



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**RUOLO DELLA STENOSI CAROTIDEA OMOLATERALE
E CONTROLATERALE NELL'OUTCOME DI PAZIENTI
COLPITI DA ICTUS**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:

Ava Ghasemi Manjili

Correlatore: Chiar.ma

Dott.ssa Giovanna Viticchi

A.A. 2021/2022

INDICE

1. ICTUS ISCHEMICO	3
1.1 Cenni di anatomia del circolo cerebrale	3
1.2 Definizioni	7
1.3 Epidemiologia	8
1.4 Classificazioni	8
1.5 Fattori di rischio	10
1.6 Fisiopatologia	12
1.7 Processo diagnostico	15
1.7.1 Segni e sintomi	15
1.7.2 Classificazione Bamford	18
1.7.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e altre scale di valutazione	19
1.7.4 Tecniche di imaging	22
1.8 Trattamento	22
2. ICUTS DA STENOSI CAROTIDEA	25
2.1 Definizione	26
2.2 Epidemiologia	26
2.3 Fisiopatologia	26
2.4 Tecniche diagnostiche	29
2.5 Rischio di ictus ischemico in pazienti con stenosi carotidea asintomatica	31
3. TERAPIA DELLA STENOSI CAROTIDEA	32
3.1 Prevenzione primaria	32
3.2 Terapia medica	33
3.3 Terapia chirurgica	34
3.4 Gestione della stenosi carotidea sintomatica	36
3.5 Gestione della stenosi carotidea asintomatica	37
4. OBIETTIVI DELLO STUDIO	40
5. MATERIALI E METODI	40
6. RISULTATI	43
7. DISCUSSIONE	49
8. CONCLUSIONI	52
BIBLIOGRAFIA	53

1. ICTUS ISCHEMICO

1.1 Cenni di anatomia del circolo cerebrale

La circolazione cerebrale è garantita da due circoli, quello anteriore, supportato dalle arterie carotidi, e quello posteriore, sostenuto dalle arterie vertebrali [7].

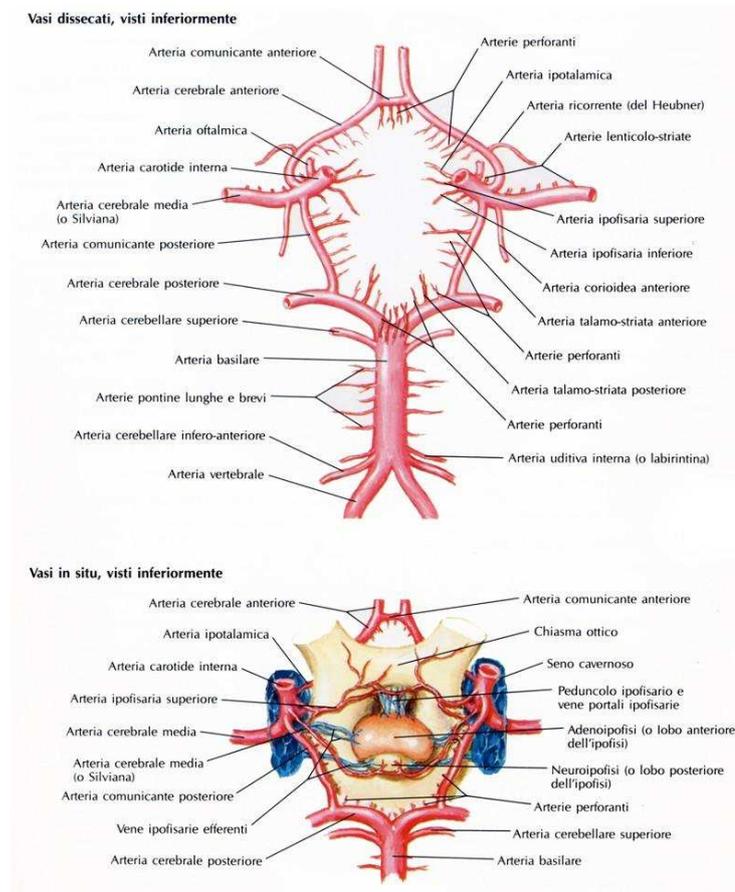


Figura 3. Rappresentazione grafica dell'anatomia del circolo cerebrale.

- **Arteria carotide interna**

L'**arteria carotide interna (ACI)** origina dall'arteria carotide comune all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe, per poi decorrere verso l'alto e tramite il canale carotideo dell'osso temporale immettersi nella cavità cranica. Giunta a questo punto l'ACI si ripiega verso l'alto, perfora la dura madre e dopo aver dato l'arteria oftalmica termina dividendosi nelle arterie cerebrale anteriore, cerebrale media, corioidea anteriore e comunicante posteriore.

L'*arteria cerebrale anteriore (ACA)* è il ramo della carotide interna con minor calibro, tra i vari schemi di classificazione che la descrivono il più semplice è quello che la divide in tre segmenti. Il **segmento A1** è definito "*pre-comunicante*", inizia a livello dell'estremità mediale della scissura laterale, si porta in avanti e medialmente, passando sopra al nervo ottico ipsilaterale fino alla fessura interemisferica dove si anastomizza, tramite l'arteria comunicante anteriore, con l'arteria controlaterale. Il **segmento A2** è definito "*post-comunicante*", prosegue cranialmente nella scissura interemisferica fino al raggiungimento del corpo calloso, lo percorre dorsalmente e raggiunto lo splenio tramite il **segmento A3** si anastomizza con l'arteria cerebrale posteriore [8, 14].

Lungo il suo percorso così l'ACA, per mezzo delle sue diramazioni, vascolarizza buona parte della faccia mediale dell'emisfero cerebrale, la superficie orbitaria del lobo frontale, la sostanza perforata anteriore, il corpo calloso, le porzioni anteriori dei nuclei pallido e caudato, la porzione antero-inferiore della capsula interna e tramite le arterie perforanti dell'arteria comunicante anteriore anche parti del chiasma ottico, del fornice, dell'ipotalamo e dell'ipofisi [14].

L'*arteria cerebrale media (ACM)* è il ramo della carotide interna con diametro maggiore e si divide in quattro segmenti principali denominati da M1 a M4 [13]. Il primo tratto **M1** si estende dalla fine dell'arteria carotide interna fino alla divisione della ACA e in tale percorso dà i rami perforanti (*arterie lenticolo-striate*) che penetrano nella sostanza perforata anteriore e vascolarizzano i nuclei della base [7, 13]. L'arteria prosegue con il segmento **M2** che percorre la scissura laterale di Silvio e si biforca in un tratto superiore e uno inferiore. Questi rami rappresentano il segmento **M3** e circondano l'opercolo frontale, temporale e parietale. Infine, i segmenti M4 sono le sottili diramazioni che si estendono alla corticale [13].

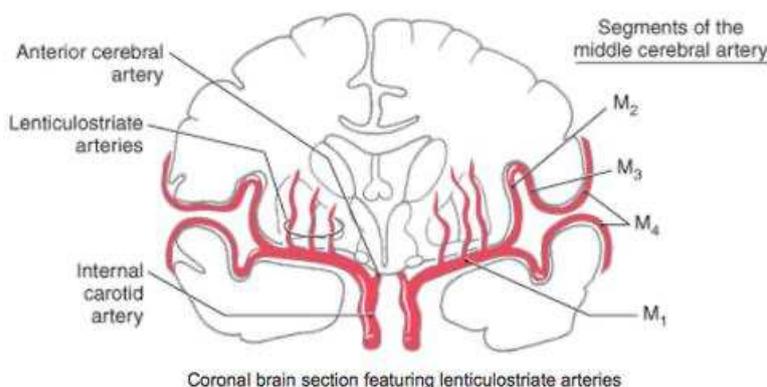


Figura 4. Rappresentazione grafica dei segmenti M1, M2, M3 e M4 dell'arteria cerebrale media. In questa maniera, visionando il percorso e le diramazioni dell'ACM, è possibile delineare il suo territorio di distribuzione: *i rami corticali* perfondono il parenchima cerebrale delle aree motorie e

somatosensoriali del viso, del tronco, degli arti superiori, oltre che la corteccia insulare e uditiva; *i piccoli vasi lenticolo-striati* perfondono i gangli della base e la capsula interna; *la diramazione superiore* si porta al lobo frontale infero-laterale che coinvolge l'area di Broca responsabile della produzione del linguaggio, della comprensione e della scrittura; *la diramazione inferiore* raggiunge il lobo temporale superiore che coinvolge l'area di Wernicke responsabile invece della comprensione del parlato e dello sviluppo del linguaggio [13] .

Dall'ACM infine origina anche l'*arteria comunicante posteriore* che si porta all'indietro per anastomizzarsi con l'arteria cerebrale posteriore e prender parte alla formazione del *poligono di Willis* [8].

- **Arteria vertebrale**

L'arteria vertebrale è un ramo collaterale dell'arteria succlavia, attraversa i fori trasversali delle vertebre cervicali (da C6 a C1), si piega medialmente ed entra in cavità cranica tramite il foro occipitale. Da questo punto si dirige in alto e in avanti passando lateralmente al bulbo per poi muoversi sulla superficie ventrale di questo e a livello del solco bulbopontino fondersi con la controlaterale per formare l'*arteria basilare*. Quest'ultima decorre nel solco basilare della superficie ventrale del ponte per terminare dividendosi nelle due arterie cerebrali posteriori. Nel percorso qui descritto l'arteria basilare definisce il suo territorio di distribuzione ed emette i rami collaterali: l'arteria cerebellare inferiore anteriore, l'arteria uditiva interna, i rami pontini e l'arteria cerebellare superiore [8].

L'arteria cerebrale posteriore (ACP) può essere divisa in cinque segmenti.

Il **segmento P1**, si trova a livello della cisterna interpeduncolare, passa sopra al nervo oculomotore e si porta dalla terminazione dell'arteria basilare all'arteria comunicante inferiore. Questo segmento nel suo percorso emette rami che irrorano il mesencefalo rostrale e parte del talamo.

Il **segmento P2** inizia dall'arteria comunicante posteriore fino a raggiungere il tentorio del cervelletto emettendo rami che irrorano il mesencefalo laterale e la porzione ventro-laterale del talamo.

Il **segmento P3** è la parte dell'ACP che emette le arterie temporali inferiori, anteriori e posteriori dirette al lobo temporale.

Il **segmento P4** termina nel solco calcarino e dà origine ai rami parieto-occipitali irroranti il lobo occipitale e l'arteria calcarina. I suoi rami terminali costituiscono il **segmento P5** [15].

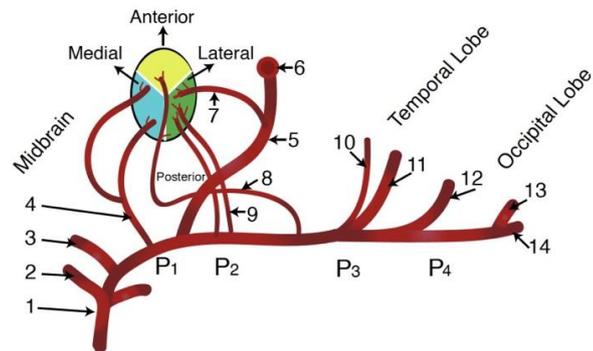


Figura 5. Diagramma schematico dell'arteria cerebrale posteriore e delle sue branche. 1, arteria basilare; 2, arteria cerebellare superiore; 3, arteria cerebrale posteriore; 4, arterie subtalamiche; 5, arteria comunicante posteriore; 6, arteria carotide interna; 7, Arteria polare; 8, arteria corioidea posteriore; 9, arteria talamo genicolata; 10, arteria temporale inferiore anteriore; 11, arteria temporale inferiore posteriore; 12, arteria occipitotemporale; 13, arteria calcarina; 14, arteria occipitoparietale [15].

- **Poligono di Willis**

Le diramazioni dell'arteria carotide interna e dell'arteria basilare portano alla formazione del *Poligono di Willis* [8], circolo anastomotico posto sulla faccia inferiore dell'encefalo. Tale struttura circonda il chiasma ottico, collega il circolo cerebrale anteriore a quello posteriore ed è costituito da: i segmenti A1 delle arterie cerebrali anteriori unite dall'arteria comunicante anteriore, le arterie comunicanti posteriori e le porzioni P1 delle arterie cerebrali posteriori.

Tale circolo ha la funzione di proteggere il cervello dall'ischemia, è infatti una struttura essenziale per il rifornimento costante e uniforme del flusso sanguigno cerebrale [16].

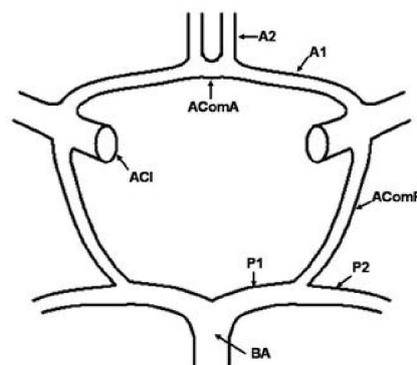


Figura 6. Disegno schematico per illustrare le componenti del Poligono di Willis [16].

1.2 Definizioni

L'ictus è un deficit neurologico focale ad insorgenza improvvisa correlato ad una compromissione acuta del flusso ematico o in generale della circolazione cerebrale [2,3]. Per essere definito tale l'ictus, differentemente dall'attacco ischemico transitorio (TIA), deve determinare una *lesione irreversibile del tessuto cerebrale*. La prima distinzione tra ictus e TIA era su base temporale; la seconda veniva definita tale solo se vi era una regressione dei sintomi entro le 24 ore. Dopo l'evidenza che circa il 30-40% di casi diagnosticati come TIA presentavano in realtà lesioni ischemiche all'imaging cerebrale, la definizione di TIA è stata modificata, richiedendo la completa assenza di lesioni tissutali acute alle neuroimmagini [6].

L'ictus può essere distinto in due tipi principali: l'*ictus ischemico* e l'*ictus emorragico*. L'ictus ischemico rappresenta circa l'85% dei casi; prevede l'interruzione del flusso ematico in una determinata area cerebrale, prevalentemente causata o dalla malattia aterosclerotica dei piccoli vasi o da emboli a partenza cardiaca o da lesioni aterotrombotiche che interessano i grandi vasi. L'ictus emorragico, invece, è responsabile del 15% degli ictus rimanenti; prevede lo stravasamento di sangue nel parenchima cerebrale o nei ventricoli [2]. L'ictus emorragico a sua volta può essere suddiviso in ictus emorragico intracerebrale (ICH) e ictus emorragico subaracnoideo (SAH) [1].

Altre condizioni che possono rientrare apparentemente nelle malattie cerebrovascolari sono i cosiddetti "*stroke mimics*". Questi rappresentano un insieme di patologie manifestanti deficit neurologici e/o alterazione dello stato di coscienza e che devono pertanto andare in diagnosi differenziale con il quadro ischemico. Le convulsioni, l'emicrania con aura, tumori o ascessi del sistema nervoso centrale, trombosi venose cerebrali, ipoglicemia, sclerosi multipla, amnesia globale transitoria ed encefalopatie rientrano in tale gruppo [17].

1.3 Epidemiologia

L'ictus rappresenta globalmente la seconda causa di morte e la principale causa di disabilità a lungo termine, responsabile di sequele quali afasia, depressione e demenza [3,5,6].

In Italia nel 2016 sono stati registrati 166.000 nuovi ictus e 52.327 relativi decessi; tra coloro che sopravvivono il 26% non recupera indipendenza nelle attività di vita quotidiana e il 50% mostra una ridotta mobilità [6].

L'età media di insorgenza dell'ictus è intorno ai 69 anni con un'incidenza che aumenta con l'età e raddoppia ogni decade a partire dai 55 anni [6]. Infatti, all'età di 80 anni il rischio di ictus conclamato è di circa uno su quattro, mentre quello di ictus silente si avvicina al 100% [1].

Considerate le sequele e i costi sanitari, la prevenzione secondaria assume un ruolo fondamentale e nonostante sia sempre di maggiore efficacia, il rischio annuale di recidiva di ictus si attesta sul 2,4-4,0 % [1] e il rischio di recidiva a 5 anni si aggira in media sul 20% [6].

Differenze di incidenza si riscontrano anche relativamente all'etnia con 51/100.000 casi l'anno nei paesi asiatici, seguiti dai caucasici, afroamericani e infine gli ispanici [6].

Il rischio di ictus varia inoltre in relazione al sesso, seppure dopo una determinata età l'incidenza sia maggiore nell'uomo, nel complesso il sesso femminile risulta essere quello più colpito [2]. Nella maggior parte dei casi questo rischio aumentato può essere deputato alla maggiore longevità delle donne [6]; esistono tuttavia anche delle situazioni peculiari del sesso femminile, quali la gravidanza, l'assunzione di contraccettivi orali e lo stato premenopausale che più raramente possono andare incontro ad ischemia cerebrale [2].

1.4 Classificazioni

La classificazione fisiopatologica dell'ictus ischemico è essenziale per un approccio personalizzato al trattamento. Da questa necessità agli inizi degli anni '90 è stata introdotta la *Trial of Acute Stroke Treatment (TOAST) classification* [1,6,11].

Tale classificazione racchiude 5 categorie [6]:

1. **Ictus cardioembolico:** circa il 29% degli ictus ischemici vengono considerati su causa cardioembolica, con un rischio di insorgenza che tende ad aumentare con l'età. Tale tipo di ictus può verificarsi come conseguenza di qualsiasi insulto cardiaco che alteri la triade di Virchow e la causa più comunemente riscontrata è la fibrillazione atriale (FA) non valvolare [21]. In questa categoria rientrano condizioni quali: endocarditi infettive, malattie valvolari,

emboli paradossi in pazienti con il forame ovale pervio, tumori atriali e ictus conseguenti a infarti del miocardio [6, 21].

2. **Ictus da aterosclerosi dei grossi vasi:** la malattia occlusiva aterosclerotica delle grandi arterie cervicali (soprattutto la carotide extracranica) è la causa di circa il 16% degli ictus. Tale stenosi arteriosa provoca ictus in seguito a due meccanismi correlati: la trombosi o embolia da placca aterosclerotica e la conseguente alterazione emodinamica con ridotto flusso ematico cerebrale [2,22].
3. **Ictus da occlusione dei piccoli vasi o lacunare:** gli infarti lacunari sono responsabili di circa il 16% degli ictus ischemici. La causa principale risulta essere l'ipertensione che in seguito ad un'azione cronica e prolungata sui piccoli vasi porta ad arteriolosclerosi. La diagnosi si basa su marker radiologici che includono: microinfarti sottocorticali, iperintensità della sostanza bianca, microemorragie cerebrali, allargamento dello spazio perivascolare e atrofia cerebrale [2].
4. **Ictus da causa non determinata o ictus criptogenici (36%):** questi ictus possono essere correlati a malattie cardioemboliche non diagnosticate, stati di ipercoagulabilità, emboli paradossi, malattia ateromatosa substenotica, arteriopatie non aterosclerotiche, abuso di droghe o malattie genetiche non diagnosticate [2].
5. **Ictus da altre cause determinate,** con dissecazioni, vasculiti, disordini genetici, ecc [4].

Seppure sia questa la classificazione più utilizzata in ambito clinico, non è esente da limiti: l'ictus da malattia aterosclerotica dei grossi vasi è considerato tale solo se la placca coinvolge il vaso ipsilaterale all'area infartuata e con una stenosi maggiore al 50%; gli ictus lacunari sono così definiti solo se la lesione ischemica è di dimensioni uguali o inferiori a 15 mm; infine la presenza di più possibili cause e non di una singola eziologia causativa dell'ictus fanno sì che un gran numero di pazienti vengano inseriti nella categoria di ictus da causa non determinata (11).

Proprio per la presenza di limitazioni in questa classificazione nel tempo sono state formulate altre classificazioni più specifiche [6]:

- La *SSS-TOAST (Stop Stroke Study TOAST)*: questa classificazione ha aggiunto alla precedente 3 gradi di evidenze (evidente, probabile, possibile). Per superare le criticità della TOAST classification il limite degli infarti lacunari è stato aumentato a 20 mm, mentre per gli ictus su base aterosclerotica sono state incluse anche le placche con stenosi inferiore al 50% qualora non vi siano altre cause e vi sia storia di ictus o TIA ricorrenti nello stesso territorio vascolare [6].

- La *CCS (causative Classification of Stroke System)*, una variante automatizzata del SSS-TOAST [6].
- La *ASCO*, successivamente estesa a *ASCO(D)*: in questa classificazione si considera l'aterosclerosi (A), la malattia dei piccoli vasi (S), la fonte cardioembolica (C) le altre cause (O) e infine la dissezione (D) [6].

1.5 Fattori di rischio

L'ictus è una patologia multifattoriale causata da innumerevoli fattori di rischio distinguibili in modificabili e non modificabili.

I *fattori di rischio non modificabili* sono:

- **Età:** l'incidenza dell'ictus ischemico aumenta progressivamente con l'età fino a raddoppiare ogni decade dopo i 55 anni [2,4].
- **Sesso:** la correlazione tra ictus ischemico e sesso varia al variare dell'età. Nel giovane adulto ha una maggiore incidenza nelle donne, per poi divenire leggermente superiore negli uomini in età avanzata. Nel sesso femminile questa disparità è dovuta a gravidanza e patologie ad essa correlate, all'assunzione di contraccettivi orali e alla presenza di emicrania con aura [3]. Altro aspetto che contribuisce all'aumento di rischio è sicuramente la maggiore longevità delle donne [4]. La differenza tra i due sessi non riguarda solo l'incidenza, ma anche la gravità. Secondo la National Institutes of Health Stroke Scale la severità dell'ictus si attesta in media su un punteggio di 10 per le donne e 8.2 per gli uomini. Inoltre, nella donna l'ictus ischemico cardioembolico è il sottotipo più frequente, nonché il più severo [3].
- **Etnia:** le popolazioni ispaniche e gli afroamericani presentano maggior rischio, incidenza e mortalità rispetto ai caucasici [4]. Alla base di tale differenza vi è la maggiore prevalenza di fattori di rischio modificabili non controllati, quali ipertensione, obesità e diabete [2].
- **Genetica:** ad aumentare il rischio di insorgenza di ictus ischemico vi sono un'anamnesi familiare positiva per questa condizione, mutazioni monogeniche correlate al processo infartuale (come l'arteriopatia cerebrale autosomica dominante) e sindromi genetiche come l'anemia falciforme. Dallo studio del genoma è emersa un'elevata ereditabilità (circa del 40%) per la malattia dei grandi vasi e una bassa ereditabilità (16,7%) per i disturbi dei piccoli vasi [3].
- **TIA:** circa il 10% di pazienti che manifestano un TIA avranno un ictus ischemico nei successivi 90 giorni dall'esordio dei sintomi, con rischio più elevato nelle prime 24-48 ore [6].

I fattori di rischio modificabili sono:

- **Ipertensione:** è il più frequente fattore di rischio modificabile di ictus ischemico. Dallo studio INTER-STROKE è emerso che la percentuale di ictus attribuibili all'ipertensione è pari al 54% [6]. Altri studi hanno evidenziato che una riduzione di 5-6 mmHg di pressione porta a un calo del rischio di ictus ischemico del 42% [3]. In prevenzione secondaria, le indicazioni attuali richiedono come target pressorio valori inferiori a 140/90 mmHg [6].
- **Diabete mellito:** è un fattore di rischio indipendente che raddoppia il rischio di ictus ischemico e determina un tasso di mortalità maggiore del 20%. Dopo un episodio ictale, i pazienti diabetici hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti non diabetici, con un tempo di recupero più lento e una peggiore disabilità permanente [3].
- **Fibrillazione atriale (FA):** è responsabile del 15% degli ictus ischemici e comporta una maggiore mortalità rispetto agli ictus non FA correlati [3].
- **Dislipidemia:** l'aumento del colesterolo totale incrementa il rischio di ictus ischemico, al contrario l'aumento delle HDL risulta essere un fattore di protezione. Tale generalizzazione non è applicabile ai trigliceridi, i quali mostrano una forte associazione con il sottotipo aterotrombotico e meno forte con gli altri sottotipi [6].
- **Alcol:** un eccessivo consumo di alcol, superiore al quantitativo protettivo di 2 bicchieri/die nell'uomo e un bicchiere/die nella donna, aumenta il rischio di ictus ischemico [3].
- **Droghe:** l'abuso di sostanze illecite è un fattore di rischio comune negli individui di età inferiore ai 35 anni [3].
- **Fumo di sigaretta:** un fumatore medio ha il doppio delle possibilità di soffrire di ictus rispetto ad un non fumatore, con una mortalità ictus correlata aumentata del 15% [3].
- **Attività fisica:** un'insufficiente attività fisica aumenta il rischio di ictus, oltre che quello di malattie ad esso correlate quali ipertensione, obesità e diabete [3].
- **Dieta:** una dieta ricca in sodio favorisce l'insorgenza di ipertensione e ictus, al contrario di una dieta protettiva ricca in frutta e verdura [3].

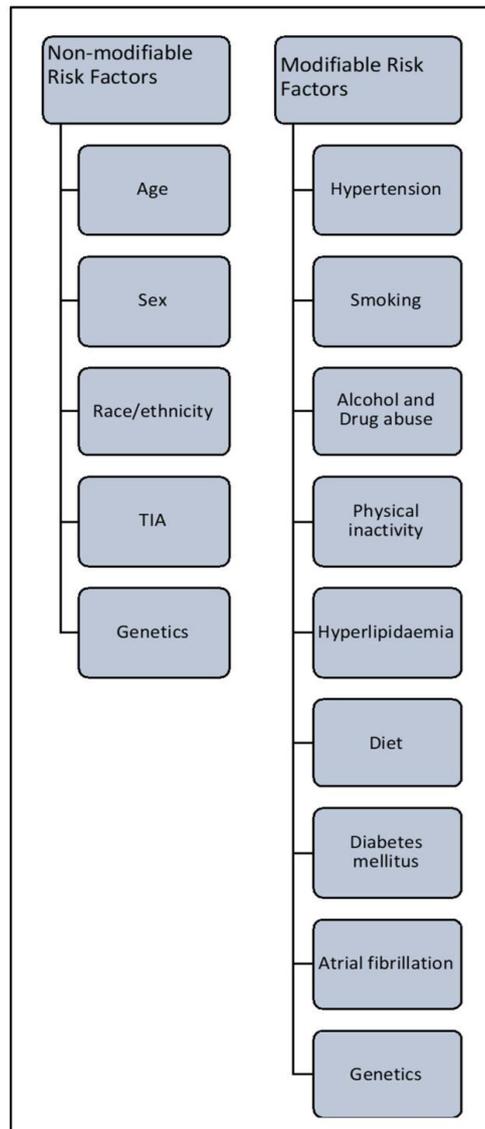


Figura 1. Fattori di rischio associati all'ictus [3].

1.6 Fisiopatologia

Il flusso ematico cerebrale (FEC), equivalente a 750-1000 ml/min, è garantito dalle arterie carotidi interne e dipende dalla pressione di perfusione e dalla resistenza dei vasi cerebrali secondo la formula: $FEC = (P_{arteriosa} - P_{intracranica}) / resistenza\ vasi\ cerebrali$. La resistenza dei vasi cerebrali è influenzata dalla viscosità del sangue e soprattutto da meccanismi di autoregolazione [7].

L'autoregolazione può essere meccanica oppure metabolica [7]:

- L'*autoregolazione meccanica* si attiva con le variazioni di pressione arteriosa sistemica, a un suo aumento si ha vasocostrizione e a una sua riduzione si ha vasodilatazione. Tale meccanismo consente di mantenere il FEC entro valori fisiologici per oscillazioni di pressione fra 50 e 160 mmHg.
- L'*autoregolazione metabolica* si attiva con l'aumento del metabolismo cellulare a cui fa seguito l'incremento di CO₂, la dilatazione delle arteriole cerebrali e infine l'aumento del FEC. Questo è il processo che favorisce e mantiene la perfusione delle aree cerebrali più attive.

Il costante apporto di sangue è un elemento essenziale per il buon funzionamento cerebrale, in quanto l'encefalo, non riuscendo a immagazzinare glicogeno, necessita di un rifornimento continuo di ossigeno e glucosio [7]. La suddetta dipendenza dal flusso ematico spiega come, qualunque sia l'eziologia dell'ictus ischemico, una riduzione importante dell'afflusso di sangue cerebrale porta all'attivazione di una cascata di eventi che si concludono con la disfunzione delle membrane e la conseguente morte neuronale [6].

Il primo processo a venir compromesso, ad una FEC di circa 50 ml/100g/min, è la sintesi proteica, con una totale inibizione a 35 ml/100g/min. Al di sotto di tale soglia il consumo di glucosio aumenta transitoriamente, prima di diminuire bruscamente al valore di 25 ml/100gr/min, a cui corrisponde l'inizio della glicolisi anaerobia, quindi dell'acidosi e dell'accumulo di lattati [17].

La funzione elettrica neuronale si perde a 16-18 ml/100g/min, fino ad arrivare a 10-12 ml/100g/min, valore al di sotto del quale si ha la perdita dell'omeostasi ionica [18]. Raggiunta tale soglia, infatti, si ha il fallimento delle pompe Na⁺/K⁺ ATPasi, con conseguente accumulo di Na⁺ intracellulare e di K⁺ extracellulare, quindi depolarizzazione alla base del rilascio di glutammato e apertura dei recettori NMDA e AMPA. Quest'ultimo fenomeno determina il passaggio intracellulare di Ca²⁺, danno alla membrana ed edema citotossico [17]. La fuoriuscita di glutammato sembra essere anche il passaggio che dà inizio alla cascata di eventi mediati dalla produzione di NO e radicali liberi, a loro volta responsabili della promozione di fenomeni apoptotici [18].

Da sei a dodici ore dopo l'evento ischemico si sviluppa un edema vasogenico che insieme a quello citotossico è responsabile dell'aumento della pressione intracranica. La serie di eventi descritti porta infine al richiamo di cellule fagocitiche che nel tentativo di eliminare le cellule morte determinano la liquefazione dei tessuti cerebrali coinvolti [17].

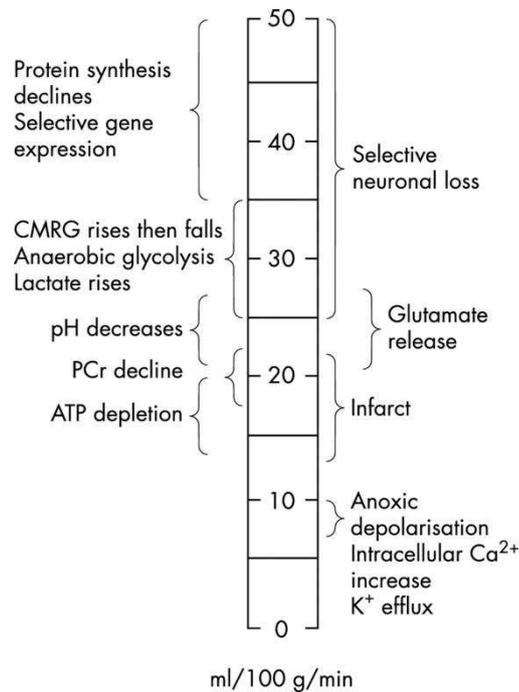


Figura 2. Soglie di ischemia e relativi processi fisiopatologici responsabili di lesioni funzionali, metaboliche e istologiche cerebrali [18].

Nel processo fisiopatologico, e soprattutto ai fini di un miglior trattamento e outcome terapeutico, è essenziale delineare due zone: quella centrale detta *core* e quella periferica detta zona di *penombra ischemica*.

Il **core** è il territorio sottoposto a danno cellulare irreversibile, con morte neuronale conseguente a un'abolizione pressoché totale del flusso sanguigno, che si verifica quando il FEC di 10 ml/100g/min si protrae per più di 5 minuti. La **zona di penombra ischemica** è invece l'area circostante la precedente e che grazie ai vasi collaterali riesce ancora a ricevere substrati energetici. Quest'ultima rappresenta un'area di ischemia reversibile che può essere salvata qualora il flusso ematico venga ripristinato in tempo [7], da ciò l'importanza di intervenire e trattare il paziente nel minor tempo possibile ed entro la massima finestra temporale consentita.

1.7 Processo diagnostico

1.7.1 Segni e sintomi

L'ictus ischemico è una patologia a genesi multifattoriale la cui presentazione clinica è strettamente legata al territorio vascolare interessato.

Nel percorso diagnostico dell'ictus ischemico si evidenzia l'insorgenza acuta e brusca dei segni e sintomi di cui i principali sono: perdita di forza e/o un disturbo della sensibilità a livello dell'arto superiore, dell'arto inferiore o del viso; improvvisa confusione o difficoltà nel parlare o comprendere il linguaggio; una brusca perdita della vista in uno o entrambi gli occhi; problemi nella deambulazione; mal di testa improvviso e intenso senza una causa nota [12].

Per riuscire ad avere la migliore prognosi possibile il fattore critico nel trattamento dell'ictus è il tempo, da ciò l'espressione "*Time is brain*" che sottolinea la necessità di riconoscere tempestivamente i segnali di allarme e i fattori di rischio associati. Per tale motivo, al fine di accelerare il riconoscimento della clinica, sono state ideate diverse tecniche, di cui la più utilizzata è quella *FAST*. Questo acronimo punta a porre l'attenzione sulle comuni manifestazioni a livello del viso (*Face*), degli arti (*Arm*), del linguaggio (*Speech*) e della già sottolineata rapidità con cui bisogna agire (*Time*) [12].

Come già illustrato, la sintomatologia dell'ictus ischemico è strettamente dipendente dal vaso interessato e quindi dal tessuto cerebrale danneggiato da esso irrorato.

- **Sindrome del circolo anteriore**

Gli infarti del territorio irrorato dall'ACM sono i più frequenti, rappresentano circa il 70% degli ictus [7]. Come regola generale, un'occlusione prossimale causa danni di ampia estensione, mentre una distale determina lesioni ad una piccola area con conseguente presentazione clinica di minore gravità.

La sua occlusione, nella maggior parte dei casi, è causata da emboli e quando si verifica denota la *Middle Artery Syndrome*, con un quadro clinico che varierà a seconda dell'emisfero e della regione interessata [7, 13].

La sindrome dell'arteria media si presenta con: *perdita sensoriale controlaterale* dell'arto inferiore, dell'arto superiore e dei due terzi inferiori del viso per via della necrosi tissutale della corteccia somatosensoriale primaria; *paralisi controlaterale* delle braccia, delle gambe e del viso osservata

quando viene colpita la corteccia motoria primaria, con manifestazioni cliniche quali debolezza muscolare, spasticità, iperreflessia e resistenza al movimento; *deviazione oculare omolaterale* per via dell'ischemia dell'area 8 (di Bordmann) della corteccia frontale, sintomo esacerbato dall'emianopsia omonima controlaterale.

Oltre a questi sintomi elencati ve ne sono altri che differiscono a seconda dell'emisfero coinvolto. Se ad essere interessato è l'emisfero dominante il paziente presenta *afasia*: afasia di Broca se ad essere ostruita è la divisione superiore dell'ACM; afasia di Wernicke se a essere occlusa è la divisione inferiore.

Se, invece, il coinvolgimento è dell'emisfero non dominante la manifestazione clinica è *l'eminegligenza*, con anosognosia, aprassia e negligenza emispatiale [13].

Anche gli infarti del territorio irrorato dalle arterie lenticolostriate (rami dell'ACM) sono per lo più causati da emboli di origine cardiaca e tendono a dare i cosiddetti ictus lacunari, distinti da quelli precedenti per il mancato coinvolgimento corticale. La più comune presentazione clinica di questi è il puro interessamento motorio, dovuto al coinvolgimento della parte posteriore della capsula interna [13].

Gli infarti del territorio irrorato dall'ACA, essendo tale arteria di calibro minore e quindi ricevente un minor flusso sanguigno, sono rari e rappresentano meno del 5% di tutti i casi di infarto cerebrale. Se la lesione è di piccole dimensioni la sintomatologia può anche essere scarsa, altrimenti è caratterizzata da: *paralisi e/o parestesia* (perdita di sensibilità) dell'arto inferiore controlaterale senza o con minimo interessamento dell'arto superiore; *incontinenza urinaria*; *segnî di rilascio frontale*, ovvero comparsa di riflessi ancestrali come prensione e succhiamento; *aprassia* della mano sinistra per lesioni al corpo calloso; *alterazioni del comportamento* soprattutto se lesioni bilaterali; *alterazioni di termoregolazione, equilibrio idro-elettrolitico, ritmo sonno-veglia e ritmo cardiaco* (se vi è coinvolgimento ipotalamico) [7].

- **Sindrome del circolo posteriore**

Tra i territori perfusi dai rami dell'arteria basilare vi è il *lobo occipitale*. Gli infarti a carico di territori irrorati dall'arteria cerebrale posteriore sono dominati da disturbi visivi semplici e complessi [7], quali:

- Emianopsia laterale controlaterale
- Dispercezioni visive (allucinazioni, poliopsia, palinopsia, metamorfopsia)
- Agnosia visiva per colori, oggetti e visi
- Alessia
- Incoordinazione visuo-motoria (atassia ottica)

Se il danno interessa maggiormente il *lobo temporale* invece si potrà ritrovare [7]:

- Disturbi della memoria e alterazioni del comportamento (in caso di lesione bilaterale)
- Afasia sensoriale (se la lesione è nell'emisfero dominante).

Come illustrato in precedenza il circolo posteriore deriva dall'arteria vertebrale i cui rami vascolarizzano *midollo cervicale, bulbo e la porzione infero-basale del cervelletto*, da ciò ne consegue che una sua lesione può portare a: paralisi omolaterale della lingua associata a quella brachio-crutale e deficit della sensibilità vibratoria controlaterale, disfagia, disartria, vertigini, nistagmo, deviazione laterale della stazione eretta e della macia, dismetria, ipoestesia termica e dolorifica controlaterale [7].

Dalla confluenza delle due arterie vertebrali origina l'arteria basilare che fornisce rami al tronco cerebrale e al cervelletto. La sindrome basilare completa vede la necrosi totale di *ponte, mesencefalo, emisferi cerebellari, talamo e distretto temporo-occipitale* con conseguente: diplopia, disartria, deficit dei movimenti coniugati degli occhi, anisocoria, vertigine, nistagmo, paresi e parestesie mono o bilaterali, deficit campimetrici, confusione mentale, alterazioni della memoria e della vigilanza. Le sindromi basilari parziali sono dovuti a infarti del ponte o del cervelletto: a livello pontino gli infarti mediali si esprimono prevalentemente con emiparesi controlaterale, mentre quelli laterali sono privi di sintomi motori (si ha perdita di sensibilità termodolorifica, sindrome di Horner omolaterale, ipoestesia facciale omolaterale, atassia dell'arto omolaterale, nistagmo e vomito, singhiozzo); a livello cerebellare il danno porta ad una forte sintomatologia labirintica con vertigini, vomito e nistagmo associati a dismetria e disartria [7].

Clinical localization of stroke by vascular territory	
Anterior cerebral artery	<ul style="list-style-type: none"> • Leg more than arm involvement with hand sparing • Urinary incontinence • Gait apraxia • Akinetic mutism
Middle cerebral artery	<ul style="list-style-type: none"> • Homonymous hemianopia/quadrantanopia (involvement of inferior division) • Face—arm—leg involvement • Aphasia (Broca's = superior division; Wernicke's = inferior division) • Inattention • Gaze paralysis (usually indicates a large area of frontal damage)
Vertebrobasilar	<ul style="list-style-type: none"> • Occipital lobe — homonymous hemianopia, cortical blindness, other cortical visual deficits • Cerebellum — ataxia, nystagmus • Brainstem cranial nerve palsies — diplopia, facial numbness/weakness, vertigo, dysphagia, dysphonia • Spinal tracts — hemiparesis and hemisensory loss
Lacunar stroke syndromes (due to occlusion of deep perforating small arteries)	<ul style="list-style-type: none"> • Pure motor hemiparesis • Pure sensory stroke • Sensorimotor stroke • Ataxic hemiparesis

Figura 7. Tabella riassuntiva dei sintomi principali degli ictus nei territori vascolari dell'arteria cerebrale anteriore, dell'arteria cerebrale media, dell'arteria vertebrobasilare e degli ictus lacunari [2].

1.7.2 Classificazione Bamford

Tutti i segni e sintomi possono essere riassunti tramite la classificazione di Bamford. Quest'ultima è una classificazione che, basandosi su clinica e topografia della lesione, definisce schematicamente la correlazione tra disturbi neurologici e territorio vascolare coinvolto. Le categorie della Classificazione Bamford sono:

- **Sindrome completa del circolo anteriore (TACI)** data da grandi ictus corticali che interessano il territorio perfuso dall'arteria cerebrale media e anteriore, si manifesta con contemporanea (1) emiplegia controlaterale alla lesione, (1) emianopsia laterale omonima, (3) disfunzione corticale superiore (afasia se è colpito l'emisfero dominante o neglet se è colpito quello non dominante).
- **Sindrome parziale del circolo anteriore (PACI)** data da piccoli ictus del territorio perfuso dal circolo anteriore, si manifesta con due dei tre sintomi tipici del TACI.

- **Sindrome del circolo posteriore (POCI)** data da ictus in uno o più aree del territorio perfuso dal circolo posteriore (lobo occipitale mediale, bulbo, ponte, mesencefalo, cervelletto) e si manifesta con: paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale, compromissione della vigilanza per lesioni tronco-encefaliche, atassia o dismetria da disfunzione cerebellare, emianopsia isolata o cecità corticale.
- **Sindromi lacunari (LACI)** date da piccoli ictus sottocorticali di dimensioni inferiori a 15 mm dovuti alla compromissione dei piccoli vasi perforanti e si manifestano con: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e arto superiore o arto superiore e arto inferiore; deficit sensitivo puro, anche solo soggettivo, che coinvolge almeno metà faccia e arto superiore o arto superiore e arto inferiore; ictus sensitivo e ictus motorio; emiparesi atassica con incluse la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome atassia omolaterale paresi crurale [63].

1.7.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e altre scale di valutazione

L' NIHSS è uno strumento di valutazione, deve essere eseguito entro 10 minuti dall'arrivo del paziente al pronto soccorso e, tramite un punteggio che va da 0 a 42, quantifica rapidamente la gravità del deficit neurologico ictus correlata. Il NIHSS fornisce informazioni sulla topografia della lesione (se riguarda il circolo anteriore o posteriore) e sull'eziologia, viene eseguito subito durante la valutazione iniziale, ma anche successivamente durante il ricovero per valutare la risposta neurologica al trattamento [1]. Il sistema in questione presenta 11 categorie, ognuna con diverse possibili opzioni e punteggi associati, in seguito alla somma dei quali si ottiene il punteggio finale:

- se pari o inferiore a 4 predice un outcome favorevole indipendentemente dal trattamento [17];
- se pari o inferiore a 12-14 indica un buon outcome in circa l'80% dei casi [19];
- se maggiore a 20-26 riflette un outcome peggiore, con un aumento di mortalità e manifestazione di complicazioni neurologiche [19].

Table 1 National Institutes of Health stroke scale score	
1a. Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b. Level of consciousness questions: What is the month? What is your age?	0 = Both answers correct 1 = Answers 1 question correctly 2 = Answers 2 questions correctly
1c. Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs 1 task correctly 2 = Performs neither task correctly
2. Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3. Visual	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4. Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of 1 or both sides
5. Motor arm 5a. Left arm 5b. Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement
6. Motor leg 6a. Left leg 6b. Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7. Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in 1 limb 2 = Present in 2 limbs
8. Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss
9. Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia
10. Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild to moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11. Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Total score = 0-42	

Figura 8. Tabella con le funzioni valutate dal NIHSS e i relativi punteggi.

Le funzioni valutate dal NIHSS nello specifico sono: livello di coscienza, capacità di rispondere alle domande, sguardo, deficit del campo visivo, deficit del facciale, forza degli arti superiori, forza degli arti inferiori, atassia, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio (afasia) e neglet.

Da notare come l'NIHSS, dando più punti al deficit del linguaggio e agli arti, si sofferma maggiormente sulle manifestazioni cliniche associate a danni dell'emisfero sinistro e del circolo

anteriore [1], con una conseguente bassa sensibilità per pazienti che hanno ictus del circolo posteriore. Tale aspetto è ovviamente da tenere in considerazione quando si notano sintomi ad esso associati [17].

Oltre alla NIHSS altre scale di valutazione sono: la *mRS* e la *ASPECT score*.

La **scala Rankin Modificata (mRS)** è una scala utilizzata per misurare la disabilità e la necessità di assistenza nelle attività di vita quotidiana (ADL) in pazienti affetti da ictus. La mRS è costituita da cinque livelli che vanno dall'assenza di sintomi alla disabilità. La sua validità è stata dimostrata dalla forte correlazione con il volume dell'area infartuata e con le altre scale di valutazione dell'ictus. La mRS è quindi una scala utile per la misurazione degli outcome clinici, per il follow-up e per la valutazione prognostica [17,24].

0	Nessuna sintomatologia
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: non riesce più a svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana
3	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali
5	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante

Figura 9. Scala Ranking modificata (mRS) [25].

L'**Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) Score** agisce, invece, tramite le tecniche di imaging e valuta le lesioni topografiche delle aree vascolarizzate dall'ACM. Il suo punteggio totale è di 10 e viene sottratto un punto per ogni regione danneggiata [23]. I pazienti con punteggi elevati hanno maggiore probabilità di guarigione, mentre pazienti con punteggio inferiore a 6 rischiano esiti sfavorevoli [17].

1.7.4 Tecniche di imaging

Tutti i pazienti che manifestano una sintomatologia ictus correlata devono urgentemente essere sottoposti ad una Tomografia Coputerizzata (TC) sia base che con studio del circolo e studio perfusionale oppure ad una risonanza magnetica [10]. Tali tecniche possono infatti distinguere un ictus ischemico da uno emorragico, valutare la presenza e la gravità delle lesioni, ma soprattutto identificare il tessuto recuperabile (zona di penombra ischemica) dal tessuto irreversibilmente infartuato [17].

Grazie alla sua maggiore disponibilità, al minor costo e alla sua velocità di utilizzo, la TC è la tecnica di imaging preferita in fase iniziale [17], la sua sensibilità consente di rilevare eventuali masse, accessi cerebrali, nonché emorragie.

La risonanza magnetica di diffusione e la TC perfusionale consentono di visualizzare il mismatch tra core e penombra. Tramite tali strumenti, quindi, anche pazienti con tempo di insorgenza ictale non chiaramente determinabile (ma comunque entro le 24 ore) possono trarre beneficio dalle tecniche di riperfusione [20].

Ogni paziente, infatti, presenta un personale assetto dei circoli collaterali cerebrali che influenza il successo della rivascolarizzazione oltre la finestra temporale e la prognosi funzionale. Le tecniche di imaging possono quindi aiutare a valutare lo stato dei rami collaterali [20] e l'area di penombra salvabile e quindi definire i pazienti che possono essere trattati con una terapia riperfusiva.

1.8 Trattamento

Il tempo nel trattamento dell'ictus ischemico è essenziale, se l'intervento non avviene entro un periodo massimo il danno diviene irreversibile. L'obiettivo della terapia di riperfusione è infatti quello di ripristinare tempestivamente il flusso sanguigno nell'area di penombra ischemica. Per far ciò, le principali strategie utilizzate sono la **fibrinolisi** e la **trombectomia** [1].

La **fibrinolisi**, se il paziente si presenta nei limiti temporali appropriati, rappresenta la terapia di prima linea. Questo trattamento prevede l'utilizzo di alteplase, attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA) che mira a dissolvere il coagulo e a ripristinare il flusso sanguigno nell'area

interessata [17]. La dose di rtPA è 0.9 mg/kg di peso corporeo effettivo, con una dose massima di 90 mg, di cui il 10% viene somministrato in 1 minuto e il restante viene infuso in un'ora.

Nel determinare l'eleggibilità di un paziente al trattamento fibrinolitico è fondamentale escludere la presenza di controindicazioni alla somministrazione del farmaco tra le quali: storia di emorragie intracraniche; storia di ictus ischemico negli ultimi 3 mesi; trauma cranico severo o chirurgia intracranica o spinale negli ultimi 3 mesi; recente storia di sanguinamento (ultimi 21 giorni); coagulopatie con piastrine inferiori a 100.000/mm³ e INR>1.7; trattamento con dose piena di eparina nelle ultime 24h o con anticoagulanti orali nelle ultime 48 ore; neoplasie del SNC; concomitante aspirina per via intravenosa [1].

La principale complicazione della terapia con rtPA è l'emorragia cerebrale; pertanto, è indispensabile monitorarla tramite esami di laboratorio e tecniche di imaging [17].

La *trombectomia*, in caso di occlusione di grandi vasi (Large Vessel Occlusion, LVO), ha mostrato essere più efficace rispetto alle cure mediche standard. Il suo beneficio è stato dimostrato su una selezione di pazienti con punteggio NIHSS superiore e uguale a 6 o inferiore, ma con una disabilità significativa come l'afasia [1].

Secondo le ultime linee guida pubblicate [17], i pazienti dovrebbero essere sottoposti a trombectomia se:

- hanno un punteggio della scala Rankin modificata (mRS) da 0 a 1
- hanno un punteggio NIHSS maggiore o uguale a 6
- hanno un punteggio ASPECTS maggiore o uguale a 6

Secondo le linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale la finestra terapeutica per la fibrinolisi è di 4,5 ore, mentre quella per la trombectomia è 6 ore. In seguito a recenti evidenze, grazie alle tecniche di imaging che consentono di distinguere il core infartuato dall'area di penombra ischemica potenzialmente recuperabile, si è riusciti ad estendere la finestra temporale. Allo stato attuale la *finestra terapeutica per la fibrinolisi è stata ampliata a 9 ore e quella per la trombectomia a 24 ore*, previa rilevazione di mismatch tramite TC perfusione o risonanza magnetica [1, 17]. Io li metterei prima questi dati.

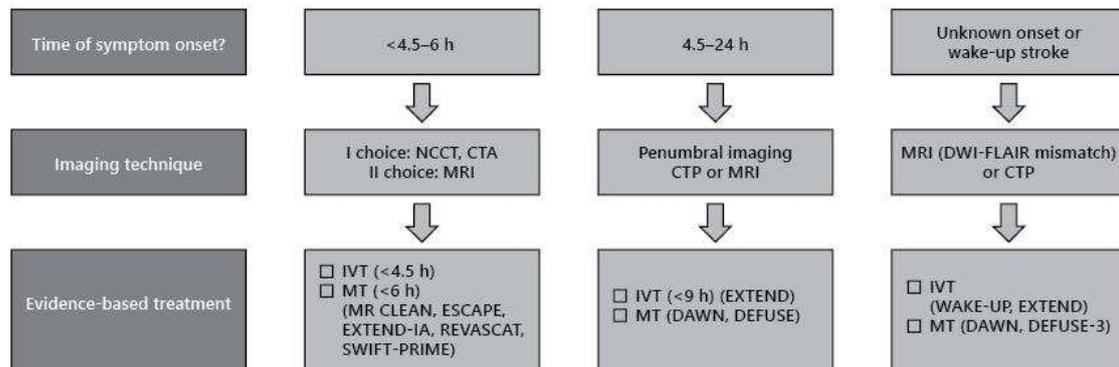


Figura 10. Schema che relaziona il tempo di insorgenza dei sintomi dell'ictus con le tecniche di imaging necessarie per determinare la presenza dell'area di penombra ischemica e relativi trattamenti indicati sulla base dei recenti studi effettuati [20].

Sulla base degli studi DAWN e DEFUSE-3 ora anche pazienti con *onset sintomatologico sconosciuto o con ictus al risveglio*, in seguito agli esami di imaging, possono essere trattati con trombectomia. Le spiegazioni sopra riportate dimostrano come i progressi e i continui studi sull'ictus ischemico stiano consentendo di considerare idonei, e quindi trattare, sempre un maggior numero di pazienti.

Infine, entro 48 ore dall'insorgenza dell'ictus è necessario somministrare acido acetilsalicilico, in prevenzione secondaria, ad un dosaggio di 160-300 mg/die. Si è visto infatti che il 14-34% dei pazienti soffrono di una nuova occlusione, fenomeno che rende necessario agire per prevenire le ricadute e il peggioramento del quadro clinico [20].

2. ICUTS DA STENOSI CAROTIDEA

L'ictus aterotrombotico rappresenta circa il 20% di tutti gli ictus ischemici [63] ed è dovuto a lesioni steno-ostruttive della carotide interna. La stenosi carotidea è conseguenza della presenza di una placca aterosclerotica, la quale, per via della maggiore turbolenza del flusso ematico, si forma più facilmente nei punti di biforcazione arteriosa [26]. Tale stenosi arteriosa diviene responsabile dell'insorgenza di ictus per via di fenomeni trombotici e di embolizzazione della placca aterosclerotica, con conseguente alterazione emodinamica e ridotto flusso ematico cerebrale [22].

La stenosi carotidea è quindi un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ictus ischemico con un differente impatto a seconda che la stenosi sia omolaterale (*ICS – Ipsilateral Carotid Stenosis*) o controlaterale (*CCS – Controlateral Carotid Stenosis*). Un recente studio con più di 3500 pazienti ha stimato che il rischio di ictus a 5 anni in pazienti con stenosi carotidea omolaterale è del 4,7% [38]. Secondo ulteriori studi, inoltre, i pazienti con ICS hanno un outcome peggiore, nonché un maggior rischio di incorrere nelle complicanze dell'ictus [39]. D'altra parte, pochi sono gli studi che hanno tentato di chiarire il ruolo della stenosi carotidea controlaterale. Si è osservato che nei pazienti con ictus ischemico con CCS > 50% e arteria carotide omolaterale pervia vi è un'augmentata mortalità [28,40]. Pertanto, la presenza di CCS si è dimostrata essere un fattore di rischio indipendente che aumenta di tre-quattro volte il rischio di ictus e attacchi ischemici transitori [41].

La prevalenza di stenosi carotidea omolaterale nei pazienti con ictus ischemico va dal 15% al 20%, mentre per la stenosi carotidea controlaterale i dati sono ancora mancanti: da alcuni studi l'incidenza stimata è del 9% [28]. Inoltre, pochi sono gli studi che dimostrano l'efficacia delle terapie dell'ictus ischemico nei pazienti con ICS e CCS. Secondo le linee guida internazionali i pazienti con ictus ischemico possono essere trattati con trombolisi (IT- Intravenous Thrombolysis), trombectomia (MT – Mechanical Thrombectomy) o, qualora vi siano i criteri, con entrambi (Bridging Therapy). La terapia antiplastrinica (AT – Antiplatelet Therapy) è attualmente consigliata a pazienti con controindicazioni o che hanno superato la finestra terapeutica per i trattamenti precedenti.

2.1 Definizione

La stenosi carotidea, secondo la definizione delle linee guida ESC 2017, è una stenosi dell'arteria carotide interna extracranica maggiore o uguale al 50%.

In conformità con la maggior parte degli studi, la stenosi viene distinta in “sintomatica” e “asintomatica”. Si parla di stenosi “sintomatica” se associata a eventi cerebrovascolari omolaterali negli ultimi 6 mesi e di stenosi “asintomatica” se non vi sono mai stati sintomi o se vi sono stati, ma antecedentemente agli ultimi 6 mesi [29].

2.2 Epidemiologia

Nella popolazione generale la prevalenza di stenosi asintomatica dell'arteria carotide interna è dello 0-7,5% per stenosi moderata (maggiore o uguale a 50%) e dello 0-3,1% per stenosi grave (maggiore o uguale al 70%). Nei pazienti con stenosi moderata lo 0,5-2% sviluppa ictus ischemico nel lato omolaterale a quello della stenosi, con un tasso di mortalità del 7,7% all'anno [33].

Per quanto riguarda la prevalenza della stenosi sintomatica dell'arteria carotide interna questa risulta piuttosto elevata, anche se negli ultimi anni, per via di una migliore gestione dei fattori di rischio cardiovascolari, questa prevalenza sembra essere in diminuzione [35].

2.3 Fisiopatologia

La stenosi carotidea è una lesione indicativa della presenza di *aterosclerosi*, patologia sistemica di natura infiammatoria ed a carattere multifattoriale. L'entità e la progressione della stenosi carotidea dipendono da fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, obesità e fumo di sigaretta. Questi fattori sono alla base del danno endoteliale e dell'accumulo nell'intima di piccole particelle lipoproteiche (LDL), che una volta penetrate nello spazio sub-endoteliale subiscono processi di ossidazione e alimentano a loro volta la lesione dell'endotelio. In seguito a tali fenomeni, le cellule endoteliali disfunzionanti espongono molecole di adesione per i leucociti responsabili della “migrazione dei monociti” che, a loro volta, si posizionano nell'intima. Una volta giunti a questo livello i monociti, oltre ad alimentare il processo di ossidazione, accumulano lipidi e si trasformano in “*foam cells*”, determinando così la formazione della “*stria lipidica*”, lesione iniziale del processo aterosclerotico.

La progressione della stria lipidica in placca aterosclerotica prevede, sotto stimolo delle LDL ossidate, la produzione di fattori di crescita che portano alla proliferazione e alla chemiotassi delle cellule muscolari, le quali dalla tunica media migrano e si accumulano nello strato intimale. In questa fase le cellule muscolari incamerano lipidi, divengono cellule schiumose, producono elementi della matrice cellulare e formano così la capsula fibrosa della placca aterosclerotica. All'interno della lesione formata, per mancanza di nutrimento e fattori di crescita, i macrofagi vanno incontro ad apoptosi, liberano lipidi e progressivamente costituiscono il *core lipidico* della placca, nonché componente trombogena e vulnerabile [26].

La placca aterosclerotica è quindi costituita da: un core necrotico centrale, una capsula fibrosa formata da collagene e una media depauperata per via della migrazione delle cellule muscolari lisce verso l'intima del vaso. La successiva neoangiogenesi è responsabile poi del continuo rifornimento di sostanze nutritive, molecole di adesione e fattori di crescita che contribuiscono al suo accrescimento [26].

Dopo un'iniziale fase di rimodellamento e graduale dilatazione vascolare, la placca aterosclerotica provoca un ispessimento delle pareti arteriose che con il passare del tempo conduce inevitabilmente a stenosi. A questa riduzione del lume vascolare conseguirà poi l'ipoperfusione delle regioni a valle e la conseguente sintomatologia da ischemia tissutale [31].

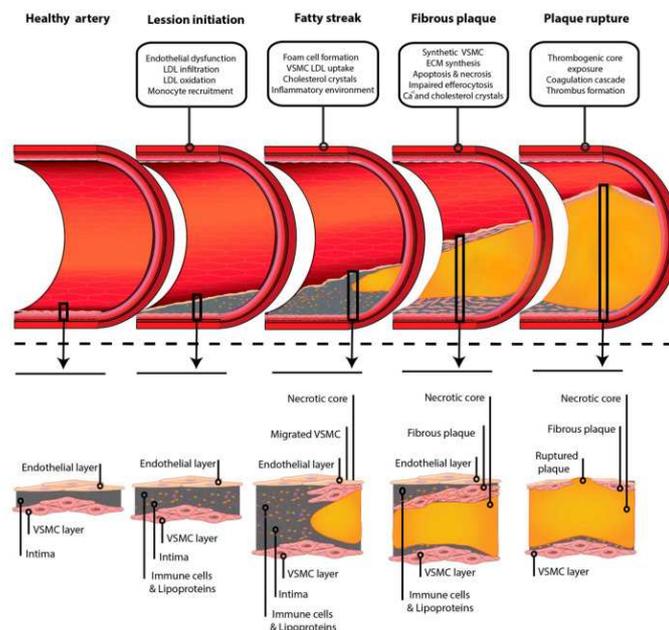


Figura 12. Rappresentazione schematica della formazione della placca aterosclerotica, dall'arteria sana fino all'ulcerazione della placca [32].

L'evoluzione delle placche aterosclerotiche è imprevedibile, possono infatti costituirsi:

- *placche instabili* con numerose cellule infiammatorie, core lipidico di grandi dimensioni e cappuccio fibroso sottile;
- *placche stabili* con poche cellule infiammatorie, core lipidico piccolo e cappuccio fibroso spesso.

La placca aterosclerotica della stenosi carotidea può quindi accrescersi lentamente e determinare un progressivo restringimento del lume vasale fino a una significativa riduzione del flusso oppure, soprattutto nel caso in cui sia una placca instabile, può ulcerarsi e dare aggregazione piastrinica con formazione di un trombo. Il trombo, a sua volta, può causare ischemia cerebrale attraverso vari meccanismi:

- può accrescersi in maniera tale da restringere il vaso fino ad occluderlo;
- può propagarsi fino ad occludere l'origine dei rami che originano dal vaso trombotico;
- può frammentarsi e rilasciare emboli che occludono i vasi distali di minor calibro (*embolia arterio-arteriosa*) [31].

Al contrario della placca instabile, quella stabile ialinizzata, fibrosa o calcificata, con una superficie liscia, presenta un minor rischio di embolizzazione e rottura [34].

Nel caso in cui l'ipoperfusione data dalla placca sia tale da condurre ad ictus, i circoli collaterali rappresentano uno dei principali fattori da cui dipende la presenza dell'area di penombra ischemica circondante il core infartuato. Questi vasi collaterali sono supportati dall'arteria carotide controlaterale all'area di sofferenza, il problema risiede però nel fatto che l'aterosclerosi è una patologia di interesse sistemico e può pertanto interessare, e quindi compromettere, anche l'arteria carotide controlaterale (CCS – Controlateral Carotid Stenosis) [28]. Da ciò ne consegue che la sintomatologia è dipendente dalla validità dei circoli collaterali: se questi sono buoni il paziente può essere asintomatico o paucisintomatico; se alterati, invece, il paziente manifesta sintomi diversi e di intensità differente a seconda della localizzazione e dell'estensione dell'area infartuata [26].

2.4 Tecniche diagnostiche

L'EcoColorDoppler dei vasi sovraortici (eco TSA), eventualmente seguita da angiotomografia carotidea o angiografia RMN, è l'esame di prima linea per la valutazione anatomica della stenosi carotidea [29].

La quantificazione della stenosi per molti anni è stata eseguita con l'angiografia, lo studio ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) ha però dimostrato che tale tecnica diagnostica preoperatoria è associata ad un rischio di ictus dell'1%, motivo per cui viene usata sempre più raramente, se non in previsione di terapie endovascolari [26]. Attualmente il grado di stenosi, infatti, può essere misurato con tecniche non invasive quali l'ecografia bidimensionale e il color Doppler, i quali valutano il diametro stenotico tramite l'analisi dell'asse trasversale e quello longitudinale. I due metodi impiegati in tale misurazione sono il *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) e lo *European Carotid Surgery Trial* (ECST) [33]. Il primo utilizza il rapporto tra il punto di massima stenosi e il diametro della carotide interna distalmente alla stenosi; il secondo il rapporto tra il punto di massima stenosi e il diametro della carotide interna nel punto di massima stenosi [26]. Poiché il metodo NASCET è quello utilizzato per la valutazione della miglior scelta terapeutica, quando possibile è il sistema che si preferisce intraprendere per la determinazione del grado di stenosi [33].

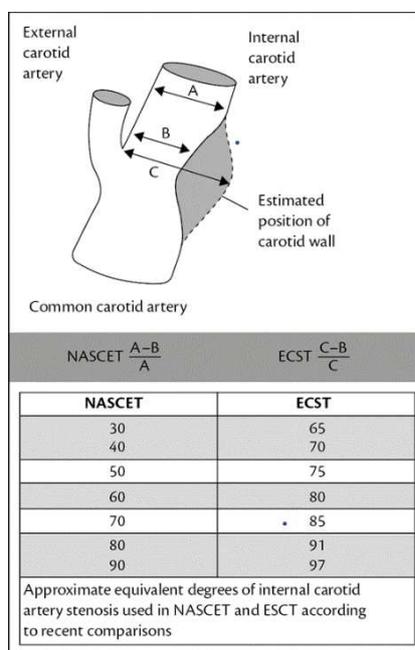


Figura 11. Quantificazione angiografica del grado di stenosi secondo i metodi di misurazione della placca NASCET e ECST [30].

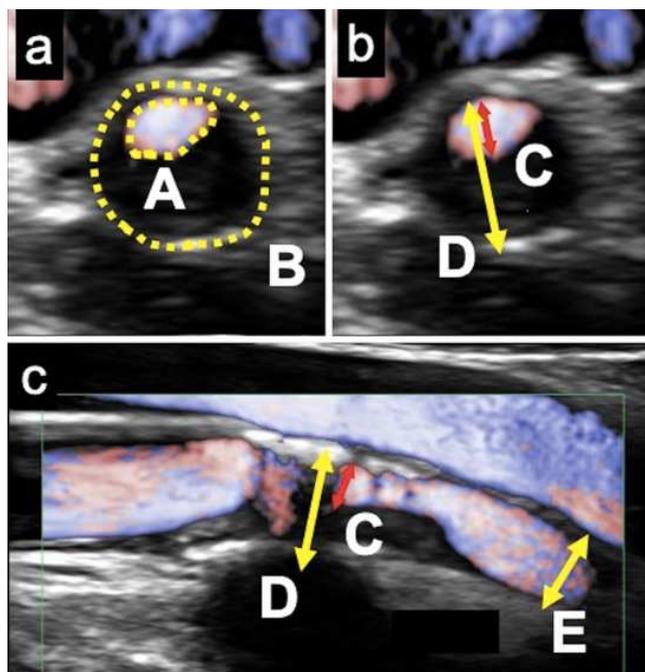


Figura 12. Utilizzo della ecografia bidimensionale nella misurazione del grado di stenosi dell'area e del diametro della carotide interna. In "a" l'asse trasversale, in "b" l'asse longitudinale. L'area di stenosi viene calcolata in accordo con il metodo ECST tramite la formula $(B-A) / B \times 100 (\%)$ e in accordo con il metodo NASCET con $(E-C) / E \times 100 (\%)$ [33].

Oltre al grado di stenosi l'ecografia consente di studiare la *morfologia* e le *alterazioni della parete vasale*. Tra gli aspetti valutabili si evidenziano: localizzazione della placca, ispessimento medio-intimale, morfologia della superficie vasale, omogeneità, ulcerazioni e calcificazioni della placca, mobilità rispetto alla parete vasale [26].

La valutazione morfologica della placca può quindi aiutare a identificare i pazienti con stenosi asintomatiche a maggior rischio di ictus ischemico omolaterale [29]. Le placche considerate ad alto rischio, e quindi con maggiori probabilità di divenire sintomatiche, sono quelle instabili, emorragiche e cariche di lipidi, ipoecogene all'indagine ecografica. Seppure l'ecostruttura sia importante per valutare la pericolosità della placca, l'ipoecogenicità è un reperto aspecifico ritrovabile anche nelle placche fibrotiche. Pertanto, oltre a valutare l'ecogenicità della placca, bisogna valutare anche la superficie che se irregolare o fessurata risulta più preoccupante di quella a superficie liscia [34].

Ulteriore aspetto da monitorare all'ecografia è la progressione della placca nel tempo, queste infatti possono modificarsi e variare il loro grado di pericolosità [26]. Le placche in rapida progressione hanno maggiori probabilità di divenire emorragiche e sintomatiche [34].

Seppure non siano la prima linea da seguire la *angio TC* e la *angio RM* hanno un importante vantaggio rispetto all'ecografia. Tali tecniche hanno infatti la capacità di mostrare in un'unica immagine la condizione vascolare a partire dall'arco aortico ai vasi intracranici, oltre che lo stato del parenchima cerebrale [29].

2.5 Rischio di ictus ischemico in pazienti con stenosi carotidea asintomatica

Diversi studi e metanalisi hanno ricercato i fattori che possono aumentare il rischio di ictus in pazienti con stenosi carotidea asintomatica, tra questi si evidenziano:

- riduzione del flusso ematico cerebrale;
- presenza di ecolucenza della placca carotidea;
- rilevamento di microemboli al Doppler transcranico;
- identificazione alla RMN di placche carotidee con emorragia intrapacca, esteso nucleo necrotico e assottigliamento e/o rottura del cappuccio fibroso;
- presenza di ulcerazione di placca (meglio identificata tramite l'ecografia con mezzo di contrasto piuttosto che con il semplice eco-color Doppler).

L'individuazione di questi fattori di rischio è essenziale per selezionare i pazienti asintomatici ad alto rischio di ictus e che potrebbero quindi beneficiare della rivascolarizzazione carotidea [26].

3. TERAPIA DELLA STENOSI CAROTIDEA

La distinzione tra la stenosi carotidea sintomatica e asintomatica è fondamentale per la scelta del miglior trattamento. La gestione dei fattori di rischio cardiovascolari e la terapia antitrombotica rappresentano i cardini della terapia medica; mentre l'endoarterectomia e gli interventi di angioplastica carotidea con stent sono i metodi di scelta per la procedura chirurgica.

3.1 Prevenzione primaria

L'obiettivo della prevenzione primaria consiste nel prevenire il verificarsi di un primo evento cardiovascolare. Prevenire i maggiori eventi cardiovascolari (*MACE*) vuol dire:

- non fumare o abolire il fumo di sigaretta;
- mantenere la pressione arteriosa sistolica a un valore uguale o inferiore a 140 mmHg e la pressione arteriosa diastolica a uno uguale o inferiore a 90 mmHg;
- monitorare la concentrazione plasmatica di colesterolo con un LDL < 116 mg/dl se il rischio CV è basso, < 100 mg/dl se medio; < 70 mg/dl se alto e < 55 mg/dl se altissimo.
- avere la glicemia a digiuno a valori uguali o inferiori a 126 mg/dl con emoglobina glicata, in pazienti affetti da diabete mellito, inferiore a 7%;
- seguire una dieta sana con ridotto introito di sale, alcol e grassi saturi;
- svolgere regolare attività fisica;
- perdere peso se necessario [26].

La *pressione arteriosa* è il principale fattore di rischio CV e un suo abbassamento correla con una riduzione di eventi CV. Gli ACE inibitori e i sartani sono i principali farmaci nel trattamento dell'ipertensione, oltre a calcio antagonisti, diuretici, beta-bloccanti, anti-aldosteronici e alfa litici. La gestione della pressione può essere fatta in monoterapia o associando multipli farmaci e la scelta del trattamento, oltre che delle combinazioni, dipende dalle condizioni e comorbidità del paziente [29].

La *dislipidemia* è un altro importante fattore di rischio CV, per il quale la terapia con statine ha contribuito alla riduzione della mortalità e dell'insorgenza degli eventi cardiovascolari. Le statine possono essere assunte singolarmente o con altri farmaci come l'Ezetimibe, associazione risultata vantaggiosa in una selezione di pazienti. Ultimamente lo studio Fourier ha dimostrato i benefici di un altro farmaco indicato nel trattamento delle dislipidemie, l'Evolocumab, un anticorpo

monoclonale che inibisce l'attività del PCSK9, ovvero l'enzima coinvolto nella degradazione del recettore LDL [29].

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Smoking cessation is recommended in all patients with PADs. ^{27,28}	I	B
Healthy diet and physical activity are recommended for all patients with PADs.	I	C
Statins are recommended in all patients with PADs. ^{31,32}	I	A
In patients with PADs, it is recommended to reduce LDL-C to < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or decrease it by ≥ 50% if baseline values are 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). ²⁵	I	C
In diabetic patients with PADs, strict glycaemic control is recommended.	I	C
Antiplatelet therapy is recommended in patients with symptomatic PADs. ⁵¹	I	C ^d
In patients with PADs and hypertension, it is recommended to control blood pressure at < 140/90 mmHg. ^{41,42,52}	I	A
ACEIs or ARBs should be considered as first-line therapy ^c in patients with PADs and hypertension. ^{47,53}	IIa	B

Figura 13. Raccomandazioni e miglior scelta terapeutica nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD – Peripheral Arterial Diseases) [29].

3.2 Terapia medica

La terapia antitrombotica con *aspirina* è il cardine della terapia medica e viene utilizzata per la prevenzione secondaria degli eventi CV. Il trattamento con antiaggreganti può essere in monoterapia (SAPT – *Single Antiplatelet Therapy*) o in combinazione (DAPT – *Dual Antiplatelet therapy*): la SAPT è la terapia con aspirina a basso dosaggio (75-100 mg), o in alternativa, in pazienti intolleranti all'aspirina, è la terapia con clopidogrel 75 mg; la DAPT è invece la terapia doppia (aspirina e clopidogrel). Mentre in pazienti con stenosi carotidea asintomatica >50% e basso rischio emorragico l'aspirina dovrebbe essere “solo” *considerata* per la prevenzione di ictus ischemico, nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica il trattamento a lungo termine è fortemente *raccomandato* [29]. Se questi pazienti vengono sottoposti a procedure di rivascolarizzazione, per ridurre al minimo il rischio di trombosi intra-stent, devono assumere DAPT per circa un mese, per poi proseguire con la monoterapia [26, 29].

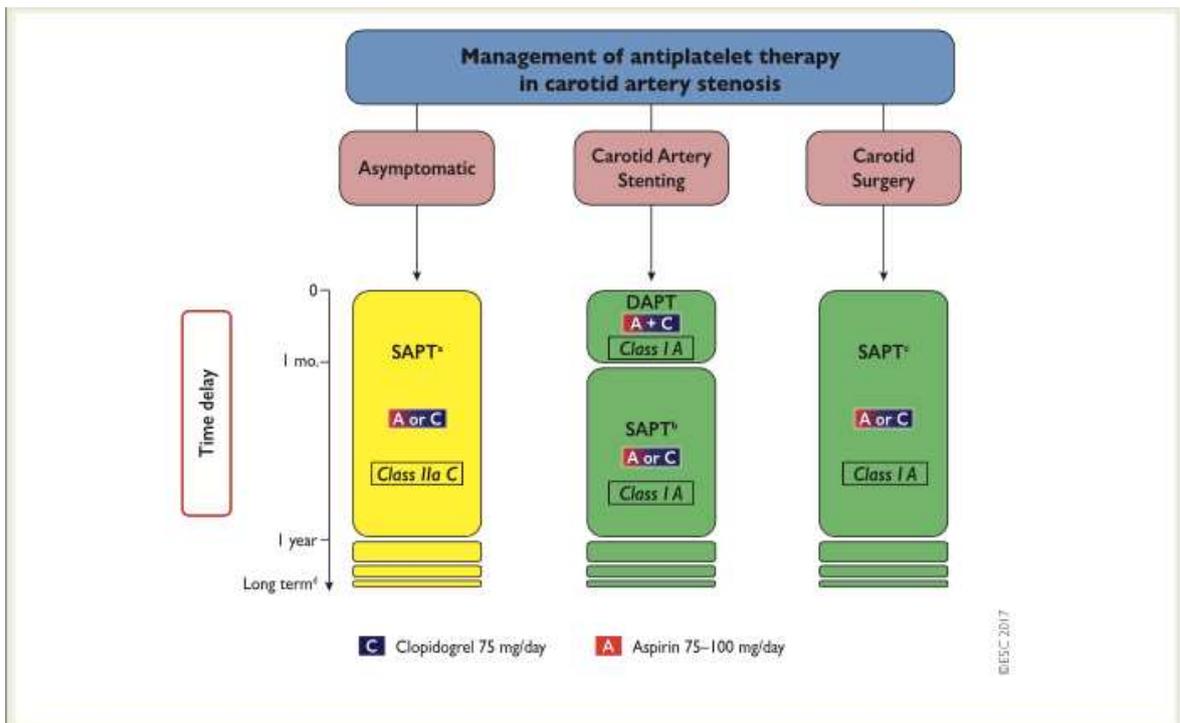


Figura 14. Gestione del trattamento antitrombotico nei paziente con stenosi dell'arteria carotide [29].

3.3 Terapia chirurgica

Qualora la stenosi sia significativa (cioè maggiore del 70%), la prevenzione dell'ictus si avvale dell'*endoarterectomia carotidea* (CEA – *Carotid Endarterectomy*) e dell'*angioplastica carotidea con stent* (CAS – *Carotid Angioplasty and Stenting*). Le indicazioni alla rivascolarizzazione carotidea dipendono dall'eventuale presenza di sintomi, dalle comorbidità del paziente, dalle caratteristiche anatomiche e dal rischio procedurale documentato dal centro che la esegue [26].

L'**endoarterectomia carotidea** è la procedura chirurgica che mira a rimuovere il materiale aterosclerotico responsabile del restringimento carotideo; la placca non va incisa al suo interno, ma va ricercato un piano di clivaggio tra l'intima e la media, con successivo scollamento e dissezione [26]. Tale tecnica viene considerata in pazienti che hanno stenosi sintomatica di dimensioni maggiori al 50%, con migliori risultati evidenziati in individui di sesso maschile, di età superiore ai 74 anni e con ultimo sintomo nelle ultime due settimane [36].

La CEA è il primo intervento che viene raccomandato o consigliato dalle attuali linee guida, nonostante ciò, non è esente da complicanze intraoperatorie (placche stenosanti residue, flap intimali, occlusioni precoci) e postoperatorie (legate all'anestesia, lesione di nervi cranici, ematomi, restenosi ed occlusioni a medio e lungo termine) [26, 29].

Recentemente è stata introdotta un'alternativa potenzialmente meno invasiva della CEA, ovvero il **CAS**, con un minor rischio di: lesioni ai nervi cranici, complicanze della ferita chirurgica, comparsa di ematomi sul collo e infarto miocardico peri-operatorio. La procedura di angioplastica con stent può essere eseguita con lieve sedazione, non richiede incisione e presenta minori complicanze cardiovascolari [36]. Seppure non comporti un abbassamento del rischio di ictus peri-operatorio rispetto alla CEA, il CAS ha dei vantaggi che risultano utili soprattutto in presenza di: comorbidità severe (scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva), un collo chirurgicamente "ostile" (storia di esposizione a radiazioni, restenosi, lesioni distali dell'arteria carotide interna, lesioni ostio-proximali dell'arteria carotide comune), e paralisi del nervo laringeo ricorrente controlaterale [26, 37]. Per tutte le motivazioni riportate, in caso di rischio perioperatorio <6%, la *CAS risulta essere una valida alternativa nel paziente con indicazione alla rivascolarizzazione, ma con alto rischio chirurgico* [36].

Le procedure di rivascolarizzazione presentano tra i vari rischi quello di provocare eventi embolici procedura correlati, motivo per cui nelle recenti linee guida ESC c'è l'invito a considerare l'utilizzo di *devices di protezione embolica*. I sistemi di protezione distali più utilizzati sono "cestelli" che vengono posizionati a valle della stenosi e che catturano emboli che possono dislocarsi dalla placca carotidea durante l'angioplastica e stenting [26,36].

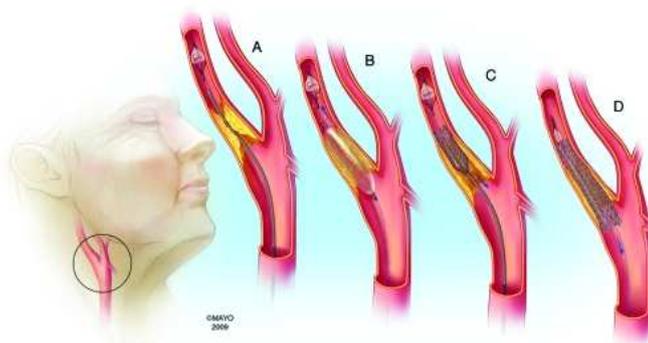


Figura 15. Procedura di angioplastica carotidea con stent [36].

3.4 Gestione della stenosi carotidea sintomatica

La tempestiva valutazione dei pazienti con stenosi carotidea sintomatica è essenziale per ridurre al minimo il rischio di altri eventi cerebrovascolari. Diversi studi hanno infatti dimostrato che il rischio di ictus omolaterale dopo un attacco ischemico transitorio, nei primi 90 giorni, è molto elevato. Intervenire rapidamente, entro i primi 14 giorni, contribuisce a ridurre tale rischio fino all'80% [36].

Il trattamento dei pazienti con stenosi carotidea sintomatica deve essere personalizzato sulla base della quantificazione della stenosi, delle comorbidità e dei fattori di rischio del paziente:

- Nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica inferiore a 50% le linee guida ESC 2017 indicano di intraprendere la miglior terapia medica (BMT – Best Medical Treatment) senza procedure di rivascolarizzazione [29];
- Nei pazienti con stenosi carotidea di alto grado (>70 %) e rischio perioperatorio di ictus e morte <6 %, la CEA ha mostrato un effetto significativo ed è pertanto il trattamento *raccomandato* in associazione a terapia medica (CEA + BMT);
- Nei pazienti con stenosi carotidea moderata (50-69 %) e rischio perioperatorio di ictus o morte <6%, la CEA ha mostrato benefici e deve quindi essere *considerata*, sempre in associazione a terapia medica (CEA + BMT) [29, 36].

Queste sono le prime indicazioni delle linee guida, qualora però il paziente presenti comorbidità o fattori di rischio che impediscono l'intervento con endoarterectomia, la seconda linea prevede di considerare il trattamento di angioplastica con stent intravascolare, con solita associazione a terapia medica (CAS + BMT) [29].

Per quanto concerne la miglior terapia medica (BMT) questa prevede l'immediato inizio della terapia antiplastrinica e del trattamento dei fattori di rischio CV.

Come già ampiamente trattato, l'aspirina è il farmaco maggiormente utilizzato per la terapia antiplastrinica, sostituito dal Clopidogrel nel caso in cui vi siano allergie. La combinazione di aspirina e clopidogrel, entro le 24 ore da un attacco ischemico transitorio o un ictus minore, può essere più efficace della aspirina solo nell'immediata prevenzione di un secondo fenomeno ischemico. Bisogna però ricordare che l'inserimento Clopidogrel aumenta il rischio di complicanze emorragiche; pertanto, prima di aggiungerlo alla terapia con aspirina bisogna valutare il profilo di sicurezza relativo alle condizioni del paziente [36].

Nella prevenzione di ictus ricorrenti in seguito a interventi di rivascolarizzazione anche il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari gioca un ruolo essenziale. In molti pazienti bisogna procedere alla riduzione graduale della pressione arteriosa (nell'arco di qualche giorno) e con l'utilizzo delle statine, nel caso di pazienti con lieve o moderata ipercolesterolemia, bisogna puntare ad una riduzione delle LDL fino a valori inferiori a 70 mg/dl [36].

3.5 Gestione della stenosi carotidea asintomatica

Per molti dei pazienti con stenosi carotidea asintomatica, il trattamento medico ad alta intensità è l'opzione terapeutica di scelta. Non esistendo prove che dimostrino migliori risultati in individui che fanno doppia terapia, in pazienti non allergici, l'aspirina è la terapia antiaggregante preferita. L'aspirina associata al clopidogrel è una scelta terapeutica appropriata solo nel caso in cui i pazienti abbiano comorbidità quali malattie delle coronarie, recente stent coronarico o severa arteriopatía periferica.

A questa terapia si associano poi:

- Il trattamento della pressione arteriosa al fine di mantenerla a valori inferiori a 140/90 mmHg, eccetto nei pazienti con diabete mellito e insufficienza renale, in cui la pressione deve essere inferiore a 130/80 mmHg.
- Il trattamento della dislipidemia che deve preferenzialmente includere statine con l'obiettivo di far scendere il valore delle LDL al di sotto di 100 mg/dl. Se il paziente ha numerosi fattori di rischio cardiovascolari o concomitante patologia coronarica il target da raggiungere è 70 mg/dl.
- Il trattamento del diabete se presente; se assente, invece, bisogna monitorare la glicemia per poter diagnosticarlo tempestivamente.
- Una regolare attività fisica per più di 30 minuti per un minimo di 5 giorni a settimana con l'obiettivo di mantenere il BMI (Body Mass Index) < 25 kg/m² [36].

Oltre a ciò, il paziente con documentata stenosi carotidea deve essere istruito affinché possa riconoscere i sintomi dell'ictus (soprattutto associati a lesioni omolaterali, ma non solo) e quindi farsi trattare tempestivamente.

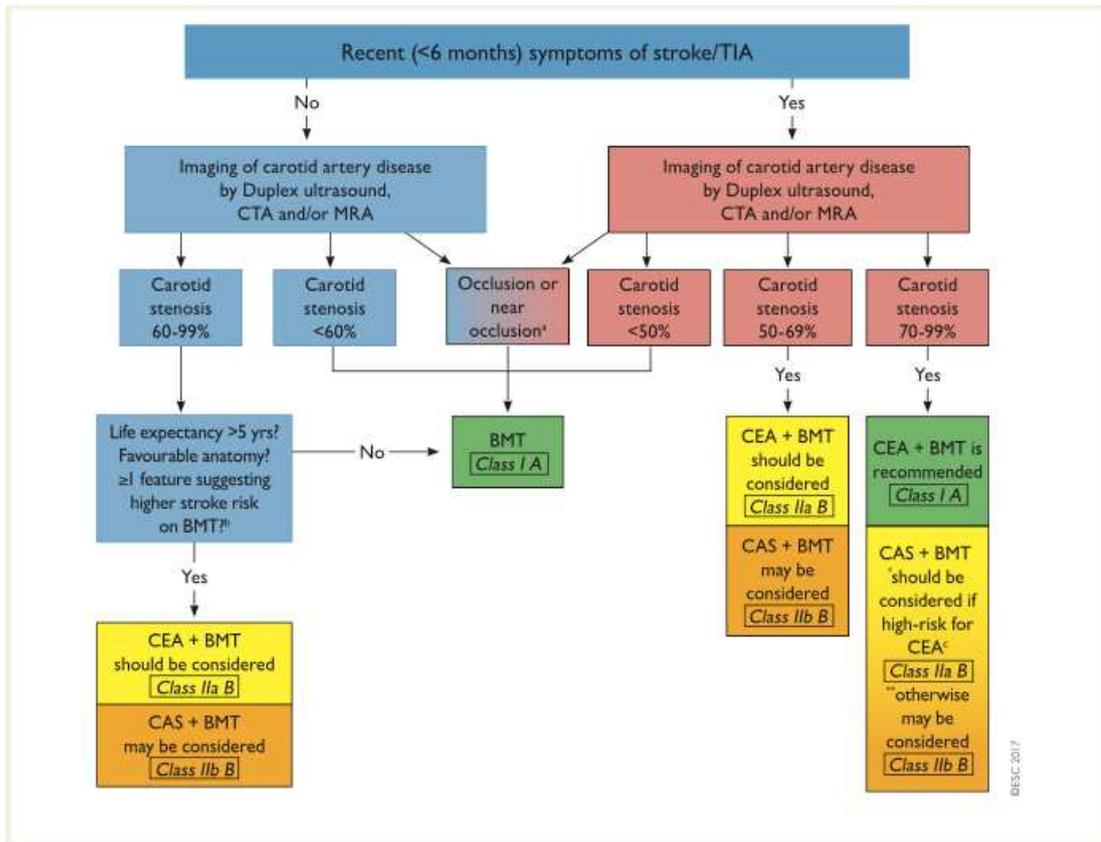


Figura 15. Gestione del paziente con stenosi carotidea sintomatica e non sintomatica [29].

Gli studi hanno inoltre confrontato il trattamento medico con quello chirurgico (CEA) in pazienti con stenosi carotidea asintomatica; da questi si è visto che la chirurgia offre solo un modesto beneficio nella prevenzione primaria dell'ictus [36]. Si è evidenziato, infatti, che nel 95% dei casi i pazienti sono stati sottoposti a interventi chirurgici non necessari. Da tale evidenza sono stati redatti dei criteri clinici e strumentali per selezionare quei pazienti con terapia medica, ma ad alto rischio di ictus, che dovrebbero beneficiare di rivascolarizzazione [29]. Questi sono:

- Clinica che correla con un attacco ischemico transitorio o ictus controlaterale;
- Imaging cerebrale che rileva infarto silente omolaterale;
- Ecografia carotidea che mostra progressione della stenosi (>20%), embolizzazione spontanea al doppler transcranico, riduzione della riserva di flusso ematico, placca larga, placca ecolucente, un aumento dell'area ipoecogena iuxta-luminale;
- Alla RMN evidenza emorragia intrapacca e/o core necrotico ricco di lipidi [26,29].

Clinical^a	<ul style="list-style-type: none"> • Contralateral TIA/stroke¹²¹
Cerebral imaging	<ul style="list-style-type: none"> • Ipsilateral silent infarction¹²²
Ultrasound imaging	<ul style="list-style-type: none"> • Stenosis progression (> 20%)¹²³ • Spontaneous embolization on transcranial Doppler (HITS)¹²⁴ • Impaired cerebral vascular reserve¹²⁵ • Large plaques^{b126} • Echolucent plaques⁹⁶ • Increased juxta-luminal black (hypoechoogenic) area¹²⁷
MRA	<ul style="list-style-type: none"> • Intraplaque haemorrhage¹²⁸ • Lipid-rich necrotic core

©ESC 2017

Figura 16. Fattori associati ad un aumentato rischio di ictus in pazienti con stenosi carotidea asintomatica gestita con terapia medica [29].

4. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo del nostro studio è stato chiarire l'impatto della stenosi carotidea omolaterale e controlaterale sull'efficacia dei diversi approcci terapeutici dell'ictus ischemico legato al circolo anteriore (IT, MT, IT+MT o AT). In particolare, abbiamo preso in considerazione sia l'efficacia dei diversi trattamenti sia l'insorgenza di complicanze quali l'infarcimento emorragico cerebrale e il decesso intra-ospedaliero.

5. MATERIALI E METODI

Con il nostro studio abbiamo esaminato pazienti con ictus ischemico ricoverati nella "Stroke Unit" della Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche in un intervallo temporale di due anni (dal 1 gennaio 2020 al 31 dicembre 2021). In seguito alla valutazione del tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, della storia clinica e delle indagini clinico-radiologiche, ogni paziente è stato sottoposto al miglior trattamento possibile in accordo con le linee guida internazionali. Se il paziente non rientrava nella finestra terapeutica, né dal punto di vista clinico né da quello radiologico, il trattamento veniva effettuato solo con terapia antiaggregante.

L'analisi dei vasi extracranici è stata fatta con l'ecodoppler dei tronchi sovraortici e la valutazione radiologica, tramite i quali si è riusciti a rilevare la presenza di stenosi carotidea significativa ($\geq 70\%$) a livello omolaterale o controlaterale.

I *criteri di inclusione* sono stati:

- Pazienti con ictus ischemico senza storia di precedenti eventi cerebrovascolari;
- Pazienti con ictus ischemico conseguente ad una compromissione del circolo cerebrale anteriore;
- Età > 18 anni.

I *criteri di esclusione*, invece, sono stati:

- Evidenza di stenosi carotidea significativa ($\geq 70\%$) sia omolaterale che controlaterale;
- Presenza di una completa occlusione carotidea o di una occlusione "tandem" (stenosi carotidea con concomitante tromboembolismo a valle);
- Pazienti con dissecazione di vasi extracranici o intracranici;
- Pazienti sottoposti ad angioplastica con stent o endoarterectomia in fase acuta di ictus;
- Evidenza di stenosi significativa o occlusione a livello dell'arteria vertebrale, basilare, comunicante posteriore o arterie del circolo cerebrale posteriore.

Per ottenere un campione omogeneo e una buona affidabilità delle informazioni ricavate sono stati considerati solamente pazienti che durante il ricovero non sono stati sottoposti ad angioplastica con stent o CEA. Inoltre, sono stati inclusi esclusivamente pazienti senza precedenti eventi cerebrovascolari, così da escludere i pazienti in prevenzione secondaria per ictus. Tali criteri sono stati verificati tramite la storia clinica ed esami strumentali dimostranti l'assenza di precedenti episodi ischemici oppure tramite un ASPECT Score maggiore a 7 [44].

Si è deciso, inoltre, di focalizzare le ricerche solo su ictus conseguenti ad alterazioni del circolo cerebrale anteriore in maniera tale da escludere elementi confondenti e poter valutare esclusivamente il territorio direttamente vascolarizzato dal sistema carotideo. Infine, come criterio di esclusione aggiuntivo è stata introdotta l'assenza di stenosi o occlusioni di arterie della circolazione posteriore.

Per ogni paziente sono state raccolte informazioni quali: età, sesso, decesso intraospedaliero, fattori di rischio CV (fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia), presenza di fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) distinta in pre-esistente (pNVAF) e di nuova insorgenza (nNVAF), anamnesi positiva per infarto acuto del miocardio (pAMI – previous Acute Myocardial Infarction) e scompenso cardiaco cronico (CHF – Chronic Heart Failure). Altri parametri valutati sono stati: (1) il tipo di ictus secondo la classificazione di Bamford, (2) il lato infartuato, (3) la comparsa di infarcimento emorragico in seguito ad ictus, (4) la presenza e la localizzazione della stenosi carotidea $\geq 50\%$ e (5) la procedura eseguita.

L'outcome è stato misurato valutando la differenza tra lo score NIHSS al momento dell'accesso in pronto soccorso (prima di ogni forma di trattamento) e lo score NIHSS alla dimissione dal reparto di "Stroke Unit" (*delta NIHSS*).

Tipo di variabili

L'età e il delta (NIHSS) erano le variabili *continue*, mentre quelle *dicotomiche* erano il decesso ospedaliero, l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia, la pNVAF, l'pAMI, il CHF, il nNVAF e l'infarcimento emorragico conseguente l'intervento.

Altri dati quali l'attitudine al fumo (mai fumatore, ex fumatore e fumatore), il tipo di infarto secondo la classificazione Bamford (Total Anterior Circulation Stroke - TACI, Partial Anterior Circulation Stroke—PACS, Lacunar Stroke - LACS, Posterior Circulation Stroke - POCS), il lato dell'ictus (sinistro, destro, bilaterale), lo stato della stenosi carotidea (assente, presente in arteria carotidea interna sinistra, presente in arteria carotide interna destra) e il tipo di trattamento (fibrinolisi,

trombectomia, fibrinolisi+trombectomia, no procedure di riperfusione) sono stati trattati come *variabili categoriali a multipli livelli*.

Infine, si è proceduto con la creazione di una *variabile dicotomica* per la scelta terapeutica, considerando come variabili (1) l'astensione dal trattamento e (2) l'attuazione di qualsiasi tipo di trattamento (fibrinolisi, trombectomia, fibrinolisi e trombectomia).

Analisi statistica

Il test utilizzato per verificare che le variabili continue fossero distribuite in modo normale è stato il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili con distribuzione normale sono state descritte tramite la *media* e la *deviazione standard* e sono state comparate con il t-test (a un livello) o con l'ANOVA (multilivello). Invece, le variabili senza distribuzione normale sono state descritte tramite la *mediana* e la *differenza interquartile* e sono state comparate con il Mann-Whitney U test (a un livello) o il Kruskal-Wallis H test (multilivello). Durante la comparazione delle variabili a multipli livelli sono state valutate anche differenze polinomiali per verificare che ci fossero trend lineari tra livelli.

La relazione tra le variabili è stata espressa con il coefficiente di correlazione lineare di Pearson: le variabili associate ad un delta (NIHSS) con un $p < 0.05$ sono quelle che sono state selezionate come covariate del modello multilivello. Infine, è stato preparato un modello generale linearizzato (GLM – Generalized Linear Model) che considerava: (1) il delta (NIHSS) come variabile di outcome, (2) l'interazione tra il tipo di procedura e il tipo di stenosi carotidea come variabile indipendente, (3) la categoria Bamford come variabile dipendente e (4) le covariate ottenute tramite l'analisi di Pearson. Si è proceduto considerando significative, tramite l'utilizzo di un test a due code, tutte le differenze con un livello di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata inoltre effettuata con il SPSS 13.0 per il sistema Windows.

6. RISULTATI

Sono stati consecutivamente valutati 523 pazienti con ictus ischemico acuto. Dopo aver escluso 63 pazienti (57 sottoposti ad angioplastica con stent o endoarterectomia, 4 con dissecazione della carotide e 2 con stenosi carotidea significativa bilaterale), il campione finale ottenuto comprendeva 460 soggetti. Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio sono sintetizzate nella Tabella 1. Nello specifico, relativamente alle stenosi carotidee, sono stati trovati 86 pazienti con significativa ICS e 38 pazienti con CCS.

Età (media, \pm DS)	78,53 \pm 11,5
Sesso maschile (n, %)	225 (48,9%)
Decesso intraospedaliero (n, %)	24 (5,2%)
<i>Fattori di rischio cardiovascolari</i>	
Fumo (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • No, mai • Precedente fumatore • Attuale fumatore 	<ul style="list-style-type: none"> • 311 (67,6%) • 70 (15,2%) • 79 (17,2%)
Iipertensione (n, %)	346 (75,2%)
Diabete (n, %)	117 (25,4%)
Dislipidemia (n, %)	245 (53,3%)
Precedente NVAf (n, %)	100 (21,7%)
<i>Comorbidità</i>	
Precedente infarto acuto del miocardio (n, %)	106 (23,0%)
Scompenso cardiac cronico (n, %)	67 (14,6%)
NVAf di nuova insorgenza (n, %)	74 (16,1%)

<i>Characteristic dell'ictus</i>	
Bamford (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • TACI • PACI • LACI • POCI 	<ul style="list-style-type: none"> • 77 (16,7%) • 165 (35,9%) • 90 (19,6%) • 128 (27,8%)
Lato dell'ictus (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Sinistro • Destro • Bilaterale 	<ul style="list-style-type: none"> • 224 (48,7%) • 192 (41,7%) • 44 (9,5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Infarcimento emorragico post-intervento (n, %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 82 (17,8%)
Stenosi carotidea (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Assente • Omolaterale • Contralaterale 	<ul style="list-style-type: none"> • 336 (73,0%) • 86 (18,7%) • 38 (8,3%)
Tipo di intervento (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinolisi • Trombectomia • Fibrinolisi + Trombectomia • Nessuno 	<ul style="list-style-type: none"> • 133 (28,9%) • 44 (9,6%) • 54 (11,7%) • 229 (49,8%)
<ul style="list-style-type: none"> • Delta NIHSS (mediana, [IQR]) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 [5]

Tabella 1. Caratteristiche base del campione.

Si è osservato che il delta (NIHSS) era significativamente più elevato tra i pazienti sottoposti a qualsiasi intervento (un punteggio di “6” per qualsiasi intervento contro un punteggio di “1” per assenza di intervento; $p < 0,0001$). I pazienti sottoposti a rivascolarizzazione avevano un’età più avanzata (età di $80,55 \pm 9,90$ per i trattati contro un’età di $76,49 \pm 12,61$ per i non trattati; $p < 0,0001$), senza differenze tra i due sessi (uomini trattati: 45,5 contro quelli non trattati: 52,4%; $p = 0,136$). Quando comparati a pazienti non sottoposti a procedure di rivascolarizzazione, i pazienti trattati attivamente hanno mostrato più comune TACI o PACI (qualsiasi intervento: 74,4% contro assenza di intervento: 30,5%; $p < 0,0001$) e più frequente incidenza di infarimento emorragico durante l’ospedalizzazione (qualsiasi intervento: 28,5% contro assenza di intervento: 6,9%; $p < 0,0001$). L’esecuzione di un intervento non era significativamente associata ad un minor rischio di morte in ospedale (qualsiasi intervento: 6,90% contro nessun intervento: 3,40%; $p = 0,098$).

Si è osservato un significativo trend lineare del delta (NIHSS) tra tipi di stenosi carotidiche in pazienti sottoposti a fibrinolisi (Figura 1a; $p = 0,011$), trombectomia (Figura 1b; $p = 0,046$) e trombectomia + fibrinolisi (Figura 1c; $p = 0,040$), ma non si è osservato un trend significativo tra pazienti non trattati (Figura 1d; $p = 0,174$). I confronti a coppie sono mostrati nella Tabella 2.

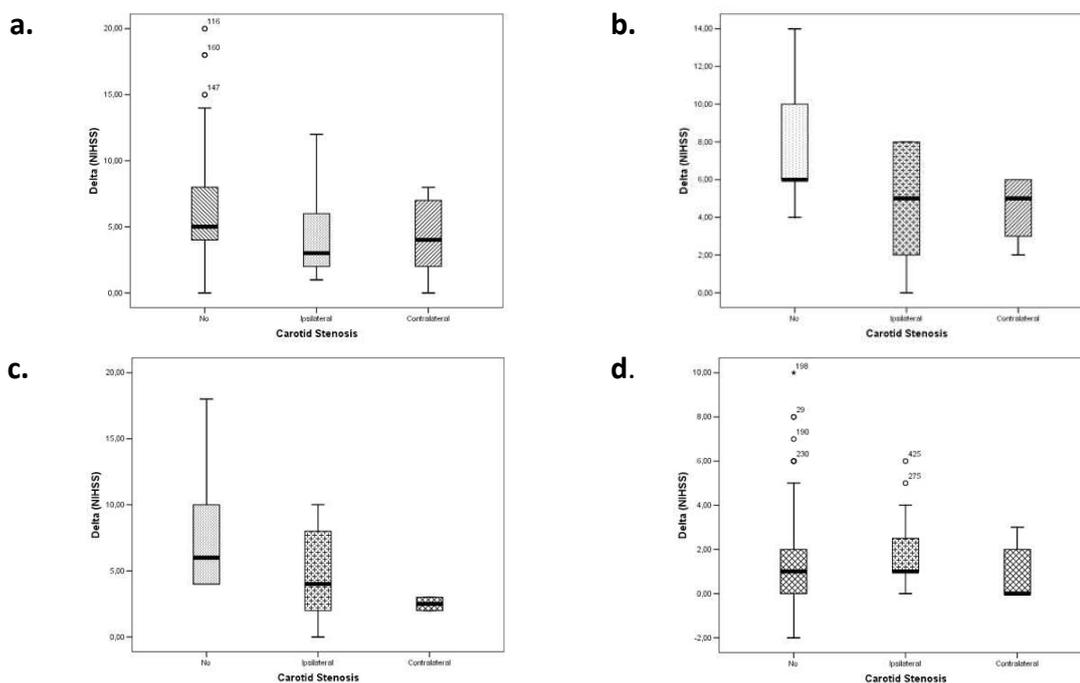


Figura 17. Differenze in delta (NIHSS) tra categorie di stenosi carotidiche a) in pazienti sottoposti a fibrinolisi; b) in pazienti sottoposti a trombectomia; c) in pazienti sottoposti a fibrinolisi e trombectomia; d) in pazienti non sottoposti a terapie di ripercussione.

Source	Type III SS	df	Mean Square	F	P
Corrected Model	3211,549	21	152,9309	19,81846	0,0001
Intercept	235,7041	1	235,7041	30,54511	0,0001
Procedura	462,5736	3	154,1912	19,98178	0,0001
Stenosi carotidea	295,6055	2	147,8028	19,1539	0,0001
Bamford	28,45364	3	9,484548	1,229111	0,299
Età	22,32308	1	22,32308	2,892868	0,090
Sesso	16,28369	1	16,28369	2,110219	0,147
Lato	8,359958	1	8,359958	1,083375	0,298
Emorragia	4,359674	1	4,359674	0,564974	0,452
Dislipidemia	1,43379	1	1,43379	0,185806	0,667
Decesso	263,7999	1	263,7999	34,18608	0,0001
Procedure * Stenosi Carotidea	145,6153	6	24,26922	3,145071	0,0049
Errore	3379,866	438	7,716589		
Totale	13379	460			
Totale corretto	6591,415	459			

Tabella 2. GLM/Risultati del Modello Multivariato.

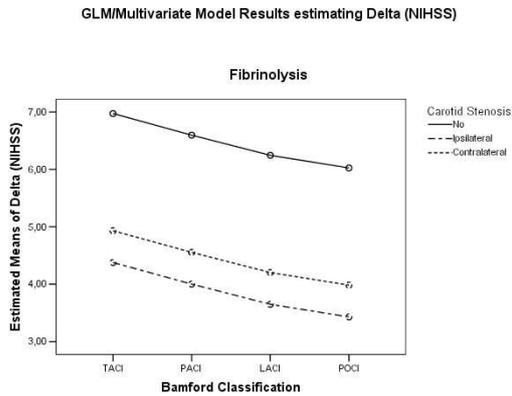
L'analisi bivariata di Pearson ha evidenziato che il delta (NIHSS) era significativamente associato con il sesso ($p=0,30$), la categoria Bamford ($p=0,0001$), il lato dell'ictus ($p=0,034$), l'infarcimento emorragico ($p=0,0001$), il decesso intraospedaliero ($p=0,0001$), la dislipidemia ($0,024$) e il tipo di procedura ($p=0,0001$).

In seguito a tali evidenze è stato preparato un modello lineare generalizzato che considerava: il delta (NIHSS) come *variabile dipendente*; la categoria Bamford, il tipo di stenosi, il tipo di intervento e la loro intersezione come *variabili indipendenti*; il sesso, il lato colpito da ictus, l'infarcimento emorragico, il decesso intraospedaliero e la dislipidemia come *covariate*.

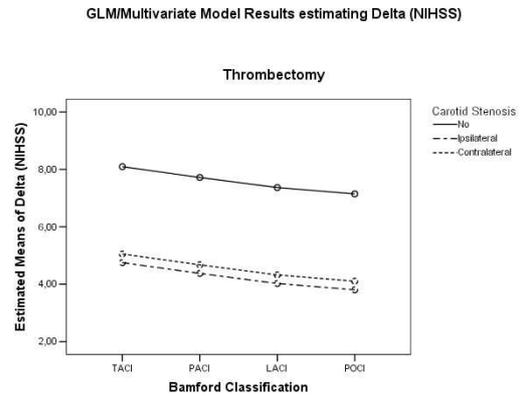
Il modello GLM/Modello Multivariato è risultato significativo (Tabella 2) e ha scartato quindi l'ipotesi H_0 secondo cui il prodotto della matrice di progetto per le variabili indipendenti, la matrice delle stime dei parametri e la trasposizione della matrice di progetto per le variabili dipendenti era una matrice di zeri.

Le stenosi carotidee ($p=0,0001$) e il tipo di procedura ($p=0,0001$) sia presi singolarmente che la loro interazione sono risultati significativi ($p=0,0049$; Tabella 2; Figura 17), confermando le osservazioni del modello ANOVA. Tra le covariate, il decesso ospedaliero e l'infarcimento emorragico post-procedurale sono risultati significativamente associati con una significativa variazione della variabile dipendente (Tabella 2).

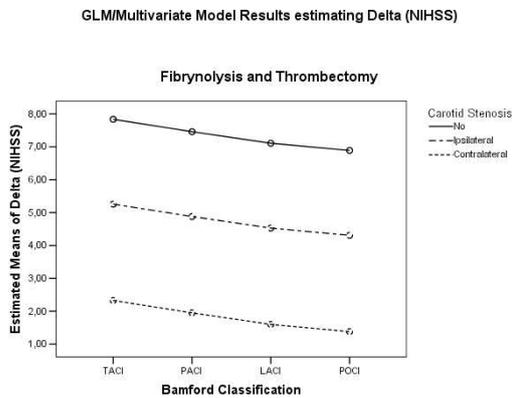
a.



b.



c.



d.

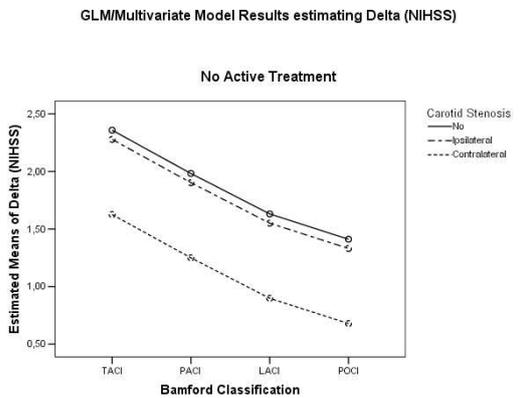


Figura 18. Risultati GLM/Modello multivariato: stima delle medie marginali del delta (NIHSS) tra categorie di stenosi carotidea e diverse categorie Bamford 1) in pazienti sottoposti a fibrinolisi; 2) in pazienti sottoposti a trombectomia; 3) in pazienti sottoposti a fibrinolisi e trombectomia; 4) in pazienti non sottoposti a terapie interventistiche.

7. DISCUSSIONE

Nel campione analizzato, la percentuale di pazienti con stenosi carotidea significativa è assimilabile ad i dati presenti in letteratura. I risultati confermano che la stenosi carotidea significativa ha un impatto negativo sulla prognosi del paziente con ictus ischemico. In particolare, i soggetti con ICS, rispetto a pazienti senza stenosi carotidea significativa, hanno mostrato un outcome peggiore quando trattati con IT e MT. Nel caso dei pazienti trattati con Bridging Therapy, invece, l'outcome peggiore è stato osservato in presenza di CCS. Tra i pazienti non trattati con IT o MT, i soggetti con CCS non hanno mostrato un outcome significativamente diverso rispetto ai soggetti senza stenosi carotidea significativa, al contrario di quelli con ICS che ha quindi confermato essere un significativo fattore di rischio per un outcome peggiore.

Nonostante l'outcome clinico dell'ictus ischemico dipenda da diversi fattori, tra cui rientrano l'età del paziente [43], il ritardato trattamento di riperfusione [44], la severità della clinica [45], l'effettiva percentuale di perfusione recuperata [44], le comorbidità [45,46], la stenosi carotidea gioca un ruolo centrale nell'efficacia del trattamento precoce e tardivo.

Studi sperimentali hanno mostrato una stretta correlazione tra il grado di stenosi carotidea omolaterale e la rivascolarizzazione fibrinolitica durante l'ictus ischemico, evidenziando che per stenosi > 70% vi è un basso tasso di rivascolarizzazione [47]. Lo studio Interventional Management of Stroke (IMS)-III ha evidenziato che il tempo di riperfusione medio in seguito a vascolarizzazione era significativamente più alto in pazienti con un ICS > 70%; al contrario lo score mTCI, lo score mRS a 90 giorni o le complicanze maggiori (come il tasso di emorragia cerebrale) non hanno mostrato una significativa differenza con il gruppo con stenosi non significativa [48].

Anche la presenza di CCS è associata a un peggior outcome in pazienti con ictus ischemico: Maus et al. ha dimostrato un aumento degli score clinici con punteggio sfavorevole e un aumento della mortalità in pazienti con stenosi significativa controlaterale all'occlusione cerebrale trattata con MT [3]. La presenza di CCS correla con un'importante alterazione del circolo collaterale e pertanto si associa ad un outcome peggiore [49]. Una preesistente significativa ICS con una CCS non significativa è associata ad un miglioramento dello stato del circolo collaterale fino a 4 volte maggiore rispetto a pazienti senza stenosi carotidea omolaterale grave [50].

I risultati del nostro studio hanno dimostrato che ICS e CCS hanno un differente impatto sull'efficacia del trattamento, probabilmente perché contribuiscono alla perfusione cerebrale agendo su meccanismi diversi. La ICS ha un effetto diretto sull'emodinamica cerebrale e nella fase acuta

dell'ictus provoca una riduzione del flusso cerebrale; inoltre, in momenti diversi dell'ictus ischemico acuto, le placche carotidiche omolaterali possono generare emboli multipli. Studi con il Doppler transcranico, infatti, hanno mostrato che, nonostante la terapia antitrombotica [51], le stenosi carotidiche significative rilasciano continuamente microemboli; gli stessi studi hanno dimostrato, inoltre, che pazienti con ICS e microemboli al doppler transcranico hanno un rischio di ictus a un anno di circa 15,6%, contro l'1% di rischio dei soggetti senza microemboli [52].

Questo meccanismo è la principale causa dell'outcome negativo. A questo proposito diversi studi hanno dimostrato che l'ipoperfusione cronica può essere asintomatica anche per lunghi periodi, per via del buon compenso controlaterale che nel tempo determina la formazione di circoli collaterali [41].

La ICS e la CCS agiscono con differenti meccanismi di compenso. L'ICS ha un ruolo nei *meccanismi di compenso del microcircolo cerebrale*. In cronico la stenosi carotidea induce ipercapnia, con conseguente aumentato stress sui meccanismi di compenso, che nel lungo periodo determina compromissione della reattività vasomotoria cerebrale (CVR). Da ciò risulta che durante l'ictus ischemico acuto, quando l'ipossia e l'ipercapnia amplificano il danno ischemico, la CVR non riuscendo a compensare ulteriormente induce un ridotto afflusso ematico [53,54] verso la regione ischemica e così una riduzione dell'area di penombra ischemica.

La CCS gioca probabilmente un ruolo preferenziale nel contributo del circolo collaterale, un fondamentale meccanismo protettivo che si attiva in caso di sofferenza ischemica cerebrale. Da ciò risulta che i circoli collaterali, se inadeguati, contribuiscono alla formazione di un'ampia area infartuata e così ad un peggior outcome [28,55].

Queste premesse sono utili per comprendere quei quadri in cui l'arteria carotide pervia interviene cronicamente, tramite meccanismi compensatori del microcircolo cerebrale, per compensare il circolo collaterale compromesso dall'arteria carotide controlaterale con stenosi significativa. In un quadro del genere, qualora insorgesse un ictus ischemico omolaterale all'arteria carotide pervia, il circolo collaterale supportato dal CCS non sarebbe capace di compensare la controlaterale occlusione acuta [28,40].

Tutte queste considerazioni riguardanti la circolazione cerebrale divengono particolarmente rilevanti quando l'ictus ischemico viene trattato con IT o MT. La MT è applicabile solo quando vi è un'occlusione dei grandi vasi e la presenza di un buon circolo collaterale è considerato uno dei più importanti predittori di efficacia [56]. La IT è efficace nell'occlusione dei grandi vasi causata da un trombo o negli ictus lacunari, in cui la buona perfusione cerebrale e la capacità di autoregolazione dipendono dalla validità della circolazione dei piccoli vasi.

I dati del nostro studio hanno dimostrato che la stenosi carotidea potrebbe essere un fattore di outcome negativo in qualsiasi tipo di ictus ischemico.

Inoltre, facendo un confronto con i soggetti non sottoposti ad alcun intervento per ictus ischemico, i pazienti trattati con IT o MT hanno presentato un significativo miglior outcome, espresso tramite un maggiore delta (NIHSS).

I dati dello studio hanno mostrato che i pazienti gestiti con terapie di rivascolarizzazione, comparati a quelli sottoposti a sola AT, erano più anziani e colpiti da ictus più severi (TACI e PACI). Ciò ha quindi dimostrato la grande efficacia di questi approcci. Per quanto concerne le complicanze di queste terapie, in linea con i dati della letteratura riguardanti soprattutto i più anziani [43, 57, 58], l'emorragia cerebrale si verifica più frequentemente in pazienti trattati con IT o MT. Nonostante ciò, il decesso intraospedaliero non è risultato significativamente differente tra i due gruppi, confermando le già note evidenze che i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione hanno un migliore outcome [43, 59] rispetto ai pazienti non trattati. Nel campione analizzato, questi dati sono risultati validi per tutti gli ictus della classificazione di Bamford.

Nello studio, come esposto nei criteri di esclusione, non sono stati selezionati pazienti sottoposti ad un precoce trattamento della stenosi carotidea (stent o CEA). Questo trattamento è un argomento ancora ampiamente discusso con dati contrastanti in letteratura.

I risultati del nostro studio evidenziano il ruolo rilevante della stenosi carotidea nell'outcome di pazienti con ictus ischemico e che potrebbero beneficiare di un trattamento precoce. Le recenti linee guida confermano che il miglior trattamento della stenosi carotidea, ancor prima di effettuare CEA e angioplastica con stent, è la prevenzione primaria [60]. Sfortunatamente, la maggior parte dei soggetti, anche con multipli fattori di rischio CV, non ha mai effettuato esami ecografici rimanendo così inconsapevoli di avere una stenosi carotidea significativa.

Nella popolazione generale bisogna incoraggiare sempre di più i soggetti a sottoporsi ad esami diagnostici rapidi, completi e non invasivi. I dati sul basso numero di complicanze per CEA o stent dovrebbero risultare come un ulteriore fattore di sicurezza. Una recente metanalisi ha mostrato che il posizionamento di stent durante la trombectomia ha un miglior outcome funzionale se confrontato con pazienti non sottoposti a stent, ma comporta un aumentato rischio di emorragia cerebrale [61].

Secondo tutte le recenti linee guida, la diagnosi di una stenosi carotidea significativa rappresenta un'indicazione assoluta all'inizio della terapia medica, la quale può ridurre anche il tasso di microembolizzazione dimostrato al Doppler Transcranico [62].

Limiti dello studio

I limiti dello studio sono vari. In primo luogo, sono stati esaminati solo pazienti non sottoposti a CEA o posizionamento di stent e sono stati studiati in assenza di un gruppo controllo. Oltre a ciò, sono stati analizzati solo i risultati dei primi giorni post-ictus ischemico; uno degli obiettivi dei futuri studi sarà, pertanto, esaminare i risultati in un maggior arco temporale e così meglio valutare il ruolo della stenosi carotidea sulla disabilità residua. Infine, non si hanno dati completi sulle caratteristiche della placca, informazioni che possono contribuire a migliorare la comprensione del ruolo della stenosi carotidea sul quadro clinico.

8. CONCLUSIONI

La stenosi carotidea ha un ruolo centrale nell'esito dell'ictus ischemico, che è diverso per ICS e CCS. L'importanza dell'esame ecografico, per una diagnosi rapida e precoce, sembra essere centrale nella prevenzione e nel trattamento dell'ictus ischemico; pertanto, dovrebbe essere sempre suggerita, soprattutto nei soggetti con alto rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicines*. 2021 Oct 16;9(10):1486. doi: 10.3390/biomedicines9101486. PMID: 34680603; PMCID: PMC8533104.
2. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020 Sep;48(9):561-566. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32837228; PMCID: PMC7409792.
3. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609. PMID: 33076218; PMCID: PMC7589849.
4. Amelia K Boehme 1, Charles Esenwa 1, Mitchell S V Elkind 2 Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention *Circ Res* 2017 Feb 3;120(3):472-495
5. George MG, Fischer L, Koroshetz W, Bushnell C, Frankel M, Foltz J, Thorpe PG. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent and Treat Strokes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 May 12;66(18):479-481. doi: 10.15585/mmwr.mm6618a5. PMID: 28493856; PMCID: PMC5657990.
6. Toni D, Nicolini E, Risitano A *Interventistica cardiovascolare nella prevenzione e trattamento dello stroke anno (2020)*
7. *Neurologia Bergamini*
8. *Trattato di anatomia umana*
9. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528-36. PMID: 25884860.
10. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528-36. PMID: 25884860.
11. Simonsen SA, West AS, Heiberg AV, Wolfram F, Jennum PJ, Iversen HK. Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *J Pers Med*. 2022 Mar 19;12(3):496. doi: 10.3390/jpm12030496. PMID: 35330495; PMCID: PMC8949213.
12. Soto-Cámara R, González-Bernal JJ, González-Santos J, Aguilar-Parra JM, Trigueros R, López-Liria R. Knowledge on Signs and Risk Factors in Stroke Patients. *J Clin Med*. 2020 Aug 7;9(8):2557. doi: 10.3390/jcm9082557. PMID: 32784554; PMCID: PMC7463706.

13. Navarro-Orozco D, Sánchez-Manso JC. Neuroanatomy, Middle Cerebral Artery. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30252258.
14. Tahir RA, Haider S, Kole M, Griffith B, Marin H. Anterior Cerebral Artery: Variant Anatomy and Pathology. *J Vasc Interv Neurol*. 2019 May;10(3):16-22. PMID: 31308866; PMCID: PMC6613480.
15. Javed K, Reddy V, M Das J. Neuroanatomy, Posterior Cerebral Arteries. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30860709.
16. Karatas A, Yilmaz H, Coban G, Koker M, Uz A. The Anatomy of Circulus Arteriosus Cerebri (Circle of Willis): A Study in Turkish Population. *Turk Neurosurg*. 2016;26(1):54-61. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.13281-14.1. PMID: 26768869.
17. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. 2022 Nov 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30570990.
18. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75(3):353-61. doi: 10.1136/jnnp.2003.025825. PMID: 14966145; PMCID: PMC1738983.
19. Dawodu CO, Danesi MA. Relationship of National Institute of Health Stroke Scores [NIHSS] to 90 days mortality in Africa. *Niger Postgrad Med J*. 2008 Dec;15(4):259-63. PMID: 19169345.
20. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2022;85(5):349-366. doi: 10.1159/000525822. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35917794.
21. Pillai AA, Tadi P, Kanmanthareddy A. Cardioembolic Stroke. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30725675.
22. Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007 Aug;17(3):303-11, vii-viii. doi: 10.1016/j.nic.2007.03.001. PMID: 17826633.
23. Pop NO, Tit DM, Diaconu CC, Munteanu MA, Babes EE, Stoicescu M, Popescu MI, Bungau S. The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS): A predictor of mortality in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1371. doi: 10.3892/etm.2021.10805. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34659517; PMCID: PMC8515558.
24. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):2007-2012. doi:

- 10.1161/STROKEAHA.117.017866. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28626052; PMCID: PMC5552200.
25. Mariangela TARICCO Coordinatore (AOU S. Orsola, Bologna); Francesca CECCHI (Università di Firenze, IRCCS Fondazione don Carlo Gnocchi, Firenze); Anna CASSIO (AUSL Piacenza); Susanna LAVEZZI (AOU Ferrara); Federico SCARPONI (USL Umbria 2, Foligno); Andrea MONTIS (Ospedale S Martino, Oristano); Giordano GATTA (SIMFER, Ravenna); Chiara BERNUCCI (AUSL Romagna, Rimini); Marco FRANCESCHINI (IRCCS San Raffaele Pisana, Roma); Stefano PAOLUCCI (IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma); Stefano BARGELLESI (AULSS 2 Marca Trevigiana, Ospedale Ca' Foncello, Treviso). PMIC 2020 Protocollo di valutazione riabilitativa di Minima della persona con Ictus Cerebrale Versione 2020.
 26. Filardi PP, Gargiulo P, Paolillo S. *Cardiologia per studenti e medici in medicina generale*. 2020 Edizioni Idelson-Gnocchi 1908 srl.
 27. Qaja E, Tadi P, Theetha Kariyanna P. Carotid Artery Stenosis. 2022 Aug 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28723054.
 28. Maus V, Abdullayev N, Sack H, Borggreffe J, Mpotsaris A, Behme D. Carotid Artery Stenosis Contralateral to Intracranial Large Vessel Occlusion: An Independent Predictor of Unfavorable Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy. *Front Neurol*. 2018 Jun 12;9:437. doi: 10.3389/fneur.2018.00437. PMID: 29946292; PMCID: PMC6005855.
 29. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E L Bartelink, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *European Heart Journal*, 2018, Pages 763–816.
 30. Aboyans, Victor, and Ross Naylor (ed.), 'Extracranial carotid and vertebral artery disease', in A. John Camm and others (eds), *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3 edn, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018; online edn, ESC Publications, 1 July 2018),
 31. Rugarli C, Crea F. *Rugarli medicina interna sistematica settima edizione*. 2021
 32. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 20;23(6):3346. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769; PMCID: PMC8954705.

33. Takekawa H, Tsukui D, Kobayasi S, Suzuki K, Hamaguchi H. Ultrasound diagnosis of carotid artery stenosis and occlusion. *J Med Ultrason* (2001). 2022 Oct;49(4):675-687. doi: 10.1007/s10396-022-01259-7. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175716.
34. Scoutt LM, Gunabushanam G. Carotid Ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2019 May;57(3):501-518. doi: 10.1016/j.rcl.2019.01.008. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30928074.
35. den Brok MG, Kuhrij LS, Roozenbeek B, van der Lugt A, Hilkens PH, Dippel DW, Nederkoorn PJ. Prevalence and risk factors of symptomatic carotid stenosis in patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke in the Netherlands. *Eur Stroke J*. 2020 Sep;5(3):271-277. doi: 10.1177/2396987320932065. Epub 2020 Jun 10. PMID: 33072881; PMCID: PMC7538767.
36. Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc*. 2009 Apr;84(4):362-87; quiz 367-8. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60546-6. PMID: 19339655; PMCID: PMC2665982.
37. Aboyans, Victor, and Ross Naylor (ed.), 'Extracranial carotid and vertebral artery disease', in A. John Camm and others (eds), *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3 edn, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018; online edn, ESC Publications, 1 July 2: PMC7538767.
38. Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, Lancaster E, Faruqi RM, Kuang HC, Flint AC, Avins AL, Nguyen-Huynh MN. Incidence of ischemic stroke in patients with asymptomatic aevere carotid stenosis without surgical intervention. *JAMA*. 2022;327:1974-1982.
39. Van Velzen TJ, Kuhrij LS, Westendorp WF, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Prevalence, predictors and outcome of carotid stenosis: a sub study in the Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS). *BMC Neurol*. 2021;21:20.
40. Baptista MV, Van Melle G, Bogousslavsky J. Death from ischemic stroke in the anterior circulation: the contralateral carotid matters. *Eur Neurol*. 1999;41:15-19.
41. Basic J, Assadian A, Strassegger J, Senekowitsch C, Wickenhauser G, Koulas S, Waldhör T, Duschek N. Degree of contralateral carotid stenosis improves preoperative risk stratification of patients with asymptomatic ipsilateral carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2016;63:82-88.e2.
42. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674.

43. Viticchi G, Potente E, Falsetti L, Burattini M, Bartolini M, Buratti L, Pelliccioni G, Silvestrini M. Efficacy and safety of reperfusion treatments in middle-old and oldest-old stroke patients. *Neurol Sci.* 2022;43:4323-4333.
44. Zhou Y, Zhang L, Ospel J, Goyal M, McDonough R, Xing P, Li Z, Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Association of intravenous Alteplase, early reperfusion, and clinical outcome in patients with large vessel occlusion stroke: post hoc analysis of the randomized DIRECT-MT Trial. *Stroke.* 2022;53:1828-1836.
45. Rost NS, Bottle A, Lee JM, Randall M, Middleton S, Shaw L, Thijs V, Rinkel GJ, Hemmen TM; Global Comparators Stroke GOAL collaborators. Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002433.
46. Bottle A, Middleton S, Kalkman CJ, Livingston EH, Aylin P. Global comparators project: international comparison of hospital outcomes using administrative data. *Health Serv Res.* 2013;48:2081–2100.
47. Tomkins AJ, Hood RJ, Pepperall D, Null CL, Levi CR, Spratt NJ. Thrombolytic Recanalization of Carotid Arteries Is Highly Dependent on Degree of Stenosis, Despite Sonothrombolysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002716.
48. Gogela SL, Gozal YM, Zhang B, Tomsick TA, Ringer AJ, Broderick JP, Khatri P, Abruzzo TA. Severe carotid stenosis and delay of reperfusion in endovascular stroke treatment: an Interventional Management of Stroke-III study. *Neurosurg.* 2018;128:94-99.
49. Agarwal S, Bivard A, Warburton E, Parsons M, Levi C. Collateral response modulates the time-penumbra relationship in proximal arterial occlusions. *Neurology.* 2018;90: e316–e322.
50. Pienimäki JP, Sillanpää N, Jolma P, Protto S. Carotid Artery Stenosis Is Associated with Better Intracranial Collateral Circulation in Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:200-205.
51. Kaposzta Z, Martin JF, Markus HS. Switching off embolization from symptomatic carotid plaque using S-nitrosoglutathione. *Circulation.* 2002;105:1480-1484.
52. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low- risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2005;36:2373-2378.
53. Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 2012;79:1788-1795.

54. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:2122-2127.
55. Boers AMM, Jansen IGH, Beenen LFM, Devlin TG, San Roman L, Heo JH, Ribó M, Brown S, Almekhlafi MA, Liebeskind DS, et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:1137-1142.
56. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, Jovin TG, Khatri P, von Kummer R, Sugg RM, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014;45:759-764.
57. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, Toni D, Wahlgren N. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41:2568-2574.
58. Duffis EJ, He W, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in octogenarians compared with younger patients: a meta-analysis. *Int J Stroke*. 2014;9:308-312.
59. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.
60. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-816.
61. Diana F, Romoli M, Toccaceli G, Rouchaud A, Mounayer C, Romano DG, Di Salle F, Missori P, Zini A, Aguiar de Sousa D, et al. Emergent carotid stenting versus no stenting for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2022:neurintsurg-2022-018683.
62. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, DiCicco M, DesRoches J, Bogiatzi C, Klein J, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67:180-186.

63. Guarino M, Belluoccio S. L'attacco ischemico transitorio. *Italian Journal of Medicine* 2020; 8(2):e6.