

# **La placca carotidea instabile nell'indicazione alla chirurgia.**

**Paolo Mingazzini, Giovanni Maugeri, Maria Grazia Albizzati, Livio Bressan, Paola Canovaro.**

**Unità Operative di Chirurgia Generale e di Neurologia  
Ospedale Edoardo Bassini  
Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza  
Università degli Studi di Milano – Bicocca**

**Parole chiave:** Placca carotidea instabile, Endoarteriectomia Carotidea.

**Key Words:** Unstable carotid plaque, Carotid Endarterectomy

**Corrispondenza:** Prof. Paolo Mingazzini  
Ospedale Bassini (AO San Gerardo)  
Via M. Gorki, 50  
20092 Cinisello B. (Milano)  
Tel.: 02.6176.5411  
e-mail: Paolo.Mingazzini@unimib.it

## Riassunto

L'intervento d'Endoarteriectomia Carotidea (CEA) ha dimostrato, attraverso studi randomizzati, la sua efficacia e superiorità sul trattamento medico nella prevenzione dello stroke, per stenosi carotidee emodinamiche (>70%) in soggetti con sintomatologia neurologica, ma anche in assenza di sintomi, purché le complicanze chirurgiche siano contenute entro il 3%.

La corretta indicazione ad intervento chirurgico (CEA) o ad angioplastica e stenting (CAS) e la definizione del carattere d'urgenza sono essenziali per la prevenzione dell'ischemia cerebrale.

La precedente sintomatologia neurologica resta tra i migliori predittori di stroke, ma i caratteri d'instabilità della placca arteriosclerotica sono più direttamente implicati nella patogenesi dell'infarto cerebrale embolico, nei confronti della percentuale di stenosi.

I biomarkers d'infiammazione e d'attività del processo arteriosclerotico e la moderna diagnostica funzionale, argomenti tuttora in fase di studio e sperimentazione, si aggiungono alla diagnostica in uso (Ecodoppler, TC, RM, Angio), per definire gli aspetti della placca carotidea a rischio, il cui trattamento non può essere rimandato.

## Summary

### **The “unstable carotid plaque” for indication and timing of surgical or endovascular correction**

Carotid Endarterectomy surgical procedure (CEA) has demonstrated through randomized trials its efficacy and superiority over best medical treatment in the prevention of stroke, in haemodynamic carotid stenoses (>70%) in symptomatic patients, and also in asymptomatics, provided a surgical complication rate below 3%.

Correct indication to CEA or carotid angioplasty and stenting (CAS) and timing are essential to prevent cerebral ischemia.

Previous neurologic symptoms are best predictors of stroke, but “unstable plaque” is directly involved in the pathogenesis of embolic stroke, as compared to percentage of stenosis.

Inflammatory biomarkers of an active atherosclerotic process and new functional diagnostic procedures, still under assessment, add to Echodoppler, Angio TC, RM improvements to better define morpho-functional characters of the carotid plaque at risk, whose treatment cannot be delayed.

---

Nota dell'Autore – Sono lieto di pubblicare sulla rivista scientifica “Il Bassini” questo lavoro, frutto di un'esperienza clinica iniziata anni fa all'Ospedale Bassini, in collaborazione con il Reparto di Neurologia, con il professor Giorgio Biasi, proseguita all'Ospedale San Gerardo e recentemente ripresa, con il mio ritorno al Bassini; esperienza rivista inoltre alla luce di una revisione critica della più recente letteratura sull'argomento.

## Introduzione

L'infarto cerebrale (ictus ischemico o stroke) è la terza causa di morte ed in Italia si registrano ogni anno più di 100.000 nuovi stroke. L'infarto cerebrale può causare la morte, o, più frequentemente alterazioni delle funzioni cerebrali focali o globali, con invalidità permanente ed altissimi costi sociali.

L'origine dell'infarto cerebrale è per lo più la rottura di una placca arteriosclerotica carotidea, con conseguente embolizzazione, occlusione di un'arteria cerebrale e necrosi ischemica del parenchima non più irrorato.

Le concause che contribuiscono allo sviluppo della placca carotidea sono i cosiddetti fattori di rischio della malattia arteriosclerotica (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, fumo, obesità, sedentarietà, stress, età e sesso). Inoltre è un fatto indiscutibile che la diffusione dell'arteriosclerosi sia in forte crescita, per l'innalzamento dell'età media.

Il trattamento medico, attraverso la correzione dei fattori di rischio, con i moderni presidi farmacologici, è in grado di ridurre significativamente gli eventi maggiori correlati alla malattia (infarto miocardio, cerebrale e morte).

Gli studi prospettici randomizzati effettuati a livello mondiale, mettendo a confronto la chirurgia con il "best medical treatment", hanno dimostrato che la chirurgia carotidea (CEA) è efficace e superiore al trattamento medico nei risultati a distanza, per la prevenzione dello stroke (1, 2).

Il North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET) e l'European Carotid Surgery Trial (ECST) hanno definito i criteri d'indicazione alla chirurgia carotidea: pazienti sintomatici, con lesioni arteriosclerotiche della carotide interna, condizionanti stenosi di grado notevole del vaso (>70%) con effetto emodinamico, che causano cioè accelerazioni significative del flusso ematico.

Pazienti sintomatici sono definiti i soggetti che hanno presentato sintomatologia neurologica emisferica negli ultimi sei mesi, coerente come lateralità con la sede della lesione carotidea.

I sintomi neurologici considerati sono: attacchi ischemici transitori (TIA), amaurosi fugace (AF) o infarti cerebrali limitati, non inabilitanti (Minor Strokes); essi sono premonitori d'eventi neurologici più gravi: infarti cerebrali inabilitanti (Major Strokes)(1, 2, 3).

Ma, anche se la pregressa sintomatologia neurologica è uno dei migliori predittori di stroke, una vera prevenzione deve essere logicamente indirizzata anche ai pazienti asintomatici.

Gli studi prospettici effettuati su soggetti asintomatici (ACAS, ACST) hanno dimostrato anche per questi una maggior efficacia della chirurgia carotidea, nei confronti del trattamento medico per prevenire lo stroke, purché i soggetti abbiano stenosi carotidiche maggiori del 60% e l'intervento chirurgico sia praticato con un'incidenza di complicanze maggiori (stroke o mortalità) al di sotto del 3% (4, 5).

## Considerazioni Cliniche

Gli studi clinici randomizzati sin qui citati prendono tutti, come parametro per l'indicazione chirurgica, la percentuale di stenosi, indotta nella carotide dalla placca arteriosclerotica. L'entità di questa, e la sintomatologia neurologica, si sono dimostrati indici validi, in quanto significativamente correlati con l'incidenza di eventi ischemici cerebrali successivi.

D'altra parte la percentuale di stenosi è stata inizialmente presa in considerazione in base alla teoria emodinamica nella patogenesi dello stroke. Si riteneva, infatti, che l'ischemia cerebrale

fosse dovuta ad un calo della pressione di perfusione indotta dalla stenosi carotidea. Le osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche hanno invece in seguito avvalorato la teoria embolica, quella cioè che lega l'ischemia cerebrale (TIA o Stroke) ad un arresto improvviso della perfusione ematica, per il rilascio di materiale embolico in corrispondenza della placca, che va ad interrompere il flusso di un'arteria cerebrale. A conferma di ciò l'osservazione di ischemia cerebrale anche in pazienti con placche non gravemente stenosanti, o di ostruzioni della carotide senza sintomatologia neurologica.

Il materiale emboligeno proviene direttamente dalla frammentazione e rottura della placca nel flusso ematico, oppure dall'embolizzazione di un frammento di trombo formatosi su una placca ulceratasi, dopo la sua rottura (Fig. 1) . Negli studi clinici sulla storia naturale della placca carotidea, deve quindi essere preso in considerazione, oltre alla sintomatologia neurologica ed alla percentuale di stenosi, quello che viene da noi definito come il “*terzo parametro*”, cioè la morfologia della placca carotidea.

## Discussione:

### La placca carotidea instabile

Vogliamo dunque definire quali caratteristiche, nella composizione della placca carotidea, siano premonitrici della sua rottura e quindi di eventi cerebrali a questa correlati.

Il nostro gruppo si è occupato e continua ad occuparsi di questi aspetti (6-24) ed abbiamo dimostrato, in coerenza con altri studi clinici analoghi, che l'ecogenicità della placca, definita dalla media della scala dei grigi (GSM) all'Ecografia, costituisce un indice predittivo del rischio di stroke (Fig. 2) (25, 26).

Le placche molli (soft) sono infatti significativamente correlate con una maggior incidenza di eventi ischemici cerebrali, rispetto alle placche fibrose, più ecogeniche all'Eco. L'ipo-ecogenicità è quindi un indice d'instabilità della placca.(27; 28, 29)

D'altra parte il GSM, pur valido ed ormai adottato da numerosi colleghi in tutto il mondo, non può da solo caratterizzare tutti i diversi aspetti morfologici, predittivi d'instabilità della placca.

La placca aterosclerotica è tipicamente costituita da un deposito centrale lipidico (core), rivestito da uno strato fibroso (cap). Fattori d'instabilità sono considerati un core centrale lipidico molto esteso, rivestito verso il lume arterioso solo da un sottile strato fibroso.

Le forze meccaniche che agiscono sulla placca, sono esercitate essenzialmente dal flusso arterioso pulsante, che sottopone la placca stessa ad una specie di vibrazione continua (shear stress) (Fig. 3). Se tali forze trovano una composizione meno stabile della placca, possono causare la rottura del sottile strato fibroso verso il lume, con disseminazione di materiale ateromasico nella corrente arteriosa.

Dopo tale prima embolizzazione, la rottura della placca lascia una lesione ulcerativa sulla sua superficie a contatto con il sangue, con conseguente apposizione di trombo e sua frammentazione in emboli ( Fig. 4, Fig. 5). (29, 30)

Anche l'emorragia, che può riscontrarsi all'interno della placca, può variarne la composizione, rendendola più vulnerabile e predisposta alla rottura. (31, 32)

L'embolizzazione di materiale ateromasico proveniente dalla placca in rottura, oppure di frammenti provenienti dal trombo ricco di piastrine, che si sovrappone all'ulcerazione conseguente, sono cause di TIA e stroke ischemici. (33, 34,35)

Caratteristiche d'instabilità della placca, che la rendono “a rischio” d'ischemia cerebrale sono dunque: l'emorragia, l'accumulo di lipidi, l'assottigliamento del cappello fibroso, l'infiammazione, ma anche la mobilità della placca carotidea, dovuta a perturbazioni del flusso ematico intorno ad essa. (33)

All'origine delle degenerazioni strutturali della placca, che portano agli aspetti morfologici "a rischio", starebbe l'infiammazione della placca stessa, che fa parte del processo arteriosclerotico. (36)

L'infiltrato infiammatorio, costituito soprattutto da macrofagi e leucociti T, interessa in special modo lo strato superficiale sottoendoteliale, vicino al core necrotico. I macrofagi producono enzimi, che degradano la matrice intercellulare, come le metalloproteasi, destabilizzando così la placca. (37, 38)

Il grado di stenosi, lo spessore della placca e le irregolarità della sua superficie luminale, determinando accelerazione e turbolenza nel flusso ematico, generano maggior "Shear-stress", con conseguente aumentato pericolo di rottura. (39, 40, 41, 42)

Altra logica spiegazione, a nostro modo di vedere, è data dal fatto che le placche più voluminose, causanti maggior stenosi, sono meno recenti e maggiormente interessate da processi infiammatori e degenerativi. (19, 43)

Oltre agli aspetti morfologici "a rischio", da noi già ampiamente descritti (9, 10, 12, 22, 24, 44), che riguardano alterazioni a carattere emboligeno già in atto nella placca carotidea (accumulo lipidico, ecolucenza, emorragie intraplacca, eterogeneità, assottigliamento del cappello fibroso, ulcerazione, mobilità) (45, 33, 46, 47, 48), vanno pertanto considerati altri indici di imminente degenerazione della placca, indici d'instabilità, che definiscono anch'essi la placca "a rischio" ed anzi possono essere premonitori di possibile embolia.

Tali sono la già citata infiammazione e la concentrazione di alcune sostanze (biomarkers infiammatori) che la caratterizzano, così le metalloproteasi e le interleuchine. (49, 50, 51, 52)

Ma, pur con risultati promettenti, i numerosi studi comparsi sui biomarkers non hanno ancora individuato un sicuro indice d'instabilità della placca, che sia chiaramente correlato con il rischio di stroke. (53, 54, 55)

Così i classici indici infiammatori, come la proteina C reattiva (CPR) (56), l'attivazione dei macrofagi, con risposta immunitaria aspecifica, che produce danno tissutale, evocata attraverso fattori di adesione e citochine chemiotattiche dalle lipoproteine a bassa densità (LDL), endoteline e prodotti di glicosilasi. (57, 58)

Come già sopra descritto, i macrofagi a loro volta, attraverso la produzione di proteasi, degradano la matrice extracellulare, indebolendo la placca e favorendone la rottura.

Osservazioni recenti confermano inoltre, nelle statine, un effetto d'inibizione, oltre che sul colesterolo, sui macrofagi, con un'azione di "stabilizzazione" della placca. Sarebbe quindi indicato per la placca carotidea, oltre che la classica terapia antiaggregante, il trattamento precoce con statine. (58, 59)

La moderna diagnostica funzionale, attraverso traccianti radioattivi, può evidenziare l'attività infiammatoria, definendo quindi l'instabilità della placca; così la Tomografia ad emissione di positroni con il fluorodesossiglucosio (18FDG-PET). (X)

## **Conclusioni**

La prevenzione dell'ischemia cerebrale, indotta dalla malattia arteriosclerotica a livello delle arterie carotidi, prevede innanzitutto un trattamento medico volto alla correzione dei fattori di

rischio dell'arteriosclerosi, instaurando anche una terapia precoce con statine, per la stabilizzazione della placca.

La chirurgia carotidea, attraverso l'intervento d'Endoarteriectomia (CEA) e d'Angioplastica e Stenting (CAS) dell'arteria carotide, forniscono una miglior prevenzione nei pazienti selezionati in base alla sintomatologia neurologica pregressa (TIA, amaurosi fugace, minor strokes), alla percentuale di stenosi indotta dalla placca, ma anche in base agli aspetti di "instabilità" della placca carotidea, quelli cioè che possono preludere ad una complicanza emboligena.

Caratteri "a rischio" sono l'accumulo lipidico, con sottile cappello fibroso (placche "soft") riconoscibili all'Eco attraverso ecolucenza e basso GSM, l'emorragia endoplacca, le ulcerazioni alla superficie. Aspetti a rischio d'instabilità sono anche i fenomeni infiammatori della placca, che possono preludere alla sua rottura ed embolizzazione. Questi sono evidenziabili attraverso la PET o i dosaggi dei biomarkers infiammatori, attualmente in studio, ma che presto si affiancheranno alla diagnostica tradizionale, effettuata con Ecodoppler, TC ed RM.

L'evoluzione della diagnostica permetterà dunque una miglior selezione dei soggetti a rischio d'ischemia cerebrale perché portatori di "placche carotidiche instabili", per le quali l'indicazione alla chirurgia non è dilazionabile.

## BIBLIOGRAFIA

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET) Collaborators  
Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis  
N Engl J Med 1991; 325(7): 445-453
2. European Carotid Surgery Trial  
Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)  
Lancet 1998; 351: 1379-1887
3. Barnett HJM, Taylor DW, Eliaziw M.  
Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis (NASCET)  
N Engl J Med 1998; 339: 1415-1425
4. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study  
Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis  
JAMA 1995; 273: 1421-1428
5. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS.  
Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group  
N Engl J Med 1993; 328: 221-227
6. Mingazzini PM, De Amicis P, Biasi GM. Evoluzione nella diagnostica non invasiva della placca carotidea a rischio emboligeno. *Minerva Angiol.* 1992; 17:113-118
7. Biasi GM, Albizzati MG, Maugeri G, Mingazzini PM. Analysis of Preoperative Diagnostic Procedures for Assessment of Patients Candidates for Carotid Thromboendarterectomy. In: *Scritti in onore di Panajotis Balas, Atene: Iatrichis E.L. pbl.* 1993: 386-391
8. Biasi GM, Mingazzini P, Sampaolo A, Ferrari S. Echographic characterization of the carotid plaque and risk for cerebral ischemia. In: *L.D. Castellani "Progress in Angiology and Vascular Surgery", Torino: Minerva Med. ed.* 1995; (V): 59-65
9. Biasi GM, Mingazzini P, El Barghouty N, Sampaolo A, Nicolaides A. The importance of carotid plaque composition as an indication for carotid endarterectomy versus carotid stenting. *J. Endovasc. Surg.* 1997; 1(1): 48
10. Mingazzini P, Biasi GM. La caratterizzazione morfologica della placca carotidea per l'indicazione alla endoarteriectomia. In: *La Chirurgia dei Tronchi Sopra Aortici, Milano: Europa Sc.U. ed.* 1997; I(10): 116-120
11. Biasi GM, Mingazzini P. Morphology of carotid plaque as predictive factor for cerebral embolism. In: *Atti "International Symposium on Surgical Treatment of Carotid Emergencies, Fiorani ed. - Roma.* 1997: 9

12. Biasi GM, Albizzati MG, Baronio L, Bellucci D, De Amicis P, Maugeri G, Mingazzini P, Piglionica MR, Villa V. Analisi delle metodiche diagnostiche preoperatorie in pazienti candidati ad endoarteriectomia carotidea. *Il Bassini*. 1997; XVII(1):18-22
13. Biasi GM, Mingazzini PM. Computerized assessment of the carotid plaque structure correlated with the severity of the disease. In: *A.Branchereau, M.Jacobs "New trends and developments in carotid artery disease", Armonk (NY): Futura Publishing ed.* 1998; 6: 53-59
14. Mingazzini P, Piglionica MR, Ferrari S, Meregaglia D, Biasi GM. Controversie sull'indicazione al trattamento endovascolare in patologia carotidea: lo studio ICAROS. *Boll. Soc. It. Chir. Endovasc.* 1998; VI(14): 85-86
15. Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Piglionica MR, Ferrari SA, Elatrozy TS, Nicolaides AM. Carotid plaque characterization using digital image processing and its potential in future studies of carotid endarterectomy and angioplasty. *J. Endovasc. Surg.* 1998; 5: 240-246
16. Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Piglionica MR, Ferrari SA, Sternjakob S, Shokry T, Nicolaides AN. L'elaborazione digitale dell'immagine ecografica per il trattamento chirurgico od endovascolare della placca carotidea. *Il Bassini*, 1998; XVIII (2): 23-27
17. Mingazzini PM, Ferrari SA, Elatrozy TS, Biasi GM, Nicolaides AN. Characterization of carotid plaque for the indication of carotid angioplasty and stenting – The ICAROS Registry. In: *G.Regina "International Symposium on Vascular Surgery on the threshold of the 21<sup>st</sup> century" Università di Bari ed.* 1999: 185-189
18. Biasi GM, Sampaolo A, Mingazzini P, De Amicis P, El-Barghouty N, Nicolaides AN. Computer Analysis of Ultrasonic Plaque Echolucency in Identifying High Risk Carotid Bifurcation Lesions  
*Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999; 17: 476-9
19. Mingazzini P, Biasi GM. Endoarteriectomia od Angioplastica Carotidea? Utilità della Valutazione Computerizzata Ecografica della Placca. *Rivista di Neurobiologia*, 1999; 45 (V-VI): 509-13
20. Biasi GM, Mingazzini P, Sampaolo A, Ferrari SA, Sternjakob S, Bergeron P, Colombo A, Briguori C, Dietrich EB, Henry M, Chati Z, Nicolaides AN, Sabetai M, Dhanjil S, Reithel D, Reid D, Hobson RW. The ICAROS Registry: a prospective multicenter study correlating the risk of brain embolization during carotid stenting to plaque composition. *J Endovasc Ther*, 2000; 7(I): 1-43
21. Biasi GM, Mingazzini PM, De Amicis P, Ferrari SA. E' sufficiente l'Ecografia-Color Doppler per porre l'indicazione a intervento d'Endoarteriectomia Carotidea? In: A. Pezzano, "Cardiologia 2000", *Fond. A. De Gasperis ed., Milano* 2000: 1-7
22. Biasi GM, Ferrari SA, Nicolaides AN, Mingazzini P.M., Reid D. The ICAROS Registry of carotid artery stenting. *J Endovasc Ther*, 2001; 8: 46-52
23. Biasi GM, Mingazzini P. Valutazione con la scala dei grigi della placca carotidea. Primi risultati dello studio ICAROS. In: L. Pedrini, "Il Monitoraggio in Chirurgia Vascolare", AlfaWassermann pbl., Bologna, 2002: 43-51

24. Biasi G.M., Mingazzini P.M., Deleo G., Froio A. There is mandate for intervention for asymptomatic carotid disease. In: Greenhalgh R.M., “*Vascular and Endovascular Controversies*”, BIBA Publishing, London, 2003: 110-116
25. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G, Stansby G, Nicolaides AN. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques., *Am J Neuroradiol.* 2000; 21(10):1937-44
26. Sztajzel R. Ultrasonic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque., *Swiss Med W.* 2005; 135(43-44):635-43
27. Cappendijk VC, Kessel AG, Heeneman S, Cleutjens KB, Schurink GW, Welten RJ, Mess WH, van Suylen RJ, Leitler T, Daemen MJ, van Hengelshoven JM, Kooi ME. Comparison of lipid-rich necrotic core size in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *J Magn Res Imaging* 2008 Jun;27(6):1356-61
28. Baroncini LA, Pazin Filho A., Murta jr LO, Martins AR, Ramos S.G., Cherri J, Picconato CE. Ultrasonic tissue characterization of vulnerable carotid plaque: correlation between videodensitometric method and histological examination. *Cardiovasc Ultrasound* 2006, 17; 4:32
29. Trivedi RA, Gillard JK, Kirkpatrick P. Modern methods for imaging carotid ateroma. *Br J Neurosurg* 2008 22(3)350-9
30. Watanabe Y, Nagayama M, Suga T, Yoshida K. Yamagata S, Okumura A, Amoh Y, Nakashita S, van Cauteren M, Dodo Y. Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlationvascular wall MR imaging versus Color Doppler Ultrasonography. *J Magn. Res. Imaging* 2008 28(2):478-85
31. Lal BK, Hobson RW 2nd, Hameed M, Pappas PJ, Padberg FT jr, Jamil Z, Duràn WN. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque.; *Ann Vasc Surg* 2006 20(2):167-74
32. Ajduk M, Pavic L, Bulimbasic S, Sarlija M, Pavic P, Patrlj L, Brkljacic B. Mutidetector-Row Computer Tomography in evaluation of atherosclerotic carotid plaques complicated with intraplaque hemorrhage. *Ann Vasc Surg* 2008: 7, 24
33. Hennerici MG . The unstable plaque.; *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(3):17-22
34. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH . The symptomatic carotid plaque.. *Stroke* 2000, 31(3):774-81
35. Golledge J, Siew DA . Identifying the carotid “high risk” plaque: is it still a riddle wrapped up in an enigma? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(1):2-8
36. Redgrave JN, Lovett JK, Syed AB, Rothwell PN. Histological features of symptomatic carotid plaques in patients with impaired glucose tolerance and diabetes (Oxford plaque study). *Cerebrovasc Dis* 2008, 26(1):79-86
37. Sitzer M, Trostorf F. The unstable carotid stenosis: definition and biological processes. *Hamostaseologie*2003 23(2):61-6

38. Slevin M, Elsbali AB, Miguel TM, Krupinski J, Badimon L, Gaffney . Identification of differential protein expression associated with development of unstable human carotid plaques. *J. Am J Pathol*, 2006; 168(3):1004-21
39. 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.
40. 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.
41. Li ZY, Gillard JH. Simulation of the interaction between blood flow and atherosclerotic plaque. *Eng Med Biol Soc*; 2007:1699-702.
42. Gao H, Long Q. Effects of varied lipid core volume and fibrous cap thickness on stress distribution in carotid arterial plaques. *J Biomech* 2008: 9.
43. Mofidi R, Powell TI, Crotty T, Mehigan D, Macerlaine D, Keaveny TV. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of ischemic neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere. *Ann Vasc Surg* 2008; 22(2): 266-72
44. G.M. Biasi, A. Froio, E.B. Dietrich, G. Deleo, S. Galimberti, P. Mingazzini, A.N. Nicolaidis, M. Griffin, D. Raithel, D.B. Reid, M.G. Valsecchi . Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting. *Circulation*, 2004; 110: 756-762
45. Russel DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ. Changes in carotid plaque echomorphology with time since a neurologic event. *J Vasc Surg* 2007; 45(2):367-72.
46. Li ZY, Howarth SP, Tang T, Graves MJ, U-King-Im J, Trivedi RA, Kirkpatrick PJ, Gillard JH. Structural analysis and magnetic resonance imaging predict plaque vulnerability: a study comparing symptomatic and asymptomatic individuals. *J Vasc Surg* 2007; 45(4):768-75.
47. Li ZY, Tang T, U-King-Im J, Graves MJ, Sutcliffe M, Gillard JH. Assessment of carotid plaque vulnerability using structural and geometric determinants. *Circ J* 2008;72(7):1092-9.
48. Ding S, Zhang M, Zao 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.
49. Carbone GL, Mauriello A, Christiansen M, Oxvig C, Spagnoli LG, Schwartz LS, Sangiorgi G. Unstable carotid plaque: biochemical and cellular marker of vulnerability. *Ital Heart J* 2003;4(5):398-406.
50. Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, de Vries JP, de Kleijn DP, de Bruin P, Busser E, Shoneveld AH, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg*. 2005;42(6):1075-81.
51. Setacci, De Donato G, Chisci E, Setacci F, Stella A, Faggioli G, Reimers B, Cernetti C, Lopera Quijada MJ, Cappi B, Sangiorgi G, Submarine Registry Group. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarkers patterns from a prospective registry. *Eur Vasc Endovasc Surg* 2008; 35(6):644-51.

52. Russell DA, Abbott CR, Gough MJ. Vascular endothelial growth factor is associated with histological instability of carotid plaques. *Br J Surg* 2008;95(5):576-81.
53. Kunte H, Amberger N, Bush MA, Rückert RI, Meiners S, Harms L. Markers of instability in high risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* 2008;47(3):513-22.
54. Handberg A, Skjelland M, Michelsen AE, Sagen EL, Krohg-Sorensen K, Russel D, Dahl A, Ueland T, Oie E, Aukrust P, Halvorsen B. Soluble CD36 in plasma is increased in patients with symptomatic atherosclerotic plaques and is related to plaque instability. *Stroke* 2008.
55. Lepedda AJ, Cigliano A, Cherchi GM, Spirito R, Maggioni M, Carta F, Turrini F, Edelstein C, Scanu AM, Formato M. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries. *Atherosclerosis* 2008;in pubbl.
56. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin GA, Matas M. High-sensitivity C-reacting protein in high-grade carotid stenosis: risk marker of unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003;38(5):1018-24.
57. Debing E, Peeters E, Demanent C, De Waele M, Van den Brande P. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a case-control study. *Vasc Endovasc Surg* 2008;42(2): 122-7.
58. Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3(1):63-8.
59. Alexanderson E, Mendoza RG, Adame G, Talayero JA, Sierra C, Cruz P, Garcia-Rojas L, Rodriguez-Valero M, Flores A, Zarate A, Meave A, Arauz A. Detection of inflammation in an atherosclerotic plaque: the role of the positron emission tomography and C reactive protein. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(4):288-94.

## DIDASCALIE FIGURE

- Fig. 1 :**            **Disegno schematico di embolizzazione da placca ulcerata**
- Fig. 2 :**            **Calcolo GSM (media della scala dei grigi) sull'immagine ecografica della placca carotidea**
- Fig. 3 :**            **Studio flussimetrico della biforcazione carotidea**
- Fig. 4:**            **Immagine EcoColorDoppler di Placca ulcerata**
- Fig. 5:**            **Placca ulcerata, aspetto operatorio**