



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ - Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Επιστημονικά υπεύθυνος: Καθηγητής Σ. Βασδέκης (έως 2014)

Διευθυντής: Καθηγητής κ. Ε. Πικουλής

**ΥΠΕΡΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ**

ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ ΡΟΥΣΣΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2020

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

- 1) Βασδέκης Σπυρίδων Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
(επιβλέπων)
- 2) Τσιβγούλης Γεώργιος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 3) Βουμβουράκης Κωνσταντίνος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ημερομηνία αίτησης για έναρξη διατριβής: 12/02/2014

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 09/04/2014

Ημερομηνία ορισμού θέματος διατριβής: 31/10/2014

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 22/05/2020

Ημερομηνία υποστήριξης διατριβής: 3/07/2020

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

(με τη σειρά που αναγράφονται στην απόφαση ορισμού)

- 1) Βασδέκης Σπυρίδων Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 2) Πικουλής Εμμανουήλ, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 3) Βουμβουράκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 4) Τσιβγούλης Γεώργιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 5) Γεωργόπουλος Σωτήριος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 6) Λάζαρης Ανδρέας του Μιχ., Αναπληρωτής καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- 7) Παρασκευάς Γεώργιος, Αναπληρωτής καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- Εισαγωγή

1.1 Πρόλογος

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την πρώτη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες και τη δεύτερη αιτία θανάτου, με τα ισχαιμικά να απαρτίζουν τουλάχιστον το 80% του συνόλου. Τόσο η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη όσο και η οξεία θεραπεία των ισχαιμικών ΑΕΕ έχουν συμβάλει στη σημαντική μείωση της θνητότητας τους κατά τα τελευταία έτη, ωστόσο ο επιπολασμός της νόσου βαίνει αυξανόμενος. Η χώρα μας ιδιαίτερος συγκαταλέγεται μεταξύ αυτών που εμφανίζουν σε διεθνές επίπεδο ένα από τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού.

Η αθηροθρόμβωση των μεγάλων αρτηριών και ιδίως των καρωτίδων αποτελεί βασικό μηχανισμό παθογένεσης των ισχαιμικών ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) τα οποία συχνά ευθύνονται για σημαντική αναπηρία ενώ συχνά συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά υποτροπής, συνήθως εντός των πρώτων 24ωρων από τα αρχικό σύμβαμα. Η διενέργεια ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας (ΕΚ) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδας (ΣΣΚ) σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Μολαταύτα επικρατεί σκεπτικισμός μέχρι σήμερα σχετικά με τον χρόνο διεξαγωγής της ΕΚ καθώς στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται αντικρουόμενες μελέτες σχετικά με την ασφάλεια της χειρουργικής επέμβασης όταν αυτή πραγματοποιείται πολύ πρώιμα, δηλαδή εντός των πρώτων 48 ωρών από το αγγειακό επεισόδιο.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει την ασφάλεια της ΕΚ σε ασθενείς με σοβαρή ΣΣΚ ($\geq 70\%$) οι οποίοι υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 48 ωρών από το πιο πρόσφατο αγγειακό σύμβαμα -Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ) ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας- συγκρίνοντας τους με ασθενείς με αντίστοιχα

χαρακτηριστικά που χειρουργούνται μεταξύ 3^{ης} και 14^{ης} ημέρας. Η αξιολόγηση της ασφάλειας της ΕΚ συμπεριέλαβε τόσο την καταγραφή καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά την επέμβαση όπως είναι το ΑΕΕ ή το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) όσο και αμιγώς χειρουργικών επιπλοκών όπως το Περιεγχειρητικό Τραχηλικό Αιμάτωμα (ΠΤΑ) και η Πάρεση Εγκεφαλικών Συζυγιών (ΠΕΣ).

Κατά την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής από το 2014 έως το 2019 δημοσιεύτηκαν δύο πρωτότυπες εργασίες (ως πρώτο όνομα στη συγγραφική ομάδα) και δύο ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (η μία εκ των δύο ως πρώτο όνομα στη συγγραφική ομάδα) σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά ώστε να υπάρξει μια κατά το δυνατό ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος.

1. Η ασφάλεια της υπερεπείγουσας ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας.

Πρόκειται για προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν συνολικά 311 ασθενείς με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας ($mRS \leq 2$) στα πλαίσια ΣΣΚ ($\geq 70\%$) από τους οποίους οι 63 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΕΚ εντός 2 ημερών ενώ οι υπόλοιποι μεταξύ 3^{ης} και 14^{ης} ημέρας από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπερεπείγουσα ΕΚ είναι μια ασφαλής επέμβαση ωστόσο διαπιστώθηκε υψηλότερος αριθμός ΑΕΕ όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Δημοσίευση στο περιοδικό *European Journal of Neurology* 2019; 26(4): 673-679 (Impact factor: 4.387).

Συγγραφείς: Roussopoulou A, Tsivgoulis G, Krogias C, Lazaris A, Moulakakis K, Georgiadis G, Mikulik R, Kakisis J, Zompola C, Faissner S, Chondrogianni M,

Liantinioti C, Hummel T, Safouris A, Matsota P, Voumnourakis K, Lazarides M, Geroulakos G, Vasdekis SN.

2. Ο κίνδυνος περιεγχειρητικού τραχηλικού αιματώματος σε ασθενείς με ΠΠΕ και ΙΑΕΕ ήπιας/μέτριας βαρύτητας στα πλαίσια συμπτωματικής στένωσης καρωτίδας που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή εντός 14 ημερών από το αγγειακό σύμβαμα.

Προοπτική μελέτη 280 ασθενών με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας ($mRS \leq 2$) στα πλαίσια ΣΣΚ ($\geq 70\%$) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΕΚ εντός 14 ημερών από την εκδήλωση του αγγειακού συμβάματος. Η μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος ΠΤΑ είναι χαμηλός (3.6%) και δύναται να σχετίζεται με την προηγηθείσα λήψη αντιπηκτικών σε θεραπευτική δοσολογία.

Η εργασία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Journal of Neurological Sciences* 2020; Feb 15; 409:116590 (Impact Factor 2.474). Συγγραφείς: Roussopoulou A, Lazaris A, Tsigoulis G, Krogias C, Moulakakis K, Georgiadis G, Kakisis J, Zompola C, Faissner S, Palaiodimou L, Theodorou A, Hummel T, Safouris A, Matsota P, Zervas P, Triantafyllou S, Voumnourakis C, Lazarides M, Geroulakos G, Vasdekis SN.

3. Επείγουσα και υπερεπείγουσα καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδων: ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα.

Πρόκειται για ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας μέσα στην οποία παρατίθενται οι αντικρουόμενες πρόσφατες μελέτες έτσι ώστε να αναδυθεί η επικρατούσα στην κλινική πράξη αντιπαράθεση καθώς και το βιβλιογραφικό κενό πάνω στην επιλογή του βέλτιστου χρόνου διεξαγωγής της επέμβασης, που αποτέλεσε άλλωστε το έναυσμα και για τη δική μας μελέτη. Η ανασκόπηση δημοσιεύτηκε στο

περιοδικό *Νευρολογία* (2014; 23: 8-13). Συγγραφείς: Ρουσσοπούλου Α, Λιαντινιώτη Χ, Χονδρογιάννη Μ, Κατσάνος Α, Παπαδημητρόπουλος Γ, Ζόμπολα Χ, Λάζαρης Α, Παπαγεωργίου Σ, Βουμβουράκης Κ, Βασδέκης Σ, Τσιβγούλης Γ.

4. Ο ρόλος της νευροϋπερηχογραφίας στη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με καρωτιδική νόσο.

Πρόκειται για ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην οποία αναπτύσσονται όλες οι ενδείξεις εφαρμογής και τα οφέλη της νευροϋπερηχογραφίας (Carotid Duplex Ultrasound, Transcranial Doppler) τόσο στη διάγνωση της καρωτιδικής νόσου όσο και προ- ή μετεγχειρητικά για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες επανακαναλοποίησης των καρωτίδων.

Η εργασία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Journal of Neuroimaging* 2018 May; 28(3):239-251 (Impact Factor 2.08). Συγγραφείς: Kargiotis O, Safouris A, Magoufis G, Georgala M, Roussopoulou A, Stamboulis E, Moulakakis KG, Lazaris A, Geroulakos G, Vasdekis S, Tsivgoulis G.

Τα κείμενα των προαναφερομένων δημοσιεύσεων επισυνάπτονται.

Παράλληλα σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής παρουσιάστηκαν σχετικές επιστημονικές εργασίες τόσο σε πανευρωπαϊκά όσο και σε πανελλήνια συνέδρια είτε με τη μορφή ελεύθερων προφορικών ανακοινώσεων είτε με τη μορφή αναρτήσεων (posters), οι περιλήψεις των οποίων δημοσιεύτηκαν ακολούθως σε ειδικούς τόμους επιστημονικών περιοδικών. Πιο αναλυτικά παρατίθενται τα εξής:

- Roussopoulou A, Krogias C, Lazaris A, Moulakakis K, Georgiadis G, Mikulik R, Kakisis J, Chondrogianni M, Liantinioti C, Zompola C, Mumme A, Lazarides M, Geroulakos G, Vasdekis S, Tsivgoulis G. Safety of urgent endarterectomy performed

within two days from the index event in patients with symptomatic carotid artery stenosis: an international multicenter study. *ESJ Volume 3 Issue 1_suppl, May 2018*p47. AS09-008,

4th ESO Conference 2018 Gothenburg, Sweden (προφορική ελεύθερη ανακοίνωση).

- Ρουσσοπούλου Α, Ζόμπολα Χ, Κατσάνος Α, Δερβενούλας Γ, Κρόγιας Χ, Γεωργιάδης Γ, Mikulik R, Σαφούρης Α, Λάζαρης Α, Ταβερναράκης Α. Αξιολόγηση της ασφάλειας διενέργειας καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής εντός δύο ημερών από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση: μια διεθνής πολυκεντρική μελέτη. *Νευρολογία; 24:3-2015, 8-93 A031.*

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολόγων, Αλεξανδρούπολη, 6-9 Ιουνίου 2015. (προφορική ελεύθερη ανακοίνωση)

- Tsivgoulis G, Roussopoulou A, Krogias C, Georgiades G.S, Mikulik R, Safouris A, Lazaris A, Tavernarakis A, Lazarides M, Vasdekis SN. Safety of Urgent Endarterectomy Performed Within Two Days from the Index Event in Patients with Symptomatic Carotid Artery Stenosis: an International Multicenter Study. *Int J Stroke. 2015; 10 (Suppl 2): 22.*

1st European Stroke Organization Conference, Glasgow UK, 17-19 April, 2015. (προφορική ελεύθερη ανακοίνωση)

- Roussopoulou A, Tsivgoulis G, Krogias C, Lazaris A, Moulakakis K, Georgiadis G, Kakisis J, Zompola C, Faissner S, Chondrogianni M, Liantinioti C, Hummel T, Safouris A, Matsota P, Voumvourakis C, Lazarides M, Geroulakos G and Vasdekis S. Risk of neck hematoma in TIA and non-disabling stroke patients with symptomatic carotid artery stenosis undergoing endarterectomy within 14 days from

cerebrovascular event. *European Stroke Journal* 2019; Volume 4 Issue 1_suppl. May 2019, p.187 AS21-013.

5th European Stroke Organization Conference, Milan Italy 22-24 May, 2019. (e-poster).

1.2 Ευχαριστίες και αφιέρωση

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον επιβλέποντα καθηγητή της διατριβής κύριο Σπύρο Βασδέκη για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγησή του σε όλα τα βήματα εκπόνησης της διδακτορικής εργασίας αλλά και για τη διασφάλιση άριστης συνεργασίας με όλη τη χειρουργική ομάδα. Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στον καθηγητή Νευρολογίας κύριο Γιώργο Τσιβγούλη για την πολύπλευρη συμβολή του σε όλα τα στάδια της διατριβής αλλά και για την παραχώρηση πολύτιμων δεδομένων και φωτογραφικού υλικού από ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ΕΚ όχι μόνο στο ΠΓΝ «Αττικών» αλλά και στα υπόλοιπα συνεργαζόμενα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία (ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης, St-Joseph Hospital Ruhr University, Bochum, St Anne's University Hospital in Brno). Στον κύριο Τσιβγούλη θα ήθελα να απευθύνω ένα ευρύτερο ευχαριστώ για τον κομβικό ρόλο του στην εκπαίδευση μου κατά την ειδίκευση μου στη Νευρολογία και την απόκτηση σημαντικής κλινικοεργαστηριακής εμπειρίας ως νέα ειδική νευρολόγος.

Ευχαριστώ επίσης θερμότερα τους καθηγητές της Γ' Χειρουργικής Κλινικής κυρίους Αναστάσιο Μαχαίρα και Εμμανουήλ Πικουλή, τους καθηγητές Νευρολογίας κυρίους Λεωνίδα Στεφανή και Κωνσταντίνο Βουμβουράκη και τον καθηγητή Αγγειοχειρουργικής (στην οποία μετέπειτα συγχωνεύτηκε η Αγγειοχειρουργική Μονάδα) κύριο Γεώργιο Γερούλακο οι οποίοι διατέλεσαν διευθυντές των αντίστοιχων κλινικών κατά τη διάρκεια της διατριβής μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη διαρκή υποστήριξη, κατανόηση και αγάπη σε κάθε στάδιο αυτής της διαδρομής.

Η διατριβή αφιερώνεται

στη μνήμη του πατέρα μου

1.3 Συντομογραφίες

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΔΑΚ: Διαδερμική αγγειοπλαστική καρωτίδας

ΕΚ: Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας

ΕΤΕ: Ενδοτεταρτομοριακό εύρος

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΒ: Μοριακό βάρος

ΠΑ: Παροδική αμάρωση

ΠΕΜΧ: Πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα

ΠΙΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο

ΠΕΖ: Πάρεση Εγκεφαλικών Συζυγιών

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΤΑ: Περιεγχειρητικό Τραχηλικό Αιμάτωμα

ΣΣΚ: Συμπτωματική Στένωση Καρωτίδας

ΤΑ: Τυπική απόκλιση

CCA: Common Carotid Artery

CDU: Carotid Duplex Ultrasound

CI: Confidence Intervals

CTA: Computer Tomography Angiography

EDV: End Diastolic Velocity

ICA: Internal Carotid Velocity

DSA: Digital Subtraction Angiography

MRA: Magnetic Resonance Angiography

mRS: modified Rankin Scale

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

OD: Odds Ratio

PSV: Peak Systolic Velocity

TCD: Transcranial Doppler

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- Εισαγωγή.....	4
1.1 Πρόλογος.....	4
1.2 Ευχαριστίες.....	10
1.3 Συντομογραφίες.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2- Γενικό μέρος.....	16
2.1 Εισαγωγή.....	16
2.2 Καρωτιδική νόσος.....	20
2.2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	20
2.2.2 Παθογένεση αθηρωματικής πλάκας καρωτίδας.....	21
2.2.3 Παράγοντες αγγειακού κινδύνου και καρωτιδική νόσος.....	24
2.2.4 Παθοφυσιολογία εγκεφαλικής ισχαιμίας στην καρωτιδική νόσο.....	27
2.2.5 Κλινική εικόνα εγκεφαλικής ισχαιμίας στο πλαίσιο καρωτιδικής νόσου.....	29
2.2.6 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με καρωτιδική νόσο.....	31
2.2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση καρωτιδικής νόσου.....	44
2.3 Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας.....	51
2.3.1 Ιστορική αναδρομή, σύγχρονες μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες.....	51
2.3.2 ΕΚ και καρδιοπάθειες.....	55
2.3.3 Χειρουργική διαδικασία ΕΚ.....	56
2.3.4 Χειρουργικές τεχνικές ΕΚ και εφαρμοζόμενα μέσα.....	60
2.3.5 ΕΚ και νοσηλεία.....	64
2.3.6 ΕΚ και είδη αναισθησίας.....	65
2.3.7 Μετεγχειρητικές επιπλοκές ΕΚ.....	66
2.4 Επείγουσα ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας.....	71
2.4.1 Η επιλογή του χρόνου διενέργειας ΕΚ.....	71
2.4.2 Υπερεπείγουσα (εντός 48 ωρών) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας.....	74
2.4.3 ΕΚ και ελληνική εμπειρία.....	77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3-Σκοπός και στόχοι της διδακτορικής διατριβής.....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4-Ειδικό μέρος Α.....	82
4.1 Μεθοδολογία.....	82
4.1.1 Τύπος και Πληθυσμός μελέτης.....	82
4.1.2 Αξιολόγηση και αντιμετώπιση ασθενών στο νοσοκομείο.....	83
4.1.3 Ορισμοί, καταληκτικά σημεία και παρακολούθηση των ασθενών.....	88
4.1.4 Μετρήσεις.....	90
4.1.5 Στατιστική ανάλυση.....	91
4.1.6 Συλλογή δεδομένων και δεοντολογία.....	92
4.2 Αποτελέσματα.....	98
4.3 Συζήτηση.....	110
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5-Ειδικό μέρος Β'	119
5.1 Εισαγωγή.....	119
5. 2 Μεθοδολογία.....	120
5.2.1 Πληθυσμός μελέτης.....	120
5.2.2 Ορισμοί, περιεχειρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση.....	120
5.2.3 Στατιστική ανάλυση.....	122
5.3 Αποτελέσματα.....	124
5.4 Συζήτηση.....	129
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6-Συμπεράσματα, αξιολόγηση και επίλογος	133
Περίληψη στα ελληνικά.....	136
Περίληψη στα αγγλικά.....	139
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	142

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2-Γενικό μέρος

2.1 Εισαγωγή

Ως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) κάθε οξείας έναρξης εστιακή ή γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες και οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια [1]. Ένας μεταγενέστερος και ευρύτερος ορισμός ορίζει ως ΑΕΕ κάθε επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας λόγω εστιακής αγγειακής βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Τα ΑΕΕ διακρίνονται σε ισχαιμικού τύπου (80% των ΑΕΕ) και σε αιμορραγικού τύπου (20% των ΑΕΕ). Η ευρεία χρήση της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας διασφαλίζει την εύκολη και αξιόπιστη διάκριση μεταξύ των δύο τύπων ΑΕΕ [2].

Όπως προκύπτει από τη μελέτη TOAST [3] τα ισχαιμικά ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) ταξινομούνται περαιτέρω βάσει του υποκείμενου αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού: σε αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (αθηρωμάτωση προκαλούσα αιμοδυναμικά σημαντική στένωση ή απόφραξη μεγάλων εξωκράνιων ή ενδοκράνιων αγγείων), σε καρδιεμβολικά έμφρακτα (παρουσία εστίας αρτηριακών εμβόλων στις καρδιακές κοιλότητες και στο αορτικό τόξο), σε κενοχωριώδη έμφρακτα (λιποϋαλίνωση και ινδοειδής εκφύλιση ενδοκράνιων αρτηριολίων), σε ισχαιμικά έμφρακτα που αποδίδονται σε άλλους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς (π.χ διαχωρισμός έσω καρωτίδας, αγγειίτιδα ΚΝΣ), και σε κρυπτογενή έμφρακτα (παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο δεν καθίσταται εφικτός ο καθορισμός του υποκείμενου αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού). Καθώς ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την αντιμετώπιση, την πρόγνωση και την έκβαση του ΙΑΕΕ, είναι καίριας σημασίας η ένταξη του σε μία από τις ανωτέρω κατηγορίες.

Ο κοινωνικοοικονομικός αντίκτυπος των ΑΕΕ αποτυπώνεται στα

επιδημιολογικά δεδομένα που προκύπτουν από τον ΠΟΥ και Διεθνείς Επιστημονικούς Φορείς [4, 5]. Ειδικότερα ο αριθμός θανάτων λόγω ΑΕΕ παγκοσμίως έφτασε τους 5.8 εκατομμύρια ασθενείς το 2016 κατατάσσοντας τα ως δεύτερη αιτία θανάτου μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια και ως πρώτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Κάθε τέσσερα λεπτά λαμβάνει χώρα ένα θανατηφόρο ΑΕΕ ενώ ένα στα έξι άτομα κινδυνεύει να υποστεί τουλάχιστον ένα ΑΕΕ κάποια στιγμή στη ζωή του. Τα ΑΕΕ είναι σχεδόν διπλάσια μεταξύ ασθενών της μαύρης φυλής και τρίτης ηλικίας και χαρακτηρίζονται από πτωχότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με την λευκή φυλή και τους νεότερης ηλικίας ασθενείς [6]. Επίσης το 24%-50% των ασθενών θα έχουν κάποιο είδος λειτουργικής αναπηρίας εντός των πρώτων 6-12 μηνών μετά το ΑΕΕ. Παράλληλα θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα ΑΕΕ αποτελούν το δεύτερο συχνότερο αίτιο άνοιας (αγγειακή άνοια) [7].

Ο σημερινός υψηλός επιπολασμός των ΑΕΕ αποδίδεται τόσο στην αύξηση του μέσου χρόνου ζωής όσο και της συχνότητας των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα κ.ο.κ). Στις ΗΠΑ πιο συγκεκριμένα εκτιμάται ότι μέχρι το 2030 θα έχουν προστεθεί 3.4 εκατομμύρια επιπλέον ασθενείς οι οποίοι θα έχουν στο ιστορικό τους τουλάχιστον ένα ΑΕΕ [8]. Παρόλα αυτά ο ετήσιος αριθμός των θανατηφόρων ΑΕΕ και η ετήσια επίπτωση των ΙΑΕΕ στον αναπτυγμένο κόσμο έχει ελαττωθεί κατά τα τελευταία έτη.

Πιο συγκεκριμένα στον αναπτυγμένο κόσμο, από το 2001 μέχρι το 2011 ο αριθμός θανάτων λόγω ΑΕΕ μειώθηκε κατά 21% [9] ενώ από το 1990 έως το 2010 η ετήσια επίπτωση των ΙΑΕΕ και των ΑΑΕΕ μειώθηκε κατά 13% και 19% αντιστοίχως [10]. Η πτώση αυτή οφείλεται τόσο στην έγκαιρη διάγνωση όσο και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των ΑΕΕ η οποία έχει θεμελιωθεί μέσα από τη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών. Επίσης η ρύθμιση των τροποποιήσιμων

παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου η οποία είναι εφικτή κυρίως στον αναπτυγμένο κόσμο (π.χ. χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, προγράμματα διακοπής καπνίσματος, προώθηση καθημερινής σωματικής άσκησης και μεσογειακής διατροφής) έχει συμβάλει στη μείωση της επίπτωσης των ΑΕΕ.

Στις ΗΠΑ το συνολικό οικονομικό κόστος της φροντίδας των ασθενών με ΑΕΕ ανήλθε το 2011 στα 33.6 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ το μέσο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης ενός ασθενούς μετά από ΑΕΕ για το υπόλοιπο του βίου του εκτιμάται γύρω στα 140.000 δολάρια, εκ των οποίων 11.000 δολάρια στοιχίζουν μόνο το πρόγραμμα εξωνοσοκομειακής αποκατάστασης και η φαρμακευτική αγωγή κατά το πρώτο έτος επιβίωσης [11,12]. Στα συνολικά έξοδα θα πρέπει να συνυπολογιστούν όχι μόνο οι άμεσες δαπάνες όπως ιατρικό προσωπικό, νοσηλευτική φροντίδα, μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, αποκατάσταση και χρήση κοινωνικών υπηρεσιών αλλά και οι έμμεσες δαπάνες όπως αυτές που προκύπτουν από τη μείωση της παραγωγικότητας του ίδιου του ασθενούς ή ακόμη και του φροντιστή του. Ειδικότερα το συνολικό κόστος φροντίδας για ασθενείς με υποτροπιάζοντα ΑΕΕ υπολογίζεται αυξημένο τουλάχιστον κατά 38%. Επιπροσθέτως μέχρι το 2030 οι συνολικές δαπάνες αναμένεται να τριπλασιαστούν με τη μεγαλύτερη αύξηση εξόδων να σημειώνεται στην ηλικιακή ομάδα 65 έως 79 ετών [8].

Συμπερασματικά η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών με ΑΕΕ αποτελεί πρωταρχικής σημασίας ζήτημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως, καθώς παραμένει μεταξύ των συχνότερων αιτίων θνησιμότητας και αναπηρίας. Παράλληλα οι οικονομοτεχνικές μελέτες δείχνουν ότι τα κονδύλια που δαπανώνται για την κάλυψη των αναγκών των ασθενών με ΑΕΕ είναι υπέρογκα σε συνδυασμό με την απώλεια εσόδων που συνεπάγεται η διακοπή της παραγωγικότητάς, καθώς μεταξύ των πασχόντων συμπεριλαμβάνονται και νεότερης ηλικίας άτομα.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει συντελεστεί μεγάλη πρόοδος στη διαχείριση των ασθενών με ΙΑΕΕ, η οποία στηρίζεται σε δύο άξονες: την πρόληψη – πρωτογενή και δευτερογενή- και την αντιμετώπιση των οξέων συμβαμάτων. Η πρόληψη όπως προαναφέρθηκε διασφαλίζεται μέσα από τον έλεγχο –φαρμακευτικό ή μη- των παραγόντων αγγειακού κινδύνου. Η θεραπεία των οξέων ΙΑΕΕ δεν είναι πια μόνο συντηρητική αλλά έχει προχωρήσει όπου ενδείκνυται και σε πιο επεμβατικές προσεγγίσεις όπως η διενέργεια: ενδοφλέβιας θρομβόλυσης, μηχανικής θρομβεκτομής και επείγουσας ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας (ΕΚ). Κατά συνέπεια η μελλοντική χάραξη στρατηγικής για την πρόληψη και τη θεραπεία των ΙΑΕΕ στην Ελλάδα θα πρέπει να εστιάσει στους παραπάνω άξονες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον χρειάζεται να δοθεί στην επείγουσα αντιμετώπιση των ΙΑΕΕ γιατί αποτελεί τομέα στον οποίο μπορούν να γίνουν βελτιώσεις. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί εντάσσοντας πρακτικές στην καθημερινή κλινική πράξη όπως η άμεση διενέργεια ΕΚ.

2.2 Καρωτιδική νόσος

2.2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Οι καρωτίδες συγκαταλέγονται μεταξύ των μεγάλων αγγείων τα οποία ευθύνονται για αθηροθρομβωτικά έμφρακτα, όταν συνυπάρχει σύστοιχη αιμοδυναμικά σημαντική στένωση ($\geq 50\%$) ή απόφραξη. Ο επιπολασμός της σοβαρής ασυμπτωματικής στένωσης καρωτίδας ($\geq 70\%$) στον γενικό πληθυσμό διακυμαίνεται από 0 έως 3.1%, σύμφωνα με μία σκανδιναβική μετα-ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 23.706 άτομα [13]. Ο συνολικός επιπολασμός της ασυμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης ($\geq 50\%$) στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται από 2 έως 9%, αυξάνεται όμως από 5 έως 9% για ασθενείς άνω των 65 ετών [14].

Όσον αφορά στους συμπτωματικούς ασθενείς αναδεικνύεται, μια σαφής θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού καρωτιδικής στένωσης και του κινδύνου εκδήλωσης ΙΑΕΕ. Σύμφωνα με μία πληθυσμιακή μελέτη περίπου το 16.6% όλων των ΙΑΕΕ αποδίδεται σε αθηροθρόμβωση των μεγάλων αγγείων και ειδικότερα το 8% αφορά σε εξωκρανιακή στένωση της έσω καρωτίδας και το 3.5% σε εξωκρανιακή απόφραξη της έσω καρωτίδας [15]. Ο κίνδυνος υποτροπής ενός ΙΑΕΕ είναι μεγαλύτερος όταν αυτό επισυμβαίνει στο πλαίσιο νόσου μεγάλων αγγείων και ιδιαίτερα όταν υπόκειται σοβαρού βαθμού στένωση του αγγείου [16]. Μάλιστα χρονικά ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος εντός των πρώτων δύο εβδομάδων μετά το αρχικό σύμβαμα [17-19]

Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου η καρωτιδική νόσος συνυπάρχει με την παρουσία στεφανιαίας νόσου λόγω του κοινού, υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού της αθηροσκλήρωσης. Η παραπάνω συνύπαρξη συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση, τόσο σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας όσο και σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο. Ειδικότερα σε μία ιαπωνική, προοπτική μελέτη

[20] συνολικά 632 διαδοχικών ασθενών διαπιστώθηκε ότι η στεφανιαία νόσος συνυπήρχε με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας σε ποσοστό 25.4%. Μάλιστα η ίδια μελέτη ανέδειξε ότι ο αριθμός των στενωμένων στεφανιαίων αγγείων συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα παρουσίας στένωσης στις καρωτίδες. Αυτή η συσχέτιση επαληθεύεται και σε άλλες μελέτες και ερμηνεύεται από την υποκείμενη βαρύτητα και την έκταση της αθηροσκλήρωσης των αγγείων [21].

2.2.2 Παθογένεση αθηρωματικής πλάκας καρωτίδας

Η αθηρωμάτωση των καρωτίδων προκαλείται λόγω εναπόθεσης λιπιδίων (κυρίως φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης) στο τοίχωμα των αγγείων που οδηγεί στον σχηματισμό λιπιδικών γραμμώσεων. Αυτές συσσωρεύονται προοδευτικά δημιουργώντας αθηρωματικές πλάκες ινώδους σύστασης με μια «μαλακή» περιοχή στον πυρήνα τους [22]. Το μέγεθος αυτού του λιπιδικού πυρήνα σε κάθε αθηρωματική πλάκα συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εξέλκωσης και θρόμβωσης, με κρίσιμο όριο το 40% της εγκάρσιας επιφάνειας της πλάκας στη μεσότητα αυτής. Για το λόγο αυτό ακόμη και ακέραιες πλάκες των οποίων ο πυρήνας λιπιδίων καλύπτει επιφάνεια άνω του 40%, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά ως επί υψηλού κινδύνου για το ενδεχόμενο ρήξης τους [23].

Η διαρκής εναπόθεση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα ενεργοποιεί παράλληλα τη συνάθροιση μακροφάγων και την παραγωγή αυξητικών παραγόντων με τελικό επακόλουθο την χρόνια φλεγμονή και τη σταδιακή διόγκωση της αθηρωματικής πλάκας. Εντός αυτού του περιβάλλοντος, τα μακροφάγα υφίστανται λύση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των πρωτεολυτικών τους ενζύμων. Αυτό σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη συσσώρευση λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα την

πολυπλοκότητα στην μορφολογία της πλάκας περιέχοντας ταυτοχρόνως τμήματα με συσσωματώματα λίπους, νεκρωτικά ράκη και επασβεστώσεις [22, 24].

Το ινώδες περίβλημα της αθηρωματικής πλάκας σχηματίζεται από κύτταρα λείων μυϊκών ινών και ινοβλάστες που βρίσκονται μέσα σε στρώμα κολλαγόνου και γλυκοζαμινογλυκανών. Το κολλαγόνο αυτό όμως βρίσκεται σε μία δυναμική ισορροπία σύνθεσης αναλόγως με το περιβάλλον του. Ειδικότερα οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα της πλάκας αναστέλλουν τη σύνθεση του κολλαγόνου με αποτέλεσμα ολοένα να λεπτόνεται το τοίχωμα της ινώδους κάψας και να καθίσταται η πλάκα επιρρεπής σε ρήξη [23-25].

Η παρατεταμένη αλληλουχία χρόνιας φλεγμονής-επούλωσης των ιστών εντός της αθηρωματικής πλάκας, ενεργοποιεί τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Αναλυτικότερα η θρέψη των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος γίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες μέσω της διάχυσης ουσιών από την κυκλοφορία του αίματος. Ο παραπάνω μηχανισμός καλύπτει τις ανάγκες του έσω και του μέσου χιτώνα των αγγείων ενώ ο έξω χιτώνας αρδεύεται μέσω των *vasa vasorum* (αγγεία των αγγείων). Όσο όμως το ενδοθήλιο παχύνεται στο πλαίσιο της αθηρωματικής νόσου, τόσο οι ενεργειακές ανάγκες του έσω και μέσου χιτώνα παύουν να καλύπτονται, έχοντας ως συνεπακόλουθο την ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των αγγείων (αγγειογένεση). Η παρουσία αυξημένης νεοαγγείωσης εντός μιας αθηρωματικής πλάκας συσχετίζεται με επέκταση της φλεγμονής εντός αυτής και αύξηση του μεγέθους της, ενώ ο κίνδυνος ρήξης της είναι μεγαλύτερος συγκρινόμενος με άλλες πλάκες πλούσιες σε επασβεστώσεις [24, 26].

Ο παραπάνω φαύλος κύκλος διεργασιών δύναται να προκαλέσει ενδοπλακικές αιμορραγίες εξαιτίας της εξαγγείωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα νεόπλαστα

αγγεία είτε λόγω πλήρους ρήξης των νεοαγγείων. Οι ενδοπλακικές αιμορραγίες με τη σειρά τους ευθύνονται για περαιτέρω επιδείνωση της φλεγμονής ενώ παράλληλα δύναται να προκληθεί αιφνίδια διόγκωση της πλάκας με απότοκα την περαιτέρω στένωση ή πλήρη απόφραξη του αγγείου αλλά και τη ρήξη του περιβλήματος της [26, 27].

Η αποσταθεροποίηση και η ρήξη της πλάκας προκύπτουν από τη συνδυαστική επίδραση εξωγενών μηχανικών δυνάμεων σε ευπαθή σημεία της πλάκας που υπερβαίνουν το όριο ελαστικότητας αυτής και συντείνουν στην απώλεια ισορροπίας ανάμεσα στη σύνθεση και την αποδόμηση του εξωκυττάριου υλικού, με επικράτηση του μηχανισμού της αποδόμησης. Μάλιστα φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα) διηθούν το όριο κεντρικού πυρήνα-ινώδους κάψας και εκκρίνουν σειρά ουσιών (μεταλλοπρωτεϊνάσες, αυξητικούς παράγοντες, κυταροκίνες) που επάγουν την αποδόμηση του εξωκυττάριου υλικού και επομένως καθιστούν την ινώδη κάψα περισσότερο ευένδοτη σε ρήξη [25-28].

Μετά τη ρήξη της επιφάνειας της αθηρωματικής πλάκας, δημιουργείται ένα έλκος το οποίο αποτελεί πυρήνα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και θρομβωτικού υλικού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δύναται να αποσπαστούν εύκολα έμβολα και ο ασθενής να εκτίθεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση εγκεφαλικής ισχαιμίας λόγω θρομβοεμβολισμού. Στους προαναφερθέντες παθογενετικούς μηχανισμούς στηρίζεται ο διαχωρισμός των αθηρωματικών πλακών σε «σταθερές» και «ασταθείς». Ως ασταθείς χαρακτηρίζονται οι πλάκες που διαθέτουν λεπτό εξωτερικό περίβλημα (ινώδη κάψα) και μαλακή σύσταση λόγω αφενός της πλούσιας περιεκτικότητας τους σε λίπος και αιμορραγικά στοιχεία και αφετέρου λόγω των περιορισμένων επασβεστώσεων. Το αντίστροφο ισχύει για τις χαρακτηριζόμενες ως σταθερές πλάκες οι οποίες διακρίνονται από σκληρή σύσταση. Ως εκ τούτου μια ασταθής πλάκα

καθίσταται πιο ευάλωτη σε αιφνίδια ρήξη και στην πρόκληση ακολούθως φαινομένων θρομβοεμβολισμού [25, 29-31].

2.2.3 Παράγοντες αγγειακού κινδύνου και καρωτιδική νόσος

Οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την εκδήλωση ΙΑΕΕ διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και σε μη τροποποιήσιμους παράγοντες [32, 33]. Στους κυριότερους μη τροποποιήσιμους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η ηλικία, το φύλο, η φυλή και κληρονομικοί παράγοντες. Στους κυριότερους τροποποιήσιμους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα. Οι τελευταίοι ευθύνονται για την αθηροσκλήρωση των αγγείων που προκαλεί στενώσεις στις καρωτίδες. Όπως αναμένεται η συνύπαρξη περισσότερων παραγόντων του ενός, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα αγγειακού κινδύνου καθώς ο επιπολασμός της μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται περίπου στα 80 εκατομμύρια, εκ των οποίων το 17.2% αγνοεί την πάθησή του και το 39.7% αφορά σε ασθενείς <60 ετών [34]. Επίσης μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ περίπου το 77% έχει αρτηριακή υπέρταση. Η αρτηριακή υπέρταση πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης τόσο συμπτωματικής όσο και ασυμπτωματικής εγκεφαλικής ισχαιμίας, έως και 4 φορές [35, 36]. Επίσης η μεμονωμένη συστολική υπέρταση συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την παρουσία καρωτιδικής στένωσης [37]. Ωστόσο η συστηματική χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής κατά τις τελευταίες δεκαετίες ευθύνεται για την μείωση του συνόλου των ΙΑΕΕ κατά 38% και των θανατηφόρων ΙΑΕΕ κατά 40%.

Ειδικότερα στους ασθενείς με στένωση καρωτίδας, η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει σαφώς τον κίνδυνο ΙΑΕΕ. Φαίνεται όμως ότι εξαίρεση αποτελεί η μικρή υποομάδα των ασθενών με αμφοτερόπλευρη απόφραξη των καρωτίδων, όπου η σχέση αυτή αντιστρέφεται. Στις περιπτώσεις αυτές δεν συνιστάται η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης [38]. Για τους υπόλοιπους όμως ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική στένωση συνιστάται, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με στόχο τιμές μικρότερες από 140/90mmHg, με εξαίρεση την υπεροξεία φάση του ΙΑΕΕ [39].

Το κάπνισμα αποτελεί έναν ακόμη ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΙΑΕΕ καθώς προκαλεί άμεσα βλάβη στο ενδοθήλιο ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και επομένως τη θρομβογένεση [40]. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης ΙΑΕΕ μέσω δόσοεξαρτώμενης σχέσης, έως και 4 φορές [41]. Αν αναλογιστεί κανείς τον υψηλό αριθμό ενεργών καπνιστών που το 2013 έφτασαν το 20.4% των ενήλικων ανδρών και το 15.5% των ενήλικων γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες, αντιλαμβάνεται κανείς τον αντίκτυπο της εν λόγω ανθυγιεινής συμπεριφοράς [42]. Το κάπνισμα επίσης στους ασθενείς με ΣΣΚ συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της στένωσης [43].

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα ΙΑΕΕ και επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες, περισσότερο όμως επιδρά στα άτομα έως 65 ετών [44]. Παθοφυσιολογικά ο σακχαρώδης διαβήτης μαζί με την αρτηριακή υπέρταση ευθύνονται όχι μόνο για την εκδήλωση κενοχωριωδών εμφράκτων (νόσος μικρών αγγείων) αλλά και για έμφρακτα αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας [45]. Μάλιστα φαίνεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς που βιώνουν ένα ΙΑΕΕ παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας και υπολειμματικής αναπηρίας, συγκριτικά με τους μη διαβητικούς [45, 46]. Άλλη πάλι μελέτη έδειξε ότι μεταξύ διαβητικών

ασθενών παρατηρείται σημαντικά αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (PEMX) τόσο στην κοινή όσο και στην έσω καρωτίδα, συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα [47].

Τα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αυξάνουν τον κίνδυνο ΙΑΕΕ όπως προκύπτει από αρκετές προοπτικές μελέτες [48-50]. Μάλιστα σύμφωνα με μία μελέτη 1.242 ασθενών, διαπιστώνεται ισχυρότερη θετική συσχέτιση ανάμεσα στο πηλίκο ολικής χοληστερόλης/HDL και του κινδύνου εκδήλωσης αθηροθρομβωτικών ΙΑΕΕ, συγκρινόμενο με οποιοδήποτε άλλο μηχανισμό αιτιοπαθογένειας [49]. Αυτό αντικατοπτρίζεται στις εκάστοτε κατευθυντήριες οδηγίες. Ειδικότερα οι αμερικάνικες οδηγίες του 2011 συνιστούσαν τη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση του εξωκράνιου τμήματος των καρωτίδων με στόχο τη διατήρηση της LDL σε τιμές $< 100\text{mg/dl}$ και $< 70\text{ mg/dl}$ για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη ΙΑΕΕ αντιστοίχως [39]. Επιπροσθέτως οι πολύ πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης προτείνουν στους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η συγκεκριμένη ομάδα την τουλάχιστον κατά 50% μείωση της LDL από την τιμή αναφοράς, ορίζοντας ως τιμή-στόχο $\text{LDL} < 55\text{mg/dl}$ [51]. Ο ρόλος των στατινών σε κάθε περίπτωση δεν περιορίζεται στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά αφορά και στη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας λόγω της «αντιφλεγμονώδους» δράσης τους [52].

Οι καρδιοπάθειες και οι διαταραχές καρδιακού ρυθμού όπως προαναφέρθηκε αποτελούν ξεχωριστή αιτία ΙΑΕΕ. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται: η κολπική μαρμαρυγή, η ενδοκαρδίτιδα, η στένωση μιτροειδικής βαλβίδας, οι μυοκαρδιοπάθειες, το ανοιχτό ωοειδές τρήμα, η μεσοκολπική επικοινωνία και το εκτεταμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πιο

συχνή αίτια καρδιοεμβολικών ΙΑΕΕ η οποία αυξάνει τον κίνδυνο έως και 5 φορές αναλόγως της ηλικιακής ομάδας [53]. Δεν είναι επίσης λίγες οι περιπτώσεις όπου η κολπική μαρμαρυγή συνυπάρχει με στένωση καρωτίδας. Η συνοσηρότητα αυτή μάλιστα συσχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών, μετά από διενέργεια ΕΚ [54].

2.2.4 Παθοφυσιολογία εγκεφαλικής ισχαιμίας στην καρωτιδική νόσο

Ως καρωτιδική νόσος ορίζεται η αρτηριακή νόσος που εντοπίζεται στον καρωτιδικό διχασμό ή στην αρχική μοίρα της έσω καρωτίδας και χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί προοδευτική στένωση του αυλού του αγγείου με δυνητικό κίνδυνο την εκδήλωση παροδικής ή μόνιμης εγκεφαλικής ισχαιμίας μέσω διαφορετικών μηχανισμών [55].

Οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για την εκδήλωση ΙΑΕΕ σε ασθενείς με εξωκράνια αθηροσκλήρυνση καρωτίδας είναι οι κάτωθι [56]:

- Απόσπαση εμβόλου από τον θρόμβο και μετακίνησή του από αρτηρία σε αρτηρία
- Υποάρδευση του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω της προοδευτικής αύξησης του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας. Ο μηχανισμός αυτός συνήθως ενοχοποιείται μετά από επεισόδια υπότασης ή σε συνθήκες χαμηλής καρδιακής παροχής ή υποξίας.
- Απόσπαση κρυστάλλων χοληστερόλης ή άλλων συγκριμάτων από την αθηρωματική πλάκα και μετακίνησή τους από αρτηρία σε αρτηρία.
- Οξείας εγκατάστασης θρομβωτική απόφραξη

Ο βαθμός στένωσης της καρωτίδας, συγκαταλέγεται μεταξύ των βασικών παραγόντων αξιολόγησης της βαρύτητας της καρωτιδικής νόσου. Χαρακτηριστικά όπως προκύπτει και από την μελέτη NASCET [57] η συχνότητα εκδήλωσης ΙΑΕΕ αυξάνεται από 19% σε 33%, όταν αντιστοίχως ο βαθμός στένωσης της σύστοιχης καρωτίδας αυξάνεται από 70-79% σε 90-99%. Ωστόσο η διαμόρφωση του τελικού κινδύνου εκδήλωσης ΠΠΕ και ΙΑΕΕ καθορίζεται επίσης από τα επιμέρους μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας (πάχος ινώδους κάψας, έλκη, αιμορραγικά στοιχεία, επασβεστώσεις κοκ) [22, 58].

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί μια προοπτική μελέτη συνολικά 1.939 ασθενών με στένωση καρωτίδας, μέσης παρακολούθησης 6.2 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτίδων προκειμένου να διευκρινιστούν τα χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών και διαπιστώθηκε ότι η ανώμαλη μορφολογία τους αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΙΑΕΕ [59]. Άλλη μελέτη συμπεριέλαβε 74 ασθενείς - συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς- στους οποίους διενεργήθηκε ΕΚ και ακολούθως μελετήθηκε η σύσταση και η μορφολογία των αθηρωματικών πλακών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η περιεκτικότητα σε λίπος ήταν μεγαλύτερη και η ύπαρξη έλκους και αιμορραγίας ήταν συχνότερη μεταξύ των συμπτωματικών ασθενών [60].

Σε ασθενείς με υποκείμενη καρωτιδική νόσο δύναται να παρατηρηθούν έμφρακτα με κατανομή σε φλοιώδεις και εν τω βάθει μεθοριακές ζώνες (watershed infarcts). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία τους και επιβεβαιώνονται μέσα από παθολογοανατομικές μελέτες είναι: η υποάρδευση και ο μικροεμβολισμός. Μάλιστα φαίνεται ότι για τα εν τω βάθει μεθοριακά έμφρακτα ευθύνεται κυρίως η χαμηλή παροχή αίματος ενώ για τα φλοιικά μεθοριακά έμφρακτα η επικρατούσα

υπόθεση είναι ότι ευθύνονται συνδυαστικά η χρόνια υποάρδευση του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε συνδυασμό με την απόσπαση μικροεμβόλων [61].

2.2.5 Κλινική εικόνα εγκεφαλικής ισχαιμίας στο πλαίσιο καρωτιδικής νόσου

Η κλινική εικόνα της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης καρωτίδας διακυμαίνεται από την πλήρη απουσία συμπτωμάτων έως την εκδήλωση ενός εκτεταμένου ΙΑΕΕ ικανού να προκαλέσει μόνιμη, βαριά αναπηρία και θάνατο. Στη συμπτωματική καρωτιδική νόσο περιλαμβάνονται: η παροδική αμαύρωση (ΠΑ), το ΠΠΕ και το ΙΑΕΕ.

Ως ΠΠΕ ορίστηκε αρχικώς το νευρολογικό συμβάν το οποίο αρχίζει αιφνιδίως και χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες, λύεται αφήνοντας τον ασθενή στην πρότερη νευρολογική κατάσταση και η συμπτωματολογία του μπορεί να αποδοθεί σε ισχαιμία αγγειακής κατανομής στο ΚΝΣ [1]. Ωστόσο η αυθαίρετη χρήση του ορίου των 24 ωρών και η ευρεία χρήση των απεικονιστικών μέσων, κυρίως της μαγνητικής τομογραφίας τροποποίησαν τον ανωτέρω κλασικό ορισμό. Ο σύγχρονος ορισμός του ΠΠΕ περιγράφει ένα επεισόδιο παροδικής νευρολογικής δυσλειτουργίας το οποίο αποδίδεται σε εστιακή ισχαιμία του ΚΝΣ, χωρίς όμως να διαπιστώνεται οξεία εγκατάσταση έμφρακτο, μετά από απεικονιστικό έλεγχο με MRI εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένων και ακολουθιών diffusion weighted images–DWI-) [62, 63].

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα ενός ΠΠΕ στο πλαίσιο αιμοδυναμικά σημαντικής καρωτιδικής στένωσης είναι: η ομόπλευρη παροδική αμαύρωση (amaurosis fugax), οι διαταραχές του λόγου όπως δυσarthρία ή αφασικές/δυσφασικές εκδηλώσεις, εφόσον προσβάλλεται το επικρατούν ημισφαίριο, τα ελλείμματα στα οπτικά πεδία (αντίπλευρη ομώνυμη ημιανοψία) καθώς και οι αισθητικές (ημιπαισθησία) ή κινητικές διαταραχές (ημιπάρεση) στο αντίθετο με την καρωτιδική στένωση ήμισυ

του σώματος [62]. Η ΠΑ είναι μια αιφνίδια, παροδική, μονοφθάλμια διαταραχή, σαν «σκιά κουρτίνας» και αποδίδεται σε απόσπαση μικροεμβόλων σε αρτηριακό κλάδο του αμφιβληστροειδή διαμέσου της οφθαλμικής αρτηρίας τα οποία λύνονται συνήθως εντός δευτερολέπτων έως ολίγων λεπτών [64].

Τα τελευταία έτη έχει διαμορφωθεί μία κλίμακα διαστρωμάτωσης κινδύνου [65] για όλα τα ΠΠΕ ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η ABCD2 (Age, Blood Pressure, Clinical Features, Duration of Symptoms, Diabetes) η οποία αξιολογώντας τις προαναφερθείσες παραμέτρους εκτιμά τον κίνδυνο υποτροπής ενός ΠΠΕ. Αναλυτικότερα όταν το άθροισμα της κλίμακας ≤ 3 , τότε ο κίνδυνος υποτροπής είναι χαμηλός (1%) εντός των επόμενων 2 ημερών, οπότε δεν κρίνεται απολύτως αναγκαία η νοσηλεία του ασθενούς για περαιτέρω στενή παρακολούθηση, εκτός εάν υπόκεινται άλλοι σοβαροί παράγοντες κινδύνου (π.χ κολπική μαρμαρυγή, στένωση καρωτίδας) [66].

Αντιστοίχως ως ΙΑΕΕ ορίζεται κάθε επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας το οποίο αποδίδεται σε εστιακή ισχαιμία του ΚΝΣ, με συνοδό τεκμηρίωση οξέος εμφράκτου [63]. Ειδικότερα με τον όρο εξελισσόμενο ΙΑΕΕ (Stroke in Evolution) ορίζεται το εγκεφαλικό επεισόδιο με προοδευτικό νευρολογικό έλλειμμα το οποίο εκδηλώνεται εντός 1-2 ημερών [67]. Η κλινική εικόνα ενός ΙΑΕΕ σε έδαφος καρωτιδικής νόσου είναι ανάλογη με αυτήν των ΠΠΕ. Ωστόσο η βαρύτητα των ΙΑΕΕ ποικίλει και μπορεί να βαθμονομηθεί βάσει της κλίμακας National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [68]. Το εντός 48 ωρών από το αγγειακό συμβάν άθροισμα της NIHSS έχει προγνωστική αξία για την κλινική έκβαση των ασθενών μετά τη συμπλήρωση του πρώτου έτους. Μάλιστα καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με άθροισμα ≤ 4 ενώ αυτοί με άθροισμα ≥ 20 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής και υπολειμματικής αναπηρίας.

Μία προοπτική μελέτη [69] παρακολούθησης 43 διαδοχικών ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ σε έδαφος βαριάς καρωτιδικής νόσου αξιολόγησε τη σχέση του αθροίσματος της NIHSS με τα ευρήματα που προκύπτουν από τη διενέργεια ψηφιακής αγγειογραφίας, εντός 6 ωρών από την εγκατάσταση του συμβάματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 96.9% των συμμετεχόντων με NIHSS ≥ 10 εμφάνιζε αρτηριακή απόφραξη. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας ενός ασθενούς συσχετίστηκε με την εντόπιση της αρτηριακής απόφραξης. Πιο αναλυτικά το διάμεσο άθροισμα της NIHSS ήταν σημαντικά υψηλότερο (NIHSS=23) στις περιπτώσεις απόφραξης της έσω καρωτίδας ενώ ακολουθούν οι περιπτώσεις απόφραξης του στελέχους της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (NIHSS= 17).

Η λειτουργική ανεξαρτησία μετά από ΙΑΕΕ σε βάθος χρόνου ποικίλλει από την πλήρη αποκατάσταση έως το μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα και τη βαριά αναπηρία. Μία από τις πλέον διαδεδομένες κλίμακες αξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργικότητα και την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης τους είναι η modified Rankin Scale (mRS) [70]. Τιμές της κλίμακας mRS ≤ 2 αντιστοιχούν σε ικανοποιητικό βαθμό αποκατάστασης του ασθενούς με καθόλου έως χαμηλού βαθμού αναπηρία. Σε ό, τι αφορά στη συσχέτιση των υπότυπων του ΙΑΕΕ με την λειτουργική έκβαση των ασθενών προκύπτει ότι τα κενοχωριώδη ΙΑΕΕ συνδέονται με καλύτερη αποκατάσταση συγκριτικά με αυτά αθηροθρομβωτικής και τα καρδιεμβολικής αιτιολογίας έμφρακτα [71].

2.2.6 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με καρωτιδική νόσο

❖ Υπερηχογράφημα καρωτίδων/Carotid Duplex Ultrasound (CDU)

Η έγχρωμη CDU παραμένει μέχρι σήμερα η απεικονιστική μέθοδος πρώτης εκλογής για την αρχική αξιολόγηση των καρωτίδων σε ασθενείς με ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την εξέταση όλου του φάσματος της αθηροσκλήρωσης των

καρωτίδων από το προκλινικό στάδιο της ΠΕΜΧ έως τη βαριά στένωση και την πλήρη απόφραξη του αγγείου. Ωστόσο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η διενέργεια CDU σε ασυμπτωματικούς ασθενείς του γενικού πληθυσμού δεν ενδείκνυται, παρά μόνο σε αυτούς με σημαντικούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου [33]. Επίσης στην κλινική πράξη ένας σημαντικός αριθμός ασθενών υποβάλλεται σε ΕΚ -ειδικά όταν αυτή διενεργείται σε επείγουσα φάση- έχοντας προηγηθεί μόνο έγχρωμη CDU και όχι κάποια άλλη απεικονιστική τεχνική, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η ασφάλεια του ασθενούς ή η επιτυχία της επέμβασης [72, 73].

Τα πλέον σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι το χαμηλό κόστος, η εύκολη και ταχεία εφαρμογή της αλλά και η έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας που επιτρέπει τη διενέργεια επαναληπτικών ελέγχων τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Στα μειονεκτήματα της τεχνικής συγκαταλέγονται η χαμηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση στενώσεων βαθμού 50-69% (συγκριτικά με τις στενώσεις 70-99%) και η εξάρτηση της αξιοπιστίας της εξέτασης από τον χειριστή του υπερήχου καθώς πρόκειται για μια εξέταση που απαιτεί ειδική εκπαίδευση και εμπειρία. Άλλο ενδεχόμενο μειονέκτημα αποτελεί η αδυναμία επαρκούς απεικόνισης του καρωτιδικού διχασμού λόγω υψηλής εντόπισής του [72-74].

Το ΠΕΜΧΚ ειδικότερα αποτελεί υπερηχογραφικό δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης τόσο πρωτοεμφανιζόμενου, όσο και υποτροπιάζοντος ΙΑΕΕ, καθώς συσχετίζεται με την παρουσία διάχυτων αθηρωματικών αλλοιώσεων σε διάφορα σημεία του αγγειακού δένδρου [75]. Μάλιστα έχουν διατυπωθεί συστάσεις για την αξιόπιστη υπερηχογραφική εκτίμηση του ΠΕΜΧΚ από διεθνή ομάδα ειδικών, προκειμένου να διασφαλισθεί η εγκυρότητα και η δυνατότητα σύγκρισης των μετρήσεων στα διάφορα υπερηχογραφικά εργαστήρια. Η αξιοπιστία των μετρήσεων

αυτών είναι βέλτιστη όταν χρησιμοποιείται ειδικό λογισμικό που επιτρέπει τις ημι-αυτόματες πολλαπλές εκτιμήσεις κατά μήκος 1cm του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας.

Η διάγνωση μιας αιμοδυναμικά σημαντικής καρωτιδικής στένωσης στηρίζεται κυρίως στην μέτρηση των ταχυτήτων ροής, διότι ο βαθμός στένωσης του αγγείου είναι ανάλογος αυτών. Πιο συγκεκριμένα η μέγιστη ταχύτητα συστολικής ροής συγκρίνεται με τις οριακές τιμές που έχουν διαμορφωθεί για κάθε επίπεδο στένωσης μετά από αντίστοιχες συσχετίσεις με αγγειογραφικά ευρήματα [73]. Η διαμόρφωση τελικώς κριτηρίων από την SRU (Society of Radiologists in Ultrasound) στοχεύει στην αξιόπιστη διάγνωση του βαθμού στένωσης της έσω καρωτίδας αλλά και την ελαχιστοποίηση των αποκλίσεων μεταξύ των υπερηχογραφιστών [76]. Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια οι πλάκες διακρίνονται υπερηχογραφικά σε 5 επιμέρους κατηγορίες στηριζόμενες σε δύο πρωτογενείς παραμέτρους: την ICA (Internal Carotid Artery) PSV (Peak Systolic Velocity) και το μέγεθος της πλάκας και σε δύο δευτερογενείς παραμέτρους: το πηλίκο ICA/Common Carotid Artery (CCA) PSV ratio και την ICA End Diastolic Velocity (EDV), όπως αποτυπώνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας Α: Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis, 2003.

Degree of Stenosis (%)	Primary Parameters		Additional Parameters	
	ICA PSV (cm/sec)	Plaque Estimate (%)*	ICA/CCA PSV Ratio	ICA EDV (cm/sec)
Normal	<125	None	<2.0	<40
<50	<125	<50	<2.0	<40
50-69	125-230	≥50	2.0-4.0	40-100
≥70 but less than near occlusion	>230	≥50	>4.0	>100
Near occlusion	High, low, or undetectable	Visible	Variable	Variable
Total occlusion	Undetectable	Visible, no detectable lumen	Not applicable	Not applicable

ICA: Internal Carotid Velocity, PSV: Peak Systolic Velocity, CCA: Common Carotid Artery, EDV: End Diastolic Velocity

Σε μία μελέτη 376 ασθενών με καρωτιδική στένωση [77] χρησιμοποιήθηκαν τα παραπάνω κριτήρια από το εργαστήριο αγγειακών υπερήχων προκειμένου να συσχετιστούν τα ευρήματα της CDU με αυτά της ψηφιακής, αφαιρετικής αγγειογραφίας (digital subtraction angiography DSA). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων για την ανίχνευση στενώσεων μέτριου βαθμού (50-69%) εκτιμάται στο 93% και στο 68% αντιστοίχως. Επίσης θέτοντας την $PSV \geq 230 \text{ cm/sec}$ ως το όριο για την ανάδειξη στενώσεων $\geq 70\%$, η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων υπολογίζεται στα 99% και 86% αντιστοίχως. Η εσωτερική στάθμιση των εκάστοτε οριακών τιμών ανά επίπεδο στένωσης στη CDU θα αποτελούσε το ζητούμενο για κάθε εργαστήριο αγγειακών υπερήχων. Λόγω της

πρακτικής δυσκολίας ενός τέτοιου εγχειρήματος (δυσκολία διενέργειας κλασικής αγγειογραφίας προς σύγκριση με ευρήματα της CDU) τα παραπάνω κριτήρια χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη,

Η αξιολόγηση του κινδύνου ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας με βάση την υπερηχογραφική της μορφολογία στηρίζεται στο βαθμό παρουσίας των παρακάτω χαρακτηριστικών [78- 80]:

- *Ηχογένεια*: υψηλή ηχογένεια συνεπάγεται υψηλή σταθερότητα της πλάκας δηλαδή χαμηλότερο κίνδυνο αιφνίδιας ρήξης της. Η ταξινόμηση των αθηρωματικών πλακών βάσει της ηχογένειας έχει ως εξής (Gray-Weale classification):

Τύπος 1: ομοιογενώς άνηχη ή υποηχοϊκή με λεπτό ηχογενές τοίχωμα

Τύπος 2: ηχογενής με >50% της πλάκας να φέρει υποηχοϊκές περιοχές

Τύπος 3: ηχογενής με <50% της πλάκας να φέρει υποηχοϊκές περιοχές

Τύπος 4: ομοιογενώς ηχογενής πλάκα

Τύπος 5: ομοιογενώς ηχογενής πλάκα με ακουστική σκιά

- *Εξέλκωση*: η επιφάνεια της πλάκας συνήθως κατηγοριοποιείται σε ομαλή/λεία, ανώμαλη και εξελκωμένη. Ανάλογα με τον τύπο της καθορίζεται ο κίνδυνος ρήξης της και κατ' επέκταση πρόκλησης ενός εμβολικού συμβάματος. Η ομαλή επιφάνεια στερείται ευρημάτων εξέλκωσης και υποδεικνύει σταθερή πλάκα ενώ η ανώμαλη ή ακόμη περισσότερο η εξελκωμένη επιφάνεια αποτελεί παράγοντα κινδύνου ρήξης και στη συνέχεια εμβολισμού. Το προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης των εξελκώσεων που

παρατηρούνται στην επιφάνεια των αθηρωματικών πλακών διαμορφώνεται ως εξής:

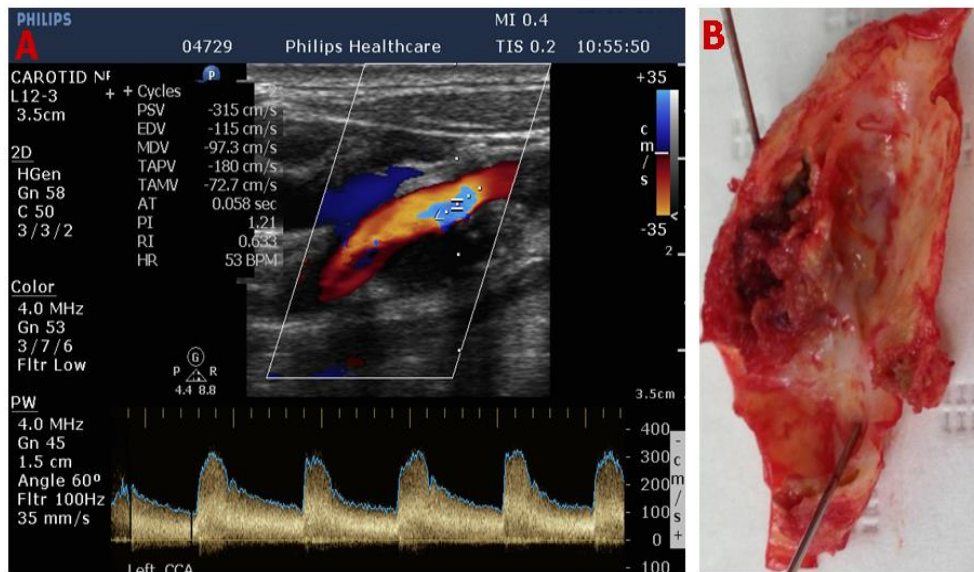
Τύπος 1: εξέλκωση που εκτείνεται κάθετα στον αυλό του αγγείου

Τύπος 2: εξέλκωση που έχει στενό αυχένα και εκτείνεται τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά

Τύπος 3: εξέλκωση που έχει στενό αυχένα κεντρικά και εκτείνεται περιφερικά

Τύπος 4: εξέλκωση με στενό αυχένα περιφερικά και επέκταση κεντρικά

- *Πλούσια σύσταση σε λιπίδια* (υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια συνεπάγεται αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας δηλαδή υψηλότερο κίνδυνο αιφνίδιας ρήξης της) καθιστά την πλάκα υποχοληστική. Όταν μάλιστα τα λιπιδικά συστατικά (αφρώδη μακροφάγα και εξωκυττάρια λιπίδια) είναι >40% της επιφάνειας που καταλαμβάνουν τα ινομυϊκά συστατικά (λείες μυικές ίνες, κολλαγόνο) τότε η πλάκα χαρακτηρίζεται ως «ασταθής».
- *Ενδοπλακική αιμορραγία* (παρουσία αιμορραγικών στοιχείων υποδηλώνουν αστάθεια της πλάκας δηλαδή υψηλότερο κίνδυνο αιφνίδιας ρήξης της).



Εικόνα 1. Παράδειγμα ασθενούς του ΠΓΝ «Αττικών» με ΠΙΕ ο οποίος υποβλήθηκε σε ενδαρτηρεκτομή αριστερής έσω καρωτίδας εντός 48 ωρών A: Φασματική ανάλυση ροής από CDU συμβατή με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση αριστερής έσω καρωτίδας >70% (Peak Systolic Velocity: 315cm/sec, End Diastolic Velocity: 115cm/sec). B: Χειρουργικό παρασκεύασμα αθηρωματικής πλάκας με παρουσία θρόμβου μετά από διενέργεια υπερεπιείγουσας ενδαρτηρεκτομής.

Συνοψίζοντας η διαγνωστική προσέγγιση ενός πιθανού ΠΙΕ ή ΙΑΕΕ προϋποθέτει την επείγουσα διενέργεια CDU προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο υποκείμενης σημαντικής στένωσης ή απόφραξης των καρωτίδων. Ωστόσο η σχετικά χαμηλή ειδικότητα της CDU για την ανάδειξη μέτριου βαθμού στενώσεων (50-69%) δικαιολογεί την πραγματοποίηση επιπρόσθετου απεικονιστικού ελέγχου (CTA, MRA, DSA), ιδίως προτού διενεργηθεί ΕΚ ή επίσης όταν τίθεται υπόνοια ύπαρξης βλάβης κεντρικότερα ή περιφερικότερα των ελεγχόμενων αγγείων.

❖ Διακρανιακό υπερηχογράφημα/Transcranial Doppler (TCD)

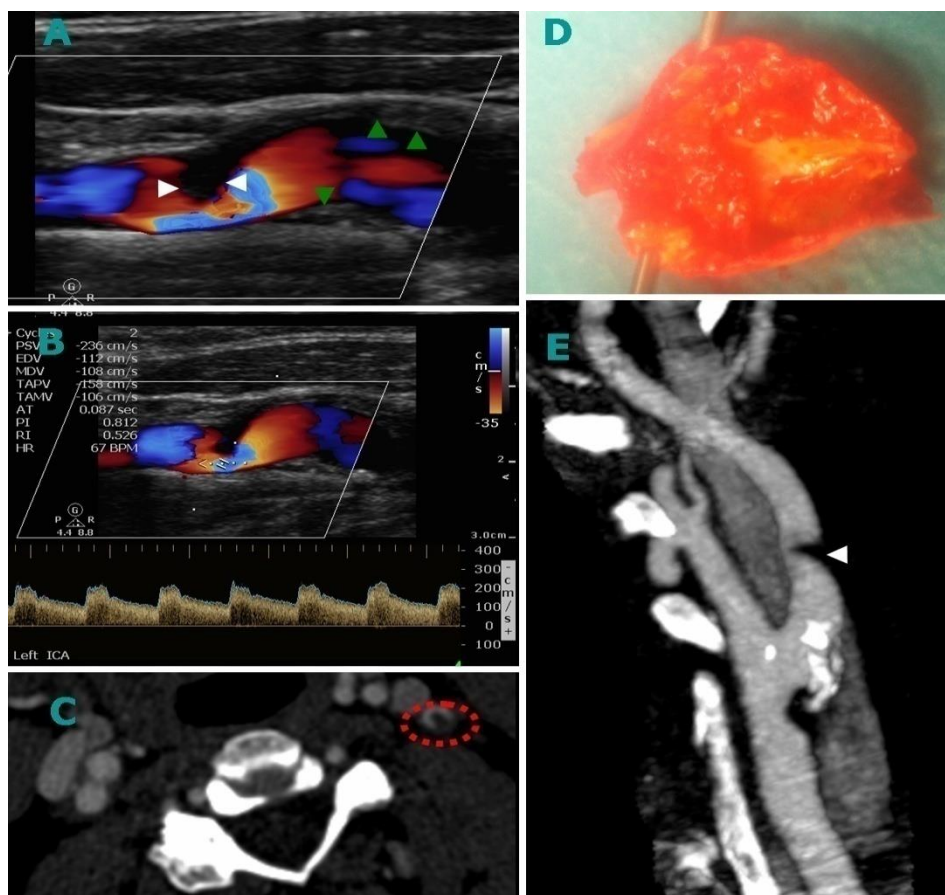
Το TCD είναι μία υπερηχογραφική εξέταση ανίχνευσης της ροής των εγκεφαλικών αγγείων μέσω φάσματος Doppler που συγκεντρώνει πολλαπλά πλεονεκτήματα (κατ' επανάληψη εξέταση, χαμηλό κόστος, απουσία ακτινοβολίας, δυνατότητα διενέργειας δίπλα στην κλίνη) και διαφορετικές κλινικές εφαρμογές. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγεται η συμπληρωματική αξιολόγηση ασθενών με εξωκράνια καρωτιδική

νόσο καθώς μέσω του TCD δύναται αφενός να επιβεβαιωθεί η παρουσία απόφραξης ή επανακαναλοποίησης (μετά από απόφραξη) ενός εγκεφαλικού αγγείου και αφετέρου ν' αξιολογηθεί η επάρκεια της υπάρχουσας παράπλευρης εγκεφαλικής κυκλοφορίας [81]. Ειδικότερα ο έλεγχος της παράπλευρης κυκλοφορίας διεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια δηλαδή διενέργειας μιας ΕΚ, ενισχύει τις προδιαγραφές ασφάλειας της χειρουργικής επέμβασης και διευκολύνει στην πράξη την αγγειοχειρουργική ομάδα. Παράλληλα η καταγραφή μικροεμβολικών σημάτων μέσω του TCD σε ασθενείς με ΣΣΚ συμβάλλει στη λήψη κατάλληλων αποφάσεων για την πορεία νόσου και την πρόγνωση του ασθενούς, καθώς φαίνεται ότι η ανίχνευση αυξημένων μικροεμβολικών σημάτων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση υποτροπιάζοντος ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ. Ενδεικτικά σε μια πιλοτική μελέτη παρατήρησης 11 ασθενών με συμπτωματική στένωση καρωτίδας οι οποίοι υποβλήθηκαν σε TCD πριν και μετά τη φόρτιση τους με 300mg κλοπιδογρέλης και πριν από τη διενέργεια ΕΚ, αναδείχθηκε σημαντική μείωση των ασυμπτωματικών μικροεμβολικών σημάτων [82].

❖ Αξονική αγγειογραφία/ Computed Tomography Angiography (CTA)

Η CTA και ιδίως η πολλαπλών τομών CTA, αποτελεί μία ελκυστική απεικονιστική μέθοδο για την προσέγγιση ασθενών με καρωτιδική στένωση καθώς συνδυάζει σειρά πλεονεκτημάτων. Αφενός πρόκειται για μη επεμβατική τεχνική η οποία διατίθεται ευρέως, κοστίζει λιγότερο από τη μαγνητική αγγειογραφία και εφαρμόζεται εύκολα και γρήγορα. Αφετέρου προσφέρει τη δυνατότητα λήψης εγκάρσιων τομών οι οποίες επιτρέπουν τόσο την εκτίμηση του βαθμού της υφιστάμενης στένωσης όσο και της κατάστασης των γύρω ιστών αλλά και εξαγωγής τρισδιάστατων εικόνων μετά από επεξεργασία και ανασύνθεση, υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας εικόνες. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου παραμένει η χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού που

περιορίζει την πολλαπλή εφαρμογή της στον ίδιο ασθενή σε σύντομο χρονικό διάστημα αλλά και τη χρήση της σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργιών, βρογχικού άσθματος, νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας [83, 84].



Εικόνα 2. Παράδειγμα ασθενούς από το ΠΓΝ «Αττικόν» με ΙΑΕΕ ήπιας βαρύτητας (mRS:1) ο οποίος υποβλήθηκε σε ενδαρτηρεκτομή αριστερής έσω καρωτίδας εντός 48 ωρών. A: ευμεγέθης υποχοληστική πλάκα στον αριστερό καρωτιδικό βολβό σε CDU. B: φασματική ανάλυση ροής από CDU συμβατή με αιμοδυναμική στένωση >70% (Peak Systolic Velocity 236cm/sec, End Diastolic Velocity 112cm/sec). C: οριζόντια τομή CTA όπου αναδεικνύεται στένωση της αριστερής έσω καρωτίδας με παρουσία θρόμβου. D: ιστοτεμάχιο αθηρωματικής πλάκας πλούσιας σε λιπιδικά συστατικά. E: εικόνα ανασύνθεσης από CTA όπου επανελέγχεται η σοβαρή στένωση της αριστερής έσω καρωτίδας.

Μία συστηματική ανασκόπηση 28 μελετών που συμπεριέλαβε συνολικά 864 ασθενείς, μέσης ηλικίας 66 ετών, αξιολόγησε την ευαισθησία και την ειδικότητα της CTA στην ανίχνευση υποκείμενης καρωτιδικής στένωσης ή απόφραξης, βάσει της σύγκρισης των εκάστοτε ευρημάτων με τα αντίστοιχα όπως προέκυπταν μετά από διενέργεια DSA η οποία και αποτελεί την gold standard εξέταση. Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα της παραπάνω ανασκόπησης, η ευαισθησία και η ειδικότητα της CTA στη διάγνωση καρωτιδικών στενώσεων της τάξης 70-99% αγγίζει το 85% (95% CI, 79%-89%) και το 93% (95% CI, 89% -96%) αντιστοίχως, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα της CTA στην ανίχνευση πλήρους απόφραξης εκτιμάται στο 97% (95% CI 93%-99%) και στο 99% (98%-100%) αντιστοίχως [85].

Μέσω της CTA υψηλής ευκρίνειας δύναται επίσης να αξιολογηθεί η μορφολογία μιας αθηρωματικής πλάκας και ο κίνδυνος ρήξης αυτής. Πιο αναλυτικά πρόκειται για μια τεχνική ικανή να ανιχνεύσει επιτυχώς την ύπαρξη επασβεστώσεων ή εξελκώσεων στην επιφάνεια μιας αθηρωματικής πλάκας αλλά αδυνατεί να διακρίνει αξιόπιστα έναν πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα από μια ενδοπλακική αιμορραγία [86]. Για παράδειγμα σε μία μελέτη συσχέτισης των ευρημάτων της CTA με αντίστοιχα ιστοπαθολογικά ευρήματα που προέκυπταν μετά από τη διενέργεια ΕΚ, σημειώθηκε συμφωνία των ευρημάτων σε ποσοστό 72% [87].

Κατά συνέπεια η CTA συγκαταλέγεται μεταξύ των απεικονιστικών εξετάσεων εκλογής για την ανάδειξη σημαντικών καρωτιδικών στενώσεων αλλά και του προφίλ της αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς με πιθανό ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ και γι' αυτό έχει σαφώς θέση στον προεγχειρητικό έλεγχο της ΕΚ.

❖ Μαγνητική Αγγειογραφία/ Magnetic Resonance Angiography (MRA)

Μετά την εισαγωγή της MRA με σκιαγραφική ενίσχυση στην καθημερινή κλινική πράξη, η μαγνητική τομογραφία άρχισε να προτιμάται στη διαγνωστική προσέγγιση των καρωτίδων με πιθανή συμπτωματική στένωση λόγω του βασικού πλεονεκτήματος της μη χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας αλλά και της μη απεικόνισης των οστικών δομών που δυσχεραίνουν την αξιολόγηση των αγγείων. Στις αντενδείξεις της εν λόγω τεχνικής συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις ασθενών με

ορισμένες μεταλλικές προθέσεις και βηματοδότες, κλειστοφοβία και παχυσαρκία. Επιπλέον η μέθοδος πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω της έκθεσης τους στο γαδολίνιο [88, 89].

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση [88] συνολικά 58 μελετών στις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε MRA (στις 37 μελέτες σε TOF-MRA και στις 21 μελέτες σε MRA με έγχυση σκιαγραφικού) συγκρίθηκαν τα απεικονιστικά ευρήματα σχετικά με την ύπαρξη καρωτιδικής στένωσης είτε απόφραξης με τα αντίστοιχα ευρήματα όπως προέκυπταν μετά από διενέργεια DSA. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της TOF-MRA για την ανίχνευση στενώσεων της έσω καρωτίδας 70-99% είναι 91.2% (95% CI 88.9% -93.1%) και 88.3% (95% CI 86.7%-89.7%) αντιστοίχως. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της MRA με έγχυση σκιαγραφικού εκτιμήθηκαν στο 94.6% (95% CI 92.4%-96.4%) και 91.9% (95% CI 90.3%-93.4%) αντιστοίχως. Σχετικά με την αναζήτηση αποφράξεων της έσω καρωτίδας η ευαισθησία της TOF-MRA βρέθηκε στο 94.5% (91.2% -96.8%) και η ειδικότητα της στο 99.3% (98.9% -99.6%). Οι αντίστοιχες τιμές για την MRA με έγχυση σκιαγραφικού υπολογίστηκαν στο 99.4% (96.8%-100%) και 99.6% (99.2%-99.9%). Τέλος η ευαισθησία και η ειδικότητα της TOF-MRA και της MRA με σκιαγραφικό για την ανάδειξη μετρίου βαθμού στενώσεων (50-69%) διακυμάνθηκε για τη μεν πρώτη εξέταση μόλις στο 37.9% (29.3%-47.1%) και στο 92.1% (89.6%-94.1%) αντιστοίχως ενώ για τη δεύτερη στο 65.9% (57%-74%) και στο 93.5% (91.3%-95.3%) αντιστοίχως.

Μία άλλη μετα-ανάλυση συγκέντρωσε 41 μελέτες [89] με συνολικά 2.541 ασθενείς στις οποίες συγκρινόταν ο εκτιμώμενος βαθμός καρωτιδικής στένωσης όπως αυτός προέκυπτε από όλες τις μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές (CDU, CTA, MRA με σκιαγραφικό, TOF-MRA) με τον αντίστοιχο μετά από διενέργεια DSA. Σύμφωνα

με τα αποτελέσματα η MRA με έγχυση σκιαγραφικού είναι η πιο ευαίσθητη και ειδική απεικονιστική εξέταση για την ανάδειξη στενώσεων $\geq 70-99\%$, με 94% (95% CI 88-97%) και 93% (95% CI 89-96%) αντιστοίχως. Πιο αναλυτικά η ευαισθησία και η ειδικότητα των CTA και CDU για την ανίχνευση στενώσεων $\geq 70\%$ διαμορφώθηκε αντιστοίχως για την μεν CTA στο 76% (95% CI 68-84%) και 94% (95% CI 91-97%) και για το δε CDU στο 89% (95% CI 85-92%) και 84% (95% CI 77-89%).

Σε ό, τι αφορά στη διακριτική ικανότητα της MRA με έγχυση σκιαγραφικού σχετικά με την μορφολογία της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας φαίνεται ότι αποτελεί την απεικονιστική εξέταση εκλογής [90]. Πιο συγκεκριμένα υπερτερεί στην αναγνώριση ενδοπλακικών αιμορραγιών και πλούσιων λιπιδικών πυρήνων. Η CTA από την άλλη μπορεί επίσης να διακρίνει αξιόπιστα την ύπαρξη επασβεστώσεων και εξελκώσεων, ωστόσο όπως προαναφέρθηκε υστερεί στη διάκριση μιας ενδοπλακικής αιμορραγίας από ένα πλούσιο λιπιδικό πυρήνα [86].

❖ Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία/ Digital Subtraction Angiography (DSA)

Η ψηφιακή, αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) στην αξιολόγηση της ανατομίας των καρωτίδων και του βαθμού της στένωσης τους. Στα βασικότερα μειονεκτήματά όμως της εν λόγω τεχνικής συγκαταλέγονται: η εκδήλωση παροδικού ή μόνιμου νευρολογικού ελλείμματος λόγω θρομβοεμβολισμού που φτάνει έως και το 1% στο σύνολο των DSA, οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας λόγω της χρήσης του σκιαγραφικού μέσου και η πρόκληση εκχυμώσεων ή αιματώματος στο σημείο τοποθέτησης του καθετήρα [90].

Πλέον στην καθημερινή, κλινική πράξη η DSA, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, έχει αντικατασταθεί από τις MRA και CTA. Ωστόσο η DSA παραμένει

η εξέταση εκλογής προκειμένου ν' αξιολογηθούν ασθενείς με πολύ σοβαρή στένωση της έσω καρωτίδας (υφολική απόφραξη) είτε ασθενείς με ανώμαλη πορεία της έσω καρωτίδας. Στους τελευταίους μάλιστα, κατά τη διενέργεια μιας CTA ή MRA, δύναται να δημιουργηθεί εσφαλμένα η εντύπωση ύπαρξης σοβαρής στένωσης λόγω της αργής κίνησης του σκιαγραφικού εντός της έσω καρωτίδας. Κατά συνέπεια ο προεγχειρητικός έλεγχος ενός ασθενούς προτού υποβληθεί σε ΕΚ δεν συμπεριλαμβάνει τη διενέργεια DSA. Τέλος η DSA δεν προσφέρεται για την εκτίμηση της υφής της πλάκας πέραν της περιγραφής της επιφάνειας αυτής (ομαλής ή ανώμαλης) [91].

Συνοψίζοντας τα συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση των διάφορων απεικονιστικών τεχνικών στην εκτίμηση ασθενών με πιθανή στένωση καρωτίδας προκύπτει ότι ο συνδυασμός CDU και MRA ή CTA στην καθημερινή κλινική πράξη εξασφαλίζει αξιόπιστη απεικόνιση των αγγείων και της παθολογίας τους που πλησιάζει αυτήν της DSA, αποφεύγοντας όμως τις επιπλοκές της. Πιο συγκεκριμένα το CDU αποτελεί το κύριο διαγνωστικό εργαλείο αρχικής αξιολόγησης των καρωτίδων και η MRA με έγχυση σκιαγραφικού αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μη επεμβατική απεικονιστική εξέταση για περαιτέρω έλεγχο του αγγείου, προτού ένας ασθενής υποβληθεί σε ΕΚ. Τέλος σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα διενέργειας MRA με έγχυση σκιαγραφικού, η CTA θεωρείται μια καλή εναλλακτική εξέταση [89, 90].

Αν και υπάρχουν αγγειοχειρουργικά κέντρα τα οποία έχουν ανακοινώσει αποτελέσματα ΕΚ έχοντας προηγηθεί μόνο CDU, οι κάτωθι περιπτώσεις αποτελούν απόλυτες ενδείξεις περαιτέρω διενέργειας κάποιου είδους αγγειογραφίας, μετά από CDU [85, 90, 91]:

- Ασυμβατότητα ανάμεσα στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, της CT και του CDU.
- Ασθενείς με συμβατά εστιακά συμπτώματα και βαθμό καρωτιδικής στένωσης που ποικίλει από 40-59% σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά κριτήρια του SRU [76].
- Ασθενείς όπου στο CDU διαπιστώνονται ευρήματα συμβατά με πλήρη απόφραξη της καρωτίδας.
- Ασθενείς με πιθανή αγγειακή νόσο των κεντρικών κλάδων του αορτικού τόξου.
- Ασθενείς με συνυπάρχουσα ετερόπλευρη καρωτιδική απόφραξη ή σοβαρή στένωση.
- Ασθενείς με ευρήματα στο CDU ενδεικτικά για υποκείμενη νόσο του περιφερικού τμήματος της έσω καρωτίδας.
- Ασθενείς με ευρήματα συμβατά με πιθανό διαχωρισμό του αγγείου

2.2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση καρωτιδικής νόσου

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου εξαρτάται από πολλές παραμέτρους όπως η κλινική εικόνα του ασθενούς, ο βαθμός στένωσης του αγγείου, το μέγεθος και η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας, το προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και οι διεγχειρητικοί και μετεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις των ασθενών με καρωτιδική νόσο διαμορφώνονται σε γενικές γραμμές σε τρεις άξονες: στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, στη χειρουργική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει τη διενέργεια EK και στην επεμβατική αντιμετώπιση

που περιλαμβάνει τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής καρωτίδας (ΔΑΚ) με ενδοαυλική τοποθέτηση νάρθηκα (stent) υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση [92].

Σε ό,τι αφορά στη φαρμακευτική θεραπεία της καρωτιδικής νόσου, αυτή συνίσταται στη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής και τον έλεγχο των παραγόντων αγγειακού κινδύνου. Η φαρμακευτική αγωγή χορηγείται συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα –συχνά εφ’ όρου ζωής σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με αθηροσκλήρωση του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων συμπτωματικούς και μη. Ειδικότερα σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης συνιστάται η λήψη στατινών από ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με στόχο τη μείωση/διατήρηση της LDL σε τιμές < 55mg/dl [51].

Αναφορικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συγκεκριμένα ασπιρίνης αυτή προτείνεται σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες [39] σε όλους τους ασθενείς με εξωκρανιακή στένωση ή απόφραξη των καρωτίδων, χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί απολύτως το όφελος των ασυμπτωματικών ασθενών σχετικά με την πρόληψη των ΙΑΕΕ (Grade I, Level of Evidence A). Πιο αναλυτικά για την υποομάδα των ασθενών που έχει υποστεί ήδη ένα ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ συνιστάται η χορήγηση είτε ασπιρίνης (75-325mg), είτε κλοπιδογρέλης (75mg) είτε ασπιρίνης σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg δύο φορές ημερησίως). Η λήψη αντιπηκτικής αγωγής δεν ενδείκνυται, παρά μόνο αν συνυπάρχει σχετική ένδειξη (π.χ κολπική μαρμαρυγή).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συγχορήγησης ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με στένωση καρωτίδας έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών κλινικών δοκιμών. Πιο συγκεκριμένα οι τυχαίοποιημένες, κλινικές

μελέτες CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) και MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH) [93,94] δεν έδειξαν υπεροχή της λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της μονοθεραπείας (οποιασδήποτε εκ των δύο) στη μείωση του κινδύνου υποτροπής μετά από ΠΠΕ/ΙΑΕΕ. Ωστόσο η μεταγενέστερη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη CHANCE (Clopidogrel in High-Risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events), η οποία συμπεριέλαβε 5.170 ασθενείς, έδειξε ότι η συγχρόνηση ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης (100/75mg) για 90 ημέρες μετά από εφάπαξ δόση κλοπιδογρέλης (300mg) υπερτερεί της χορήγησης μόνο ασπιρίνης (75mg) στη μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά το πρώτο έτος μετά το αρχικό επεισόδιο [95]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 συμπεριελήφθη σύσταση που αφορούσε στη λήψη ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με ΠΠΕ είτε ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας βαρύτητας για διάστημα 30 ημερών από την εγκατάσταση του επεισοδίου (Class IIb, Level of Evidence B) [96].

Από την άλλη οι επεμβάσεις επανακαναλοποίησης των καρωτίδων –ενδαρτηρεκτομή και αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent- δεν ενδείκνυνται σε ασθενείς στους οποίους η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων προκαλεί στένωση <50% [39]. Η χειρουργική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου, μέσω της διενέργειας ΕΚ παραμένει ως επί το πλείστον η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική συμπτωματική στένωση ($\geq 50\%$) αλλά δύναται να πραγματοποιηθεί και σε επιλεγμένους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι ενδείξεις, η επιλογή της χρονικής στιγμής διεξαγωγής της επέμβασης, οι διαθέσιμες τεχνικές και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές θα αναπτυχθούν εκτενώς στα επόμενα κεφαλαία της διατριβής.

Η ΔΑΚ αποτελεί την εναλλακτική επέμβαση επανακαναλοποίησης της καρωτίδας και συνίσταται σε καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας και προώθηση ενός καθετήρα στο αορτικό τόξο και την κοινή καρωτίδα υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Κατόπιν μέσω του καθετήρα προωθείται φίλτρο στην έσω καρωτίδα το οποίο διανοίγεται (σαν ομπρέλα) περιφερικά της βλάβης, ώστε να συγκρατήσει τυχόν θραύσματα της αθηρωματικής πλάκας που δημιουργούνται κατά την αγγειοδιαστολή της περιοχής της βλάβης, μέσω ενός ειδικού μπαλονιού, και ακολουθεί η τοποθέτηση/διάνοιξη του stent. Στη συνέχεια το αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής ελέγχεται ακτινοσκοπικά και με ειδικό καθετήρα συγκλείεται και αφαιρείται το φίλτρο καθώς και τα υπόλοιπα υλικά του καθετηριασμού [97, 98]. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια στοχεύει στη δημιουργία καθετήρων οι οποίοι απαιτούν λιγότερους χειρισμούς, φίλτρων τα οποία διασφαλίζουν μεγαλύτερη προστασία απέναντι στα έμβολα και νέας γενιάς stent τα οποία προκαλούν μικρότερου βαθμού απόσπαση μικροεμβόλων από την αθηρωματική πλάκα [99]. Μετά τη διενέργεια ΔΑΚ συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη) για τουλάχιστον ένα μήνα.

Αρκετές τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν προκειμένου να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ΕΚ με αυτήν της ΔΑΚ. Μελέτες όπως η EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis) [100] και η ICSS (International Carotid Stenting Study) [101] έδειξαν υπεροχή της ΕΚ ενώ μελέτες με κυριότερη την CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Carotid Stenting trial) [102] δεν έδωσαν σαφές προβάδισμα σε κάποια εκ των δύο παρεμβάσεων.

Πιο αναλυτικά η μελέτη EVA-3S [100] συμπεριέλαβε 527 ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδων $\geq 60\%$ για διάστημα παρακολούθησης τεσσάρων ετών και έδειξε

ότι η ΔΑΚ συσχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θανάτων ή ΑΕΕ συγκριτικά με την ΕΚ τόσο στις 30 ημέρες παρακολούθησης (9.6% έναντι 3.9%, $p=0.01$) όσο και μετά τη συμπλήρωση τεσσάρων ετών (11.1% έναντι 6.2 %, $p=0.03$). Η μελέτη ICSS [101] εισήγαγε συνολικά 1713 ασθενείς οι οποίοι μετά από τυχαιοποίηση υποβλήθηκαν σε ΕΚ είτε σε ΔΑΚ. Τα αποτελέσματα και εδώ έδειξαν συχνότερη εμφάνιση ΑΕΕ ή θανάτου ή OEM μετά από 120 ημέρες παρακολούθησης στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ΔΑΚ συγκριτικά με την ΕΚ (8.5% έναντι 5.2%, $p=0.006$). Η παρατηρούμενη διαφορά σχετίζεται με την εκδήλωση κυρίως ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας βαρύτητας.

Από την άλλη η τυχαιοποιημένη μελέτη CREST [102] η οποία ενέταξε 2.502 ασθενείς με καρωτιδική στένωση -συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς -για χρονικό διάστημα παρακολούθησης τεσσάρων ετών, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο παρεμβάσεων στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης (θάνατος, ΑΕΕ και OEM), ανεξαρτήτως της ύπαρξης συμπτωμάτων ή όχι. Πιο συγκεκριμένα τα συνολικά ποσοστά συμβαμάτων διαμορφώθηκαν στο 7.2% για την ομάδα ΔΑΚ και στο 6.8% για την ομάδα ΕΚ με HR:1.11 και 95% CI (0.81-1.51, $p=0.5$). Ειδικότερα σημειώθηκαν περισσότερα ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΑΚ και περισσότερα OEM στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΕΚ, χωρίς ωστόσο οι διαφορές ν' αγγίζουν το όριο σημαντικότητας.

Στο ζήτημα αντιπαράθεσης μεταξύ ΔΑΚ και ΕΚ ώστε ν' αναδειχθεί η καταλληλότερη επέμβαση για την αντιμετώπιση ασθενών με στένωση καρωτίδας, καθοριστικής σημασίας είναι η συμβολή των μετα-αναλύσεων οι οποίες εδραίωναν την υπεροχή της ΕΚ. Χαρακτηριστικά σε μία μετα-ανάλυση 35 μελετών [103] η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 27.525 ασθενείς, ο σχετικός κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου εντός των πρώτων 30 ημερών μετά την επέμβαση εκτιμάται σημαντικά αυξημένος μεταξύ

των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΑΚ έναντι των ασθενών που ακολούθησαν ΕΚ (RR:1.51, 95% CI 1.32-1.74, $p<0,001$).

Παράλληλα σε ό,τι αφορά στο δίπολο «κόστος-ωφέλεια» η διενέργεια ΕΚ αναδεικνύεται επίσης ως προτιμότερη επιλογή συγκρινόμενη με την ΔΑΚ. Αναλυτικότερα σε σύνολο 306 επεμβάσεων (ΕΚ ή ΔΑΚ) το μέσο νοσοκομειακό κόστος για τη διενέργεια ΔΑΚ υπολογίστηκε στα 9.426 ± 5.776 δολάρια, ποσό σημαντικά αυξημένο ($p<0.0001$) συγκρινόμενο με το μέσο κόστος της ΕΚ το οποίο υπολογίστηκε στα 6.734 ± 3.935 δολάρια [104].

Κατά συνέπεια η ΕΚ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση ασθενών με συμπτωματική στένωση όπως έχει πλέον διατυπωθεί σαφώς και στις κατευθυντήριες οδηγίες, ωστόσο η ΔΑΚ εξακολουθεί να έχει ένδειξη ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς από την άλλη, το τοπίο δεν έχει ξεκαθαρίσει σχετικά με την υπεροχή μίας εκ των δύο επεμβάσεων. Τα οριστικά αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών SPACE-2 και ACST-2 οι οποίες αξιολογούν αποκλειστικά ασυμπτωματικούς ασθενείς, αναμένονται να δώσουν πληρέστερες απαντήσεις στο δίλημμα ΕΚ ή ΔΑΚ. Στην παρούσα φάση η διενέργεια ΔΑΚ μπορεί ν' αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση $\geq 70\%$ όπως αυτή τεκμηριώνεται μέσω μη επεμβατικής απεικονιστικής εξέτασης ή με στένωση $\geq 60\%$ εφόσον αυτή επιβεβαιώνεται μέσω DSA. Παράλληλα η εναλλακτική διενέργεια ΔΑΚ έναντι της ΕΚ πραγματοποιείται κυρίως όταν υπάρχουν [39, 92]:

- Ανατομικές παραλλαγές της περιοχής του τραχήλου (π.χ υψηλός καρωτιδικός διχασμός).
- Τοποθέτηση τραχειοστομίας

- Παρουσία ινώδους/ουλώδους ιστού στην τραχηλική χώρα μετά από χειρουργείο.
- Προηγούμενη ακτινοθεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία
- Ιστορικό τραυματισμού κρανιακών νεύρων.
- Επαναστένωση της έσω καρωτίδας μετά από ΕΚ
- Συνυπάρχουσα βαριά νοσηρότητα (σοβαρή στεφανιαία νόσος, βαριά καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια)

2.3 Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας

2.3.1 Ιστορική αναδρομή, σύγχρονες μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες

Η χειρουργική θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων στοχεύει στην πρόληψη εκδήλωσης εγκεφαλικών επεισοδίων, μέσω της διάνοιξης του αγγείου και της αφαίρεσης της αθηρωματικής πλάκας.

Ιστορικά ο πρώτος που περιέγραψε τη σχέση εξελκωμένης αθηρωματικής πλάκας του καρωτιδικού βολβού και του εμβολικού εγκεφαλικού εμφράκτου σε νεκροτομικές μελέτες ήταν ο Chiari το 1905 [105]. Αργότερα το 1950 ο Fisher επαλήθευσε την παραπάνω συσχέτιση και έκανε σημαντικές παρατηρήσεις σχετικά με τη φύση της καρωτιδικής νόσου που οδήγησαν στην ανάπτυξη της ιδέας χειρουργικής διόρθωσης των εξωκράνιων βλαβών [106,107]. Η πρώτη επιτυχής ΕΚ πραγματοποιήθηκε το 1953 από τον DeBakey. Ωστόσο μεγάλη ώθηση στην ανάπτυξη της συγκεκριμένης χειρουργικής τεχνικής δόθηκε από τους Eastcott, Pickering και Robb οι οποίοι πραγματοποίησαν την πρώτη τους ενδαρτηρεκτομή στο Λονδίνο το 1954 [105].

Η ΕΚ εδραιώθηκε στην τελική της μορφή κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και συγκαταλέγεται πλέον μεταξύ των χειρουργικών επεμβάσεων ρουτίνας. Αρχικά ωστόσο η αποτελεσματικότητά της δέχτηκε έντονη κριτική, γεγονός που οδήγησε στον σχεδιασμό μεγάλων, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Στις μελέτες αυτές αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της διενέργειας ΕΚ σε συνδυασμό με τη λήψη πάντοτε φαρμακευτικής αγωγής (ομάδα παρέμβασης), σε σύγκριση με την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μόνο (ομάδα ελέγχου). Μετά την επικράτηση της ΕΚ έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης, για τους συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντική στένωση καρωτίδας, ακολούθησαν όπως προαναφέρθηκε και άλλες μελέτες στις οποίες συγκρίθηκαν η ΕΚ με την ΔΑΚ.

Πιο αναλυτικά οι σημαντικότερες, διεθνείς μελέτες οι οποίες αποτελούν ορόσημα και έχουν συμβάλει στη διαμόρφωση των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διενέργεια ΕΚ είναι οι εξής:

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [108]: πρόκειται για αμερικανική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 659 ασθενείς με ΠΙΑ ή ΠΑ (amaurosis fugax) ή ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας βαρύτητας, σε έδαφος σύστοιχης καρωτιδικής νόσου, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 5 ετών. Μέσα από τη μελέτη τεκμηριώνεται η ένδειξη διενέργειας ΕΚ ως θεραπείας εκλογής σε συμπτωματικούς ασθενείς με βαθμό στένωσης 70-99%. Πιο συγκεκριμένα στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ΕΚ ο συνολικός κίνδυνος θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ΑΕΕ, μειώθηκε κατά 17% (± 3.5 και $P < 0.001$) έναντι της ομάδας που έλαβε μόνο φαρμακευτική αγωγή, συνυπολογίζοντας και τον κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών. Ειδικότερα μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της επέμβασης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολύ σοβαρή στένωση, δηλαδή 90-99%, μειώνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ –θανατηφόρου ή μη- κατά 26%. Μικρότερο όφελος από την επέμβαση σημειώθηκε στην ομάδα ασθενών με μετρίου βαθμού στένωση (50-69%) στους οποίους διαπιστώθηκαν κατά 6.5% (± 3 , $P = 0.045$) λιγότερα ΑΕΕ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σύμφωνα με την ίδια μελέτη άλλοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με μεγαλύτερο όφελος από τη διενέργεια ΕΚ είναι: η ηλικία > 70 ετών, το άρρεν φύλο, η πρόσφατη εγκατάσταση των συμπτωμάτων, το είδος του επεισοδίου (ΙΑΕΕ και όχι ΠΠΕ), η παρουσία εξέλκωσης στην αθηρωματική πλάκα, η ύπαρξη ετερόπλευρης καρωτιδικής απόφραξης και οι τροποποιήσιμοι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία).

2. *European Carotid Surgery Trial (ECST) [109]*: πρόκειται για ευρωπαϊκή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 2518 ασθενείς με ΠΠΕ ή ΠΑ (amaurosis fugax) ή ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας βαρύτητας, σε έδαφος σύστοιχης, καρωτιδικής νόσουγια μέσο χρόνο παρακολούθησης 3 ετών. Από τα αποτελέσματα της αναδεικνύεται και πάλι η επικράτηση της ΕΚ έναντι της χορήγησης μόνο φαρμακευτικής αγωγής για συμπτωματικούς ασθενείς με βαθμό στένωσης 70-99%. Πιο αναλυτικά στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΕΚ (778 άτομα) το ποσοστό των ΑΕΕ έφτασε το 7.5% κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετά την επέμβαση ενώ κατά το χρονικό διάστημα που ακολούθησε μέχρι τη συμπλήρωση των 3 ετών προστέθηκε στα ΑΕΕ μόνο άλλο ένα 2.8%. Στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό των ΑΕΕ άγγιξε συνολικά το 16.8%. Δηλαδή ο κίνδυνος για μετεγχειρητικό ΑΕΕ απαλείφεται πλήρως από τα οφέλη της επόμενης περιόδου. Παράλληλα στην ίδια μελέτη δε διαπιστώνεται σημαντικό όφελος από την επέμβαση για την ομάδα ασθενών με μέτριου βαθμού στένωση καρωτίδας (50-69%).

3. *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) [110]*: πρόκειται για αμερικανική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 1.662 ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση >60% και διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 2.7 έτη. Η μελέτη εδώ έδειξε ότι δύναται να υπάρξει όφελος από τη διενέργεια ΕΚ εφόσον οι ασθενείς βρίσκονται σε καλή κατάσταση υγείας και εάν τα ποσοστά περιεγχειρητικού κινδύνου παραμένουν < 3%. Το όφελος μάλιστα είναι τόσο μεγαλύτερο, όσο υψηλότερος εκτιμάται ο βαθμός στένωσης. Πιο αναλυτικά για στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκαν θάνατοι ή ΑΕΕ σε ποσοστό 5.1% και 11% αντιστοίχως, Παρατηρήθηκε δηλαδή μία μείωση κινδύνου της τάξης του 53% (95% CI 22% έως 72%).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του European Stroke Organization (ESO) [111] συνιστάται η διενέργεια ΕΚ σε ασθενείς με ΣΣΚ σοβαρού βαθμού (70%-99%) εφόσον τα ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών παραμένουν <6% (Class I, Level of Evidence A). Η επέμβαση μπορεί να έχει ένδειξη και σε ασθενείς με στένωση 50-69%, ειδικά σε άντρες με ημισφαιρικά συμπτώματα (Class III, Level of Evidence C), αλλά θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε χειρουργικά κέντρα όπου ο κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών δεν υπερβαίνει το 3% (Class I, Level of Evidence A). Οι πολύ πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αγγειοχειρουργικής προτείνουν επίσης τη διενέργεια ΕΚ σε συμπτωματικούς ασθενείς με μέτρια στένωση (50-69%) εφόσον τα ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών διατηρούνται <6% (Class IIa, Level of Evidence A) [112].

Παράλληλα σύμφωνα με αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες η ΕΚ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΠΑ ή ΠΙΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας έως μεσαίας βαρύτητας ($mRS \leq 2$) σε έδαφος σύστοιχης στένωσης της έσω κρωτίδας, εφόσον ο βαθμός στένωσης υπερβαίνει το 70% της διατομής του αυλού του αγγείου, όπως απεικονίζεται μέσω μη επεμβατικών εξετάσεων (Class I, Level of Evidence A) ή εάν υπερβαίνει το 50%, όπως απεικονίζεται μέσω DSA (Class I, Level of Evidence B). Παράλληλα τα ποσοστά περιεγχειρητικού κινδύνου θα πρέπει να διατηρούνται <6% [39]. Η υπεροχή της ΕΚ έναντι της ΔΑΚ είτε της χορήγησης μόνο φαρμακευτικής αγωγής δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί για ασυμπτωματικούς ασθενείς, ωστόσο η επέμβαση δύναται να διενεργηθεί σε ασθενείς με στένωση $\geq 70\%$, εφόσον ο κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών παραμένει χαμηλός

2.3.2 ΕΚ και καρδιοπάθειες

Η προεγχειρητική προετοιμασία ενός ασθενούς που πρόκειται να υποβληθεί σε ΕΚ περιλαμβάνει την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Εξάλλου στο 40-50% αυτών των ασθενών συνυπάρχει στεφανιαία νόσος [113]. Από την άλλη σε μια ανάλυση 1.779 ασθενών υπό καρδιοχειρουργική επέμβαση ο επιπολασμός υποκείμενης στένωσης καρωτίδας έφτανε το 14.7% για στενώσεις $\geq 50\%$ και το 6.3% για στενώσεις $\geq 75\%$ [114].

Στην καθημερινή λοιπόν πράξη το λεπτομερές καρδιολογικό, ιστορικό, η κλινική εξέταση και το ΗΚΓ αποτελούν συνήθως επαρκή δεδομένα πριν τη διενέργεια ΕΚ, για την πλειοψηφία των ασθενών. Σε ασθενείς όμως με συνυπάρχουσα βαριά στεφανιαία νόσο ή άλλη καρδιοπάθεια η οποία χρήζει επίσης χειρουργικής αντιμετώπισης, επικρατεί έως σήμερα έντονη αντιπαράθεση σχετικά με την βέλτιστη στρατηγική αντιμετώπισης. Εδώ οι διαθέσιμες χειρουργικές προσεγγίσεις για ασθενείς με ΣΣΚ και υποκείμενη στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν είτε τη διενέργεια των δύο επεμβάσεων σε διαφορετικό χρόνο, με την ΕΚ συνήθως να προηγείται ή την ταυτόχρονη διεξαγωγή των επεμβάσεων. Η διεξαγωγή των επεμβάσεων σε δύο χρονικές φάσεις αποτελεί τη συνηθέστερη πρακτική [115]. Παρόλα αυτά υπάρχουν χειρουργικά κέντρα που δημοσιεύουν ικανοποιητικά αποτελέσματα από την ταυτόχρονη διενέργεια των δύο επεμβάσεων [116, 117].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 97 μελετών με συνολικά 8.972 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν τόσο σε ΕΚ όσο και σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ο κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου ή ΟΕΜ υπολογίστηκε στο 11.5% (95% CI 10.1 έως 12.9) όταν οι δύο επεμβάσεις πραγματοποιούνται ταυτόχρονα και στο 10.2% (95% CI 7.4%-13.2%) όταν αυτές διεξάγονται σε στάδια. Ωστόσο σε καμία από τις

επιμέρους περιπτώσεις δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές [118]. Μία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή είναι ο συνδυασμός ΔΑΚ και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης καθώς η πρώτη φαίνεται ότι συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης OEM.

2.3.3 Χειρουργική διαδικασία ΕΚ

Τα κύρια στάδια μιας ΕΚ απαριθμούνται ως εξής: 1) τομή στο τράχηλο, 2) παρασκευή του καρωτιδικού διχασμού, 3) επιμήκης αρτηριοτομή μετά από αποκλεισμό της αιματικής ροής, 4) αφαίρεση του αθηρώματος, 5) συρραφή της αρτηριοτομής. Η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ή όχι προσωρινής παράκαμψης (shunt) αναλόγως των προτιμήσεων του αγγειοχειρουργού και της κατάστασης του ασθενούς. Σε ό, τι αφορά στη χορήγηση αναισθησίας συνήθως διενεργείται υπό γενική αναισθησία, ωστόσο ορισμένοι εκτελούν την επέμβαση υπό περιοχική αναισθησία, έτσι ώστε να ελέγχεται διεγχειρητικά η νευρολογική κατάσταση του ασθενούς [119, 120].

Η εγχείρηση λοιπόν περιλαμβάνει την παρασκευή του καρωτιδικού διχασμού και ιδίως της έσω καρωτίδας έως την απόληξη της αθηρωματικής πλάκας, τη χορήγηση ηπαρίνης και τη διάνοιξη του αγγείου μετά την τοποθέτηση αγγειολαβίδων. Στη συνέχεια αφαιρείται η αθηρωματική πλάκα, διατηρώντας κατά το δυνατόν το τοίχωμα της αρτηρίας ομαλό και η επέμβαση ολοκληρώνεται με τη σύγκλειση του αγγείου.

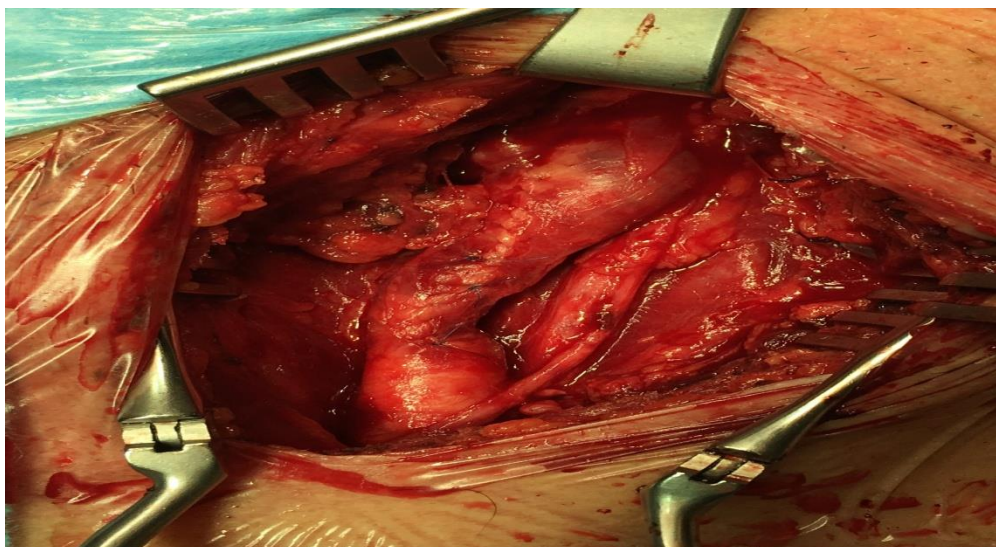
Πιο αναλυτικά η χειρουργική κλίνη τοποθετείται οριζόντια, με υπερέκταση της κεφαλής και το κεφάλι στρέφεται μερικώς προς το αντίθετο πλάγιο. Η σχολαστική προετοιμασία του χειρουργικού πεδίου και η ελαχιστοποίηση των χειρισμών στην περιοχή του καρωτιδικού διχασμού μειώνουν την πιθανότητα αποκόλλησης τμημάτων της εύθραυστης αθηρωματικής πλάκας. Μια λοξή τομή κατά

μήκος του πρόσθιου ορίου του στερνοκλειδομαστοειδή μυός διασφαλίζει την καλύτερη πρόσβαση. Η γραμμή της τομής ξεκινάει από το επίπεδο της μαστοειδούς απόφυσης, εκτείνεται πρόσθια κατά μήκος του πρόσθιου μέσου ορίου του στερνοκλειδομαστοειδή και σταματά περίπου 1-2 δάκτυλα πάνω από την στερνική εντομή. Η τομή είναι περίπου 10 εκατοστά σε μήκος και μπορεί να επεκταθεί αναλόγως της θέσης του καρωτιδικού διχασμού, η οποία καθορίζεται προεγχειρητικά μέσω της διενέργειας αγγειογραφίας [119, 121].

Μετά τη διατομή του μυώδους πλατύσματος στη γραμμή τομής, το πλάνο της παρασκευής είναι πρόσθιο-μέσο ως προς τον στερνοκλειδομαστοειδή, ξεκινώντας από κάτω και κατευθυνόμενο προς τα άνω. Κατά το άνω μέσο τμήμα της τομής διατέμνεται το εγκάρσιο τραχηλικό νεύρο που ευθύνεται για τη νεύρωση στην περιοχή της τομής. Στη συνέχεια για την παρασκευή του καρωτιδικού ελύτρου χρειάζεται παρασκευή και παρεκτόπιση προς τα πίσω του μέσου και έσω ορίου του στερνοκλειδομαστοειδή. Το καρωτιδικό έλυτρο σχηματίζεται από την προέκταση της τραχηλικής και προσπονδυλικής περιτονίας και περιλαμβάνει την καρωτίδα, την έσω σφαγίτιδα, το πνευμονογαστρικό νεύρο και τους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες [120-122].

Όταν το απονευρωτικό τμήμα του στερνοκλειδομαστοειδή αποκαλυφθεί, καθίσταται εύκολη η αναγνώριση της έσω σφαγίτιδας και ακολουθεί η διάνοιξη του καρωτιδικού ελύτρου. Ακολούθως οι κλάδοι της έσω σφαγίτιδας φέρονται προσθίως, παρασκευάζονται και απολινώνονται με προσοχή ώστε ν' αποφευχθεί ο τραυματισμός του παραπληρωματικού νεύρου στο άνω όριο της τομής. Η κοινή προσωπική φλέβα εισέρχεται στην έσω σφαγίτιδα συνήθως στο ύψος του καρωτιδικού διχασμού και αυτό αποτελεί τυπικό οδηγό σημείο. Η κοινή καρωτίδα παρασκευάζεται με οξύ διαχωρισμό από την περιαγγειακή περιοχή ώστε να

περιοριστεί ο κίνδυνος τραυματισμού του πνευμονογαστρικού νεύρου το οποίο συνήθως ανευρίσκεται πλαγίως και όπισθεν της καρωτίδας.

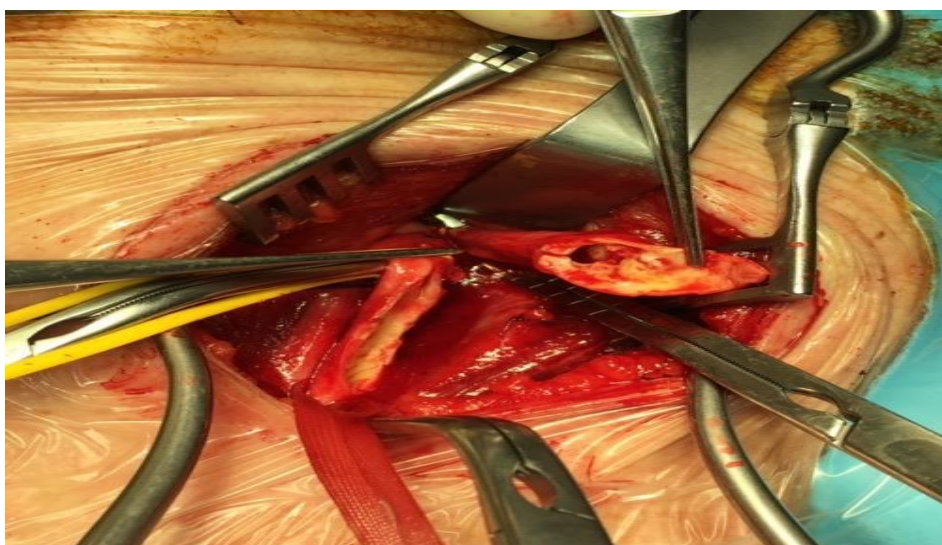


Εικόνα 3. Διάνοιξη καρωτιδικού ελύτρου όπου αναδεικνύεται η έσω σφαγίτιδα, η κοινή καρωτίδα και το πνευμονογαστρικό νεύρο (φωτογραφία αρχείου από ΠΓΝ «Αττικόν»).

Πριν γίνει η αρτηριοτομή εφαρμόζονται ισχαιμες περιδέσεις γύρω από την κοινή, έσω και έξω καρωτίδα για τον έλεγχο του αγγειακού δικτύου. Η αρτηριοτομή ξεκινά από το εγγύς τμήμα της κοινής καρωτίδας με κατεύθυνση προς την έσω καρωτίδα και επεκτείνεται εκατέρωθεν της θέσης όπου παρατηρείται η βλάβη στον έσω χιτώνα, μέχρι το τμήμα του αγγείου όπου η πλάκα γίνεται ελάχιστη. Στη συνέχεια η πλάκα διαχωρίζεται προσεκτικά από το υπόλοιπο αρτηριακό τοίχωμα, αφαιρείται και στο τέλος απομένει η σύγκλειση του αγγείου [120,121].



Εικόνα 4. Αρτηριοτομή έσω καρωτίδας μετά από εφαρμογή ίσχειμων περιδέσεων γύρω από τον καρωτιδικό διχασμό (φωτογραφία αρχείου από ΠΓΝ «Αττικών»).



Εικόνα 5. Αφαίρεση αθηρωματικής πλάκας από το αρτηριακό τοίχωμα της έσω καρωτίδας (φωτογραφία αρχείου από ΠΓΝ «Αττικών»).

Σε κάθε επιμέρους στάδιο της επέμβασης απαιτείται προσοχή και λεπτότητα χειρισμών ιδιαίτερα γύρω από την περιοχή του καρωτιδικού διχασμού προκειμένου να μην αποσπαστεί κάποιο έμβολο από την αθηρωματική πλάκα. Η ακριβής γνώση της θέσης, του τύπου και της μορφολογίας της πλάκας συμβάλλει στον περιορισμό φαινομένων θρομβοεμβολισμού. Η διενέργεια ΕΚ σε ασθενείς με υψηλή θέση

καρωτιδικού διχασμού και εντόπισης της αθηρωματικής πλάκας διακρίνεται από υψηλού βαθμού δυσκολία. Γι' αυτό άλλωστε ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά είναι δυνητικά υποψήφιοι για τη διενέργεια ΔΑΚ με τοποθέτηση stent.

2.3.4 Χειρουργικές τεχνικές ΕΚ και εφαρμοζόμενα μέσα

Ο τρόπος σύγκλεισης της αρτηριοτομής πραγματοποιείται αναλόγως των τοπικών συνθηκών και των προτιμήσεων του αγγειοχειρουργού με τη χρήση ή όχι εμβολώματος συνθετικού ή αυτόλογου. Στις πιθανές εφαρμοζόμενες χειρουργικές τεχνικές συγκαταλέγονται η κλασσική ενδαρτηρεκτομή με ή χωρίς εμβάλωμα (πρωτογενής σύγκλειση) και η ανάστροφη ενδαρτηρεκτομή. Συνήθως η πρωταρχική σύγκλειση προτιμάται σε περιπτώσεις εστιακών βλαβών στον καρωτιδικό βολβό με ελάχιστη εντόπιση εντός της έσω καρωτίδας. Από την άλλη η σύγκλειση με χρήση αυτόλογου (π.χ βόειου) ή συνθετικού (π.χ Dacron) εμβολώματος προσδίδει περισσότερη ασφάλεια και αντοχή στη διαδικασία [122].

Ειδικότερα σχετικά με την προσθήκη εμβολώματος φαίνεται ότι η αποκατάσταση της βλάβης στο σημείο αρτηριοτομής μέσω της τοποθέτησης ιστού καλυπτόμενου από ενδοθήλιο αυξάνει τη διάμετρο του αυλού, και μεταβάλλει το αιμοδυναμικό προφίλ. Κατά συνέπεια μειώνεται σε θεωρητικό επίπεδο τόσο ο κίνδυνος θρόμβωσης και κατ' επέκταση περιεγχειρητικού ΙΑΕΕ όσο και ο κίνδυνος επαναστένωσης του αγγείου. Παράλληλα η προτίμηση της παραπάνω τεχνικής συνεπάγεται και μειονεκτήματα όπως ο κίνδυνος ρήξης του εμβολώματος, ο σχηματισμός ψευδοανευρύσματος και η πρόκληση θρομβοεμβολικού επεισοδίου προκαλούμενο από την διάταση καρωτιδικού διχασμού. Επίσης μέσω της σύγκλεισης με χρήση εμβολώματος αυξάνεται ο χειρουργικός χρόνος [122].

Αρκετές τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί με σκοπό τη σύγκριση των δύο συμβατικών τεχνικών της ΕΚ-της πρωτογενούς σύγκλεισης και της σύγκλεισης με εφαρμογή εμβολώματος- με διαφορετικά μεταξύ τους αποτελέσματα. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 10 τυχαιοποιημένων, κλινικών μελετών [123] με συνολικά 1.967 ασθενείς στις οποίες συγκρίθηκε η ασφάλεια των δύο τεχνικών, διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή εμβολώματος συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο σύστοιχου με την καρωτίδα ΙΑΕΕ τόσο κατά την περιεγχειρητική περίοδο όσο και μακροπρόθεσμα (OR: 0.31 95% CI 0.15 έως 0.63 με $P=0.0001$ και OR: 0.32 95% CI 0.16 έως 0.63 με $P=0.0001$ αντιστοίχως). Επίσης σύμφωνα με την ίδια μελέτη η χρήση του εμβολώματος συνδέεται με μείωση του κινδύνου απόφραξης του αγγείου (OR:0.18,95% CI 0.08έως 0.41) όπως και του κινδύνου επαναστένωσης του αγγείου (OR:0.24, 95% CI 0.17 έως 0.34, $P< 0.00001$). Ωστόσο ο σχεδιασμός και οι περιορισμοί των επιμέρους μελετών (μικρό μέγεθος δείγματος, μη διαθεσιμότητα όλων των δεδομένων, συχνή διακοπή παρακολούθησης) θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν κατά την αξιολόγηση των παραπάνω αποτελεσμάτων.

Η ανάστροφη ΕΚ περιλαμβάνει τη διατομή της έσω καρωτίδας στο επίπεδο του διχασμού και την επανεμφύτευσή της μετά την ενδαρτηρεκτομή στην κοινή καρωτίδα. Σύμφωνα με τους υποστηρικτές της εν λόγω τεχνικής τα πιθανά οφέλη περιλαμβάνουν την απλότητα της τεχνικής, τον μικρότερο χειρουργικό χρόνο και ίσως τον χαμηλότερο κίνδυνο επαναστένωσης του αγγείου. Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη [124] παρακολούθησης ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε ανάστροφη ΕΚ (2.365 άτομα) είτε σε συμβατική ΕΚ (17.155 άτομα) δε διαπιστώθηκε καμιά σημαντική διαφορά στη συχνότητα νευρολογικών επιπλοκών και θανάτων. Ωστόσο με την τεχνική της ανάστροφης ΕΚ σημειώθηκε μικρότερος χρόνος της επέμβασης (99 έναντι 114 λεπτών, $P<0.001$) και μικρότερο ποσοστό επαναστένωσης

του αγγείου (88.8% έναντι 94.3%, $P < 0.001$). Σε κάθε περίπτωση η συγκεκριμένη τεχνική αποτελεί μία ακόμη επιλογή στην φαρέτρα του αγγειοχειρουργού.

Κατά τη διάρκεια της ΕΚ κάποιοι χειρουργοί έχουν τη δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών με τη βοήθεια TCD, το οποίο επιτρέπει τη διαπίστωση επεισοδίων ισχαιμίας και των καθορισμό της ανάγκης χρήσης προσωρινής αρτηριακής παράκαμψης η οποία διασφαλίζει απευθείας ή μέσω εξωτερικής παράκαμψης την επικοινωνία κοινής και έσω καρωτίδας [125]. Ωστόσο στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτό δεν παρέχεται ως διαδικασία ρουτίνας. Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί και πάλι όχι μόνο ο διεγχειρητικός αλλά και ο προεγχειρητικός ρόλος του TCD στην αξιολόγηση ασθενών με στένωση καρωτίδας καθώς η ανίχνευση μικροεμβολικών σημάτων μπορεί να προσφέρει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες σχετικά με τον επαπειλούμενο κίνδυνο ΙΑΕΕ [126, 82].

Αμφιλεγόμενη επίσης παραμένει η εφαρμογή παράκαμψης (shunt) κατά τη διάρκεια ΕΚ σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς ή σε μια επιλεγμένη ομάδα υψηλού κινδύνου για ισχαιμία. Το σημαντικότερο όφελος συνδέεται με την μερική αποκατάσταση της αιματικής ροής και επομένως με τη μείωση του κινδύνου για ΙΑΕΕ. Χαρακτηριστικά σε μία συστηματική ανασκόπηση τόσο η εκλεκτική όσο και η συστηματική χρήση παράκαμψης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΙΑΕΕ [127]. Παράλληλα φαίνεται ότι η παράκαμψη διευκολύνει την σύγκλειση της αρτηριακής τομής ανεξαρτήτως της εφαρμοζόμενης τεχνικής καθώς όπως φαίνεται λειτουργεί ως πλέγμα. Από την άλλη οι βασικοί κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χρήση της παράκαμψης περιλαμβάνουν τεχνικές επιπλοκές που κυρίως σχετίζονται με την τοποθέτησή της. Ειδικότερα δύναται ν' αποσπαστεί κάποιο έμβολο διαμέσου της έσω καρωτίδας είτε να τραυματιστεί ο έσω χιτώννας [128].

Το όφελος από τη διενέργεια ΕΚ παύει να υφίσταται όταν τα ποσοστά περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας μίας χειρουργικής ομάδας αυξηθούν. Γι' αυτό άλλωστε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες το ποσοστό επιπλοκών δεν μπορεί να υπερβαίνει το 6% για τους συμπτωματικούς ασθενείς [39, 111, 112]. Θα πρέπει δηλαδή ο περιεγχειρητικός κίνδυνος επιπλοκών να παραμένει σαφώς χαμηλότερος από τον κίνδυνο υποτροπής στο πλαίσιο συντηρητικής αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου. Ως εκ τούτου θα πρέπει να διενεργούνται τακτικοί έλεγχοι ασφαλείας στα αρμόδια χειρουργικά κέντρα. Επίσης οι αγγειοχειρουργοί που συμμετείχαν στις πρώτες μεγάλες, τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ΕΚ ήταν διαπιστευμένοι για τα χαμηλά ποσοστά επιπλοκών τους.

Μελέτες έχουν αναδείξει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της συχνότητας των επιπλοκών στο πλαίσιο μιας ΕΚ με τον αριθμό ΕΚ που πραγματοποιεί ο χειρουργός ετησίως και το μέγεθος του νοσοκομείου [129, 130]. Προκειμένου να εκπαιδευτούν νέοι χειρουργοί και να εξελίξουν τις δεξιότητές τους, δύναται πλέον να χρησιμοποιηθούν σύγχρονοι προσομοιωτές. Μάλιστα σε σχετικά πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η εφαρμογή ενός προσομοιωτή ο οποίος έδινε τη δυνατότητα προσομοίωσης της διαδικασίας της ΕΚ με σύγκλιση μέσω συνθετικού μοσχεύματος με Dacron. Στους συμμετέχοντες αγγειοχειρουργούς λοιπόν διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της μέσης απόδοσης και της τεχνικής αρτιότητάς τους μετά από μόλις 3 ημέρες εξάσκησης [131].

2.3.5 ΕΚ και νοσηλεία

Η διάρκεια νοσηλείας στο πλαίσιο διενέργειας ΕΚ έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία έτη. Πλέον μάλιστα ο ασθενής λαμβάνει συχνά εξιτήριο την επόμενη ημέρα της επέμβασης. Ενδεικτικά σε μία αναδρομική μελέτη παρακολούθησης 897 διαδοχικών ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΕΚ, εκ των οποίων όμως μόνο το 35% παρουσίαζε συμπτωματική νόσο, το 53.8% εξήλθε του νοσοκομείου την επομένη του χειρουργείου [132]. Οι παράγοντες που σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη φαίνεται ότι σχετίζονται με παρατεταμένη νοσηλεία είναι: η μεγαλύτερη ηλικία, το θήλυ φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, σακχαρώδη διαβήτη και ΧΑΠ, η συμπτωματική νόσος, οι αλλαγές στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της επέμβασης ή κάποια άλλη διεγχειρητική επιπλοκή, η επίσχεση ούρων που συνεπάγεται τοποθέτηση ουροκαθετήρα, η έναρξη της επέμβασης μετά τις 12.00μ.μ και η μεγαλύτερη διάρκεια του χειρουργείου. Σε άλλη αμερικανική μελέτη, μεταξύ των 200 ΕΚ που διενεργήθηκαν με τους μισούς περίπου ασθενείς να εμφανίζουν συμπτωματική νόσο, 132 άτομα έλαβαν τελικώς εξιτήριο μετά από μία μόνο ημέρα νοσηλείας [133].

Ο κίνδυνος επανεισαγωγής στο νοσοκομείο εντός του πρώτου μηνός μετά τη διενέργεια ΕΚ είναι επίσης χαμηλός και σύμφωνα με την προαναφερθείσα αναδρομική μελέτη εκτιμάται γύρω στο 6.5%. Μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου για επανεισαγωγή συγκαταλέγονται: η προγενέστερη διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και η εκδήλωση μετεγχειρητικών ΑΕΕ και αιμορραγιών ή αιματωμάτων [134].

Στο παρελθόν οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβαση σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Ωστόσο αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι μόνο το

10 έως 20% των ασθενών πραγματικά χρειάζονταν εντατική παρακολούθηση [135]. Προγνωστικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ είναι οι εξής: πηλημελώς ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση, πρόσφατο ΟΕΜ, σοβαρή αρρυθμία, πρόσφατο ΙΑΕΕ και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου η πλειονότητα των ασθενών δύναται απλώς να παρακολουθείται για λίγες ώρες μετεγχειρητικά στη μονάδα ανάνηψης.

2.3.6 ΕΚ και είδη αναισθησίας

Η επιλογή μεταξύ γενικής και τοπικής αναισθησίας κατά την διεξαγωγή μιας ΕΚ αποτελεί αντικείμενο συζήτησης στην καθημερινή κλινική πράξη. Κάθε είδος αναισθησίας χαρακτηρίζεται από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ενώ παράλληλα έχουν διατυπωθεί ερωτήματα για το κατά πόσο κάποιο είδος αναισθησίας υπερέχει του άλλου.

Η διενέργεια ΕΚ υπό τοπική ή περιοχική αναισθησία έχει το μεγάλο πλεονέκτημα της συνεχούς νευρολογικής εκτίμησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Κατά συνέπεια μια νευρολογική επιδείνωση μπορεί να γίνει αντιληπτή άμεσα έτσι ώστε να χρησιμοποιηθεί εγκαίρως αρτηριακή παράκαμψη. Παράλληλα με την τοπική αναισθησία δύναται να αποφευχθούν τυχούσες επιπλοκές από το αναπνευστικό ή καρδιαγγειακό σύστημα οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα με τη χρήση γενικής αναισθησίας [136]. Επίσης όταν προτιμάται τοπική αναισθησία, φαίνεται ότι η μέση εγκεφαλική ροή διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα κατά την απολίνωση της καρωτίδας [137] και γενικότερα η επέμβαση διακρίνεται από μικρότερου βαθμού αιμοδυναμική αστάθεια. Ωστόσο η διαδικασία μπορεί ν' αποβεί δυσκολότερη στην πράξη, καθώς ο ασθενής ο οποίος βρίσκεται διαρκώς σε εγρήγορση, ενδέχεται να αισθανθεί πόνο ή να βρεθεί κάτω από έντονο ψυχολογικό

στρες. Συχνά μάλιστα χορηγούνται κατασταλτικά ή αναλγητικά διεγχειρητικά προκειμένου να ανακουφιστεί.

Στα πλεονεκτήματα της γενικής αναισθησίας συγκαταλέγονται η διατήρηση σταθερότερου χειρουργικού πεδίου η οποία διευκολύνει την εκπαίδευση νέων αγγειοχειρουργών [138]. Επίσης έχει προταθεί ότι κάποια γενικά αναισθητικά λόγω της μείωσης του μεταβολισμού που προκαλούν στον εγκεφαλικό ιστό ενδέχεται να ασκούν νευροπροστατευτική δράση.

Σχετικά με την ασφάλεια των δύο ειδών αναισθησίας κατά τη διενέργεια μιας ΕΚ, μία μετα-ανάλυση [139] 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η οποία συμπεριλαμβάνει συνολικά 4.596 επεμβάσεις είναι ιδιαίτερα διαφωτιστική. Πιο συγκεκριμένα, δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αριθμό μετεγχειρητικών ΑΕΕ ή μετεγχειρητικών θανάτων εντός του πρώτου μήνα μετά την επέμβαση μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν διαφορετικό είδος αναισθησίας. Τελικά στην καθημερινή κλινική πράξη η επιλογή του είδους της αναισθησίας στηρίζεται κυρίως στην εκπαίδευση και την εμπειρία τόσο της χειρουργικής όσο και της αναισθησιολογικής ομάδας.

2.3.7 Μετεγχειρητικές επιπλοκές ΕΚ

Η μετεγχειρητική φάση που ακολουθεί τη διενέργεια μιας ΕΚ μπορεί να χαρακτηρίζεται από επιπλοκές, ιδίως εντός του κρίσιμου διαστήματος των πρώτων 30 ημερών [140,141]. Οι κυριότερες επιπλοκές, οι οποίες μάλιστα αποτελούν καταληκτικά σημεία μεγάλων επιδημιολογικών μελετών είναι το ΑΕΕ (ΠΙΕ ή ΙΑΕΕ ή αιμορραγικό ΑΕΕ), το OEM, ο θάνατος, το περιεγχειρητικό τραχηλικό αιμάτωμα (ΠΤΑ), η τραυματική πάρεση των εγκεφαλικών συζυγιών (ΠΕΣ) και των αισθητικών κλάδων του αυχενικού πλέγματος (προσωπικό, γλωσσοφαρυγγικό,

πνευμονογαστρικό, υπογλώσσιο, εγκάρσιο αυχενικό και μείζον ωτιαίο νεύρο), το σύνδρομο υπεραιμάτωσης, η γενικευμένη λοίμωξη μετά από επιμόλυνση του τραύματος, η επαναστένωση και το ψευδοανεύρυσμα του αγγείου.

Αναλυτικότερα η εκδήλωση νευρολογικής υποτροπής εντός των πρώτων 24ωρων μετά την επέμβαση συνηθέστερα οφείλεται σε θρομβοεμβολικά φαινόμενα στο σημείο της ενδαρτηρεκτομής. Άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση μετεγχειρητικών ΑΕΕ είναι η πρόκληση σοβαρής ισχαιμίας κατά την απολίνωση της καρωτίδας ή η εκδήλωση ενδοκράνιας αιμορραγίας [142]. Σε κάθε περίπτωση ενδείκνυται η ταχεία διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου και αναλόγως των ευρημάτων, ενδέχεται ν' ακολουθήσει νέα διάνοιξη του χειρουργικού τραύματος με στόχο την αφαίρεση του πιθανού θρόμβου και την αποκατάσταση της αιματικής ροής.

Όπως προκύπτει από το αρχείο της Αμερικανικής Εταιρείας Αγγειοχειρουργικής [143], το ποσοστό των μετεγχειρητικών ΑΕΕ -κατά τον πρώτο μήνα παρακολούθησης- μετά από διενέργεια ΕΚ υπολογίζεται στο 3.4% για τους συμπτωματικούς και στο 1% για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αντιστοίχως το συνολικό ποσοστό μετεγχειρητικών ΑΕΕ ή OEM ή θανάτων υπολογίζεται στο 4.5% για τους συμπτωματικούς και στο 2.2% για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Όσον αφορά μεμονωμένα την πιθανότητα εκδήλωσης μετεγχειρητικού OEM εντός 30 ημερών μετά τη διενέργεια ΕΚ, το ποσοστό εκτιμάται στο 0.87% σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση [144]. Ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται παραμένει αδιευκρίνιστος, αλλά κατά πάσα πιθανότητα σχετίζεται με την απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού σφυγμού και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων με παράλληλη μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας [145].

Η συχνότητα του συνδρόμου υπεραιμάτωσης/επαναιμάτωσης μετά από ΕΚ υπολογίζεται στο 0.75-3%. Η παθογένεσή του συνδέεται με την προσβολή του μηχανισμού της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου στους ασθενείς με καρωτιδική στένωση λόγω της υποκείμενης χρόνιας ισχαιμίας. Κατά συνέπεια η αιφνίδια αποκατάσταση της αιματικής ροής στην έσω καρωτίδα οδηγεί σε απότομη αύξηση της ροής εντός του σύστοιχου εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου, με αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων από το ήπιο εγκεφαλικό οίδημα έως την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία [146, 147]. Κλινικά διακρίνεται από επίμονη κεφαλαλγία εντός της πρώτης εβδομάδας, συνηθέστερα μετωπιαίας εντόπισης, χωρίς ωστόσο να αποτελεί ειδικό σύμπτωμα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να διαπιστωθούν επιληπτικές κρίσεις ή εστιακή νευρολογική σημειολογία. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση συνδρόμου υπεραιμάτωσης συγκαταλέγονται: η υψηλού βαθμού στένωση (>70%), η πτωχή αιμάτωση του ετερόπλευρου εγκεφαλικού ημισφαιρίου, η ετερόπλευρη καρωτιδική απόφραξη, η προεγχειρητική/μετεγχειρητική υπέρταση και η ύπαρξη προηγούμενου σύστοιχου εγκεφαλικού εμφράκτου [147].

Περιεγχειρητικά αιματώματα στην περιοχή του τραχήλου δύναται να παρατηρηθούν μετά από ΕΚ. Σε μία αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 502 επεμβάσεις, σημειώθηκαν τραχηλικά αιματώματα στο 8.4% των περιπτώσεων εκ των οποίων στο 5.6% χρειάστηκε νέα χειρουργική επέμβαση [148]. Συνήθως πρόκειται για μικρά, υποκλινικά αιματώματα αλλά σημειώνονται και περιπτώσεις μεγάλων, επώδυνων αιματωμάτων τα οποία χρήζουν άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης λόγω του επαπειλούμενου κινδύνου παρεκτόπισης της τραχείας και σύγκλεισης του αεραγωγού. Επίσης η αδυναμία κατάποσης αποτελεί ένα σοβαρό σύμπτωμα το οποίο ενδέχεται να υποδηλώνει την ύπαρξη ευμεγέθους τραχηλικού αιματώματος.

Η υπόθεση του αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης ΠΤΑ εξαιτίας της προεγχειρητικής χορήγησης διπλής αντισταμοπεταλικής αγωγής φαίνεται να μην επιβεβαιώνεται σε μία πρόσφατη, προοπτική μελέτη 100 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΕΚ. Ειδικότερα η προεγχειρητική λήψη διπλής αντισταμοπεταλικής αγωγής συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου νέου ΙΑΕΕ χωρίς όμως παράλληλη αύξηση του κινδύνου περιεγχειρητικών αιμορραγιών [149].

Η συχνότητα τραυματισμού των εγκεφαλικών συζυγιών και κλάδων του αυχενικού πλέγματος μετά από ΕΚ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια αλλά η συχνότητα τραυματισμού των κινητικών νεύρων, η οποία παραμένει και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο εκτιμάται γύρω στο 4% [150]. Οι αισθητικοί κλάδοι του αυχενικού πλέγματος και ειδικότερα το εγκάρσιο τραχηλικό και το μείζων ωτιαίο νεύρο δύναται να τραυματιστούν κατά τη διάρκεια μιας ΕΚ. Η προκαλούμενη σύστοιχη αιμωδία μέρους του προσώπου, του τραχήλου και του ωτός είναι συνήθως ανεκτή ή ελαφρώς δυσάρεστη. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μόνιμη υπαισθησία.

Σχετικά με τις εγκεφαλικές συζυγίες, οι πιθανοί τραυματισμοί είναι μάλλον αυτοί του πνευμονογαστρικού, του υπογλώσσου και του προσωπικού νεύρου και λιγότερο συχνά του γλωσσοφαρυγγικού και παραπληρωματικού νεύρου [151]. Ο τραυματισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου συμβαίνει συνήθως σε περιπτώσεις υψηλής καρωτιδικής έκθεσης, ανατομικής παραλλαγής του νεύρου ή κλάδων του (π.χ μη παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο) και κακής χρήσης της διαθερμίας. Η προσβολή του υπογλωσσίου νεύρου αφορά συνήθως στον κατιόντα κλάδο που διατρέχει την έσω σφαγίτιδα και την έσω καρωτίδα από τα εμπρός και προς τα έσω. Κλινικά ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει διαταραχές εκφοράς του λόγου και απόκλιση της γλώσσας προς την πλευρά της βλάβης. Η τραυματικής αιτιολογίας πάρεση του προσωπικού νεύρου συμβαίνει επίσης σε υψηλή έκθεση της καρωτίδας. Ο πιο κοινός

τραυματισμός είναι αυτός του γναθιαίου κλάδου και συνήθως οφείλεται στην πρόσθια ανάσπαση της γωνίας της γνάθου, όπου το γναθιαίο νεύρο είναι ευάλωτο. Η προσβολή του γναθιαίου νεύρου προκαλεί δυσκολία στην ομιλία και τη σίτιση αλλά τις περισσότερες φορές υποχωρεί εντός ολίγων μηνών.

Η επαναστένωση καρωτίδας είναι ασυνήθης αλλά όχι σπάνια. Ο συνολικός κίνδυνός εκτιμάται γύρω στο 10% για τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση, 3% τον δεύτερο χρόνο και 2% τον τρίτο [152]. Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος μειώνεται στο 1% ετησίως. Η επαναστένωση είναι συμπτωματική στο 0.6 έως 3% των περιπτώσεων των ασθενών μετά την ΕΚ, ενώ οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις είναι σαφώς περισσότερες. Τα αίτια υποτροπής της νόσου δύναται να διακριθούν σε τοπικά και συστηματικά. Ένας από τους σημαντικότερους τοπικούς παράγοντες είναι η ύπαρξη υπολειπόμενης βλάβης στο σημείο της ενδαρτηρεκτομής, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι ευμεγέθης. Ιστικοί κρημνοί και τεχνικά σφάλματα μπορεί επίσης να ευθύνονται καθώς και συστηματικοί παράγοντες όπως η συνέχιση του καπνίσματος ή η πλημμελής λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

2.4 Επείγουσα ενδοαρτηρεκτομή καρωτίδας

2.4.1 Η επιλογή του χρόνου διενέργειας ΕΚ

Η επιλογή της βέλτιστης χρονικής στιγμής διενέργειας της ΕΚ παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενο ζήτημα στην καθημερινή, κλινική πράξη. Ωστόσο οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 (American Heart Association and American Stroke Association guidelines) και η Επιστημονική Εταιρεία Αγγειοχειρουργικής συνιστούν σαφώς την άμεση διενέργεια ΕΚ, εντός δύο εβδομάδων από την εκδήλωση των πιο πρόσφατων ισχαιμικών συμπτωμάτων, σε ασθενείς με ΠΙΕ ή ήπιας/μεσαίας βαρύτητας ΙΑΕΕ (Class IIb, Level of Evidence B) [39, 153]. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του ESO [111] και οι πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αγγειοχειρουργικής [112] συνιστούν επίσης τη διενέργεια της ΕΚ, το συντομότερο δυνατόν μετά την εγκατάσταση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδανικά εντός δύο εβδομάδων (Class II, Level of Evidence B) και (Class I, Level of Evidence A) αντιστοίχως.

Το σκεπτικό που δικαιολογεί τη σύσταση διενέργειας ΕΚ σε επείγουσα φάση, συνδέεται με το μεγαλύτερο θεραπευτικό όφελος που έχουν οι ασθενείς όταν χειρουργούνται εντός του συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου. Αυτό σε μεγάλο βαθμό σχετίζεται με την έγκαιρη επαναιμάτωση της λυκοφωτικής ζώνης (penumbra) και κατ' επέκταση τη μικρότερη δυνατή απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων [154, 155]. Ταυτόχρονα ο κίνδυνος υποτροπής ενός ισχαιμικού επεισοδίου είναι σαφώς υψηλότερος κατά την πρώιμη περίοδο λόγω της μεγαλύτερης αστάθειας της καρωτιδικής πλάκας. Ειδικότερα σε μία προοπτική μελέτη 607 ασθενών με ΣΣΚ 50-99%, ο κίνδυνος υποτροπιάζοντος ΙΑΕΕ άγγιξε το 2.7% το πρώτο 24ωρο, το 5.3% τις πρώτες 3ημέρες και το 11.5% κατά τη συμπλήρωση των δύο εβδομάδων [156].

Παράλληλα το κόστος και η διάρκεια νοσηλείας μειώνονται αισθητά όταν η ΕΚ διενεργείται πρόωμα.

Από την άλλη μετά την έλευση των δύο εβδομάδων και προϊόντος του χρόνου το πιθανό όφελος από την ΕΚ ελαχιστοποιείται [157-159]. Πιο συγκεκριμένα μετά το πέρας 12 εβδομάδων από την εγκατάσταση του τελευταίου ισχαιμικού επεισοδίου, ο αριθμός επεμβάσεων που πρέπει να πραγματοποιηθούν ώστε να αποφευχθεί στο μέλλον ένα ΙΑΕΕ ετησίως ανέρχεται στις 625 (NNT 1:625) ενώ ο αντίστοιχος αριθμός επεμβάσεων, όταν αυτές πραγματοποιούνται εντός των πρώτων 2 εβδομάδων, είναι μόλις 25 (NNT 1:25) [111].

Παρά τις κατευθυντήριες οδηγίες η πλειοψηφία των ασθενών εξακολουθεί να χειρουργείται εκτός του επιθυμητού χρονικού παραθύρου. Γι' αυτό ευθύνονται όχι μόνο καθυστερήσεις στην προσέλευση στο νοσοκομείο και στην έγκαιρη διαγνωστική προσέγγιση και προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών αλλά ευθύνεται και η επικρατούσα διστακτικότητα μερίδας αγγειοχειρουργών, ιδιαίτερα όταν καλούνται να πραγματοποιήσουν την επέμβαση εντός του πρώτου 48ωρου. Ο κίνδυνος συνδρόμου επαναιμάτωσης ή εκδήλωσης νέου εμβολικού επεισοδίου κατά την αφαίρεση της πλάκας λόγω της μεγαλύτερης ευενδοτότητας της κατά την οξεία φάση σε συνδυασμό με τις περιορισμένες εφεδρείες του προσφάτως ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος συγκαταλέγονται μεταξύ των κύριων επιχειρημάτων αποφυγής διενέργειας της επέμβασης σε επείγουσα φάση. Στα παραπάνω θα μπορούσε να προστεθεί και το ενδιαφέρον των χειρουργών να διατηρήσουν τα ποσοστά των περιεγχειρητικών επιπλοκών τους όσο γίνεται χαμηλότερα [157-159].

Η ασφάλεια διενέργειας επείγουσας ΕΚ αποτυπώνεται σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση [160] 35 μελετών σύμφωνα με την οποία ο κίνδυνος μετεγχειρητικού ΑΕΕ

(<30 ημέρες) στο πλαίσιο διενέργειας επείγουσας ΕΚ εντός 7 ή 14 ημερών από την εγκατάσταση του πιο πρόσφατου ΠΠΕ/ΙΑΕΕ διαμορφώνεται στο 3.3% και 3.4% αντιστοίχως. Κατά συνέπεια το προφίλ ασφάλειας της επέμβασης είναι απολύτως αποδεκτό ανεξαρτήτως εάν αυτή πραγματοποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα ή αργότερα.

Πίνακας Β: Επιχειρήματα υπέρ και κατά της διενέργειας επείγουσας/υπερεπείγουσας (εντός 2 ημερών) ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας. (*Περιοδικό Νευρολογία 2014; 23: 8-13*).

Επιχειρήματα Υπέρ	Επιχειρήματα Κατά
Πιθανή διάσωση εγκεφαλικού παρεγχύματος με κρίσιμη ισχαιμία/υποαιμάτωση (penumbra)	Κίνδυνος εκδήλωσης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στα πλαίσια συνδρόμου επανααιμάτωσης
Αποφυγή νέων υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων, ο κίνδυνος των οποίων είναι υψηλότερος τα πρώτα 24ωρα μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας.	Αυξημένος κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών λόγω μεγάλης αστάθειας της καρωτιδικής πλάκας κατά τα πρώτα 24ωρα μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας
Ελάττωση χρόνου και κόστους νοσηλείας αν η ΚΕ διενεργηθεί από έμπειρη αγγειοχειρουργική ομάδα με χαμηλά ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών τεκμηριωμένα από ανεξάρτητη ομάδα νευρολόγων με εξειδίκευση στα ΑΕΕ	Περιορισμένες εφεδρείες και ικανότητες αυτορύθμισης προσφάτως ισχαιμούντος εγκεφαλικού ιστού λόγω ανεπαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας τα πρώτα 24ωρα μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας .

Η γόνιμη συνεργασία των αγγειοχειρουργών με ομάδα αγγειακών νευρολόγων αυξάνει τον ετήσιο αριθμό των διενεργηθέντων επείγουσών ΕΚ. Αυτό έδειξε μια αναδρομική μελέτη [161] διάρκειας 4 ετών η οποία συμπεριέλαβε 393 ασθενείς. Ειδικότερα ο αριθμός των επείγουσών ΕΚ αυξήθηκε σημαντικά σε ετήσια βάση (από 4 μόνο επείγουσες επεμβάσεις σε σύνολο 75 αυξήθηκαν σε 25 επείγουσες σε σύνολο 63 επεμβάσεων, $p < 0.0001$) μετά την έναρξη λειτουργίας τμήματος αγγειακής νευρολογίας στο νοσοκομείο. Η παραπάνω μελέτη υποδηλώνει τη βελτίωση των

παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας μέσα από την προσέγγιση περισσότερων ειδικοτήτων σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση, πάντοτε με διάθεση κοινής προσπάθειας και συνεργασίας.

Αντικείμενο σύγχρονης αντιπαράθεσης και μελέτης αποτελεί επίσης η επιλογή μεταξύ μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ΕΚ και ειδικότερα σε όσους έχουν ένδειξη για διενέργεια επείγουσας επέμβασης. Ενδεικτικά μία προοπτική μελέτη ασθενών με ΣΣΚ [162] έδειξε ότι η επιθετική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη μετά από φόρτιση μαζί με στατίνη) μειώνει θεαματικά τον κίνδυνο υποτροπής μετά από ΠΠΕ/ΙΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα μεταξύ 250 υποψήφιων για ΕΚ ασθενών εκ των οποίων περίπου οι μισοί (47%) χειρουργήθηκαν σε επείγουσα φάση, το ποσοστό των υποτροπιαζόντων ΙΑΕΕ ήταν μόλις 1.6% (95% CI 0.5-4%) υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ενώ ο κίνδυνος περιεγχειρητικών αιμορραγιών ήταν παρόμοιος με ανάλογες μελέτες (5%, 95% CI: 3-8%).

2.4.2 Υπερεπείγουσα (εντός 48 ωρών) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας

Στο πλαίσιο αναζήτησης του ιδανικού χρόνου διενέργειας της ΕΚ, σύγχρονες προοπτικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αξιολόγηση ασθενών με ΣΣΚ οι οποίοι υποβάλλονται σε υπερεπείγουσα ΕΚ, δηλαδή σε επέμβαση εντός 48 ωρών από την εκδήλωση του πιο πρόσφατου ισχαιμικού συμβάματος. Η επιλογή του 48ωρου ως σημείου οριοθέτησης, προκειμένου να συγκριθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επέμβασης με τα αντίστοιχα ευρήματα που προκύπτουν από ασθενείς που χειρουργούνται μετά την 3^η ημέρα ή ακόμη και μετά την 14^η ημέρα, σχετίζεται όπως προαναφέρθηκε με τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής εντός των

πρώτων 48-72 ωρών αλλά και την κρισιμότητα των πρώτων ωρών για τη διάσωση της penumbra [17, 19, 155, 156, 158,].

Σύμφωνα με σειρά μελετών παρατήρησης, ο κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπιάζοντων ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΣΚ αγγίζει ή ακόμη υπερβαίνει το 8% εντός των πρώτων 48ωρών από το τελευταίο αγγειακό σύμβαμα. Μάλιστα σε μία προοπτική μελέτη 163 ασθενών με ΣΣΚ αναφέρονται ποσοστά νευρολογικής επιδείνωσης εντός των πρώτων 72 ωρών που φτάνουν το 20.9% εκ των οποίων το 17.2% αφορά σε υποτροπιάζοντα ή εξελισσόμενα ΙΑΕΕ και μόλις το 3.7% αφορά σε νέα ΠΙΕ [19].

Τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της υπερεπιείγουσας ΕΚ παραμένουν μάλλον αντικρουόμενα. Σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν αποδεκτά επίπεδα περιεγχειρητικών επιπλοκών σε επιλεγμένους ασθενείς με ΠΙΕ και ήπιας/μεσαίας βαρύτητας ΙΑΕΕ [163-165]. Ενδεικτικά σε μία πρόσφατη, αναδρομική, αυστριακή μελέτη [164] παρακολούθησης 761 ασθενών με ΣΣΚ (40.1% με ΠΙΕ, 21.3% με ΠΑ, 38.6% με ΙΑΕΕ) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΑΕΕ ή θάνατος) μεταξύ των ασθενών που χειρουργήθηκαν πολύ πρώιμα (≤ 2 ημέρες) και των λοιπών υποομάδων που χειρουργήθηκαν αργότερα (3^η-7^η ημέρα, 8^η-14^η ημέρα, 15^η-180^η ημέρα).

Σε άλλη αναδρομική, γερμανική μελέτη παρατήρησης συνολικά 56.336 ασθενών με ΣΣΚ (50-99%) εκ των οποίων οι 5.198 υποβλήθηκαν σε υπερεπιείγουσα ΕΚ ενώ οι υπόλοιποι χειρουργήθηκαν σε μεταγενέστερο χρόνο έως και 6 μήνες μετά το ισχαιμικό σύμβαμα δεν αναδείχθηκε καμιά συσχέτιση ανάμεσα στον χρόνο διεξαγωγής της επέμβασης και του κινδύνου εκδήλωσης μετεγχειρητικού ΑΕΕ ή θανάτου [165].

Στον αντίποδα υπάρχουν μελέτες [166, 167] οι οποίες αμφισβητούν το πιθανολογούμενο όφελος από τη διεξαγωγή υπερεπείγουσας επέμβασης και καταγράφουν υψηλότερα ποσοστά περιεγχειρητικών συμβαμάτων με κυριότερα παραδείγματα δύο σουηδικές μελέτες. Η πρώτη [166] περιλαμβάνει συνολικά 2.596 ασθενείς και σημειώνει τετραπλάσιο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών όταν η επέμβαση πραγματοποιείται εντός 48ωρου από την εγκατάσταση των τελευταίων ισχαιμικών συμπτωμάτων συγκριτικά με τον αντίστοιχο κίνδυνο επιπλοκών όταν η ΕΚ διενεργείται μεταξύ 3^{ης} και 7^{ης} ημέρας. Πιο αναλυτικά σε σύνολο 148 επεμβάσεων, διενεργηθέντων εντός 48ωρου, ο σχετικός κίνδυνος (odds ratio) μετεγχειρητικού ΑΕΕ ή θανάτου εντός 30 ημερών παρακολούθησης υπολογίστηκε στο 4.24 (95% CI, 2.07-8.70, p<0,001).

Η δεύτερη και πιο πρόσφατα δημοσιευμένη σουηδική μελέτη (Carotid Alarm Study) [167] αφορά στην προοπτική παρακολούθηση 418 διαδοχικών ασθενών εκ των οποίων οι 75 υποβλήθηκαν σε υπερεπείγουσα ΕΚ και οι υπόλοιποι σε ΕΚ μεταξύ 3^{ης}-14^{ης} ημέρας. Και εδώ η υποομάδα που χειρουργήθηκε εντός 48 ωρών παρουσίασε αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικού ΑΕΕ και/ή θανάτου (8%) κατά τις πρώτες 30 ημέρες παρακολούθησης, συγκριτικά με όσους χειρουργήθηκαν μεταξύ 3^{ης} και 14^{ης} ημέρας (2.9%). Επίσης μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι μεταξύ άλλων παραγόντων όπως η χρήση παράκαμψης και η διενέργεια της επέμβασης εκτός κανονικού ωραρίου έτσι και η διενέργεια υπερεπείγουσας ΕΚ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΑΕΕ/θανάτου (OR: 3.07; 95%CI: 1.04-9.09).

Η επείγουσα και κυρίως η υπερεπείγουσα ΕΚ έχει περιορισμένα μελετηθεί σε ασθενείς με ασταθή νευρολογική εικόνα όπως είναι αυτοί με ΠΠΕ τύπου crescendo ή ΙΑΕΕ εν εξελίξει. Σε γενικές γραμμές τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι αντικρουόμενα

και μάλλον δείχνουν υπαρκτό αλλά μικρότερου βαθμού όφελος από την επέμβαση και υψηλότερα αλλά αποδεκτά ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή νευρολογική εικόνα [168-173]. Μάλιστα ο κίνδυνος επιπλοκών φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος για τους ασθενείς με ΙΑΕΕ εν εξελίξει, σε σχέση με αυτούς με ΠΠΕ τύπου crescendo. Πιο αναλυτικά σε μία συστηματική ανασκόπηση στην οποία τελικώς συμπεριλήφθηκαν 494 ασθενείς ο κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΑΕΕ ή θάνατος) μετά από επείγουσα ΕΚ έφτασε το 20.2% (95%CI 12- 28.4%) για ασθενείς με ΙΑΕΕ εν εξελίξει και το 11.4% (95%CI 6.1-16.7%) για ασθενείς με ΠΠΕ τύπου crescendo [172].

Άλλη αναδρομικού τύπου μελέτη [173] παρακολούθησε 176 ασθενείς μετά από διενέργεια υπερεπείγουσας ΕΚ. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: στην 1^η ομάδα των ΠΠΕ με 55 ασθενείς, στην 2^η ομάδα των ΠΠΕ τύπου crescendo με 55 ασθενείς και στην 3^η ομάδα των ΙΑΕΕ εν εξελίξει με 66 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΑΕΕ ή ΟΕΜ ή θάνατος) μετά από 30 ημέρες παρακολούθησης ήταν υψηλότερο στην 3^η ομάδα, όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Προκειμένου λοιπόν να πραγματοποιείται η επέμβαση με τη μέγιστη δυνατή ασφάλεια ακόμη και σε νευρολογικά ασταθείς ασθενείς, θα ήταν βοηθητική η διαμόρφωση συγκεκριμένων κριτηρίων επιλογής. Τέλος σχετικά με τη διενέργεια υπερεπείγουσας ΕΚ μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι θετικά [174].

2.4.3 ΕΚ και ελληνική εμπειρία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επείγουσας και υπερεπείγουσας ΕΚ στον ελλαδικό χώρο στη διεθνή βιβλιογραφία. Μια πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη [175] που

διενεργήθηκε σε τεταρτοβάθμια πανεπιστημιακά κέντρα αντιμετώπισης ΑΕΕ στην Ελλάδα (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης), τη Γερμανία, το Βέλγιο και την Τσεχία και αποτέλεσε την απαρχή για το σχεδιασμό και την εκπόνηση της παρούσας διατριβής επαληθεύει την ασφάλεια της επέμβασης όταν διενεργείται εντός 14 ημερών ή ακόμη και εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης με συνολικά 165 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επείγουσα ΕΚ (20 εξ' αυτών υποβλήθηκαν σε υπερεπείγουσα ΕΚ) ήταν η εκδήλωση: ΑΕΕ, Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και θανάτου κατά τις πρώτες 30 ημέρες μετά την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος.

Η παραπομπή προς χειρουργείο, η εκτίμηση της βαρύτητας της κλινικής εικόνας και του βαθμού λειτουργικότητάς των ασθενών αλλά και η αξιολόγηση όλων των καταληκτικών σημείων της μελέτης έγινε από συγκεκριμένους συμμετέχοντες αγγειακούς νευρολόγους, ανεξάρτητους προς τους αγγειοχειρουργούς, οι οποίοι είχαν επιφορτιστεί με το παραπάνω έργο. Η αθροιστική συχνότητα των πρωτογενών καταληκτικών σημείων καταγράφηκε στο 6.0% των ασθενών (4.8% ΑΕΕ, 0.6% θάνατοι και 0.6% ΟΕΜ). Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι οι συγγραφείς αναφέρουν αποδεκτά ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών σε υποομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου όπως αυτοί με ΠΠΕ τύπου crescendo ή αμφοτερόπλευρη στένωση καρωτίδων.

Μία άλλη πιλοτική, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη [82] με ελληνική συμμετοχή (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αλεξανδρούπολης») εστίασε πάνω στο συνιστώμενο σχήμα φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΣΚ $\geq 70\%$ που αναμένεται να υποβληθούν σε επείγουσα ΕΚ. Ειδικότερα παρουσιάζονται

ενθαρρυντικά στοιχεία που αφορούν στη μείωση του ασυμπτωματικού μικροεμβολισμού μετά από φόρτιση με 300mg κλοπιδογρέλης (300mg) και συστηματική συνέχιση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη). Εδώ τα συμπεράσματα εξάγονται μετά από καταγραφή της αιματικής ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (ομόπλευρα με τη ΣΣΚ) μέσω TCD. Η επιθετική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συντέλεσε στη μείωση του ασυμπτωματικού μικροεμβολισμού, χωρίς ταυτόχρονα να αυξηθούν οι αιμορραγικές επιπλοκές της ΕΚ (ΠΤΑ, μείζονα αιμορραγικά συμβάματα, ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες στα πλαίσια του συνδρόμου επαναιμάτωσης). Άλλωστε η καταγραφή μικροβολικών σημάτων αποτελεί όπως προαναφέρθηκε μείζονα νευρο-υπερηχογραφικό παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης υποτροπιάζοντος ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΣΚ και συσχετίζεται με δεκαπλασιασμό του σχετικού κινδύνου.

Εν κατακλείδι η ανεύρεση της βέλτιστης χρονικής στιγμής διεξαγωγής μιας ΕΚ συσχετίζεται με την ισοσκέλιση του κινδύνου υποτροπής και των περιεγχειρητικών επιπλοκών, λαμβάνοντας πάντοτε υπ' όψιν τα δημογραφικά δεδομένα, το κλινικό προφίλ και τα απεικονιστικά ευρήματα κάθε ασθενούς. Από όσα αναπτύχθηκαν προηγουμένως προκύπτει ξεκάθαρα η ανάγκη σχεδιασμού περισσότερων, προοπτικών μελετών ώστε ν' απαντηθεί με μεγαλύτερη σαφήνεια το ερώτημα του καταλληλότερου χρόνου διενέργειας της επέμβασης σε συμπτωματικούς ασθενείς, τόσο με σταθερή όσο και με ασταθή νευρολογική εικόνα (ΠΠΕ τύπου *crescendo*, ΙΑΕΕ εν εξελίξει).

Τα συμπεράσματα των νέων προοπτικών μελετών όπως είναι η συγκεκριμένη θα συμβάλουν στη βελτίωση των ισχυόντων πρωτοκόλλων και στον εμπλουτισμό των κατευθυντήριων οδηγιών. Σε κάθε περίπτωση η στενή συνεργασία

αγγειοχειρουργών και αγγειακών νευρολόγων αποτελεί βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματική και ασφαλή αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών.

Κεφάλαιο 3. Σκοπός και στόχοι διδακτορικής διατριβής

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας της διενέργειας υπερεπείγουσας ΕΚ εντός δηλαδή 2 ημερών από την εκδήλωση των συμπτωμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας στα πλαίσια υποκείμενης ΣΣΚ.

Στόχοι της μελέτης είναι:

- η προοπτική παρακολούθηση διαδοχικών ασθενών με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας/μεσαίας βαρύτητας λόγω ΣΣΚ $\geq 70\%$ οι οποίοι υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 14 ημερών από την εκδήλωση του πιο πρόσφατου αγγειακού συμβάματος λόγω υποκείμενης ΣΣΚ.
- η σύγκριση των ασθενών που χειρουργούνται σε υπερεπείγουσα φάση (0-2 ημέρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας) με όσους χειρουργούνται σε επείγουσα φάση (3-14 ημέρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας).
- η ένταξη και προοπτική παρακολούθηση ασθενών με ασταθή νευρολογική εικόνα όπως αυτοί με ΠΠΕ τύπου crescendo και ΙΑΕΕ εν εξελίξει.
- η ευρεία και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ασφάλειας της ΕΚ τόσο σε επίπεδο καρδιαγγειακών επιπλοκών (ΑΕΕ, ΟΕΜ, θάνατος) όσο και σε επίπεδο αμιγώς χειρουργικών επιπλοκών (ΠΤΑ, ΠΕΖ)

Κεφάλαιο 4- Ειδικό μέρος Α'

4.1 Μεθοδολογία

4.1.1 Τύπος και Πληθυσμός μελέτης

Πρόκειται για μία προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης διαδοχικών ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΕΚ εντός 14 ημερών από την εκδήλωση του πιο πρόσφατου αγγειακού συμβάματος (ΙΑΕΕ ή ΠΠΕ). Τόσο τα αρχικά όσο και τα τελικά αποτελέσματα της ερευνητικής μας ομάδας έχουν δημοσιευτεί, σε έγκριτα διεθνώς αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά [175, 176]. Τα συμμετέχοντα στη μελέτη, ευρωπαϊκά, τεταρτοβάθμιας φροντίδας κέντρα αντιμετώπισης για ΑΕΕ είναι τα εξής: το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» (συνεργασία Β' Νευρολογικής και Αγγειοχειρουργικής Κλινικής), το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, το St-Josef Hospital του Πανεπιστημίου Ruhr στο Bochum της Γερμανίας, το St.Anne University Hospital, του Πανεπιστημίου Brno και Masaryk στο Brno της Τσεχίας και το Brugmann University Hospital στις Βρυξέλλες του Βελγίου. Η ένταξη των ασθενών άρχισε τον Ιούνιο του 2011 στα προαναφερθέντα κέντρα και διήρκησε έως τον Δεκέμβριο του 2017 για τα κέντρα της Ελλάδας και της Γερμανίας και έως τον Μάιο του 2013 για τα κέντρα της Τσεχίας και του Βελγίου.

Στα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης περιλαμβάνονται τα παρακάτω:

- Ανευρισκόμενη στένωση $\geq 70\%$ στη συμπτωματική καρωτίδα, διαγνωσμένη σε duplex υπέρηχο καρωτίδων αναφοράς από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους εξεταστές και σύμφωνα με τα διεθνή υπερηχογραφικά κριτήρια (Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Criteria) [76].

- Συμπτωματικό αγγειακό σύμβαμα (index event) χαρακτηριζόμενο ως ήπιας ή μεσαίας βαρύτητας (non-disabling) βάσει της κλίμακας modified Rankin Scale ήτοι mRS score 0-2.
- Διενέργεια ΕΚ εντός 14 ημερών από την έναρξη των πιο πρόσφατων συμπτωμάτων.
- Απουσία καρωτιδικής στένωσης προκληθείσας μετά από περιοχική ακτινοβολία.
- Απουσία καρωτιδικής στένωσης προκληθείσας από διαχωρισμό του αγγείου

Κατά συνέπεια δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασυμπτωματικοί ασθενείς, περιπτώσεις συμπτωματικών στενώσεων 50-69% και ασθενείς που δεν επιθυμούσαν την ΕΚ ως θεραπεία πρώτης εκλογής. Επίσης ασθενείς με μεγάλης βαρύτητας ΙΑΕΕ τα οποία προκαλούσαν υπολειμματική αναπηρία βάσει της κλίμακας modified Rankin Scale δηλαδή με mRS score 3-5 δεν εισήχθησαν στη μελέτη και αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά βάσει των αμερικανικών κατευθυντήριων οδηγιών [39]. Επίσης θα πρέπει να επισημανθεί ότι τυχόν ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση ή μηχανική θρομβεκτομή δεν εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

4.1.2 Αξιολόγηση και αντιμετώπιση ασθενών στο νοσοκομείο

Όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στο νοσοκομείο με συμπτώματα εγκεφαλικής ισχαιμίας εξετάστηκαν αρχικά από νευρολόγο. Ακολούθως υποβλήθηκαν σε απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία εγκεφάλου -χωρίς σκιαγραφικό- προκειμένου να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενδοκράνιας αιμορραγίας ή άλλων μιμητών ΑΕΕ (stroke mimicks) καθώς και σε CDU για αναζήτηση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων. Σε όσες περιπτώσεις ανιχνεύθηκαν καρωτιδικές στενώσεις

σύστοιχες με το αγγειακό επεισόδιο συστήθηκε ως επί το πλείστον η διενέργεια περαιτέρω ελέγχου με CTA είτε MRA. Η συνύπαρξη αντίπλευρης καρωτιδικής στένωσης ή απόφραξης καταγράφηκε σε όλους τους ασθενείς.

Τα νοσοκομειακά κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη διέθεταν μεγάλη εμπειρία στη διενέργεια ΕΚ σε ασθενείς με ΣΣΚ τόσο σε επίπεδο αγγειοχειρουργών όσο και σε επίπεδο αγγειακών νευρολόγων. Όλοι οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για υπερεπίγουσα ΕΚ μετά τη σύσταση ειδικευμένου αγγειακού νευρολόγου ο οποίος ήταν υπεύθυνος αφενός για την επαλήθευση της προκύπτουσας από τη στενωμένη καρωτίδα συμπτωματολογίας και αφετέρου για την εξακρίβωση της κλινικής βαρύτητας του ΙΑΕΕ και του βαθμού λειτουργικής ανεξαρτησίας του αρρώστου. Ειδικότερα για την καταγραφή της κλινικής βαρύτητας των ΙΑΕΕ κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδο των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα NIHSS ενώ για την αποτύπωση του βαθμού λειτουργικής ικανότητας κατά την εισαγωγή και μετά την συμπλήρωση ενός μήνα χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα mRS.

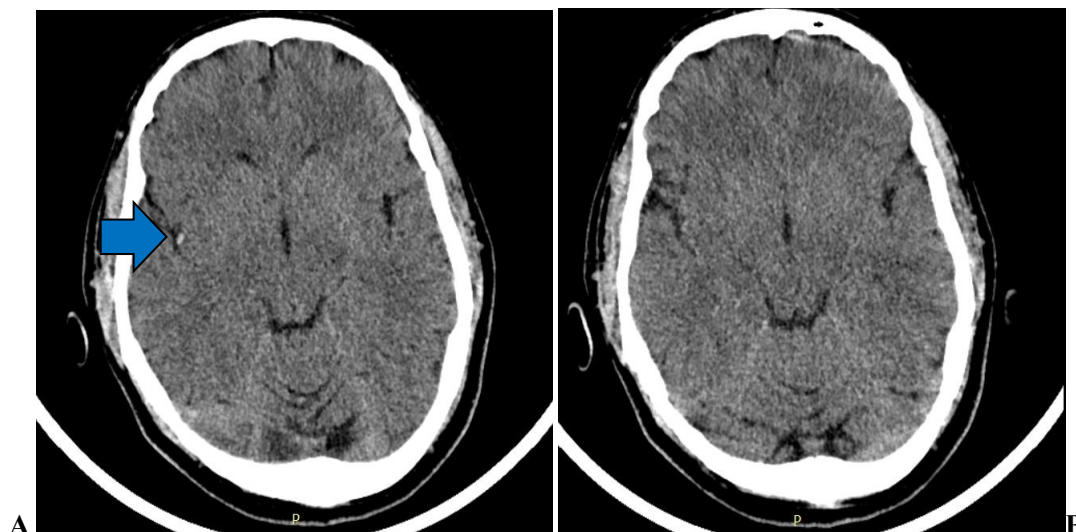
Η διενέργεια ΕΚ σε όλους τους ασθενείς με ΣΣΚ συνιστάται και διατίθεται ως πρώτη θεραπεία εκλογής στα συμμετέχοντα στη μελέτη νοσοκομεία. Κατά συνέπεια η χειρουργική επέμβαση προγραμματιζόταν το συντομότερο δυνατόν βάσει της διαθεσιμότητας των αγγειοχειρουργών. Επεμβάσεις πραγματοποιούνταν και εντός σαββατοκύριακων ή αργιών. Η ομάδα των εξαιρετικά έμπειρων αγγειοχειρουργών που συμμετείχαν είχε προκαθοριστεί κατά τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης και αφορούσε σε ειδικευμένους αγγειοχειρουργούς πανεπιστημιακών κλινικών με τουλάχιστον 400 ΕΚ στο ενεργητικό τους, συμπεριλαμβανομένων επεμβάσεων σε συμπτωματικούς ασθενείς κατά την πρώιμη φάση. Ο τύπος αναισθησίας, η χειρουργική τεχνική, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, το διεγχειρητικό

«monitoring», η χρήση παράκαμψης και αντιπηκτικών σκευασμάτων επιλέχθηκε κατά περίπτωση από τον θεράποντα αγγειοχειρουργό.

Η χορήγηση προ- και μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής καθορίστηκε εξατομικευμένα μετά από σύμφωνη γνώμη του θεράποντα αγγειακού νευρολόγου και αγγειοχειρουργού. Μεταξύ άλλων επιλέχθηκε κατά περίπτωση η χορήγηση μονής (325mg ασπιρίνης) ή διπλής (100mg ασπιρίνης και 75mg κλοπιδογρέλης) αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από φόρτιση με 300mg κλοπιδογρέλης. Επίσης το σύνολο των ασθενών εκτιμήθηκαν προ της χειρουργικής επέμβασης από καρδιολόγο και αναισθησιολόγο και επί παρουσίας ειδικότερων ενδείξεων συστήθηκαν περαιτέρω εκτιμήσεις από ιατρικές ειδικότητες (π.χ. από πνευμονολόγο). Μετά τη μετεγχειρητική παραμονή τους στη μονάδα ανάνηψης οι ασθενείς συνήθως παρέμεναν στη μονάδα αυξημένης φροντίδας για λίγες ώρες προτού επιστρέψουν στο συμβατικό θάλαμο της κλινικής.

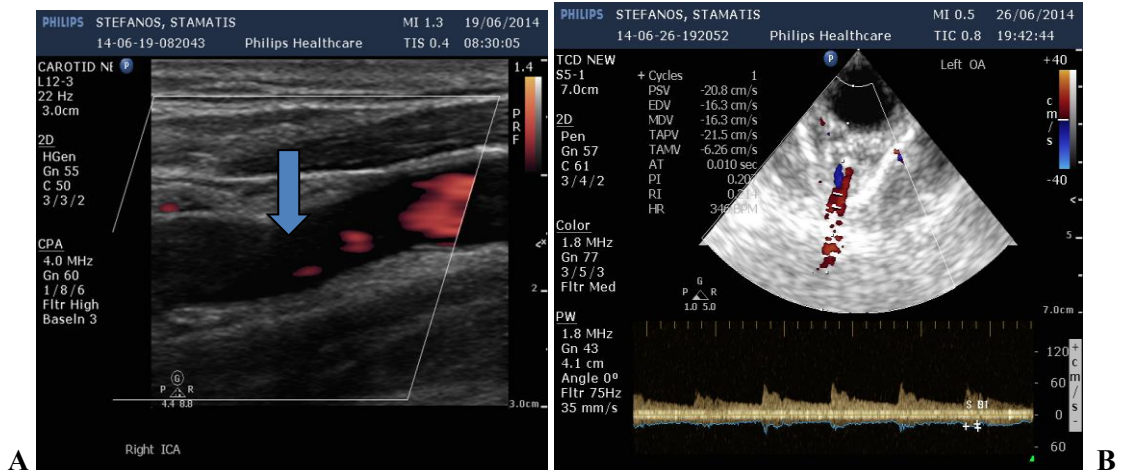
Όπως προκύπτει από τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης, εξαιρέθηκαν όπως είναι αυτονόητο οι περιπτώσεις ασθενών με αιμοδυναμική στένωση έσω καρωτίδας στα πλαίσια υποκείμενου διαχωρισμού του αγγείου. Στον εν λόγω υποπληθυσμό αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση καθώς δεν εμπλέκεται παθογενετικά ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας, αντιθέτως η οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση αυξάνει τον κίνδυνο επέκτασης του διαχωρισμού και εκδήλωσης θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Ενδεικτικά παραθέτουμε το παράδειγμα ενός ασθενούς ο οποίος μετά την αρχική αξιολόγηση εξαιρέθηκε από τον υπό μελέτη πληθυσμό καθώς αναδείχθηκε εκτεταμένος διαχωρισμός της έσω καρωτίδας ως υποκείμενος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός για την αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του αγγείου.

Ασθενής 45 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων λόγω αιφνίδιας εγκατάστασης αριστερής ημιπάρεσης με σύστοιχη πάρεση προσωπικού νεύρου κεντρικού τύπου, αριστερής ημιπαραμέλησης και δυσαρθρίας από ώρας. Θρομβολύθηκε επιτυχώς με συνολική μείωση του αθροίσματος της NIHSS από 16 σε 6 βαθμούς εντός 18ωρου.



Εικόνα 6. A: CT εγκεφάλου πριν την ενδοφλέβια θρομβόλυση όπου αναδεικνύεται dot-sign στη μέση εγκεφαλική αρτηρία εικόνα που αντιπροσωπεύει έμβολο του τμήματος του αγγείου που βρίσκεται εντός της σχισμής του Sylvius (M2, M3 κλάδος). B: CT εγκεφάλου μετά τη θρομβόλυση όπου δεν απεικονίζεται πλέον dot-sign στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

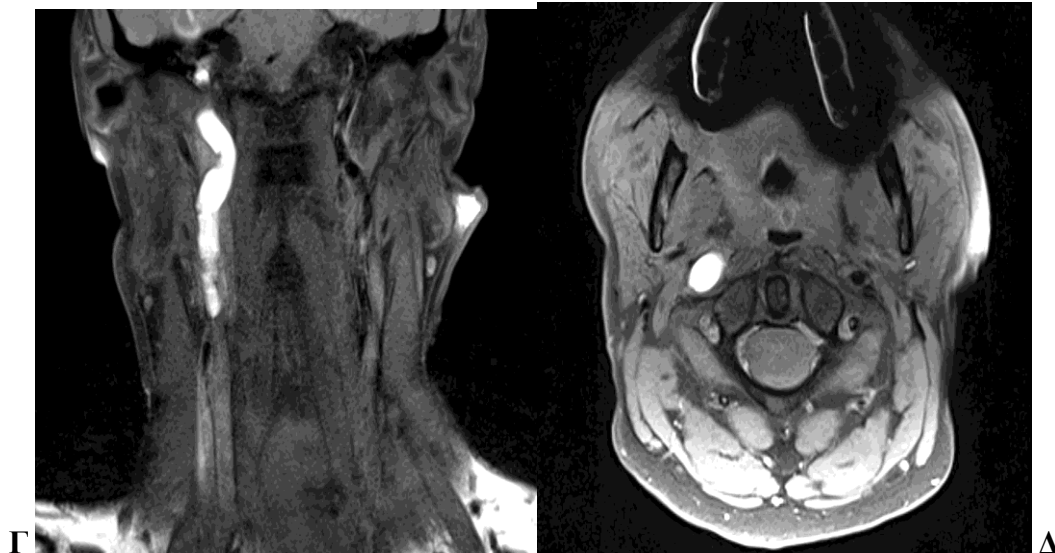
Ο ασθενής υποβλήθηκε άμεσα σε CDU όπου αναδείχθηκε στην ακολουθία colour mode παρουσία ενδοαυλικού θρόμβου 2 εκ περιφερικότερα του δεξιού καρωτιδικού βολβού με υπολειμματική νηματοειδή ροή στο φάσμα ενώ στην ακολουθία power mode διαπιστώθηκε εναλλασσόμενη ροή. Παράλληλα σημειώθηκε η απουσία αθηρωματικών πλακών σε όλο το καρωτιδικό σύστημα αγγείων. Κατά συνέπεια τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούσαν υπέρ οξείας θρόμβωσης με συνοδό απόφραξη της τραχηλικής μοίρας της δεξιάς έσω καρωτίδας στα πλαίσια διαχωρισμού.



Εικόνα 7. Α: Στην ακολουθία colour mode του CDU ελέγχεται παρουσία ενδοαυλικού θρόμβου 2 εκατοστά περιφερικότερα του δεξιού καρωτιδικού βολβού. Β: Σε έλεγχο με TCD σημειώνεται αναστροφή ροής στη δεξιά οφθαλμική αρτηρία στα πλαίσια παράπλευρης ροής μέσω της έξω καρωτίδας.

Ακολούθως ο ασθενής υποβλήθηκε αρχικώς σε CTA τραχήλου και εγκεφάλου και στη συνέχεια σε MRA τραχήλου και εγκεφάλου με ειδικές ακολουθίες καταστολής του λίπους (fat shut) όπου επιβεβαιώθηκε ο διαχωρισμός της δεξιάς έσω καρωτίδας ο οποίος εκτείνεται 1-2 εκ, περιφερικότερα της έκφυσής της και σε όλο το μήκος έως την υπερκλινοειδή μοίρα της με επανασκιαγράφησή της περιφερικότερα καθώς και σε όλους τους ενδοκράνιους κλάδους της. Ως εκ τούτου ο ασθενής αποκλείσθηκε από την ομάδα ασθενών που έχριζε θεραπευτικής παρέμβασης με ΕΚ και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.





Εικόνα 8. Α: ανασύνθεση από CTA όπου αναδεικνύεται εικόνα θρόμβωσης της ΔΕ έσω καρωτίδος αρτηρίας περιφερικότερα της έκφυσής της και σε όλο το μήκος μέχρι την υπερκλινοειδή μοίρα. Η μορφολογία του εγγύς τμήματος, δίκην φλόγας κηρίου, αρτηρίας εγείρει την υπόνοια διαχωρισμού. Β: Επανασκιαγράφιση ενδοκράνιων κλάδων της έσω καρωτίδας. Γ, Δ: Στεφανιαία και εγκάρσια τομή fat sat όπου διακρίνεται ενδοτοιχωματικός θρόμβος. Επανελέγχονται ευρήματα συμβατά με διαχωρισμό της δεξιάς έσω καρωτίδος που αρχίζει μετά την έκφυση του αγγείου μέχρι το ύψος της εισόδου στο καρωτιδικό κανάλι χωρίς να απεικονίζεται υπολειμματικός βατός αυλός.

4.1.3 Ορισμοί, καταληκτικά σημεία και παρακολούθηση των ασθενών

Το ενδιάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ της εγκατάστασης του πιο πρόσφατου (σε περιπτώσεις πολλαπλών συμβαμάτων) ισχαιμικού αγγειακού συμβάματος μέχρι τη διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης ορίστηκε ως ο «διαμεσολαβούμενος χρόνος για την ΕΚ» και καταγράφηκε σε ημέρες. Ως ΠΠΕ τύπου crescendo ορίστηκε η εκδήλωση σειράς ΠΠΕ όπου τα επερχόμενα επεισόδια χαρακτηρίζονται ως αυξανόμενης κλινικής βαρύτητας ή συχνότερου ρυθμού από τα προηγούμενα [172].

Όλοι οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν από νευρολόγο εντός 48 ωρών από τη διενέργεια της ΕΚ και στο τέλος μιας περιόδου 30 ημερών από την εγκατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου μετά το πέρας της οποίας ολοκληρώθηκε και η φάση παρακολούθησης των ασθενών (follow up). Επίσης σε περιπτώσεις κλινικής επιδείνωσης οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν άμεσα. Η χορήγηση φαρμακευτικής

αγωγής ως θεραπείας δευτερογενούς πρόληψης κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης διαμορφώθηκε βάσει των αμερικάνικων κατευθυντήριων οδηγιών [39].

Στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης συγκαταλέγονται: το ΑΕΕ, το OEM και ο θάνατός ενώ στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονται: η Πάρεση Εγκεφαλικών Συζυγιών (ΠΕΣ), το Περιεγχειρητικό Τραχηλικό Αιμάτωμα (ΠΤΑ) και ο συνολικός χρόνος νοσηλείας.

Όλα τα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν βάσει των κριτηρίων της μελέτης ICSS (International Carotid Stenting Study) [101]. Ειδικότερα ως ΑΕΕ ορίστηκε ένα ταχέως εξελισσόμενο κλινικό σύνδρομο εστιακής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας το οποίο διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή το οποίο ευθύνεται για το θάνατο του αρρώστου χωρίς να προκύπτει άλλη προφανής αιτία πέραν της αγγειακής. Η παρουσία τουλάχιστον μίας νέας βλάβης –πέραν της προϋπάρχουσας η οποία ευθύνεται για την αρχική σημειολογία- σε μια επαναληπτική CT ή MRI εγκεφάλου ήταν αναγκαία για την τεκμηρίωση της διάγνωσης ενός υποτροπιάζοντος μετεγχειρητικού ΑΕΕ. Επίσης όλα τα ΙΑΕΕ ταξινομήθηκαν βάσει του υποκείμενου αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού τους σε κάποια επιμέρους κατηγορία σύμφωνα με τα κριτήρια [3] (π.χ καρδιεμβολικό, αθηροθρομβωτικό, κρυπτογενές, κενοχωριώδες, σπάνιας αιτίας ΙΑΕΕ).

Ως Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM) ορίστηκε η παρουσία τουλάχιστον δύο από τα κάτωθι κριτήρια:

- Αύξηση των καρδιακών ενζύμων (τουλάχιστον στο διπλάσιο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο)

- Εκδήλωση στηθαγχικού άλγους για τουλάχιστον 30 λεπτά
- Καταγραφή νέων ΗΚΓ αλλοιώσεων (π.χ Q waves)

Τα ΗΚΓ και η μέτρηση καρδιακών ενζύμων πραγματοποιήθηκαν σε τακτική βάση κατά τη νοσηλεία των ασθενών.

4.1.4 Μετρήσεις

Το σύνολο των κλινικών και παρακλινικών παραμέτρων οι οποίες καταγράφηκαν στο πλαίσιο εκπόνησης της συγκεκριμένης διατριβής συνοψίζονται ως εξής:

- Συμπλήρωση αναλυτικών δημογραφικών δεδομένων: (π.χ ηλικία, φύλο, επάγγελμα).
- Καταγραφή παραγόντων αγγειακού κινδύνου: (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα)
- Εξακρίβωση ιστορικού καρδιαγγειακών νοσημάτων: (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια) ή άλλου χρόνιου συστηματικού νοσήματος.
- Καταγραφή του αθροίσματος της κλίμακας NIHSS κατά την εισαγωγή αλλά και στο τέλος της νοσηλείας ή νωρίτερα επί επιδείνωσης της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς.
- Καταγραφή του βαθμού της κλίμακας mRS κατά την έναρξη και στην ολοκλήρωση παρακολούθησης των 30 ημερών ή και νωρίτερα επί επιδείνωσης της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς.

- Καταγραφή της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής προ της εκδήλωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Καταγραφή της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής προ- και μετεγχειρητικά.
- Διενέργεια πλήρους αιματολογικού ελέγχου (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, έλεγχος πηκτικότητας)
- Διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος
- Διενέργεια CDU (πριν και μετά την ΕΚ)
- Επιθυμητή ήταν η διενέργεια διακρανιακού Doppler προεγχειρητικά για ανίχνευση μικροεμβολικών σημάτων.
- Διενέργεια CT ή/και MRI εγκεφάλου
- Διενέργεια CTA ή MRA ή DSA αγγείων τραχήλου και εγκεφάλου
- Επιθυμητή ήταν η διενέργεια υπερηχογραφικής μελέτης καρδιάς (μέτρηση διαμέτρου αριστερού κόλπου, μέτρηση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας) αναλόγως και της σχετικής σύστασης μετά από προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση.

4.1.5 Στατιστική ανάλυση

Συνεχείς παραμετρικές και μη-παραμετρικές μεταβλητές αποδόθηκαν με την μέση τιμή τους \pm την τιμή της τυπικής απόκλισης (ΤΑ) ή με τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτομοριακό εύρος (ΕΤΕ) τους αντιστοίχως. Μη συνεχείς μεταβλητές αποδόθηκαν σε ποσοστά. Οι επιμέρους στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ της

«υπερεπείγουσας» και της «επείγουσας» ομάδας ασθενών πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το χ^2 , το Fisher's exact test, το unpaired t-test ή τη δοκιμασία Mann Whitney αναλόγως της σχετικής ένδειξης. Τα 95% Confidence Intervals (CI) των καταληκτικών σημείων υπολογίστηκαν μέσω της μεθοδολογίας adjusted Wald [177].

Επίσης εφαρμόστηκαν μοντέλα αναλογικού κινδύνου παλινδρόμησης του Cox (Cox proportional hazards regression models) προκειμένου ν' αναδειχθούν τυχόν παράγοντες που αυξάνουν τον εντός 30 ημερών κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ. Αναλυτικότερα στις αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις εξετάστηκαν οι δυνητικά πιθανές συσχετίσεις όλων των υποψήφιων μεταβλητών (δημογραφικοί παράγοντες, αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, κλινικά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα, χρόνος πραγματοποίησης ΕΚ, ο τύπος του αγγειακού συμβάματος –ΠΠΕ, ΠΠΕ τύπου crescendo, ΙΑΕΕ- και ο τύπος της επέμβασης –«υπερεπείγουσα»/«επείγουσα»-) με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ ή OEM ή κατά τον πρώτο μήνα. Όσοι παράγοντες συσχετίστηκαν με τα καταληκτικά σημεία της μελέτης με ανευρισκόμενες τιμές p -value < 0.1, συμπεριλήφθηκαν περαιτέρω σε συγκρίσεις μέσω πολυπαραγοντικών μοντέλων ανάλυσης. Στις τελικές πολυπαραγοντικές αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για τιμές p -value < 0.05. Για την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 για Windows).

4.1.6 Συλλογή δεδομένων και δεοντολογία

Η διατριβή έχει λάβει επίσημη έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΓΝ «Αττικόν». Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν εγγράφως τη συγκατάθεσή τους τόσο για τη διενέργεια ΕΚ όσο και για τη χρήση των ιατρικών τους δεδομένων για επιστημονικούς σκοπούς. Όλες οι πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές εξηγήθηκαν

λεπτομερώς στους ασθενείς. Επίσης η διάθεση των ιατρικών δεδομένων από τα υπόλοιπα συμμετέχοντα νοσοκομεία έγινε σύμφωνα με τους προβλεπόμενους κανονισμούς δεοντολογίας κάθε χώρας. Κατά συνέπεια τηρήθηκαν όλες οι ισχύουσες διατάξεις ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας. Όσοι δεν έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για την πραγματοποίηση της ΕΚ και προτίμησαν είτε ν' αντιμετωπιστούν συντηρητικά λαμβάνοντας μόνο φαρμακευτική αγωγή είτε να υποβληθούν σε ΔΑΚ εξαιρέθηκαν τελικώς από τη διατριβή. Τέλος τα συμμετέχοντα νοσοκομεία δεν επιβαρύνθηκαν διόλου σε επίπεδο πρόσθετου οικονομικού κόστους κατά τη διεξαγωγή της διατριβής.

Πριν την αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της διατριβής ακολούθως παρατίθενται τα αρχικά αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης τα οποία δημοσιεύτηκαν το 2014 στο *European Journal of Neurology* [175] σε δείγμα 165 ασθενών και αποτέλεσαν την απαρχή για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Τα εν λόγω αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες (1-4):

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (n= 165)

Βασικά χαρακτηριστικά	
Μέση ηλικία σε έτη, (ΤΑ)	69 (10)
Φύλο άρρεν, %	69
Τύπος αγγειακού συμβάματος	
ΙΑΕΕ, %	70
ΠΠΕ, %	30
Crescendo ΠΠΕ, %	6
Υπέρταση, %	86
Σακχαρώδης διαβήτης, %	33
Κολπική μαρμαρυγή, %	9
Δυσλιπιδαιμία, %	56
Ενεργός καπνιστής, %	45
Στεφανιαία νόσος, %	30
Αντίπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας, %	8
Αντίπλευρη στένωση (>50%) έσω καρωτίδας, %	22
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή, σε βαθμούς (ETE)	3(3)
Διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ της εγκατάστασης των συμπτωμάτων και της διεξαγωγής ΕΚ, σε ημέρες (ETE, εύρος)	7 (6, 1-14)
Υπερεπίγουσα ΕΚ (διενέργεια επέμβασης εντός 2 ημερών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, %)	12
Διάμεσος χρόνος νοσηλείας, σε ημέρες (ETE, εύρος)	11 (8, 3-31)

ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΕΚ: Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας, ΕΤΕ: Ενδοτεταρτομοριακό εύρος

Πίνακας 2: Σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών της μελέτης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε «υπερεπείγουσα» (0–2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) και «επείγουσα» (3–14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (ΕΚ).

Μεταβλητή	Υπερεπείγουσα ΕΚ (0–2 ημέρες από τα συμπτώματα), n=20	Επείγουσα ΕΚ (3-14 ημέρες από τα συμπτώματα), n=145	P
Μέση ηλικία σε έτη (ΤΑ)	70 (12)	68 (10)	0.595
Άρρεν φύλο, %	55	71	0.146
Τύπος αγγειακού συμβάματος			
ΙΑΕΕ, %	65	70	0.626
ΠΠΕ, %	35	30	
Crescendo ΠΠΕ, %	15	4	0.080 ^a
Υπέρταση, %	90	86	0.743 ^a
Σακχαρώδης διαβήτης, %	30	34	0.736
Κολπική μαρμαρυγή, %	10	8	0.679 ^a
Δυσλιπιδαιμία, %	50	57	0.580
Ενεργός καπνιστής, %	50	44	0.621
Στεφανιαία νόσος, %	35	30	0.612
Αντίπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας ≥50%, %	5	8	0.999 ^a
Αντίπλευρη στένωση έσω καρωτίδας ≥50%, %	10	24	0.251 ^a
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή, σε βαθμούς (ΕΤΕ)	5 (7)	3 (3)	0.209

ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΕΚ:

Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας, ΕΤΕ: Ενδοτεταρτομοριακό εύρος, NIHSS: National Institute of

Health Stroke Scale, ^aεκτιμώμενο με Fisher's Exact Test.

Πίνακας 3. Απόλυτη και σχετική συχνότητα των καταληκτικών σημείων (η=165)

Καταληκτικά σημεία	N (%)	Αθροιστική τιμή μετά από 30-ημέρες παρακολούθησης (%, 95% CI^b)
ΑΕΕ	8 (4.8)	4.8 (1.5-8.1)
Ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ (mRS ^a 0–2)	5 (3.0)	3.0 (0.5-5.5)
Μεγάλης βαρύτητας ΑΕΕ (mRS ^a 3–6)	3 (1.8)	1.9 (0-4.1)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	1 (0.6)	0.6 (0- 1.8)
Θάνατος	1 (0.6)	0.6 (0-1.8)
Πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών	11 (6.7)	Μη εφαρμόσιμο
Περιεγχειρητικό Τραχηλικό αιμάτωμα	6 (3.6)	Μη εφαρμόσιμο
Μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή θάνατος	9 (5.5)	5.5 (2.0-9.0)
Μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή μη θανατηφόρο OEM ή θάνατος	9 (5.5)	5.5 (2.0-9.0)
Μη θανατηφόρο μεγάλης βαρύτητας ΑΕΕ ή μη θανατηφόρο OEM ή θάνατος	4 (2.4)	2.4 (0-4.8)

^amRS: modified Rankin Scale, ^bΥπολογισμός με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier

Πίνακας 4: Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών της μελέτης με τον κίνδυνο ΑΕΕ και ΑΕΕ/θανάτου εντός των 30 ημερών παρακολούθησης

Μεταβλητή	ΑΕΕ εντός 30 ημερών			ΑΕΕ ή θάνατος εντός 30 ημερών		
	Ναι	Όχι	P	Ναι	Όχι	P
	n=8	n=157		n=9	n=156	
Ηλικία, έτη (μο ± τα)	70±11	68±10	0.752	71±11	68±10	0.512
Άρρεν φύλο %	50	70.1	0.254	44.4	70.5	0.137
ΙΑΕΕ, %	62.5	70.1	0.699	66.7	69.9	0.999
ΠΠΕ crescendo, %	12.5	5.1	0.368	11.1	5.1	0.404
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή σε βαθμούς (ETE)	3 (5)	3 (3)	0.798	4 (4)	3 (3)	0.888
Διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την επέμβαση, ημέρες (ETE, εύρος)	7 (9)	7 (6)	0.910	9 (10)	7 (6)	0.609
Υπερεπιείγουσα ΕΚ εντός 2 ημερών από την έναρξη συμπτωμάτων	25	11.2	0.250	25	11.2	0.299
Υπέρταση, %	100	85.4	0.601	100	85.3	0.363
Σακχαρώδης διαβήτης, %	50	32.5	0.443	55.6	32.1	0.162
Δυσλιπιδαιμία, %	75	54.8	0.304	66.7	55.1	0.732
Κολπική μαρμαρυγή, %	0	8.9	0.999	0	9.0	0.999
Στεφανιαία νόσος, %	25	30.6	0.999	33.3	30.1	0.999
Κάπνισμα, %	37.5	45.2	0.732	44.4	44.9	0.999
Επιβεβαίωση στένωσης μέσω αγγειογραφίας, %	87.5	68.2	0.437	88.9	67.9	0.277

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ETE: ενδοτεταρτομοριακό εύρος, ΕΚ: Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας, μο: μέσος όρος, τα: τυπική απόκλιση

4.2. Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε συνολικά 311 ασθενείς με ΣΣΚ. Τα βασικά ποιοτικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού έχουν ως εξής:

- Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 69 ± 11 έτη.
- Το 74% ήταν άνδρες
- Ο τύπος του αγγειακού συμβάντος (index event) αφορούσε στο 56% των ασθενών σε ΙΑΕΕ και στο 41% σε ΠΙΕ.
- Στο 34% των περιπτώσεων συνυπήρχε αντίπλευρη στένωση ($\geq 50\%$) ή απόφραξη της έσω καρωτίδας.
- Το 80% των ασθενών υποβλήθηκε σε κάποιου τύπου αγγειογραφία (CTAή MRAή DSA) πριν τη διενέργεια της ΕΚ ενώ οι υπόλοιποι 61 ασθενείς χειρουργήθηκαν έχοντας ως βάση μόνο τα δεδομένα του CDU.

Το σύνολο των βασικών χαρακτηριστικών της μελέτης παρουσιάζεται αναλυτικά στον **Πίνακα 5**. Μεταξύ του συνόλου του πληθυσμού μια υποομάδα 63 ασθενών (20%) χειρουργήθηκε σε «υπερεπείγουσα» φάση εντός 48 ωρών ενώ οι υπόλοιποι 248 (80%) χειρουργήθηκαν μεταξύ 3^{ης} και 14^{ης} ημέρας από την εκδήλωση του αγγειακού συμβάματος. Ο διάμεσος χρόνος στην ομάδα της «επείγουσας» ΕΚ από την εγκατάσταση των πιο πρόσφατων ισχαιμικών συμπτωμάτων έως τη διενέργεια της επέμβασης ήταν 7 ημέρες (με ΕΤΕ 5-10). Ο διάμεσος χρόνος από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων έως τη διεξαγωγή της χειρουργικής επέμβασης στο σύνολο των ασθενών ήταν 6 ημέρες (ενδοτεταρτομοριακό εύρος 3-9). Το διάμεσο άθροισμα NIHSS σε βαθμούς των ασθενών με ΙΑΕΕ ως τύπο συμβάματος (n= 182) ήταν 3 βαθμοί (ΕΤΕ 2-5).

Πίνακας 5. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (n= 311)

Βασικά χαρακτηριστικά	
Μέση ηλικία σε έτη, (ΤΑ)	69 (11)
Φύλο άρρεν, %	74
Τύπος αγγειακού συμβάματος	
ΙΑΕΕ, %	59
ΠΠΕ, %	41
Crescendo ΠΠΕ, %	9
Υπέρταση, %	86
Σακχαρώδης διαβήτης, %	34
Κολπική μαρμαρυγή, %	10
Δυσλιπιδαιμία, %	59
Ενεργός καπνιστής, %	47
Στεφανιαία νόσος, %	30
Αντίπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας, %	11
Αντίπλευρη στένωση (>50%) έσω καρωτίδας, %	23
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή, σε βαθμούς (ETE)	3(3)
Διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ της εγκατάστασης των συμπτωμάτων και της διεξαγωγής ΕΚ, σε ημέρες (ETE, εύρος)	6 (6, 1-14)
Υπερεπείγουσα ΕΚ (διενέργεια επέμβασης εντός 2 ημερών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, %)	20
Διάμεσος χρόνος νοσηλείας, σε ημέρες (ETE, εύρος)	10 (7, 3-53)

ΠΠΕ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο; ΕΚ, ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας; ETE, ενδοτεταρτομοριακό εύρος; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

Τα βασικά χαρακτηριστικά και οι επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» είτε σε «επείγουσα» ΕΚ παρατίθενται στον **Πίνακα 6**. Σε γενικές γραμμές δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με τα δημογραφικά δεδομένα, τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου, τον τύπο του συμβάματος, και την κλινική βαρύτητα του ΙΑΕΕ κατά την εισαγωγή. Παρά ταύτα το ποσοστό των

ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo ήταν υψηλότερο, συγκεκριμένα τριπλάσιο στην ομάδα της «υπερεπείγουσας» ΕΚ (21% έναντι 7% αντιστοίχως). Επίσης η βαρύτητα των ΙΑΕΕ σε βαθμούς είχε την τάση να είναι μεγαλύτερη στην «υπερεπείγουσα» ομάδα. Πιο συγκεκριμένα το διάμεσο άθροισμα της NIHSS ήταν 4 βαθμοί στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν εντός 48 ωρών έναντι 3 βαθμών στην ομάδα «επείγουσας» ΕΚ ($p= 0.166$). Τέλος δεν αναγνωρίστηκαν ασθενείς με ΙΑΕΕ εν εξελίξει (Stroke-in-evolution).

Όλα τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Τα συνολικά ποσοστά ΑΕΕ ή θανάτου ή ΟΕΜ κατά τη φάση παρακολούθησης των 30 ημερών ήταν 5.1% (95%CI: 3.1%-8.3%), 0.3% (95%CI: 0%-2%) και 0.6% (95%CI: 0%-2.5%) αντιστοίχως. Επίσης τα ποσοστά ΠΕΣ και ΠΤΑ ήταν 4.2% (95% CI: 2.4%-7.1%) και 3.5% (95%CI: 1.8%-6.3%) αντιστοίχως. *Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι περιπτώσεις ΠΤΑ στο Μέρος Α' έχουν υπολογιστεί λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα συμμετέχοντα κέντρα. ενώ στο Μέρος Β' που παρατίθενται πληρέστερα δεδομένα σχετικά με τα ΠΤΑ, αυτά προέρχονται μόνο από τα τρία (ΠΓΝ Αττικών, Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης και St-Josef Hospital Bochum εκ των συνολικά πέντε συμμετεχόντων κέντρων.*

Πίνακας 6. Σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών της μελέτης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε «υπερεπείγουσα» (0–2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) και «επείγουσα» (3–14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (ΕΚ).

Μεταβλητή	Υπερεπείγουσα ΕΚ (0–2 ημέρες από τα συμπτώματα), n=63	Επείγουσα ΕΚ (3-14 ημέρες από τα συμπτώματα), n=248	p value
Μέση ηλικία σε έτη (ΤΑ)	67 (15)	69 (10)	0.310
Άρρεν φύλο, %	71	75	0.609
Τύπος αγγειακού συμβάματος			
ΙΑΕΕ, %	51	60	0.182
ΠΠΕ, %	49	40	
Crescendo ΠΠΕ, %	21	7	0.001
Υπέρταση, %	84	86	0.723
Σακχαρώδης διαβήτης, %	35	34	0.828
Κολπική μαρμαρυγή, %	14	8	0.162
Δυσλιπιδαιμία, %	52	61	0.184
Ενεργός καπνιστής, %	57	45	0.079
Στεφανιαία νόσος, %	29	31	0.749
Αντίπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας ≥50%, %	14	11	0.400
Αντίπλευρη στένωση έσω καρωτίδας ≥50%, %	21	23	0.679
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή, σε βαθμούς (ΕΤΕ)	4 (5)	3 (3)	0.166

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΠΠΕ: παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΕΤΕ: ενδοτεταρτομοριακό εύρος

Πίνακας 7. Απόλυτη και σχετική συχνότητα των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων του υπό μελέτη πληθυσμού (n=311).

Καταληκτικά σημεία	N	30-ημέρες παρακολούθησης (%,95%CI^β)
AEE	16	5.1 (3.1%-8.3%)
IAEE	14	4.5 (2.6%-7.5%)
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	2	0.6 (0- 2.5%)
Ήπιας βαρύτητας AEE (mRS ^α 0–2)	11	3.5 (1.9%-6.3%)
Μεγάλης βαρύτητας AEE (mRS ^α 3–6)	5	1.6 (0.6%-3.8%)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	2	0.6 (0- 2.5%)
Θάνατος	1	0.3 (0-2%)
Πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών	13	4.2 (2.4%-7.1)
Περιεγχειρητικό Τραχηλικό αιμάτωμα ^γ	10	3.5 (1.8%-6.3%)
Μη θανατηφόρο AEE ή θάνατος	17	5.5 (3.4%-8.6%)
Μη θανατηφόρο AEE ή μη θανατηφόρο OEM ή θάνατος	18	5.8 (3.6%-9.0%)
Μη θανατηφόρο μεγάλης βαρύτητας AEE ή μη θανατηφόρο OEM ή θάνατος	7	2.3 (1.0%-4.7%)

^α mRS, modified Rankin Scale, ^β Υπολογισμός με τη χρήση της μεθόδου Adjusted-Wald, ^γ Μη διαθέσιμα στοιχεία για 21 ασθενείς.

Σχετικά με την αθροιστική τιμή της εκδήλωσης μη θανατηφόρου ΑΕΕ το οποίο προκαλεί αναπηρία (mRS score ≥ 3) ή μη θανατηφόρου OEM ή θανάτου αυτή υπολογίστηκε στο 2.3% (95% CI: 1.0%-4.7%). Το σύνολο των ΑΕΕ που διαπιστώθηκαν (n= 16) έλαβαν χώρα μετά την διεξαγωγή της ΕΚ από τα οποία τουλάχιστον τα μισά (n=9) σημειώθηκαν εντός του πρώτου 24ωρου μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης.

Σχετικά με την ταξινόμηση των μετεγχειρητικών ΙΑΕΕ αναλόγως του αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού τους, βάσει των κριτηρίων TOAST [3], αυτά αποδόθηκαν στην πλειονότητά τους (n=11; 69%) σε αθηροθρομβωτικά αίτια. Σημειώθηκαν μάλιστα 3 περιπτώσεις ασθενών με οξεία θρόμβωση της έσω καρωτίδας εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη ΕΚ όπου οδηγήθηκαν επείγοντως στο χειρουργείο προκειμένου να υποβληθούν σε επαναληπτική επέμβαση. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι καταγράφηκαν και 2 περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας πιθανότατα στο πλαίσιο συνδρόμου επαναιμάτωσης, διάγνωση η οποία ενισχύθηκε από την κλινική εικόνα των ασθενών (συνυπάρχουσα μετά το χειρουργείο έντονη κεφαλαλγία με σταθερά αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης) και τελικώς τεκμηριώθηκε απεικονιστικά. Σημειώθηκε επίσης ένας θάνατος ασθενούς 25 ημέρες μετά την ΕΚ. Πρόκειται για μία γυναίκα 79 ετών με πλούσιο ατομικό αναμνηστικό η οποία απεβίωσε μετά από εκδήλωση ενός εκτεταμένου OEM το οποίο επιπλέχθηκε στη συνέχεια με βαριά καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.

Εδώ θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι δεν αναδείχθηκαν επιμέρους στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων νοσοκομείων σχετικά με τη συχνότητα όλων των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων. Ειδικότερα οι τιμές των p values ήταν μεγαλύτερες από 0.1.

Οι συγκρίσεις των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων της μελέτης ανάμεσα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» και σε «επείγουσα» ΕΚ παρατίθενται στον **Πίνακα 8**. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους σε κανένα από τα καταληκτικά σημεία με μοναδική εξαίρεση τον χρόνο νοσηλείας ο οποίος ήταν σημαντικά μικρότερος στην «υπερεπείγουσα» ομάδα (6 ημέρες, ΕΤΕ: 4-6) συγκρινόμενος με την «επείγουσα» επέμβαση (10 ημέρες, ΕΤΕ: 7-14 ημέρες, $p < 0.001$). Τα -εντός 30 ημερών- ποσοστά μετεγχειρητικών ΑΕΕ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» και «επείγουσα» ΕΚ ήταν 7.9% (95% CI: 3.1%-17.7%) και 4.4% (95% CI: 2.4%-7.9%) αντιστοίχως. Και οι 5 περιπτώσεις ΑΕΕ στην «υπερεπείγουσα» ομάδα αφορούσαν σε ισχαιμικά επεισόδια. Από την άλλη στο σύνολο των 11 μετεγχειρητικών ΑΕΕ που σημειώθηκαν στην «επείγουσα» ομάδα τα 9 ήταν ΙΑΕΕ και τα υπόλοιπα 2 αφορούσαν σε ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η πλειοψηφία (80%) των υποτροπιάζόντων ΑΕΕ αφορούσαν σε ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ μη προκαλούντα αναπηρία. Μάλιστα τα ποσοστά εκδήλωσης μεγαλύτερης βαρύτητας ΑΕΕ σχετιζόμενων με αναπηρία ($mRS \geq 3$) ήταν πανομοιότυπα (1.6%) μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης δε διαπιστώθηκαν θάνατοι ή περιπτώσεις OEM στην ομάδα της «υπερεπείγουσας» ΕΚ. Ο βαθμός νευρολογικής βελτίωσης των ασθενών κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους, ποσοτικοποιημένος βάσει της μείωσης του αθροίσματος της κλίμακας NIHSS (NIHSS εισαγωγής – NIHSS εξόδου) βρέθηκε παρόμοιος ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p = 0.585$).

Πίνακας 8. Σύγκριση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων ανάμεσα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» (0–2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) και σε «επείγουσα» (3–14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (ΕΚ)

Καταληκτικό σημείο	«Υπερεπείγουσα ΕΚ» (0–2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων), n=63	«Επείγουσα ΕΚ» (3-14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων), n=248	p value
AEE(% , 95% CI ^γ , n)	7.9 (3.1%-17.7%; n=5)	4.4 (2.4%-7.9%; n=11)	0.333 ^α
Τύπος ΑΕΕ			0.169 ^α
ΙΑΕΕ (% , 95% CI ^γ , n)	7.9 (3.1%-17.7%; n=5)	3.6 (1.8%-6.9%; n=9)	
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία(% , 95% CI ^γ , n)	0 (0%-4.9%; n=0)	0.8 (0%-3.1%; n=2)	
Βαρύτητα ΑΕΕ			0.242 ^α
Ήπιος βαρύτητας ΑΕΕ, χωρίς αναπηρία (άθροισμα mRS 0–2, % , 95% CI ^γ , n)	6.3 (2.1%-15.7%; n=4)	2.8 (1.3%-5.8%; n=7)	
Μεγάλης βαρύτητας ΑΕΕ, με αναπηρία (άθροισμα mRS 3–6, % , 95% CI ^γ , n)	1.6 (0%-9.3%; n=1)	1.6 (0.5%-4.2%; n= 4)	
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (% , 95% CI ^γ , n)	0 (0%-4.9%; n=0)	0.8 (0%-3.1%; n=2)	>0.999 ^α
Θάνατος (% , 95% CI, n)	0 (0%-4.9%; n=0)	0.4 (0%-2.5%; n=1)	>0.999 ^α
Πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών (% , 95% CI ^γ , n)	1.6 (0%-9.3%; n=1)	4.8 (2.7%-8.4%; n=12)	0.477 ^α
Τραχηλικό αιμάτωμα ^β (% , 95% CI ^γ , n)	7.0 (2.3%-17.2%; n=4)	2.6 (2.1%-15.7%; n=6)	0.111 ^α
Μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή θάνατος (% , 95% CI ^γ , n)	7.9 (3.1%-17.7%; n=5)	4.8 (2.7%-8.4%; n=12)	0.353 ^α
Μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή μη θανατηφόρο OEM ή θάνατος (% , 95% CI ^γ , n)	7.9 (3.1%-17.7%; n=5)	5.2 (3.0%-8.9%; n=13)	0.378 ^α
Διάμεσος χρόνος νοσηλείας σε ημέρες (ETE)	6 (6, 10-4)	10 (7, 14-7)	<0.001
Διάμεσο άθροισμα NIHSS στο εξιτήριο, σε βαθμούς (ETE)	2 (3)	1 (1)	0.289
Διάμεση μείωση του αθροίσματος NIHSS στο εξιτήριο, σε βαθμούς (ETE)	1 (4)	1(2)	0.585

^α υπολογισμός βάσει Fisher's Exact Test, ^β μη διαθέσιμα στοιχεία για 21 ασθενείς. ^γ 95% CI εκτιμώμενα με τη μέθοδο Adjusted Wald.

Το σύνολο των μονοπαραγοντικών συσχετίσεων των βασικών χαρακτηριστικών της διατριβής με το κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετά το σύμβαμα παρατίθεται στον **Πίνακα 9**. Όπως φαίνεται και στον σχετικό πίνακα δεν αναδείχθηκε καμιά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενός ή περισσότερων εκ των βασικών χαρακτηριστικών και του κινδύνου περιεγχειρητικού ΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα όλες ανεξαιρέτως οι τιμές p των εξεταζόμενων παραμέτρων ήταν μεγαλύτερες από 0.1, τιμή που όπως προαναφέρθηκε αποτέλεσε και το προαπαιτούμενο όριο σημαντικότητας, προκειμένου να προχωρήσει κανείς σε πολυπαραγοντική ανάλυση προς αναζήτηση περαιτέρω συσχετίσεων

Στον επόμενο πίνακα των αποτελεσμάτων, τον **Πίνακα 10**, παρουσιάζεται η κατάταξη των πρωτογενών καταληκτικών σημείων της διατριβής (ΑΕΕ ή θάνατος) σύμφωνα με τον τύπο του αγγειακού συμβάματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» είτε σε «επείγουσα» ΕΚ. Ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι μεταξύ των ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo οι οποίοι υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» χειρουργική επέμβαση ($n= 13$), δε σημειώθηκε καμία απολύτως περιεγχειρητική επιπλοκή ενώ μεταξύ των ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo που υποβλήθηκαν σε «επείγουσα» επέμβαση σημειώθηκαν 2 περιπτώσεις περιεγχειρητικών ΑΕΕ (συγκεκριμένα ισχαιμικού τύπου) σε σύνολο 16 ασθενών που αντιστοιχεί στο 12.5%.

Πίνακας 9. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών της μελέτης με τον κίνδυνο υποτροπιάζοντος ΑΕΕ εντός των 30 ημερών παρακολούθησης από την εκδήλωση του αγγειακού συμβάματος.

Βασικά Χαρακτηριστικά	Υποτροπιάζον ΑΕΕ εντός 30-ημερών		HR (95%CI)	p value
	Ναι (n=16)	Όχι (n=295)		
Ηλικία ^α	65±13έτη	69±11έτη	0.97 (0.93-1.01)	0.117
Άρρεν φύλο	62.5%	74.6%	0.58 (0.21-1.61)	0.298
ΙΑΕΕ ως τύπος συμβάματος	68.7%	57.6%	1.57 (0.55-4.53)	0.401
ΠΠΕ τύπου crescendo	12.5%	9.2%	1.41 (0.32-6.18)	0.653
Άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή ^β	4 βαθμοί (5)	3 (3)	1.05 (0.90-1.23)	0.520
Χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διενέργεια ΕΚ,σε ημέρες ^β	7 ημέρες (10)	6 ημέρες (6)	1.03 (0.91-1.17)	0.621
Υπερεπείγουσα ΕΚ	31.3%	19.7%	1.82 (0.63-5.23)	0.268
Δυσλιπιδαιμία	66.7%	58.6%	1.39 (0.48-4.08)	0.544
Υπέρταση	81.3%	85.8%	0.63 (0.21-2.58)	0.734
Σακχαρώδης διαβήτης	50.0%	32.9%	2.01 (0.75-5.36)	0.163
Κολπική μαρμαρυγή	6.3%	9.8%	0.61 (0.08-4.63)	0.635
Στεφανιαία νόσος	25.0%	30.5%	0.77 (0.25-2.40)	0.657
Ενεργός καπνιστής	43.8%	47.5%	0.87 (0.32-2.34)	0.781
Αντίπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας	19%	11%	1.87 (0.53-6.56)	0.329
Επιβεβαίωση στένωσης έσω καρωτίδας με αγγειογραφία	87.5%	80.0%	1.71 (0.39-7.50)	0.480

ΠΠΕ: παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο; HR: hazards ratio; CI: confidence intervals, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

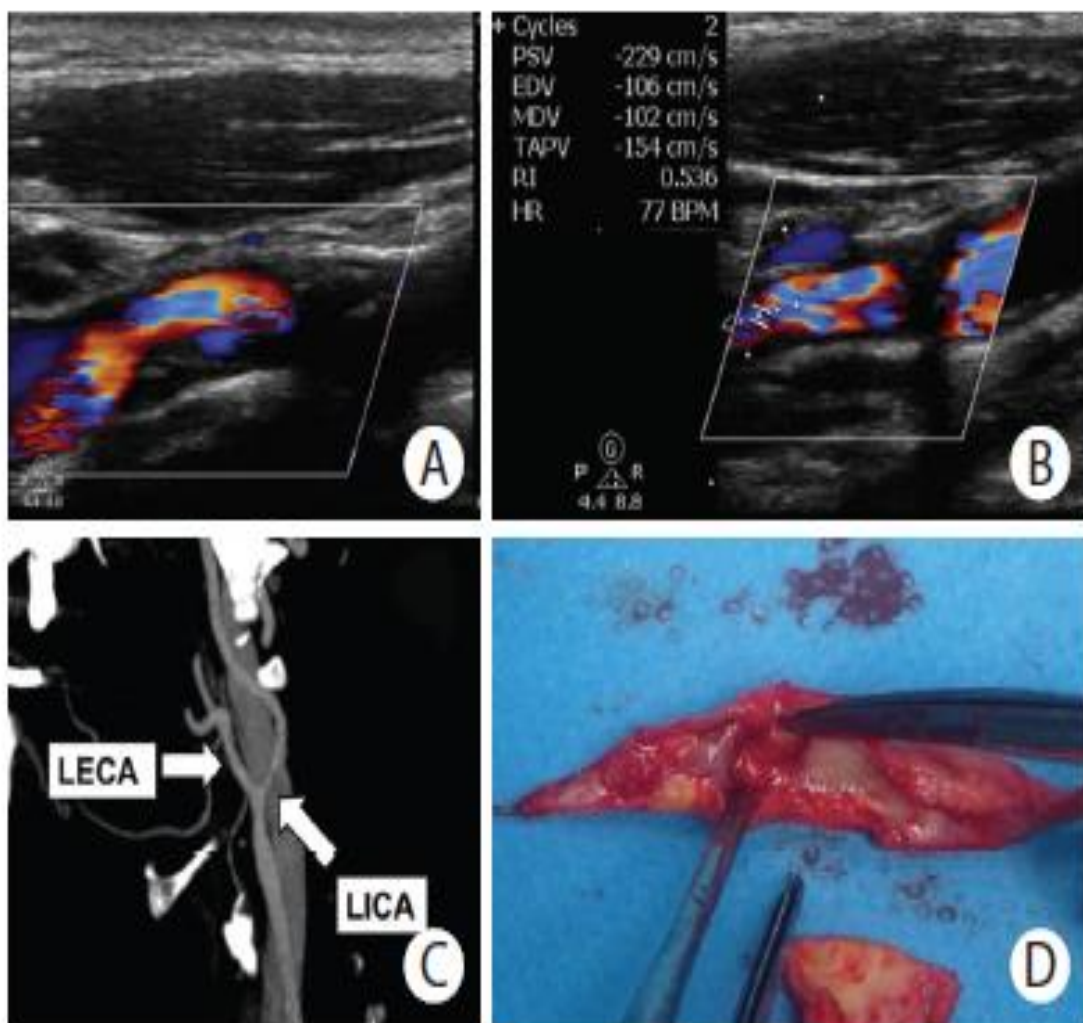
^α μέση τιμή ±τυπική απόκλιση; ^β διάμεση τιμή (ενδοτεταρτομοριακό εύρος)

Πίνακας 10. Κατάταξη των πρωτογενών καταληκτικών σημείων (ΑΕΕ ή θάνατος) σύμφωνα με τον τύπο του αγγειακού συμβάματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» (0-2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) και σε «επείγουσα» (3–14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (ΕΚ).

Καταληκτικό σημείο (ΑΕΕ ή θάνατος εντός 30 ημερών)				
Τύπος συμβάντος	Σύνολο	Υπερεπείγουσα ΕΚ	Επείγουσα ΕΚ	p value
ΠΠΕ	4/101 (4%)	2/18 (11.1%)	2/83 (2.4%)	0.387
ΠΠΕ τύπου crescendo	2/29 (6.9%)	0/13 (0%)	2/16 (12.5%)	0.186
ΙΑΕΕ	11/181 (6.1%)	3/32 (9.4%)	8/149 (5.4%)	0.492
Σύνολο	17/311 (5.5%)	5/63 (7.9%)	12/248 (4.8%)	0.353 ^α

ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, ^α εκτίμηση με Fisher's Exact Test

Τέλος παραθέτουμε μερικές ενδεικτικές εικόνες από CDU, CTA και χειρουργικό παρασκεύασμα από πραγματικό κλινικό περιστατικό ενός 52 άνδρα με ΣΣΚ της εξωκράνιας μοίρας της αριστερής έσω καρωτίδας ο οποίος εμφάνισε παροδική αφασία και δεξιά ημιπάρεση (NIHSS:0, mRS:0) και υποβλήθηκε σε ΕΚ εντός 48 ωρών.



Εικόνα 9. A, B: CDU όπου απεικονίζεται αιμοδυναμικά σοβαρή στένωση της αριστερής έσω καρωτίδας (>70%) από μια ετερογενή και κυρίως υποηχοϊκή αθηρωματική πλάκα. C: ανασύνθεση από αξονική αγγειογραφία όπου επανελέγχεται η σοβαρή στένωση και D: χειρουργικό παρασκεύασμα μετά από τη διενέργεια υπερεπείγουσας ενδαρτηρεκτομής [178].

4.3 Συζήτηση

Τα ευρήματα της εν λόγω πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης μας υπογραμμίζουν ότι η ΕΚ δύναται να διεξαχθεί με ασφάλεια εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση του πιο πρόσφατου ισχαιμικού αγγειακού συμβάματος (ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας το οποίο δεν προκαλεί αναπηρία, $mRS \leq 2$) σε ασθενείς με ΣΣΚ. Διεξοδικές συγκρίσεις με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΕΚ σε μεταγενέστερο χρονικό διάστημα (μεταξύ 3^{ης}-14^{ης} ημέρας) δεν έδειξαν αυξημένες τιμές μετεγχειρητικού ΑΕΕ, ΟΕΜ ή θανάτου παρά τον αισθητά υψηλότερο επιπολασμό ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo στην ομάδα της «υπερεπειύουσας» ΕΚ. Επίσης παρά το γεγονός ότι η ΕΚ φαίνεται να ωφελεί περισσότερο τους άνδρες ασθενείς άνω των 70 ετών [179], στην παρούσα διατριβή δε διαπιστώθηκαν ηλικιακές ή φυλετικές διαφορές σχετικά με τη συχνότητα των ανωτέρω επιπλοκών.

Ο βέλτιστος χρόνος διεξαγωγής ΕΚ σε ασθενείς με ΣΣΚ παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Ένας σεβαστός αριθμός ασθενών εξακολουθεί να χειρουργείται καθυστερημένα στην καθημερινή κλινική πράξη [18, 19, 158, 180]. Μερικά από τα θεωρητικά επιχειρήματα που συνηγορούν υπέρ της πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης σε δεύτερο χρόνο συνδέονται με τον κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής ενός προϋπάρχοντος εμφράκτου (σύνδρομο επαναιμάτωσης) και τη μεγαλύτερη «ευαισθησία» των καρωτιδικών πλακών στην οξεία φάση της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Άλλες συμπληρωματικές αιτίες που ευθύνονται για την όψιμη διενέργεια ΕΚ είναι: η αργοπορημένη αναζήτηση εξειδικευμένης ιατρικής βοήθειας, οι καθυστερήσεις τόσο στη διαγνωστική προσέγγιση των πασχόντων μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (π.χ περιορισμένη πρόσβαση σε απεικονιστικές εξετάσεις) όσο και στις προεγχειρητικές εκτιμήσεις καθώς και η έλλειψη διαθεσιμότητας από την πλευρά των αγγειοχειρουργών.

Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι η αθροιστική συχνότητα των περιεγχειρητικών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε «υπερεπείγουσα» χειρουργική επέμβαση ήταν 7.9% δηλαδή λίγο υψηλότερη από το 6% που αποτελεί το συνιστώμενο ανώτατο όριο για την εκδήλωση επιπλοκών στο πλαίσιο διενέργειας ΕΚ, σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες [39]. Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία των επιπλοκών (4 εκ των 5 συμβαμάτων) αφορούσαν σε ήπιας βαρύτητας ΙΑΕΕ τα οποία δεν κατέληξαν σε υπολειμματική αναπηρία ενώ τα ποσοστά ΑΕΕ μεγαλύτερης βαρύτητας ($mRS \geq 3$) ήταν πανομοιότυπα για τις δύο ομάδες ασθενών (1.6%). Επίσης σε ό,τι αφορά στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού θα πρέπει να συναξιολογηθεί κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας, το υψηλό ποσοστό ασθενών με συνυπάρχουσα αντίπλευρη σημαντική στένωση ή απόφραξη έσω καρωτίδας (34.%) χαρακτηριστικό που συνεπάγεται υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο για έναν ασθενή.

Μια άλλη παράμετρος η οποία θα πρέπει να σχολιαστεί περαιτέρω είναι η διάρκεια νοσηλείας η οποία ήταν σημαντικά βραχύτερη στην «υπερεπείγουσα» ομάδα και αυτή η διαπίστωση θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει ευεργετικά τη σχέση «κόστους-οφέλους» της όλης διαδικασίας. Παρά ταύτα αυτό παραμένει μόνο μια θεωρητική υπόθεση η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης μέσω ανάλογων οικονομοτεχνικών μελετών καθώς θα πρέπει να συνυπολογιστεί το επιπρόσθετο πάσης φύσεως οικονομικό κόστος που προκύπτει όταν επισυμβαίνουν περιεγχειρητικές επιπλοκές.

Όπως διαπιστώνεται από τους πίνακες των αποτελεσμάτων τα ευρήματα της παρούσας διατριβής βρίσκονται σε πλήρη ευθυγράμμιση με τα αποτελέσματα της παλαιότερης αρχικής μελέτης [175]. Αυτό που γίνεται άμεσα αντιληπτό είναι η αύξηση του ποσοστού των ασθενών στο σύνολο του δείγματος που υποβλήθηκαν σε

«υπερεπείγουσα» επέμβαση συγκριτικά με την αρχική μελέτη, σημειώνοντας μια αύξηση από 12% σε 20%. Επίσης επανελέγχεται -αυτή τη φορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό- η συχνότερη ένταξη ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo στην ομάδα της «υπερεπείγουσας» ΕΚ χαρακτηριστικό που πιθανόν απηχεί την αμεσότητα και το ενδιαφέρον της διεπιστημονικής μας ομάδας προς άμεση χειρουργική αποκατάσταση για αυτή την κλινικά ασταθή υποομάδα ασθενών που διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εγκατάστασης μόνιμου ΙΑΕΕ.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μας με αυτά μελετών ανάλογου σχεδιασμού διαπιστώνεται ότι έρχονται σε συμφωνία με τη μέχρι τώρα εμπειρία Γερμανών [165], Αυστριακών [163] και Βρετανών [180] ερευνητών οι οποίοι έχουν δημοσιεύσει παρόμοια ποσοστά μετεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 48 ωρών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δύναται να αποτελέσει μια ασφαλής διαδικασία. Από την άλλη πλευρά τα αποτελέσματα μας αντιτίθενται σε αυτά δύο προγενέστερων μελετών σουηδικής προέλευσης [166,167] και μίας πολύ πρόσφατης αμερικανικής μελέτης [181] οι οποίες υποστηρίζουν την αποφυγή της διενέργειας ΕΚ εντός των πρώτων 48 ωρών από την εκδήλωση των πιο πρόσφατων ισχαιμικών συμπτωμάτων, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης μετεγχειρητικών ΑΕΕ κατά τη διάρκεια του .

Επιμέρους διαφορές στη σύνθεση των πληθυσμών αλλά και στα κριτήρια εισαγωγής κάθε μελέτης ενδέχεται να ευθύνονται για τις προαναφερθείσες διαφοροποιήσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων. Ειδικότερα ασθενείς νευρολογικά ασταθείς όπως αυτοί με ΙΑΕΕ εν εξελίξει είτε ασθενείς με ΑΕΕ μεγαλύτερης βαρύτητας ($mRS \geq 3$) έχουν συμπεριληφθεί στις σουηδικές καταγραφές [166, 167] σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με μεγαλύτερης βαρύτητας ΑΕΕ ($mRS \geq 3$) ενώ τελικώς δεν αναγνωρίστηκαν ασθενείς με ΙΑΕΕ εν εξελίξει. Επιπροσθέτως στην

παλαιότερη σουηδική μελέτη [166] εκ των δύο καταγράφεται σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendoστην ομάδα που χειρουργήθηκε εντός 48 ωρών. Το συγκεκριμένο εύρημα το οποίο διαπιστώθηκε και στη δική μας μελέτη ενδεχομένως συσχετίζεται με το αυξημένο ποσοστό μετεγχειρητικών ΑΕΕ. Ένα άλλο σημείο το οποίο πρέπει να θιγεί είναι ο σχεδιασμός των προαναφερθεισών μελετών κοορτής καθώς δύο εκ των τριών (η αμερικάνικη και η παλαιότερη σουηδική) είναι αναδρομικού και όχι προοπτικού τύπου [166, 181].

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί και μία πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση [182] σχετικά με το βέλτιστο χρόνο διενέργειας ΕΚ. Εδώ εισήχθησαν 13 μελέτες συμπεριλαμβανομένης και της αρχικής φάσης της παρούσας μελέτης οι οποίες τελικώς ανέδειξαν αυξημένο μετεγχειρητικό κίνδυνο ΑΕΕ όταν η επέμβαση διενεργείται εντός των πρώτων 2 ημερών (OR 2.19, 95% CI 1.46-3.26, $p < .001$) εν αντιθέσει με τις επόμενες ημέρες. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των εισηχθεισών μελετών ήταν αναδρομικού τύπου (8 εκ των 13) και αρκετές εξ' αυτών ήταν σχετικά παλαιές.

Μία άλλη παράμετρος η οποία θα πρέπει να ληφθεί κατά κύριο λόγο υπ' όψιν σχετικά με την ερμηνεία των διαφορετικών αποτελεσμάτων μεταξύ των αντικρουόμενων μελετών και της δικής μας, είναι η ετερογένεια των χειρουργικών δεξιοτήτων. Πιο αναλυτικά η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων σχετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης περιεγχειρητικών ΑΕΕ, όταν αυτές πραγματοποιούνται σε υπερεπείγουσα φάση από την εγκατάσταση της ισχαιμίας ενδέχεται ν' αντικατοπτρίζει διαφορές τόσο στην αποκτηθείσα εμπειρία κατά τη τέλεση της επέμβασης υπό πιεστικές συνθήκες όσο και στην ποιότητα εφαρμογής των χειρουργικών τεχνικών σε ασταθέστερους νευρολογικά ασθενείς. Η σύνθεση άλλωστε της αγγειοχειρουργικής ομάδας στη δική μας μελέτη ήταν προκαθορισμένη εξ' αρχής και αφορούσε αποκλειστικά σε

εξειδικευμένους αγγειοχειρουργούς ακαδημαϊκού προφίλ με σημαντικό αριθμό ενδαρτηρεκτομών στο ενεργητικό τους (κατ'εκτίμηση 400), πολλές εκ των οποίων είχαν διενεργηθεί σε επείγουσα φάση.

Το ποσοστό απόλυτης αύξησης του κινδύνου μετεγχειρητικού ΑΕΕ μεταξύ των δύο ομάδων υπολογίστηκε στο 3.5% (7.9% στην «υπερεπείγουσα» έναντι 4.4% στην «επείγουσα»). Παρά ταύτα η διαφορά αυτή θα μπορούσε μερικώς ν' αποδοθεί σε ανισοροπίες μεταξύ των βασικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού όπως η τριπλάσια συχνότητα ασθενών με ΠΠΕ τύπου crescendo και η ήπια αυξημένη βαρύτητα των ΙΑΕΕ που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της «υπερεπείγουσας» ΕΚ. Ταυτοχρόνως θα πρέπει να υπογραμμιστεί ο κίνδυνος υποτροπής ενός ασθενούς με ΙΑΕΕ λόγω αθηροθρόμβωσης των μεγάλων αγγείων (large artery atherothrombosis) ο οποίος είναι υψηλός και δύναται να υπερβεί το 5% [16, 17, 19]. Άλλωστε τα αθηροθρομβωτικά ΙΑΕΕ αποτελούν τον υπότυπο των ΙΑΕΕ με τη μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής εντός ημερών. Υπό αυτό το πρίσμα η «υπερεπείγουσα» ΕΚ δύναται να αποτελέσει θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης και να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπιάζόντων ΙΑΕΕ ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΣΚ $\geq 70\%$.

Σχετικά με την εκτίμηση του ιδεατού μεγέθους του δείγματος των ασθενών της διατριβής έτσι ώστε να διασφαλιστεί ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με βαθμό στατιστικής ισχύος 79.9% και συντελεστή σφάλματος $\alpha=0.05$, αυτόπροσδιορίζεται κατά προσέγγιση συνολικά στα 2.300 άτομα, λαμβάνοντας υπ' όψιν και το μέγεθος της απόλυτης διαφοράς των περιεγχειρητικών επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων (3.5%). Πιο συγκεκριμένα δεδομένης της παρατηρούμενης αναλογίας των ασθενών 1:4 (63/248) στην «υπερεπείγουσα» και «επείγουσα» ομάδα αντιστοίχως ο επιμέρους αριθμός ασθενών διαμορφώνεται ιδανικά ως εξής: 1.840 ασθενείς στην ομάδα της «επείγουσας» ΕΚ και 460 στην ομάδα της

«υπερεπείγουσας» ΕΚ. Κάτι τέτοιο θα ήταν πρακτικώς αδύνατο να επιτευχθεί σε πραγματικές συνθήκες ακόμη και στο πλαίσιο διεθνών, πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, κλινικών μελετών. Κατά συνέπεια ο παραπάνω υπολογισμός καταδεικνύει την έλλειψη στατιστικής ισχύος ικανής να αναδείξει πιθανές στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων και αυτό συγκαταλέγεται ως ένας από τους κυριότερους περιορισμούς της μελέτης.

Οι λοιποί περιορισμοί της παρούσας διατριβής περιλαμβάνουν: τον τύπο της μελέτης (μελέτη παρατήρησης), την έλλειψη ενός τυποποιημένου διεγχειρητικού πρωτοκόλλου αλλά και την εξαίρεση όσων ασθενών διέθεταν ΣΣΚ μεταξύ 50-69%. Ειδικότερα για το τελευταίο, εφόσον η σύσταση διενέργειας επείγουσας ΕΚ εντός 14 ημερών από την εγκατάσταση των πιο πρόσφατων ισχαιμικών συμπτωμάτων συναντάται με οδηγία grade I/ level A τόσο στις αμερικάνικες [39] όσο και στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες [111] μόνο για τους ασθενείς με ΣΣΚ $\geq 70\%$, προτιμήθηκε κατά το σχεδιασμό της μελέτης να εξαιρεθούν ασθενείς με μικρότερου βαθμού στενώσεις. Ακόμη μία παράμετρος η οποία έπαιξε ρόλο στην απόφαση να μην εισαχθούν τελικώς ασθενείς με μικρότερου βαθμού στενώσεις είναι το γεγονός ότι οι αγγειοχειρουργοί ήταν περισσότερο κινητοποιημένοι στο ενδεχόμενο διενέργειας ΕΚ σε επείγουσα, πόσο μάλλον σε υπερεπείγουσα φάση, όταν επρόκειτο για ασθενείς με βαριά καρωτιδική στένωση οι οποίοι διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, συγκριτικά με ασθενείς με μέτριου βαθμού στενώσεις.

Όπως προαναφέρθηκε, ο ίδιος ο σχεδιασμός της μελέτης μας αφήνει το περιθώριο σε θεωρητικό επίπεδο για τέλεση σφαλμάτων επιλογής (selection bias) του δείγματος τα οποία δύναται υποθετικά να οδηγήσουν στην ένταξη υγιέστερων ασθενών στην «υπερεπείγουσα» ομάδα. Μολαταύτα ο επιπολασμός των αγγειακών παραγόντων κινδύνου ήταν παρόμοιος για τις δύο ομάδες ενώ η συχνότητα ασθενών με ΠΠΕ τύπου

crescendo ήταν τριπλάσια και η κλινική βαρύτητα των ΙΑΕΕ ήπια αυξημένη στην «υπερεπείγουσα» ομάδα. Επιπροσθέτως η απουσία κεντρικής επιτήρησης σε ό, τι αφορά στην εξακρίβωση των καταληκτικών σημείων της μελέτης θα πρέπει να αναγνωριστεί ως ένας ακόμη μεθοδολογικός περιορισμός.

Τα χαρακτηριστικά των καρωτιδικών πλακών δεν καταγράφηκαν προοπτικά εξ' αρχής σε όλα τα συμμετέχοντα νοσοκομειακά κέντρα οπότε δεν κατέστη δυνατόν να συμπεριληφθούν στην τελική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Ως εκ τούτου συγκαταλέγονται ως ένας ακόμη ενδεχόμενος συγχυτικός παράγοντας στην παρούσα διατριβή. Επιπλέον η υπερηχογραφική διάγνωση της καρωτιδικής στένωσης επιβεβαιώθηκε από αγγειογραφικό έλεγχο (CTA ή MRA ή DSA) στο περίπου 80% των περιπτώσεων, επομένως το υπόλοιπο 20% χειρουργήθηκε μόνο έχοντας ως βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα. Παράλληλα 2 εκ των 5 τεταρτοβάθμιων κέντρων ΑΕΕ που συμμετείχαν στη μελέτη συνεισέφεραν στην προοπτική συλλογή ασθενών μόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ετών διεξαγωγής της.

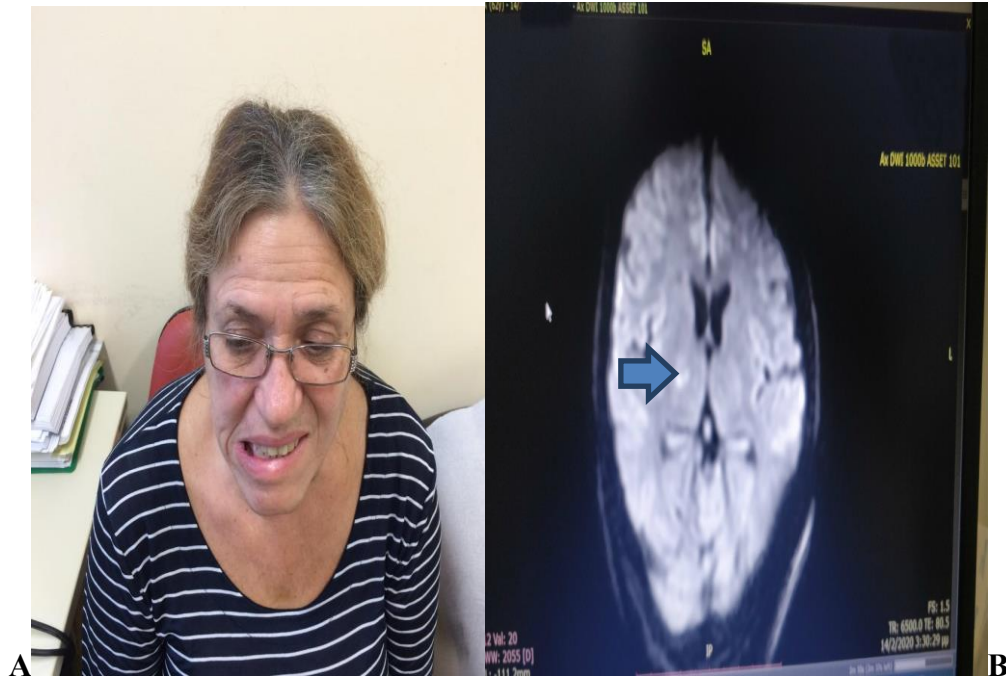
Στον αντίποδα των περιορισμών αυτής της μελέτης, διακρίνονται ορισμένα ισχυρά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά. Πρώτα από όλα η μελέτη ενέταξε μια σειρά διαδοχικών ασθενών με ΣΣΚ τους οποίους και παρακολούθησε προοπτικά, αντανακλώντας έτσι την συλλογή επιστημονικών δεδομένων, σε πραγματικό χρόνο και υπό ρεαλιστικές συνθήκες καθημερινής ιατρικής πράξης. Ακόμη και στη σημερινή εποχή όπου τείνουν να επικρατήσουν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στη διερεύνηση της αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου, η αξία των δεδομένων που προκύπτουν από προοπτικές μελέτες σχεδιασμένες σε πραγματικές συνθήκες κλινικής ιατρικής είναι αδιαμφισβήτητη [183]. Επίσης τα συμπεράσματά της παρούσας διατριβής ανατνακλούν τη γνώση και εμπειρία που προέρχεται από διαφορετικά, Ευρωπαϊκά, Πανεπιστημιακά, τεταρτοβάθμια κέντρα για ΑΕΕ.

Αξίζει να επισημανθεί ότι η ΕΚ πραγματοποιήθηκε από εξαιρετικά έμπειρους αγγειοχειρουργούς ενώ ταυτοχρόνως οι μετεγχειρητικές, κλινικές αξιολογήσεις όλων των ασθενών πραγματοποιήθηκαν από ανεξάρτητους αγγειακούς νευρολόγους. Οι τελευταίοι ήταν οι καθ' ύλην αρμόδιοι για την επιβεβαίωση της κλινικής κατάστασης (μέσω της κλίμακας NIHSS) και της λειτουργικής ικανότητας (μέσω της κλίμακας mRS) των συμμετεχόντων αλλά και για την έγκαιρη και αξιόπιστη αναγνώριση όλων των πιθανών περιεγχειρητικών επιπλοκών. Αυτό άλλωστε παράλληλα δικαιολογεί γιατί το ποσοστό των μετεγχειρητικών ΑΕΕ ήπιας βαρύτητας ($mRS \leq 2$) ήταν συντριπτικά μεγαλύτερο συγκρινόμενο με το αντίστοιχο ποσοστό των ΑΕΕ μεγαλύτερης βαρύτητας ($mRS \geq 3$), (69% έναντι 31%).

Βάσει των παραπάνω συλλογισμών ένα ήπιο, υποτροπιάζον ΑΕΕ θα μπορούσε εύκολα να διαλάθει της προσοχής ενός αγγειοχειρουργού εφόσον ο ίδιος ήταν ο αποκλειστικά αρμόδιος για τη διάγνωση του (κάτι που άλλωστε προέβλεπε ο σχεδιασμός πολλών ανάλογων μελετών). Κάτι τέτοιο όμως θα ήταν εξαιρετικά απίθανο να συμβεί μετά από την ανεξάρτητη αξιολόγηση ενός αγγειακού νευρολόγου. Με άλλα λόγια η πιθανότητα τέλεσης ενός σφάλματος αναφοράς (reporting bias) στη διαπίστωση των καταληκτικών σημείων της έρευνας θα μπορούσε να χαρακτηριστεί αμελητέα, καθώς όλοι οι συμμετέχοντες αγγειακοί νευρολόγοι ενεργούσαν ανεξαρτήτως του θεράποντος αγγειοχειρουργού σε αυτό το σκέλος της μελέτης.

Ενδεικτικά παραθέτουμε το παράδειγμα μιας ασθενούς 66 ετών με ΠΠΕ σε έδαφος πρωτοδιαγνωσθείας στένωσης της δεξιάς έσω καρωτίδας, 80-90%. Η ασθενής υπεβλήθη σε υπερεπείγουσα ΕΚ και εμφάνισε κατά το πρώτο 24ωρο, ήπια πτώση γωνίας στόματος αριστερά, στα πλαίσια μετεγχειρητικού ΙΑΕΕ χαμηλής βαρύτητας, η οποία υποχώρησε εντός των επόμενων ημερών. Η περίπτωση της συγκεκριμένης

ασθενούς θα μπορούσε θεωρητικά να υποεκτιμηθεί ή ακόμη και να διαλάθει της προσοχής των θεραπόντων αγγειοχειρουργών εάν δεν γινόταν ανεξάρτητη νευρολογική αξιολόγηση.



Εικόνα 10. Ασθενής 66 ετών με ήπιας βαρύτητας ΙΑΕΕ (NIHSS:2, mRS:1) μετά από υπερπείγουσα ενδαρτηρεκτομή δεξιάς έσω καρωτίδας. Τα συμπτώματα απέδραμαν εντός των επόμενων 24ωρων. Α: μετεγχειρητική, ήπια κεντρικού τύπου πάρεση προσωπικού νεύρου αριστερά. Β: ακολουθία DWI από μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου όπου αναδεικνύεται υψηλού σήματος εστία στην περιοχή των δεξιών βασικών γαγγλίων συμβατή με μικρή πρόσφατη ισχαιμική βλάβη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 -Ειδικό μέρος Β'

85.1 Εισαγωγή

Το ΠΤΑ είναι μία δυνητικά σοβαρή επιπλοκή μετά τη διενέργεια ΕΚ η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικές επιπλοκές όπως καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και αποτελεί μία από τις βασικές αιτίες η οποία ευθύνεται για περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση [184-186]. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση [187] η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 36.881 επεμβάσεις καρωτίδας, το ποσοστό των ΠΤΑ άγγιξε το 8.19% για τους ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και το 6.77% για τους ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (RD, 0.04; 95%CI, 0.01-0.06;, p=0.001).

Σε ό,τι αφορά ασθενείς με ΣΣΚ οι οποίοι υποβάλλονται σε ΕΚ εντός των πρώτων 14 ημερών από την εκδήλωση του εγκεφαλικού επεισοδίου τα δεδομένα που επικρατούν σχετικά με τον κίνδυνο ΠΤΑ είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Ως εκ τούτου ένας ακόμη στόχος της παρούσας διατριβής στο πλαίσιο της ευρύτερης αξιολόγησης της ασφάλειας της πρώιμης διενέργειας ΕΚ σε ασθενείς με ΣΣΚ είναι ο προσδιορισμός της συχνότητας εμφάνισης ΠΤΑ σε ασθενείς με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας οι οποίοι χειρουργούνται εντός του ανωτέρω χρονικού διαστήματος και η αναγνώριση ανεξάρτητων παραγόντων δυνητικά σχετιζόμενων με υψηλότερο κίνδυνο αυτής της επιπλοκής.

5.2 Μεθοδολογία

5.2.1 Πληθυσμός μελέτης

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη διαδοχικών ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 14 ημερών από την εμφάνιση οξείας εγκεφαλικής ισχαιμίας (ΠΙΕ ή ΙΑΕΕ χωρίς αναπηρία) λόγω υποκείμενης ΣΣΚ. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν σε τρία Ευρωπαϊκά Πανεπιστημικά, Τεταρτοβάθμια Νοσοκομεία (ΠΓΝ «Αττικόν, Γενικό Πανεπιστημικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, St-Joseph Hospital Bochum) από τον Ιούνιο του 2011 έως το Φεβρουάριο του 2018.

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού της μελέτης και ο αναλυτικός τρόπος διαχείρισης των ασθενών σε όλη τη φάση της νοσηλείας έχουν αναπτυχθεί εκτενώς στο προηγούμενο μέρος της διατριβής ωστόσο παρακάτω παρατίθενται ορισμένες λεπτομέρειες οι οποίες αφορούν περισσότερο στη χειρουργική διαδικασία. Στο σημείο αυτό θα πρέπει και πάλι να διευκρινιστεί ότι οι περιπτώσεις ΠΤΑ στο Μέρος Α' έχουν υπολογιστεί λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα συμμετέχοντα κέντρα. ενώ εδώ στο Μέρος Β' όπου παρατίθενται πληρέστερα δεδομένα σχετικά με τα ΠΤΑ, όλα τα ευρήματα προέρχονται μόνο από τα προαναφερθέντα τρία εκ των συνολικά πέντε συμμετεχόντων κέντρων.

5.2.2 Ορισμοί, περιεγχειρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση

Υπενθυμίζεται ότι ως ΠΤΑ ορίζεται στη μελέτη κάθε μετεγχειρητική τραχηλική αιμορραγία η οποία καταλήγει σε περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση ή εναλλακτικά σχετίζεται με μετάγγιση τουλάχιστον μίας μονάδας αίματος κατά την τρέχουσα νοσηλεία σύμφωνα με τα αρχεία του νοσοκομείου.

Οι συμμετέχοντες ειδικοί αγγειοχειρουργοί, όλοι μέλη πανεπιστημιακών αγγειοχειρουργικών κλινικών, είχαν προκαθοριστεί από την έναρξη της μελέτης και διέθεταν εμπειρία τουλάχιστον 400 ΕΚ στο ενεργητικό τους, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με συμπτωματική νόσο που χειρουργούνται σε επείγουσα φάση. Η επέμβαση προγραμματιζόταν ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους το συντομότερο δυνατόν ακόμη και σε σαββατοκύριακα και αργίες. Από τη μελέτη δεν αποκλείονταν ασθενείς που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση ή μηχανική θρομβεκτομή.

Όπως έχει προαναφερθεί η χειρουργική τεχνική, η χρήση παράκαμψης ή αντιπηκτικής αγωγής κατά την επέμβαση και το είδος της αναισθησίας ήταν αποκλειστικής επιλογής του θεράποντος αγγειοχειρουργού, στηριζόμενος τόσο στις χειρουργικές δεξιότητες όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Αυτή η προσωπική επιλογή μιας χειρουργική τεχνικής αντανακλάται και γενικότερα σε κάθε νοσοκομείο με την κατά προτίμηση εφαρμογή συγκεκριμένων τεχνικών ανά κέντρο. Πιο αναλυτικά «Ανάστροφη Θρομβοενδαρτηρεκτομή» πραγματοποιήθηκε κατά κύριο λόγο στο ΠΓΝ «Αττικόν» ενώ η «Κλασσική Θρομβοενδαρτηρεκτομή» με χρήση βόειου εμβολώματος ή εναλλακτικά εμβολώματος πολυτετραφλουοροαιθυλένης εφαρμόστηκε ως επί το πλείστον στο ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης και στο St-Joseph University Hospital Bochum. Εδώ θα πρέπει επίσης να υπογραμμιστεί ότι η επικρατούσα τακτική όλων των κέντρων που συμμετείχαν στη μελέτη αναφορικά με την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης μέσω της χρήσης πρωταμίνης, κατά την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας, ήταν να πραγματοποιείται εξατομικευμένα και κατά περίπτωση όπου κρίνεται απαραίτητο.

Η προ- και μετεγχειρητική λήψη φαρμακευτικής αγωγής αποφασιζόταν αμοιβαία από τον θεράποντα αγγειοχειρουργό και νευρολόγο οι οποίοι ήταν αρμόδιοι και για την επιλογή μεταξύ μονής και διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής. Ασθενείς υπό χρόνια θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή (π.χ ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή) τέθηκαν σε συστηματική βάση κατά τη νοσηλεία τους σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε θεραπευτικές δόσεις μετά από προσαρμογή βάσει σωματικού βάρους. Γι' αυτό το λόγο με τον όρο «θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή» ο οποίος χρησιμοποιείται παρακάτω στη διατριβή συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς οι οποίοι μέχρι την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή για δευτερογενή πρόληψη ΙΑΕΕ (π.χ ανταγωνιστής βιταμίνης Κ). Κατά συνέπεια οι ασθενείς που λάμβαναν προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης δεν συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω ομάδα.

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν μετά τη συμπλήρωση 2 ημερών από την ΕΚ αλλά και μετά το πέρας του διαστήματος παρακολούθησης των 30 ημερών από την εγκατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η καταγραφή των ΠΤΑ έγινε προοπτικά σε όλες τις περιπτώσεις. Ειδικότερα μετά από κάθε ΠΤΑ ο αγγειοχειρουργός αρχικώς καθόριζε τα την αναγκαιότητα για περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση ή μετάγγιση και στη συνέχεια αυτή η απόφαση επαληθευόταν από έναν ανεξάρτητο, αγγειακό νευρολόγο.

5.2.3 Στατιστική ανάλυση

Συνεχείς παραμετρικές και μη παραμετρικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή με ενδοτεταρτομοριακό εύρος. Μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιούνται με τη χρήση χ^2 , Fisher's Exact test, unpaired test ή

Mann-Whitney test αναλόγως της ένδειξης. Οι πιθανές συσχετίσεις όλων των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών ή των καταληκτικών σημείων με τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΤΑ κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης διερευνήθηκαν στις αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Όσοι παράγοντες συσχετίστηκαν στη μονοπαραγοντική ανάλυση με τον κίνδυνο ΠΤΑ με τιμές p values <0.1 ελέγχθηκαν περαιτέρω σε πολυπαραγοντικά μοντέλα. Τελικώς όλοι οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν με τη βοήθεια του ελέγχου backward Wald και forward Wald και η στατιστική σημαντικότητα εδώ ορίστηκε ως ελάχιστοι (p value < 0.05).

5.3. Αποτελέσματα

Αξιολογήθηκαν συνολικά 280 ασθενείς με ΣΣΚ (μέση ηλικία 68.5 ± 11 έτη, 73.2% άνδρες; 61.1% ΙΑΕΕ; 38.9% ΠΠΕ, 8.2% crescendo ΠΠΕ; 31.8% με συνυπάρχουσα ετερόπλευρη απόφραξη ή στένωση της έσω καρωτίδας $\geq 50\%$; 20.7% χειρουργήθηκε εντός δύο ημερών από το αγγειακό σύμβαμα) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΕΚ κατά το διάστημα που εκπονήθηκε η διατριβή. Το διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή ήταν 3 βαθμοί (ETE:3). Βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού συνοψίζονται στον **Πίνακα 11**. Περίπου το 25% των ασθενών με ΣΣΚ χειρουργήθηκαν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επίσης το 3.7% των συμμετεχόντων λάμβανε θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, ενώ το 23.2% τέθηκε σε ηπαρίνη χαμηλού ΜΒ για φλεβοπροφύλαξη.

ΠΤΑ το οποίο χρειαζόταν περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση ή μετάγγιση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας διαπιστώθηκε σε 10 περιπτώσεις ασθενών (3.6%; 95%CI: 1.4%-5.8%) εντός των 30 ημερών παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα χειρουργική παρέμβαση πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς ενώ 6 ασθενείς με ΠΤΑ μεταγγίστηκαν χωρίς να συνυπάρχει άλλη προφανής αιτία αιμορραγίας. Τα κύρια συμπτώματα που σχετίζονται με το ΠΤΑ είναι δύσπνοια (10%) ή δυσφωνία (20%). Ωστόσο η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΤΑ εμφάνισε τοπικό οίδημα, αλλαγή χρώματος στην περιοχή της τομής ή αυξημένη παροχέτευση υγρών (50% των ασθενών με ΠΤΑ) χωρίς άλλα κλινικά συμπτώματα.

Οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις όλων των βασικών χαρακτηριστικών με τον κίνδυνο ΠΤΑ εμφανίζονται στον **Πίνακα 12**. Μία αυξημένη συχνότητα ΠΤΑ διαπιστώθηκε τόσο μεταξύ ασθενών με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (30% έναντι 8.2%, $p=0.05$) όσο και σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή

Πίνακας 11. Βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (n=280)

Βασικά Χαρακτηριστικά	
Μέση ηλικία, έτη (ΤΑ)	68.5 (11)
Άρρεν, φύλο %	73.2
Αγγειακό σύμβαμα	
ΙΑΕΕ, %	61.1
ΠΠΕ, %	38.9
Crescendo ΠΠΕ, %	8.2
Υπέρταση, %	86.8
Σακχαρώδης διαβήτης, %	30.4
Κολπική μαρμαρυγή, %	8.9
Υπερχοληστερολαιμία, %	62.0
Ενεργός καπνιστής, %	45.5
Στεφανιαία νόσος, %	29.6
Ετερόπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας, %	11.1
Ετερόπλευρη στένωση έσω καρωτίδας $\geq 50\%$, %	20.7
Διάμεσο άθροισμα NIHSS, σε βαθμούς (ΕΤΕ)	3 (3)
Διάμεσο διάστημα μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και ΕΚ, ημέρες (ΕΤΕ, εύρος)	6 (6)
Υπερεπείγουσα ΕΚ (εντός 2 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, %)	20.7
Λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής,%	25.1
Ενδοφλέβια θρομβόλυση,%	3.2
Περιεγχειρητική λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε θεραπευτική δόση,%	3.7
Λήψη αντιπηκτικής αγωγής για φλεβοπροφύλαξη,%	23.2
Διάμεσος χρόνος νοσηλείας, ημέρες (ΕΤΕ, εύρος)	10 (6)

ΤΑ: τυπική απόκλιση, ΕΤΕ: ενδοτεταρτομοριακό εύρος, ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ΕΚ: Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας

Πίνακας 12. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με τον κίνδυνο Περιεγχειρητικού Τραχηλικού Αιματώματος.

Μεταβλητή	Περιεγχειρητικό Τραχηλικό Αιμάτωμα		p value
	Ναι (n=10)	Όχι (n=270)	
Μέση ηλικία, έτη (ΤΑ)	70 (7.8)	68.4 (11.2)	0.732
Άρρεν, φύλο	80.0%	73.0%	>0.999 ^a
Αγγειακό συμβάν			
ΙΑΕΕ	40.0%	61.9%	0.195 ^a
ΠΙΕ	60.0%	38.1%	
Crescendo ΠΙΕ	20.0%	7.8%	0.194 ^a
Υπέρταση	90.0%	86.7%	>0.999 ^a
Σακχαρώδης διαβήτης	30.0%	30.4%	>0.999 ^a
Κολπική μαρμαρυγή	30.0%	8.2%	0.050 ^a
Υπερχοληστερολαιμία	50.0%	62.5%	0.512 ^a
Ενεργός καπνιστής	40.0%	45.7%	0.760 ^a
Στεφανιαία νόσος	40.0%	29.3%	0.489 ^a
Ετερόπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας	10.0%	11.1%	>0.999 ^a
Ετερόπλευρη στένωση έσω καρωτίδας ≥50%	30.0%	20.4%	0.437 ^a
Διπλή αντισταμοπεταλιακή	50.0%	24.1%	0.128 ^a
Ενδοφλέβια θρομβόλυση	10.0%	3.0%	0.283 ^a
Αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτική δοσολογία	20.0%	3.1%	0.047 ^a
Αντιπηκτική αγωγή για φλεβοπροφύλαξη	10.0%	24.1%	0.461 ^a
Υπερεπείγουσα ΕΚ (εντός 2 ημερών από τα συμπτώματα, %)	40.0%	20.0%	0.224 ^a
Διάμεσο άθροισμα NIHSS κατά την εισαγωγή, σε βαθμούς (ETE)	2 (8)	3 (3)	0.558
Διάμεσο διάστημα μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και ΕΚ, ημέρες (ETE)	10 (9.5)	6 (6)	0.951
Διάμεσο διάστημα νοσηλείας, ημέρες (ETE)	14 (8.5)	10 (6)	0.026

ΤΑ: τυπική απόκλιση, ΕΤΕ: ενδοτεταρτομοριακό εύρος, ΠΙΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ΕΚ: Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας; ^aεκτιμώμενο με Fisher's exact test

(20% έναντι 3.1%, $p=0.047$). Από τη στατιστική ανάλυση δεν προέκυψε κάποια άλλη συσχέτιση μεταξύ των βασικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού και του ΠΤΑ συμπεριλαμβανομένης της διενέργεια υπερεπείγουσας ΕΚ, της προηγηθείσας ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και της λήψης ηπαρίνης χαμηλού ΜΒ για φλεβοπροφύλαξη. Όπως θα αναμενόταν η διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς με ΠΤΑ (14 έναντι 10 ημερών, $p= 0,026$). Τέλος ο κίνδυνος ΠΤΑ δε διέφερε στατιστικά μεταξύ των συμμετεχόντων κέντρων ($p= 0.302$).

Ο **Πίνακας 13** παρουσιάζει τη συχνότητα εμφάνισης των κύριων καταληκτικών σημείων της διατριβής σε ασθενείς με ή χωρίς ΠΤΑ. Δε καταγράφηκαν ΑΕΕ, θάνατος ή OEM κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 30 ημερών μεταξύ ασθενών με ΠΤΑ. Ωστόσο ένας 87-χρονος άνδρας ασθενής ο οποίος εκδήλωσε μετεγχειρητικά τόσο ΠΤΑ όσο και πάρεση γλωσσοφαρυγγικού νεύρου απεβίωσε μετά από 53 ημέρες νοσηλείας λόγω πνευμονίας από εισρόφηση.

Οι μεταβλητές οι οποίες άγγιξαν το απαραίτητο στατιστικό όριο στην μονοπαραγοντική ανάλυση με τιμές $p < 0.1$ και που στη συνέχεια ελέγχθηκαν σε πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης ήταν οι εξής: το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, η λήψη διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής και η λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής. Τελικώς όπως διαπιστώνεται και στον **Πίνακα 14** η μόνη μεταβλητή η οποία αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του ΠΤΑ μετά τη διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης και έχοντας χρησιμοποιήσει τη μεθοδολογία backward Wald είναι η λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής (OR: 10.69; 95%CI: 1.74-65.72; $p=0.011$). Έγινε επίσης επανάληψη των αναλύσεων με τη διαδικασία forward Wald όπου καταγράφηκαν παρόμοια αποτελέσματα (OR: 7.41; 95%CI 1.35%-40.63%; $p= 0.021$).

Πίνακας 13. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις του περιεγχειρητικού τραχηλικού αιμάτωμας και των άλλων καταληκτικών σημείων.

Καταληκτικό σημείο	Περιεγχειρητικό Τραχηλικό Αιμάτωμα		p value
	Yes (n= 10)	No (n=270)	
AEE ^β	0%	4.8%	>0.999 ^α
IAEE ^β	0%	4.1%	>0.999 ^α
Αιμορραγικό AEE ^β	0%	0.7%	>0.999 ^α
Ήπιας βαρύτητας AEE (mRS ≤2) ^β	0%	3.3%	>0.999 ^α
Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου ^β	0%	0.7%	>0.999 ^α
Πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών ^β	10%	1.5%	0.167 ^α
Θάνατος ^β	0%	0%	>0.999 ^α

^αεκτιμώμενο με Fisher's exact test

^βεντός των 30 ημερών παρακολούθησης

Πίνακας 14. Ανεξάρτητες συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με το περιεγχειρητικό τραχηλικό αιμάτωμα μετά από χρήση μοντέλων πολυπαραγοντικής ανάλυσης

Μεταβλητή	Backward Wald procedure		Forward Wald procedure	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή	10.69 (1.74-65.72)	0.011	7.41 (1.35-40.63)	0.021
Κολπική Μαρμαρυγή	2.55 (0.33-19.77)	0.370	^α -	0.355

OR: odds ratio; CI: confidence intervals

^α Μη εφαρμόσιμο

5.4 Συζήτηση

Σύμφωνα με τα ευρήματα τη παρούσας διατριβής που αφορούν σε μία προοπτική, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη ο επιπολασμός του ΠΤΑ (3.6%; 95% CI: 1.4%-5.8%) είναι χαμηλός μεταξύ ασθενών με ΣΣΚ οι οποίοι υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 14 ημερών από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος. Η προηγηθείσα λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής αναδείχθηκε ως τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση ΠΤΑ.

Η συχνότητα ΠΤΑ ήταν συγκρίσιμη με προηγούμενες μελέτες οι οποίες ανέφεραν ποσοστά τα οποία διακυμαίνονταν από 2.4% έως 5.6% [148, 184, 188] σύμφωνα με μία ιαπωνική [184] και μία ισπανική μελέτη [148] αντιστοίχως. Τα ποσοστά αυτά ήταν συγκρίσιμα με τα δικά μας παρά το γεγονός ότι στις παλαιότερες μελέτες είχαν ενταχθεί τόσο ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο όσο και ασθενείς που χειρουργήθηκαν πολύ αργότερα από τη συμπλήρωση 14 ημερών από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος. Το γεγονός λοιπόν ότι συμπεριλήφθηκαν αποκλειστικά συμπτωματικοί ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν σε επείγουσα φάση σε αρκετές περιπτώσεις υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ή ακόμη μετά από διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης αποτελεί καινοτομία της παρούσας διατριβής στην αξιολόγηση της ασφάλειας της ΕΚ σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική ισχαιμία.

Η προ- και μετεγχειρητική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΕΚ και ο υποκείμενος κίνδυνος για ΠΤΑ παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Στις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 για την πρόληψη των ΠΠΕ και των ΙΑΕΕ συμπεριελήφθη επίσημη οδηγία για ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με ΠΠΕ είτε ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας

βαρύτητας για διάστημα 30 ημερών από την εγκατάσταση του επεισοδίου (Class Ib, Level of Evidence B) [96]. Στις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [188] για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ, προτείνεται επίσης η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ΙΑΕΕ χαμηλής βαρύτητας (NIHSS \leq 4) για 21 ημέρες στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης (Class IIa, Level of Evidence B). Στον αντίποδα όμως μια τελευταία μετα-ανάλυση [187] η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 36.881 ΕΚ ανέφερε υψηλότερο κίνδυνο ΠΤΑ (RD, 0,04; 95%CI, 0.01-0,06; p=0.001) σε ασθενείς οι οποίοι χειρουργούνται υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η δική μας μελέτη δεν επιβεβαίωσε το τελευταίο εύρημα.

Ένα άλλο σημείο το οποίο θα πρέπει να αναφερθεί αφορά στην ετερογένεια των κριτηρίων κάθε σχετικής μελέτης τα οποία διαμορφώνουν τον εκάστοτε ορισμό του ΠΤΑ. Ο ορισμός που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής είναι μάλλον αυστηρός στην ανάδειξη του ΠΤΑ καθώς συμπεριλαμβάνει μόνο περιπτώσεις που χρειάστηκαν περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση ή τουλάχιστον άμεση μετάγγιση αίματος. Αυτό δικαιολογεί το σχετικά χαμηλό ποσοστό (3.6%) αλλά παράλληλα διασφαλίζει έναν ακριβή και αμερόληπτο τρόπο καταγραφής του ΠΤΑ καθώς προϋποθέτει τη μεσολάβηση δύο αντικειμενικών πράξεων (χειρουργείο ή μετάγγιση).

Τα ποσοστά των ασθενών που υποβλήθηκαν προηγουμένως σε ενδοφλέβια θρομβόλυση ήταν 3.2% για το σύνολο των συμμετεχόντων και 5.3% για τους ασθενείς με ΙΑΕΕ. Τα σχετικά χαμηλά ποσοστά των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια θρομβόλυση αποδίδονται κατά κύριο λόγο στο υψηλό ποσοστό ένταξης στη διατριβή ασθενών με ΠΠΕ (38.9%) αλλά και στον αποκλεισμό αυτών με μείζονα αναπηρία λόγω ΙΑΕΕ. Όπως αναμενόταν δε προέκυψε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στη διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και τον κίνδυνο ΠΤΑ. Το εύρημα αυτό είναι απόλυτα συμβατό με τις αναφορές προηγούμενων ερευνητών [189, 190] οι

οποίοι επίσης δεν παρατηρούν αυξημένο κίνδυνο ΠΤΑ σε ασθενείς που έχει προηγηθεί ενδοφλέβια θρομβόλυση λόγω ΙΑΕΕ ακόμη και όταν αυτοί χειρουργούνται εντός των πρώτων ημερών από το αγγειακό σύμβαμα.

Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που σχετίζεται με την εκδήλωση ΠΤΑ, σύμφωνα με την παρούσα διατριβή, είναι η λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, ήτοι ηπαρίνης χαμηλού ΜΒ. Αυτό το συμπέρασμα συγκλίνει με τη διαπίστωση παλαιότερης μελέτης [148] η οποία διατυπώνει ότι η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής δύναται να επηρεάσει δυσμενώς την αιμόσταση στην τραχηλική χώρα κατά τη διάρκεια της ΕΚ αλλά και μετεγχειρητικά. Επιπροσθέτως πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη [191] και έτερη μελέτη παρατήρησης [192] έχουν υπογραμμίσει ότι η περιεγχειρητική λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με ή χωρίς ΙΑΕΕ δύναται να επιπλακεί με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών συμβαμάτων.

Σύμφωνα με τη δική μας εμπειρία το ΠΤΑ δε συσχετίζεται με τα άλλα καταληκτικά σημεία της μελέτης όπως είναι ο θάνατος, το ΟΕΜ και το υποτροπιάζον ΑΕΕ. Μόνο η διάρκεια νοσηλείας παρατάθηκε στους ασθενείς με ΠΤΑ (διάμεση παράταση 4 ημερών). Τα ανωτέρω ευρήματα δίνουν βάση στους αρχικούς ισχυρισμούς ότι ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η ΕΚ ασθενών με ΣΣΚ επιπλέκεται με την εκδήλωση ΠΤΑ δεν προκύπτει αρνητική επίδραση στη λειτουργική έκβαση και την κλινική πορεία των ασθενών. Επίσης ο κίνδυνος ΠΤΑ δε διέφερε στατιστικά μεταξύ των συμμετεχόντων κέντρων και αυτό κατ' επέκταση πιθανώς αντανακλά μη σημαντικές διαφορές των χειρουργικών επιπλοκών μεταξύ των χρησιμοποιούμενων τεχνικών (ανάστροφη ή με χρήση εμβολώματος ΕΚ) τις οποίες κατά προτίμηση εφάρμοξε ως επί το πλείστον κάθε κέντρο, όπως ήδη περιγράφηκε στη μεθοδολογία.

Κάποιοι περιορισμοί θα πρέπει και πάλι να αναγνωριστούν στην παρούσα διατριβή. Προφανώς η προεγχειρητική αξιολόγηση της αιμόστασης πριν την ΕΚ και η αναστροφή της ηπαρίνης μέσω της χρήση πρωταμίνης κατά την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας είναι καθοριστικής σημασίας προκειμένου να αποφευχθούν είτε να ελεγχθούν σοβαρές αιμορραγίες. Παρόλα αυτά δεν καταγράφηκε προοπτικά η συγκεκριμένη παράμετρος από την έναρξη της μελέτης και αυτό θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν ως μία μεθοδολογική έλλειψη της διατριβής. Επίσης δεν ελήφθησαν συγκεκριμένες μετρήσεις του όγκου παροχέυτευσης από την περιοχή του χειρουργικού τραύματος ώστε να μπορούν να αξιοποιηθούν περαιτέρω.

Άλλοι περιορισμοί περιλαμβάνουν τον μικρό αριθμό καταληκτικών συμβαμάτων (10 σε σύνολο 280 ασθενών) ο οποίος δε δύναται να αποκλείσει το ενδεχόμενο υποκείμενου στατιστικού σφάλματος τύπου I στις ανευρισκόμενες συσχετίσεις μεταξύ βασικών χαρακτηριστικών και ΠΤΑ. Επίσης ο σχεδιασμός της μελέτης (μελέτη παρατήρησης), η έλλειψη συγκεκριμένου διεγχειρητικού πρωτοκόλλου, η αδυναμία αξιολόγησης του ρόλου της αρτηριακής πίεσης μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής της καρωτίδας, η απουσία κεντρικής βάσης ελέγχου των δεδομένων και ο αποκλεισμός όσων ασθενών εμφάνιζαν μέτριου βαθμού στένωση καρωτίδας (50-69%) συγκαταλέγονται μεταξύ των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης οι οποίοι θα πρέπει να συνεκτιμηθούν κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6-Συμπεράσματα, αξιολόγηση και επίλογος

Συμπερασματικά τα ευρήματα της διατριβής έδειξαν ότι η υπερεπείγουσα ΕΚ εντός δύο ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΣΣΚ ($\geq 70\%$) συσχετίζεται με μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου περιεπεμβατικών ΑΕΕ ενώ δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφοροποίηση σχετικά με τον κίνδυνο ΟΕΜ ή θανάτου. Η πλειοψηφία μάλιστα αφορούσε σε ΑΕΕ ήπιας και μέτριας βαρύτητας ενώ το ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ μεγάλης βαρύτητας ($mRS \geq 3$) τα οποία επιφέρουν υπολειμματική αναπηρία (1.6%) ήταν πολύ μικρότερο από το ποσοστό των αποδεκτών διεθνώς περιεγχειρητικών επιπλοκών (6%). Μάλιστα βρέθηκε πανομοιότυπο με το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας των ασθενών που χειρουργήθηκαν μεταξύ 3^{ης}-14^{ης} ημέρας. Επίσης όπως προέκυψε η εν λόγω επέμβαση δύναται να είναι ασφαλής και για νευρολογικά ασταθείς ασθενείς και πιο συγκεκριμένα για ασθενείς με ΠΠΕ τύπου crescendo. Τέλος η υπερεπείγουσα ΕΚ συσχετίζεται με σημαντικά μικρότερο χρόνο νοσηλείας, δεδομένο το οποίο μπορεί να υπαινίσσεται τη μείωση του συνολικού κόστους νοσηλείας όταν ο πάσχων χειρουργείται πρώιμα. Ωστόσο το τελευταίο εύρημα θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί ειδικότερα μέσω οικονομοτεχνικών μελετών κόστους-οφέλους.

Σε ό,τι αφορά στις αμιγώς χειρουργικές επιπλοκές προκύπτει από τη διατριβή ότι η εκδήλωση ΠΤΑ μετά από ΕΚ είναι σπάνια (3.6%) και δε συνεπάγεται σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές ή πτωχή λειτουργική έκβαση. Επίσης ο κίνδυνος ΠΤΑ δε συσχετίζεται με το χρόνο διεξαγωγής της επέμβασης. Ωστόσο η προηγηθείσα λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤΑ, εύρημα που χρήζει περαιτέρω ελέγχου και συναξιολόγησης άλλων παραμέτρων (π.χ διεγχειρητική χρήση πρωταμίνης, τιμές αρτηριακής πίεσης μετά την αποκατάσταση της καρωτιδικής κυκλοφορίας στο τελικό στάδιο της επέμβασης κοκ).

Κατά συνέπεια το σύνολο των δεδομένων μας υποστηρίζει την ασφαλή διενέργεια υπερεπείγουσας ΕΚ σε ασθενείς με ΠΙΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας/μεσαίας βαρύτητας όταν αυτή πραγματοποιείται από έμπειρους ειδικούς αγγειοχειρουργούς. Όπως φαίνεται η συνύπαρξη ευρύτερης ιατρικής ομάδας υπεύθυνης για τα ΑΕΕ η οποία στελεχώνεται από αγγειακούς νευρολόγους, αγγειοχειρουργούς και ακτινολόγους με εμπειρία σε νευρολογικά περιστατικά συμβάλλει ουσιαστικά στην ενθάρρυνση της πρώιμης διεξαγωγής του χειρουργείου αλλά και στη διατήρηση χαμηλών ποσοστών περιεγχειρητικών επιπλοκών.

Σχετικά με την επιστημονική συνεισφορά της παρούσας διατριβής θα πρέπει να επισημανθεί ότι η μελέτη μας προστίθεται σε ένα σχετικά περιορισμένο αριθμό μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες διερευνούν την ασφάλεια της ΕΚ εντός των πρώτων 48 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η μελέτη αυτή ειδικότερα συγκλίνει με την ευρύτερη ομάδα μελετών που υποστηρίζει την ασφαλή διενέργεια της εντός δύο ημερών διενέργειας ΕΚ ωστόσο υπάρχουν άλλες μελέτες καθώς και μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση οι οποίες πρεσβεύουν το αντίθετο και ειδικότερα τον σημαντικά αυξημένο κίνδυνο περιεπεμβατικών ΑΕΕ όταν το χειρουργείο πραγματοποιείται πρώιμα.

Στο σημείο αυτό χρειάζεται να υπογραμμιστεί ένα βασικό πλεονέκτημα της παρούσας διατριβής που αφορά στη μεθοδολογία και το συνολικότερο σχεδιασμό της καθώς αφορά σε μία διεθνή, πολυκεντρική προοπτικού τύπου μελέτη η οποία διεξήχθη σε Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία που αποτελούν τεταρτοβάθμια κέντρα για ΑΕΕ και οι συμμετέχοντες αγγειοχειρουργοί, όλοι ακαδημαϊκού προφίλ, είχαν προκαθοριστεί κατά την έναρξη της. Επίσης η εξακρίβωση όλων των καταληκτικών σημείων γινόταν από ανεξάρτητους προς τους αγγειοχειρουργούς αγγειακούς νευρολόγους. Από την άλλη η πλειονότητα των λοιπών μελετών αφορούν σε αναδρομικού τύπου μελέτες

ενώ καταγράφεται μόλις μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη. Παράλληλα έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην προσεκτική επιλογή των κριτηρίων εισαγωγής καθώς μελετήθηκαν αυστηρά ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς αναπηρία αλλά με σοβαρή στένωση καρωτίδας.

Τα ανωτέρω στοιχεία ως εκ τούτου προσδίδουν ένα μεθοδολογικό συγκριτικό πλεονέκτημα στην παρούσα μελέτη έναντι άλλων παλαιότερων ή σύγχρονων και σε ικανό βαθμό ευθύνονται για τα θετικά αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια της υπερεπείγουσας ΕΚ. Παράλληλα με τον άρτιο και προσεγμένο μεθοδολογικό σχεδιασμό τα συμπεράσματα της παρούσας διατριβής απηχούν ρεαλιστικά κλινικά δεδομένα τα οποία προέρχονται από την καθημερινή, ιατρική πράξη και αφορούν σε έναν σεβαστό αριθμό ασθενών που προσέρχεται συστηματικά στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή διακομίζεται από άλλα μικρότερα νοσοκομεία ή μονάδες υγείας.

Σε κάθε περίπτωση η περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας της υπερεπείγουσας ΕΚ συνεπάγεται ακόμη μεγαλύτερες σειρές καταγραφής ασθενών, ιδανικά σε πλαίσιο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Αυτό θα επιτρέψει τον γόνιμο συγκερασμό των επιμέρους αντικρουόμενων συμπερασμάτων ώστε να εμπλουτιστούν τα ισχύοντα πρωτόκολλα και κατ' επέκταση οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το βέλτιστο χρόνο διεξαγωγής ΕΚ, ιδανικά όπως αυτός διαμορφώνεται ανά υποομάδα ασθενών για άτομα με ανευρεθείσα ΣΣΚ. Βασικός πυλώνας για το εν λόγω εγχείρημα αποτελεί η στενή συνεργασία αγγειοχειρουργών και αγγειακών νευρολόγων στελεχώνοντας έτσι μια ευρύτερη διεπιστημονική ομάδα με απώτερο στόχο την έγκαιρη και αποτελεσματική οξεία αντιμετώπιση των ΙΑΕΕ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή και σκοπός: Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη διενέργεια ενδαρτηρεκτομής καρωτίδας (ΕΚ) εντός 2 εβδομάδων από το αγγειακό σύμβαμα σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδας (ΣΣΚ). Ωστόσο στη βιβλιογραφία επικρατούν αντικρουόμενες μελέτες σχετικά με την ασφάλεια της ΕΚ όταν αυτή πραγματοποιείται εντός των πρώτων δύο ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Το περιεγχειρητικό τραχηλικό αιμάτωμα (ΠΤΑ) το οποίο απαιτεί περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση αποτελεί σοβαρή επιπλοκή μετά την ΕΚ υπάρχουν όμως επίσης περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του. Ο στόχος της παρούσας πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας της υπερεπείγουσας (0-2 ημέρες) ΕΚ σε σύγκριση με την επείγουσα ΕΚ (3-14 ημέρες) μεταξύ ασθενών με ΣΣΚ και επίσης η αναγνώριση πιθανών παραμέτρων σχετιζόμενων με την εμφάνιση ΠΤΑ.

Μεθοδολογία:

1) Διαδοχικοί ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ) ήπιας/μέτριας βαρύτητας, χωρίς αναπηρία (mRS scores ≤ 2) είτε ΠΠΕ (Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο) στα πλαίσια ΣΣΚ ($\geq 70\%$) υποβλήθηκαν σε υπερεπείγουσα ή επείγουσα ΕΚ σε πέντε τεταρτοβάθμια κέντρα για ΑΕΕ στη διάρκεια μιας εξαετούς περιόδου. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν το ΑΕΕ, το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και το θάνατο κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης των 30 ημερών.

2) Ασθενείς με ΠΠΕ ή ΙΑΕΕ ήπιας/μέτριας βαρύτητας, χωρίς αναπηρία (mRS-scores ≤ 2) στα πλαίσια ΣΣΚ ($\geq 70\%$) υποβλήθηκαν σε ΕΚ σε τρία κέντρα ΑΕΕ κατά τη

διάρκεια μιας επταετούς περιόδου. Κάθε ΠΤΑ το οποίο απαιτούσε περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση ή μετάγγιση αίματος εντός του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης των 30 ημερών διαπιστωνόταν αρχικά από τον θεράποντα αγγειοχειρουργό και στη συνέχεια επιβεβαιωνόταν ανεξαρτήτως από αγγειακό νευρολόγο.

Αποτελέσματα:

1) Ένα σύνολο 311 ασθενών με ΣΣΚ υποβλήθηκε σε υπερεπείγουσα (n=63) ή επείγουσα (n=248) ΕΚ. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους στα βασικά χαρακτηριστικά με εξαίρεση τη συχνότητα των ΠΠΕ τύπου crescendo (21% στην ομάδα υπερεπείγουσας ΕΚ έναντι 7% στην ομάδα επείγουσας ΕΚ; p=0.001). Η συχνότητα ΑΕΕ εντός των 30 ημερών παρακολούθησης δε διέφερε (p=0.333) μεταξύ ασθενών που χειρουργήθηκαν σε υπερεπείγουσα (7.9%; 95%CI: 3.1%-17.7%) και σε επείγουσα φάση (4.4%; 95%CI: 2.4%-7.9%). Η θνησιμότητα και η συχνότητα OEM ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν στην υπερεπείγουσα ομάδα [6 ημέρες (ETE 4-10) έναντι 10 ημερών (ETE 7-14); p<0.001].

2) Ένα σύνολο 280 ασθενών με ΣΣΚ υποβλήθηκαν σε ΕΚ εντός 14 ημερών από το αγγειακό σύμβαμα. ΠΤΑ διαπιστώθηκε σε 10 περιπτώσεις (3.6%; 95%CI: 1.4%-5.8%). Η προηγηθείσα λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής και το ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με ΠΤΑ (20% έναντι 3.1%, p=0.047 και 30% έναντι 8.2%, p=0.05 αντιστοίχως). Το ενδιάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και ΕΚ, η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η ενδοφλέβια θρομβόλυση και η λήψη αντιπηκτικής αγωγής για φλεβοπροφύλαξη δεν συσχετίστηκαν με το ΠΤΑ στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Η προηγηθείσα λήψη

θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο ΠΤΑ [OR: 10.69, 95%CI (1.74-65.72), p= 0.011] μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση και προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συμπεράσματα:

1) Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η υπερεπείγουσα ΕΚ εντός 2 ημερών από το αγγειακό σύμβαμα σχετίζεται με μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου περιεπεμβατικού ΑΕΕ. Η περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας της υπερεπείγουσας ΕΚ συνεπάγεται μεγαλύτερες σειρές καταγραφής ασθενών στις οποίες θα μπορούσε να αξιολογηθεί εκτενέστερα και το ενδεχόμενο η υπερεπείγουσα επέμβαση να συνεπάγεται βραχύτερη διάρκεια και μειωμένο κόστος νοσηλείας .

2) Το ΠΤΑ δεν είναι συχνό μεταξύ ασθενών με ΣΣΚ που υποβάλλονται σε ΕΚ εντός 14 ημερών από το αγγειακό σύμβαμα και δεν προκύπτει να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών ή πτωχή λειτουργική έκβαση. Προηγηθείσα λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής και πιο συγκεκριμένα ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, φαίνεται ότι συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ΠΤΑ ωστόσο αυτό το εύρημα θα πρέπει να ελεγχθεί περαιτέρω μέσα και από άλλες μεγάλες, διεθνείς καταγραφές ασθενών .

Λέξεις-κλειδιά: ενδαρτηρεκτομή, καρωτίδα, χειρουργείο, εγκεφαλικό, τραχηλικό, συμπτωματικός, αιμάτωμα, επείγουσα, στένωση

ABSTRACT

Background and Purpose: International recommendations advocate that carotid endarterectomy (CEA) should be performed within two weeks from the index event in symptomatic carotid artery stenosis (sCAS) patients. However, there are controversial data regarding the safety of CEA performed during the first two days of ictus. Perioperative neck hematoma (PNH) requiring re-intervention is an important complication after CEA. There are limited data regarding the potential risk factors associated with PNH. The aim of this international, multicenter study was to prospectively evaluate the safety of urgent (0-2 days) in comparison to early (3-14 days) CEA in patients with sCAS and to identify possible predictors related to PNH.

Methods: 1) Consecutive patients with non-disabling (mRS scores ≤ 2) acute ischemic strokes (AIS) or Transient Ischemic Attacks (TIA) due to sCAS ($\geq 70\%$) underwent urgent or early CEA at five tertiary-care stroke centers during a six-year period. The primary outcome events included stroke, myocardial infarction (MI) or death during the 30-day follow-up period.

2) Patients with non-disabling (mRS ≤ 2) acute ischemic stroke or transient ischemic attack due to sCAS ($\geq 70\%$) underwent CEA at three stroke-centers during a seven-year period. PNH requiring surgical re-intervention or transfusion during a 30-day follow-up period was determined by the attending surgeon but was also confirmed by an independent neurologist.

Results:

1) A total of 311 patients with sCAS underwent urgent (n=63) or early (n=248) CEA. The two groups did not differ in baseline characteristics with the exception of

crescendo TIAs (21% in urgent vs. 7% in early CEA; $p=0.001$). The 30-day rates of stroke did not differ ($p=0.333$) between patients with urgent (7.9%; 95%CI: 3.1%-17.7%) and early (4.4%; 95%CI: 2.4%-7.9%) CEA. The mortality and MI rates were similar between the two groups. The median length of hospitalization was shorter in urgent CEA [6 days (IQR 4-10) vs. 10 days (IQR 7-14); $p < 0.001$].

2) A total of 280 patients with sCAS underwent CEA within 14 days of ictus. PNH occurred in 10 cases (3.6%; 95% CI: 1.4%-5.8%). Pretreatment with therapeutic anticoagulation (TA) and history of atrial fibrillation were more prevalent in patients with PNH (20% vs. 3.1%, $p=0.047$ and 30% vs. 8.2%, $p=0.05$ respectively). Elapsed time between symptom onset and carotid surgery, pretreatment with dual antiplatelets, intravenous thrombolysis or prophylactic anticoagulation were not related to PNH in univariable analyses. Pretreatment with TA was independently associated with higher likelihood of PNH [OR: 10.69, 95% CI (1.74-65.72), $p= 0.011$] in multivariate logistic regression models adjusting for potential confounders.

Conclusions:

1) Our findings highlight that urgent CEA performed within two days from the index event is related to a non-significant increase in the risk of peri-procedural stroke. The safety of urgent CEA requires further evaluation in larger datasets that can additionally evaluate in detail if urgent procedure might also be related to reduced length of hospitalization and diminished hospital costs.

2) PNH is uncommon in patients with sCAS that are operated during the first 14 days of ictus and is not related to increased risk of cardiovascular or poor functional outcomes. Pretreatment with therapeutic anticoagulation and low-molecular weight

heparin in particular appears to be associated with a higher risk of PNH, however this finding needs to be further evaluated in larger, international registries.

Key words: endarterectomy, carotid, surgery, stroke, neck, symptomatic, hematoma, urgent, stenosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20(10): 1407-1431.
2. Mecerz R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D, Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011; 10(5):471-80.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1):35- 41.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4):e29-322.
5. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, Norrving B, Donnan GA, Cadilhac DA. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2017; 12(1):13-32.

6. National Center for Health Statistics. Mortality multiplecause micro-data files 2011: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations.
7. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016; 29(5):281-301.
8. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(8):2361–2375.
9. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(1):315–353.
10. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study. 2010. *Lancet Glob Health.* 2013; 1(5):e259-81.

11. Godwin KM, Wasserman J, Ostwald SK. Cost associated with stroke: outpatient rehabilitative services and medication. *Top Stroke Rehabil.* 2011; 18(suppl 1):676–684.
12. Medical Expenditure Panel Survey: household component summary data table: table 4: total expenses and percent distribution for selected conditions by source of payment: United States, 2008. Agency for Healthcare Research and Quality Web site. Accessed September 9, 2013.
13. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzler M, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis in general population: an individual participant meta-analysis. *Stroke* 2010; 41(6):1294-1297.
14. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Doré CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg.* 2010; 52(6):1486-1496.e1-5.
15. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Khatri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013; 40(1):36-41.
16. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62(4):569-73.
17. Johansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study. *Int J Stroke* 2013; 8(4):220-7.

18. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65(3):371-5.
19. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2009; 40(8):2727-31.
20. Tanimoto S, Ikari Y, Tanabe K, Yachi S, Nakajima H, Nakayama T, Hatori M, Nakazawa G, Onuma Y, Higashikuni Y, Yamamoto H, Tooda E, Hara K. Prevalence of carotid artery stenosis in patients with coronary artery disease in Japanese population. *Stroke* 2005; 36(10):2094-8.
21. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(7):779-83.
22. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol.* 1991; 14(2 Suppl 1):11-16.
23. Li ZY, Howarth SP, Tang T, Gillard JH. How Critical Is Fibrous Cap Thickness to Carotid Plaque Stability? A Flow-Plaque Interaction Model. *Stroke* 2006; 37(5):1195-9.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *The New England journal of medicine N Engl J Med.* 1986; 314(8):488-500.

25. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9(10):1315-30.
26. Usman A, Ribatti D, Sadat U, Gillard JH. From Lipid Retention to Immune-Mediate Inflammation and Associated Angiogenesis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(8):739-49.
27. Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, Breek JC, Zeebregts CJ. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis* 2010; 213(1):21-9.
28. Ding S, Zhang M, Zhao Y, Chen W, Yao G, Zhang C, Zhang P, Zhang Y. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Am J Med Sci.* 2008; 336(1):27-31.
29. Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA* 2015; 72(4):383-4.
30. Michel JB, Martin-Ventura JL, Nicoletti A, Ho-Tin-Noé B. Pathology of human plaque vulnerability: mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages. *Atherosclerosis* 2014; 234(2):311-9.
31. Lastas A, Graziene V, Barkauskas E, Salkus G, Rimkevicius A.. Carotid artery atherosclerotic plaque: clinical and morphological-immunohistochemical correlation. *Med Sci Monit.* 2004; 10(11):CR606-14.
32. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* 2015; 3(5): 418-429.
33. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraha TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-

Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.

34. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief*. 2013; 133:1–8
35. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49(6): 1265-1270.
36. Mancia G. Prognostic value of long-term blood pressure variability: the evidence is growing. *Hypertension* 2011; 57(2): 141-143.
37. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993; 24(3):355-61.
38. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients with Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke* 2003; 34(11):2583-90.
39. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS,

- Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 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: executive summary. *Stroke* 2011; 42(8):e420-63.
40. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46(1):11-29.
41. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8(7):917–932
42. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 2013. Public-use data file and documentation.
43. Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, Mohr JP, Sacco RL. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998; 29(5):908-12.
44. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, Kissela BM. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013; 44(6):1500-4.
45. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003; 34(3): 688-694.

46. Kaarisalo MM, Riih  I, Sivenius J, Immonen-Riih  P, Lehtonen A, Sarti C, M h nen M, Torppa J, Tuomilehto J, Salomaa V. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(3):293-8
47. Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, Selby J, Bergman RN, Mykk nen L. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol.* 2000; 85(12):1395-400.
48. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; 68(8):556–562.
49. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63(10):1868–1875.
50. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet.* 1998; 352(9143):1801–180
51. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290:140-205.
52. Artom N, Montecucco F, Dallegri F, Pende A. Carotid atherosclerotic plaque stenosis: the stabilizing role of statins. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44(11):1122-34.

53. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983–988.
54. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg.* 2015; 61(4):927-32.
55. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J. Carotid endarterectomy—*an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology* 2005; 65(6):794801.
56. Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M. Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease: a diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2001; 32(6):1323-9.
57. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325(7):445-53
58. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JF, Barnett HJ, Norris J. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005; 36(2):253–257.

59. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006; 37(11):2696-701.
60. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The Relationship between Carotid Plaque Composition, Plaque Morphology, and Neurologic Symptoms. *J Surg Res.* 1995; 58(3):330-6.
61. Momjian-Mayor I, Baron JC. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease Review of Cerebral Perfusion Studies. *Stroke* 2005; 36(3):567-77.
62. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2009; 40(6):2276.
63. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2013; 44(7):2064-89.
64. Braat A, Hoogland PH, DeVries AC, de Mol VanOtterloo JCA. Amaurosis Fugax and Stenosis of the Ophthalmic Artery. *Vasc Endovascular Surg.* 2001; 35 (2): 1412.

65. Josephson SA, Sidney S, Pham TN, Bernstein AL, Johnston SC. Higher ABCD2 score predicts patients most likely to have true transient ischemic attack. *Stroke*. 2008; 39(11):3096-8
66. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Sidney S, Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 2007; 369(9558):283-292.
67. Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR. Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: Results of the new york carotid artery surgery study. *Stroke* 2009; 40(1):221-229.
68. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg Vet al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7):864-70.
69. Nakajima M, Kimura K, Ogata T, Takada T, Uchino M, Minematsu K. Relationships between Angiographic Findings and National Institutes of Health Stroke Scale Score in Cases of Hyperacute Carotid Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25(2):238-41.
70. Bruno A, Close B, Switzer JA, Hess DC, Gross H, Nichols FT 3rd, Akinwuntan AE. Simplified modified Rankin Scale questionnaire correlates with stroke severity. *Clin Rehabil*. 2013; 27(8):724-7.
71. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke* 2000; 31(5):1062-8
72. Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, Kappelle LJ, Buijs PC, Wüst AF, van der Lugt A, van der Graaf Y.

- Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002; 33(8):2003-8.
73. Byrnes KR, Ross CB. The current role of carotid duplex ultrasonography in the management of carotid atherosclerosis: foundations and advances. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012:187872
74. Thapar A, Jenkins IH, Mehta A, Davies AH. Diagnosis and management of carotid atherosclerosis. *BMJ* 2013; 346:f1485.
75. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-467.
76. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid Artery Stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229(2):340– 346.
77. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Mousa AY, Jain A, Dean LS, Keiffer T, Emmett M. Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2011; 53(1):53-9; discussion 59-60.
78. Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, Jamil Z, Padberg FT Jr, Haser PB, Durán WN. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg.* 2002; 35(6): 1210–1217.

79. Lovett JK, Gallagher PJ, Hands LJ, Walton J, Rothwell PM. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging. *Circulation* 2004; 110(15):2190-7.
80. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation*.1992; 86(6 Suppl):III30-42.
81. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J*. 2007; 83(985):683-9.
82. Tsivgoulis G, Kerasnoudis A, Krogias C, Vadikolias K, Meves SH, Heliopoulos I, Georgakarakos E, Piperidou C, Alexandrov AV. Clopidogrel load for emboli reduction in patients with symptomatic carotid stenosis undergoing urgent carotid endarterectomy. *Stroke* 2012; 43(7):1957-60.
83. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000; 31(9):2168-74.
84. Chow LC, Rubin GD. CT angiography of the arterial system. *Radiol Clin N Am*. 2002; 40:729-749.
85. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic Review of Computed Tomographic Angiography for Assessment of Carotid Artery Disease. *Stroke* 2004; 35(10):2306-12.
86. Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*. 2016; 124(1):27-42.
87. Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, Ruckley CV, Collie DA. Atherosclerotic Plaque at the Carotid Bifurcation: CT

- Angiographic Appearance with Histopathologic Correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20(5):897-901.
88. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lövblad KO, Wright VL, Janket SJ, Baird AE. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Angiography for Internal Carotid Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2008; 39(8):2237-48.
89. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E; NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9521):1503-12.
90. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001; 220(1):179-85.
91. Myerowitz PD, Swanson DK, Turnipseed WD. Applications of digital subtraction angiography in cardiovascular diagnosis. *Surg Clin North Am.* 1985; 65(3):423-37.
92. Ooi YC, Gonzalez NR. Management of extracranial carotid artery disease. *Cardiol Clin.* 2015; 33(1):1-35.
93. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J,

- Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354(16):1706-17.
94. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431):331-7.
95. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation* 2015; 132(1):40-6.
96. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(7):2160-236.
97. Al-Mubarak N, Roubin GS, Iyer SS, Vitek JJ, New G. Techniques of carotid artery stenting: the state of the art. *Semin Vasc Surg.* 2000; 13(2):117-29.
98. Gomez CR. Carotid angioplasty and stenting: new horizons. *Curr Atheroscler Rep.* 2000; 2(2):151-9.

99. Tan WA, Jarmolowski CR, Wechsler LR, Wholey MH. New Developments in endovascular interventions for extracranial carotid stenosis. *Tex Heart Inst J*. 2000; 27(3):273-80.
100. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguiier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):885-92.
101. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9719):985-97.
102. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(1):11-23.

103. Zhang L, Zhao Z, Ouyang Y, Bao J, Lu Q, Feng R, Zhou J, Jing Z. Systematic review and meta-analysis of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: A Chronological and Worldwide Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(26):e1060.
104. Sternbergh WC 3rd, Crenshaw GD, Bazan HA, Smith TA. Carotid endarterectomy is more cost effective than carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2012; 55(6):1623-8.
105. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 267(6846):994-6.
106. Fisher M. Occlusion of the carotid arteries: further experience. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1954; 72(2):187-204.
107. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65(3):346-77.
108. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998; 339(20):1415-25.
109. Warlow C. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *The Lancet* 1991; 337(8752):1235-43.

110. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273(18):1421-8.
111. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5):457-507.
112. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Esvs Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, 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) *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(1):3-81.
113. Minami K, Fukahara K, Boethig D, Bairaktaris A, Fritzsche D, Koerfer R. Long-term results of simultaneous carotid endarterectomy and myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass used for both procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 764-73.
114. Ricotta JJ, Faggioli GL, Castilone A, Hassett JM. Risk factors of stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group. *J Vasc Surg.* 1995; 21(2): 359-63.
115. Dzierwa K, Pieniazek P, Musialek P, Piatek J, Tekieli L, Podolec P, Drwiła R, Hlawaty M, Trystuła M, Motyl R, Sadowski J. Treatment strategies

- in severe symptomatic carotid and coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2011; 17(8):RA191-197.
116. Snider F, Rossi M, Manni R, Modugno P, Glieca F, Scapigliati A, Luciani N, Vincenzoni C, Schiavello R Combined Surgery for Cardiac and Carotid Disease: Management and Results of a Rational Approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 20(6):523-7.
117. Aydin E, Ozen Y, Sarikaya S, Yukseltan I. Simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy can be performed with low mortality rates. *Cardiovasc J Afr.* 2014; 25(3):130-3.
118. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic Review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26(3):230-41.
119. Sabinston, Χειρουργική Τόμος IV. 2003 Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης σελ. 2230-2252.
120. Cronenwett J. Wayne Johnston K. Rutherford's Vascular Surgery. Chapter 99&100, 7th edition. 2010. PA: Saunders Elsevier.
121. Σέχας Μ. Χειρουργική Τόμος II Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης σελ 650-685.
122. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD000160.
123. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty

versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004; 40(6):1126-35.

124. Schneider JR, Helenowski IB, Jackson CR, Verta MJ, Zamor KC, Patel NH, Kim S, Hoel AW; Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative and the Mid-America Vascular Study Group. A comparison of results with eversion versus conventional carotid endarterectomy from the Vascular Quality Initiative and the Mid-America Vascular Study Group. *J Vasc Surg.* 2015; 61(5):1216-22.
125. Cho JW, Jeon YH, Bae CH. Selective Carotid Shunting Based on Intraoperative Transcranial Doppler Imaging during Carotid Endarterectomy: A Retrospective Single-Center Review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 49(1):22-8.
126. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52(5):565-580.
127. Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2011; 54(5):1502-10.
128. Halsey JH Jr. Risks and Benefits of Shunting in Carotid Endarterectomy *Stroke* 1992; 23(11):1583-7.

129. Kantonen I, Lepäntalo M, Salenius JP, Mätzke S, Luther M, Ylönen K. Influence of surgical experience on the results carotid surgery. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 15(2):155-60.
130. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES. Variation in Carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998; 279(16):1278-81.
131. Duschek N, Assadian A, Lamont PM, Klemm K, Schmidli J, Mendel H, Eckstein HH. Simulator training on pulsative vascular models significantly improves surgical skills and the quality of carotid patch plasty. *J Vasc Surg.* 2013; 57(4):1148-54.
132. Ho KJ, Madenci AL, McPhee JT, Semel ME, Bafford RA, Nguyen LL, Ozaki CK, Belkin M. Contemporary predictors of extended postoperative hospital length of stay after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2014; 59(5):1282-90.
133. Cikrit DF, Larson DM, Sawchuk AP, Lalka SG, Shafique S, Dalsing MC. Short-stay carotid endarterectomy in a tertiary-care Veterans Administration hospital. *Am J Surg.* 2004; 188(5):544-8.
134. Ho KJ, Madenci AL, Semel ME, McPhee JT, Nguyen LL, Ozaki CK, Belkin M. Predictors and consequences of unplanned hospital readmission within 30 days of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2014; 60(1):77-84
135. O'Brien MS, Ricotta JJ. Conserving resources after carotid endarterectomy: selective use of the intensive care unit. *J Vasc Surg* 1991; 14(6):796-800.

136. AbuRhama AF. Processes of care for carotid endarterectomy: Surgical and anesthesia considerations. *J Vasc Surg* 2009; 50(4):921-33.
137. McCarthy RJ, Nasr MK, McAteer P, Horrocks M. Physiological advantages of cerebral blood flow during carotid endarterectomy under local anaesthesia. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 24(3):215-21.
138. Wells BA, Keats AS, Cooley DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery*.1963; 54:216-23.
139. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12):CD000126.
140. Kresowik TF, Bratzler D, Karp HR, Hemann RA, Hendel ME, Grund SL, Brenton M, Ellerbeck EF, Nilasena DS. Multistate utilization, processes and outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2001; 33(2):227-34.
141. Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, Broderick JP, Dempsey RJ, Hosking JD. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study. *Stroke* 1996; 27(12):2216-24.
142. Riles TS, Imperato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Landis R. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1994; 19(2):206-14.

143. Brothers TE, Ricotta JJ 2nd, Gillespie DL, Geraghty PJ, Kenwood CT, Siami FS, Ricotta JJ, White RA. Contemporary results of carotid endarterectomy in "normal-risk" patients from the Society for Vascular Surgery Vascular Registry. *J Vasc Surg.* 2015; 62(4):923-8.
144. Boulanger M, Camelière L, Felgueiras R, Berger L, Rerkasem K, Rothwell PM, Touzé E. Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46(10):2843-8.
145. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, Drenger B, Hasin Y, Berlatzky Y, Weissman C. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(7):1839-45.
146. Farooq MU, Goshgarian C, Min J, Gorelick PB. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp Transl Stroke Med.* 2016; 8(1):7.
147. Lieb M, Shah U, Hines GL. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid intervention: a review. *Cardiol Rev.* 2012; 20(2):84-9.
148. Morales Gisbert SM, Sala Almonacil VA, Zaragoza García JM, Genovés Gascó B, Gómez Palonés FJ, Ortiz Monzón E. Predictors of cervical bleeding after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28(2):366-74.
149. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, Sandford R, Munshi A, Naylor AR. Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces

- Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(4):412-9.
150. Cunningham EJ, Bond R, Mayberg MR, Warlow CP, Rothwell PM. Risk of persistent cranial nerve injury after carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2004; 101(3):445-8.
151. Sajid MS, Vijaynagar B, Singh P, Hamilton G. Literature review of cranial nerve injuries during carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg.* 2007; 107(1):25-8
152. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid Recurrent Stenosis and Risk of Ipsilateral Stroke A Systematic Review of the Literature. *Stroke* 1998; 29(1):244-50.
153. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK; Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg.* 2011; 54(3):e1-31.
154. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12(6):723-5.
155. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann. Neurol.* 1994; 36(4):557-65.
156. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology* 2016; 86(6):498-504.

157. Welsh S, Mead G, Chant H, Picton a, O'Neill P a, McCollum CN. Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomised pilot study. *Cerebrovasc. Dis.* 2004;18(3):200-5.
158. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk but at what price to the patient? 2008; 35(4):383-91.
159. Naylor AR. Time is brain! *Surgeon* 2007;5:23-30.
160. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke.* 2015; 46(12):3423-36.
161. Bazan HA, Caton G, Talebinejad S, Hoffman R, Smith TA, Vidal G, Gaines K, Sternbergh WC 3rd. A Stroke/Vascular Neurology Service Increases the Volume of Urgent Carotid Endarterectomies Performed in a Tertiary Referral Center. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28(5):1172-7.
162. Shahidi S, Owen-Falkenberg A, Gottschalksen B, Ellemann K. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis after best medical therapy and before endarterectomy. *Int J Stroke.* 2016; 11(1):41-51.
163. Rantner B, Schmidauer C, Knoflach M, Fraedrich G. Very urgent carotid endarterectomy does not increase procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49(2):129-36.
164. Sharpe R, Sayers RD, London NJ, Bown MJ, McCarthy MJ, Nasim A, Davies RS, Naylor AR. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46(5):519-24.

165. Tsantilas P, Kuehnl A, König T, Breitzkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Storck M, Zimmermann A, Eckstein HH. Short Time Interval Between Neurologic Event and Carotid Surgery Is Not Associated With an Increased Procedural Risk. *Stroke* 2016; 47(11):2783-2790.
166. Strömberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergström GM, Karlström L, Osterberg K; Swedish Vascular Registry (Swedvasc) Steering Committee. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012; 43(5):1331-5.
167. Nordanstig A, Rosengren L, Strömberg S, Österberg K, Karlsson L, Bergström G, Fekete Z, Jood K. Editor's Choice – Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017; 54(3):278–286.
168. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Biello A, Montelione N, Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(6):1611-7.
169. Dorigo W, Pulli R, Nesi M, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Inzitari D, Pratesi C. Urgent carotid endarterectomy in patients with recent/crescendo transient ischaemic attacks or acute stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41(3):351-7.
170. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischemic attack and stroke-in-evolution. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37(3):279-88.

171. Barbetta I, Carmo M, Mercandalli G, Lattuada P, Mazzaccaro D, Settembrini AM, Dallatana R, Settembrini PG. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg.* 2014; 59(2):440-6.
172. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009; 40(10):e564-72.
173. Savardekar AR, Narayan V, Patra DP, Spetzler RF, Sun H. A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Neurosurgery* 2019; 85(2):E214-E225.
174. Azzini C, Gentile M, De Vito A, Traina L, Sette E, Fainardi E, Mascoli F, Casetta I. Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51(4):482-6.
175. Tsivgoulis G, Krogias C, Georgiadis GS, Mikulik R, Safouris A, Meves SH, Voumvourakis K, Haršány M, Staffa R, Papageorgiou SG, Katsanos AH, Lazaris A, Mumme A, Lazarides M, Vasdekis SN. Safety of early endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis: an international multicenter study. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(10):1251-7.
176. Roussopoulou A, Tsivgoulis G, Krogias C, Lazaris A, Moulakakis K, Georgiadis GS, Mikulik R, Kakisis JD, Zompola C, Faissner S, Chondrogianni M, Liantinioti C, Hummel T, Safouris A, Matsota P, Voumvourakis K, Lazarides M, Geroulakos G, Vasdekis SN. Safety of urgent endarterectomy in acute non-disabling stroke patients with symptomatic carotid artery stenosis: an international multi-center study. *Eur J Neurol* 2019; 26(4): 673-679.

177. Lewis JR, Sauro J. When 100% Really Isn't 100%: Improving the Accuracy of Small-Sample Estimates of Completion Rates. Issue 3. 2006; 1:136–150.
178. Tsivgoulis G, Safouris A, Kim DE, Alexandrov AV. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J Stroke* 2018; 20(2):145-166.
179. Giannopoulos S, Katsanos AH, Vasdekis SN, Boviatsis E, Voumvourakis KI, Tsivgoulis G. Age and gender disparities in the risk of carotid revascularization procedures. *Neurol Sci.* 2013; 34(10):1711-7.
180. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, Cromwell DA. Editor's-Choice Delays to Surgery and Procedural Risks Following Carotid Endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52(4):438-443.
181. Avgerinos ED, Farber A, Abou Ali AN, Rybin D, Doros G, Eslami MH; Vascular Study Group of New England. Early carotid endarterectomy performed 2 to 5 days after the onset of neurologic symptoms leads to comparable results to carotid endarterectomy performed at later time points. *J Vasc Surg.* 2017; 66(6):1719-1726.
182. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 56(5):622-631.
183. Lazaris A, Moulakakis K, Sfyroeras G, Alexiou V, Tsivgoulis G, Geroulakos G. In the era of large randomized control trials for carotid artery

- disease, do real-world data offer additional information? *Hellenic Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2019; 1(3):99-100
184. Tamaki T, Morita A. Neck hematoma after carotid endarterectomy: risks, rescue, and prevention. *Br J Neurosurg* 2019; 33(2):156-160.
185. Shakespeare W, Lanier W, Perkins W, Pasternak J. Airway Management in patients who develop neck hematomas after carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2010; 110(2):588-593.
186. Paraskevas K, Robertson V, Saratzis A, Naylor R. Editor's Choice- An updated systematic review and meta-analysis of outcomes following eversion vs. conventional carotid endarterectomy in randomized controlled trials and observational studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55(4): 465-473.
187. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou G.A. Systematic review and meta-analysis of dual versus single antiplatelet therapy in carotid interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53(1): 53-67.
188. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46-e110.
189. Ijas P, Aro E, Eriksson H, Vikatmaa P, Soinne L, Venermo M. Prior intravenous stroke thrombolysis does not increase complications of carotid endarterectomy. *Stroke* 2018; 49(8):1843-1849.

190. Bazan H, Zea N, Jennings B, Smith T, Vidal G, Sternbergh C. Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke. *J Vasc Surg* 2015; 62(6): 1529-38.
191. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 823-33.
192. Altavilla R, Caso V, Bandini F, Agnelli G, Tsivgoulis G, Yaghi S, Furie KL, Tadi P, Becattini C, Zedde M, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Mosconi MG, Anna Cimini L, Fusaro J, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Cappellari M, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Marcheselli S, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Masotti L, Vannucchi V, Sohn SI, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Ntaios G, Athanasakis G, Makaritsis K, Karagkiozi E, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Mumoli N, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Silvestrelli G, Ciccone A, Lanari A, Scoditti U, Denti L, Mancuso M, Maccarrone M, Ulivi L, Orlandi G, Giannini N, Gialdini G, Tassinari T, De Lodovici ML, Bono G, Rueckert C, Baldi A, D'Anna S, Toni D, Letteri F, Giuntini M, Maria Lotti E, Flomin Y, Pieroni A, Kargiotis O, Karapanayiotides T, Monaco S, Maimone Baronello M, Csiba L, Szabó L, Chiti A, Giorli E, Del Sette M, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Michel P, Vanacker P, Barlinn K, Pallesen LP, Barlinn J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Goubali V, Paciaroni

M.. Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*
2019; 50(8):2093-2100.