



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Πανεπιστημιακή Αγγειοχειρουργική Κλινική
ΠΓΝ «Αττικόν»
Διευθυντής
Καθηγητής Γεώργιος Γερουλάκος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ"***

υπό

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Γ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Αγγειοχειρουργού

Αντιπλοιάρχου (ΥΙ) ΠΝ

Επιμελητή Αγγειοχειρουργικής Κλινικής

Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Αθήνα, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Χρήστος Λιάπης**, Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών- **(Επιβλέπων)**,
2. **Δρ. Ιωάννης Κακίσης**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
3. **Δρ. Ηλίας Μπρούντζος**, Καθηγητής Επεμβατικής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Γεώργιος Γερουλάκος**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
2. **Δρ. Ανδρέας Λάζαρης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
3. **Δρ. Χρήστος Βερύκοκος**, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
4. **Δρ. Σταύρος Σπηλιόπουλος**, Επίκουρος Καθηγητής Επεμβατικής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά

Τον Ομότιμο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Χ. Λιάπη, δάσκαλό μου στην Αγγειοχειρουργική, που μου έδωσε την ευκαιρία να προχωρήσω σε αυτή τη διδακτορική διατριβή, επέλεξε το θέμα, με συμβούλευσε εποικοδομητικά, με καθοδήγησε και συνεργάστηκε μαζί μου καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Ι. Κακίση, μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής για τη πολύτιμη συνδρομή του και την υποστήριξη που μου παρείχε σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της διατριβής μου..

Τον Καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας κ Η. Μπρούντζο, μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής για τη εμπιστοσύνη, τη συνεργασία και την ευρηματικότητά του σε καθοριστικές στιγμές.

Τον αείμνηστο Καθηγητή Κυτταρολογίας Π. Καρακίτσο[†], για την καταλυτική συμβολή του στη διατριβή μου αφού αγόγγυστα και με ζήλο συνεργάστηκε μαζί μου στην ανάλυση και ερμηνεία του υλικού των φίλτρων.

Τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Διευθυντή της Αγγειοχειρουργικής Κλινικής του ΕΚΠΑ Καθηγητή κ. Γ. Γερουλάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Α. Λάζαρη, Επίκουρο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Χ. Βερύκοκο και Επίκουρο Καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας κ. Σ. Σπηλιόπουλο για τη πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ Κ. Μουλακάκη, ο οποίος με παρακίνησε θετικά εξ' αρχής, ήταν ο εμπνευστής του τρόπου ανάλυσης των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας μαζί με τον Π. Καρακίτσο και με υποστήριζε σε όλα τα βήματα της διενέργειας της μελέτης.

Τον Αγγειοχειρουργό κ. Κ. Αντωνόπουλο για τη καθοριστική του καθοδήγηση και συνδρομή στις μεθόδους της στατιστικής ανάλυσης.

Το σύνολο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού αλλά και τη γραμματειακή υποστήριξη της Αγγειοχειρουργικής Κλινικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ και του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του ΕΚΠΑ που στεγάζονται στο ΠΓΝ «Αττικόν» για την άριστη συνεργασία που είχαμε, τη συναδελφικότητα και τον επαγγελματισμό που επέδειξαν.

Το ένδοξο Ελληνικό Πολεμικό Ναυτικό που μου έδωσε την ευκαιρία να διαλέξω την ειδικότητα της Αγγειοχειρουργικής και να εκπαιδευθώ στην Κλινική της επιλογής μου, τη νεοσύστατη τότε Πανεπιστημιακή Αγγειοχειρουργική Κλινική του ΕΚΠΑ με έδρα το ΠΓΝ «Αττικόν» υπο τη διεύθυνση του καθηγητή κ . Χ. Δ. Λιάπη.

Τις Ελληνικές Ένοπλες Δυνάμεις και τον ιστορικό θεσμό της Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων (ΣΣΑΣ) που με τη βοήθεια της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με εκπαίδευσαν ως Υγειονομικό Αξιωματικό.

Τη σύζυγό μου Θέμις και τους γιούς μου Γεώργιο και Παναγιώτη που με υποστηρίζουν στις επιλογές μου και δείχνουν κατανόηση στο απαιτητικό ωράριο της εργασίας μου.

Τους γονείς μου Γεώργιο και Ελευθερία που απλόχερα μου παρείχαν τα εφόδια να εξελιχθώ και να πετύχω τους στόχους μου, καθώς και τον αγαπημένο μου θείο Νάνο Ναπολέον που αποτελεί για εμένα πρότυπο αριστείας από τη παιδική μου ηλικία.

Την διδακτορική μου διατριβή αφιερώνω στη μνήμη του αείμνηστου Καθηγητή Κυτταρολογίας του ΕΚΠΑ Π. Καρακίτσου[†] που έφυγε τόσο ξαφνικά τον Ιούλιο του 2017.

Τριαντάφυλλος Γ. Γιαννακόπουλος

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘΑΙ
 ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΕΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
 ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΩΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΪΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



Περιεχόμενα

Περίληψη	7
Abstract	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
Επιδημιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού επεισοδίου & Καρωτιδική Νόσος	9
Παρουσία συμπτωμάτων & Κριτήρια Αντιμετώπισης	9
Είδη παρεμβάσεων για την Καρωτιδική Νόσο	12
Εγκεφαλικός εμβολισμός κατά την επέμβαση & Εμβολικό δυναμικό της αθηρωματικής πλάκας	14
Σκοπός της μελέτης	15
ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ EPD	16
ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ	17
Τρόπος διενέργειας της CAS	18
Μέθοδος Ανάλυσης των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας	19
Μέθοδος Συστηματικής Ανασκόπησης της Βιβλιογραφίας	20
Στατιστική Ανάλυση	21
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	23
Αποτελέσματα Ανάλυσης φίλτρων ασθενών μελέτης.....	23
Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης της Βιβλιογραφίας.....	25
α. Κλινική έκβαση.....	26
β. Νέες εγκεφαλικές βλάβες στις ακολουθίες DW-MRI.....	29
γ. Επίπτωση στη Γνωσιακή Λειτουργία.....	38
δ. Διεπεμβατικές συνέπειες	40
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	42
Συζήτηση - Κριτική Ανάλυση Ευρημάτων Κλινικής Μελέτης.....	42
Συζήτηση – Κριτική Ανάλυση Ευρημάτων Συστηματικής Ανασκόπησης.....	53
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ «Α» - ΠΙΝΑΚΕΣ	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ «Β» - ΕΙΚΟΝΕΣ.....	72
Βιβλιογραφία	100

Περίληψη

ΣΤΟΧΟΣ: Στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση των συγκριμάτων που απομονώνονται σε συσκευές εμβολικής προστασίας (EPD) κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής της καρωτίδας με τοποθέτηση ενδονάρθηκα (CAS) και η πιθανή συσχέτισή της με την ηχογένεια της πλάκας και άλλους παράγοντες κινδύνου.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΙ: Από τον Ιούνιο 2010 έως και το Μάρτιο 2011, 51 διαδοχικοί ασθενείς (11 γυναίκες, μέση ηλικία 71,2 +/-7, 10 συμπτωματικοί) που υποβλήθηκαν σε 53 CAS συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την προοπτική μελέτη. Σε όλες τις περιπτώσεις κατεγράφη ο υπερηχογραφικός τύπος πλάκας κατά Gray-Weale (I-V, υποηχογενής έως υπερηχογενής). Χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος τύπος ενδονάρθηκα και φίλτρου EPD. Τα φίλτρα συλλέχθηκαν και μετά από μακροσκοπική αξιολόγηση εξετάστηκαν με τη χρήση της τεχνικής κυτταρολογίας υγρής φάσης (LBC) Thin-Prep®. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για δημοσιεύσεις που διερεύνησαν το φαινόμενο του μικροεμβολισμού του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της CAS από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Μάρτιο του 2016.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η τεχνική επιτυχία ήταν 100%. Τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου στις τριάντα ημέρες ήταν 1,8% (1/53) και 0% αντίστοιχα. Ορατά συγκρίματα εντοπίστηκαν σε 8 (15%) φίλτρα, ενώ η κυτταρολογία Thin-Prep® αποκάλυψε εμβολικό υλικό σε 30 φίλτρα (56,6%). Η παρουσία εμβόλων στο φίλτρο ήταν 2,38-φορές αυξημένη για κάθε αλλαγή κατηγορίας από πλάκες καρωτίδας τύπου IV σε τύπου I (OR=2,38, 95%CI=1,15-4,93). Αυτό παρέμεινε σε ισχύ ακόμη και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και γνωστούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης (OR=2.26, 95%CI=1,02-5,02). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για τους παράγοντες κινδύνου η υπέρταση συσχετίστηκε με αυξημένη παρουσία συγκριμάτων στο φίλτρο EPD (OR=20,4, 95%CI=1,28- 326,1). Η χρονική απόσταση από το σύμπτωμα έως την CAS συσχετίστηκε αντιστρόφως με την ποσότητα συντριμμίων σε EPD (Spearman rho -0.716 p=0.02). Τριάντα οκτώ μελέτες ανακτήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση του φαινομένου του μικροεμβολισμού του εγκεφάλου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι υποηχογενείς πλάκες, η μικρότερη χρονική απόσταση από το τελευταίο σύμπτωμα και η υπέρταση συσχετίστηκαν με αυξημένη παρουσία εμβολικού υλικού στα φίλτρα της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής. Ο κλινικά σιωπηλός μικροεμβολισμός του εγκεφάλου υπάρχει κατά την CAS και η σημασία του απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Abstract

OBJECTIVES: The aim of the study was to investigate debris captured in embolic protection devices (EPD) during carotid angioplasty and stenting (CAS) and its possible correlation with plaque echogenicity and other risk factors.

MATERIALS / METHODS: Between June 2010 and March 2011, 51 consecutive patients (11 females, mean age 71.2 $\pm$ 7, 10 symptomatic) who underwent 53 CAS procedures were included in this prospective study. Ultrasonographic Gray-Weale plaque type (I-V, echolucent to echogenic) characterization was obtained in all cases. The same type of stent and filter EPD was used. Filters were collected and after macroscopic evaluation, they were examined using the Thin-Prep® liquid based cytology (LBC) technique. Additionally, a systematic review of the literature was performed for publications investigating brain microembolization during CAS from January 2010 to March 2016.

RESULTS: Technical success was 100%. Thirty-day stroke and death rates were 1.8% (1/53) and 0% respectively. Visible debris was detected in 8 (15%) filters, whereas liquid based cytology revealed embolic material in 30 filters (56.6%). The presence of emboli into the filter was 2.38-fold increased for every category change from type IV to type I carotid plaques (OR=2.38, 95%CI=1.15-4.93). This remained robust even after adjustment for age, gender and known atherosclerosis risk factors (OR=2.26, 95%CI=1.02-5.02). In multivariate analysis for risk factors hypertension was associated with increased presence of emboli in filter EPD (OR=20.4, 95%CI=1.28-326.1). The time distance from symptom to CAS was inversely correlated with debris quantity in EPD (Spearman rho -0.716; p=0.02). Thirty-eight studies were retrieved and used for brain microembolization phenomenon analysis.

CONCLUSIONS: Echolucent plaques, smaller time frame from last symptom and hypertension were associated with increased presence of embolic material. Clinically silent brain microembolization occurs during CAS and requires further investigation.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία Αγγειακού Εγκεφαλικού επεισοδίου & Καρωτιδική Νόσος

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι σημαντική αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Παρόλο που ο αριθμός των θανάτων μειώνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), παραμένει ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας με άμεσο και έμμεσο κόστος που ανέρχεται σε εκατομμύρια δολάρια.¹ Το ισχαιμικό ΑΕΕ αντιπροσωπεύει σχεδόν το 90% όλων ΑΕΕ στον πληθυσμό των ενηλίκων στις ΗΠΑ και η καρωτιδική στένωση αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Είναι όλο και πιο συχνή μετά την πέμπτη δεκαετία της ζωής² και οι ασθενείς με αγγειακή νόσο και πολλαπλούς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα) εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση. Αφού η καρωτιδική αθηρωμάτωση μπορεί να εξελίσσεται σιωπηλά επηρεάζοντας κατά προσέγγιση το 7% των γυναικών και περισσότερο από το 12% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών,³ η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι ένα ΑΕΕ με σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα.

Παρουσία συμπτωμάτων & Κριτήρια Αντιμετώπισης

Η σημασία της παρέμβασης για τη συμπτωματική καρωτιδική νόσο έχει εδραιωθεί^{4,5} και ενσωματώνεται σταθερά στις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες των επιστημονικών εταιριών^{6,7} ανεξάρτητα από τη «διαμάχη» μεταξύ καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (Carotid Endarterectomy - CEA) και καρωτιδικής αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση ενδονάρθηκα (Carotid

Angioplasty and Stenting - CAS)⁸. Από την άλλη πλευρά, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με καρωτιδική στένωση έχει αναφερθεί από μελέτες της φυσικής εξέλιξης της νόσου^{9,10} ότι αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου από την αγγειακή κατανομή της ομόπλευρης έσω καρωτίδας αρτηρίας. Αυτό υποστηρίχθηκε και από τον 5-ετή κίνδυνο ΑΕΕ (συμπεριλαμβανομένου του διεπεμβατικού κινδύνου για ΑΕΕ/θάνατο) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε CEA είτε σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (Best Medical Therapy – BMT) στις μελέτες ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) και ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial).^{11–13} Ως φυσικό επόμενο, στις κατευθυντήριες οδηγίες η λογική πίσω από τη σύσταση για οποιαδήποτε παρέμβαση για την ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση βασίζεται στη σύγκριση μεταξύ του κινδύνου για εγκεφαλικό από την καρωτιδική στένωση και τον κίνδυνο που σχετίζεται με την παρέμβαση για αυτή τη στένωση.

Μέχρι πρόσφατα, ο βαθμός της καρωτιδικής στένωσης αποτελούσε τον κύριο καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, αφού στις μελέτες ECST⁵ και NASCET¹⁴ είχε βρεθεί μια σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού στένωσης και του κινδύνου απώτερου εγκεφαλικού επεισοδίου. Υπό το φως του ολοένα και μειούμενου κινδύνου ΑΕΕ των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο^{15,16} και εν μέσω της βελτιούμενης αποτελεσματικότητας της BMT¹⁷ έχει γίνει σαφές ότι ακόμα και αν ο κίνδυνος περιεπεμβατικού ΑΕΕ μειωνόταν στο 0%, η πλειοψηφία (93%) των παρεμβάσεων σε ασθενείς σαν αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν για τις μελέτες ACAS και ACST θα εξακολουθούσαν να είναι μη αναγκαίες σε 5 και 10 έτη αντίστοιχα.¹⁸ Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA¹⁹ αναφέρουν ότι η

αποτελεσματικότητα της παρέμβασης για ασυμπτωματικούς ασθενείς σε σύγκριση με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα.

Η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρία (European Society for Vascular Surgery - ESVS) στις ακόμη πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων⁷ και σπονδυλικών αρτηριών που δημοσίευσε το 2017 λαμβάνει σοβαρά υπόψη της τόσο το περιεγχειρητικό κίνδυνο του ασθενούς αλλά και το κίνδυνο που υποκρύπτουν τα χαρακτηριστικά της ίδιας της αθηρωματικής πλάκας. Πιο συγκεκριμένα η ESVS υποστηρίζει ότι σε ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση 60-99% θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα διενέργειας CEA όταν συνυπάρχει ένα ή περισσότερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ομόπλευρου AEE, με την προϋπόθεση ότι βέβαια ότι ο τεκμηριωμένος περιεπεμβατικός κίνδυνος AEE/θανάτου είναι μικρότερο του 3% και το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς είναι μεγαλύτερο των 5 ετών. Για άλλη μια φορά όμως, η σύσταση είναι αυτή είναι ισχύος Class IIa και βασίζεται σε επιστημονική απόδειξη Level of Evidence C, γεγονός που καθιστά την αποτελεσματικότητά της αμφισβητούμενη σε σχέση με την BMT και μόνο (η οποία συστήνεται με ισχύ Class I και απόδειξη Level of Evidence A στην ίδια δημοσίευση).

Είδη παρεμβάσεων για την Καρωτιδική Νόσο

Αν και η CEA παραμένει το gold standard⁷, από τη στιγμή της πρώτης εφαρμογής της η CAS έχει αποκτήσει εντυπωσιακή αποδοχή²⁰ βελτιώνοντας συνεχώς τα κλινικά της αποτελέσματα και έχει εξελιχθεί σε άξιο αντίπαλο της CEA. Σε σύγκριση με την CEA όμως, η διαδικασία της CAS συνοδεύεται από το σημαντικό μειονέκτημα του εγκεφαλικού εμβολισμού²¹ αφού η αιματική ροή προς τον εγκέφαλο δε διακόπτεται στη διάρκεια της επέμβασης.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της από το 2009⁶ μέχρι και πρόσφατα⁷ η ESVS προτείνει τη διενέργεια CAS μόνο αν η τεκμηριωμένη συχνότητα εγκεφαλικού/θανάτου είναι μικρότερη από 3%. Πολλές ιατρικές εταιρίες συνιστούν τώρα την καρωτιδική αγγειοπλαστική σαν εναλλακτική της ενδαρτηρεκτομής με μικρές μεν αλλά σημαντικές διαφορές που βασίζονται κυρίως σε διαφορετικές ερμηνείες των δεδομένων των πιο πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών (Randomized Controlled Trials, RCT)^{22,23}. Την ίδια στιγμή, ωστόσο, η διαθεσιμότητα της CAS έχει πυροδοτήσει το πεδίο έντονων διαφωνιών σχετικά με την καταλληλότερη μέθοδο αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου, ειδικά στην εποχή που αναπτύσσονται ολοένα και πιο αποτελεσματικές στρατηγικές βέλτιστης φαρμακευτικής αντιμετώπισης (Best Medical Treatment, BMT)²⁴. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας⁸, η CEA παραμένει η μέθοδος εκλογής για τους συμπτωματικούς ασθενείς ενώ η CAS μπορεί να προσφέρεται σαν η εναλλακτική αυτής σε κέντρα μεγάλου όγκου περιστατικών. Για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι επιστημονικές αποδείξεις για παρέμβαση δεν είναι τόσο ξεκάθαρες αφού η σύγχρονη BMT έχει μειώσει ακόμα περισσότερο

τον κίνδυνο μετατροπής μιας ασυμπτωματικής καρωτικής αθηρωματικής πλάκας σε συμπτωματική²⁵. Φαίνεται λοιπόν ότι απαιτείται περισσότερη έρευνα για την ανίχνευση εκείνων των ασυμπτωματικών ασθενών που βρίσκονται σε περισσότερο κίνδυνο να υποστούν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η CAS προσφέρει πλεονεκτήματα λόγω της ελάχιστα επεμβατικής της τεχνικής όμως ακόμα και μετά την εισαγωγή των συσκευών εγκεφαλικής προστασίας (embolic protection devices, EPD) που φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο του εγκεφαλικού²⁶, ο περιεπεμβατικός εγκεφαλικός εμβολισμός εμποδίζει την επέμβαση αυτή να πετύχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Η εμφάνιση των EPD έχει επιτρέψει στην CAS να προσφέρεται ως μία ασφαλής εναλλακτική λύση σε υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς. Χαρακτηριστικά, ο Garg και συν.²⁶ αναφέρουν ένα σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) ίσο με 0.59 (95% CI 0.47 - 0.73) για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου υπέρ της προστατευμένης με EPD CAS ($p < 0.001$) στην μετα-ανάλυσή τους. Η ασφάλεια που παρέχουν τα EPD όμως τίθεται σε αμφισβήτηση από πιο πρόσφατα δεδομένα μικρής RCT²⁷ που δείχνει περισσότερες αλλά κλινικά «σιωπηλές» ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες σε τομογραφίες μαγνητικού συντονισμού με πρωτόκολλο διάχυσης (diffusion weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI) στην προστατευμένη CAS σε σχέση με την CAS με χρήση φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας. Η σημασία αυτών των κλινικά «σιωπηλών» ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών παραμένει υπό διερεύνηση.

Εγκεφαλικός εμβολισμός κατά την επέμβαση & Εμβολικό δυναμικό της αθηρωματικής πλάκας

Το μέγεθος του εμβολισμού αλλά και οι συνέπειες αυτού αποτελούν ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο και εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, από την ηχογένεια και μορφολογία της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας καθώς και από διαφοροποιήσεις της επέμβασης που αφορούν σε τεχνικές λεπτομέρειες και τη χρήση διαφορετικών υλικών. Είναι, συνεπώς, δύσκολο να λάβει κανείς υπόψη του και να συγκρίνει την επίδραση όλων αυτών των παραγόντων ώστε να καταλήξει σε επιστημονική τεκμηρίωση ενός λιγότερο εμβολογόνου τρόπου διενέργειας της CAS.

Είναι ξεκάθαρο και από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS ότι η αναγνώριση της ευάλωτης αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας κρατά το κλειδί της παρέμβασης για την ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο τόσο από άποψη της λήψης απόφασης για επέμβαση όσο και του τύπου αυτής γιατί καθορίζει το εμβολικό της δυναμικό.²⁸ Αυτό το εμβολικό δυναμικό²⁹ της εξαρτάται από μια ομάδα³⁰ κλινικών, απεικονιστικών, βιολογικών και διεγχειρητικών και δεικτών. Η *in vivo* απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας κρατά τον κυρίαρχο ρόλο ανάμεσα σε αυτή την ομάδα των δεικτών που καταδεικνύουν το ευάλωτο αθήρωμα. Η μελέτη ICAROS ανέφερε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μορφολογία της πλάκας όπως εκτιμήθηκε με την υπερηχογραφική μέτρηση της διάμεσης τιμής της κλίμακας του γκρι (Gray Scale Median, GSM) και του νευρολογικού αποτελέσματος μετά την CAS. Οι ασθενείς με υποηχογενείς πλάκες παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών σε αυτή τη μελέτη²⁸. Επιπλέον, οι υποηχογενείς πλάκες με χαμηλό GSM έχουν συσχετισθεί με

αυξημένο διεπεμβατικό εγκεφαλικό εμβολισμό όπως ανιχνεύθηκε με τη μέθοδο του διακρανιακού υπερήχου (Transcranial Doppler, TCD)³¹. Η βιβλιογραφία αναφέρεται σε μια πληθώρα επιπλέον απεικονιστικών φαινοτύπων που έχει βρεθεί ότι μπορούν να προβλέψουν τα μακροπρόθεσμα ισχαιμικά φαινόμενα που σχετίζονται με τη καρωτιδική πλάκα (Πάχος έσω-μέσου χιτώνα – Intima-Media thickness – IMT³², Υποηχογενείς περιοχές δίπλα στον αυλό – Juxtaluminal Black Areas – JBA³³, Διακριτές Υπερηχογενείς περιοχές – Discrete White Areas – DWA³⁴, Ενδοπλακική αιμορραγία - Intraplaque Hemorrhage – IPH στη Μαγνητική τομογραφία - Magnetic Resonance Imaging – MRI^{35–37}, βαθμός καθήλωσης φθόριο-2-δεσοξυγλυκόζης - fluoro-2-deoxyglucose – FDG στην αξονική τομογραφία εκπομπής πρωτονίων - positron emission tomography/computed tomography - PET/CT³⁸).

Για το χαρακτηρισμό της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί πιο πρακτικά, γρήγορα αλλά και πιο υποκειμενικά συστήματα οπτικής βαθμολόγησης (scores)^{39,40}, όπως η ταξινόμηση κατά Gray – Weale. Η αξία τους στην αναγνώριση αθηρωματικών πλακών υψηλού κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CAS έχει μελετηθεί σε περιορισμένο βαθμό με κλινικά δεδομένα αλλά δεν ανιχνεύθηκε κάποια συσχέτιση⁴¹. Παρόλα αυτά, ο εγκεφαλικός μικροεμβολισμός μπορεί να μην εκδηλώνεται πάντα κλινικά.

Σκοπός της μελέτης

Σε αντίθεση με τις ανωτέρω παραμέτρους, η ποσότητα των συγκριμάτων που συλλαμβάνονται στα EPD με φίλτρο αποτελεί ένα αντικειμενικό μέτρο του εμβολισμού κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν

η διερεύνηση της επίπτωσης και της φύσης του εμβολικού υλικού που συλλαμβάνεται στα φίλτρα των EPD κατά την CAS καθώς και η εξέταση πιθανής συσχέτισης του εμβολικού υλικού με μια πρακτικότερη του GSM μέθοδο ταξινόμησης ή με άλλους παράγοντες κινδύνου. Προκειμένου να είναι δυνατή η ανίχνευση συγκριμάτων μικρότερου μεγέθους χρησιμοποιήθηκε τεχνική μικροσκόπησης ορατού φωτός⁴² σε συνδυασμό με μακροσκοπική εξέταση του φίλτρου. Προς περαιτέρω διεξοδική ερμηνεία και κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης διενεργήθηκε επιπλέον συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας που αφορά στα συγκρίματα που συλλαμβάνονται από τα EPD σαν ένα άμεσο μέτρο του μεγέθους του εμβολισμού του εγκεφάλου καθώς και η ανάλυση των επιπτώσεών αυτού του φαινομένου στα διάφορα στάδια της επέμβασης.

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΦΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ EPD

Στόχος των επεμβάσεων για την καρωτιδική νόσο είναι να προλάβουν τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές του αθηρώματος **(Εικόνα 01)** (σελ. 73). Κατά τη διάρκεια της CEA διενεργείται πλήρης αποκλεισμός της εγκεφαλικής κυκλοφορίας **(Εικόνα 02)** (σελ. 74) και η άρδευση του παρεγχύματος επιτελείται από τον κύκλο του Willis. Αντίθετα, κατά την CAS υπό περιφερική προστασία η εγκεφαλική κυκλοφορία δεν διακόπτεται αλλά διενεργείται απρόσκοπτα κατά το πρώτο μη προστατευμένο στάδιο της διεκβολής της βλάβης **(Εικόνα 03)** (σελ. 75) και δια του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας κατά το δεύτερο προστατευμένο στάδιο **(Εικόνα 04)** (σελ. 76). Εξαίρεση αποτελούν τα συστήματα προστασίας περιφερικού αποκλεισμού **(Εικόνα 05)** (σελ. 77) και αναστροφής της ροής **(Εικόνα 06)** (σελ. 78) όπου η εγκεφαλική αιμάτωση

διασφαλίζεται και πάλι από τον κύκλο του Willis. Επιπρόσθετα, ανάλογα με τον τρόπο στήριξης του περιφερικού φίλτρου στο οδηγό σύρμα της συσκευής αυτές χωρίζονται σε συγκεντρικά (**Εικόνα 07**) (σελ. 79) και έκκεντρα (**Εικόνα 08**) (σελ. 80).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε αυτή την προοπτική κλινική μελέτη εντάχθηκαν όλοι οι συμπτωματικοί ασθενείς με καρωτιδική στένωση μεγαλύτερη του 50% και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση μεγαλύτερη του 70% που ήταν κατάλληλοι για να τους προσφερθεί και αποδεχθήκαν τη θεραπεία με CAS μεταξύ του Ιουνίου του 2010 και του Μαρτίου του 2011. Η διερεύνηση της καταλληλότητας για τη διενέργεια CAS βασίστηκε στις εν ισχύ κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας (European Society for Vascular Surgery, ESVS) ⁶. Για τους ασθενείς που δεν διέθεταν απεικόνιση του εγκεφάλου εντός των τελευταίων 30 ημερών διενεργούνταν προεγχειρητική αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) εγκεφάλου με σκοπό τη διαπίστωση προηγούμενης κλινικά σιωπηλής εγκεφαλικής παθολογίας. Διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (100mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ξεκινούσε τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν και συνέχιζε για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την CAS⁶. Σαράντα τρεις (84%) ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ενώ οι υπόλοιποι ξεκίνησαν να λαμβάνουν στατίνη εντός του νοσοκομείου για τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν από την επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για τη συμμετοχή στη μελέτη

ενώ το πρωτόκολλο της μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου.

Πριν τη παρέμβαση, όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική κατηγοριοποίηση του τύπου της καρωτιδικής πλάκας κατά την τροποποιημένη από τον Geroulakos και συν.⁴³ ταξινόμηση των Gray-Weale³⁹. Η υπερηχογραφική αξιολόγηση του τύπου της καρωτιδικής πλάκας διενεργήθηκε από τον ίδιο χειριστή – ο οποίος δεν ήταν γνώστης της κλινικής εικόνας και του ιστορικού του ασθενούς – σε ένα σύστημα υπερήχων LogiQ Book XP (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) **(Εικόνα 09)** (σελ. 81) με χρήση ηχοβολέα συχνότητας 8Mhz. Μετά από έγχρωμη επιμήκη απεικόνιση του καρωτιδικού διχασμού και της έσω καρωτίδας κατά το πρωτόκολλο Power Doppler, η περιοχή του αγγείου χωρίς ροή (πλάκα) χαρακτηριζόταν ως ομογενώς υποηχογενής (Τύπος I), κυρίως υποηχογενής (Τύπος II), κυρίως υπερηχογενής (Τύπος III), ομογενώς υπερηχογενής (Τύπος IV) και μη ταξινομήσιμος εξαιτίας εξεσημασμένης αποτιτάνωσης και δημιουργίας ακουστικής σκιάς (Τύπος V)⁴³ **(Εικόνα 10)** (σελ. 82).

Τρόπος διενέργειας της CAS

Όλες οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν παρουσία Αναισθησιολόγου στην Αγγειογραφική σουίτα του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΠΓΝ «Αττικών» από την ίδια ομάδα Αγγειοχειρουργών και Επεμβατικών Ακτινολόγων με τους ίδιους κύριους χειριστές. Η μηριαία διαδερμική προσπέλαση ήταν αυτή που χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά από τοπική αναισθησία και συστηματικό ηπαρινισμό. Στη συνέχεια ένα θηκάρι 7Fr και μήκους 80cm εξασφάλιζε την πρόσβαση στην εγγύτερη κοινή καρωτίδα αρτηρία (Common

Carotid Artery, CCA) μετά από καθετηριασμό αυτής με αντίστοιχους υδρόφιλους καθετήρες από το αορτικό τόξο. Η διεκβολή των καρωτιδικών πλακών γινόταν με το μαλακού άκρου 0.014” οδηγό σύρμα της συσκευής EPD τύπου συγκεντρικού φίλτρου (NAV6 Emboshield Embolic Protection System, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) **(Εικόνα 11)** (σελ. 83). Έκπτυξη του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας γινόταν σε ένα μη ελικοτικό τμήμα της απώτερης έσω καρωτίδας αρτηρίας (Internal Carotid Artery, ICA) ενώ δεν εκτελούνταν συστηματική προδιαστολή της βλάβης με αεροθάλαμο αγγειοπλαστικής. Η αποκατάσταση της στένωσης γινόταν με την εμφύτευση κωνικού αυτοεκπτυσσόμενου ακάλυπτου μεταλλικού ενδονάρθηκα X-Act του οίκου Abbott (Abbott Stent System components, Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA) **(Εικόνα 12A)** (σελ. 84). Επιπρόσθετη διαστολή της βλάβης με αεροθάλαμο αγγειοπλαστικής διενεργούνταν όταν η αγγειογραφική υπολειμματική στένωση μετά την τοποθέτηση του ενδονάρθηκα ήταν μεγαλύτερη από 30% **(Εικόνα 12B)** (σελ. 84). Για την αποφυγή της αιμοδυναμικής κατάρριψης, χορηγούνταν συστηματικά 0.5mg ατροπίνης ενδοφλεβίως πριν την έκπτυξη του ενδονάρθηκα και την πλήρωση του αεροθαλάμου.

Μέθοδος Ανάλυσης των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας

Μετά το πέρας της επέμβασης το φίλτρο αφαιρούνταν από τον παρεχόμενο από τον κατασκευαστή καθετήρα απόσυρσης και ακολουθούσε μακροσκοπική (ποιοτική) αξιολόγηση για την ύπαρξη ή όχι υλικού εντός αυτού **(Εικόνα 13A)** (σελ. 85). Στην συνέχεια αυτό τοποθετούνταν σε διάλυμα Cytolyt® (ειδικό ρυθμιστικό, αιμολυτικό⁴⁴, συντηρητικό διάλυμα βασιζόμενο

στην μεθανόλη, Cytoc Corp, Marlborough, MA) εντός ειδικών κωνικών δοχείων **(Εικόνα 13B)** (σελ. 85). Τα δοχεία τοποθετούνταν σε αναδευτήρα οπότε τα τεμάχια των συγκριμάτων αποκολλούνταν από τη μεμβράνη του φίλτρου και συγκεντρώνονταν στο κατώτερο κωνικό άκρο του δοχείου. Τα συλλεγόμενα συγκρίματα παρασκευάζονταν με το αυτοματοποιημένο σύστημα Thin-Prep® **(Εικόνα 14)** (σελ. 86). Αυτή η παρασκευή δημιουργεί ένα λεπτό στρώμα κυττάρων σε μια γυάλινη διαφάνεια μικροσκοπίας⁴⁵, για την εξέταση της οποίας χρησιμοποιήθηκε η μικροσκοπία φωτός 22 οπτικών πεδίων στο αυτοματοποιημένο σύστημα TIS (Thin-Prep Imaging System: operation summary and clinical information). Καταγράφηκε στη συνέχεια τόσο η παρουσία και η μορφολογία των τεμαχίων των συγκριμάτων αλλά και η ποσότητά τους σε μια κλίμακα βαθμολόγησης από το 0 ως το 3 όπου κάθε βαθμός αντιστοιχεί σε διαφορετικό εύρος μέσης τιμής τεμαχίων ανά οπτικό πεδίο. Παρόλο που η ως άνω μέθοδος κυτταρολογίας υγρής φάσης (Liquid Based Cytology, LBC) είναι μια ποιοτική τεχνική, η χρήση της σε συνδυασμό με το αυτοματοποιημένο σύστημα παρασκευής και απεικόνισης TIS επέτρεψε τη συστηματοποιημένη και ομοιογενή διαδικασία που απαιτείται και για την ακριβή ποσοτική ανάλυση των παρασκευασμάτων^{46,47}.

Μέθοδος Συστηματικής Ανασκόπησης της Βιβλιογραφίας

Διενεργήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων PubMed στο χρονικό πλαίσιο από τον Ιανουάριο 2010 ως το Μάρτιο 2016 για δημοσιευμένες κλινικές μελέτες και σειρές περιστατικών που μελετούσαν τα εμβολικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια της CAS. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “carotid” AND “stent” AND (“embolic” OR “emboli”). Έξι μελέτες

αποκλείστηκαν λόγω μη ύπαρξης συσχέτισης με τους όρους της αναζήτησης και μία⁴⁸ λόγω παρουσίας αποτελεσμάτων μακροπρόθεσμης παρακολούθησης ασθενών των οποίων τα πρώιμα αποτελέσματα της CAS είχαν δημοσιευθεί⁴⁹ νωρίτερα. Από τις υπόλοιπες 29 μελέτες, οι 28 μπορούσαν να ανασυρθούν και εξήχθησαν τα δεδομένα που αφορούσαν στο κλινικό αποτέλεσμα των CAS **(Εικόνα 15)** (σελ. 87). Προκειμένου να εξεταστούν πιο διεξοδικά οι διάφορες δημοσιευμένες μέθοδοι ανάλυσης του εμβολικού υλικού των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας, ανασκοπήθηκαν οι λίστες των βιβλιογραφικών αναφορών των ανωτέρω μελετών και ανασύρθηκαν οι μελέτες που ανέλυσαν το ίδιο το εμβολικό υλικό, χωρίς ωστόσο να συμπεριληφθούν τα κλινικά τους δεδομένα στη στατιστική ανάλυση. Δεδομένα από μελέτες με λιγότερους από 20^{50,51} ασθενείς δεν συμπεριελήφθησαν στη στατιστική ανάλυση ενώ δεδομένα ασθενών με αλληλοεπικάλυψη μεταξύ δημοσιεύσεων βεβαιώθηκε ότι χρησιμοποιήθηκαν μόνον μία φορά.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (Standard Deviation, SD). Για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ ποσότητας εμβολικού υλικού και του τύπου της καρωτιδικής πλάκας χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson. Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς υλικό στα φίλτρα εγκεφαλικής προστασίας για τις μεταβλητές που αφορούσαν δημογραφικά στοιχεία, προδιαθεσικούς παράγοντες για αθηρωματική νόσο, χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας και λεπτομέρειες της επέμβασης αξιολογήθηκαν με την τυπική στατιστική διαδικασία (μη παραμετρική κατανομή χ^2 με τις αντίστοιχες τιμές του p).

Χρησιμοποιήθηκε επίσης πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιώντας την μικροσκοπική παρουσία εμβολικού υλικού στο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας σαν την εξαρτημένη μεταβλητή και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τον τύπο της πλάκας σαν προγνωστικές μεταβλητές σε ένα κύριο μοντέλο. Στη συνέχεια, το ιατρικό ιστορικό και οι μεταβλητές της καρωτιδικής πλάκας και της επέμβασης εισήχθησαν εναλλάξ (μία κάθε φορά) στο κύριο μοντέλο. Τέλος, για τους συμπτωματικούς ασθενείς υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του χρόνου από το σύμπτωμα μέχρι την CAS και της ποσότητας του υλικού που απομονώθηκε από το φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας χρησιμοποιώντας μη-παραμετρική συσχέτιση Spearman. Οι τιμές $p \leq 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές και η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού πακέτου στατιστικής SPSS version 16.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Οι τιμές του πρωτεύοντος τελικού σημείου (εγκεφαλικό, θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή θάνατος, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και μείζονες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού, του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου) υπολογίστηκαν κατάλληλα, εκφράστηκαν σε ποσοστιαίες αναλογίες με τα αντίστοιχα 95% διαλείμματα εμπιστοσύνης (95% CI) και εν συνεχεία μετετράπησαν σε ποσοότητες σύμφωνα με την αναλογία μεταμόρφωσης της τετραγωνικής ρίζας του ημιτόνου κατά Freeman – Tukey. Οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις των επιδράσεων υπολογίστηκαν ως η αντίστροφη-μετατροπή της ισοζυγισμένης μέσης τιμής των ποσοστιαίων αναλογιών ενώ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αντιστροφής στάθμισης διακύμανσης ημιτόνου για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και η στάθμιση κατά Der Simonian για το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων⁵². Για

την ανίχνευση στατιστικά σημαντικής ετερογένειας χρησιμοποιήθηκε το Cochran Q test και παρουσιάστηκε σαν τιμές I². Στατιστικά σημαντική ετερογένεια θεωρήθηκε όταν το $p > 0.1$ ⁵³ ενώ η πόλωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση τάξεων κατά Begg-Mazumdar καθώς και η επισκόπηση των χροανοειδών γραφημάτων⁵⁴.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα Ανάλυσης φίλτρων ασθενών μελέτης

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, από το σύνολο 68 ασθενών που νοσηλεύθηκαν για καρωτιδική νόσο, 51 ασθενείς (ηλικία 71 ± 7 έτη, 10 συμπτωματικοί) υπεβλήθησαν σε 53 επεμβάσεις CAS. Δεκαεπτά ασθενείς υπεβλήθησαν σε CEA λόγω ακαταλληλότητας για CAS ή γιατί η ομάδα / εξοπλισμός που απαιτείτο για την CAS δεν ήταν διαθέσιμα τη στιγμή που ήταν αναγκαίο να διεξαχθεί η επέμβαση. Η τεχνική επιτυχία των επεμβάσεων ήταν 100% οριζόμενη ως η επιτυχής έκπτυξη του ενδονάρθηκα και η παραμονή υπολειπόμενης στένωσης $< 30\%$. Προδιαστολή της βλάβης εφαρμόστηκε σε 4 περιστατικά (7.5%) και η μέση διάρκεια της επέμβασης μετρούμενης από την εξασφάλιση πρόσβασης στη CCA μέχρι την ολοκλήρωση της διαδικασίας ήταν 18.19 ± 0.88 λεπτά για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς και 21.8 ± 4.49 λεπτά για τους συμπτωματικούς ($p=0.45$). Το ποσοστό όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων και η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 1.8% και 0% αντίστοιχα. Ένας 82χρονος ασθενής υπέστη ένα έλασσον αγγειακό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Μακροσκοπικά ορατό εμβολικό υλικό ήταν ανιχνεύσιμο σε 8 (15%) των φίλτρων, ενώ η μικροσκόπηση φωτός των παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης (LBC – ThinPrep) αποκάλυψε την παρουσία τεμαχίων και συγκριμάτων εμβολικού υλικού σε 30 φίλτρα (58.8%). Αυτά περιελάμβαναν αφρώδη τεμάχια με μικρο-φυσαλιδώδη εμφάνιση σε 13 (43.3%), ωχρά τεμάχια αθηρωματικής πλάκας σε 11 (36.7%) και συμπαγή τεμάχια πλάκας σε 6 (20%) φίλτρα. Κύτταρα ανιχνεύθηκαν σε 9 (30%) των φίλτρων ενώ τεμάχια πλάκας σε όλα (100%) τα θετικά φίλτρα. Με βάση την ποιότητα των τεμαχίων εμβολικού υλικού που ανιχνεύθηκαν αυτά κατετάγησαν μετά από κυτταρολογική εκτίμηση από τα πιο αραιά στα πιο πυκνά σε Α) αφρώδη, Β) αραιοχρωματικά και Γ) συμπαγή (**Πίνακας 1**) (σελ. 64) (**Εικόνα 16**) (σελ. 88). Η κατανομή των συμμετεχόντων στη μελέτη με βάση τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ιατρικό ιστορικό και τις παραμέτρους της καρωτιδικής στένωσης παρατίθενται στον **Πίνακα 2** (σελ. 65). Ο τύπος της πλάκας ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικός ανάμεσα στις ομάδες ασθενών με και χωρίς εμβολικό υλικό στα φίλτρα εγκεφαλικής προστασίας ($p=0.01$). Ακολούθησε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα των αναλογιών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals, CIs) για την παρουσία εμβολικού υλικού στο φίλτρο παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3** (σελ. 66). Μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, εξακολούθησε να ανιχνεύεται μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου της πλάκας και της παρουσίας υλικού στο φίλτρο. Πιο συγκεκριμένα, κάθε βήμα μετάβασης κατηγορίας της πλάκας από υπερηχογενή προς υποηχογενή (δηλαδή από τύπου IV προς τύπου I) βρέθηκε ότι αντιστοιχεί σε πάνω από 2 φορές αύξηση του κινδύνου απομόνωσης εμβολικού υλικού στο

φίλτρο περιφερικής εγκεφαλικής προστασίας μετά την αγγειοπλαστική της καρωτίδας (OR=2.26, 95%CI=1.02-5.02). Μεταξύ των άλλων εξετασθέντων μεταβλητών μόνο η αρτηριακή υπέρταση συσχετίστηκε με αυξημένη παρουσία εμβολικού υλικού στο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας (OR=20.4, 95%CI=1.28-326.1)

Για τους ασθενείς με υλικό στο φίλτρο η μέση τιμή βαθμού ποσότητας εμβολικού υλικού ήταν 1.83 ± 0.75 ενώ υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman μεταξύ του τύπου της πλάκας και της ποσότητας εμβολικού υλικού και δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός ($r=-0.17$, $p=0.36$). Στον **Πίνακα 4** (σελ. 67) παρατίθενται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που ήταν συμπτωματικοί από την πλευρά της υπό εξέτασης καρωτιδικής στένωσης μαζί με τον τύπο του συμπτώματος, το χρόνο από το σύμπτωμα μέχρι και την επέμβαση και των ευρημάτων από την ανάλυση των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας. Η ανάλυση ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ημερών από το σύμπτωμα μέχρι την επέμβαση και του βαθμού της ποσότητας του εμβολικού υλικού που απομονώθηκε από τα φίλτρα εγκεφαλικής προστασίας ($r= -0.716$; $P=0.02$).

Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης της Βιβλιογραφίας

Το αποτέλεσμα εκτιμήθηκε με κλινικά κριτήρια και μόνο σε 13 μελέτες, σε συνδυασμό με DW-MRI σε 21 μελέτες και με ανάλυση του εμβολικού υλικού σε 7 μελέτες. Ο υπερηχογραφικός χαρακτηρισμός της αθηρωματικής πλάκας αξιοποιήθηκε σε 5 μελέτες, η μέτρηση των μικροεμβολικών σημάτων (Microembolic Signals, MES) του διακρανιακού υπερήχου (TCD) σε 7 μελέτες

και οι αλλαγές της ροής Doppler σε 1 μελέτη. Σε 11 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συστήματα εγκεφαλικής προστασίας κεντρικού τύπου ενώ CAS χωρίς εγκεφαλική προστασία έλαβε χώρα σε άλλες 8 μελέτες. Σε 2 μελέτες οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν κεντρική σε συνδυασμό με περιφερική εγκεφαλική προστασία ενώ μόνο μία μελέτη ανέφερε τη χρήση διατραχηλικής προσπέλασης για τη διενέργεια της CAS (**Πίνακας 5**) (σελ. 68-69)

Οι επιπτώσεις του εμβολικού υλικού στη διαδικασία της CAS μπορεί να αφορούν στον εγκέφαλο (κλινικές - 13 μελέτες, απεικονιστικές - 21 μελέτες, γνωσιακής λειτουργίας - 2 μελέτες) ή να επηρεάζουν την ίδια την επέμβαση (3 μελέτες).

α. Κλινική έκβαση

Συνολικά, 10630 επεμβάσεις CAS αναλύθηκαν για την κλινική έκβαση. Τα αποτελέσματα μεμονωμένων και συγκεντρωτικών εκτιμήσεων κάθε κλινικής έκβασης στις 30 ημέρες παρατίθενται στις Εικόνες 1 έως 6. Το συγκεντρωτικό ποσοστό θανάτου ήταν 0.97% (95%CI=0.70-1.27), με $I^2=24.27\%$ (95%CI=0.00-51.88), $p=0.11$, $Q=38.3$, $DF=29$ (**Εικόνα 17**) (σελ. 89). Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατεγράφη με συνολική συχνότητα ίση με 2.93% (95%CI=2.43-3.46), και $I^2=28.34\%$ (95%CI=0.00-53.75), $p=0.07$, $Q=43.26$, $DF=31$ (**Εικόνα 18**) (σελ. 90). Επιπρόσθετα, έμφραγμα μυοκαρδίου εμφάνισαν 0.56% των ασθενών (95%CI=0.36-0.79), με $I^2=0.00\%$ (95%CI=0.00-39.44), $p=0.059$, $Q=19.8$, $DF=22$ (**Εικόνα 19**) (σελ. 91). Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρθηκε σε ποσοστό 2.0% (95%CI=1.37-2.8), με $I^2=49.80\%$ (95%CI=19.55-68.67), $p<0.01$, $Q=45.8$, $DF=23$ (**Εικόνα 20**) (σελ. 92). Η συνδυαστική έκβαση του

εγκεφαλικού/θανάτου έλαβε χώρα σε 3.71% των ασθενών (95%CI=3.07-4.41), με $I^2=46.31\%$ (95%CI=17.57-65.03), $p<0.01$, $Q=54$, $DF=29$ (**Εικόνα 21**) (σελ. 93), ενώ τα MAE (Μείζονα Αγγειακά Συμβάντα – ήτοι ΑΕΕ/OEM/Θάνατος) έφτασαν το 4.14% (95%CI=3.23-5.15), με $I^2=55.6\%$ (95%CI=29.01-72.19), $p<0.001$, $Q=49.5$, $DF=22$ (**Εικόνα 22**) (σελ. 94).

Σε μία αναδρομική μελέτη 536 CAS προστατευμένων με φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας ο Ielasi συν. ⁵⁵ βρήκαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό MAE για τους συμπτωματικούς σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς (6.7% vs 2.1%). Από την άλλη πλευρά, ο Chaturvedi και συν. ⁵⁶ στη μελέτη CAPTURE 2 που κατέγραψε 5297 ασθενείς ανέφερε ένα συνολικό ποσοστό θανάτου/εγκεφαλικού επεισοδίου ίσο με 3.3% χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά συνολικά για τους συμπτωματικούς ασθενείς. Επισημάνει παρόλα αυτά ότι μεγαλύτερο ποσοστό εγκεφαλικών επεισοδίων σημειώθηκε στην υπο-ομάδα των ασθενών με πάνω από ογδόντα έτη ηλικίας (4.5% vs 3.0%) ($OR=3.31$, 95% CI 1.62-6.75, $p=0.001$). Στην ίδια μελέτη, άλλοι παράγοντες που αύξαναν τον κίνδυνο για τους άνω των ογδόντα ετών ήταν το μήκος της βλάβης $> (>20mm$ έναντι $<20mm$, $OR=2.34$, 95% CI 1.13-4.85, $p=0.0217$) και η διάρκεια των χειρισμών του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας σε λεπτά ($OR=1.04$, 95% CI 1.01-1.07, $p=0.0089$).

Η επίδραση της ηλικίας στην έκβαση της CAS μελετήθηκε από τον Bacharach και συν. ⁵⁷ σε μία αναδρομική ανάλυση προοπτικά τηρούμενων δεδομένων που αφορούσαν σε 235 επεμβάσεις CAS με τη χρήση συσκευής φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι το σύνθετο αποτέλεσμα του εγκεφαλικού επεισοδίου, θανάτου και θνητότητα κάθε αιτιολογίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο στους νεότερους από

τους πιο ηλικιωμένους (>80 ετών) ασθενείς (2.5% vs 3.8% $p=NS$) και συμπεράνα ως εκ τούτου ότι ο αποκλεισμός από την CAS λόγω ηλικίας και μόνο δεν δικαιολογείται επαρκώς.

Πιο πρόσφατα ο Loghmanpour και συν.⁵⁸ συνέκρινε 6 διαφορετικά τύπους φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας σε μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 731 επεμβάσεις CAS. Όταν τα EPD αναλύθηκαν σε σχέση με την κλινική έκβαση, το σύνθετο τελικό σημείο των MAE στις 30 ημέρες συσχετίστηκε αρνητικά με την αγγειακή αντίσταση ($p=0.01$) και το έκκεντρο σχήμα του φίλτρου ($p=0.02$) ενώ θετική ήταν η συσχέτιση τόσο με την πορώδη υφή ($p=0.0007$), τον αριθμό των πόρων ($p=0.05$) και την πυκνότητά τους ($p=0.001$). Η συχνότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και μόνο συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των πόρων ($p=0.05$) και αρνητικά με το έκκεντρο σχήμα του EPD ($p=0.04$) ενώ το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) εμφάνισε θετική συσχέτιση τόσο με τη πυκνότητα των πόρων ($p=0.004$) όσο και με την ικανότητα του φίλτρου να έρχεται σε καλή επαφή (παράθεση) με το αγγειακό τοίχωμα ($p=0.03$). Συνολικά οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα ακόλουθα χαρακτηριστικά σχεδιασμού των φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας ήταν ανεξάρτητα σημαντικά για την ελαχιστοποίηση των περιεπεμβατικών MAE: η υψηλότερη αγγειακή αντίσταση, το συγκεντρικό σχήμα, η μεγαλύτερη επάρκεια σύλληψης υλικού, το λιγότερο πορώδες της μεμβράνης σύλληψης, ο χαμηλότερος αριθμός των πόρων και η μικρότερη πυκνότητα των πόρων. Το χαμηλό πορώδες και ο μικρότερος βαθμός επαφής με το αγγειακό τοίχωμα βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητα σημαντικοί παράγοντες για τη μείωση των περιεπεμβατικών TIA.

Τέλος, ο Buszman και συν.⁵⁹ σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη 497 επεμβάσεων CAS δεν ανέφερε στατιστικά σημαντική διαφορά ποσοστού εγκεφαλικών επεισοδίων στις 30 ημέρες μεταξύ περιφερικών φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας και μη προστατευμένης CAS (1.8% vs 3%, $p=0.66$). Οι συγγραφείς αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι η χρήση των EPD υιοθετήθηκε από την έγκρισή τους το 2003 και η συνολική χρησιμοποίησή τους ανήλθε στο 69,6% των περιστατικών.

β. *Νέες εγκεφαλικές βλάβες στις ακολουθίες DW-MRI*

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τον Montorsi και συν.⁶⁰ προχώρησε στη σύγκριση συσκευών EPD τύπου περιφερικού φίλτρου με τη συσκευή εγκεφαλικής προστασίας με αναστροφή της ροής MO.MA (Invatec, Roncadelle, Brescia, Italy) σε 53 επεμβάσεις CAS που διενεργήθηκαν με μηριαία προσπέλαση. Για την εκτίμηση του βαθμού εμβολισμού του εγκεφάλου οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τη μέτρηση των μικροεμβολικών σημάτων στο διακρανιακό υπέρηχο (TCD MES) κατά την διάρκεια της επέμβασης ενώ συνέκριναν και προεπεμβατικές με μετεπεμβατικές ακολουθίες DW-MRI του εγκεφάλου των ασθενών. Τα αποτελέσματά τους επισημαίνουν ότι η αναστροφή της ροής ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από άποψη αριθμού TCD MES για τα στάδια της διεκβολής της βλάβης από τον ενδονάρθηκα, της έκπτυξης αυτού και της μετα-διαστολής του ($p<0.0001$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση απέδειξε ότι η αναστροφή της ροής ήταν ο μόνος στατιστικά σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του αριθμού των TCD MES στον εγκέφαλο ενώ οι ασθενείς στην ομάδα της συσκευής MO.MA εμφάνισαν 80% μείωση στο συνολικό αριθμό των TCD MES σε σύγκριση με τους ασθενείς της

ομάδας των περιφερικών φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας (-81.7 [95% CI: -88.6 to -70.7]; $p<0.0001$). Αναφορικά με τις νέες DW-MRI βλάβες, αυτές εμφανίστηκαν κυρίως στην περιοχή άρδευσης του αγγείου στόχου (78%), ήταν κλινικά «σιωπηλές» (98.1%) και η διάμετρός τους ήταν μικρότερη των 10mm στην πλειοψηφία (91.1%) των περιπτώσεων. Επιπρόσθετα, ο αριθμός τους εμφανίστηκε μειωμένος για την ομάδα των ασθενών της αναστροφής ροής αλλά αυτό δεν έφτασε την στατιστική σημαντικότητα (Fisher exact test: $p=0.14$).

Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται περαιτέρω και από τον Bijuklic και συν.⁶¹ οι οποίοι τυχαιοποίησαν 61 ασθενείς ανάμεσα σε περιφερικού και κεντρικού τύπου συσκευή εγκεφαλικής προστασίας κατά την CAS και στη συνέχεια μελέτησαν τις νέες DW-MRI εγκεφαλικές βλάβες. Επιβεβαίωσαν έτσι ότι σε σύγκριση με την προστασία περιφερικού φίλτρου, η προστασία με κεντρικό αποκλεισμό με αεροθάλαμο είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της εμφάνισης νέων ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών (45.2% vs. 87.1%, $p=0.001$). Η ανάλυση αποκάλυψε ότι αυτό ίσχυε τόσο για τον αριθμό (διάμεσος [εύρος]: 2 [0 - 13] έναντι 0 [0 - 4], $p=0.0001$) όσο και για τον όγκο (0.47 [0 - 2.4] cm^3 έναντι 0 [0 - 0.84] cm^3 , $p=0.0001$) των εστιών νέας ισχαιμίας. Τέλος, μετά από σύγκριση των επιπτώσεων του εμβολισμού στο ετερόπλευρο εγκεφαλικό ημισφαίριο αυτές βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά λιγότερες στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε CAS με κεντρική εγκεφαλική προστασία απ' ό,τι σε αυτούς με περιφερικό φίλτρο (6.5% vs 29.0% αντίστοιχα, $p=0.047$).

Επιπρόσθετα, όταν η αναστροφή της ροής συνδυάστηκε με την τραχηλική πρόσβαση οι νέες βλάβες στις ακολουθίες DW-MRI ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερες από την περιφερική εγκεφαλική προστασία σε συνδυασμό με μηριαία προσπέλαση. Πιο συγκεκριμένα, σε μια προοπτική σειρά

περιστατικών ο Leal και συν.⁶² συνέκριναν την διατραχηλική CAS με μία τροποποιημένη τεχνική αναστροφής της ροής (μέσω μίας προσωρινής καρώτιδο – σφαγιτιδικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας) με τη διαμηριαία CAS υπό περιφερικό φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η διατραχηλική CAS προστατευόμενη από σύστημα αναστροφής της ροής συνοδευόταν από σημαντικά λιγότερες νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ομόπλευρο εγκεφαλικό παρέγχυμα απ' ότι η διαμηριαία CAS υπο περιφερικό φίλτρο προστασίας (12.9% vs 33.3% respectively, $p=0.03$). Μάλιστα, η πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων που συνέλεξαν κατέδειξε ότι η ηλικία (σχετικός κίνδυνος - relative risk [RR], 1.022; $p<0.001$), η ύπαρξη συμπτωμάτων (RR, 4.109; $p<0.001$) και η κατασκευή του ενδονάρθηκα με ανοικτές έναντι των κλειστών κυψελών (RR, 2.01; $p<0.001$) αποτελούσαν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση εμβολικών φαινομένων στην υπο-ομάδα των διαμηριαίων CAS αλλά όχι και στην υπο-ομάδα των διατραχηλικών. Αυτό το εύρημα σκιαγραφεί το στάδιο της διεκβολής και των χειρισμών δια του αορτικού τόξου σαν μία υπο-εκτιμημένη πηγή εμβολικού υλικού κατά τη διαμηριαία CAS.

Η CAS υπο περιφερική εγκεφαλική προστασία μελετήθηκε σε σύγκριση με την CAS χωρίς προστασία στα πλαίσια μιας μικρής ($n=30$ ασθενείς) τυχαιοποιημένης μελέτης από την MacDonald et al.²⁷ και το αποτέλεσμα εκτιμήθηκε με ακολουθίες DW-MRI και με μετρήσεις MES στο TCD. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η προστατευμένη CAS συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη απελευθέρωση εμβόλων σε σχέση με την CAS χωρίς τη χρήση εγκεφαλικής προστασίας (251.3 versus 92; $p=0.02$, $SE=48.6$, 95% $CI=42.6-276.1$). Μάλιστα, βρέθηκε ότι αυτές οι διαφορές ήταν σημαντικές μόνο

για τις φάσεις της επεμβατικής διαδικασίας που αφορούσαν τη διεκβολή συρμάτινου οδηγού δια της βλάβης, την έκπτυξη του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας και την απόσυρσή του ενώ δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές για τα στάδια της παρέμβασης που θα περίμενε κανείς τα περισσότερα έμβολα (προδιαστολή, έκπτυξη του ενδονάρθηκα και μεταδιαστολή της βλάβης). Σε συμφωνία με τα ευρήματα των μικροεμβολικών σημάτων του διακρανιακού doppler οι ακολουθίες DW-MRI ανίχνευσαν περισσότερες νέες ισχαιμικές βλάβες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα για τις επεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκε φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Ο Palombo et al.⁶³, σε μια προγενέστερη δημοσίευση 110 ασθενών που μελετήθηκαν προοπτικά, ανέφεραν τα αποτελέσματα εκτεταμένης μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών με «σιωπηρές» ισχαιμικές αλλοιώσεις στις ακολουθίες DW-MRI μετά από CAS υπό φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας. Ενενήντα οκτώ ασθενείς υπεβλήθησαν σε προ- και μετεγχειρητική DW-MRI με μέσο χρόνο παρακολούθησης στους 6.2 μήνες. Οι συγγραφείς ανακάλυψαν νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς (n=6) και σε 15.2% (n=14) των ασυμπτωματικών. Σε αυτή την υποομάδα των ασυμπτωματικών, ο μέσος αριθμός νέων βλαβών ήταν 2.2 ανά ασθενή, η πλειοψηφία (79%) ανιχνεύθηκαν στην αγγειακή περιοχή σύστοιχα με την παρέμβαση και το 58% αυτών ευρέθησαν στο φλοιό. Καμία αλλοίωση δεν υπερέβη το μέγεθος των 10mm (58% ήταν <5mm, 42% ήταν >5mm). Σε 8 από τους 13 ασθενείς με κλινικά «σιωπηρές» βλάβες (61%), οι μεταγενέστερες DW-MRI απεικονίσεις έδειξαν εγκεφαλικό έμφρακτο στην ίδια θέση με τη μετεπεμβατική βλάβη, γεγονός που αντιστοιχεί σε ποσοστό αναστροφής της ισχαιμίας από τον ασθενή ίσο με 39%. Από το σύνολο των 30 βλαβών που

ανιχνεύθηκαν με DW-MRI και ολοκλήρωσαν τη μετεγχειρητική παρακολούθηση, μόνο 12 επέμειναν συνιστώντας ένα ποσοστό αναστροφής της απεικονιστικής βλάβης ίσο με 60%. Η σχετική στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι ο μοναδικός παράγοντας που συσχετίστηκε θετικά με την αναστροφή της βλάβης ήταν το μέγεθος <5mm.

Μία προοπτική σειρά 45 συμπτωματικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε CAS χωρίς τη χρήση εγκεφαλικής προστασίας μελετήθηκαν από το Jongen et al.⁶⁴ σε μια προσπάθεια διαλεύκανσης του μηχανισμού πίσω από τη δημιουργία νέων ισχαιμικών βλαβών στις ακολουθίες DW-MRI. Η ομάδα των ερευνητών χρησιμοποίησε την προεγχειρητική αξονική με σκιαγραφικό σε συνδυασμό με μεταγενέστερη επεξεργασία με ειδικό λογισμικό ώστε να μπορέσει να προσδιορίσει την εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow - CBF), τον εγκεφαλικό όγκο αίματος (cerebral blood volume - CBV) και το χρόνο παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (mean transit time - MTT). Επιπρόσθετα οι ασθενείς υποβάλλονταν σε προ- και μετεγχειρητική απεικόνιση με DW-MRI. Μετά από στατιστική ανάλυση και προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία, οι συγγραφείς έδειξαν ότι οι ασθενείς με ήδη επηρεασμένη εγκεφαλική αιμάτωση (όπως προέκυπτε από τις μετρήσεις των CBF και MTT) ήταν σημαντικά πιο πιθανό να αναπτύξουν νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μετά από την CAS (CBF: Odds Ratio 0.96, 95% CI = 0.92-1.00, MTT: OR 1.65, 95% CI = 1.02-2.66). Προς ερμηνεία δε του ευρήματος, οι ερευνητές πρότειναν ότι η αδυναμία της εγκεφαλικής κυκλοφορίας να «ξεπλύνει» το εμβολικό υλικό είναι αυτή που ευνοεί την εμφάνιση νέων ισχαιμικών αλλοιώσεων.

Το χαρακτηριστικό του μεταλλικού ενδονάρθηκα που αφορά στην τεχνολογία ανοιχτής ή κλειστής κυψέλης μελετήθηκε από τον Timaran και

συν.⁶⁵ σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 40 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με διαμηριαία CAS όπου χρησιμοποιήθηκε το ίδιο φίλτρο περιφερικής εγκεφαλικής προστασίας. Η ανίχνευση μικροεμβολικών σημάτων (Microembolic Signals – MES) και νέων ισχαιμικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων επετεύχθη με διακρανιακό Doppler (TCD) και ακολουθίες μαγνητικής DW-MRI αντίστοιχα. Αν και η ομάδα ασθενών τους ήταν μικρή οι συγγραφείς βρήκαν ότι η χρήση ενδοαρθρικών ανοικτής έναντι κλειστής κυψέλης δεν είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στο εμβολικό φορτίο της επέμβασης τόσο από την άποψη των μικροεμβόλων TCD (συνολική διάμεση τιμή MES 264 /interquartile range [IQR] 222-343 και 339 /IQR 163-408 αντίστοιχα, $p>0.56$), όσο και από αυτή του ποσοστού ασθενών με νέα οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά στις DW-MRI ακολουθίες (53% και 47% αντίστοιχα, $p=1.0$).

Στην ίδια ομάδα ασθενών ο Tulip και συν.⁶⁶ συνέκριναν την εγκεφαλική προσβολή ανάμεσα σε 23 ασυμπτωματικούς (58%) και 17 ασυμπτωματικούς (42%) ασθενείς με καρωτιδική στένωση. Ο διάμεσος αριθμός MES που ανιχνεύθηκαν με TCD ήταν 285 (IQR, 182-376) για τους ασυμπτωματικούς και 313 (IQR, 170-426) για τις συμπτωματικές στενώσεις ($P=0.6$). Οι ακολουθίες DW-MRI που συνόδευσαν τη μελέτη έδειξαν ότι νέες οξείες εγκεφαλικές ισχαιμικές βλάβες εγκαταστάθηκαν στο 50% των ασυμπτωματικών και στο 50% των συμπτωματικών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε CAS ($p=0.9$). Επιπρόσθετα, και ο συνολικός ομόπλευρος διάμεσος αριθμός ισχαιμικών βλαβών στις ακολουθίες DW-MRI δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ συμπτωματικών (0.5, IQR 0-2) και ασυμπτωματικών (1, IQR 0-2.5) καρωτιδικών στενώσεων ($p >0.5$).

Μία μόνο μελέτη του Stojanov και συν.⁶⁷ χρησιμοποίησε την υπερηχογραφική κατάταξη των αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών κατά Gray-Weale σε συνδυασμό με τη CTA εκτίμηση του αθηρώματος για τη διερεύνηση 47 ασθενών υψηλού κινδύνου για ανοικτή ενδαρτηρεκτομή που υποβλήθηκαν σε διαμηριαία CAS υπο περιφερική εγκεφαλική προστασία. Οι συγγραφείς ανίχνευσαν τις νέες ισχαιμικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις με τη χρήση προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών ακολουθιών DW-MRI. Αν και το μέγεθος της ομάδας των ασθενών που μελέτησαν ήταν μικρό οι ερευνητές ανίχνευσαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό νέων «σιωπηρών» εγκεφαλικών αλλοιώσεων στο σύστοιχο με την επέμβαση εγκεφαλικό ημισφαίριο για τους ασθενείς με ινολιπώδεις (τύποι I & II κατά Gray-Weale) σε σχέση με αυτούς με ινοαβεστοποιημένες (τύποι III & IV κατά Gray-Weale) αθηρωματικές πλάκες του καρωτιδικού διχασμού (22% και 0% αντίστοιχα). Η συνολική επίπτωση των νέων αλλοιώσεων από τη μελέτη των MRI στις περιοχές άρδευσης των καρωτίδων που υποβλήθηκαν σε παρέμβαση ήταν 8.57%, το μέσο μέγεθός τους ήταν 9mm (66% ήταν 5-10mm) και η πλειοψηφία (66%) τους εντοπιζόταν σε υποφλοιώδεις περιοχές. Η αναφερόμενη συχνότητα εγκεφαλικού στις 30 ημέρες ήταν 0.2% ενώ η αντίστοιχη συνδυαστική έκβαση εγκεφαλικού/θανάτου έφτασε το 0.4% λόγω ασθενούς που υπέκυψε σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα ανωτέρω ευρήματα φανερώνουν ότι η υποηχογένεια της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας συσχετίστηκε με συχνότερη εμφάνιση νέων σιωπηρών ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών.

Άλλα χαρακτηριστικά που συσχετίστηκαν με το ρίσκο ανάπτυξης νέων εγκεφαλικών ισχαιμικών αλλοιώσεων στο DW-MRI έλεγχο μετά τη καρωτιδική αγγειοπλαστική ήταν το μήκος της αγγειακής βλάβης όταν ξεπερνούσε τα

15mm, πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) μεγαλύτερο από 1.3mm και η ηλικία μεγαλύτερη από 68 έτη. Με αυτά τα ευρήματα συμφωνεί και η ερευνητική προσπάθεια του Russjan και συν.⁶⁸ που μελέτησαν αναδρομικά μια προοπτικά συντηρούμενη βάση δεδομένων 127 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μη-προστατευμένη CAS και ελέγχθηκαν με DW-MRI εγκεφαλικές ακολουθίες τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η παρουσία και των τριών προαναφερθέντων παραγόντων μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια την εμφάνιση νέων ισχαιμικών βλαβών του εγκεφάλου μετά από καρωτιδική αγγειοπλαστική σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνιζαν δύο ή λιγότερους παράγοντες κινδύνου (OR 7.250, 95% CI 1.612–34.513, $p=0.005$).

Ο Almekhlafi και συν.⁶⁹ μελέτησαν 30 ασθενείς και βρήκαν ότι η περισσότερη εμβολογόνος φάση της επέμβασης από πλευράς αριθμού μικροεμβολικών σημάτων στο διακρανιακά Doppler ήταν αυτή της έκπτυξης τόσο της συσκευής εγκεφαλικής προστασίας όσο και του ενδονάρθηκα. Παρόλο που οι συγγραφείς ανίχνευσαν επίσης υψηλό ποσοστό νέων εγκεφαλικών βλαβών στις DWI ακολουθίες (80%) αυτό δε μεταφράστηκε σε αντίστοιχη κλινική συμπτωματολογία (6.7%). Σημαντικά λιγότερα ήταν τα μικροεμβολικά σήματα όταν χρησιμοποιήθηκε κεντρική συσκευή εγκεφαλικής προστασίας τύπου αναστροφής της ροής σε σχέση με τη περιφερική προστασία – αλλά όχι και σε σύγκριση με την CAS χωρίς εγκεφαλική προστασία - σε μια ερευνητική προσπάθεια του Goode και συν.⁷⁰ Όμως, ούτε η άμεση μετεπεμβατική περίοδος φαίνεται να είναι άμοιρη εμβολικών φαινομένων όπως έδειξε ο Piorkowski και συν.⁷¹ σε μια προοπτική μελέτη 134 ασθενών. Οι συγγραφείς μέτρησαν τα σήματα MES στο διακρανιακό υπέρηχο κατά την 1^η ώρα μετά την CAS και

απέδειξαν ότι ήταν σημαντικά περισσότερα στους ασθενείς που ήταν συμπτωματικοί ($p<0.05$), έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία με ασπιρίνη ($p<0.05$) και είχαν αυξημένη χοληστερόλη ($p<0.005$). Επιπλέον, η παρουσία νέων DWI βλαβών συσχετίστηκε σημαντικά τόσο με τις αυξημένες τελοσυστολικές ταχύτητες Doppler στην ICA που αντιστοιχούσαν σε στένωση $>70\%$ ⁷² όσο και με την αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού υπερήχων (CEUS) της αθηρωματικής πλάκας.⁷³

Τέλος, οι ερευνητικές ομάδες των Sakamoto και συν.⁷⁴ και Harada και συν.⁷⁵ χρησιμοποίησαν ταυτόχρονα περιφερική και κεντρική συσκευή προστασίας του τύπου της αναστροφής της ροής. Εκτός από την ανίχνευση περισσότερων μακροσκοπικά θετικών φίλτρων, οι συγγραφείς βρήκαν ότι τα ποσοστά νέων DWI βλαβών που συνόδευαν τους ασθενείς τους ήταν 9.6% και 17.3% αντίστοιχα. Συγκρινόμενη με τα αντίστοιχα ποσοστά των σύγχρονων με αυτούς ερευνητών (Almekhlafi και συν.⁶⁹ = 80%, Gunduz και συν.⁷² = 63.4%, Varetto και συν.⁷³ = 54%) η σπανιότερη εμφάνιση νέων DWI βλαβών πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη ποσότητα εμβολικού υλικού που παγιδεύτηκε με τη σύγχρονη χρήση 2 συσκευών εγκεφαλικής προστασίας. Η μοναδική μελέτη μονής περιφερικής προστασίας με φίλτρο που παρουσίασε ισάξια μικρό ποσοστό ανίχνευσης νέων εγκεφαλικών DWI ισχαιμικών αλλοιώσεων ήταν αυτή του Ogata και συν.⁷⁶ σε 176 ασθενείς όπου κατά το πρωτόκολλό της δεν εφαρμόστηκε η μεταδιαστολή του ενδονάρθηκα. Αυτό το εύρημα είναι ενδεικτικό της πιθανά σημαντικής συμβολής της μεταδιαστολής στο φαινόμενο του μικροεμβολισμού του εγκεφάλου κατά την CAS.

γ. *Επίπτωση στη Γνωσιακή Λειτουργία*

Όπως έχει ήδη επισημανθεί η σημασία αυτών των κλινικά «σιωπηρών» αλλοιώσεων παραμένει ενεργό πεδίο διχογνωμίας καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυτές υποστρέφουν μέσα σε χρονικό διάστημα μηνών και το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξαρτάται από την εντόπιση και το μέγεθός τους⁶³. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη περιστατικών CAS που διενεργήθηκαν χωρίς περιφερική εγκεφαλική προστασία έδειξε ότι ο αριθμός αυτών των εστιών σχετίζεται επίσης και με προεπεμβατική χαμηλή εγκεφαλική αιματική ροή όπως αυτή μετρήθηκε με DW-MRI ακολουθίες⁶⁴. Λόγω της έλλειψης κλινικών χαρακτηριστικών του φαινομένου των ισχαιμικών αυτών βλαβών, η διαδικασία της γνωσιακής αξιολόγησης (Cognitive Assessment Test) αναφέρεται εκτενώς στη βιβλιογραφία σαν εργαλείο διερεύνησης της επίπτωσής τους στην εγκεφαλική λειτουργία τόσο μετά από CEA όσο και μετά από CAS⁷⁷⁻⁷⁹. Δυστυχώς, λόγω κυρίως της αυξημένης ποικιλότητας στη μεθοδολογία της γνωσιακής αξιολόγησης (διαφορετικά test) τα αποτελέσματα ήταν ανάμεικτα μεταξύ στασιμότητας, βελτίωσης και επιδείνωσης χωρίς να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι Raabe και συν.⁸⁰ περιέλαβαν σε μια προοπτικά τηρούμενη σειρά περιστατικών 62 κυρίως ασυμπτωματικούς (69.3%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαμηριαία CAS υπο περιφερική εγκεφαλική προστασία και μελέτησαν τη γνωσιακή τους κατάσταση χρησιμοποιώντας μια συστοιχία 5 διαφορετικών test (συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων/αναθεωρήσεων τους) σε συνδυασμό με ακολουθίες DW-MRI. Οι επανεξετάσεις των ασθενών διενεργήθηκαν σε διαστήματα/χρονικές στιγμές 3, 6 και 12 μηνών μετά την

επέμβαση. Μετά από διόρθωση για συνυπάρχουσες μεταβλητές, τα αποτελέσματα της δημιουργίας του στατιστικού μοντέλου ανέδειξαν σημαντική επίδραση της χρονικής στιγμής σε 2 από τα 5 διαφορετικά test. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα του Dementia Rating Scale (DRS-2) και του North American Adult Reading Test IQ (NAART IQ) έδειξαν βελτίωση ή καμία μεταβολή σε σχέση με τα προ-επεμβατικά αποτελέσματα σε όλες τις χρονικές στιγμές (DRS-2 διαμόρφωση εννοιών, $p < 0.001$, DRS-2 μνήμη, $p = 0.029$, DRS-2 συνολική απόδοση, DRS-2 συνολική απόδοση σταθμισμένη για την ηλικία και την εκπαίδευση, $p < 0.001$, και NAART IQ, $p = 0.003$). Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική σχέση μεταξύ νέων DW-MRI ισχαιμικών βλαβών ή της προεπεμβατικής συμπτωματικής κατάστασης και των αποτελεσμάτων των γνωσιακών test με την πάροδο του χρόνου.

Όταν οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση την ηλικία και ηλικιακό όριο τα 80 έτη διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν μικρότερη βελτίωση στα αποτελέσματα των γνωσιακών test μετά την εμφύτευση του καρωτιδικού ενδονάρθηκα. Πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση πως με τους ασθενείς χωρισμένους σε 3 ομάδες με κριτήριο τα προεπεμβατικά αποτελέσματα στο DRS-2, στην ετήσια επανεξέταση στατιστικά σημαντική βελτίωση του γνωσιακού αποτελέσματος εμφάνισαν μόνο οι ασθενείς που ανήκαν στη μεσαία ομάδα. Αυτό υπονοεί ότι εκείνοι οι ασθενείς με ήπια αγγειακή άνοια – της μεσαίας ομάδας με βάση τα προεπεμβατικά αποτελέσματα – έδειξαν τη μεγαλύτερη τάση να ωφελούνται περισσότερο από την αποκατάσταση της αγγειακής κυκλοφορίας του εγκεφάλου.

δ. Διεπεμβατικές συνέπειες

Η απελευθέρωση συγκριμάτων κατά την CAS υπο περιφερική εγκεφαλική προστασία μπορεί επίσης να έχει και διεγχειρητικές συνέπειες. Ο Kwon και συν.⁸¹ ανέφεραν ένα ποσοστό 9.8% απόφραξης του φίλτρου από ένα δίκτυο ινικής που επιβεβαιώθηκε από την ιστολογική εξέταση και είχε προκαλέσει διεπεμβατικά φαινόμενα αργής ή μηδενικής ροής. Αυτές οι διαταραχές της αιματικής ροής συνέβησαν αμέσως μετά την έκπτυξη του ενδονάρθηκα στη πλειοψηφία των περιπτώσεων (66.6%) και οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι υφέθησαν πλήρως με τη γρήγορη αφαίρεση του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας χωρίς να υπολείπουν νευρολογική σημειολογία. Αν και το εύρημα δεν έφτασε τη στατιστική σημασία, το 83% των βλαβών που συνοδεύονταν από διεπεμβατικά φαινόμενα αργής ή μηδενικής ροής αφορούσαν υψηλού βαθμού στενώσεις (>90%). Οι νέες ισχαιμικές βλάβες σε ακολουθίες DW MRI, η ποσότητα του εμβολικού υλικού και η κλινική έκβαση δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς απόφραξη του φίλτρου. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η προδιαστολή των αλλοιώσεων έγινε με σχετικά ευμεγέθεις αεροθαλάμους (4-6mm) ενώ η πλειοψηφία των ενδοναρθήκων δεν ήταν σχεδιασμένα για χρήση στον καρωτιδικό διχασμό (51 ασθενείς έλαβαν το S.M.A.R.T. Control stent [Cordis, Miami Lakes, Florida] και σε 10 ασθενείς εμφυτεύθηκε το Zilver stent [Cook, Bloomington, Indiana]).

Σε μια πρωτότυπη μελέτη ο Hamada και συν.⁵¹ διερεύνησαν την επίδραση της προπαρασκευής του φίλτρου της EPD με ουροκινάση (εμβάπτιση του φίλτρου της εγκεφαλικής προστασίας διάλυμα ουροκινάσης 60000 IU/5 mL για τουλάχιστον 10 min) σε σύγκριση με ηπαρίνη. Μετά από in vitro

επιβεβαίωση της ακινητοποίησης της ουροκινάσης στη μεμβράνη του φίλτρου, οι συγγραφείς συνέκριναν τη κλινική έκβαση, την εμφάνιση αργής ή μηδενικής ροής και τα αποτελέσματα ηλεκτρονικής μικροσκόπησης (Scanning Electron Microscopy – SEM) των φίλτρων μεταξύ 6 EPD που είχαν υποβληθεί σε προπαρασκευή με ηπαρίνη και 9 EPD που είχαν υποστεί προπαρασκευή με ουροκινάση σε αντίστοιχες επεμβάσεις CAS. Μετά από ανάλυση με ηλεκτρονική μικροσκόπηση διαπιστώθηκε η ύπαρξη δικτύου ινικής σε 1 μόνο φίλτρο που είχε υποβληθεί σε προπαρασκευή με διάλυμα ουροκινάσης, χωρίς μάλιστα να προκαλεί απόφραξη των πόρων του φίλτρου. Στα φίλτρα που είχαν προετοιμαστεί με ηπαρίνη ήταν πάντα παρόν το δίκτυο ινικής με συνοδό απόφραξη των πόρων του φίλτρου σε πολλές περιπτώσεις αλλά και σημαντικά περισσότερες συσσωματώσεις αιμοπεταλίων. Αγγειογραφικό φαινόμενο αργής ροής παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή στην ομάδα της ουροκινάσης όπου η μικροσκόπηση έδειξε ότι οι πόροι του φίλτρου ήταν αποφραγμένοι από σημαντική ποσότητα συγκριμάτων. Η κλινική έκβαση των ασθενών δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων.

Η παρεμπόδιση της αιματικής ροής από την έκπτυξη του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας αποτέλεσε το αντικείμενο μελέτης του Sorimachi και συν.⁸² σε μια προοπτική εργασία που κατέγραφε ταχύτητες Doppler στη περιοχή της ICA εγγύτερα του φίλτρου EPD. Οι συγγραφείς επέβλεψαν 13 επεμβάσεις CAS και βρήκαν ότι η έκπτυξη του φίλτρου προκαλούσε σημαντική μείωση της ταχύτητας του αίματος στην κεντρική ICA ($p < 0.05$) ενώ η απόσυρση του φίλτρου είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση αυτής της ταχύτητας ($p < 0.05$). Επιπλέον, χρησιμοποίησαν διαδοχικές αναρροφήσεις αίματος από το θηκάρι της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CCA) πριν την αφαίρεση του φίλτρου

και διαπίστωσαν ότι οι ταχύτητες αυξάνονταν σημαντικά κατά την αναρρόφηση ($p < 0.05$). Μετά από ανάλυση, η αναρρόφηση συγκριμάτων ήταν σημαντική σε όλες τις παρεμβάσεις και οι συγγραφείς πρότειναν τη τεχνική αυτή τροποποίηση σαν μέθοδο μείωσης του εμβολισμού του εγκεφάλου κατά τη φάση απόσυρσης του φίλτρου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συζήτηση - Κριτική Ανάλυση Ευρημάτων Κλινικής Μελέτης

Η παρουσία εμβολικού υλικού κατά τη μακροσκοπική οπτική εξέταση τη στιγμή της απόσυρσης σημειώθηκε σε 8 φίλτρα EPD (15%) της μελέτης μας ενώ κατά την οπτική μικροσκόπηση μετά από κυτταρολογική προετοιμασία κατά Thin-Prep® αποκαλύφθηκε ότι η παρουσία εμβολικού υλικού ανερχόταν στο 58.8%. Η κυτταρολογική εξέταση έδειξε ότι όλα τα φίλτρα που ήταν θετικά για τη παρουσία εμβολικών συγκριμάτων περιείχαν τμήματα αθηρωματικής πλάκας κυρίως αφρώδους, μικροφυσαλλιδώδους και αραιοχρωματικής μορφολογίας αλλά μόνο στο 9 (30%) των δειγμάτων ανιχνεύθηκαν κυτταρικά στοιχεία. Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και υποηχογένειας της αθηρωματικής πλάκας βρέθηκαν να αυξάνουν στατιστικά σημαντική πιθανότητα εμφάνισης εμβολικού υλικού στο φίλτρο. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε αλλαγή κατηγορίας της αθηρωματικής πλάκας κατά Gray-Weale από IV σε I – δηλαδή από πιο υπερηχογενή σε υποηχογενή – εμφανιζόταν 2.26 φορές περισσότερες πιθανότητες απομόνωσης εμβολικού υλικού στο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας. Παρόλα αυτά επισημαίνεται ότι η θετική συσχέτιση της παρουσίας της αρτηριακής υπέρτασης στη στατιστική ανάλυση συνοδεύεται από πολύ μεγάλο εύρος εμπιστοσύνης και ως εκ τούτου η ερμηνεία του είναι

χαμηλής κλινικής αξίας. Μεταξύ συμπτωματικών ασθενών δε, επισημάνθηκε ότι όσο μικρότερο χρονικό διάστημα είχε παρέλθει από το σύμπτωμα μέχρι τη παρέμβαση τόσο σημαντικά περισσότερη ήταν η ποσότητα του υλικού που εντοπίζονταν στο φίλτρο.

Οι επιπτώσεις της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας στο κλινικό αποτέλεσμα της CAS είναι αμφιλεγόμενες. Η μελέτη ICAROS ανέλυσε το ρόλο του GSM της πλάκας στον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά την CAS. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η υποηχογένεια της καρωτιδικής πλάκας ($GSM < 25$) αυξάνει τον κίνδυνο για διεγχειρητικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη καρωτιδική αγγειοπλαστική με ενδονάρθηκα²⁸. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη του Reiter και συν.⁸³ ανέφερε ότι η υποηχογένεια της πλάκας δεν αναγνώρισε επιτυχώς τους ασθενείς που διέτρεχαν περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν περι-εγχειρητική νευρολογική σημειολογία. Στη δεύτερη αυτή μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τόσο αντικειμενικά (GSM) όσο και υποκειμενικά (ταξινόμηση Beletsky και Gray-Weale) για τη κατηγοριοποίηση της πλάκας. Η αντίφαση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη συμμετοχή πολλών διαφορετικών κέντρων στη μελέτη ICAROS καθώς και στο μικρό αριθμό των νευρολογικών συμβάντων στους ασθενείς της (23/418)⁸³. Στη δική μας μελέτη επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε τη κλίμακα Gray-Weale για την υπερηχογραφική κατηγοριοποίηση της καρωτιδικής πλάκας. Αν και αυτή η μέθοδος δεν είναι τόσο ποσοτική όσο η μέτρηση του GSM, παραμένει μια μέθοδος κατηγοριοποίησης χαμηλού κόστους, πρακτική και δεν απαιτεί εξειδικευμένο λογισμικό. Μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα στην καθημερινή κλινική πράξη με ένα αποδεκτό βαθμό αναπαραγωγιμότητας όταν διενεργείται σε ένα πιστοποιημένο εργαστήριο αγγειακής απεικόνισης.⁸⁴.

Οι ερευνητικές εργασίες που διερευνούν τη συσχέτιση των χαρακτηριστικών της πλάκας και της έκβασης μετά την CAS χρησιμοποιούν κυρίως κλινικά δεδομένα στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση. Ο διεγχειρητικός εμβολισμός όμως μπορεί να είναι υποκλινικός προκαλώντας σιωπηρές ισχαιμικές αλλοιώσεις (silent ischemic lesions - SIL) που είναι εμφανείς στις ακολουθίες εγκεφαλικής απεικόνισης DW-MRI. Είναι ενδιαφέρον ότι 2 μονοκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες και μία μελέτη της μελέτης ICSS αναφέρουν λιγότερες νέες εγκεφαλικές SIL μετά τη από CAS χωρίς εγκεφαλική προστασία σε σχέση με τη CAS στην οποία είχε χρησιμοποιηθεί η εγκεφαλική προστασία^{21,27,85}. Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στους επιπρόσθετους χειρισμούς που απαιτούνται για την έκπτυξη της συσκευής του φίλτρου. Παράλληλα, ο εγκεφαλικός εμβολισμός δεν φαίνεται να είναι αθώος και είναι πιθανό να έχει επίδραση στις γνωσιακές λειτουργίες όπως έδειξε πρόσφατα ο Huang και συν.⁸⁶ μελετώντας τις νέες SIL ασθενών σε DW-MRI μετά από CAS. Τέλος, η εμφάνιση των νέων SIL στις ακολουθίες της μετεπεμβατικής μαγνητικής εξαρτάται από τη μορφολογία της πλάκας και τα αθηρώματα με ινολιπώδεις αλλοιώσεις βρέθηκαν σχετίζονται σημαντικά με υψηλότερο αριθμό νέων ισχαιμικών αλλοιώσεων⁸⁷.

Το φαινόμενο του εγκεφαλικού εμβολισμού δε λαμβάνει χώρα μόνο κατά τη χρήση του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας (τοιχωματική εναπόθεση⁸⁸, μέγεθος πόρων μεμβράνης φίλτρου), αλλά σημαντικός αριθμός μικροεμβολισμών σημειώνεται τόσο πριν τη τοποθέτηση της EPD όσο και μετά την επέμβαση ανάλογα με τη τοποθέτηση ενδονάρθηκα ανοικτής/κλειστής κυψέλης. Ταυτόχρονα, εμβολισμός έχει δειχθεί ότι συμβαίνει κατά τη διεκβολή των ενδαγγειακών υλικών από το αορτικό τόξο^{89,90} αλλά και κατά τους

χειρισμούς/έκπτυξη του φίλτρου σύμφωνα όπως έδειξε η ανάλυση των μικροεμβολικών σημάτων της διακρανιακής υπερηχογραφίας κατά την CAS²⁷. Συνεπώς, το εμβολικό υλικό που παγιδεύεται στο φίλτρο της EPD δεν αποτελεί αναγκαστικά την ολοκληρωτική αναπαράσταση του φαινομένου του εγκεφαλικού εμβολισμού που συμβαίνει στο εγέφαλο μετά την επέμβαση. Η μορφολογία της πλάκας δε, είναι ένας μόνο από καθοριστικούς παράγοντες του εμβολικού δυναμικού της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Τα ευρήματά μας συνηγορούν στη συστηματική χρήση της κατηγοριοποίησης της πλάκας κατά Gray-Weale όταν υπολογίζουμε τη πιθανότητα εμβολισμού κατά την παρέμβαση.

Η ποσότητα εμβολικού υλικού που συλλαμβάνεται στις συσκευές προστασίας αποτελεί ένα αντικειμενικό μέτρο του διεπεμβατικού φαινομένου του εμβολισμού. Αν και πρόκειται για δευτερεύον ζήτημα, η μακροσκοπική εξέταση των αποσυρθέντων φίλτρων δεν είναι αρκετή για την ανίχνευση συγκριμάτων. Η διαφορά στον αριθμό θετικών φίλτρων μεταξύ της μακροσκοπικής και της μικροσκοπικής εξέτασης θα μπορούσε να οφείλεται στην ύπαρξη μεγάλου αριθμού μικρών σωματιδίων/ τεμαχίων που είναι αόρατα στο γυμνό οφθαλμό και παγιδεύονται από τη μεμβράνη του φίλτρου. Η σταθμισμένη τεχνική κυτταρολογίας υγρής φάσης LBC που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε αυτή τη μελέτη για την ανάλυση των φίλτρων των EPD, είχε εμφανιστεί το 1996 και τα περισσότερα εργαστήρια τη χρησιμοποιούν για τη διενέργεια των τεστ Παπανικολάου⁴². Η χρήση της σε συνδυασμό με το αυτοματοποιημένο σύστημα προετοιμασίας μικροσκόπησης Thin-Prep επέτρεψε την ποσοτικοποίηση των συγκριμάτων με τρόπο αναπαραγώγιμο και ανεξάρτητο από το χρήστη^{46,47}.

Είναι ξεκάθαρο ότι απαιτείται περαιτέρω κατανόηση του φαινομένου του εμβολισμού κατά την CAS ώστε να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα για τις πηγές προέλευσης των εμβόλων. Όπως προκύπτει από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η ανάλυση του εμβολικού υλικού που παγιδεύεται στις EPD τύπου φίλτρου ^{29,50,51,74,75,81,82,89,91-96} **(Πίνακας 6)** (σελ. 70-71), περιφερικού αποκλεισμού⁹⁷ ή αναστροφής της ροής ^{98,99} έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας πολλών συγγραφέων οι οποίοι στρατολόγησαν διαφορετικές μεθόδους. Αυτές ήταν η μακροσκοπική εξέταση⁹⁹, η ηλεκτρονική μικροσκόπηση μόνη⁹⁶ της ή σε συνδυασμό με φασματομετρία ενεργειακής διασποράς (energy dispersive spectroscopy - EDS) ⁹³ αλλά και η άμεση μικροσκόπηση ορατού φωτός της μεμβράνης του φίλτρου ή του διηθήματός του^{89,91,95,97}. Μόνο μία μελέτη του Cristobo και συν. ⁵⁰ χρησιμοποίησε ηλεκτροφόρηση του διηθήματος και προσδιόρισε ότι η έκφραση πρωτεϊνών επηρεάζεται από τη συστηματική φλεγμονή.

Όσον αφορά στα φίλτρα των συσκευών EPD, σημειώνεται μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών στο επίπεδο της μεθόδου ανάλυσης της μεμβράνης του φίλτρου και ανάλυσης του εμβολικού υλικού καθιστώντας τη σύγκριση δυσχερή. Η μικροσκόπηση ορατού φωτός ήταν εξίσου δημοφιλής (χρησιμοποιήθηκε στις 7 από τις 14 μελέτες) όσο και η μακροσκοπική εκτίμηση της παρουσίας υλικού στη μεμβράνη. Ακόμα και μεταξύ των μελετών μικροσκόπησης, η διαφορές του τρόπου δημιουργίας του παρασκευάσματος και του χειρισμού της μεμβράνης κάνουν τα αποτελέσματα μη συγκρίσιμα.

Η μακροσκοπική ανίχνευση συγκριμάτων στο φίλτρο στη μελέτη μας ήταν χαμηλότερη σε σχέση με όλες τις προαναφερθείσες δημοσιεύσεις που μελέτησαν τις συσκευές της εγκεφαλικής προστασίας μετά από CAS. Η

ανίχνευση υλικού ήταν επίσης χαμηλότερη από τις άλλες μελέτες και με τη μέθοδο της μικροσκόπησης ορατού φωτός εκτός από την εργασία του Maleux et al.⁸⁹. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στην αδυναμία στάθμισης / ομοιογενοποίησης της διαδικασίας λήψης και μεθόδου ανάλυσης της συσκευής EPD, στην υποκειμενική φύση της μακροσκοπικής εξέτασης, στη χρήση πολλών διαφορετικών ειδών συσκευής EPD αλλά και στο γεγονός ότι όλες οι άλλες μελέτες χρησιμοποιούσαν συστηματική προδιαστολή της βλάβης με αεροθάλαμο πριν την έκπτυξη του ενδονάρθηκα. Επιπρόσθετα, η ποσότητα του υλικού που απομονώθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε συσκευή EPD του τύπου της αναστροφής της ροής ήταν περισσότερη σε σχέση με τις υπόλοιπες, πιθανώς λόγω της μικρότερης διαφυγής συγκριμάτων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία

⁹⁹.

Η απομόνωση περισσότερου εμβολικού υλικού από φίλτρα πιο πρόσφατα συμπτωματικών ασθενών αποτελεί άλλη μια ένδειξη ότι αυτές οι πλάκες είναι πιο ασταθείς. Η μελέτη Oxford Plaque study¹⁰⁰, μια μεγάλη ιστολογική μελέτη συμπτωματικών καρωτιδικών πλακών που συγκεντρώθηκαν μετά από CEA δημοσίευσε επίσης στοιχεία ότι οι πιο πρόσφατα συμπτωματικές πλάκες είναι πιο ασταθείς. Πιο συγκεκριμένα, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι υπήρχαν ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ χαρακτηριστικών αστάθειας και του χρόνου που είχε περάσει από το εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαφαίνεται λοιπόν από τα ανωτέρω ότι σε πρόσφατα συμπτωματικούς ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρώιμης παρέμβασης σε συνδυασμό με την επιλογή παρέμβασης χαμηλού εμβολικού κινδύνου προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες διεπεμβατικού ισχαιμικού επεισοδίου.

Αναφορικά με το μέγεθος των συγκριμάτων, η εμφάνιση και ανάδευση στο αιμολυτικό ρυθμιστικό διάλυμα εξασφαλίζει τον υψηλότερο βαθμό αποκόλλησης των αθηρωματικών και κυτταρικών συγκριμάτων από τη μεμβράνη του φίλτρου καθώς και τον επαρκή διαχωρισμό τους. Επιπρόσθετα, το λεπτό αυτό στρώμα προσφέρει ένα καθαρό οπτικό υπόβαθρο και μια πραγματική μονοστρωματική προετοιμασία των κυττάρων που απλώνεται στο ίδιο επίπεδο διευκολύνοντας την αναγνώρισή τους. Ακριβώς λόγω της επιπέδωσης και του κατακερματισμού που προκαλεί αυτή η τεχνική στη μελέτη μας, δεν θεωρήθηκε ότι θα ήταν ακριβής η μέτρηση του μεγέθους των τεμαχιδίων του εμβολικού υλικού⁴⁵.

Μία ανάλογη μελέτη του Sprouse και συν.⁹² ανέφερε μακροσκοπικά ορατό εμβολικό υλικό στο 60% των φίλτρων. Εδώ οι συγγραφείς βρήκαν ότι η μακροσκοπική παρουσία συγκριμάτων συσχετιζόταν σημαντικά με τη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και χρήση ενδονάρθηκα διαμέτρου μεγαλύτερης από 8mm. Αυτή η διαφορά στην ανίχνευση εμβολικού υλικού με την επισκόπηση του φίλτρου μπορεί να αποδοθεί στην υποκειμενική φύση της οπτικής παρατήρησης καθώς και στη χρήση πολλών διαφορετικών τύπων φίλτρων και ενδοναρθήκων πρώτης γενιάς από τους ερευνητές.

Το 2006 ο Maleux και συν.⁸⁹ προσπάθησαν να εκτιμήσουν τις συσκευές εγκεφαλικής προστασίας με μικροσκόπηση ορατού φωτός και παράλληλη απεικόνιση του εγκεφάλου με DW-MRI καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο «σιωπηρός» μικροεμβολισμός δε μπορούσε να αποφευχθεί με τη χρήση EPD τύπου φίλτρου. Ανίχνευσαν εμβολικό υλικό στο 39.6% των περιστατικών και δεν κατάφεραν να εντοπίσουν σημαντική συσχέτιση με τα αποτελέσματα των ακολουθιών DW-MRI. Their findings pointed out the significance of aortic arch

crossing microembolization during the unprotected stages of CAS verified later by Faggioli et al. Τα ευρήματά τους υπογράμμισαν τη σημασία του μικροεμβολισμού που λαμβάνει χώρα στο μη προστατευμένο στάδιο της διεκβολής του αορτικού τόξου, του καθετηριασμού των κλάδων του και της προώθησης της συσκευής EPD όπως επιβεβαιώθηκε από τον Faggioli και συν.⁹⁰ αργότερα. Στη προστατευμένη φάση της CAS υπεύθυνα για μικροεμβολικά φαινόμενα μπορεί να είναι η εναπόθεση του φίλτρου στο αγγειακό τοίχωμα⁸⁸, οι χειρισμοί/ μετακινήσεις της εκπτυγμένης συσκευής και το μέγεθος των πόρων της μεμβράνης. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης χρησιμοποίησαν διαφορετικές συσκευές EPD και ενδονάρθηκες καθώς και διαφορετικό τρόπο προετοιμασίας του παρασκευάσματος (κύβοι παραφίνης) της μικροσκόπησης ορατού φωτός και αυτοί είναι οι λόγοι στους οποίους μπορεί να αποδοθεί η διαφορά στο ποσοστό ανίχνευσης συγκριμάτων σε σχέση με τη μελέτη μας.

Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν σημαντικά με τα ευρήματα του Angelini και συν.⁹¹ όσον αφορά στο ποσοστό ανίχνευσης με τη μικροσκόπηση ορατού φωτός αλλά και με αυτά του DeRubertis και συν.⁹³ που αναφέρουν ποσοστό μακροσκοπικά θετικών φίλτρων ίσο με 19% σε αντίθεση με 77% όταν χρησιμοποίησαν μικροσκόπηση ορατού φωτός σε μια παρόμοια ομάδα ασθενών. Ο DeRubertis και συν. εφάρμοσαν μια τεχνική που απαιτούσε σπόγγισμα της εξωτερικής επιφάνειας του φίλτρου με αποστειρωμένη γάζα, έκπλυση αυτού με φυσιολογικό ορό - που κατά μια έννοια προσομοιάζει στη δική μας μεθοδολογία – και άμεση μικροσκόπηση της μεμβράνης του φίλτρου. Επιπλέον εξέτασαν το παρασκεύασμα με EDS και SEM και κατέληξαν στο πολύ ενδιαφέρον συμπέρασμα ότι στις συσκευές EPD που

ανασύρθηκαν από συμπτωματικούς ασθενείς υπήρχαν σημαντικά περισσότερα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια.

Ο Hayashi και συν.⁹⁴ το 2009 βρήκαν συγκρίματα μετά από άμεση μικροσκόπηση ορατού φωτός του φίλτρου και στους 10 ασθενείς (100%) που μελέτησαν χωρίς όμως να έχουν συμπεριλάβει κάποια τεχνική αφαίρεσης των έμμορφων στοιχείων του αίματος. Μελετώντας δε το ποσοστό κάλυψης της μεμβράνης από εμβολικό υλικό βρήκαν ότι σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση του φαινομένου της αργής ροής. Πιο πρόσφατα, ο Sorimachi et al.¹⁰¹ έδειξαν ότι η μεγαλύτερη ποσότητα συγκριμάτων κατά τα προστατευμένα στάδια της CAS μπορεί να δημιουργήσει φαινόμενα αργής ροής ή ακόμα και διακοπής της ροής και πρότειναν τη συστηματική εφαρμογή αναρρόφησης αίματος μετά την προδιαστολή, την έκπτυξη του ενδονάρθηκα και τη μεταδιαστολή ώστε να ελαττώνονται τα «αιωρούμενα συγκρίματα». Περισσότερη κάλυψη έκτασης της μεμβράνης του φίλτρου από μεγαλύτερη ποσότητα εμβολικού υλικού θα μπορούσε να είναι και η αιτία που ο Sakamoto et al.¹⁰² απέδειξαν ότι οι ευάλωτες καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες - μετά από αξιολόγηση με DW-MRI – συνοδεύονταν από σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης φαινομένου διακοπής της ροής κατά την CAS.

Η άμεση μικροσκόπηση ορατού φωτός των συσκευών EPD σε μια εργασία του Malik και συν.⁹⁵ πάνω σε 56 επεμβάσεις CAS κυρίως (73%) ασυμπτωματικών ασθενών ανέδειξε τη παρουσία εμβολικού υλικού στο 100% των φίλτρων που προέρχονταν από πρωτοπαθείς στενώσεις ενώ οι επαναστενώσεις βρέθηκε να προκαλούν σημαντική λιγότερη παρουσία συγκριμάτων. Οι συγγραφείς επίσης βρήκαν ότι οι νεότεροι ασθενείς (<70) είχαν μικρότερα τεμάχια αλλά και μικρότερη ποσότητα εμβολικού υλικού στις

συσκευές EPD τους, γεγονός που πιθανώς εξηγεί και τις μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις που σημειώνουν την αρνητική επίδραση της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών στη κλινική έκβαση και στην ασφάλεια της CAS^{103,104}. Τέλος, οι ερευνητές στοιχειοθέτησαν ότι οι πλάκες με χαμηλό GSM (<20) – και συνεπώς περισσότερο ευάλωτες λόγω αστάθειας – είχαν την τάση να δημιουργούν περισσότερα και μεγαλύτερα τεμάχια εμβολικού υλικού κατά την CAS. Σε σύγκριση με τη μελέτη μας, αυτό το αυξημένο ποσοστό ανίχνευσης υλικού του Malik και συν.⁹⁵ οφείλεται μάλλον τόσο στη μικροσκόπηση της μεμβράνης χωρίς να εκπλυθούν τα στοιχεία του αίματος όσο και στη χρήση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην ομάδα των ασθενών τους.

Η αξονική αγγειογραφία (CTA) χρησιμοποιήθηκε από τον Brightwell et al.⁹⁶ για την αξιολόγηση του βαθμού επασβέστωσης (Calcium Score – CS) της αθηρωματικής πλάκας της καρωτίδας σε μια μελέτη 20 ασθενών. Η ανάλυση του εμβολικού υλικού από τις συσκευές EPD της CAS έγινε με μικροσκόπηση ορατού φωτός και SEM. Εδώ οι συγγραφείς βρήκαν περισσότερα μακροσκοπικά θετικά (85%) EPD και έδειξαν ότι υψηλότερες τιμές CS συσχετιζόταν με περισσότερα συγκρίματα μικρότερου μεγέθους. Καθώς ο CS είναι αντικειμενικό – σε αντίθεση με τη κλίμακα Gray-Weale - μέτρο του ασβεστίου της πλάκας και δε λαμβάνει υπόψη το υποηχογενές της τμήμα, δεν είναι πρόσφορη η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Ενδιαφέρουσα ήταν και η προσέγγιση δύο ερευνητικών ομάδων που χρησιμοποίησαν περιφερική ταυτόχρονα με κεντρική εγκεφαλική προστασία κατά την CAS. Ο Harada και συν. μελέτησαν 56 ασθενείς (57.1% συμπτωματικοί) με σύστημα κεντρικού αποκλεισμού αναστροφής της ροής

(MOMA) σε συνδυασμό με περιφερικό φίλτρο (AngioGuard XP) και βρήκαν 55.7% μακροσκοπικά ορατά εμβολικό υλικό ενώ παρατήρησαν ότι αυτή η συνδυασμένη προστασία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανέχονται την αναστροφή της ροής λόγω ανεπαρκούς κύκλου Willis. Σε αντίστοιχη μελέτη 190 ασθενών (53.1% συμπτωματικοί) με διαφορετικές όμως συσκευές (FilterWire + GuardWire) και τη προσθήκη αριθμού αναρροφήσεων από το θηκάρι της κοινής καρωτίδας, ο Sakamoto και συν. εντόπισαν μακροσκοπικά ορατά συγκρίματα σε υψηλό ποσοστό που έφτασε το 92.1%. Προς χάριν σύγκρισης, τα μακροσκοπικά ορατά περιφερικά φίλτρα σε αυτές τις μελέτες ήταν 17.3% και 29.7% αντίστοιχα, ποσοστά που πλησιάζουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Τέλος για τις EPD του τύπου της αναστροφής της ροής, στη μελέτη PRIAMUS που περιλάμβανε κυρίως συμπτωματικούς ασθενείς ο Corpi και συν.⁹⁸ και ο Reimers και συν.⁹⁹ ανέφεραν μακροσκοπικά ορατά εμβολικά συγκρίματα σε ποσοστό 58.86% and 79.6% αντίστοιχα μετά από διήθηση του αναρροφηθέντος υλικού. Η ποσότητα του υλικού που απομονώνεται όταν χρησιμοποιείται συσκευή EPD του τύπου της αναστροφής της ροής αναμένεται να είναι περισσότερη σε σχέση με τις υπόλοιπες EPD πιθανώς λόγω της μικρότερης διαφυγής συγκριμάτων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία. Όταν αυτό είναι ανεκτό από την εγκεφαλική ετερόπλευρη κυκλοφορία είναι προφανές ότι η χρήση συσκευής EPD του τύπου της αναστροφής της ροής υπερτερεί της περιφερικής EPD με φίλτρο. Είναι, λοιπόν, καταφανές ότι ο εγκεφαλικός μικρόεμβολισμός κατά τη διάρκεια της CAS είναι πολυπαραγοντικός και ο δρόμος προς την μείωση του περνάει από τη ταυτόχρονη λεπτή ρύθμιση ομάδας χαρακτηριστικών πριν, κατά και μετά την επέμβαση.

Συζήτηση – Κριτική Ανάλυση Ευρημάτων Συστηματικής Ανασκόπησης

Το εμβολικό δυναμικό της καρωτιδικής πλάκας είναι πολυπαραγοντικό και οι επιπτώσεις του στην CAS σαν επέμβαση και στον εγκέφαλο σαν όργανο στόχος δε θα πρέπει να υποεκτιμάται. Σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στην κλινική έκβαση όταν ελήφθη υπόψη το εμβολικό υλικό που καταλήγει στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Το συγκεντρωτικό ποσοστό ΑΕΕ/θανάτου στις 30 ημέρες (4.0%) ήταν κοντά αλλά δεν έφτασε αυτό που προτείνεται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες^{8,22,23} και οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει περιθώριο βελτίωσης. Σε κάθε περίπτωση, οι συνέπειες αυτών των «σιωπηρών» αλλοιώσεων παραμένει να διαλευκανθούν ενώ η γνωσιακή λειτουργία μετά την CAS είναι πεδίο ενεργού έρευνας.

Η συμπτωματική κατάσταση των ασθενών παραμένει ένα θέμα διχογνωμίας. Η συμπτωματική πλάκα είναι μία ασταθής/ευάλωτη πλάκα και συνεπώς είναι επιρρεπής στη πρόκληση εμβολισμού όταν υποστεί χειρισμούς. Παρόλα αυτά, ο Tulip και συν.⁶⁶ δε βρήκαν διαφορά στις νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου στην DW-MRI όταν έλαβαν υπόψη τους τη πρότερη συμπτωματική κατάσταση των ασθενών. Αντίθετα, στη ερευνητική μας μελέτη²⁹ δείξαμε ότι όσο μικρότερο ήταν το χρονικό διάστημα από το σύμπτωμα τόσο μεγαλύτερη ήταν η πιθανότητα απομόνωσης εμβολικού υλικού στο φίλτρο της συσκευής EPD μετά την CAS. Όπως φαίνεται, καθώς ο χρόνος περνάει από το κλινικό συμβάν η αθηρωματική πλάκα επιστρέφει σε ένα πιο αδρανή λιγότερο εμβολογόνο κατάσταση. Επιπρόσθετα, οι συμπτωματικοί ασθενείς συνοδεύονται από σημαντικές συν-νοσηρότητες και αυτό είναι που έδειξε ο

Ielasi et al.⁵⁵ που ενώ μέτρησαν υψηλότερο ποσοστό μειζόνων ανεπιθύμητων συμβάντων (Major Adverse Events - MAE) για τους συμπτωματικούς ασθενείς χωρίς όμως να διαφέρουν τα ποσοστά εγκεφαλικών τους.

Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται να είναι παράγοντας κλειδί για την αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου. Τόσο μελέτες φυσικής εξέλιξης της νόσου^{34,105} όσο και κλινικές μελέτες^{106,107} έχουν αποδείξει ότι το εμβολικό δυναμικό εξαρτάται από τη μορφολογία του αθηρώματος. Η υπερηχογραφική απεικόνιση της καρωτιδικής πλάκας (ταξινόμηση κατά Gray-Weale³⁹, Gray Scale Median (GSM)²⁸, υποηχογενείς περιοχές της πλάκας παρακείμενες στον αυλό³³) μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τη δομή, τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και τη βίο-μηχανική στον ίδιο χρόνο. Εξάλλου, ερευνητικές εργασίες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ανάλυση του αθηρώματος με ενδαγγειακή υπερηχογραφία (Intra-Vascular UltraSound - IVUS)¹⁰⁸ ή με υπερηχογραφία με σκιαγραφικό υπερήχων (Contrast-Enhanced Ultra Sound-CEUS)¹⁰⁹ εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τη πραγματική ιστολογική εικόνα. Αυτή η έμμεση αξιολόγηση του εμβολικού δυναμικού της καρωτιδικής στένωσης είναι πολύτιμη για τον προσανατολισμό της περιεπεμβατικής στρατηγικής προς μια ελάχιστα εμβολογόνο παρέμβαση.

Η ηχογένεια της αθηρωματικής πλάκας συμβάλλει τα μέγιστα στον κατάλογο των παραγόντων που θα επρεπε να χρησιμοποιούνται όταν αποφασίζουμε για τους τύπους της κατάλληλης καρωτιδικής παρέμβασης. Τόσο η CEA όσο και η CAS δημιουργούν εμβολικά συγκρίματα στον εγκέφαλο αλλά η CEA φαίνεται να είναι λιγότερο επιβαρυντική για το εγκεφαλικό παρέγχυμα όσον αφορά στα νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις όπως απεικονίζονται στη DW-MRI²¹. Σχετικά με τη CAS υπο συσκευή εγκεφαλικής προστασίας

τύπου φίλτρου, η υποηχογένεια της πλάκας βρέθηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερο εμβολικό δυναμικό τόσο από πλευράς ποσότητας εμβολικού υλικού που συλλαμβάνεται στο φίλτρο²⁹ όσο και νέων εγκεφαλικών ισχαιμικών βλαβών στις DW-MRI ακολουθίες⁶⁷.

Όμως η πλάκα δε φαίνεται να είναι ο μοναδικός ένοχος για τη δημιουργία του εμβολικού υλικού. Ο χειρισμός ενδοαγγειακών εργαλείων στο αορτικό τόξο, η εκτέλεση καθετηριασμού των αγγείων του τόξου, η έκπτυξη του φίλτρου και οι εγχύσεις σκιαγραφικού μέσου με υψηλή ροή που λαμβάνουν χώρα κατά το μη προστατευμένο στάδιο της CAS ευθύνονται συνολικά για την απελευθέρωση μικροεμβόλων στη κυκλοφορία του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Αν και η συστηματική χρήση των συσκευών EPD υποστηρίζεται από δεδομένα συστηματικών ανασκοπήσεων, ο εμβολογόνος τους, επίσης, ρόλος περιγράφεται από μελέτες που εντόπισαν λιγότερες νέες εγκεφαλικές DW-MRI βλάβες όταν δεν χρησιμοποιούνταν EPD τύπου φίλτρου²⁷. Προς την ίδια κατεύθυνση οδηγούν και τα ευρήματα εργασιών για το αορτικό τόξο όπου ο εμβολικός φόρτος στον εγκέφαλο ήταν μειωμένος όταν η διεκβολή μέσω του αορτικού παραλειπόταν με τη διενέργεια διατραχηλικής CAS⁶². Η ελίκωση και επασβέστωση του αορτικού τόξου αυξάνονται με την ηλικία και αυτός μπορεί να είναι ο λόγος για τα αμφιλεγόμενα κλινικά αποτελέσματα της CAS σε ασθενείς άνω των 80 ετών^{56,57,110}.

Τη συνεισφορά του αορτικού τόξου στο μικροεμβολικό φαινόμενο κατά την CAS ανέδειξε ακόμα περισσότερο μία νέα πρωτοποριακή συσκευή εγκεφαλικής προστασίας κεντρικού τύπου με αναστροφή της ροής (EnRoute Transcarotid NeuroProtection System, Silk Road Medical Inc, Sunnyvale, CA, U.S.A.) (**Εικόνα 23**) (σελ. 95) που είναι σχεδιασμένη για αποκλειστική χρήση

από διατραχηλική προσπέλαση της σύστοιχης κοινής καρωτίδας αρτηρίας (TransCarotid Artery Revascularization - TCAR). Τα αποτελέσματα της μελέτης ασφαλείας (IDE Study) της συσκευής σε 52 ασθενείς (23.1% συμπτωματικοί και 23.1% ηλικίας μεγαλύτερης από 80 έτη) που δημοσιεύθηκαν από τον Mehta και συν.¹¹¹ παρουσίασαν το εντυπωσιακά χαμηλότερο ποσοστό MAE (1.9%) στις 30 ημέρες ανάμεσα σε όλες τις μελέτες CAS και αφορούσε έναν ασθενή με έλασσον ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο Plessers και συν.¹¹² προχώρησαν ένα βήμα ακόμα σε 34 ασθενείς και βρήκαν ότι τα σήματα MES στο διακρανιακό υπέρηχο με τη χρήση της συσκευής κατά την CAS ήταν σημαντικά λιγότερα από το περιφερικό φίλτρο και συγκρίσιμα με αυτά της ανοιχτής ενδαρτηρεκτομής. Τέλος, ο Schermerhorn και συν.¹¹³ ανέλυσαν δεδομένα από 3286 ζεύγη ασθενών που είχαν αντιστοιχισθεί στατιστικά (propensity score matching) μέσα από προοπτικά τηρούμενες βάσεις δεδομένων των Η.Π.Α. και του Καναδά και είχαν υποβληθεί ο ένας σε διαμηριαία και άλλος σε διατραχηλική CAS από τον Απρίλιο του 2016 ως το Μάιο του 2019. Οι συγγραφείς επιβεβαίωσαν την υπεροχή της διατραχηλικής έναντι της διαμηριαίας CAS στο ποσοστό εγκεφαλικού/θανάτου τόσο ενδονοσοκομειακά (1.6% έναντι 3.1%; απόλυτη διαφορά, -1.52% [95% CI, -2.29% to -0.75%]; Σχετικός κίνδυνος [RR], 0.51 [95% CI, 0.37 to 0.72]; $P < .001$) όσο και μετά από 1 έτος (5.1% vs 9.6%; λόγος κινδύνου, 0.52 [95% CI, 0.41 to 0.66]; $P < .001$) και έκαναν ξεκάθαρο ότι το αορτικό τόξο πρέπει κατά το δυνατό να αποφεύγεται.

Η συσκευή προστασίας EnRoute συνοδεύεται από τον αντίστοιχο ενδονάρθηκα της ίδιας κατασκευάστριας εταιρίας (EnRoute Transcarotid Stent System, Silk Road Medical Inc, Sunnyvale, CA, U.S.A.) που είναι ειδικά

σχεδιασμένος με κοντό φέροντα καθετήρα ώστε να διευκολύνεται η διατραχηλική του χρήση. Η επέμβαση TCAR συνδυάζει όλα εκείνα τα χαρακτηριστικά που απομειώνουν στο ελάχιστο τον εγκεφαλικό εμβολισμό (κεντρικού τύπου εγκεφαλική προστασία με αναστροφή της ροής, αποφυγή χειρισμών στο αορτικό τόξο) διατηρώντας σε ένα μεγάλο βαθμό την ελάχιστα επεμβατική τεχνική της αγγειοπλαστικής με ενδονάρθηκα. Με φιλοσοφία που βασίζεται στις αρχές της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, η επέμβαση TCAR προσφέρεται ως «εναλλακτική της ενδαρτηρεκτομής» από τον κατασκευαστή και αποτελεί δυνητικά παράγοντα καθολικής αλλαγής (game changer) της στρατηγικής αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου από την ενδαρτηρεκτομή στην αγγειοπλαστική με ενδονάρθηκα. Αυτό έδειξε σε μια πρόσφατη δημοσίευση ο Malas και συν.¹¹⁴ που βρήκαν ότι 638 ασθενείς της αμερικανικής βάσης δεδομένων Society of Vascular Surgery Vascular Quality Initiative που υπεβλήθησαν σε TCAR είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακού TIA/AEE (1.9% έναντι 3.3%, $p=0.04$) και TIA/AEE/Θανάτου (2.2% έναντι 3.8% $p=0.04$) σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με διαμηριαία CAS. Παρόλα αυτά, η σχετικά μειωμένη διάδοση της TCAR θα μπορούσε να αποδοθεί στο υψηλό κόστος και στην αναγκαιότητα δημιουργία μικρής τομής στο τράχηλο του ασθενούς.

Η επιλογή στρατηγικής της προστασίας είναι επίσης σημαντική στην ελαχιστοποίηση των εμβολικών φαινομένων αφού έχει αποδειχθεί ότι η EPD κεντρικού τύπου ήταν ανώτερη αυτής περιφερικού τύπου όσον αφορά στις νέες ισχαιμικές βλάβες⁶² αλλά και στον αριθμό μικροεμβολικών σημάτων στην TCD⁶⁰. Όταν διερευνήθηκαν οι περιφερικές EPD τύπου φίλτρου σχετικά με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του σχεδιασμού τους που μπορεί να επηρεάζουν

την απόδοσή τους, βρέθηκε ότι το συγκεντρικό σχήμα, η μικρότερη τοιχωματική εναπόθεση, το μικρότερο μέγεθος και αριθμός πόρων της μεμβράνης συσχετίστηκαν με σημαντικά καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα⁵⁸. Προφανώς τα ανωτέρω χαρακτηριστικά ελαχιστοποιούν τον αριθμό των διαφυγόντων εμβολικών τεμαχίων αλλά και αυτών που δημιουργούνται από την ίδια τη συσκευή εγκεφαλικής προστασίας.

Η πιθανή αρνητική επίδραση της CAS στη γνωσιακή λειτουργία έχει διερευνηθεί προκειμένου να ανιχνευθεί η μακροπρόθεσμη επιβάρυνση των κλινικά «σιωπηρών» εμβολικών φαινομένων. Η ποικιλία των μεθόδων και ο διαφορετικός σχεδιασμός των μελετών δυσκολεύουν την εξαγωγή συμπερασμάτων αλλά ο Raabe και συν.⁸⁰ χρησιμοποίησαν μια ευρεία γκάμα γνωσιακών test μαζί με αξιοπρόσεχτα μακρό διάστημα παρακολούθησης. Τα ευρήματά τους ότι η γνωσιακή λειτουργία δεν μειώθηκε και μάλιστα σε ορισμένες υποομάδες αυξήθηκε, είναι σε σύμπνοια με την αναφορά του Palombo και συν.⁶³ που έδειξαν μετά από μακροπρόθεσμη παρακολούθηση με DW-MRI ότι πολλές από τις εγκεφαλικές αυτές βλάβες υποστρέφουν και μόνο η μειοψηφία τους επηρεάζει τις φλοιώδεις περιοχές του παρεγχύματος..

Επιπλέον, ο Raabe και συν⁸⁰. αναγνώρισαν τους νεότερους ασθενείς και αυτούς που είχαν μόνο μέτρια επηρεασμένα τα προεπεμβατικά αποτελέσματα των γνωσιακών test ως δύο υποομάδες που ωφελήθηκαν περισσότερο και εμφάνισαν βελτίωση στη γνωσιακή λειτουργία. Αυτό είναι μια ένδειξη ότι οι προεγχειρητικές εγκεφαλικές εφεδρείες - ακόμα και σε κλινικά ασυμπτωματικούς ασθενείς – μπορεί να επηρεάζονται από τη καρωτιδική στένωση και αν η επαναγγείωση προσφέρεται πριν η έκπτωση γίνει σοβαρή τότε η επανάκτησή τους μπορεί να είναι σημαντική. Προς την ίδια κατεύθυνση

δείχνουν και τα αποτελέσματα του Jongen και συν.⁶⁴ που βρήκαν ότι χαμηλότερες τιμές προεπεμβατικής εγκεφαλικής αιματικής ροής συσχετίστηκαν με περισσότερες νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις στις DW-MRI ακολουθίες. Η εξήγηση που έδωσαν οι συγγραφείς ήταν ότι οι χαμηλές εφεδρείες ροής δεν ήταν σε θέση να αντισταθμίσουν επαρκώς.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από την ομάδα μας και δημοσιεύθηκε από τον Antonopoulos και συν.¹¹⁵ διερευνήθηκαν ακριβώς αυτές οι επιπτώσεις της CAS σε διαφορετικές πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας και με τη χρήση διαφορετικών test. Πιο συγκεκριμένα, σε 626 ασθενείς από 16 κλινικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής γνωσιακής λειτουργίας με το test MMSE (weighted mean differences - WMD=0.67, 95% CI=0.29-1.05, $p<0.001$; παρακολούθηση=5.6 μήνες) (**Εικόνα 24**) (σελ. 96) αλλά όχι και με το test RAVLT (standardized mean differences - SMD=0.45, 95%, CI=-0.03-0.93, $p=0.07$, παρακολούθηση=2.4 μήνες). Επιπρόσθετα, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση τόσο στη μνήμη (SMD=0.33, 95%, CI=0.11-0.55, $p<0.01$, παρακολούθηση=4.1 μήνες) (**Εικόνα 25**) (σελ. 97) όσο και στις επιδόσεις της προσοχής/ψυχοκινητικής ταχύτητας (SMD=0.21, 95%, CI=0.04-0.39, $p=0.02$; παρακολούθηση=4 μήνες) (**Εικόνα 26**) (σελ. 98). Ταυτόχρονα, η ανάλυση των δεδομένων δεν ανέδειξε επιδείνωση σε καμία από τις ελεγχθείσες γνωσιακές παραμέτρους. Η ερμηνεία των ευρημάτων απαιτεί προσοχή και μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής μετεπεμβατικά αλλά και υπο το πρίσμα των ανωτέρω αποτελεσμάτων του Raabe και συν.⁸⁰ για την ανίχνευση οφέλους μόνο στους μέτρια επηρεασμένους ασθενείς.

Τέλος, δεν είναι αμελητέες και οι επιπτώσεις των εμβολικών συγκριμάτων στην ίδια τη διαδικασία της CAS υπο περιφερική προστασία με φίλτρο αφού μπορούν να προκαλέσουν φαινόμενα αργής ή μηδενικής ροής με δυνητικά καταστροφικές συνέπειες. Η βιβλιογραφία δεν είναι πλούσια σε αυτό το πεδίο αλλά είναι βέβαιο ότι η γρήγορη αφαίρεση του φίλτρου αποτελεί την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση αφού η ροή αποκαθίσταται άμεσα. Τακτικές όπως η προπαρασκευή του φίλτρου με διάλυμα ουροκινάσης⁵¹ ή η συστηματική αναρρόφηση αίματος από τη CCA πριν την αφαίρεση του φίλτρου¹⁰¹ δείχνουν κάποια αποτελέσματα αλλά δε συνιστούν επιστημονική βάση που θα δικαιολογούσε ευρύτερη εφαρμογή. Ο αγγειοχειρουργός θα πρέπει να γνωρίζει ότι η έκπτυξη της συσκευής EPD τύπου φίλτρου στην έσω καρωτίδα προκαλεί μείωση της ροής ακόμα και όταν αυτό δεν είναι εμφανές αγγειογραφικά και να είναι πάντα έτοιμος για άμεση απόσυρση του φίλτρου αν αυτό γίνει αντιληπτό.

Στην εποχή της ελάχιστα επεμβατικής ενδαγγειακής χειρουργικής είναι ξεκάθαρο ότι η απόφαση για την καλύτερη δυνατή παρέμβαση της καρωτιδικής νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται για το συγκεκριμένο ασθενή, με βάση τη συγκεκριμένη χειρουργική ομάδα και για τη συγκεκριμένη ενδαγγειακή συσκευή που θα χρησιμοποιηθεί. Η γενική κατεύθυνση θα πρέπει να είναι αυτή της ελαχιστοποίησης του διεπεμβατικού εμβολικού φορτίου στον εγκέφαλο. Με βάση τα στοιχεία της μελέτης μας και της υποκείμενης συστηματικής ανασκόπησησής μας προτείνουμε έναν αλγόριθμο για το σχεδιασμό της καρωτιδικής παρέμβασης **(Εικόνα 27)** (σελ. 99) με τη χρήση του οποίου – προσαρμοσμένου στις τοπικές ιατρονοσηλευτικές και τεχνικές συνθήκες - θα μπορεί να γίνεται μια αδρή προσέγγιση του εμβολικού κινδύνου ώστε ο χειρουργός να αναπροσαρμόζει τη στρατηγική του.

Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών που θα μπορούσε να επηρεάσει την στατιστική ανάλυση. Επίσης, η κατηγοριοποίηση της αθηρωματικής πλάκας με τη τροποποιημένη κλίμακα Gray-Weale δεν εξαλείφει τη μεροληψία των ερευνητών. Παρόλα αυτά, όπως έχει προαναφερθεί⁸⁴, η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων μας ήταν ικανοποιητική με μία τιμή k ίση με 0.67 (95% CI, 0.53±0.81). Τέλος, το μέγεθος των σωματιδίων του εμβολικού υλικού θεωρήθηκε ανακριβές να μετρηθεί γιατί η διαδικασία προετοιμασίας του παρασκευάσματος περιείχε βήματα που προκαλούσαν τεμαχισμό και επιπέδωση των συγκριμάτων⁴⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή η ερευνητική εργασία έδειξε ότι το ποσοστό εντοπισμού εμβολικού υλικού στο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής με τη χρήση μικροσκόπησης ορατού φωτός σε παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης κατά Thin-Prep είναι μεγαλύτερο από την απλή μακροσκοπική εξέταση του φίλτρου. Οι πιο υποχρογενείς πλάκες και ο μικρότερος χρόνος από το τελευταίο κλινικό επεισόδιο σε συμπτωματικούς ασθενείς βρέθηκε να σχετίζονται με σημαντικά περισσότερη παρουσία εμβολικού υλικού στη συσκευή EPD και αυτό επιβεβαιώνει τη σύμπτωση των εννοιών «ευάλωτη/συμπτωματική» και «εμβολογόνος» αθηρωματική πλάκα. Η σημασία της δε για την έρευνα γύρω από το εμβολογόνος δυναμικό της καρωτιδικής πλάκας έγκειται στη περιγραφή για πρώτη φορά ενός οικονομικά προσιτού και αναπαραγωγίμου τρόπου ανάλυσης του εμβολικού υλικού που παγιδεύεται στα φίλτρα εγκεφαλικής προστασίας ως αντικειμενικό μέτρο αυτού του δυναμικού. Η συμπερίληψη της δημοσίευσης της μελέτης μας στις

βιβλιογραφικές αναφορές των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών της ESVS για την αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου αποτελεί επισφράγιση της εγκυρότητάς της.

Στην αντίστοιχη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που διενεργήθηκε, το συγκεντρωτικό ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου/θανάτου στις 30 ημέρες ήταν συμβατό με αυτό που προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες.⁷ Ο εγκεφαλικός εμβολισμός κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων της καρωτιδικής νόσου δεν μπορεί να αποφευχθεί και έτσι η μελέτη του υλικού που συλλαμβάνεται στις EPD αυξάνεται στη βιβλιογραφία προκειμένου να ρίξει φως στην αιτία και στις συνέπειες αυτού του φαινομένου. Όμως τα αποτελέσματα δεν μπορούν να συγκριθούν εύκολα γιατί οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι διαφορετικοί και στη πλειοψηφία τους μη αναπαραγώγιμοι. Οι κλινικά εμφανείς επιπτώσεις του μικροεμβολισμού δεν είναι σημαντικές αλλά απαιτούνται μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση της γνωσιακής απόδοσης των ασθενών για να διαλευκανθεί το φαινόμενο. Οι υποηχογενείς, μακριές και πρόσφατα συμπτωματικές πλάκες επιδεικνύουν αυξημένο εμβολικό δυναμικό αλλά το καρωτιδικό αθήρωμα δεν είναι η μοναδική πηγή διεπεμβατικών εμβόλων. Τα στάδια της επέμβασης που προάγουν το μικροεμβολισμό είναι η διεκβολή ενός αθηρωματικού και ελικωτικού αορτικού τόξου καθώς και οι χειρισμοί στη περιοχή της στένωσης που αφορούν στη συσκευή EPD τύπου φίλτρου. Προτείνεται λοιπόν ένας σχηματικός αλγόριθμος για το σχεδιασμό της επέμβασης CAS που λαμβάνει υπόψη μια σειρά παραγόντων για την επίτευξη των λιγότερων δυνατών εμβολικών συμβάντων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ «Α» - ΠΙΝΑΚΕΣ

Χαρακτηριστικά Εμβολικού Υλικού	Αριθμός Φίλτρων όπου ανιχνεύονται (% όλων των θετικών φίλτρων)	Υποσύνολα (% όλων των θετικών φίλτρων)
Κύτταρα		
Λεία Μνικά	3 (10)	} 9 (30)
Λεμφοκύτταρα	4 (13.3)	
Ενδοθηλιακά	2 (6.7)	
Τεμάχια Εμβολικού Υλικού		
Αφρώδη	13 (43.3)	} 30 (100)
Αραιοχρωματικά	11 (36.7)	
Συμπαγή	6 (20)	
Ποσότητα Εμβολικού Υλικού		
+	11 (36.7)	
++	13 (43.3)	
+++	6 (20)	

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του εμβολικού υλικού που απομονώθηκε από τις θετικές συσκευές εγκεφαλικής προστασίας μετά από ανάλυση με κυτταρολογία υγρής φάσης.

Μεταβλητές	Υλικό στο Φίλτρο				Τιμή p
	Ναι		Όχι		
	N	(%)	N	(%)	
Ηλικία (έτη)					0.3
≤65	6	(20.0)	9	(39.1)	
66-75	13	(43.3)	7	(30.4)	
76+	11	(36.7)	7	(30.4)	
Φύλο					0.07
Θήλυ	4	(13.3)	8	(34.8)	
Άρρεν	26	(86.7)	15	(65.2)	
Στεφανιαία Νόσος					0.10
Όχι	17	(56.7)	18	(78.3)	
Ναι	13	(43.3)	5	(21.7)	
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος					0.42
Όχι	19	(63.3)	17	(73.9)	
Ναι	11	(36.7)	6	(26.1)	
Αρτηριακή Υπέρταση					0.09
Όχι	1	(3.3)	4	(17.4)	
Ναι	29	(96.7)	19	(82.6)	
Σακχαρώδης Διαβήτης					0.34
Όχι	17	(56.7)	16	(69.6)	
Ναι	13	(43.3)	7	(30.4)	
Κάπνισμα					0.39
Όχι	6	(20.0)	7	(30.4)	
Ναι	24	(80.0)	16	(69.6)	
Δυσλιπιδαιμία					0.60
Όχι	6	(20.0)	6	(26.1)	
Ναι	24	(80.0)	17	(73.9)	
Αιμοδυναμική Κατέρριψη					0.10
Όχι	24	(80.0)	22	(95.7)	
Ναι	6	(20.0)	1	(4.3)	
Συμπτωματική Καρωτιδική Νόσος					0.24
Όχι	26	(86.7)	17	(73.9)	
Ναι	4	(13.3)	6	(26.1)	
% Στένωσης Καρωτίδας					0.10
<70	1	(3.3)	5	(21.7)	
70-80	9	(30.0)	6	(26.1)	
80+	20	(66.7)	12	(52.2)	
Πλευρά παρέμβασης					0.69
Δεξιά	16	(53.3)	11	(47.8)	
Αριστερά	14	(46.7)	12	(52.2)	
Τύπος Πλάκας Gray-Weale					0.01
I	13	(43.3)	6	(26.1)	
II	15	(50.0)	10	(43.5)	
III	2	(6.7)	2	(8.7)	
IV	0	(0.0)	5	(21.7)	

Πίνακας 2. Κατανομή ασθενών με και χωρίς εμβολικό υλικό στις συσκευές εγκεφαλικής προστασίας ανάλογα με δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό και μεταβλητές της καρωτιδικής νόσου

Μεταβλητές	Κατηγορία ή Βήμα μεταβολής	OR	95% CI	Τιμή p
Ηλικία (έτη)	≤65 66-75 76+	Τιμή Αναφοράς 3.51 2.24	 0.73-16.90 0.48-10.28	 0.12 0.31
Φύλο	Θήλυ Άρρεν	Τιμή Αναφοράς 2.68	 0.58-12.42	 0.21
Τύπος Πλάκας	Κάθε Μείωση Κατηγορίας (από τ. IV στην τ. I)	2.26	1.02-5.02	0.04
Εναλλάξ χρησιμοποιούμενες μεταβλητές				
Διάρκεια επέμβασης	≤ 22min >22 min	Τιμή Αναφοράς 1.93	 0.34-10.79	 0.45
Στεφανιαία Νόσος	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 1.69	 0.42-6.72	 0.46
Περιφ. Αρτηριακή Νόσος	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 1.16	 0.30-4.49	 0.84
Αρτηριακή Υπέρταση	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 20.4	 1.28-326.13	 0.03
Σακχαρώδης Διαβήτης	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 1.96	 0.50-7.77	 0.34
Κάπνισμα	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 0.51	 0.07-3.53	 0.49
Δυσλιπιδαιμία	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 1.41	 0.28-7.11	 0.68
Αιμοδυναμική Κατάρριψη	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 3.45	 0.33-36.20	 0.3
Συμπτωματικός	Όχι Ναι	Τιμή Αναφοράς 0.33	 0.07-1.47	 0.15
% Καρωτιδικής στένωσης	<70 70-80 80+	Τιμή Αναφοράς 7.81 5.3	 0.60-101.90 0.50-57.50	 0.12 0.17
Πλευρά επέμβασης	Δεξιά Αριστερά	Τιμή Αναφοράς 0.82	 0.23-2.89	 0.76

Πίνακας 3. Ανάλυση Πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με τις αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων (OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) για ανίχνευση υλικού στο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας ανάλογα με δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό και μεταβλητές της καρωτιδικής νόσου

Αριθμός Ασθενούς	Τύπος Συμπτώματος	Χρόνος από το σύμπτωμα ως την CAS (ημέρες)	Τύπος Πλάκας κατά Gray- Weale	Ποσότητα Υλικού (0- 3)	Ποιότητα Υλικού
1	TIA	23	II	2	συμπαγή
2	AEE	81	II	0	
3	TIA	21	II	0	
4	AEE	137	II	0	
5	TIA	10	I	3	αραιοχρωματικά
6	TIA	7	I	3	αφρώδη
7	TIA	163	III	0	
8	TIA	30	IV	0	
9	AEE	150	IV	0	
10	AEE	73	III	2	αφρώδη

CAS: Αγγειοπλαστική Καρωτίδος, **TIA:** Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, **AEE:** Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά συμπτωματικών ασθενών σε σχέση με την ποσότητα εμβολικού υλικού και τη χρονική απόσταση από το σύμπτωμα.

	Συγγραφέας – Έτος	CAS (n)	Sx (%)	Σχεδιασμός Μελέτης	Αρτηριακή Πρόσβαση	Τύπος Εγκεφαλικής Προστασίας	Ανάλυση Εμβολικού Υλικού	Πρόσθετες Μέθοδοι
1	Bacharach et al. ⁵⁷ 2010	235	22.5	RR	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
2	Higashida et al. ¹¹⁶ 2010	498	49.7	RR	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
3	Grant et al. ¹¹⁰ 2010	389	58.4	RC	Μηριαία	Περιφερική ή Καμμία	Όχι	-
4	Macdonald et al. ²⁷ 2010	30	100	RCT	Μηριαία	Περιφερική ή Καμμία	Όχι	DW-MRI , TCD
5	Chaturvedi et al. ⁵⁶ 2010†	5297	13.6	RR	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
6	Ansel et al. ¹¹⁷ 2010	257	15.1	PR	Μηριαία	Κεντρική	Όχι	-
7	Jongen et al. ⁶⁴ 2010	45	100	PC	Μηριαία	Καμμία	Όχι	DW-MRI , CBF, MTT
8	Raabe et al. ⁸⁰ 2010	62	31	PC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI , Γνωσιακά test
9	Ielasi et al. ⁵⁵ 2010	536	33.2	RC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
10	Matsumura et al. ¹¹⁸ 2010†	5297	13.6	PR	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
11	Micari et al. ¹¹⁹ 2010	198	39.4	PR	Μηριαία	Κεντρική	Όχι	-
12	Hamada et al. ⁵¹ 2010*	15	53	RCT	Μηριαία	Περιφερική	Ναί	SEM
13	Clair et al. ¹²⁰ 2011	230	39.4	PR	Μηριαία	Κεντρική	Όχι	-
14	Sorimachi et al. ⁸² 2011*	13	46	PC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	Ροές Doppler
15	Brightwell et al. ⁹⁶ 2011	20	50	PC	Μηριαία	Περιφερική	Ναί	SEM, CTA, CS
16	Timaran et al. ⁶⁵ 2011 ††	40	43	RCT	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI , TCD
17	Sorimachi et al. ¹⁰¹ 2011	71	31.9	PC	Μηριαία	Περιφερική	Ναί	Μικροσκόπηση ορατού φωτός
18	Montorsi et al. ⁶⁰ 2011	53	11.3	RCT	Μηριαία	Περιφερική ή Κεντρική	Όχι	DW-MRI , TCD
19	Russjan et al. ⁶⁸ 2011	127	100	RR	Μηριαία	Καμμία	Όχι	DW-MRI
20	Kwon et al. ⁸¹ 2012	61	97	PC	Μηριαία	Περιφερική	Ναί	DW-MRI , Ιστολογία

Πίνακας 5. Μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. CAS: Καρωτιδική αγγειοπλαστική, Sx: Συμπτωματικοί ασθενείς, SEM: Ηλεκτρονική μικροσκόπηση, DW-MRI: Μαγνητική τομογραφία διάχυσης, TCD: Διακρανιακό Doppler, CBF: Εγκεφαλική αιματική ροή, MTT: Mean Transition Time, CTA: Αξονική αγγειογραφία, CS: Calcium Score, RCT: Τυχαιοποιημένη μελέτη, RR: Αναδρομική ανασκόπηση σειρών, PR: Προοπτική βάση δεδομένων, PC: Προοπτική σειρά περιστατικών, RC: Αναδρομική σειρά περιστατικών, *: Δε συμπεριελήφθη στη στατιστική ανάλυση, †, ††: Δημοσιεύσεις που αφορούν την ίδια σειρά ασθενών

	Συγγραφείς – Έτος	CAS (n)	Sx (%)	Σχεδιασμός Μελέτης	Αρτηριακή Πρόσβαση	Τύπος Εγκεφαλικής Προστασίας	Ανάλυση Εμβολικού ή Υλικού	Πρόσθετες Μέθοδοι
21	Stojanov et al. ⁸⁷⁶ 2012	47	74.5	PC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI , Υπέρηχος
22	Matsumura et al. ¹²¹ 2012	220	12.8	PR	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
23	Bijuklic et al. ⁶¹ 2012	62	40	RCT	Μηριαία	Περιφερική ή Κεντρική	Όχι	DW-MRI
24	Buszman et al. ⁵⁹ 2012	497	49	PR	Μηριαία	Περιφερική ή Καμμία	Όχι	-
25	Oteros et al. ¹²² 2012	220	95.7	PR	Μηριαία	Καμμία	Όχι	-
26	Leal et al. ⁶² 2012	64	68.7	PC	Μηριαία-Τραχηλική	Περιφερική ή Κεντρική	Όχι	DW-MRI
27	Tulip et al. ⁶⁶ 2012††	40	43	RCT	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI
28	Giannakopoulos et al. ²⁹ 2012	53		PC	Μηριαία	Περιφερική	Ναι	Μικροσκόπηση ορατού φωτός
29	Loghmanpour et al. ⁵⁸ 2013	731	41	RC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	-
30	Goode et al. ⁷⁰ 2013	48	100	PC+RC	Μηριαία	Περιφερική ή Κεντρική ή Καμμία	Όχι	DW-MRI, TCD
31	Almekhlafi et al. ⁶⁹ 2013	30	76.7	PC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI, TCD
32	Ogata et al. ⁷⁶ 2013	176	61.4	RC	Μηριαία	Περιφερική ή Κεντρική	Όχι	DW-MRI
33	Harada et al. ⁷⁵ 2013	56	57.1	RC	Μηριαία	Περιφερική + Κεντρική	Ναι	DW-MRI
34	Grunwald et al. ¹²³ 2014	269	70	RC	Μηριαία	Κεντρική ή Καμμία	Όχι	DW-MRI
35	Gunduz et al. ⁷² 2014	52	75	RC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI, Υπέρηχος
36	Piorkowski et al. ⁷¹ 2015	134	40.3	PC	Μηριαία	Περιφερική ή Κεντρική	Όχι	DW-MRI, TCD
37	Sakamoto et al. ⁷⁴ 2015	190	53.1	RC	Μηριαία	Περιφερική + Κεντρική	Ναι	DW-MRI, TCD, IVUS
38	Varetto et al. ⁷³ 2015	35	8	PC	Μηριαία	Περιφερική	Όχι	DW-MRI, CEUS, Γνωσιακά test

Πίνακας 5. (συνέχεια) Μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. CAS: Καρωτιδική αγγειοπλαστική, Sx: Συμπτωματικοί ασθενείς, SEM: Ηλεκτρονική μικροσκόπηση, DW-MRI: Μαγνητική τομογραφία διάχυσης, TCD: Διακρανιακό Doppler, CBF: Εγκεφαλική αιματική ροή, MTT: Mean Transition Time, CTA: Αξονική αγγειογραφία, CS: Calcium Score, RCT: Τυχαιοποιημένη μελέτη, RR: Αναδρομική ανασκόπηση σειρών, PR: Προοπτική βάση δεδομένων, PC: Προοπτική σειρά περιστατικών, RC: Αναδρομική σειρά περιστατικών, IVUS: Ενδαγγειακός Υπέρηχος, CEUS: Υπέρηχος με σκιαγραφική ενίσχυση*: Δε συμπεριελήφθη στη στατιστική ανάλυση, †, ††: Δημοσιεύσεις που αφορούν την ίδια σειρά ασθενών

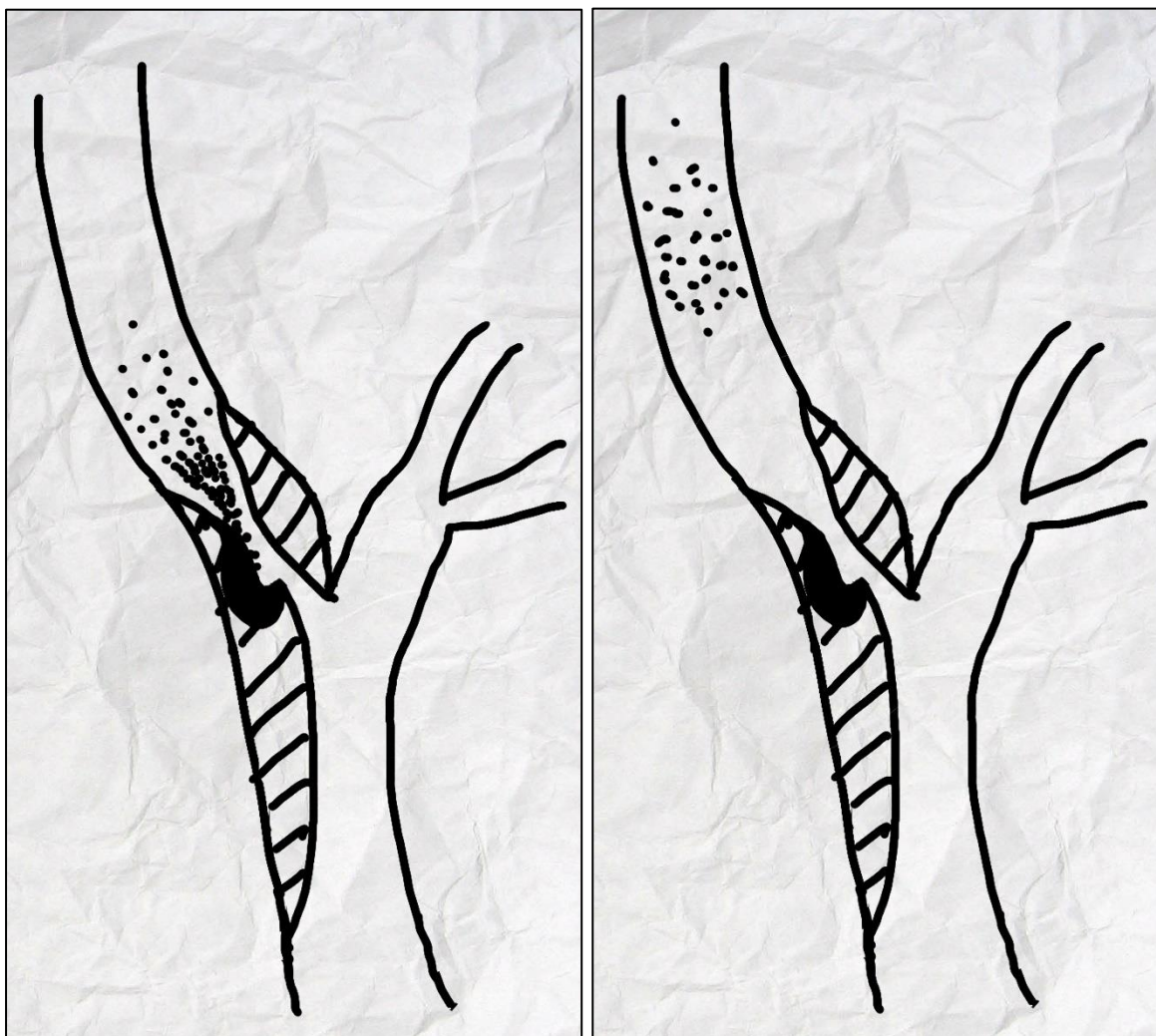
Συγγραφέας - Έτος	Αρ. Ασθ.	Sx (%)	Μέθοδος Ανάλυσης Φίλτρου & Εμβολικού Υλικού						Διεπεμβατικές μεταβλητές		Ειδός Stent/Προστασίας	Σχόλια
			Macro	Micro	LBC	SEM	EDS	Ηλ/φόρηση	Anti-PLT	Predil		
Angelini et al. ⁹¹ 2002	36	50	-	87.3%	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Wallstent / Angioguard	Επιβεβαίωση αναρρόφησης υλικού – Μελέτη επιφάνειας φίλτρου
Sprouse et al. ⁹² 2005	279	64	60.9%	-	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Διάφορα	Συσχέτιση υλικού με Υπέρταση, Δυσλιπιδαιμία και διάμετρο Stent
Maleux et al. ⁸⁹ 2006	52	68	-	39.6%	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Διάφορα	Η προστασία δεν αποτρέπει το σιωπηλό εμβολισμό του εγκεφάλου στη Μαγνητική Διάχυσης
DeRubertis et al. ⁹³ 2007	64	28	19%	77%	-	100%	100%	-	Διπλή	Πάντα	Διάφορα	Οι συμπτωματικοί είχαν πιο ενεργά Αιμοπετάλια
Hayashi et al. ⁹⁴ 2009	10	-	-	100%	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Precise / Angioguard	Οι ευάλωτες πλάκες κάλυπταν μεγαλύτερη επιφάνεια φίλτρου προκαλώντας αργή ροή
Malik et al. ⁹⁵ 2010	56	27	-	100%	-	100%	-	-	Μονή	Πάντα	Διάφορα	Λιγότερο υλικό στην επαναστένωση – Περισσότερο σε χαμηλό GSM και Ηλικία >70
Hamada et al. ⁵¹ 2010	15	53	-	-	-	100%	-	-	Δ/Α	Δ/Α	Angioguard XP	Η προεπεξεργασία φίλτρου με ουροκινάση μειώνει την αργή ροή

Πίνακας 6. Μελέτες που ανέλυσαν το εμβολικό υλικό των EPD. Sx: Συμπτωματικοί ασθενείς, Macro: Μακροσκοπικά, Micro: Μικροσκόπηση ορατού φωτός, LBC: Κυτταρολογία υγρής φάσης, SEM: Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση, EDS: Energy dispersive spectroscopy, Anti-PLT: Αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, Predil: Προδιαστολή, EPD: Συσκευή εγκεφαλικής προστασίας, DW-MRI: Μαγνητική τομογραφία διάχυσης, GSM: Gray scale median

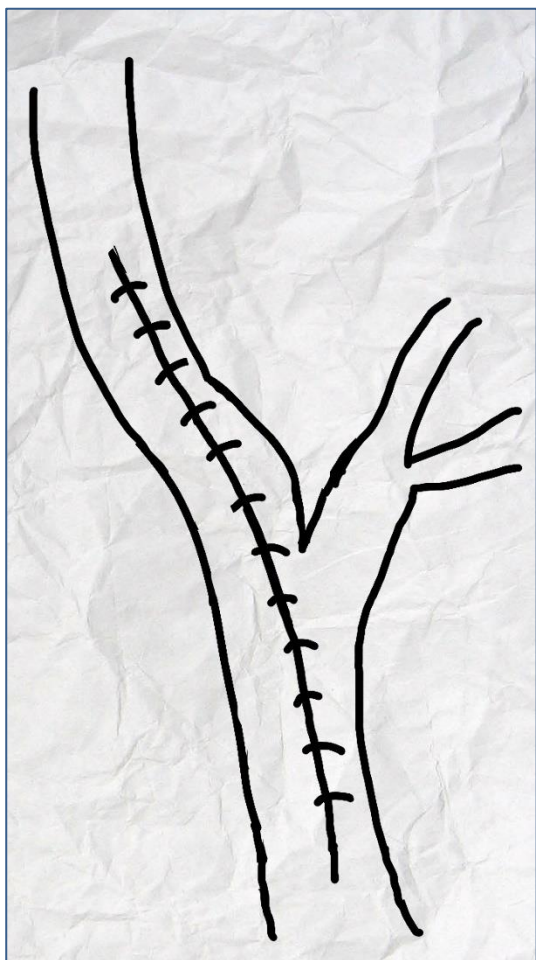
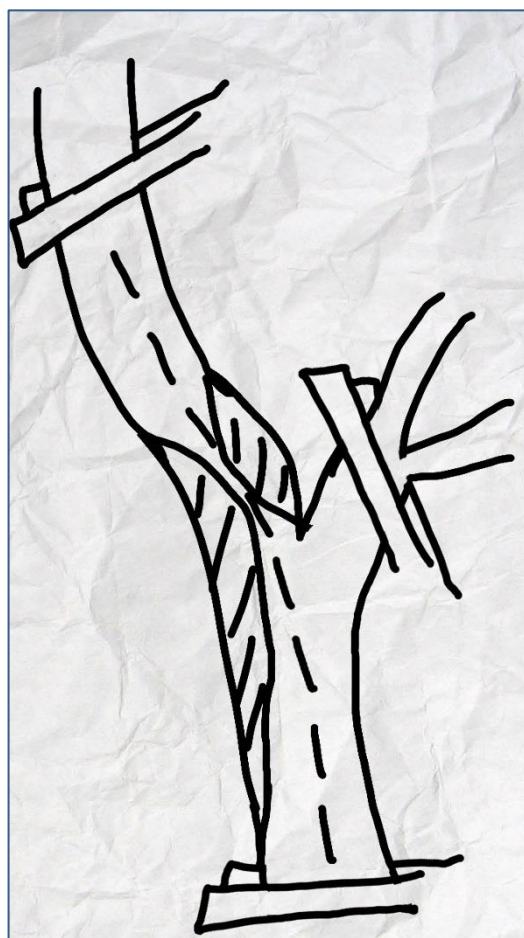
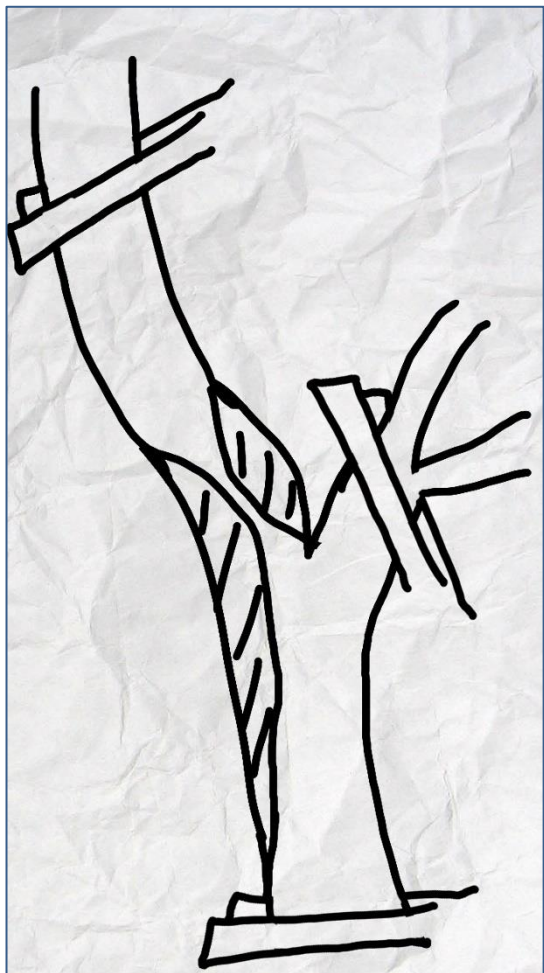
Συγγραφέας - Έτος	Αρ. Ασθ.	Sx (%)	Μέθοδος Ανάλυσης Φίλτρου & Εμβολικού Υλικού						Διεπεμβατικές μεταβλητές		Είδος Stent/Προστασίας	Σχόλια
			Macro	Micro	LBC	SEM	EDS	Ηλ/φόρηση	Anti-PLT	Predil		
Brightwell et al. ⁹⁶ 2011	20	50	85%	-	-	100%	-	-	Διπλή	Δ/Α	Wallstent / EZ Filter	Οι πλούσιες σε ασβέστιο πλάκες δημιουργούσαν περισσότερο υλικό
Sorimachi et al. ¹⁰¹ 2011	71	31.9	-	100%	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Διάφορα	Αυξ. Υλικό σε αργή ροή & ελκωτικά αγγεία
Cristobo et al. ⁵⁰ 2012	Δ/Α	Δ/Α	-	-	-	-	-	100%	Δ/Α	Δ/Α	Δ/Α	Η Συστηματική φλεγμονή επηρεάζει την πρωτεΐνη στο εμβολικό υλικό
Kwon et al. ⁸¹ 2012	61	97	32.7%	-	-	-	-	-	Διπλή	Εκλεκτική	Emboshield	9.8% απόφραξη φίλτρου & Συχνότερη σε σοβαρή στένωση
Giannakopoulos et al. ²⁹ 2012	53	19.6	15%	58.8%	58.8%	-	-	-	Διπλή	Εκλεκτική	Emboshield X-Act	Τυποποιημένη ανάλυση φίλτρου ThinPrep - Υποηχογενείς & πιο πρόσφατα συμπτωματικές πλάκες πιο εμβολογόνες
Harada et al. ⁷⁵ 2013	56	57.1	55.7% (17.3% φίλτρο)	-	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	Angioguard XP + MOMA	Η σύγχρονη χρήση περιφερικού φίλτρου με αναστροφή της ροής επιτρέπει την αναστροφή της ροής σε ανεπαρκή κύκλο Willis
Sakamoto et al. ⁷⁴ 2015	190	53.1	52.5% (29.7% φίλτρο)	-	-	-	-	-	Διπλή	Πάντα	FilterWire + GuardWire + Aspiration	Η σύγχρονη χρήση περιφερικού φίλτρου με αναστροφή της ροής και αναρροφήσεις από τη κοινή καρωτίδα αυξάνουν το μακροσκοπικά ανιχνεύσιμο υλικό.

Πίνακας 6. (Συνέχεια) Μελέτες που ανέλυσαν το εμβολικό υλικό των EPD. Sx: Συμπτωματικοί ασθενείς, *Macro*: Μακροσκοπικά, *Micro*: Μικροσκόπηση ορατού φωτός, *LBC*: Κυτταρολογία υγρής φάσης, *SEM*: Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση, *EDS*: Energy dispersive spectroscopy, *Anti-PLT*: Αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, *Predil*: Προδιαστολή, *EPD*: Συσκευή εγκεφαλικής προστασίας, *DW-MRI*: Μαγνητική τομογραφία διάχυσης, *GSM*: Gray scale median

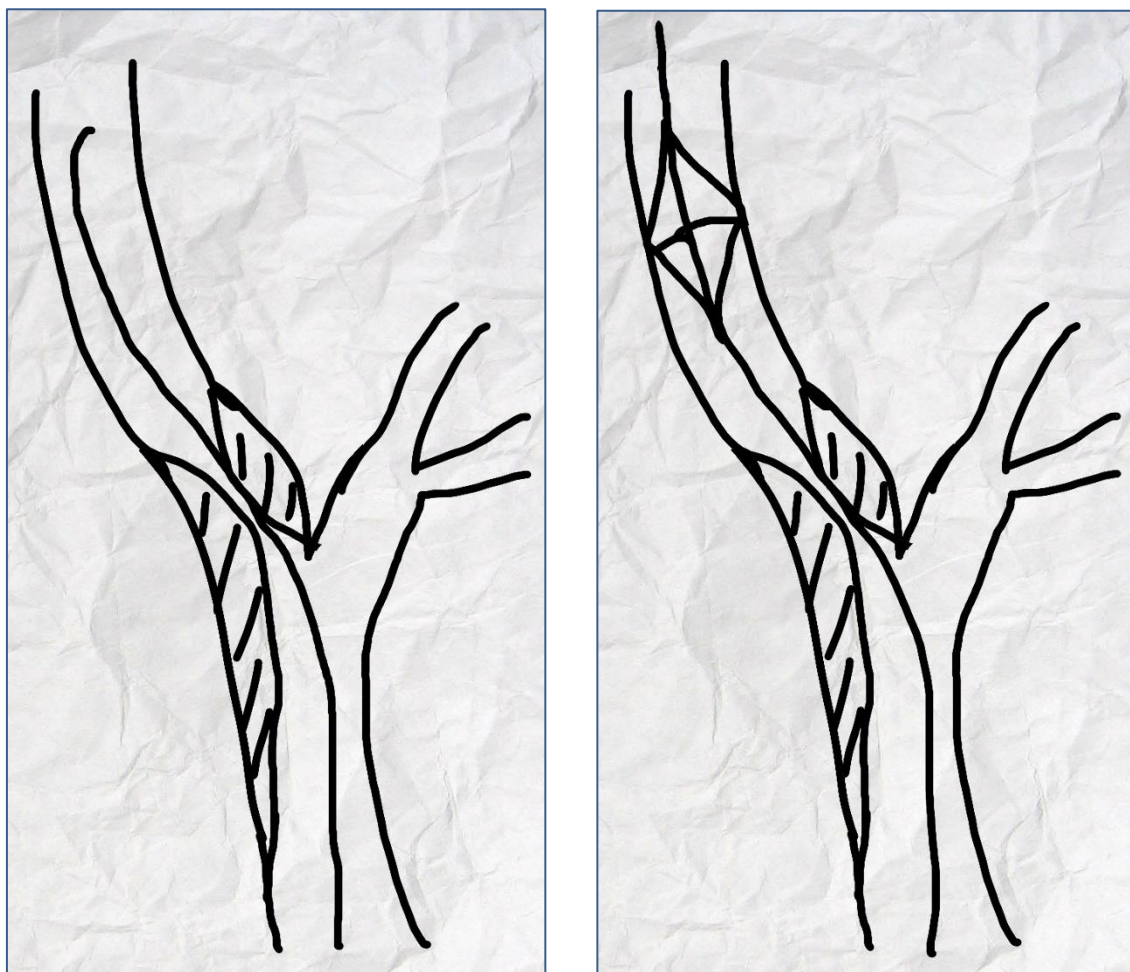
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ «Β» - ΕΙΚΟΝΕΣ



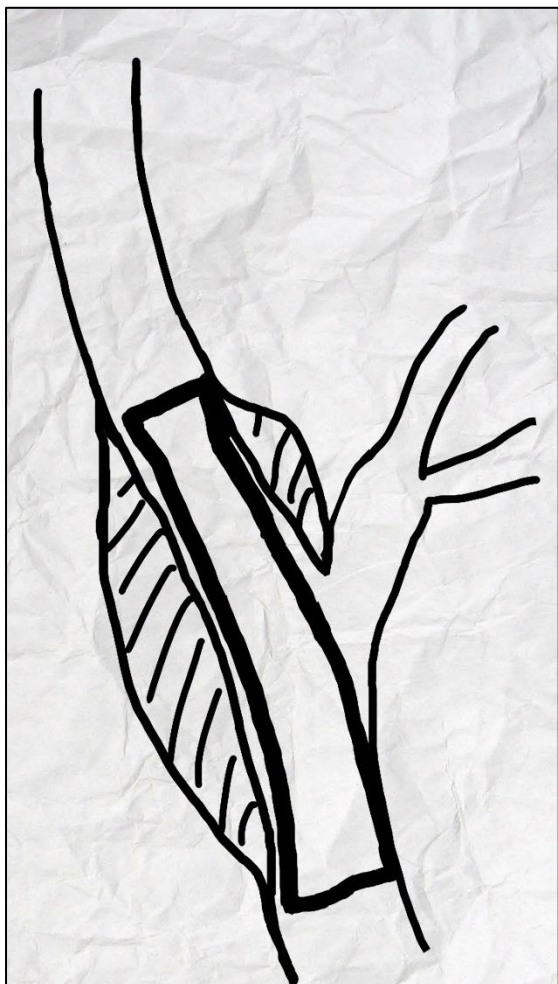
Εικόνα 1: Θρομβοεμβολικές επιπλοκές του αθηρώματος



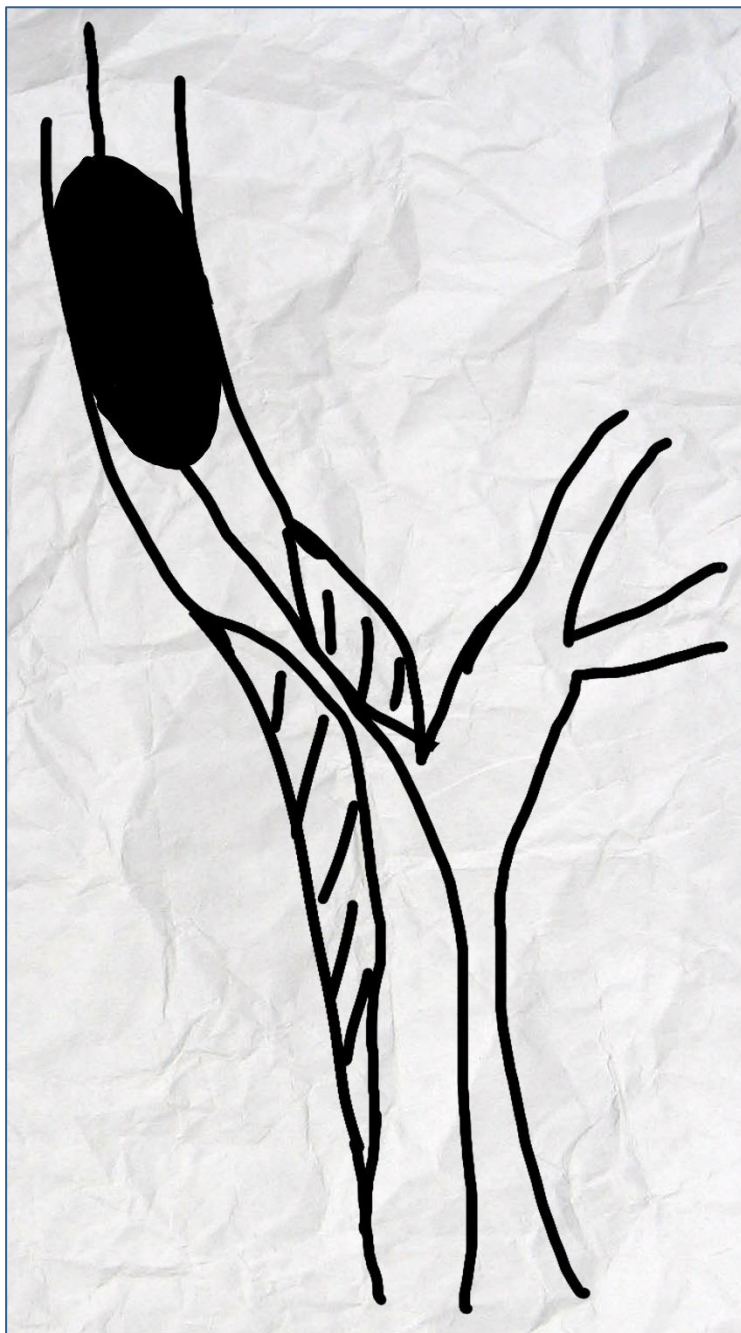
Εικόνα 2: Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας



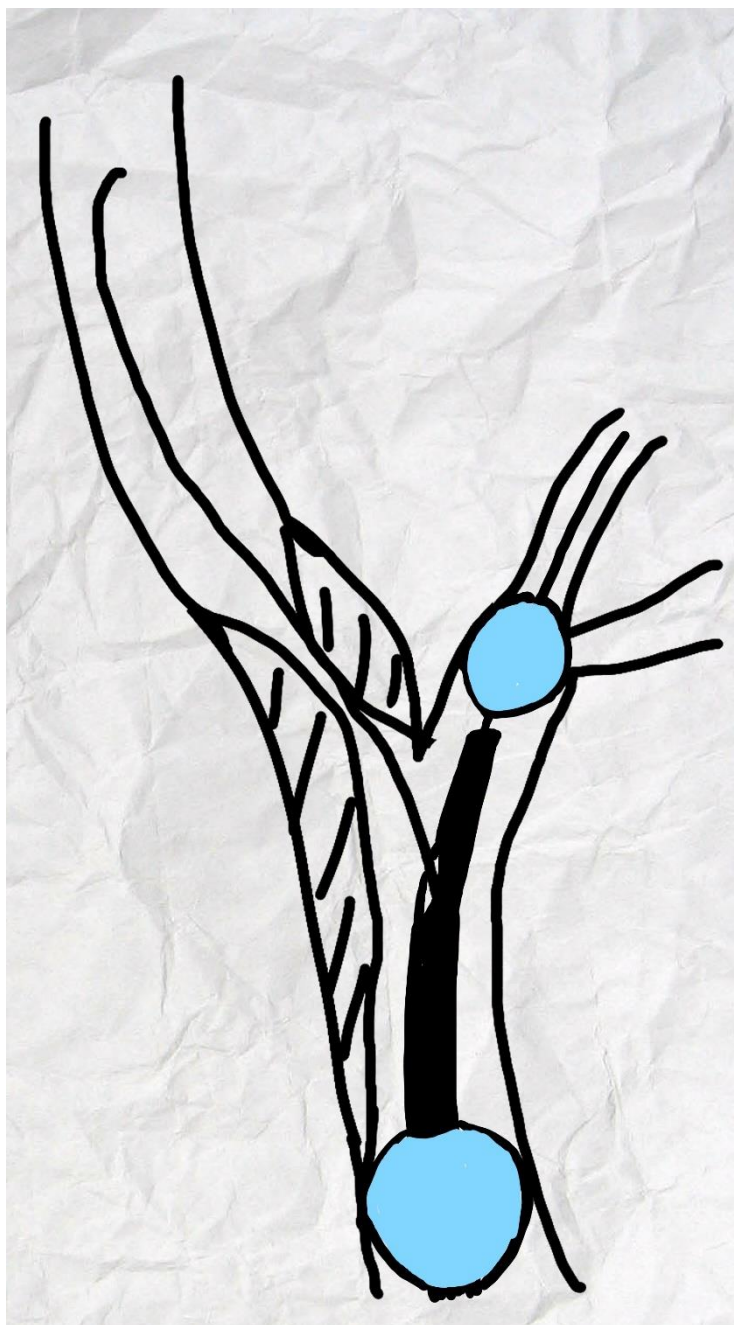
Εικόνα 3: Διεκβολή της βλάβης στο «απροστάτευτο» στάδιο της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής



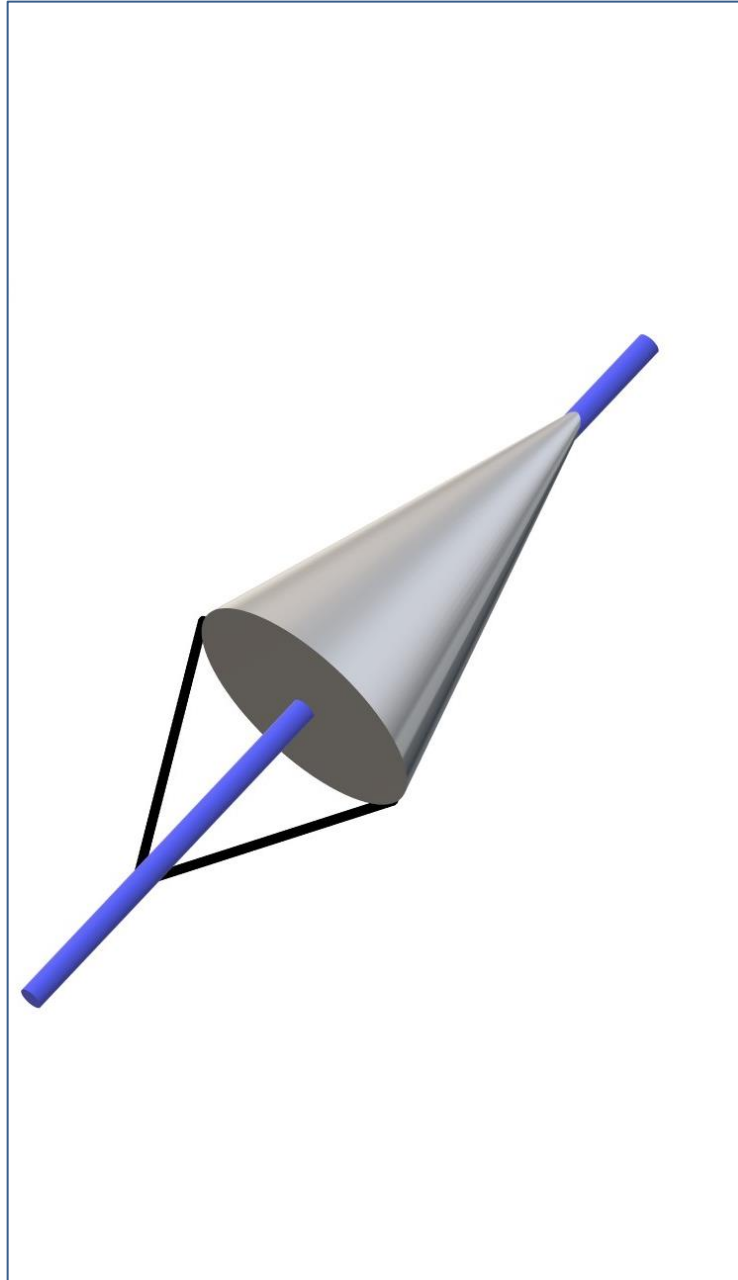
Εικόνα 4: Τα «προστατευμένα» στάδια της αγγειοπλαστικής καρωτίδας



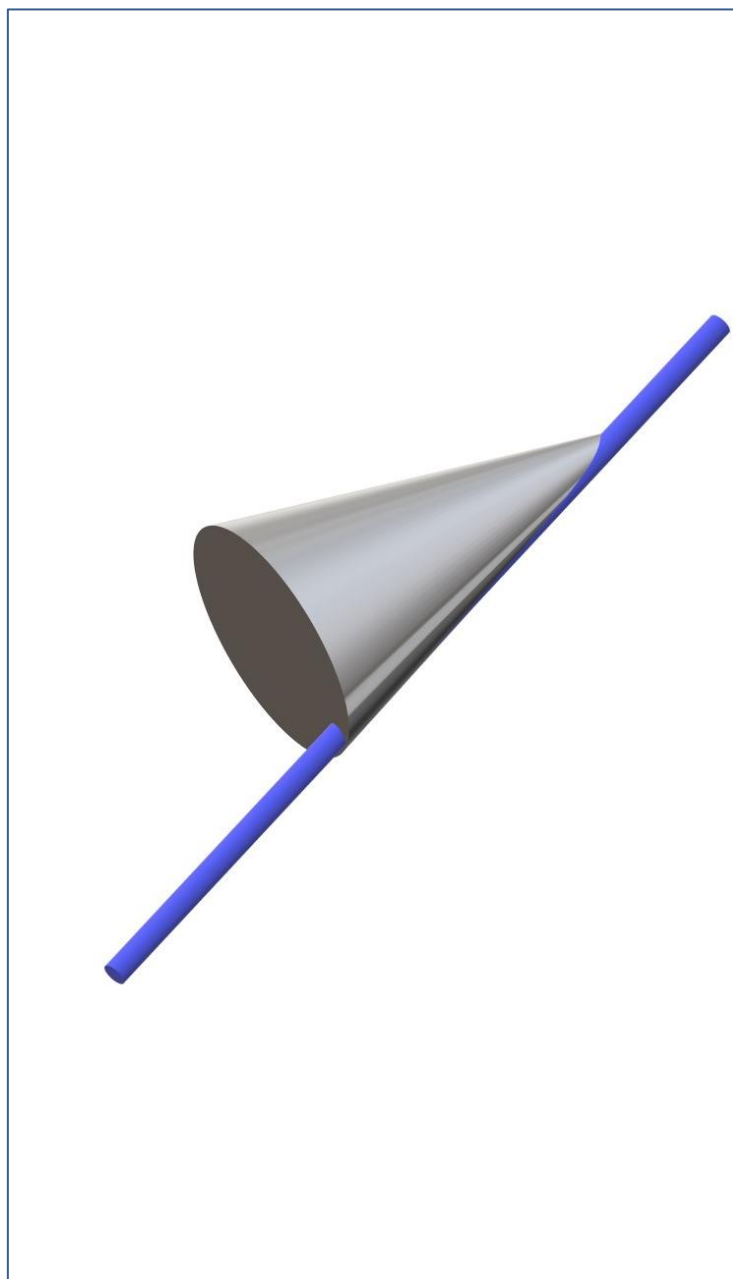
Εικόνα 5: Σύστημα εγκεφαλικής προστασίας τύπου περιφερικού αποκλεισμού



Εικόνα 6: Σύστημα εγκεφαλικής προστασίας τύπου κεντρικού αποκλεισμού και αναστροφής της ροής



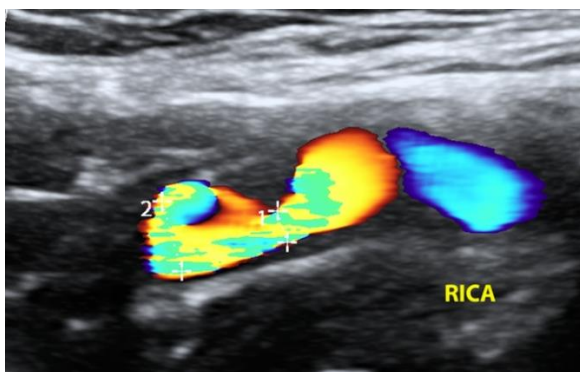
Εικόνα 7: Συγκεντρικό φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας



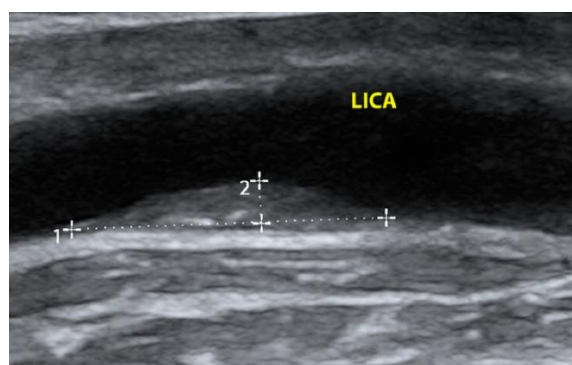
Εικόνα 8: Έκκεντρο φίλτρο εγκεφαλικής προστασίας



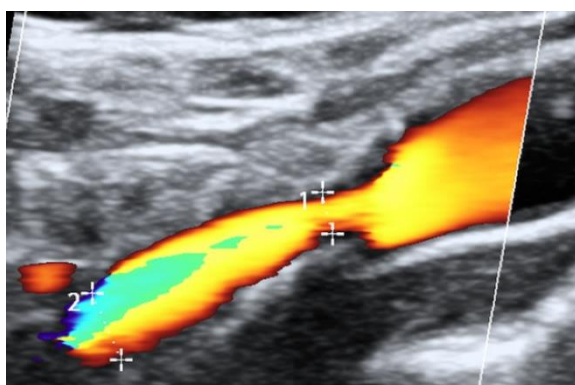
Εικόνα 9: σύστημα υπερήχων LogiQ Book XP (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA)



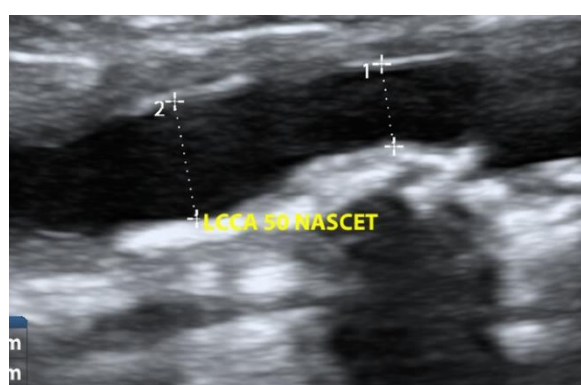
Τύπος I



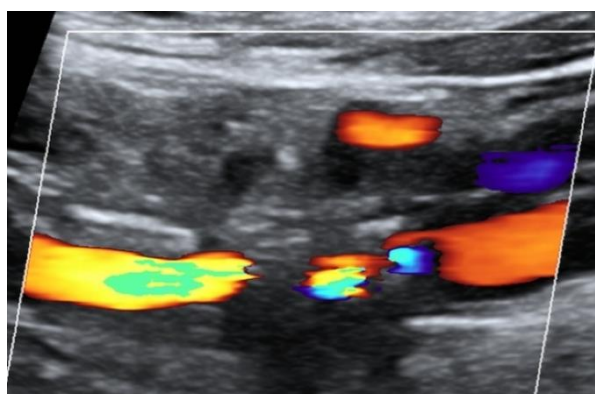
Τύπος II



Τύπος III



Τύπος IV

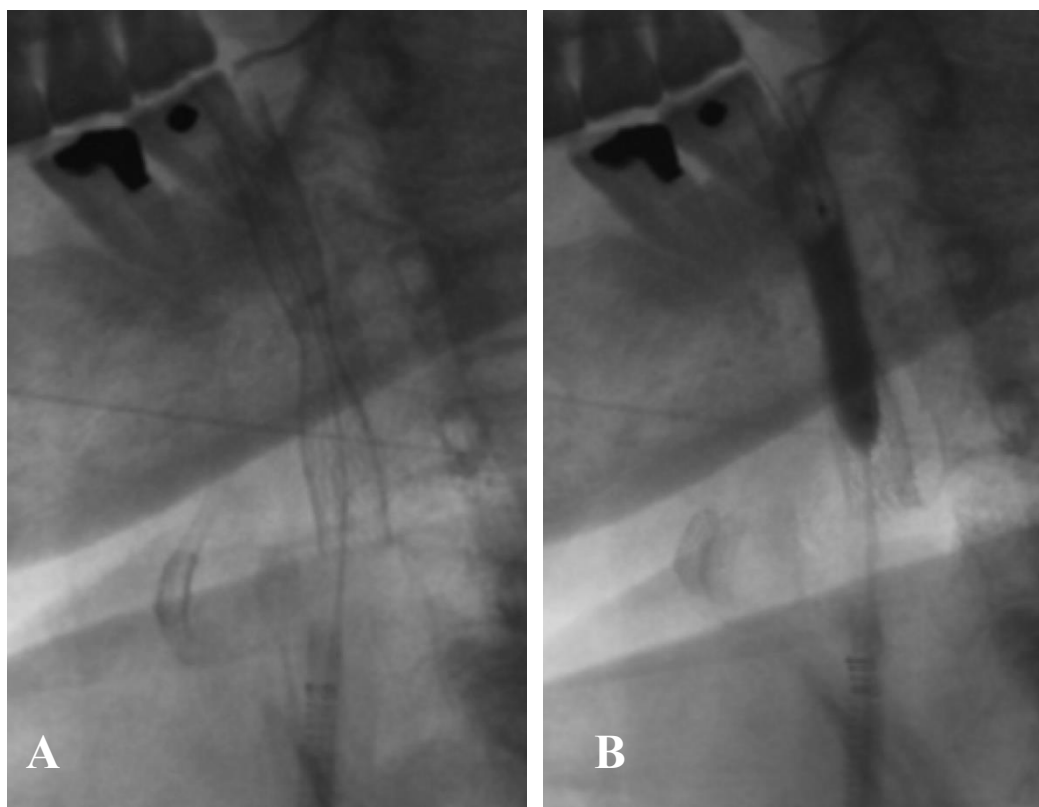


Τύπος V

Εικόνα 10: Υπερηχογραφική κατηγοριοποίηση της καρωτιδικής πλάκας με βάση την ηχογένειά της κατά την τροποποιημένη από τον Geroulakos et al. ταξινόμηση Gray-Weale σε ομογενώς υποηχογενή (Τύπος I), κυρίως υποηχογενή (Τύπος II), κυρίως υπερηχογενή (Τύπος III), ομογενώς υπερηχογενή (Τύπος IV) και μη ταξινομήσιμη εξαιτίας εξεσημασμένης αποτιτάνωσης και δημιουργίας ακουστικής σκιάς (Τύπος V)



Εικόνα 11: Συσκευή εγκεφαλικής προστασίας τύπου συγκεντρικού φίλτρου (NAV6 Emboshield Embolic Protection System, Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA)



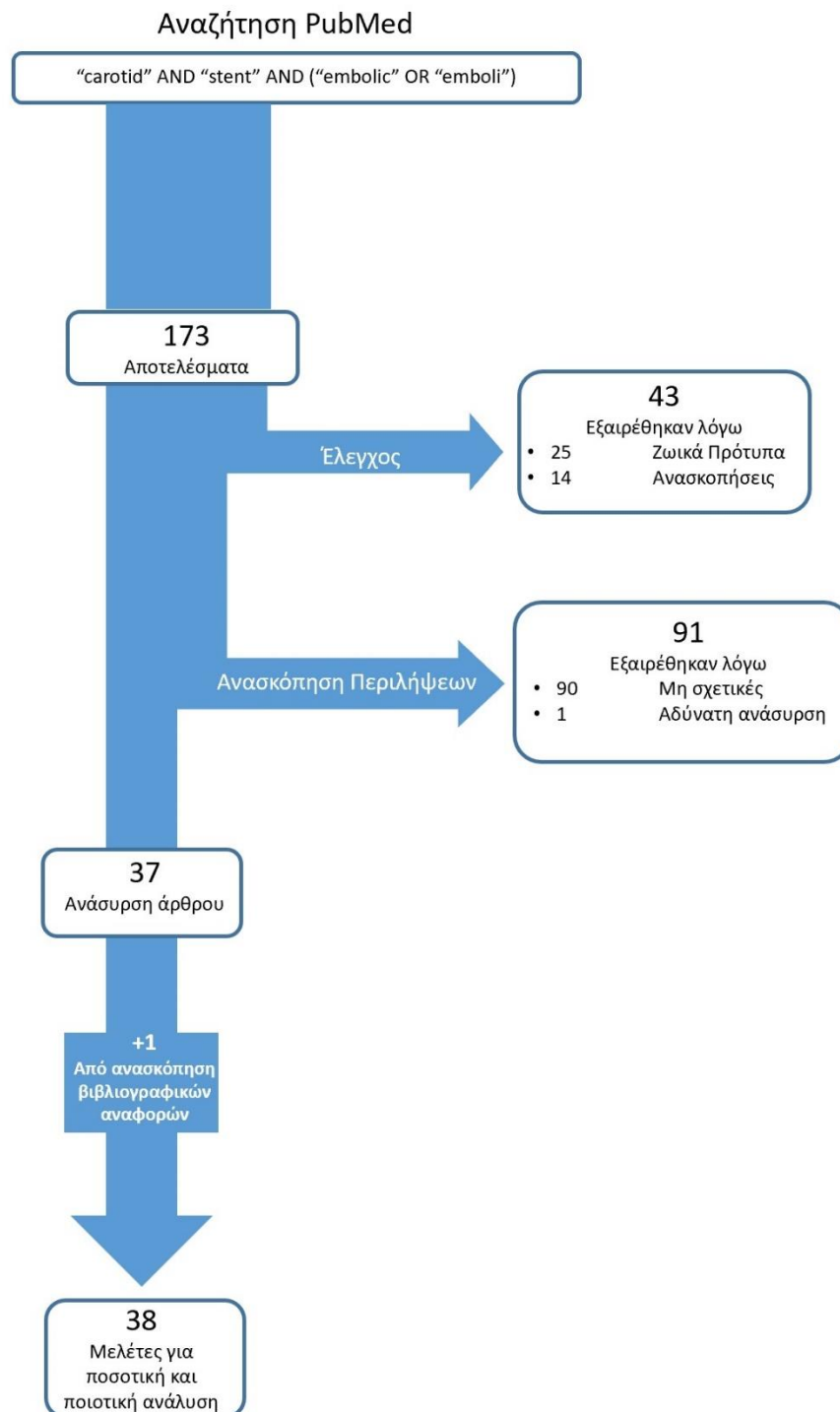
Εικόνα 12: **A.** Αυτοεκπτυσσόμενος ακάλυπτος μεταλλικός ενδονάρθηκας X-Act του οίκου Abbott (Abbott Stent System components, Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA) **B.** Μεταδιαστολή της βλάβης με αεροθάλαμο 5x25mm



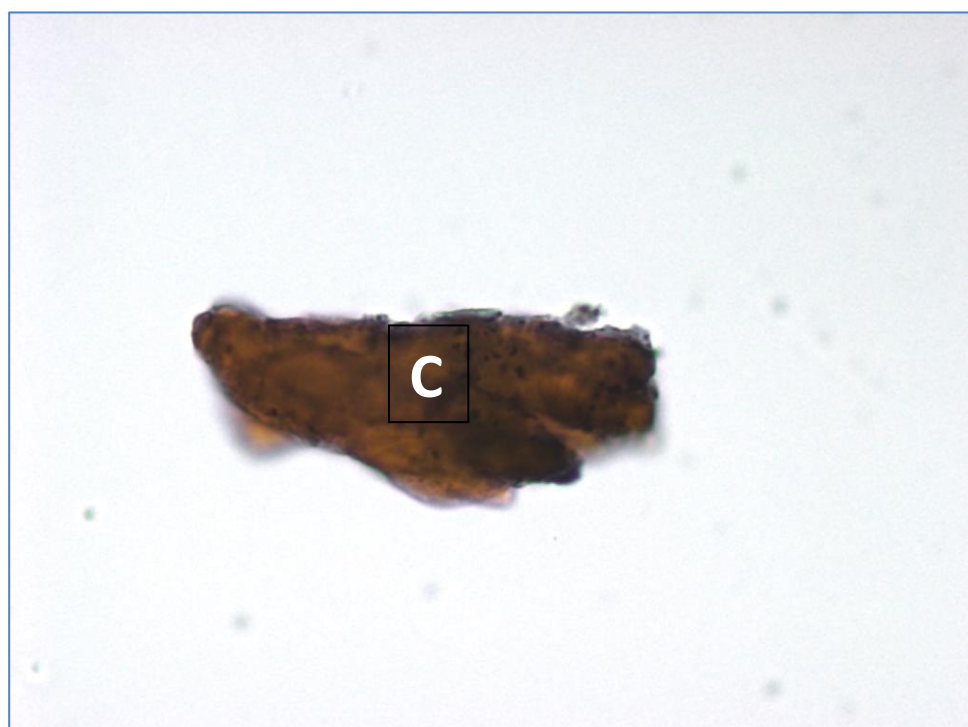
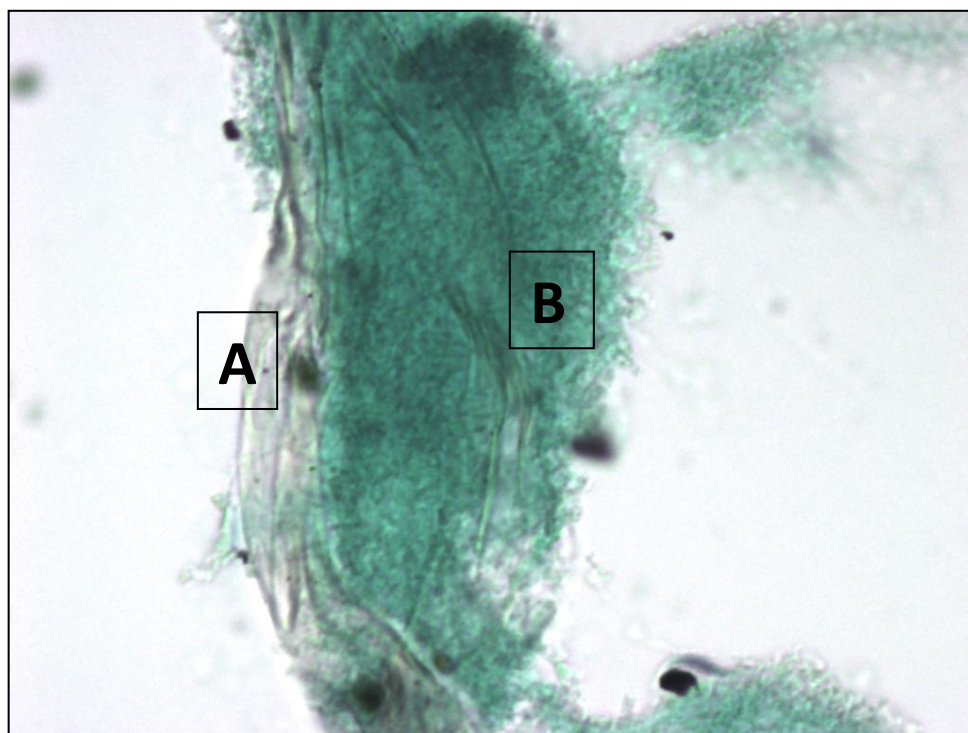
Εικόνα 13: **A.** Μακροσκοπική (ποιοτική) αξιολόγηση του φίλτρου για την ύπαρξη ή όχι υλικού **B.** Το φίλτρο σε διάλυμα Cytolyt® εντός ειδικών κωνικών δοχείων.



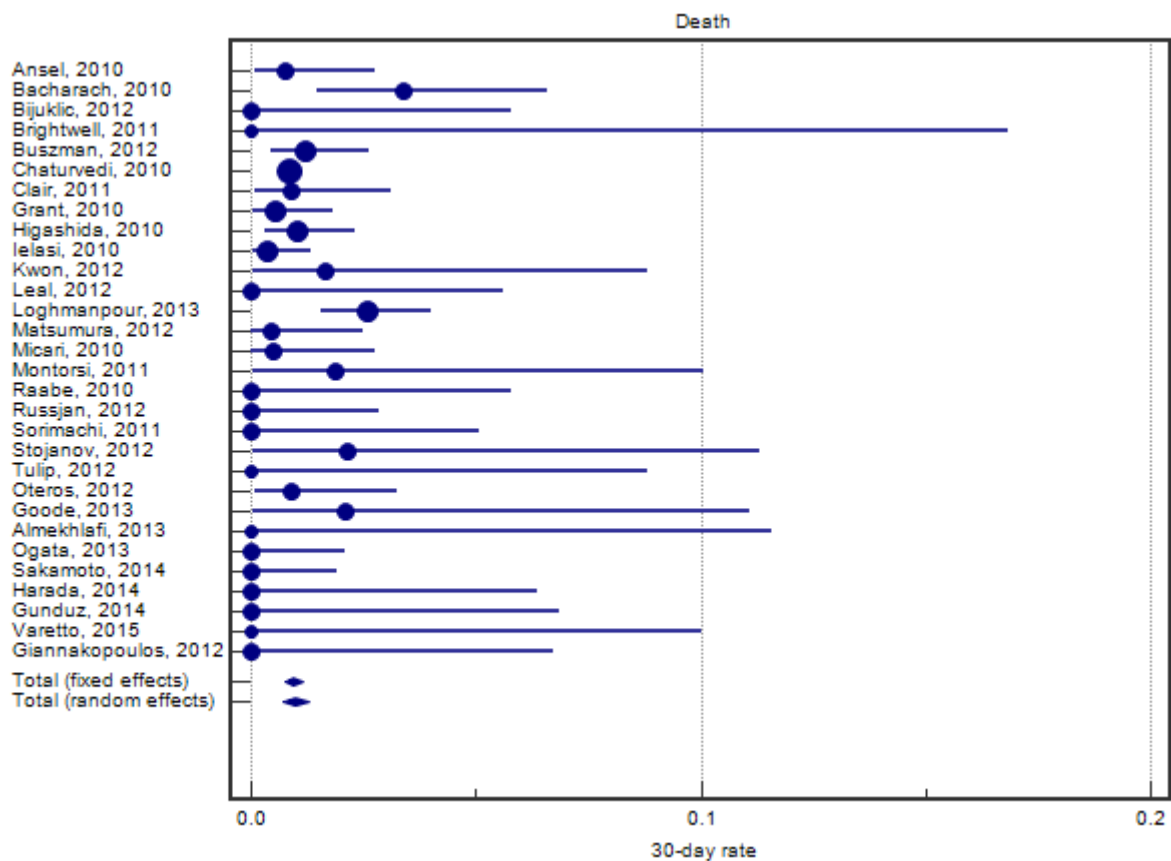
Εικόνα 14: αυτοματοποιημένο σύστημα κυτταρολογίας υγρής φάσης
Thin-Prep®



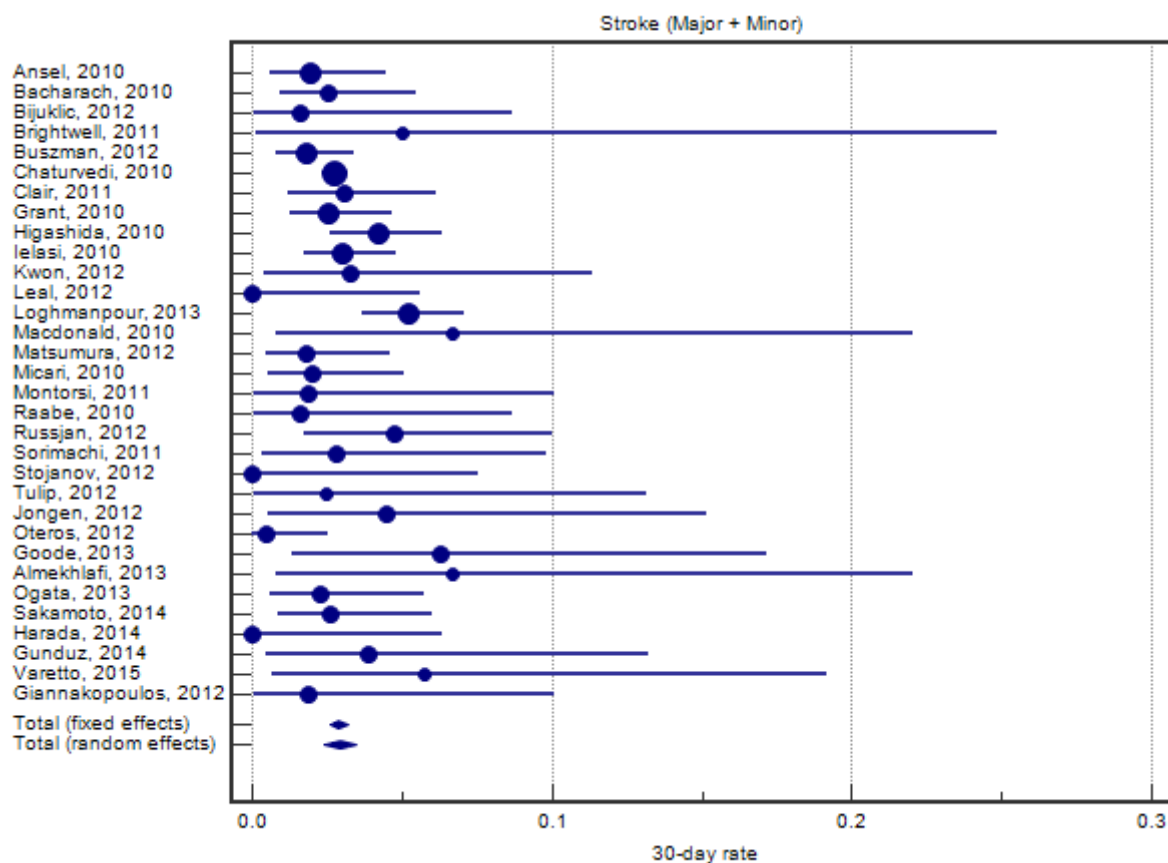
Εικόνα 15: Διάγραμμα ροής αναζήτησης και επιλογής των άρθρων για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (2010-2016)



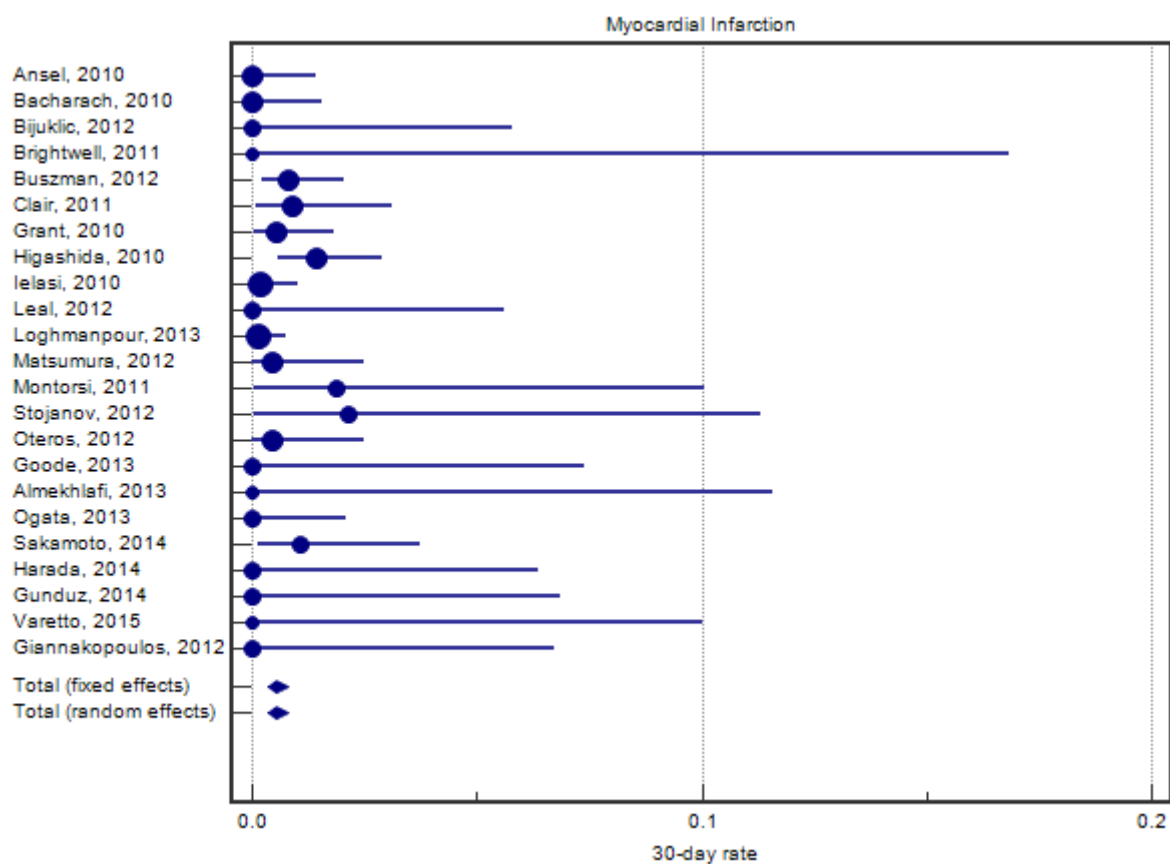
Εικόνα 16: Μικροσκόπηση ορατού φωτός (x40) υλικού φίλτρου μετά από Παρασκευή κατά ThinPrep – A: Αραιοχρωματικά, B: Αφρώδη και C: Συμπαγή συγκρίματα



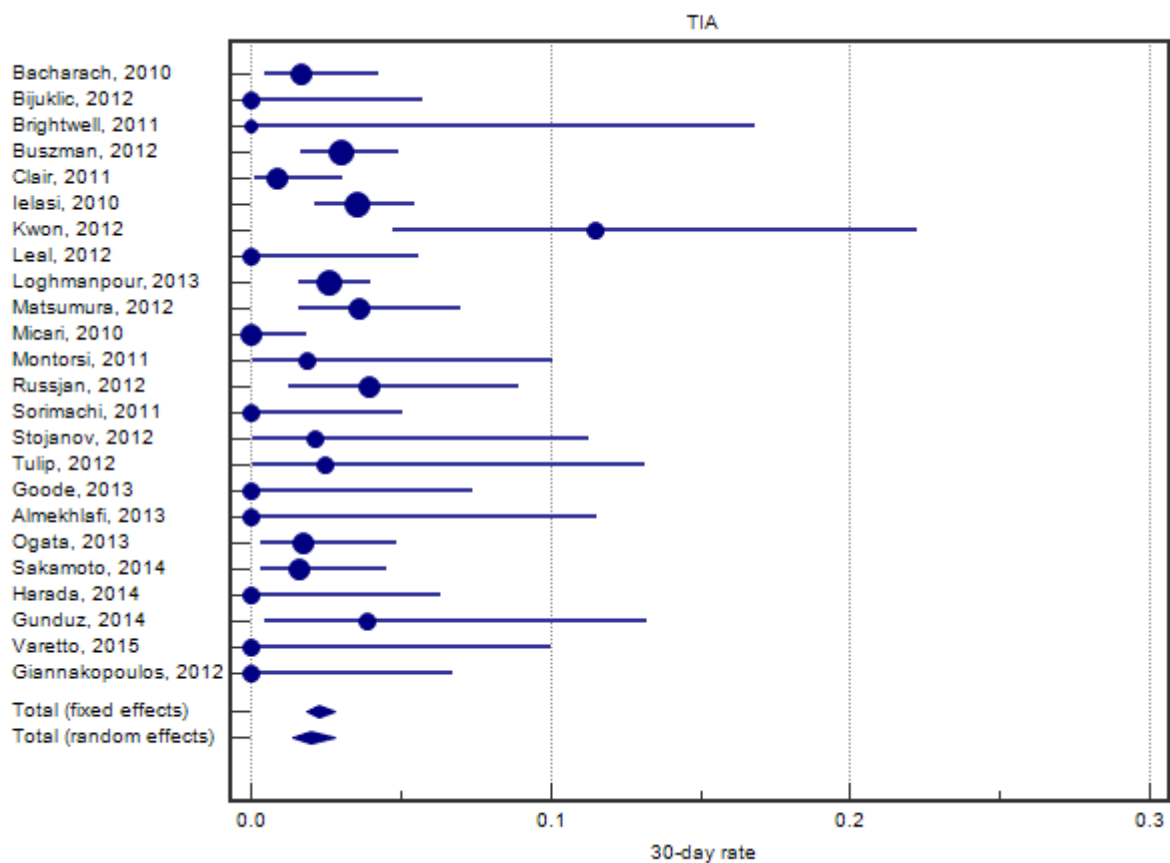
Εικόνα 17: Συγκεντρωτικό ποσοστό Θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας στις 30-ημέρες σε 10555 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (30 μελέτες)



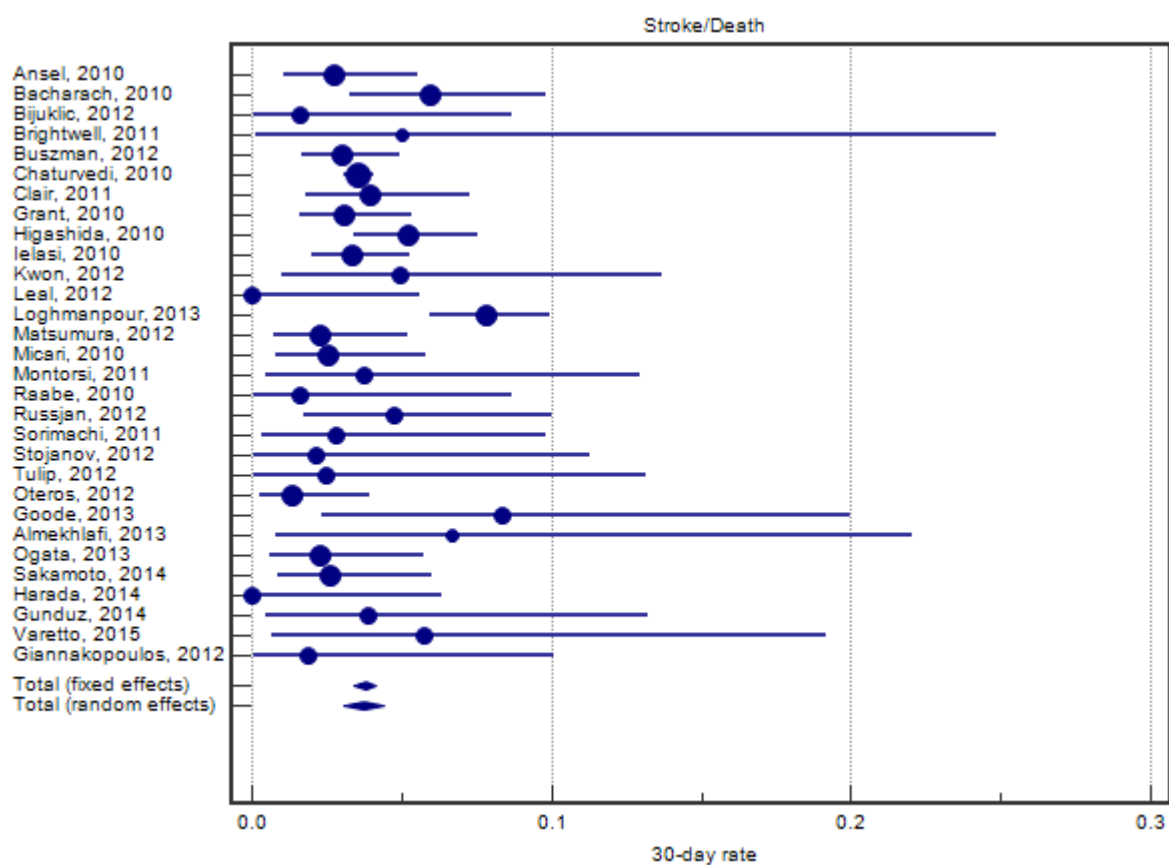
Εικόνα 18: Συγκεντρωτικό ποσοστό Εγκεφαλικού επεισοδίου στις 30-
 ημέρες σε 10630 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (32 μελέτες)



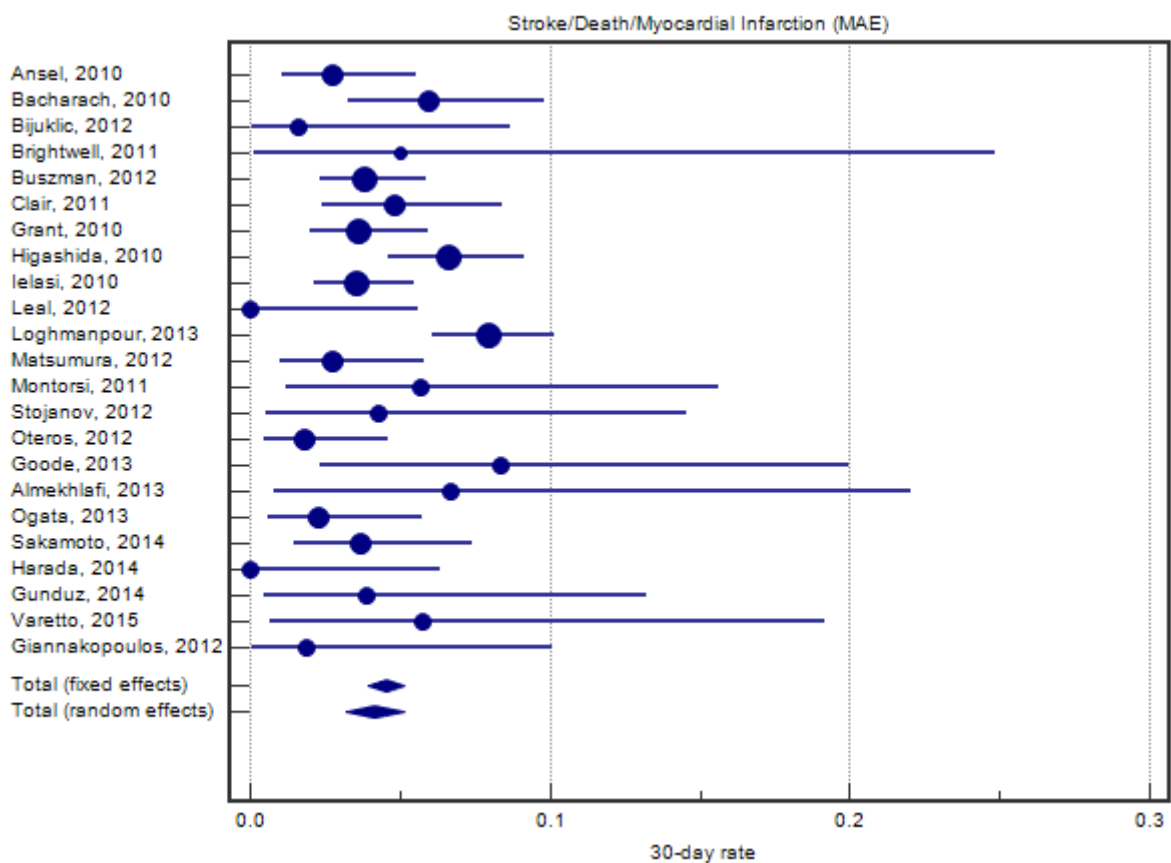
Εικόνα 19: Συγκεντρωτικό ποσοστό Εμφράγματος μυοκαρδίου στις 30-ημέρες σε 4699 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (23 μελέτες)



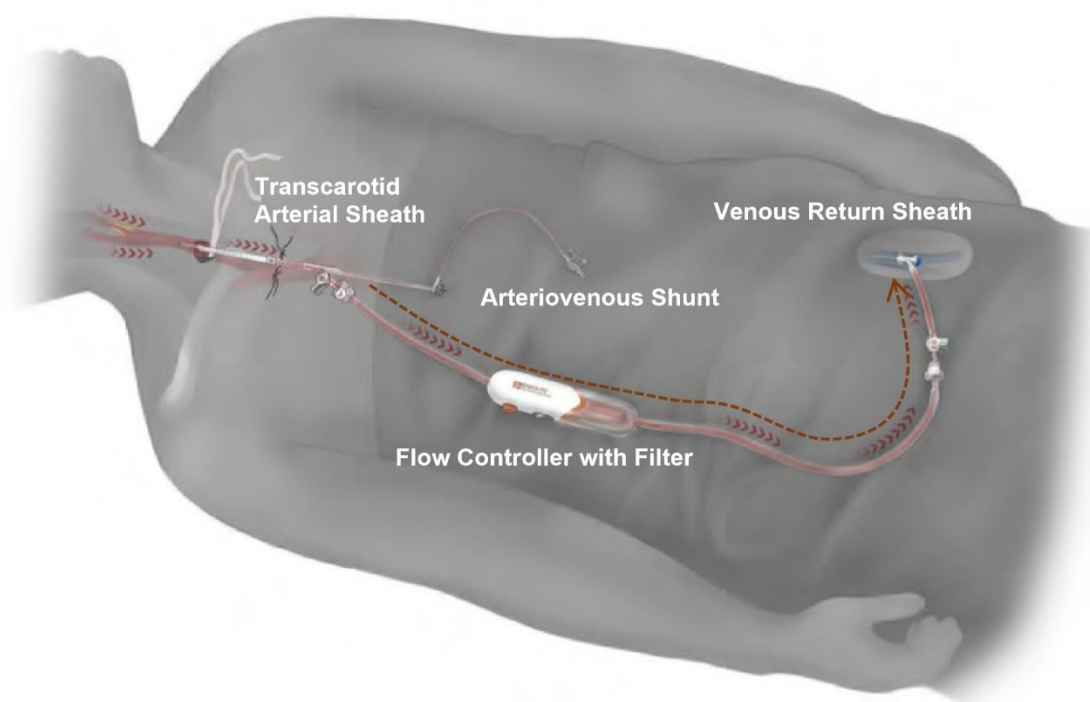
Εικόνα 20: Συγκεντρωτικό ποσοστό Παροδικού Εγκεφαλικού επεισοδίου στις 30-ημέρες σε 3832 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (24 μελέτες)



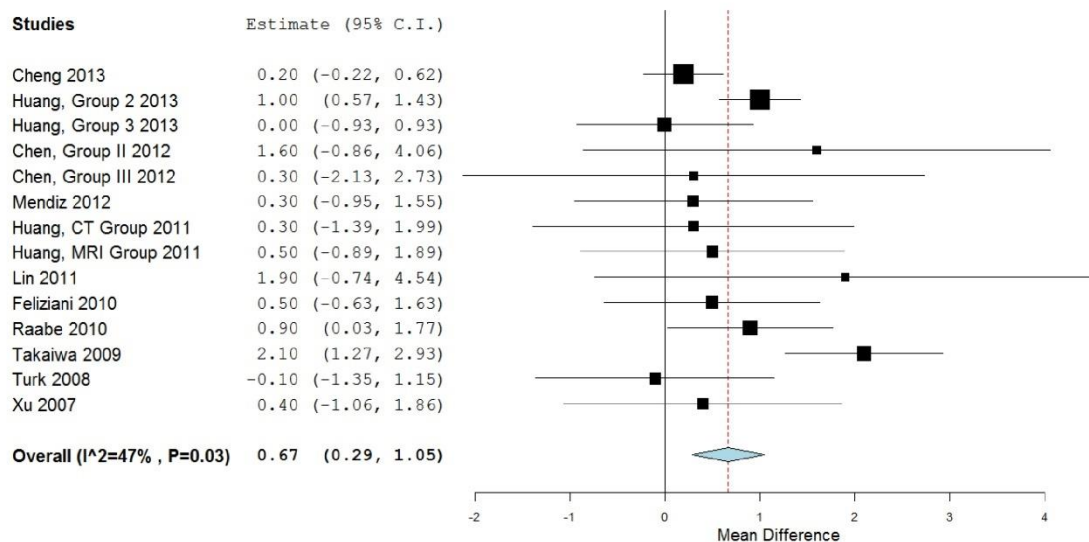
Εικόνα 21: Συγκεντρωτικό ποσοστό Θανάτου/Εγκεφαλικού οποιασδήποτε αιτιολογίας στις 30-ημέρες σε 10555 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (30 μελέτες)



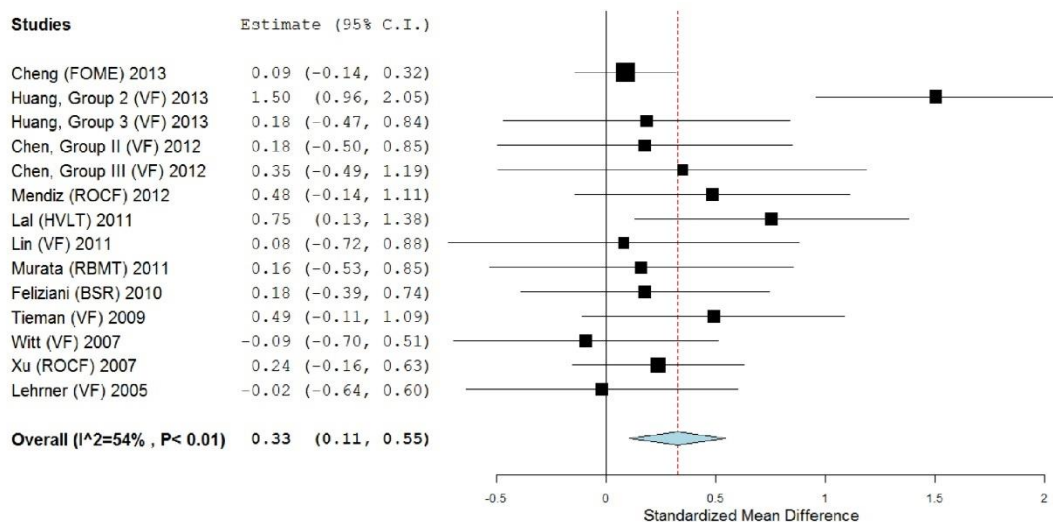
Εικόνα 22: Συγκεντρωτικό ποσοστό Θανάτου/Εγκεφαλικού/Εμφράγματος μυοκαρδίου στις 30-ημέρες σε 4699 επεμβάσεις καρωτιδικής αγγειοπλαστικής (23 μελέτες)



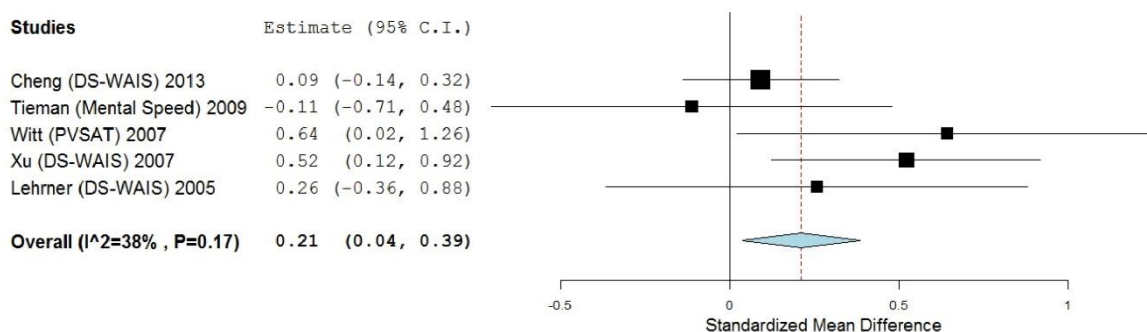
Εικόνα 23: Νέα συσκευή εγκεφαλικής προστασίας κεντρικού τύπου με αναστροφή της ροής (EnRoute Transcarotid NeuroProtection System, Silk Road Medical Inc, Sunnyvale, CA, U.S.A.)



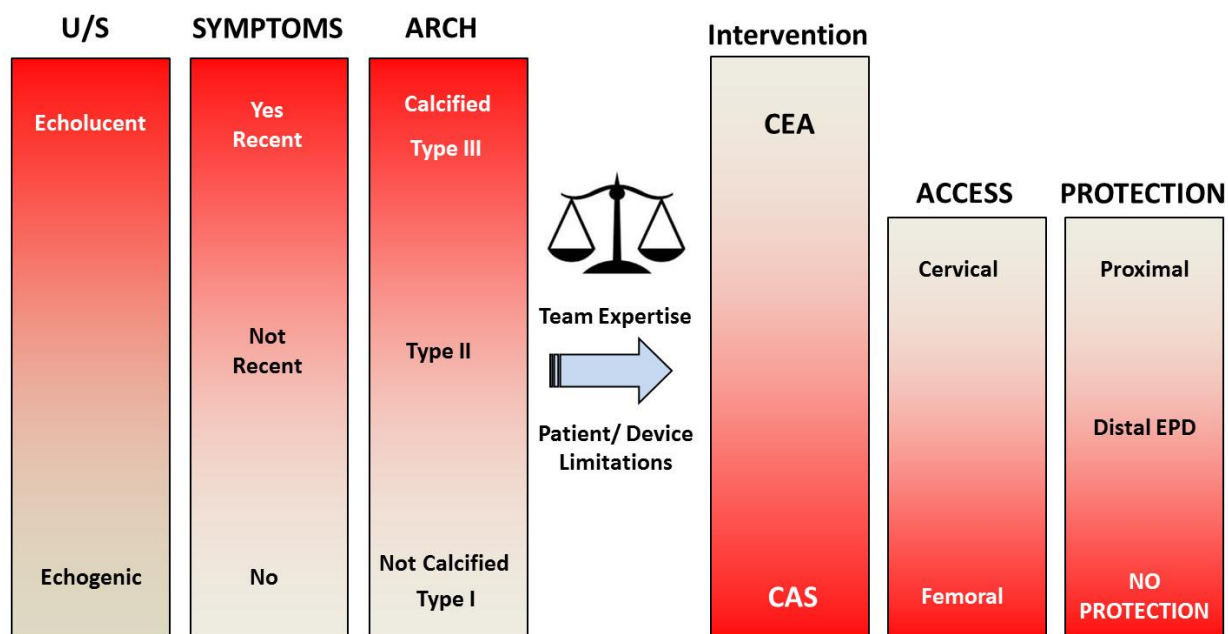
Εικόνα 24: Γράφημα τύπου Forest plot που παρουσιάζει τη μετα-ανάλυση των WMD για την επίδραση της CAS στα αποτελέσματα του test MMSE που αφορά στη **συνολική γνωστική λειτουργία (πριν σε σύγκριση με μετά την επέμβαση)**. Οι τιμές WMD σε κάθε μελέτη αναπαρίστανται σαν τετράγωνα με τα 95% CI σαν επεκτεινόμενες γραμμές. Η συγκεντρωτική τιμή SMD με το 95%CI του απεικονίζεται σαν ρόμβος. (CT: Αξονική Τομογραφία, MRI: Μαγνητική Τομογραφία, WMD: Ζυγισμένη Μέση Διαφορά, CI: Εύρος Εμπιστοσύνης, MMSE: Mini-Mental State Examination, CAS: Καρωτιδική Αγγειοπλαστική)



Εικόνα 25: Γράφημα τύπου Forest plot που παρουσιάζει τη μετα-ανάλυση των SMD για την επίδραση της CAS στα αποτελέσματα διαφορετικών γνωσιακών test που αφορούν στη **μνήμη (πριν σε σύγκριση με μετά την επέμβαση)**. Οι τιμές SMD σε κάθε μελέτη αναπαρίστανται σαν τετράγωνα με τα 95% CI σαν επεκτεινόμενες γραμμές. Η συγκεντρωτική τιμή SMD με το 95%CI του απεικονίζεται σαν ρόμβος. (*FOME*: Fuld Object Memory Evaluation, *HVLt*: Hopkins Verbal Learning Test, *VF*: Verbal Fluency, *RBMT*: Rivermead Behavioural Memory Test, *RCF*: Rey Complex Figure recall, Babcock Story Recall (BSR), *ROCF*: Rey-Osterrieth Complex Figure, *SMD*: Σταθμισμένη Μέση Διαφορά, *CI*: Εύρος Εμπιστοσύνης, *CAS*: Καρωτιδική Αγγειοπλαστική, *BNT*: Boston Naming Test)



Εικόνα 26: Γράφημα τύπου Forest plot που παρουσιάζει τη μετα-ανάλυση των SMD για την επίδραση της CAS στα αποτελέσματα του διαφορετικών γνωσιακών test που αφορούν στη **προσοχή / ψυχοκινητική ικανότητα (πριν σε σύγκριση με μετά την επέμβαση)**. Οι τιμές SMD σε κάθε μελέτη αναπαρίστανται σαν τετράγωνα με τα 95% CI σαν επεκτεινόμενες γραμμές. Η συγκεντρωτική τιμή SMD με το 95%CI του απεικονίζεται σαν ρόμβος. (DS-WAIS: Digit Span-Wechsler Adult Intelligence Scale, PVSAT: Paced Visual Serial Addition Test, SMD: Σταθμισμένη Μέση Διαφορά, CI: Εύρος Εμπιστοσύνης, CAS: Καρωτιδική Αγγειοπλαστική)



Εικόνα 27: Αλγόριθμος εκτίμησης του εμβολικού δυναμικού της CAS και προτεινόμενοι χειρισμοί μείωσής του (Κόκκινο χρώμα: αυξημένο εμβολικό δυναμικό, U/S: Υπερηχογράφημα, CEA: Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας, CAS: Αγγειοπλαστική καρωτίδας, EPD: Συσσκευή εγκεφαλικής προστασίας)

Βιβλιογραφία

- (1) Roger, V. L.; Go, A. S.; Lloyd-Jones, D. M.; Benjamin, E. J.; Berry, J. D.; Borden, W. B.; Bravata, D. M.; Dai, S.; Ford, E. S.; Fox, C. S.; Fullerton, H. J.; Gillespie, C.; Hailpern, S. M.; Heit, J. A.; Howard, V. J.; Kissela, B. M.; Kittner, S. J.; Lackland, D. T.; Lichtman, J. H.; Lisabeth, L. D.; Makuc, D. M.; Marcus, G. M.; Marelli, A.; Matchar, D. B.; Moy, C. S.; Mozaffarian, D.; Mussolino, M. E.; Nichol, G.; Paynter, N. P.; Soliman, E. Z.; Sorlie, P. D.; Sotoodehnia, N.; Turan, T. N.; Virani, S. S.; Wong, N. D.; Woo, D.; Turner, M. B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* **2012**, 125 (1), e2–e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
- (2) Bedi, R.; Nagra, A.; Fukumoto, T.; Lynam, S.; Sengupta, P.; Aw, J.; Mefford, I.; Panwar, S. R.; Bansal, N.; Insaan, P.; Singh, S.; Panwar, R.; Vedanthan, R.; Fuster, V.; Narula, J. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Peripheral Arterial Beds with B-Mode Ultrasound: A Proposal for Guiding the Decision for Medical Intervention and an Artifact-Corrected Volumetric Scoring Index. *Glob Heart* **2014**, 9 (4), 367–378. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.10.007>.
- (3) de Weerd, M.; Greving, J. P.; de Jong, A. W. F.; Buskens, E.; Bots, M. L. Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis According to Age and Sex: Systematic Review and Metaregression Analysis. *Stroke* **2009**, 40 (4), 1105–1113. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532218>.
- (4) Ferguson, G. G.; Eliasziw, M.; Barr, H. W.; Clagett, G. P.; Barnes, R. W.; Wallace, M. C.; Taylor, D. W.; Haynes, R. B.; Finan, J. W.; Hachinski, V. C.; Barnett, H. J. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke* **1999**, 30 (9), 1751–1758.
- (5) Randomised Trial of Endarterectomy for Recently Symptomatic Carotid Stenosis: Final Results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* **1998**, 351 (9113), 1379–1387.
- (6) Liapis, C. D.; Bell, P. R. F.; Mikhailidis, D.; Sivenius, J.; Nicolaidis, A.; Fernandes e Fernandes, J.; Biasi, G.; Norgren, L. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2009**, 37 (4 Suppl), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.006>.
- (7) Naylor, A. R.; Ricco, J.-B.; Borst, G. J. de; Debus, S.; Haro, J. de; Halliday, A.; Hamilton, G.; Kakisis, J.; Kakkos, S.; Lepidi, S.; Markus, H. S.; McCabe, D. J.; Roy, J.; Sillesen, H.; Berg, J. C. van den; Vermassen, F.; Committee, E. G.; Kolh, P.; Chakfe, N.; Hinchliffe, R. J.; Koncar, I.; Lindholt, J. S.; Ceniga, M. V. de; Verzini, F.; Reviewers, E. G.; Archie, J.; Bellmunt, S.; Chaudhuri, A.; Koelemay, M.; Lindahl, A.-K.; Padberg, F.; Venermo, M. Editor's Choice – Management of

Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2018**, 55 (1), 3–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>.

- (8) Kakisis, J. D.; Avgerinos, E. D.; Antonopoulos, C. N.; Giannakopoulos, T. G.; Moulakakis, K.; Liapis, C. D. The European Society for Vascular Surgery Guidelines for Carotid Intervention: An Updated Independent Assessment and Literature Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2012**. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.04.015>.
- (9) Kartchner, M. M.; McRae, L. P. Noninvasive Evaluation and Management of the “Asymptomatic” Carotid Bruit. *Surgery* **1977**, 82 (6), 840–847.
- (10) Thompson, J. E.; Patman, R. D.; Talkington, C. M. Asymptomatic Carotid Bruit: Long Term Outcome of Patients Having Endarterectomy Compared with Unoperated Controls. *Ann. Surg.* **1978**, 188 (3), 308–316.
- (11) Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* **1995**, 273 (18), 1421–1428.
- (12) Halliday, A.; Mansfield, A.; Marro, J.; Peto, C.; Peto, R.; Potter, J.; Thomas, D.; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of Disabling and Fatal Strokes by Successful Carotid Endarterectomy in Patients without Recent Neurological Symptoms: Randomised Controlled Trial. *Lancet* **2004**, 363 (9420), 1491–1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16146-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16146-1).
- (13) Halliday, A.; Harrison, M.; Hayter, E.; Kong, X.; Mansfield, A.; Marro, J.; Pan, H.; Peto, R.; Potter, J.; Rahimi, K.; Rau, A.; Robertson, S.; Streifler, J.; Thomas, D.; Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-Year Stroke Prevention after Successful Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Stenosis (ACST-1): A Multicentre Randomised Trial. *Lancet* **2010**, 376 (9746), 1074–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61197-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61197-X).
- (14) Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med* **1991**, 325 (7), 445–453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>.
- (15) Naylor, A. R.; Gaines, P. A.; Rothwell, P. M. Who Benefits Most from Intervention for Asymptomatic Carotid Stenosis: Patients or Professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2009**, 37 (6), 625–632. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.026>.
- (16) Naylor, A. R. Time to Rethink Management Strategies in Asymptomatic Carotid Artery Disease. *Nat Rev Cardiol* **2012**, 9 (2), 116–124. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.151>.

- (17) Abbott, A. L. Medical (Nonsurgical) Intervention Alone Is Now Best for Prevention of Stroke Associated with Asymptomatic Severe Carotid Stenosis: Results of a Systematic Review and Analysis. *Stroke* **2009**, *40* (10), e573-583. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556068>.
- (18) Naylor, A. R.; Schroeder, T. V.; Sillesen, H. Clinical and Imaging Features Associated with an Increased Risk of Late Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2014**, *48* (6), 633-640. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.08.017>.
- (19) Meschia, J. F.; Bushnell, C.; Boden-Albala, B.; Braun, L. T.; Bravata, D. M.; Chaturvedi, S.; Creager, M. A.; Eckel, R. H.; Elkind, M. S. V.; Fornage, M.; Goldstein, L. B.; Greenberg, S. M.; Horvath, S. E.; Iadecola, C.; Jauch, E. C.; Moore, W. S.; Wilson, J. A.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2014**, *45* (12), 3754-3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
- (20) Skerritt, M. R.; Block, R. C.; Pearson, T. A.; Young, K. C. Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting Utilization Trends over Time. *BMC Neurol* **2012**, *12*, 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-17>.
- (21) Bonati, L. H.; Jongen, L. M.; Haller, S.; Flach, H. Z.; Dobson, J.; Nederkoorn, P. J.; Macdonald, S.; Gaines, P. A.; Waaijer, A.; Waajier, A.; Stierli, P.; Jäger, H. R.; Lyrer, P. A.; Kappelle, L. J.; Wetzel, S. G.; van der Lugt, A.; Mali, W. P.; Brown, M. M.; van der Worp, H. B.; Engelter, S. T. New Ischaemic Brain Lesions on MRI after Stenting or Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: A Substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* **2010**, *9* (4), 353-362. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70057-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70057-0).
- (22) Brott, T. G.; Halperin, J. L.; Abbara, S.; Bacharach, J. M.; Barr, J. D.; Bush, R. L.; Cates, C. U.; Creager, M. A.; Fowler, S. B.; Friday, G.; Hertzberg, V. S.; McIff, E. B.; Moore, W. S.; Panagos, P. D.; Riles, T. S.; Rosenwasser, R. H.; Taylor, A. J.; Jacobs, A. K.; Smith, S. C., Jr. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* **2011**, *42* (8), e464-540. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182112cc2>.

- (23) Ricotta, J. J.; Aburahma, A.; Ascher, E.; Eskandari, M.; Faries, P.; Lal, B. K. Updated Society for Vascular Surgery Guidelines for Management of Extracranial Carotid Disease: Executive Summary. *J. Vasc. Surg.* **2011**, *54* (3), 832–836. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.004>.
- (24) Abbott, A. L. Medical (Nonsurgical) Intervention Alone Is Now Best for Prevention of Stroke Associated with Asymptomatic Severe Carotid Stenosis: Results of a Systematic Review and Analysis. *Stroke* **2009**, *40* (10), e573–583. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556068>.
- (25) Raman, G.; Moorthy, D.; Hadar, N.; Dahabreh, I. J.; O'Donnell, T. F.; Thaler, D. E.; Feldmann, E.; Lau, J.; Kitsios, G. D. Management Strategies for Asymptomatic Carotid Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158* (9), 676–685. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00007>.
- (26) Garg, N.; Karagiorgos, N.; Pisimisis, G. T.; Sohal, D. P. S.; Longo, G. M.; Johanning, J. M.; Lynch, T. G.; Pipinos, I. I. Cerebral Protection Devices Reduce Periprocedural Strokes during Carotid Angioplasty and Stenting: A Systematic Review of the Current Literature. *J. Endovasc. Ther* **2009**, *16* (4), 412–427. <https://doi.org/10.1583/09-2713.1>.
- (27) Macdonald, S.; Evans, D. H.; Griffiths, P. D.; McKevitt, F. M.; Venables, G. S.; Cleveland, T. J.; Gaines, P. A. Filter-Protected versus Unprotected Carotid Artery Stenting: A Randomised Trial. *Cerebrovasc. Dis* **2010**, *29* (3), 282–289. <https://doi.org/10.1159/000275505>.
- (28) Biasi, G. M.; Froio, A.; Diethrich, E. B.; Deleo, G.; Galimberti, S.; Mingazzini, P.; Nicolaides, A. N.; Griffin, M.; Raithel, D.; Reid, D. B.; Valsecchi, M. G. Carotid Plaque Echolucency Increases the Risk of Stroke in Carotid Stenting: The Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Study. *Circulation* **2004**, *110* (6), 756–762. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138103.91187.E3>.
- (29) Giannakopoulos, T. G.; Moulakakis, K.; Sfyroeras, G. S.; Avgerinos, E. D.; Antonopoulos, C. N.; Kakisis, J. D.; Karakitsos, P.; Brountzos, E. N.; Liapis, C. D. Association between Plaque Echogenicity and Embolic Material Captured in Filter during Protected Carotid Angioplasty and Stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2012**, *43* (6), 627–631. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.03.004>.
- (30) Giannakopoulos, T. G.; Antonopoulos, C. N.; Moulakakis, K.; Sfyroeras, G. S.; Kakisis, J. D.; Brountzos, E. N.; Liapis, C. D. Embolic Material Captured by Filters during Protected Carotid Artery Stenting Reflects Plaque Echogenicity: Implications for Carotid Stenting. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2013**, *20* (4), 197–211.
- (31) Rosenkranz, M.; Wittkugel, O.; Waiblinger, C.; Thomalla, G.; Krutzelmann, A.; Havemeister, S.; Zeumer, H.; Gerloff, C.; Fiehler, J. Cerebral Embolism during Carotid Artery Stenting: Role of Carotid Plaque Echolucency. *Cerebrovasc. Dis.* **2009**, *27* (5), 443–449. <https://doi.org/10.1159/000209239>.

- (32) Lorenz, M. W.; Polak, J. F.; Kavousi, M.; Mathiesen, E. B.; Völzke, H.; Tuomainen, T.-P.; Sander, D.; Plichart, M.; Catapano, A. L.; Robertson, C. M.; Kiechl, S.; Rundek, T.; Desvarieux, M.; Lind, L.; Schmid, C.; DasMahapatra, P.; Gao, L.; Ziegelbauer, K.; Bots, M. L.; Thompson, S. G.; PROG-IMT Study Group. Carotid Intima-Media Thickness Progression to Predict Cardiovascular Events in the General Population (the PROG-IMT Collaborative Project): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Lancet* **2012**, 379 (9831), 2053–2062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60441-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60441-3).
- (33) Kakkos, S. K.; Griffin, M. B.; Nicolaides, A. N.; Kyriacou, E.; Sabetai, M. M.; Tegos, T.; Makris, G. C.; Thomas, D. J.; Geroulakos, G.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The Size of Juxtaluminal Hypoechoic Area in Ultrasound Images of Asymptomatic Carotid Plaques Predicts the Occurrence of Stroke. *J. Vasc. Surg.* **2013**, 57 (3), 609-618.e1; discussion 617-618. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.045>.
- (34) Nicolaides, A. N.; Kakkos, S. K.; Kyriacou, E.; Griffin, M.; Sabetai, M.; Thomas, D. J.; Tegos, T.; Geroulakos, G.; Labropoulos, N.; Doré, C. J.; Morris, T. P.; Naylor, R.; Abbott, A. L.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis and Cerebrovascular Risk Stratification. *J. Vasc. Surg.* **2010**, 52 (6), 1486-1496.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.07.021>.
- (35) Singh, N.; Moody, A. R.; Gladstone, D. J.; Leung, G.; Ravikumar, R.; Zhan, J.; Maggisano, R. Moderate Carotid Artery Stenosis: MR Imaging-Depicted Intraplaque Hemorrhage Predicts Risk of Cerebrovascular Ischemic Events in Asymptomatic Men. *Radiology* **2009**, 252 (2), 502–508. <https://doi.org/10.1148/radiol.2522080792>.
- (36) Takaya, N.; Yuan, C.; Chu, B.; Saam, T.; Underhill, H.; Cai, J.; Tran, N.; Polissar, N. L.; Isaac, C.; Ferguson, M. S.; Garden, G. A.; Cramer, S. C.; Maravilla, K. R.; Hashimoto, B.; Hatsukami, T. S. Association between Carotid Plaque Characteristics and Subsequent Ischemic Cerebrovascular Events: A Prospective Assessment with MRI--Initial Results. *Stroke* **2006**, 37 (3), 818–823. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000204638.91099.91>.
- (37) Underhill, H. R.; Yuan, C.; Yarnykh, V. L.; Chu, B.; Oikawa, M.; Dong, L.; Polissar, N. L.; Garden, G. A.; Cramer, S. C.; Hatsukami, T. S. Predictors of Surface Disruption with MR Imaging in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **2010**, 31 (3), 487–493. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1842>.
- (38) Moon, S. H.; Cho, Y. S.; Noh, T. S.; Choi, J. Y.; Kim, B.-T.; Lee, K.-H. Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* **2015**, 8 (8), 949–956. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.002>.

- (39) Gray-Weale, A. C.; Graham, J. C.; Burnett, J. R.; Byrne, K.; Lusby, R. J. Carotid Artery Atheroma: Comparison of Preoperative B-Mode Ultrasound Appearance with Carotid Endarterectomy Specimen Pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **1988**, 29 (6), 676–681.
- (40) Beletsky, V. Y.; Kelley, R. E.; Fowler, M.; Phifer, T. Ultrasound Densitometric Analysis of Carotid Plaque Composition. Pathoanatomic Correlation. *Stroke* **1996**, 27 (12), 2173–2177.
- (41) Reiter, M.; Bucek, R. A.; Effenberger, I.; Boltuch, J.; Lang, W.; Ahmadi, R.; Minar, E.; Schillinger, M. Plaque Echolucency Is Not Associated with the Risk of Stroke in Carotid Stenting. *Stroke* **2006**, 37 (9), 2378–2380. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237087.86583.c8>.
- (42) Chivukula, M.; Saad, R. S.; Elishaev, E.; White, S.; Mauser, N.; Dabbs, D. J. Introduction of the Thin Prep Imaging System (TIS): Experience in a High Volume Academic Practice. *Cytojournal* **2007**, 4, 6. <https://doi.org/10.1186/1742-6413-4-6>.
- (43) Geroulakos, G.; Ramaswami, G.; Nicolaidis, A.; James, K.; Labropoulos, N.; Belcaro, G.; Holloway, M. Characterization of Symptomatic and Asymptomatic Carotid Plaques Using High-Resolution Real-Time Ultrasonography. *Br J Surg* **1993**, 80 (10), 1274–1277.
- (44) Hees, K.; Lebeau, P. B. Comparison of Conventional and ThinPrep Preparations of Mucoid Cytology Samples. *Diagn. Cytopathol.* **1995**, 12 (2), 181–185.
- (45) Michael, C. W.; McConnel, J.; Pecott, J.; Afify, A. M.; Al-Khafaji, B. Comparison of ThinPrep and TriPath PREP Liquid-Based Preparations in Nongynecologic Specimens: A Pilot Study. *Diagn. Cytopathol* **2001**, 25 (3), 177–184.
- (46) Wang, H. H.; Sovie, S.; Trawinski, G.; Garcia, L. W.; Abu-Jawdeh, G. M.; Upton, M.; Werneke, S. ThinPrep Processing of Endoscopic Brushing Specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* **1996**, 105 (2), 163–167.
- (47) Saleh, H.; Bassily, N.; Hammoud, M. J. Utility of a Liquid-Based, Monolayer Preparation in the Evaluation of Thyroid Lesions by Fine Needle Aspiration Biopsy: Comparison with the Conventional Smear Method. *Acta Cytol.* **2009**, 53 (2), 130–136.
- (48) Schreiber, T. L.; Strickman, N.; Davis, T.; Kumar, V.; Mishkel, G.; Foster, M.; Donohoe, D.; Britto, S.; Ansel, G. Carotid Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance Study: Outcomes at 1 Year. *J. Am. Coll. Cardiol* **2010**, 56 (1), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.045>.

- (49) Katzen, B. T.; Criado, F. J.; Ramee, S. R.; Massop, D. W.; Hopkins, L. N.; Donohoe, D.; Cohen, S. A.; Mauri, L.; CASES-PMS Investigators. Carotid Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance Study: Thirty-Day Results of the CASES-PMS Study. *Catheter Cardiovasc Interv* **2007**, 70 (2), 316–323. <https://doi.org/10.1002/ccd.21222>.
- (50) Cristobo, I.; Brea, D.; Blanco, M.; Vázquez, F.; Rodríguez-Yáñez, M.; Vivancos, J.; Silva, Y.; de la Ossa, N. P.; Pumar, J. M.; Forteza, J.; Castillo, J. Usefulness of Material Recovered from Distal Embolic Protection Devices after Carotid Angioplasty for Proteomic Studies. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **2012**, 23 (6), 818–824. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.02.004>.
- (51) Hamada, K.; Matsushima, S.; Toma, N.; Totani, T.; Toda, M.; Ogawa, S.; Asakura, F.; Sakaida, H.; Iwata, H.; Taki, W. Simple Immersion of Filter Devices into an Urokinase Solution Prevents Fibrin Net Formation during Carotid Artery Stenting. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater* **2010**, 95 (1), 171–176. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31699>.
- (52) Kendall, S. M. G.; Stuart, A.; Ord, J. K.; Arnold, S. F.; O'Hagan, A. *Kendall's Advanced Theory of Statistics*; Edward Arnold, 1994.
- (53) Higgins, J. P. T.; Thompson, S. G.; Deeks, J. J.; Altman, D. G. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. *BMJ* **2003**, 327 (7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- (54) Begg, C. B.; Mazumdar, M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics* **1994**, 50 (4), 1088–1101.
- (55) Ielasi, A.; Latib, A.; Godino, C.; Sharp, A. S. P.; Al Lamee, R.; Montorfano, M.; Airolidi, F.; Carlino, M.; Chieffo, A.; Sangiorgi, G. M.; Colombo, A. Clinical Outcomes Following Protected Carotid Artery Stenting in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *J. Endovasc. Ther.* **2010**, 17 (3), 298–307. <https://doi.org/10.1583/09-2997.1>.
- (56) Chaturvedi, S.; Matsumura, J. S.; Gray, W.; Xu, C.; Verta, P. Carotid Artery Stenting in Octogenarians: Periprocedural Stroke Risk Predictor Analysis from the Multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events (CAPTURE 2) Clinical Trial. *Stroke* **2010**, 41 (4), 757–764. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.569426>.
- (57) Bacharach, J. M.; Slovut, D. P.; Ricotta, J.; Sullivan, T. M. Octogenarians Are Not at Increased Risk for Periprocedural Stroke Following Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg* **2010**, 24 (2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2009.05.010>.

- (58) Loghmanpour, N. A.; Siewiorek, G. M.; Wanamaker, K. M.; Muluk, S. C.; Chaer, R.; Wholey, M. H.; Finol, E. A. Assessing the Impact of Distal Protection Filter Design Characteristics on 30-Day Outcomes of Carotid Artery Stenting Procedures. *Journal of Vascular Surgery* **2013**, 57 (2), 309-317.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.08.113>.
- (59) Buszman, P. P.; Szymański, R.; Dębiński, M.; Milewski, K.; Król, M.; Nowakowski, P.; Kiesz, R. S.; Radvány, M. G.; Wiernek, S.; Wiernek, B.; Buszman, P. E. Long-Term Results of Cephalad Arteries Percutaneous Transluminal Angioplasty with Stent Implantation (The CAPTAS Registry). *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2012**, 79 (4), 532–540. <https://doi.org/10.1002/ccd.23391>.
- (60) Montorsi, P.; Caputi, L.; Galli, S.; Ciceri, E.; Ballerini, G.; Agrifoglio, M.; Ravagnani, P.; Trabattini, D.; Pontone, G.; Fabbicchi, F.; Loaldi, A.; Parati, E.; Andreini, D.; Veglia, F.; Bartorelli, A. L. Microembolization during Carotid Artery Stenting in Patients with High-Risk, Lipid-Rich Plaque. A Randomized Trial of Proximal versus Distal Cerebral Protection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, 58 (16), 1656–1663. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.015>.
- (61) Bijuklic, K.; Wandler, A.; Hazizi, F.; Schofer, J. The PROFI Study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): A Prospective Randomized Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, 59 (15), 1383–1389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.035>.
- (62) Leal, I.; Orgaz, A.; Flores, Á.; Gil, J.; Rodríguez, R.; Peinado, J.; Criado, E.; Doblas, M. A Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging-Based Study of Transcervical Carotid Stenting with Flow Reversal versus Transfemoral Filter Protection. *Journal of Vascular Surgery* **2012**, 56 (6), 1585–1590. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.05.107>.
- (63) Palombo, G.; Faraglia, V.; Stella, N.; Giugni, E.; Bozzao, A.; Taurino, M. Late Evaluation of Silent Cerebral Ischemia Detected by Diffusion-Weighted MR Imaging after Filter-Protected Carotid Artery Stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* **2008**, 29 (7), 1340–1343. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1102>.
- (64) Jongen, L. M.; Hendrikse, J.; Moll, F. L.; Mali, W. P. T. M.; van der Worp, H. B. Cerebral Perfusion Affects the Risk of Ischemia during Carotid Artery Stenting. *Cerebrovasc. Dis* **2010**, 29 (6), 538–545. <https://doi.org/10.1159/000306639>.
- (65) Timaran, C. H.; Rosero, E. B.; Higuera, A.; Ilaraza, A.; Modrall, J. G.; Clagett, G. P. Randomized Clinical Trial of Open-Cell vs Closed-Cell Stents for Carotid Stenting and Effects of Stent Design on Cerebral Embolization. *J. Vasc. Surg.* **2011**, 54 (5), 1310-1316.e1; discussion 1316. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.013>.

- (66) Tulip, H. H.; Rosero, E. B.; Higuera, A. J.; Ilarraza, A.; Valentine, R. J.; Timaran, C. H. Cerebral Embolization in Asymptomatic versus Symptomatic Patients after Carotid Stenting. *Journal of Vascular Surgery* **2012**, *56* (6), 1579–1584. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.06.074>.
- (67) Stojanov, D.; Ilic, M.; Bosnjakovic, P.; Zivkovic, M.; Jolic, S.; Vukasinovic, N.; Ignjatovic, A.; Ilic, B.; Benedeto-Stojanov, D. New Ischemic Brain Lesions on Diffusion-Weighted MRI after Carotid Artery Stenting with Filter Protection: Frequency and Relationship with Plaque Morphology. *AJNR Am J Neuroradiol* **2012**, *33* (4), 708–714. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2840>.
- (68) Russjan, A.; Goebell, E.; Havemeister, S.; Thomalla, G.; Cheng, B.; Beck, C.; Krützelmann, A.; Fiehler, J.; Gerloff, C.; Rosenkranz, M. Predictors of Periprocedural Brain Lesions Associated with Carotid Stenting. *Cerebrovasc. Dis.* **2012**, *33* (1), 30–36. <https://doi.org/10.1159/000332088>.
- (69) Almekhlafi, M. A.; Demchuk, A. M.; Mishra, S.; Bal, S.; Menon, B. K.; Wiebe, S.; Clement, F. M.; Wong, J. H.; Hill, M. D.; Goyal, M. Malignant Emboli on Transcranial Doppler during Carotid Stenting Predict Postprocedure Diffusion-Weighted Imaging Lesions. *Stroke* **2013**, *44* (5), 1317–1322. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000659>.
- (70) Goode, S. D.; Hoggard, N.; Macdonald, S.; Evans, D. H.; Cleveland, T. J.; Gaines, P. A. Assessment of Reverse Flow as a Means of Cerebral Protection during Carotid Artery Stent Placement with Diffusion-Weighted and Transcranial Doppler Imaging. *J Vasc Interv Radiol* **2013**, *24* (4), 528–533. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.014>.
- (71) Piorkowski, M.; Kläffling, C.; Botsios, S.; Zerweck, C.; Scheinert, S.; Banning-Eichenseher, U.; Bausback, Y.; Scheinert, D.; Schmidt, A. Postinterventional Microembolism Signals Detected by Transcranial Doppler Ultrasound after Carotid Artery Stenting. *VASA* **2015**, *44* (1), 49–57. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000406>.
- (72) Gunduz, Y.; Akdemir, R.; Ayhan, L. T.; Keser, N. Can Doppler Flow Parameters of Carotid Stenosis Predict the Occurrence of New Ischemic Brain Lesions Detected by Diffusion-Weighted MR Imaging after Filter-Protected Internal Carotid Artery Stenting? *AJNR Am J Neuroradiol* **2014**, *35* (4), 760–765. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3904>.
- (73) Varetto, G.; Gibello, L.; Faletti, R.; Gattuso, A.; Garneri, P.; Castagno, C.; Quaglino, S.; Rispoli, P. Contrast-Enhanced Ultrasound to Predict the Risk of Microembolization during Carotid Artery Stenting. *Radiol Med* **2015**, *120* (11), 1050–1055. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0530-4>.
- (74) Sakamoto, S.; Kiura, Y.; Okazaki, T.; Shinagawa, K.; Ichinose, N.; Shibukawa, M.; Orita, Y.; Shimonaga, K.; Kajihara, Y.; Kurisu, K. Usefulness of Dual Protection Combined with Blood Aspiration for Distal Embolic Protection during Carotid Artery Stenting. *Acta Neurochir (Wien)* **2015**, *157* (3), 371–377. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2311-6>.

- (75) Harada, K.; Kakumoto, K.; Morioka, J.; Saito, T.; Fukuyama, K. Combination of Flow Reversal and Distal Filter for Cerebral Protection during Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg* **2014**, *28* (3), 651–658. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.04.032>.
- (76) Ogata, A.; Sonobe, M.; Kato, N.; Yamazaki, T.; Kasuya, H.; Ikeda, G.; Miki, S.; Matsushima, T. Carotid Artery Stenting without Post-Stenting Balloon Dilatation. *J Neurointerv Surg* **2014**, *6* (7), 517–520. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010873>.
- (77) Lunn, S.; Crawley, F.; Harrison, M. J.; Brown, M. M.; Newman, S. P. Impact of Carotid Endarterectomy upon Cognitive Functioning. A Systematic Review of the Literature. *Cerebrovasc. Dis.* **1999**, *9* (2), 74–81. <https://doi.org/15901>.
- (78) Flanigan, D. P.; Flanigan, M. E.; Dorne, A. L.; Harward, T. R. S.; Razavi, M. K.; Ballard, J. L. Long-Term Results of 442 Consecutive, Standardized Carotid Endarterectomy Procedures in Standard-Risk and High-Risk Patients. *J. Vasc. Surg.* **2007**, *46* (5), 876–882. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.06.045>.
- (79) Ghogawala, Z.; Westerveld, M.; Amin-Hanjani, S. Cognitive Outcomes after Carotid Revascularization: The Role of Cerebral Emboli and Hypoperfusion. *Neurosurgery* **2008**, *62* (2), 385–395; discussion 393–395. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316005.88517.60>.
- (80) Raabe, R. D.; Burr, R. B.; Short, R. One-Year Cognitive Outcomes Associated with Carotid Artery Stent Placement. *J Vasc Interv Radiol* **2010**, *21* (7), 983–988; quiz 989. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.03.011>.
- (81) Kwon, O.-K.; Kim, S. H.; Jacobsen, E. A.; Marks, M. P. Clinical Implications of Internal Carotid Artery Flow Impairment Caused by Filter Occlusion during Carotid Artery Stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* **2012**, *33* (3), 494–499. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2818>.
- (82) Sorimachi, T.; Nishino, K.; Morita, K.; Takeuchi, S.; Ito, Y.; Fujii, Y. Blood Flow Changes Caused by Distal Filter Protection and Catheter Aspiration in the Internal Carotid Artery during Carotid Stenting: Evaluation Using Carotid Doppler Sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* **2011**, *32* (2), 288–293. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2276>.
- (83) Reiter, M.; Bucek, R. A.; Effenberger, I.; Boltuch, J.; Lang, W.; Ahmadi, R.; Minar, E.; Schillinger, M. Plaque Echolucency Is Not Associated with the Risk of Stroke in Carotid Stenting. *Stroke* **2006**, *37* (9), 2378–2380. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237087.86583.c8>.
- (84) Liapis, C. D.; Kakisis, J. D.; Dimitroulis, D. A.; Kostakis, A. G. The Impact of the Carotid Plaque Type on Restenosis and Future Cardiovascular Events: A 12-Year Prospective Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2002**, *24* (3), 239–244.

- (85) Barbato, J. E.; Dillavou, E.; Horowitz, M. B.; Jovin, T. G.; Kanal, E.; David, S.; Makaroun, M. S. A Randomized Trial of Carotid Artery Stenting with and without Cerebral Protection. *J. Vasc. Surg* **2008**, 47 (4), 760–765. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.058>.
- (86) Huang, K.-L.; Ho, M.-Y.; Chang, C.-H.; Ryu, S.-J.; Wong, H.-F.; Hsieh, I.-C.; Chang, T.-Y.; Wu, T.-C.; Lee, T.-H.; Chang, Y.-J. Impact of Silent Ischemic Lesions on Cognition Following Carotid Artery Stenting. *European Neurology* **2011**, 66 (6), 351–358. <https://doi.org/10.1159/000332614>.
- (87) Stojanov, D.; Ilic, M.; Bosnjakovic, P.; Zivkovic, M.; Jolic, S.; Vukasinovic, N.; Ignjatovic, A.; Ilic, B.; Benedeto-Stojanov, D. New Ischemic Brain Lesions on Diffusion-Weighted MRI after Carotid Artery Stenting with Filter Protection: Frequency and Relationship with Plaque Morphology. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* **2011**. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2840>.
- (88) Finol, E. A.; Siewiorek, G. M.; Scotti, C. M.; Wholey, M. H.; Wholey, M. H. Wall Apposition Assessment and Performance Comparison of Distal Protection Filters. *J. Endovasc. Ther* **2008**, 15 (2), 177–185. <https://doi.org/10.1583/07-2272.1>.
- (89) Maleux, G.; Demaerel, P.; Verbeken, E.; Daenens, K.; Heye, S.; Van Sonhoven, F.; Nevelsteen, A.; Wilms, G. Cerebral Ischemia after Filter-Protected Carotid Artery Stenting Is Common and Cannot Be Predicted by the Presence of Substantial Amount of Debris Captured by the Filter Device. *AJNR Am J Neuroradiol* **2006**, 27 (9), 1830–1833.
- (90) Faggioli, G.; Ferri, M.; Rapezzi, C.; Tonon, C.; Manzoli, L.; Stella, A. Atherosclerotic Aortic Lesions Increase the Risk of Cerebral Embolism during Carotid Stenting in Patients with Complex Aortic Arch Anatomy. *J. Vasc. Surg* **2009**, 49 (1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.014>.
- (91) Angelini, A.; Reimers, B.; Della Barbera, M.; Saccà, S.; Pasquetto, G.; Cernetti, C.; Valente, M.; Pascotto, P.; Thiene, G. Cerebral Protection during Carotid Artery Stenting: Collection and Histopathologic Analysis of Embolized Debris. *Stroke* **2002**, 33 (2), 456–461.
- (92) Sprouse, L. R., 2nd; Peeters, P.; Bosiers, M. The Capture of Visible Debris by Distal Cerebral Protection Filters during Carotid Artery Stenting: Is It Predictable? *J. Vasc. Surg* **2005**, 41 (6), 950–955. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.048>.
- (93) DeRubertis, B. G.; Chaer, R. A.; Gordon, R.; Bell, H.; Hynecsek, R. L.; Pieracci, F. M.; Karwowski, J.; Kent, K. C.; Faries, P. L. Determining the Quantity and Character of Carotid Artery Embolic Debris by Electron Microscopy and Energy Dispersive Spectroscopy. *J. Vasc. Surg* **2007**, 45 (4), 716–724; discussion 724–725. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.015>.

- (94) Hayashi, K.; Kitagawa, N.; Morikawa, M.; Hiu, T.; Morofuji, Y.; Suyama, K.; Nagata, I. Observation of the Embolus Protection Filter for Carotid Artery Stenting. *Surg Neurol* **2009**, *72* (5), 532–537; discussion 537. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.12.011>.
- (95) Malik, R. K.; Landis, G. S.; Sundick, S.; Cayne, N.; Marin, M.; Faries, P. L. Predicting Embolic Potential during Carotid Angioplasty and Stenting: Analysis of Captured Particulate Debris, Ultrasound Characteristics, and Prior Carotid Endarterectomy. *J. Vasc. Surg* **2010**, *51* (2), 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.08.063>.
- (96) Brightwell, R. E.; Ryder, T. A.; Hamady, M.; Cheshire, N. J. W. Size and Nature of Emboli Produced during Carotid Artery Angioplasty and Stenting: In Vivo Study. *Int J Surg* **2011**, *9* (2), 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.11.004>.
- (97) Matsumoto, S.; Nakahara, I.; Higashi, T.; Iwamuro, Y.; Watanabe, Y.; Takezawa, M.; Murata, D.; Yokota, T.; Kira, J.; Yamada, T. Fibro-Fatty Volume of Culprit Lesions in Virtual Histology Intravascular Ultrasound Is Associated with the Amount of Debris during Carotid Artery Stenting. *Cerebrovasc. Dis* **2010**, *29* (5), 468–475. <https://doi.org/10.1159/000297962>.
- (98) Coppi, G.; Moratto, R.; Silingardi, R.; Rubino, P.; Sarropago, G.; Salemme, L.; Cremonesi, A.; Castriota, F.; Manetti, R.; Sacca, S.; Reimers, B. PRIAMUS--Proximal Flow Blockage Cerebral Protection during Carotid Stenting: Results from a Multicenter Italian Registry. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **2005**, *46* (3), 219–227.
- (99) Reimers, B.; Sievert, H.; Schuler, G. C.; Tübler, T.; Diederich, K.; Schmidt, A.; Rubino, P.; Mudra, H.; Dudek, D.; Coppi, G.; Schofer, J.; Cremonesi, A.; Haufe, M.; Resta, M.; Klauss, V.; Benassi, A.; Di Mario, C.; Favero, L.; Scheinert, D.; Salemme, L.; Biamino, G. Proximal Endovascular Flow Blockage for Cerebral Protection during Carotid Artery Stenting: Results from a Prospective Multicenter Registry. *J. Endovasc. Ther* **2005**, *12* (2), 156–165. <https://doi.org/10.1583/04-1400MR.1>.
- (100) Redgrave, J. N. E.; Lovett, J. K.; Gallagher, P. J.; Rothwell, P. M. Histological Assessment of 526 Symptomatic Carotid Plaques in Relation to the Nature and Timing of Ischemic Symptoms: The Oxford Plaque Study. *Circulation* **2006**, *113* (19), 2320–2328. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589044>.
- (101) Sorimachi, T.; Kakita, A.; Morita, K.; Nishino, K.; Sasaki, O.; Koike, T.; Kumagai, T.; Ito, Y.; Fujii, Y. Routine Aspiration Method during Filter-Protected Carotid Stenting: Histological Evaluation of Captured Debris and Predictors for Debris Amount. *Acta Neurochir (Wien)* **2011**, *153* (11), 2159–2167. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1093-3>.

- (102) Sakamoto, M.; Taoka, T.; Nakagawa, H.; Takayama, K.; Wada, T.; Myouchin, K.; Akashi, T.; Miyasaka, T.; Fukusumi, A.; Iwasaki, S.; Kichikawa, K. Magnetic Resonance Plaque Imaging to Predict the Occurrence of the Slow-Flow Phenomenon in Carotid Artery Stenting Procedures. *Neuroradiology* **2010**, *52* (4), 275–283. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0623-7>.
- (103) Bonati, L. H.; Fraedrich, G. Age Modifies the Relative Risk of Stenting versus Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis--a Pooled Analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2011**, *41* (2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.01.001>.
- (104) Economopoulos, K. P.; Sargentanis, T. N.; Tsivgoulis, G.; Mariolis, A. D.; Stefanadis, C. Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy: A Comprehensive Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes. *Stroke* **2011**, *42* (3), 687–692. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.606079>.
- (105) Liapis, C. D.; Kakisis, J. D.; Kostakis, A. G. Carotid Stenosis: Factors Affecting Symptomatology. *Stroke* **2001**, *32* (12), 2782–2786.
- (106) Kakkos, S. K.; Nicolaides, A. N.; Kyriacou, E.; Daskalopoulou, S. S.; Sabetai, M. M.; Pattichis, C. S.; Geroulakos, G.; Griffin, M. B.; Thomas, D. Computerized Texture Analysis of Carotid Plaque Ultrasonic Images Can Identify Unstable Plaques Associated with Ipsilateral Neurological Symptoms. *Angiology* **2011**, *62* (4), 317–328. <https://doi.org/10.1177/0003319710384397>.
- (107) Mayor, I.; Comelli, M.; Vassileva, E.; Burkhard, P.; Sztajzel, R. Microembolic Signals and Carotid Plaque Morphology: A Study of 71 Patients with Moderate or High Grade Carotid Stenosis. *Acta Neurol. Scand.* **2003**, *108* (2), 114–117.
- (108) Diethrich, E. B.; Pauliina Margolis, M.; Reid, D. B.; Burke, A.; Ramaiah, V.; Rodriguez-Lopez, J. A.; Wheatley, G.; Olsen, D.; Virmani, R. Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment of Carotid Artery Disease: The Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) Study. *J. Endovasc. Ther.* **2007**, *14* (5), 676–686. [https://doi.org/10.1583/1545-1550\(2007\)14\[676:VHIUAO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1583/1545-1550(2007)14[676:VHIUAO]2.0.CO;2).
- (109) Faggioli, G. L.; Pini, R.; Mauro, R.; Pasquinelli, G.; Fittipaldi, S.; Freyrie, A.; Serra, C.; Stella, A. Identification of Carotid “vulnerable Plaque” by Contrast-Enhanced Ultrasonography: Correlation with Plaque Histology, Symptoms and Cerebral Computed Tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2011**, *41* (2), 238–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.11.002>.
- (110) Grant, A.; White, C.; Ansel, G.; Bacharach, M.; Metzger, C.; Velez, C. Safety and Efficacy of Carotid Stenting in the Very Elderly. *Catheter Cardiovasc Interv* **2010**, *75* (5), 651–655. <https://doi.org/10.1002/ccd.22345>.

- (111) Mehta, M.; Kashyap, V.; Malas, M.; Paty, P.; Cambria, R.; Kwolek, C.; Shah, R.; Criado, E.; Molnar, R. The ROADSTER Investigational Device Exemption Trial Leads to Food and Drug Administration Approval of the First Stent Labeled for Trans-Carotid Artery Revascularization. *Journal of Vascular Surgery* **2016**, 64 (3), 841–842. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.06.029>.
- (112) Plessers, M.; Van Herzeele, I.; Hemelsoet, D.; Patel, N.; Chung, E. M. L.; Vingerhoets, G.; Vermassen, F. Transcervical Carotid Stenting With Dynamic Flow Reversal Demonstrates Embolization Rates Comparable to Carotid Endarterectomy. *J. Endovasc. Ther.* **2016**, 23 (2), 249–254. <https://doi.org/10.1177/1526602815626561>.
- (113) Schermerhorn, M. L.; Liang, P.; Eldrup-Jorgensen, J.; Cronenwett, J. L.; Nolan, B. W.; Kashyap, V. S.; Wang, G. J.; Motaganahalli, R. L.; Malas, M. B. Association of Transcarotid Artery Revascularization vs Transfemoral Carotid Artery Stenting With Stroke or Death Among Patients With Carotid Artery Stenosis. *JAMA* **2019**, 322 (23), 2313–2322. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18441>.
- (114) Malas, M. B.; Dakour-Aridi, H.; Wang, G. J.; Kashyap, V. S.; Motaganahalli, R. L.; Eldrup-Jorgensen, J.; Cronenwett, J. L.; Schermerhorn, M. L. Transcarotid Artery Revascularization versus Transfemoral Carotid Artery Stenting in the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *Journal of Vascular Surgery* **2019**, 69 (1), 92-103.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.011>.
- (115) Antonopoulos, C. N.; Kakisis, J. D.; Sfyroeras, G. S.; Moulakakis, K. G.; Kallinis, A.; Giannakopoulos, T.; Liapis, C. D. The Impact of Carotid Artery Stenting on Cognitive Function in Patients with Extracranial Carotid Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg* **2015**, 29 (3), 457–469. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.10.024>.
- (116) Higashida, R. T.; Popma, J. J.; Apruzzese, P.; Zimetbaum, P. Evaluation of the Medtronic Exponent Self-Expanding Carotid Stent System with the Medtronic Guardwire Temporary Occlusion and Aspiration System in the Treatment of Carotid Stenosis: Combined from the MAVERIC (Medtronic AVE Self-Expanding CaRotid Stent System with Distal Protection In the Treatment of Carotid Stenosis) I and MAVERIC II Trials. *Stroke* **2010**, 41 (2), e102-109. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564161>.
- (117) Ansel, G. M.; Hopkins, L. N.; Jaff, M. R.; Rubino, P.; Bacharach, J. M.; Scheinert, D.; Myla, S.; Das, T.; Cremonesi, A. Safety and Effectiveness of the INVATEC MO.MA Proximal Cerebral Protection Device during Carotid Artery Stenting: Results from the ARMOUR Pivotal Trial. *Catheter Cardiovasc Interv* **2010**, 76 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.22439>.

- (118) Matsumura, J. S.; Gray, W.; Chaturvedi, S.; Gao, X.; Cheng, J.; Verta, P. CAPTURE 2 Risk-Adjusted Stroke Outcome Benchmarks for Carotid Artery Stenting with Distal Embolic Protection. *J. Vasc. Surg.* **2010**, 52 (3), 576–583, 583.e1-583.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.064>.
- (119) Micari, A.; Stabile, E.; Cremonesi, A.; Vadalà, G.; Castriota, F.; Pernice, V.; Sorropago, G.; Rubino, P.; Biamino, G. Carotid Artery Stenting in Octogenarians Using a Proximal Endovascular Occlusion Cerebral Protection Device: A Multicenter Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* **2010**, 76 (1), 9–15. <https://doi.org/10.1002/ccd.22503>.
- (120) Clair, D. G.; Hopkins, L. N.; Mehta, M.; Kasirajan, K.; Schermerhorn, M.; Schönholz, C.; Kwolek, C. J.; Eskandari, M. K.; Powell, R. J.; Ansel, G. M. Neuroprotection during Carotid Artery Stenting Using the GORE Flow Reversal System: 30-Day Outcomes in the EMPiRE Clinical Study. *Catheter Cardiovasc Interv* **2011**, 77 (3), 420–429. <https://doi.org/10.1002/ccd.22789>.
- (121) Matsumura, J. S.; Gray, W.; Chaturvedi, S.; Yamanouchi, D.; Peng, L.; Verta, P. Results of Carotid Artery Stenting with Distal Embolic Protection with Improved Systems: Protected Carotid Artery Stenting in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy (PROTECT) Trial. *Journal of Vascular Surgery* **2012**, 55 (4), 968-976.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.120>.
- (122) Oteros, R.; Jimenez-Gomez, E.; Bravo-Rodriguez, F.; Ochoa, J. J.; Guerrero, R.; Delgado, F. Unprotected Carotid Artery Stenting in Symptomatic Patients with High-Grade Stenosis: Results and Long-Term Follow-Up in a Single-Center Experience. *American Journal of Neuroradiology* **2012**, 33 (7), 1285–1291. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2951>.
- (123) Grunwald, I. Q.; Reith, W.; Kühn, A. L.; Balami, J. S.; Karp, K.; Fassbender, K.; Walter, S.; Papanagiotou, P.; Krick, C. Proximal Protection with the Gore PAES Can Reduce DWI Lesion Size in High-Grade Stenosis during Carotid Stenting. *EuroIntervention* **2014**, 10 (2), 271–276. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I2A45>.