

La Patologia Cerebrovascolare Ischemica del diabetico: dall'approccio clinico alle metodiche strumentali

M. Zedde, G. Armentano
marialuisa.zedde@asmn.re.it
giuseppearmentano@centrodea.it

S.C. Neurologia, Arcispedale Santa Maria
Nuova Reggio Emilia
Direttore Sanitario Centro Diabetologico DEA,
Rossano Calabro

Parole chiave: Cerebrovascolare, Diabete,
Ictus, Transcranico, Stenosi intracraniche
Key words: Cerebrovascular, Diabetes,
Stroke, Transcranial, Intracranial stenosis

Il Giornale di AMD, 2010;12:105-110



Riassunto

Le complicanze vascolari del diabete con localizzazione a livello del territorio cerebrale rappresentano una manifestazione importante della malattia, sia quantitativamente che per le elevate conseguenze sociali, spesso trascurata, sia dal punto di vista di un efficace percorso diagnostico-eziologico, sia da un punto di vista terapeutico, in termini di prevenzione secondaria. In particolare, il diabete si associa all'interessamento ateromatosico delle arterie intracraniche, che rende conto della maggior parte degli eventi, e che predispone ad un elevato rischio di recidiva. Tale patologia è adeguatamente studiabile con metodiche non invasive, sia neuroradiologiche sia neurosonologiche (Eco Color Doppler Transcranico).

Summary

The vascular complications of diabetes mellitus in the cerebral territory are a relevant manifestation of this disease, both for the high prevalence and for the social consequences in terms of mortality and disability. Although of these considerations, cerebrovascular disease in diabetic patients is often neglected, both about the correct diagnostic pathway and the following treatment of secondary prevention. Mainly diabetes is associated with intracranial arteries atherosclerosis, which accounts for the large majority of cerebrovascular events in these patients and correlates with an high risk of recurrences. This vascular bed can be nowadays easily studied by non-invasive techniques, both neuroradiological and neurosonological ones, namely Transcranial Colour Coded Sonography (TCCS).

La patologia vascolare a carico del distretto intracranico è l'espressione un sito di complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabetico relativamente meno studiate e considerate dal diabetologo, rispetto a sedi corporee più vicine al suo background e maggiormente monitorate, come quelle a carico dei distretti cerebro afferente extracranico, periferico degli arti inferiori e viscerale addominale. Anche il fatto che le complicanze del distretto cerebrale spesso determinano l'ospedalizzazione del paziente, contribuisce a rafforzare la convinzione che si tratti di una sede di danno potenziale sostanzialmente al di fuori delle possibilità di controllo, monitoraggio e prevenzione in un setting ambulatoriale, al di là delle misure generali di abbattimento del rischio cardiovascolare, comunque messe in atto.

Queste considerazioni hanno determinato almeno in parte un atteggiamento nei confronti di tale aspetto della patologia vascolare che non è confrontabile con l'attenzione, la consapevolezza e la dimestichezza con la fisiopatologia e con i percorsi preventivi e terapeutici, che viene riservata dal diabetologo agli altri distretti vascolari.

In maniera non dissimile dalle complicanze micro- e macroangiopatiche di altre sedi, anche quelle cerebrali sono suscettibili di indagine attraverso un percorso neurovascolare dedicato.

In particolare, il diabete è un fattore di rischio indipendente ben riconosciuto per ictus¹ già da tempo; inoltre tale condizione si associa ad una maggiore mortalità intraospedaliera sia per l'ictus ischemico che per quello emorragico²⁻⁵. Analogamente all'infarto miocardico, spesso l'ictus può essere la prima manifestazione che conduce alla diagnosi di diabete. Comunque, in qualsiasi paziente più elevati sono i valori glicemici in fase acuta e peggiore è la prognosi, sia in ambito cerebrale che cardiaco.

In particolare in ambito di "intensive care" il reperto di elevati valori glicemici in pazienti senza

precedente diagnosi di diabete costituisce un elemento prognostico più sfavorevole della preesistente diagnosi di diabete in pazienti con ictus cerebrale acuto⁶.

Il diabete rappresenta un fattore di rischio per ictus cerebrale ischemico in tutte le serie epidemiologiche e con un incremento del rischio relativo pressoché concordemente di 1.5-3.0⁷. Gli eventi cerebrovascolari determinano circa il 20% dei decessi nel paziente diabetico e vi sono alcune importanti differenze nel fenotipo dell'ictus fra pazienti diabetici e non diabetici. In particolare, nella popolazione diabetica vi è una ancora maggior prevalenza di ictus ischemico rispetto a quello emorragico, i sottotipi eziopatogenetici maggiormente in causa sono quello aterotrombotico e quello lacunare (che non equivale automaticamente ad una genesi microvascolare). La probabilità di recidiva di ictus dopo un primo evento inoltre è circa 2-3 volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, la disabilità e la durata dell'ospedalizzazione è maggiore e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è solo del 20%⁷.

Come evidenziato dallo studio UKPDS, esiste una correlazione precisa, fra lo scompenso metabolico, espresso dai valori di emoglobina glicosilata e il rischio di eventi cerebrovascolari, con un OR di 1.37 per ogni incremento di 1 punto della HbA1c⁸. Lo studio UKPDS ci consente inoltre di ricavare un'altra osservazione, cioè che l'aver già presentato eventi cerebrovascolari rappresenta un fattore di rischio non modificabile ma ad ampio impatto per la recidiva, con un OR di 12.6.

La problematica dell'ictus nel paziente diabetico è stata affrontata inoltre dall'ESO (European Stroke Organization) che, oltre a confermare i dati epidemiologici già noti e precedentemente esposti, pone l'attenzione su un aspetto meno noto, cioè che *"There is an increased prevalence of diabetes among patients with intracranial vertebral, proximal middle cerebral and intracranial carotid artery atheromatous disease. On the other hand, extracranial carotid artery disease may not be a major cause of cerebral ischemia in diabetics, and only 28% of diabetics with a cerebral ischemic event have significant (> 50%) carotid stenosis"*⁹.

Un'altro elemento di sempre maggiore interesse è il ruolo della sindrome metabolica sia come fattore di rischio per ictus ischemico che come predittore di prognosi infausta¹⁰. Un dato suggestivo si evince dagli studi che hanno scomposto tale entità nelle singole componenti che la definiscono e ne hanno analizzato le varie combinazioni dal punto di vista del rischio relativo di eventi cerebrovascolari, con la conclusione che il maggior rischio è associato alla combinazione di iperglicemia, ipertensione arterio-

sa, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL e aumento della circonferenza della vita, con un HR di 4.92¹¹. Inoltre la presenza di sindrome metabolica si associa ad una maggiore insulino-resistenza (e quindi un minor tasso di successo) della trombolisi ev¹².

Si è poi verificato recentemente un mutamento nosografico importante circa la definizione e la percezione della pericolosità dell'attacco ischemico transitorio (TIA). Infatti, la definizione classica di TIA del 1965 *"Un attacco ischemico transitorio è un deficit neurologico focale, improvviso, che dura meno di 24 ore, è di presunta origine vascolare ed è confinato ad un'area del cervello o dell'occhio perfusa da una specifica arteria"* risale ad un'epoca in cui non solo non era possibile alcun trattamento eziologico, ma non erano neanche proponibili le metodiche diagnostiche vascolari e neuroradiologiche attualmente disponibili. La nuova definizione proposta nel 2002 dal TIA Working Group è più precisa e più restrittiva: *"Un attacco ischemico transitorio è un breve episodio di disfunzione neurologica causata da una ischemia cerebrale o retinica focale, con sintomi clinici che caratteristicamente durano meno di 1 ora e senza evidenza di infarto cerebrale acuto"*¹³. Le due definizioni sono illustrate nella Fig. 1.

Secondo la nuova definizione sono da classificare come TIA solo episodi di disfunzione neurologica da ischemia cerebrale o retinica con durata inferiore ad un'ora e senza evidenza di danno cerebrale permanente.

Il possibile limite della più recente definizione risiede nel fatto che la categoria diagnostica cui attribuire il paziente dipende all'accuratezza degli esami effettuati.

Definizione Classica
(Fourth Princeton Conference, 1965)

Un attacco ischemico transitorio è un deficit neurologico focale, improvviso, che **dura meno di 24 ore**, è di presunta origine vascolare ed è confinato ad un'area del cervello o dell'occhio perfusa da una specifica arteria

Nuova Definizione proposta
(NEJM 2002;347: 1713-1716)

Un attacco ischemico transitorio è un breve episodio di disfunzione neurologica causata da una ischemia cerebrale o retinica focale, con sintomi clinici che caratteristicamente durano **meno di 1 ora e senza evidenza di infarto acuto**

Figura 1. Definizione dell'attacco ischemico transitorio.

Alcuni TIA, caratterizzati da età avanzata del soggetto, presenza di ipertensione, emiparesi e durata prolungata, sono da considerare ad alto rischio per l'insorgenza di un ictus ischemico entro breve tempo. In particolare la durata superiore ad 1 ora si associa con maggiore frequenza all'evidenza con RMN e sequenze in DWI di danno cerebrale permanente: 71% per sintomi di durata fra 12 e 24 ore contro il 30% per la sintomatologia di durata inferiore ai 30 minuti¹⁴. Risulta comunque evidente da questi dati che molti degli eventi che con la vecchia definizione sarebbero stati identificati come TIA, sono in realtà associati alla presenza di una lesione ischemica ben reperibile con diagnostica appropriata.

Nel tentativo di tipizzare gli eventi dal punto di vista clinico, in relazione al rischio a breve termine di recidiva di ictus ischemico, sono nati alcuni scores di rischio, fra cui il primo è stato il California Score, validato in un setting di Pronto Soccorso con l'obiettivo di definire un rischio a 90 gg dall'evento e in cui la presenza di diabete conferisce di per sé 1 punto. Successivamente è stato elaborato e validato in un setting più ampio e variegato lo score ABCD, che definisce il rischio a 7 e 30 gg, ma che non vede comparire fra i suoi items il diabete. I due scores sono stati recentemente fusi nello score ABCD2, che definisce il rischio a 2, 30 e 90 gg e che vede ricomparire il diabete come fattore in grado di determinare 1 punto¹⁵. Gli items dello score ABCD2 sono illustrati nella Fig. 2 insieme alle classi di rischio di recidiva di ictus rivanti.

ABCD²		
<i>(Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms and Diabetes).</i>		
<small>Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyth MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. <i>Lancet</i> 2007;369:283-292.</small>		
• età:	≥60 anni	=1 punto
• pressione arteriosa:	≥140/90 mm Hg	=1 punto
• clinica:		
-deficit di linguaggio senza ipostenia		=1 punto
-ipostenia unilaterale		=2 punti
• durata:		
-10-59 minuti		=1 punto
-per durata ≥60 minuti		=2 punti
• diabete:		=1 punto
Classi di rischio		
0-3 identificano i soggetti a basso rischio (rischio a 2 giorni 1,0%)		
4-5 identificano soggetti a rischio moderato (rischio a 2 giorni 4,1%)		
6-7 identificano soggetti ad alto rischio (rischio a 2 giorni 8,1%)		

Figura 2. ABCD2 score per la valutazione del rischio di recidiva i ictus ischemico a breve termine.

Questo mutamento di considerazione della pericolosità del TIA è stato recepito dalle linee guida delle singole società scientifiche. Quelle italiane dello SPREAD 2007 confermano che "...il TIA deve essere considerato come un'emergenza medica ed essere valutato sempre con urgenza e con attenzione, alla stregua di un'angina instabile cerebrale...." (Raccomandazione 8.12 a -Grado D); infatti si prosegue indicando che "nel caso di un attacco ischemico transitorio recente, definito con sufficiente grado di certezza, è indicata la valutazione immediata in Ospedale" e "in pazienti con TIA a rischio moderato-alto di ictus (ABCD2 score ≥ 4) è indicato il ricovero ospedaliero" (Raccomandazione 8.12 b -G B)¹⁶.

Dal punto di vista diagnostico, oltre alla documentazione di una lesione cerebrale acuta in RMNa sequenze DWI, un altro elemento prognostico negativo è dato dal reperto di una quadro steno-occlusivo vasale (categoria eziopatogenetica Large Artery Atherosclerosis), se riferito alle arterie intracraniche¹⁷.

Questa considerazione, ultima di una lunga serie relativa alla valutazione in acuto dei pazienti con eventi cerebrovascolari, conduce alla questione cruciale della scelta della metodica di indagine vascolare. Se dal punto di vista dello studio del parenchima cerebrale le metodiche neuro-radiologiche sono sicuramente le uniche in grado di fornire le risposte adeguate, sul versante dello studio vascolare del macrocircolo vi sono molte limitazioni a tale approccio. Esse sono relative all'invasività di alcune tecniche, all'utilizzo di mezzo di contrasto, all'esposizione a radiazioni ionizzanti, alle controindicazioni spesso non valicabili, alla necessità di una complessa organizzazione logistica e tecnico-sanitaria (che rende meno facile l'accesso alla diagnostica neuroradiologica), all'impossibilità di eseguire controlli seriati nel breve periodo.

Le metodiche neurosonologiche da tempo hanno consentito di superare alcuni di questi limiti, risultando sicure, accessibili, eseguibili al letto del paziente, ripetibili, affidabili. L'Eco Color Doppler dei TSA, ha dimostrato di avere sensibilità e specificità sovrapponibili a quelle delle metodiche neuro radiologiche e comunque superiori al 90% rispetto al gold standard angiografico per stenosi carotidee in range chirurgico (> 70%)¹⁸, utilizzando criteri internazionalmente validati. Anche lo studio dei vasi intracranici con Eco Color Doppler Transcranico (TCCD) (esempio in Fig. 3), consente uno studio dinamico del poligono del Willis in tempo reale, fornendo informazioni anatomiche e soprattutto funzionali difficilmente acquisibili con altre metodiche. In questo modo è possibile definire correttamente le cause dell'evento vascolare in studio. È questo un approccio indispensabile per poter instaurare le

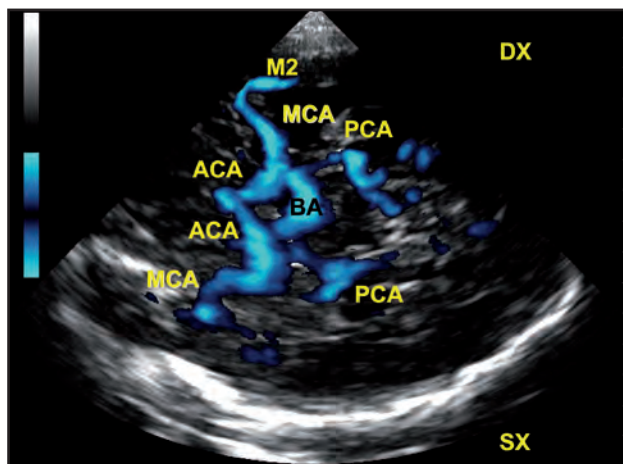


Figura 3.
Eco Color Doppler intracranico.

più adeguate procedure terapeutiche e preventive, sia con la definizione del pattern occlusivo sia con la valutazione della fase di attività e del potenziale emboligeno delle lesioni vascolari che in quella dei vasi intracranici, ciò è possibile attraverso il monitoraggio diretto dei cosiddetti HITS (High Intensity Transient Signals), di significativa importanza sia nella definizione del rischio immediato e della pericolosità delle stenosi dei vasi extracranici¹⁹⁻²⁰.

Lo studio delle arterie intracraniche assume particolare importanza per i pazienti con eventi vascolari cerebrali acuti e diabete mellito, essendo particolarmente frequente in tale categoria di pazienti l'ateromatosi intracranica come causa dell'evento stesso, talora in forma di vere e proprie stenosi. Infatti, l'aterosclerosi intracranica costituisce una causa importante di eventi cerebrovascolari non solo nella popolazione di razza asiatica o ispanica, ma anche in quella occidentale, sebbene sotto diagnosticata e sotto trattata (esempio in Fig. 4). Essa è una malattia grave, con tassi annuali di recidiva di stroke dal 4% al 24%²¹⁻²⁶, diagnosticabili in maniera non invasiva con TCCD, MRA, CTA e in maniera invasiva con DSA, da ricercare in pazienti pluripeduncolari, con multipli fattori di rischio, diabetici e con incremento di Lp(a). In particolare, le metodiche neurosonologiche costituiscono uno strumento ideale di screening, analogamente al ruolo svolto dalle metodiche ecografiche negli altri distretti vascolari corporei²⁷.

Inoltre la diagnostica di presenza di stenosi intracraniche in un paziente con TIA è particolarmente importante, dato che la sintomaticità di tali lesioni vascolari per TIA, piuttosto che per ictus conferisce un maggiore rischio di recidiva a breve termine²⁸.

Inoltre è stato recentemente pubblicato uno studio che fornisce dati particolarmente importanti sulla prevalenza dell'ateromatosi intracranica nella popo-

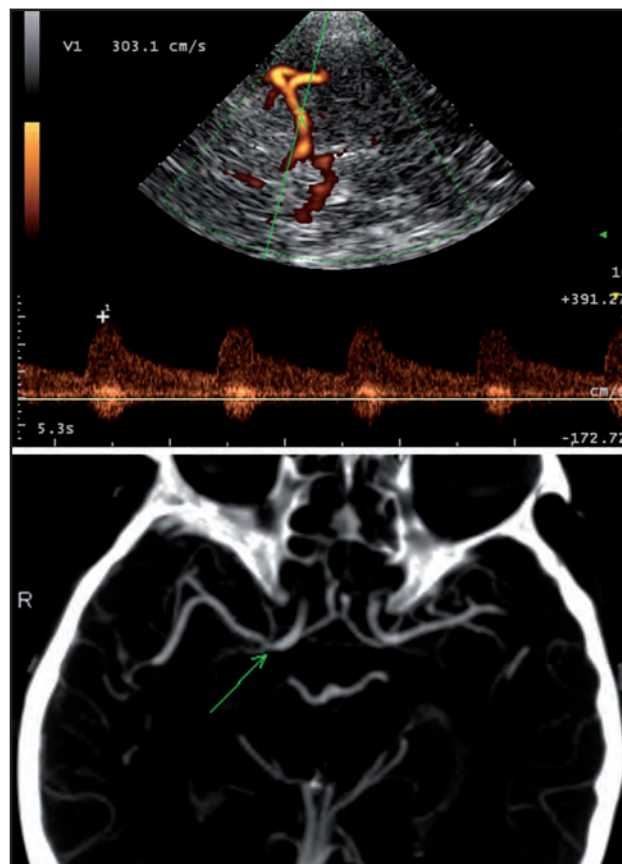


Figura 4.
Confronto tra metodiche diagnostiche differenti (ECD in alto; angiogramma in basso) per le stenosi intracraniche.

lazione occidentale²⁹ su base autoptica in pazienti deceduti in ambito ospedaliero con ictus. Gli elementi suggestivi e di forte impatto forniti da questo studio sono così sintetizzabili:

- Il 62.2% dei pazienti aveva evidenza di ateromatosi intracranica all'esame autoptico e il 43.2% di stenosi intracraniche (> 30%)
- Queste percentuali salgono a 87.1% e 74.2%, rispettivamente per gli infarti aterotrombotici
- Nei pazienti con ictus lacunare i valori sono del 60.9% e 39.9%, rispettivamente
- Nei pazienti con ictus da causa sconosciuta sono il 48.4% e 25.8%
- Sia nell'analisi univariata che multivariata il diabete rappresenta un costante elemento associato con l'ateromatosi e le stenosi intracraniche (OR 2.22 e 2.39 rispettivamente)

È abbastanza sorprendente constatare come in una categoria di ictus tradizionalmente imputati a malattia dei piccoli vasi, come i lacunari, vi sia un elevato riscontro di ateromatosi intracranica, in accordo con le frequenti segnalazioni della cosiddetta PAD (Parent Artery Disease), cioè delle lesioni lacunari a livello dei nuclei profondi e della corona radia-

ta associati a stenosi dell'arteria cerebrale media, per occlusione diretta o embolica artero-arteriosa delle arterie perforanti; tale sottotipo inoltre è fortemente associato con la presenza di diabete³⁰.

La prognosi delle stenosi intracraniche sintomatiche in studi su popolazione occidentale appare decisamente infausta come sottolineato dallo studio prospettico GESICA (Groupe d'Etude des Sténoses Intra-Craniennes Atheromateuses symptomatiques)³¹ condotto dal 1999 al 2003 con lo scopo di valutare la storia naturale delle stenosi intracraniche ateromasiche sintomatiche. Le stenosi intracraniche (50 - 99%) sono state diagnosticate utilizzando come indagine di prima linea la DSA o metodiche ultrasoniche e confermate da una delle seguenti metodiche: MRA, angiografia o CT (102 pts). Le conclusioni dello studio sono che la popolazione di pazienti con stenosi intracraniche sintomatiche è ad elevato rischio di recidiva di eventi vascolari, che nonostante il trattamento ottimale il 38.2% dei pazienti è andato incontro ad una recidiva di evento cerebrovascolare nel territorio dell'arteria stenotica durante un follow-up di 2 anni (13.7% ictus ischemico e 24.5% TIA). L'importanza di questo carico aterotrombotico è illustrata dall'associazione con coronaropatia ed arteriopatia periferica, presenti in più del 30% dei pazienti. Inoltre, la maggior parte delle recidive di ictus nei pazienti con stenosi intracraniche sono inquadabili come ictus aterotrombotici o PAD³².

Dal punto di vista diagnostico un utile marcatore ematochimico della presenza e della severità dell'ateromatosi intracranica, soprattutto per i pazienti diabetici, è il dosaggio della Lp(a), il cui valore correla in maniera lineare con il numero e l'entità delle stenosi intracraniche³³. Il suo ruolo, al di là della fase acuta, è ben sostenuto dai dati di letteratura e potrebbe essere utilmente validato come strumento di screening per selezionare nella popolazione di soggetti diabetici asintomatici (almeno a livello cerebrovascolare), quelli maggiormente a rischio per ateromatosi intracranica.

Sul versante terapeutico la presenza di stenosi intracraniche, specie se sintomatiche, pone delle questioni non da poco, essendo sostanzialmente inconcludente, anche per limiti metodologici, il confronto fra terapia antiaggregante e terapia anticoagulante posto dallo studio WASID. I dati della letteratura sono concordi nell'indicare un elevato tasso di recidiva nonostante la terapia medica³⁴, sebbene sia degno di nota il fatto che la maggior parte di questi pazienti non raggiungano il target terapeutico né per quanto riguarda il controllo pressorio né per quanto riguarda l'assetto lipidico, non essendo comunque stato studiato nello specifico il livello di controllo glicemico³⁵.

Il trattamento con statine appare inoltre particolarmente importante nel management dei pazienti con stenosi intracraniche sintomatiche, sostenuto da studi di piccole dimensioni ma concordi nei risultati³⁶.

In conclusione, il paziente diabetico ha un elevato rischio vascolare specialmente se sintomatico. La patologia vascolare deve essere stadiata in maniera precisa e completa, anche a livello del circolo intracranico. Il distretto intracranico è adeguatamente studiabile con metodiche sonologiche, al pari degli altri. Il paziente sintomatico per eventi cerebrovascolari necessita di un inquadramento e di un management cerebrovascolare dedicato, indispensabile per la corretta valutazione eziologica e fisiopatologica del singolo evento, tappa fondamentale per poter qualificare il livello di rischio di recidiva individuale e per poter instaurare la più adeguata strategie di prevenzione secondaria. In particolare, il paziente diabetico presenta un rischio di coinvolgimento aterosclerotico dei vasi intracranici non trascurabile e va indagato per ricercare la presenza di stenosi intracraniche, che sono forti predittori di recidiva. Il dosaggio della Lp(a) può essere utile in questo contesto per identificare i soggetti esposti a maggiore rischio di lesioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999;18: 1-14.
2. Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C: Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes. The Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 2000, 102:264-270.
3. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients: a controlled prospective study. *Diabetologia*. 1990;33:244-249.
4. H Jorgensen, H Nakayama, HO Raaschou, and TS Olsen, Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1977-1984.
5. S M Oppenheimer, B I Hoffbrand, G A Oswald, J S Yudkin, Diabetes mellitus and early mortality from stroke, *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1014-1015.
6. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke, *Neurocrit Care*, 2009,10:181-186.
7. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45 (suppl 1): S10-S14.
8. Sander et al., Review: Stroke in type 2 diabetes, *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2008;8:222-229 9. http://www.eso-stroke.org/faq_04.php?cid=8
10. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, Salonen JT, Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men, *Stroke*. 2006;37:806-811.
11. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayr B, Eliasson M, Jousilahti P, and Tuomilehto T, Comparison of Definitions of Metabolic Syndrome in Relation to the Risk of Developing Stroke and Coronary Heart Disease in Finnish and Swedish Cohorts, *Stroke*. 2009;40:337-343.

12. Arenillas JF, Sandoval P, Pérez de la Ossa N, Millán M, Guerrero C, Escudero D, Dorado L, López-Cancio E, Castillo J, and Dávalos A, The Metabolic Syndrome Is Associated With a Higher Resistance to Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in Men, *Stroke*. 2009;40:344-349.
13. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-1716.
14. Saver JL and Kidwell C, Neuroimaging in TIAs, *Neurology* 2004 62: S22-S25.
15. Johnston SC et al, Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-92 <http://www.spread.it/node/60>.
16. Calvet et al., DWI Lesions and TIA Etiology Improve the Prediction of Stroke After TIA, *Stroke* 2009;40:187-192.
17. Wardlaw, J. M. Carotid imaging for secondary stroke prevention in routine practice. *Int J. Stroke* 2008, 3, 20-32.
18. G. Malferrari (Editor), *Eco Color Doppler Transcranico. Testo Atlante per la Formazione in Neurosonologia*, Mattioli Editore 2007.
19. Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, Coppo L, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N, for the Eligible Group and SINV Group, The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours, *Cerebrovasc Dis* 2007;24:469-476.
20. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55:490-497.
21. Chimowitz MI, Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology* 2003;22:106-117.
22. Wong KS, Li H, Chan YL, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-2647.
23. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-1493.
25. Qureshi AI, Ziai WC, Yahia AM, et al. Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebral-basilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery* 2003;52:1033-1040.
26. Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2003;34:2361-2366.
27. Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM, Sacks D, Rasmussen P, Wechsler LR, Reporting Standards for Angioplasty and Stent-Assisted Angioplasty for Intracranial Atherosclerosis, *Stroke*. 2009;40:e348.
28. Ovbiagele B, Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis, *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):733-7.
29. Mazighi M, Labreuche J, Góngora-Rivera F, et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008;39:1142-47.
30. Oh Young Bang; Ji Hoe Heo; Jung Yeon Kim; Jae Hyun Park; Kyoon Huh, Middle Cerebral Artery Stenosis Is a Major Clinical Determinant in Striatocapsular Small, Deep Infarction, *Arch Neurol*. 2002;59:259-263.
31. Mazighi M et al., Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66:1187-1191.
32. Famakin et al., Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis *Stroke* 2009;40:1999-2003.
33. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Fernandez-Cadenas I, Ribo M, Delgado P, Rubiera M, Penalba A, Rovira A, Montaner J, Progression of Symptomatic Intracranial Large Artery Atherosclerosis Is Associated With a Proinflammatory State and Impaired Fibrinolysis, *Stroke*. 2008;39:1456-1463.
34. Samaniego EA, Supriya Thirunarayanan SH, Aagaard-Kienitz B, Turk AS, Levine DOR, Outcome of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease, *Stroke*. 2009;40:2983-2987.
35. Gupta R, Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease: What Is the Best Treatment Option? *Stroke* 2008 39: 1661-1662.
36. Tan TY, KuoYL, LinWC, Chen TY. Effect of lipid-lowering therapy on the progression of intracranial arterial stenosis. *J Neurol* 2009; 256:187-193.

