ONE* 2013; 8: e67927.
 38. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014; 45(3): 702-706.
 39. Morales-Valero SF, Lanzino G. Asymptomatic carotid artery stenosis: time to rethink our therapeutic options? *Neurosurg Focus* 2014; 36(1): E2.
 40. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD000213.
 41. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. and the ATLANTIS Trials Investigators, and the ECASS Trials Investigators, and the NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
 42. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317-1329.
 43. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised

- controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9834): 2352-63.
44. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384(9958): 1929-1935.
 45. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006; 37(9): 2301-2305.
 46. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke associated to extracranial internal carotid artery occlusion: the ICARO-2 study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(5-6): 430-435.
 47. Pechlaner R, Knoflach M, Matosevic B, et al. Recanalization of extracranial internal carotid artery occlusion after i.v. thrombolysis for acute ischemic stroke. *PLoS One* 2013; 8(1): e55318.
 48. Papanagiotou P, Roth C, Walter S et al. Carotid artery stenting in acute stroke. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(23): 2363-2369.
 49. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O et al. Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion. A systematic review of clinical outcomes. *Stroke* 2012; 43: 2362-2368.
 50. DeMarco JK, Huston J 3rd. Imaging of high-risk carotid artery plaques: current status and future directions. *Neurosurg Focus* 2014; 36(1): E1.
 51. Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation* 2005; 112(22): 3437-3444.
 52. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(Suppl. 8): C13-C18.
 53. Noguchi T, Yamada N, Kawasaki T et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging. *Circ J* 2013; 77(8): 1975-1983.
 54. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44(11): 3071-3077.
 55. Jezovnik MK, Zidar N, Lezaic L et al. Identification of inflamed atherosclerotic lesions in vivo using PET-CT. *Inflammation* 2014; 37(2): 426-434.
 56. Lei-xing X, Jing-jing G, Jing-xue N et al. Combined application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in early diagnosis of vulnerable carotid atherosclerotic plaques. *J Int Med Res* 2014; 42(1): 213-223.
 57. Niccoli Asabella A, Ciccone MM, Cortese F et al. Higher reliability of 18F-FDG target background ratio compared to standardized uptake value in vulnerable carotid plaque detection: a pilot study. *Ann Nucl Med* 2014; 28(6): 571-579.
 58. Makita S, Nakamura M, Satoh K et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis* 2009; 204: 234-238.
 59. Rizzo M, Corrado E, Coppola G et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *J Investig Med* 2008; 56: 32-40.
 60. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 371-380.
 61. Elkind MS, Luna JM, Moon YP et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2009; 73: 1300-1307.
 62. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ et al. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2007; 115: 2119-2127.
 63. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2006; 37(2): 482-486.
 64. Chuang SY, Bai CH, Chen WH et al. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population: CVDFACTS study. *Stroke* 2009; 40: 1578-1584.
 65. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke* 2006; 37: 1720-1724.
 66. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-581.
 67. Profumo E, Buttari B, Tosti ME et al. Association of intracellular pro and anti-inflammatory

- cytokines in peripheral blood with the clinical or ultrasound indications for carotid endarterectomy in patients with carotid atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 120-126.
68. Koutouzis M, Rallidis LS, Peros G et al. Serum interleukin-6 is elevated in symptomatic carotid bifurcation disease. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 119-125.
69. Bountouris I, Paraskevas KI, Koutouzis M et al. Serum leptin levels in patients undergoing carotid endarterectomy: a pilot study. *Angiology* 2010; 60: 698-704.
70. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 419-432.
71. Eldrup N, Gronholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation* 2006; 114: 1847-1854.
72. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99: 1044-1059.
73. Debing E, Peeters E, Demanet C et al. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a case-control study. *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42: 122-127.
74. Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease: a nested case-control study. *Stroke* 2008; 39: 323-328.
75. Papis TT, Maltezos CK, Papanas N et al. High-sensitivity CRP is correlated with neurologic symptoms and plaque instability in patients with severe stenosis of the carotid bifurcation. *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42: 249-255.
76. Anan F, Shimomura T, Kaku Tet al. High-sensitivity C-reactive protein level is a significant risk factor for silent cerebral infarction in patients on hemodialysis. *Metabolism* 2008; 57: 66-70.
77. Jefferis BJ, Whincup P, Welsh P et al. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women. *Atherosclerosis* 2010; 208: 557-563.
78. Heider P, Pelisek J, Poppert H, Eckstein HH. Evaluation of serum matrix metalloproteinases as biomarkers for detection of neurological symptoms in carotid artery disease. *Vasc Endovasc Surg* 2009; 43: 551-560.
79. Avgerinos ED, Kadoglou NP, Moulakakis KG et al. Current role of biomarkers in carotid disease: a systematic review. *Int J Stroke* 2011; 6(4): 337-345.
80. Akdim F, Van Leuven SI, Kastelein JJ, Stroes ES. Pleiotropic effects of statins: stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr Pharm Des* 2007; 3: 1003-1012.
81. Fisher M, Cushman M, Knappertz V, Howard G. An assessment of the joint associations of aspirin and statin use with C-reactive protein concentration. *Am Heart J* 2008; 156: 1061-111.
82. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121: 143-150.
83. Shiomi M, Yamada S, Ito T. Atheroma stabilizing effects of simvastatin due to depression of macrophages or lipid accumulation in the atheromatous plaques of coronary plaque-prone WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 178: 287-294.
84. Kunte H, Amberger N, Busch MA et al. Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* 2008; 47: 513-522.
85. Kadoglou NP, Gerasimidis T, Kapelouzou A et al. Beneficial changes of serum calcification markers and contralateral carotid plaques echogenicity after combined carotid artery stenting plus intensive lipid lowering therapy in patients with bilateral carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 258-265.
86. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J et al. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 199: 3-11.
87. Bal Dit Sollier C, Crassard I, et al. Effect of the thromboxane prostaglandin receptor antagonist terutroban on arterial thrombogenesis after repeated administration in patients treated for the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 505-513.
88. Müller-Schunk S, Linn J, Peters N et al. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 786-791.
89. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med* 2010; 4: 601-609.
90. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. *J Stroke* 2014; 16(1): 27-35.

91. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 2014; 383(9921): 984-998.
92. Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 2009; 19 (Suppl. 1): S11-16.
93. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-1331.
94. Tsvigoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I et al. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multi-centre, transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 2014; 24(1): 11-17.
95. Man BL, Fu YP, Chan YY et al. Lesion patterns and stroke mechanisms in concurrent atherosclerosis of intracranial and extracranial vessels. *Stroke* 2009; 40: 3211-3215.
96. Bang OY. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives. *Journal of Stroke* 2014; 16(1): 27-35.
97. Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M et al. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments. *Int J Stroke* 2012; 7(4): 321-329.
98. Akashi T, Taoka T, Ochi T et al. Branching pattern of lenticulostriate arteries observed by MR angiography at 3.0 T. *Jpn J Radiol* 2012; 30(4): 331-335. See comment in PubMed Commons below
99. Klein IF, Lavallée PC, Mazighi M et al. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2010; 41(7): 1405-1409.
100. Chung JW, Kim BJ, Sohn CH et al. Branch atheromatous plaque: a major cause of lacunar infarction (high-resolution MRI study). *Cerebrovasc Dis Extra* 2012; 2(1): 36-44.
101. Ryu CW, Kwak HS, Jahng GH, Lee HN. High-resolution MRI of intracranial atherosclerotic disease. *Neurointervention* 2014; 9(1): 9-20.
102. Zacharatos H, Hassan AE, Qureshi AI. Intravascular ultrasound: principles and cerebrovascular applications. *Am J Neuroradiol* 2010; 31(4): 586-597.
103. Khan A, Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Risk factors and outcome of patients with symptomatic intracranial stenosis presenting with lacunar stroke. *Stroke* 2012; 43(5): 1230-1233.
104. Cho KH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Location of single subcortical infarction due to middle cerebral artery atherosclerosis: proximal versus distal arterial stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 48-52.
105. Hou WH, Liu X, Duan YY et al. Evaluation of transcranial color-coded duplex sonography for cerebral artery stenosis or occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5): 479-484.
106. Hassan AE, Rostambeigi N, Chaudhry SA et al. Combination of noninvasive neurovascular imaging modalities in stroke patients: patterns of use and impact on need for digital subtraction angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): e 53-58.
107. Chimowitz MI, Lynn MJ, et al; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1305-1316.
108. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 993-1003.
109. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ et al; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 333-341.
110. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006; 37: 2301-2305.