

a cura di Gaetano Lanza

C.R.; a. 58; F.

Ictus Cerebrale Ischemico

Focus on multidisciplinare

Volume 1



Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business



SOCIETÀ ITALIANA
INTERDISCIPLINARE
NEUROVASCOLARE

La chirurgia carotidea nella prevenzione dell'ictus

G. Agrifoglio, F. Bonalumi, M. Domanin, A. Esposito

INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA

Stenosi carotidea sintomatica

Senza dubbio possiamo affermare che i pazienti con stenosi carotidea sintomatica (sintomo di ischemia cerebrovascolare da non più di 6 mesi) sono maggiormente a rischio di ictus rispetto a quelli con stenosi carotidea asintomatica di pari grado. Per pazienti con stenosi carotidea sintomatica tra il 70% e il 99% lo studio NASCET¹ riporta un'incidenza annuale di ictus del 13% entro il primo anno e del 35% a 5 anni; inoltre, ha dimostrato che l'endoarterectomia carotidea (EC) è sicuramente efficace nella riduzione del rischio ipsilaterale, quando il grado di stenosi sia superiore al 70% (metodo NASCET). Nel caso di stenosi inferiori al 50% non è stato dimostrato alcun vantaggio per il metodo chirurgico, che non deve essere quindi eseguito.

Per i pazienti con stenosi fra il 50% e il 70% è stato dimostrato un certo grado di vantaggio (NNT = 23), ai limiti della significatività statistica ($p = 0,054$). Questi risultati sono stati ottenuti solo a condizione che il rischio perioperatorio di complicanze maggiori fosse inferiore al 3%.

Stenosi carotidea asintomatica

L'indicazione chirurgica nei soggetti asintomatici resta ancora oggi senz'altro più discussa che nei sintomatici. Tuttavia, le evidenze del beneficio chirurgico nella stenosi carotidea asintomatica sono certamente minori che nella stenosi carotidea sintomatica e sono ancora in via di definizione, quindi in discussione,²⁻⁶ come dimostra anche l'ACST pubblicato più recentemente.⁷

Per una maggior definizione del problema dell'indicazione all'EC nei soggetti con stenosi carotidea asintomatica si attendono i risultati dell'ACSRS.⁸

In ogni caso questi studi dimostrano che il decorso naturale dei pazienti con stenosi carotidea asintomatica trattati con terapia medica prevede un rischio piuttosto basso, benché non trascurabile, di ictus maggiore senza sintomi premonitori, stimato inferiore al 5% all'anno (2% all'anno nello studio ACAS).

Sono stati effettuati studi anche dal punto di vista costo/beneficio sul modello di screening adottato nello studio ACAS.^{9,10} Alcuni di essi hanno concluso che i costi per lo screening nella popolazione e per il trattamento chirurgico sarebbero comunque di molto superiori ai benefici previsti, tenendo presente che la riduzione dell'incidenza di ictus è più modesta nel paziente chirurgico asintomatico rispetto a quello sintomatico.

Emerge quanto sia importante definire meglio non solo le indicazioni chirurgiche, soprattutto nei soggetti con stenosi carotidea asintomatica, e i parametri diagnostici di rischio della placca carotidea, ma anche tutti gli aspetti che accompagnano l'atto chirurgico.

L'ASSOCIAZIONE CON LA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Nell'ottica suesposta va riconosciuta un'indubbia importanza alla valutazione in toto del paziente, ricordando che l'arteriopatia steno-ostruttiva carotidea fa spesso parte di un quadro di arteriopatia aterosclerotica sistemica, per cui vanno accuratamente studiati e trattati gli eventuali altri distretti vascolari interessati e i fattori di rischio associati, che potranno influenzare la condotta e il risultato chirurgico. Deve essere eseguita un'attenta indagine cardiologica, in particolare per la diagnosi di malattia coronarica spesso coesistente e silente. La malattia coronarica contribuisce in larga misura a determinare la mortalità perioperatoria, nonostante la terapia medica.

Anche in pazienti in cui l'EC non è indicata, l'aterosclerosi carotidea viene considerata un importante marker di quella coronarica. È stato calcolato che nel soggetto asintomatico con stenosi carotidea il rischio annuale di infarto miocardico è del 5-9%, e quindi addirittura superiore a quello annuale di ictus ipsilaterale. Lesioni coronariche gravi sono riscontrabili nel 65% della popolazione globale dei pazienti con malattia cerebrovascolare extracranica e nel 40% di quelli senza sintomi di cardiopatia ischemica.

Per quanto riguarda la chirurgia combinata carotidea/coronarica, è stata condotta una metanalisi su 56 review che riportano 3 strategie operative: chirurgia carotidea e coronarica simultanea, chirurgia carotidea seguita da quella coronarica e viceversa. Sulla base di tale metanalisi l'American Heart Association indica

che l'incidenza di ictus perioperatorio è simile nella prima e seconda strategia, mentre è statisticamente più elevata nella terza. Inoltre, la frequenza di infarto miocardico e decesso è maggiore con la seconda strategia.¹¹

Nei protocolli di sequenza adottati in molti Centri, nei pazienti in cui prevalgono i sintomi cardiaci (angina instabile, scompenso) e in presenza di stenosi carotidea unilaterale asintomatica si dà la precedenza all'intervento di by-pass aortocoronarico. Nei pazienti in cui prevalgono i sintomi neurologici l'approccio più sicuro, e quindi indicato, è quello di dare la priorità all'endoarterectomia carotidea. L'intervento simultaneo è la strategia preferita nei pazienti affetti sia da malattia coronarica grave sia da malattia carotidea grave. Ai fini pratici è comunque importante la valutazione sia del rischio chirurgico del paziente che della sua aspettativa e qualità di vita ai fini prognostici. Vantaggi in proposito, ovviamente, vengono offerti dal tipo di anestesia locoregionale rispetto alla generale.

LA DIAGNOSI PREOPERATORIA

La tomografia computerizzata (TC) del cranio, standardizzata negli ultimi decenni, è il test diagnostico ritenuto oggi fondamentale per il suo valore diagnostico e prognostico nella valutazione preoperatoria dello stato anatomico del cervello. La risonanza magnetica (RM) è più sensibile rispetto alla TC in quanto è in grado di rilevare aree più piccole di lesione.¹² Ovviamente il suo rapporto costo/beneficio non giustifica un impiego di routine.

La TC assume importanza dal punto di vista anche prognostico oltre che diagnostico ed è utile per stabilire in molti casi il timing operatorio nei pazienti sintomatici.

I pazienti con ictus stabilizzato (deficit neurologico >24 ore), con TC normale e normale livello di coscienza, possono essere sottoposti a EC precocemente. In questo caso il rischio di ictus perioperatorio sembrerebbe simile a quello dei pazienti con TIA. I pazienti con minime lesioni di ipodensità alla TC, anche con deficit neurologici stabili e normale livello di coscienza, possono essere sottoposti a chirurgia precoce con basso rischio. Pertanto, nel paziente candidato alla terapia chirurgica è indicata l'esecuzione di una TC cranica, che è essenziale in caso di ictus e TIA e utile in caso di asintomaticità.

I parametri offerti dal Doppler transcranico, anche con la valutazione della reattività cerebrovascolare, possono aggiungere utili informazioni sulla circolazione cerebrale, sugli effetti emodinamici delle stenosi dei tronchi sovraortici e sulla validità dei circoli di compenso.¹³

L'ecocolorDoppler della carotide extracranica è accettato da molti Autori come un metodo diagnostico sufficiente a rilevare la presenza, il grado di stenosi e le caratteristiche di struttura, composizione e superficie della placca carotidea. Nella pratica clinica l'ecocolorDoppler, grazie alla non invasività e all'alta sensibilità e specificità, risulta l'esame diagnostico più idoneo, più efficace e quindi più indicato in prima istanza a diagnosticare la stenosi carotidea e pertanto nella selezione dei pazienti da sottoporre alla decisione chirurgica. È di basilare importanza che esso venga eseguito da un operatore esperto che abbia validato tale metodica per confronto con il reperto angiografico o chirurgico, per stabilirne l'affidabilità. È altrettanto importante che vengano riportati i criteri usati per ricavare la percentuale del grado di stenosi, esistendo due metodi in letteratura (NASCET ed ECST).

Studi comparativi fra eco-Doppler e angiografia per stenosi tra il 70% e il 99% danno un valore predittivo positivo del 97% per l'eco-Doppler.¹⁴ Questa tecnica è sicura, con elevate sensibilità e specificità e addirittura superiore all'angiografia nella caratterizzazione della placca e delle varianti di flusso. Secondo questi studi l'eco-Doppler senza l'impiego di angiografia può realisticamente selezionare lesioni appropriate per l'intervento chirurgico solo quando queste risultino uguali o maggiori al 70%. L'angiografia convenzionale di routine sarebbe invece da raccomandare per stenosi del 50-70% e candidati a EC. L'angiografia convenzionale è comunque necessaria quando le immagini eco siano subottimali o soggette a interpretazioni equivoche o quando si sospettino altre lesioni nel distretto sovraortico. L'angio-RM si dimostra utile in quanto fornisce immagini sovrapponibili a quelle angiografiche, ma purtroppo non è altrettanto precisa, in quanto in molti casi sovrastima o sottostima il grado di stenosi. Pertanto l'angiografia convenzionale mediante contrasto rimane il gold standard per valutare accuratamente il distretto carotideo, i tronchi sovraortici e la circolazione intracranica.

Studi recenti¹⁵ suggeriscono che la combinazione dell'eco-Doppler e dell'angio-RM, supplementata dall'angiografia convenzionale nei casi di disaccordo delle prime due, si associa a bassissime morbilità e mortalità e a rapporto costo/beneficio molto favorevole. Diversi centri di chirurgia vascolare oggi tendono a evitare l'angiografia convenzionale preoperatoria, basandosi su test non invasivi accurati e in precedenza validati per confronto con l'angiografia convenzionale o con lo stesso reperto chirurgico.

IL MONITORAGGIO E LA PROTEZIONE CEREBRALE

Il problema della scelta e conduzione dell'anestesia nell'EC è strettamente correlato a quello della protezione e del monitoraggio cerebrale, per ridurre al minimo il rischio dell'ischemia cerebrale e dell'ictus intraoperatorio da clampaggio. Certamente il sistema più efficace di protezione cerebrale che il chirurgo può mettere in atto è il posizionamento dello shunt temporaneo intraluminale. L'uso sistematico dello shunt è rifiutato da numerosi chirurghi perché può causare embolie gassose o ateromasiche, può determinare lesioni della parete vasale e difficoltà nell'eseguire l'intervento. I criteri usati per selezionare i casi di indicazione all'uso dello shunt sono diversi:

- aspetti clinici preoperatori, quali un ictus invalidante preoperatorio o l'ostruzione della carotide controlaterale;
- monitoraggio mediante EEG;
- monitoraggio mediante potenziali evocati somatosensoriali;
- monitoraggio mediante la *stump pressure*;
- monitoraggio mediante il Doppler transcranico;
- monitoraggio mediante segni neurologici specifici di ischemia in caso di anestesia locoregionale.

Nessuno di questi criteri è ottimale, tuttavia sembra essere migliore quello relativo all'anestesia locoregionale.

Il Cochrane Stroke Review Group¹⁶ ha selezionato e analizzato due studi randomizzati, includenti 590 pazienti, sottoposti a EC in anestesia generale, in cui sono stati comparati i due criteri: shunt di routine e shunt selettivo in caso di comparsa di segni di ischemia cerebrale (all'EEG e ai Potenziali Evocati Somatosensoriali in caso di anestesia generale). Anche se i dati sono stati ritenuti limitati, sia nel numero dei pazienti sia nel follow-up, la conclusione di entrambi gli studi è stata che lo shunt di routine nell'EC in anestesia generale, rispetto allo shunt selettivo, potrebbe ridurre ulteriormente le complicanze maggiori (ictus, morte) perioperatorie. In ogni caso vi sono ancora poche evidenze in letteratura, per cui molti Autori preferiscono lo shunt di routine in anestesia generale, ma molti altri preferiscono lo shunt selettivo (adducendo le possibili complicanze legate all'uso dello shunt stesso) con monitoraggio (EEG, Potenziali Evocati Somatosensoriali) di affidabilità controllata.

TECNICHE CHIRURGICHE

L'intervento classico consiste nella disobliterazione della biforcazione carotidea a cielo aperto. La sua storia nasce con Willis, che già nel 1684 aveva descritto quel "poligono" che è fondamentale nello studio del circolo cerebrale e che inoltre ha riportato il primo reperto autoptico di occlusione carotidea.

Abermethy nel 1798 eseguì la prima legatura della carotide per emorragia e Cooper (definito principe della chirurgia) nel 1805 la prima legatura carotidea per aneurisma. Dopo più di un secolo, nel 1913, il neurologo Hunt stabilì l'importanza degli assi carotidei nell'insufficienza cerebrovascolare. Moniz nel 1927 eseguì la prima angiografia cerebrale e quindi le prime carotidografie, dimostrando finalmente la trombosi della carotide interna oppure la sua stenosi.

La correlazione tra l'ostruzione carotidea e l'ictus dimostrata da Fisher nel 1951 fornì i presupposti patogenetici per la chirurgia della biforcazione carotidea. Nello stesso anno Carrea e Molins praticarono un'anastomosi tra la carotide esterna e quella interna per una lesione stenosante e l'intervento ebbe buon esito.

La prima disobliterazione per una trombosi totale della carotide interna fu tentata senza successo da Strully nel gennaio 1953, mentre De Bakey la eseguì con successo il 7 agosto 1953. Tuttavia, la descrizione di questo intervento, in un paziente sopravvissuto asintomatico per 19 anni, fu riferita da De Bakey solo nel 1957. È per questo che come primo intervento viene erroneamente riportato quello praticato da Eastcott, Pickering e Rob nel 1954. Il paziente fu operato in ipotermia a 28°C e rimase asintomatico per oltre 20 anni; non si trattò però di una disobliterazione, ma di una resezione carotidea con anastomosi tra carotide comune e interna. Fu pertanto Cooley, nel 1956, a descrivere per primo la tecnica dell'EC con utilizzo di shunt esterno.

Molti dettagli tecnici possono influenzare i risultati immediati e a distanza in chirurgia. Una delle problematiche più importanti in questione è proprio se l'uso del *patch*, oltre a essere sicuro e senza complicanze, come la sutura diretta, può ridurre il rischio di restenosi e quindi migliorare l'esito.

Il Cochrane Stroke Review Group¹⁷ ha selezionato e analizzato sei studi controllati randomizzati in cui è stato confrontato l'uso del patch di routine con la sutura diretta. In tre di questi studi è stato usato come materiale per il patch solo la safena, in uno solo il PTFE, in due sia la safena che il PTFE o il Dacron. In realtà non esistono in letteratura parametri certi che raccomandino l'uso del patch. I risultati della review sistematica non sono purtroppo conclusivi, anche se la tendenza è a favore del patch di routine in termini di riduzione di rischio di ictus ipsilaterale e di ogni tipo, di riduzione di rischio di morte perioperatoria (3% ridu-

zione di rischio assoluto di ictus a 30 giorni e 4% nel follow-up) e di riduzione di rischio di trombosi o di restenosi nel follow-up. Questi risultati vanno comunque interpretati con cautela come sottolineato dagli stessi Autori della review.

Tenuto conto che la maggioranza dei chirurghi vascolari con casistiche apprezzabili usa il patch non di routine ma in casi selezionati, è necessaria una maggiore evidenza da studi multicentrici controllati e randomizzati con numeri senz'altro maggiori di quelli attualmente disponibili, confrontando con la sutura diretta non solo l'uso del patch di routine ma anche l'uso di quello selettivo, per poter raccomandare un cambio nell'attuale tendenza secondo la quale il patch viene usato generalmente in modo selettivo.

L'EC per eversione evita l'arteriotomia longitudinale necessaria nell'EC tradizionale ed è particolarmente indicata per correggere eventuali *kinking*. Essa si associa a bassa percentuale di complicanze perioperatorie e di restenosi.

Le procedure di angioplastica percutanea transluminale (PTA) di più recente introduzione sono state proposte come metodiche alternative alla tradizionale EC, essenzialmente per i vantaggi conseguenti al fatto che si evitano i rischi connessi all'intervento chirurgico e quindi all'anestesia generale (caso in cui l'EC si conduce in anestesia generale), all'incisione chirurgica e al danno di nervi cranici, al tempo di clampaggio più prolungato, ecc. Tuttavia, più volte è stata espressa riluttanza nel mondo scientifico ad accettare tali procedure, pur meno invasive e meno traumatiche, soprattutto per i rischi connessi e in particolare il rischio di embolizzazioni cerebrali durante e immediatamente dopo tali procedure.^{18,19}

Non esistono a oggi studi completati randomizzati e controllati che abbiano comparato la PTA con la chirurgia tradizionale e la terapia medica. Studi non randomizzati suggeriscono che la PTA con stenting per la stenosi carotidea può essere eseguita con ragionevole sicurezza in casi selezionati di pazienti (ad alto rischio per la chirurgia tradizionale), anche se questa sicurezza non è basata su dati di studi validi randomizzati e controllati e anche se, al momento, non vi sono evidenze sufficienti sulla validità di tali procedure endovascolari a distanza.

Al momento, quindi, non esistono evidenze sufficienti per giustificare un cambio di tendenza dalla chirurgia tradizionale verso le procedure endovascolari nel trattamento chirurgico di routine della stenosi carotidea.

La chirurgia endovascolare con metodica di protezione cerebrale trova però indicazione nelle restenosi o nei casi in cui l'intervento tradizionale può essere difficile per ragioni anatomiche (biforcazione alta, lesione distale della carotide interna) o per pregressi interventi o radioterapia in regione cervicale.

Negli Stati Uniti, in cui da più tempo queste procedure sono applicate su larga

scala, uno studio ne ha analizzato i costi nel trattamento della stenosi carotidea. Il costo ospedaliero medio per i pazienti sottoposti a PTA corrispondeva a 30.140 dollari US, mentre per i pazienti del gruppo EC era di 21.670 dollari. La sottoanalisi nei due gruppi per i casi senza complicanze ha mostrato un costo medio di 24.848 dollari per i pazienti PTA e di 19.247 dollari per i pazienti EC. Complessivamente è risultato che i pazienti sottoposti a PTA costavano circa il 25% in più. Gli Autori dello studio concludono affermando come la PTA non sia certamente giustificabile come alternativa all'EC sul piano strettamente economico.

Analisi di questo tipo risultano ovviamente insufficienti. Lo studio citato si limita a ricordare una diversa incidenza di ictus e di decessi, rispettivamente il 7,7% nella PTA vs l'1,5% nell'EC e 0,9% nella PTA vs 1,5% nell'EC.

È consigliabile trattare i pazienti chirurgici con terapia antiaggregante piastrinica da prima dell'intervento, se non vi sono controindicazioni. La dose ottimale di ASA è inferiore a 325 mg/die (studio ACE in corso di pubblicazione).

CASISTICA PERSONALE

Nel periodo 1986-2000 sono stati eseguiti presso l'Istituto di Chirurgia Vascolare dell'Università di Milano 1024 interventi di endoarterectomia carotidea. Il 69,9% era costituito da maschi, mentre il 30,1% da femmine, l'età media era 69,7 anni, con un range compreso tra 39 anni e 84 anni. Il 53,5% dei pazienti era asintomatico, mentre il 46,5% era sintomatico; da segnalare che la percentuale di pazienti asintomatici operati nel primo decennio era inferiore a quella dei sintomatici (48% vs 51%), per poi invertirsi negli anni successivi (58% vs 42%).

La tecnica anestesiológica adottata è stata il blocco cervicale associato a infiltrazione locale nell'88,4% dei casi. Nell'11,6% dei casi è stata utilizzata l'anestesia generale con introduzione di shunt di Javid e monitoraggio della funzione cerebrale mediante EEG (i risultati hanno dimostrato un'accuratezza dell'EEG pari al 94%, con una sensibilità e specificità dell'esame dell'88% e 92% rispettivamente).

Dal punto di vista tecnico, nel 20,7% degli interventi sono state eseguite suture dirette dell'arterectomia carotidea, mentre nel rimanente 76,3% si è applicato un patch in materiale sintetico (dacron con collagene nella maggior parte dei casi).

Le complicanze intra- e postoperatorie hanno riscontrato un'incidenza di deficit ischemici del 2,7% e una mortalità dello 0,65%, per un rischio complessivo alla procedura chirurgica del 3,35%. L'emorragia intracerebrale si è verificata in 2 pazien-

ti, mentre i casi di embolia cerebrale hanno causato ictus in 6 pazienti. La procedura in anestesia locale ha contribuito a ridurre il rischio globale di complicanze (si sono verificati 2 casi di ischemia miocardica).

Il clampaggio non è stato ben tollerato nell'8,3% dei casi sottoposti ad anestesia locoregionale, con manifestazione di deficit neurologici tra i 10 e i 20 secondi dal momento del clampaggio. Tutti i deficit neurologici sono regrediti in un tempo compreso tra 20 secondi e 3 minuti dal ristabilirsi del flusso dopo inserimento dello shunt.

Scomponendo le casistiche fra i primi dieci anni e i successivi cinque, si deduce che nel secondo periodo sono aumentati gli interventi su pazienti asintomatici e con grado di stenosi leggermente inferiore: si è passati da una stenosi media >75% a una stenosi $\geq 70\%$. Ciò ha comportato una riduzione significativa del numero dei casi che, su base clinica, hanno richiesto l'impiego dello shunt di Javid per le sopraggiunte ischemie al clampaggio: 9,7% versus 6,2%.

Sono inoltre state effettuate 11 PTA per restenosi carotidea con posizionamento di stent in 4 casi; solo in 2 casi è stata necessaria un'anestesia generale, nei restanti casi è stato effettuato un *cervical block*.

Il numero degli interventi annuali è passato da una media di 30-50 nel primo periodo ai 100 interventi nel secondo periodo; questo è accaduto per un esteso screening nei pazienti asintomatici o portatori di altra patologia e probabilmente per il modificarsi delle indicazioni all'intervento chirurgico che, come ricordato in precedenza, sono andate progressivamente modificandosi nel tempo.

FOLLOW-UP

Dopo l'intervento di EC è bene eseguire un programma di controllo a distanza del paziente. È possibile così desumere:

- la storia naturale del paziente e della carotide operata;
- la quantificazione dell'efficacia dell'intervento ai fini della prevenzione dell'ictus;
- il controllo di qualità del proprio operato riguardo sia alle indicazioni sia alla tecnica operatoria.

La finalità secondaria consiste nel controllo della carotide controlaterale.

Le scadenze temporali del follow-up sono inoltre un'occasione per evidenziare la comparsa o l'aggravamento di una patologia arteriosa concomitante. Il follow-up è eseguito nella maggior parte dei centri mediante tecniche ultrasonografiche e in particolare mediante eco-(color)-Doppler.

Si possono fare alcune considerazioni. Il 10% circa dei pazienti operati mediante EC è a rischio di restenosi nel primo anno, ma in questo periodo la lesione responsabile della restenosi è l'iperplasia miointimale, benigna e suscettibile di regressione. Dopo i primi due anni l'incidenza di restenosi è molto bassa, ma potenzialmente più pericolosa in quanto sostenuta da recidiva aterosclerotica.

L'incidenza e il significato della restenosi dopo EC sono tuttora oggetto di discussione. Secondo lo studio di Frericks, che ha compiuto una revisione di oltre 500 lavori presenti in letteratura, l'incidenza generale di restenosi risulterebbe così distribuita: 10% nel primo anno, 3% nel secondo anno, 2% nel terzo anno, 1% gli anni successivi.²⁰ L'incidenza è massima nei primi due anni dopo l'intervento ed è sostenuta da iperplasia miointimale.

Appare comunque sempre più chiaro che, così come quella delle complicanze neurologiche legate all'intervento, anche l'incidenza di restenosi tende a diminuire con l'aumentare dell'esperienza del singolo centro e con l'affinamento di una metodologia che migliora con l'aumentare del numero d'interventi eseguiti.

È generalmente accettata l'indicazione a una correzione chirurgica della restenosi mediante PTA/Stenting quando è di grado elevato e associata a una sintomatologia neurologica chiaramente correlata.

CONSIDERAZIONI BIOETICHE SUI TRATTAMENTI CHIRURGICI

La dimostrazione attraverso i due grandi studi multicentrici, il NASCET¹ e l'ECST,²¹ dell'efficacia dell'EC nelle stenosi carotidiche sintomatiche >70% ha aperto 15 anni fa una nuova strada e ha posto criteri fondamentali. Resta cruciale in ogni caso il fatto che gli interventi di EC vengano praticati solo in centri in grado di presentare le proprie statistiche operatorie controllate in cui il rischio perioperatorio sia il più basso possibile e comunque non superiore al 3% di complicanze maggiori (morte, ictus) affinché l'intervento possa giustificarsi.

Bibliografia

1. 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;325:445-453.
2. Hennerici M, Hulsbomer HB, Heftler H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long term prospective study. *Brain* 1987;110:777-791.
3. CASANOVA Study Group. Carotid Surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:12129-12135.

4. Veterans Administration Cooperation Study. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1986;17:543-549.
5. Investigators of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:2523-2524.
6. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
7. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
8. Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Identification of a high risk group (ACSRS). *Int Angiol* 1995;14:21-23.
9. Lee T, Solomon N, Heidenreich P, Oehlert J, Garber A. Cost-effectiveness of screening for carotid stenosis in asymptomatic persons. *Ann Intern Med* 1997;126:337-346.
10. Whitty CJ, Sudlow CL, Warlow CP. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:619-623.
11. A multidisciplinary Consensus Statement from The Ad Hoc Committee, American Heart Association. Guidelines for Carotid Endarterectomy. *Stroke* 1995;26:188-201.
12. Kertesz A, Black SE, Nicholson L, Carr T. The sensitivity and specificity of MRI in stroke. *Neurology* 1987;37:1580-1585.
13. Chimowitz MI, Furlan AJ, Jones SC, Sila CA, Long LR, Paramandi L, Beck JG. Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction. *Neurology* 1993;43:353-357.
14. Chen JC, Salvian AJ, Taylor DC, Teal PA, Marotta TR, Hsiang YN. Predictive ability of duplex ultrasonography for internal carotid artery stenosis of 70%-99%: a comparative study. *Ann Vasc Surg* 1998;12:244-247.
15. Kent KC, Kuntz MK, Patel MR, et al. Perioperative imaging strategies for carotid endarterectomy. *JAMA* 1995;274:888-893.
16. Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM. Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4.
17. Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane database Syst Rev* 2004;4.
18. Beebe H, Archie J, Baker W, et al. Concern about safety of carotid angioplasty. *Stroke* 1996;27(2):197-198.
19. Health and Public Policy Committee American College of Physicians. Percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Int Med* 1983;99:864-869.
20. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke (A systematic review of the literature). *Stroke* 1998;29:244-250.
21. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe or mild carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.