

KAROTİS ENDARTEREKTOMİ

Atilla Özcan ÖZDEMİR, Gazi ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ

Son yıllarda karotis stenozlarında karotis endarterektomi yapılan vaka sayısı artmaktadır. Özellikle geniş vakalı çok merkezli çalışmalar olan NASCET ve ECST'ye göre %50 üstü aterosklerotik karotis stenozlarında karotis endarterektomi önerilse de %70 ve üstü stenozu olan hastalar cerrahi tedaviden medikal tedaviye göre strok riskini azaltmak açısından daha yarar görürler. Strok riskini ve cerrahinin getirdiği riski hesaba katarak kişinin risk faktörlerine göre %60> karotis darlığı olan asemptomatik vakalarda cerrahi kararı vermek önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Endarterektomi, karotid stenozu

CAROTID ENDARTERECTOMY

In recent years there is increasing number of carotid endarterectomies. According to NASCET and ECST the degree of stenosis above %50 is beneficial for surgery but benefit in %50-69 stenosis is substantially less than in those %70 stenosis and greater.

It is relevant to identify highest risk groups, operative complications for the recommendation of carotid endarterectomy in %60> asymptomatic carotid stenosis.

Key words: Endarterectomy, carotid stenosis

Semptomatik Karotis Stenozunda Karotis Endarterektomi

Semptomatik karotis arter stenozlarında cerrahinin rolünü saptamak açısından şimdiye kadar beş büyük randomize çalışma yapılmıştır. Bunlardan 1991 yılında yapılan Veterans Affairs Trial (VA309) erken sona erdirilmiştir (1,2). European Stroke Surgery Trial (ECST) ve North American Symptomatic Trial (NASCET) karotis endarterektominin yararlılığının araştırılmasında ve uygulanabilirliğinin anlaşılmasında yol gösterici olmuşlardır (3, 4).

ECST'ye İngiltere ve diğer Avrupa ülkelerindeki 100 merkez katılmıştır. Çalışmaya 180 gün içinde karotis stenozuna bağlı semptom veren 3024 hasta alınmış ve bu hastalar cerrahi tedavi olan veya olmayan olmak üzere iki grupta randomize edilmişlerdir. Her iki gruba da medikal tedavi uygulanmıştır. Aspirin dozu hastalarda sabit tutulmuştur. Bütün hastalar anjiyografik olarak incelenmiş ve aterosklerotik karotis arter hastalığı olanlar çalışmaya alınmıştır. Anjiyografik ölçüm NASCET'den farklı olarak karotis bulb, darlık seviyesindeki normal lümen ve minimal residuel lümen esas alınarak yapılmıştır. Hastaların takibi 4, 12 ay ve sonrasında yılda bir kez yapılmıştır (4).

NASCET'e temel olarak Kanada ve Amerikada'ki 106 merkez katılmıştır. 1987-1996

yılları arasında 2885 hasta randomize edilmiştir. Karotis arter aterosklerozuna bağlı oluşan stenozla aynı tarafta ve 120 gün içinde (1991 yılından sonra 180 gün) oluşan fokal nörolojik bulgulu hastalar çalışmada yer almıştır. Hastalar yalnızca medikal tedavi alan (1300 mg Apirin, antihipertansif tedavi, antihiperlipidemik veya diabet tedavisi) veya medikal ve beraberinde karotis endarterektomi olan grup olarak randomize edilmiştir (2, 3). ECST'den farklı olarak medikal olarak enterik kaplı 1300 mg Aspirin verilmiştir. Hastaların stenozlarının anjiyografik olarak ölçümü karotis stenozu üstündeki duvarları birbirine paralel olan normal damar ile minimal residuel lümen hesaplanarak elde edilmiştir (5). ECST'de %80 stenozu olan hastada NASCET' de %60 stenoz saptanmıştır. Hastalar 1, 3, 6, 9, 12 aylarda ve sonrasında her dört ayda bir takip edilmişlerdir (2,3).

Veterans Affairs Trial (VA309) çalışmasında toplam 189 erkek hasta yer almıştır. Son dört ay içinde karotis arter stenozuna bağlı fokal nörolojik bulguları olan ve NASCET yöntemi ile %50'den fazla stenozu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Medikal tedavi olarak 325 mg Aspirin önerilmiştir. Hastaların takibi 1, 3 ay ve sonrasında her altı ayda bir yapılmıştır (2).

Semptomatik Hastalarda Çalışmaların Sonuçları

NASCET ve ECST'de karotis endarterektomiden (CEA) faydalanma hemen hemen benzerdi. Ciddi darlıklara (%70-99) bağlı oluşan fokal semptomu olan hastalar cerrahiden faydalandılar. Orta derecede (%50-69) stenozu olan hastalarda güven aralığı medikal ve cerrahi grupta birbiri üstüne bindiğinden istatistiksel olarak cerrahiden faydalanma ağır stenozlar kadar değildi. NASCET'e göre ciddi stenozlarda iki yıl içinde ipsilateral strok geçirme riski medikal grupta %26 iken, CEA uygulanan grupta %9 olarak saptandı. ECST'de de benzer sonuçlar elde edildi. 0-%29 darlığı olanlar cerrahiden yarar görmediler, ECST'ye göre %50'den az darlıklarda cerrahi önerilmemektedir (1,3,4).

a) Ciddi Stenozlar (%70-99)

Ciddi stenozlu semptomatik hastalarda CEA tekrar oluşabilecek ipsilateral strok riskini azaltmaktaydı. Bu nedenle her iki çalışmada da CEA, %70'in üstündeki karotis stenozlarında önerilmektedir (1,3,4).

Rothwell ve arkadaşları semptomatik karotis arter stenozlarında yapılan üç geniş çalışmayı tekrar kişiye göre analiz ettiler. Anjiyografileri tekrar değerlendirdiler. Pooled analiz ile NASCET ve ECST çalışmalarında elde edilen sonuçların benzer olduğunu saptadılar. Çalışmanın %70'in üstündeki stenozlarda tedavi stratejisi yönünden en önemli özelliği ciddi stenoz segmentinden sonra distal ICA'da akımın azaldığı (kontrastın distal ICA'ya geç ulaştığı veya kontrastın diğer arteriyel bölgelerden semptomatik hemisfere doğru kollateralize olduğu) ve poststenotik ICA segmentinde daralma gözlenen vakaların ayrı olarak analiz edilmesiydi. Bu vakalara tama yakın oklüzyonlu (near occlusion) adı verildi. Bu vakalarda cerrahi tedavi uzun sürede medikal gruba göre anlamlı yarar sağlamadı. Ciddi stenozlardan „near occlusion“ grubu çıkarıldığında CEA'in mutlak yararlığı artmıştır. Sonuç olarak Rottwell ve ark yaptıkları re-analiz çalışmasına göre CEA, %70'in üstündeki stenozlarda medikal tedaviye göre oldukça yararlıdır. Ancak near-occlusion kriterlerine uyan vakalar medikal tedaviden daha çok yarar görebilirler (6).

American Heart Association'ın (AHA) önerileri de bu yöndedir. ECST'ye göre %50'in altındaki stenozlara CEA önerilmemektedir. %70 üstü karotis stenozlarda çalışmalarla kanıtlanmış olarak tercih CEA'dir (7).

b) Orta Derecede Stenozlar (%50-70)

Orta şiddetli karotis stenozlarında NASCET ve ECST'de CEA, medikal tedaviye göre ciddi karotis darlıklarındaki kadar strok oluşma oranını düşürmemiştir. Ayrıca NASCET'de vurgulanan en önemli nokta operasyonu yapacak cerrahın tecrübesinin çok önemli olduğu ve operasyon riski yükseldikçe cerriden yararlanmanın çok güç olacağıydı. Orta derecede stenozlu hastalarda perioperatif risk %2 olarak bulunmuştur. Bu oranın aşılması yararlılığı azaltacaktır (1,3,4,6,7).

Yapılan Cox-regresyon analizlerinde uzun dönemde CEA'den yararlanımın erkeklerde, retinal semptomlulara göre hemisferik semptomu olanlarda, TIA yerine non-disabil stroklu hastalarda, tandem lezyonu olanlarda (intrakranial) daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Özellikle kadınlarda uzun dönem (5 yıl) takiplerinde cerrahi tedaviden daha az yarar gördüler. Bayanlarda orta derecede stenozu olanlarda medikal tedaviyle strok görülme oranı medikal tedavi alan erkeklere göre daha azdı (%15 kadınlar, %25 erkekler) (3,4,6).

Orta derecede stenozu olan vakalarda perioperatif risk oranları da cerrahinin sonucunu etkileyebilir. Kontralateral karotis stenozu olanlarda operatif risk (%14) olmayanlara göre anlamlı derecede artmıştı ve böylesi bir stenozun varlığı operasyon riskini üç kata yakın arttıran bir faktördü. Yapılan analizlerde diyabetli, yüksek kan basıncı olan hastalarda da perioperatif risk yüksek bulundu. Sol karotis stenozlu hastalarda ve BT'de lezyonu olan hastalarda perioperatif risk iki katına yakın bulundu (1,3,4,5,6).

AHA'ya göre semptomatik ve %30-69 oranında karotis darlığı olan hastaların cerrahiden potansiyel yararlanımı tam olarak belli değildir (7).

Asemptomatik Karotis Stenozunda Karotis Endarterektomi

Asemptomatik karotis arter stenozu semptomatik stenozlara göre daha az sıklıkta gözlenir. Genellikle tesadüfen veya boyundaki üfürümünden dolayı saptanır. Asemptomatik karotis arter stenozu prevalansı yaşa bağlıdır. 60 yaşın altında %0.5 iken 80 yaşa doğru prevalans %80'e kadar çıkabilir. Amerika'da 50 yaşının üstünde olan iki milyon insanda asemptomatik karotis stenozu tespit edilmiştir (8).

!980'lerden itibaren asemptomatik vakalarda CEA'in yeri araştırılmıştır. Bu konu ile ilgili

birçok çalışma yapılsa da çok merkezli ve vaka sayısı fazla olan dört çalışma göze çarpmaktadır. The Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy (MACE) Trial cerrahi grupta fazla sayıda miyokard infarktüsü ve TIA görülmesi üzerine erken sonlandırılmıştı (9).

1991'de yapılan CASANOVA ve MACE çalışmalarının dizaynında problem olduğundan günümüzde çok geçerlilikleri bulunmamaktadır (9,10).

VA Cooperative Study'de 444 hasta medikal ve cerrahi tedavi grubu olarak randomize edilmiştir. İki yıl sonunda CEA grubunda ipsilateral TIA, transient monokuler körlük ve strok riski kombine alındığında %38'lik risk oranı azalması saptandı. Ancak yalnızca strok gözönüne alındığında CEA'nin herhangi bir üstünlüğü yoktu. Çalışmada 1/3 vakanın asemptomatik olmadığı ve semptomatik özellikler taşıdığı saptanmıştır (11).

En fazla vaka içeren ACAS'da 40-79 yaşları arasında ve 5 yıllık yaşam beklentisi fazla olan 1662 hasta çalışmada yer almıştır. Çalışmada hastalar medikal tedavi alan (325 mg Aspirin) veya cerrahi ve medikal tedavi alan grup olarak randomize edildiler. Çalışmaya CEA'ye perioperatif mortalite ve morbidite oranı %3'ün altındaki cerrahlar katılmışlardır. Çalışma ortalama 2.7 yıl sonra CEA'nin daha yararlı olduğunu saptadığından sona ermiştir. Çalışmada %60'ın üstü karotis stenozu olan vakalar alınmıştır. Beş yıllık projeksiyonla ipsilateral strok riski medikal grupta %11 olarak bulunmuşken, cerrahi olan grupta %5.1 olarak bulunmuştur. CEA ile tedavi edilen grupta ipsilateral strok için relatif risk azalması %53 olarak saptanmıştır (p=.004; %95 CI=22-72). Perioperatif risk %2.3 olarak bulunmuş, bayanlarda komplikasyon erkekler göre fazla olarak saptanmıştır. Diabetes mellitus ve kontralateral karotis stenozunun bulunması perioperatif komplikasyon riskini arttırmıştır (7, 8).

ACAS'ta ipsilateral strok için relatif risk azalması %53 olmakla beraber mutlak risk azalması iki yıl için yalnızca %1.52 (bir nondisabil strok'un önlenmesi için 67 hasta CEA olmalıdır) olarak saptandı. Beş yıl için mutlak risk azalması (absolute risk reduction) yalnızca %5.9'du. Bu gibi asemptomatik karotis stenozları gibi düşük riskli durumlarda mutlak risk azalması daha önem kazanmaktadır (12,13,14).

AHA ACAS'ı baz alarak %3'ün altında cerrahi riski olan ve %60'ın üstünde karotis darlığı olan vakalara cerrahi önermektedir. Fakat semptomatik

karotis arter stenozlarının aksine ACAS ipsilateral disabil strok riskini azaltmada CE'in tam bir faydasını istatistiksel olarak gösteremediğinden dünya çapında tam kabul görmemiştir. Hastaların seçiminde yaş, cins ve perioperatif komplikasyonların tayini önemli rol oynayabilir. ACAS'ta tam aydınlatılmayan subgrup analizleri ve hangi risk faktörleri olan hastaların cerrahiden daha fazla yarar göreceği konusu açıklığa kavuşturulmuş hangi tip hastaların cerrahi gideceği de aydınlanabilecektir (8, 12,13,14).

Karotis stenoz derecesi de asemptomatik vakalarda cerrahiye karar vermede yol gösterebilir. Norris ve Zu yaptıkları çalışmada %75-90 karotis darlığına bağlı iskemi riskinin diğer darlıklara göre en fazla olduğunu, %91-99 arası darlıklarda riskin düştüğünü saptadılar (15).

Chambers ve Hennerici yaptıkları çalışmayla asemptomatik karotis stenozlarını ultrasonla 5 yılın üstünde takip ettiler ve %75'in altında olan lezyonlarda yıllık strok geçirme riskini %2'den az buldular. Stenoz %80'i geçtiğinde yıllık risk %5'e yükselmişti. Çalışmalarda erkeklerde risk daha fazla olarak bulundu (16,17).

NASCET ve ECST çalışmalarından da asemptomatik olan karotis darlıkları ile ilgili veriler elde edilmiştir. NASCET'de asemptomatik vakalarda %75-94 stenozu olan vakalarda yıllık geniş arter enfarktisi riski %1.9 olarak bulunurken ECST'de %80 karotis darlığından sonra strok riski keskin bir artış göstermiştir (1,3,4).

Bu açıdan bazı yazarlar asemptomatik vakalarda karotis darlığı %80'e ulaştıktan sonra cerrahiye yönelmesi gerektiğini savunmaktadırlar.

Asemptomatik vakalarda karotis stenozuna neden olan plakaların natürü önem kazanabilir. Özellikle AHA'nın önerilerinde ülser plaklarda strok riski daha fazla olarak vurgulanmıştır. Yapılan plak takiplerinde plakların genişlemesi ve hızlı büyümesi de cerrahi kararını tek başına olmasa da etkileyebilir (7, 18).

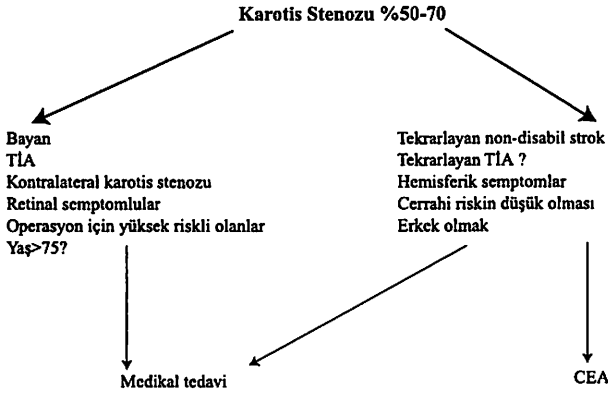
Bu çalışmaların ışığında asemptomatik karotis stenozlarında şu sonuçlara varabiliriz:

- Asemptomatik hastaların yarısı kardioembolik ve laküner strok geçirmişlerdir ve bu hastalar CE'den çok yarar görmezler.

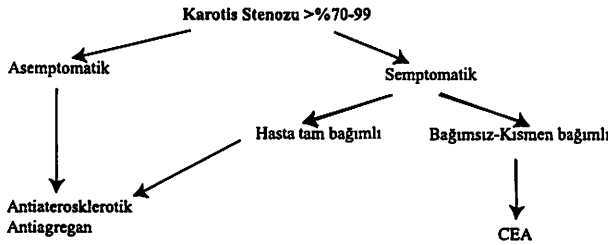
- American Heart Association cerrahi riski %3'ün altında ve karotis stenozu %60'ın üstünde olan vakalarda eğer yaşam beklentisi 5 yıldan fazlaysa cerrahiye önermekle birlikte risk ve yarar oranı çok küçük olan bu grupta komorbidite, cerrahinin komplikasyon oranı, hastaların risk

faktörleri göz önüne alınıp değerlendirme yapılmalıdır.

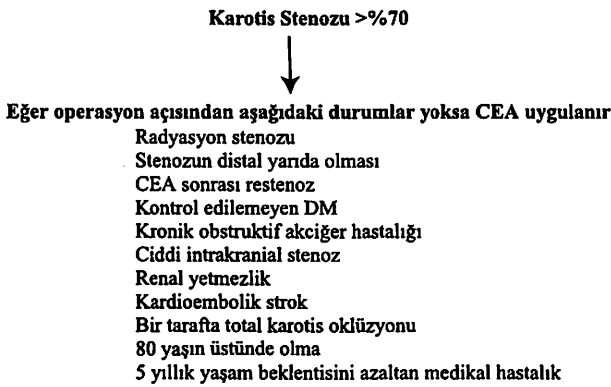
Yapılan tüm çalışmalar sonucunda CEA için algoritma şöyle düzenlenebilir. (Şekil 1, 2 ve 3)



Şekil-1: Orta karotis stenozunda algoritma



Şekil-2: Karotis Endarterektomi algoritmasında ilk basamak



Şekil-3: CEA için ikinci basamak

Karotis Endarterektomi Komplikasyonları

Karotis endarterektomi %70-99 semptomatik karotis stenozlarında medikal tedaviye göre üç kat daha fazla etkilidir. Buna karşın CEA intraoperatif ve postoperatif riskler taşır. Bu nedenle CEA sonrası komplikasyon riski cerrahlar tarafından %3' ün altında tutulmalıdır. Bu şekilde CEA medikal tedaviye göre üstünlük sağlayabilir.

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2003, 9:1; 39-43

CEA sonrası hastalar yoğun bakım şartlarında incelenmeli ve monitörize edilmelidir.

Karotis Endarterektomi Sonrası Komplikasyonlar

Strok, miyokard infarktüsü ve ölüm CEA'in perioperatif komplikasyonları içinde yer alırken, kranial sinir hasarı, yara hematomu, hipertansiyon, hipotansiyon, hiperperfüzyon sendromu, nöbet, intraserebral hematoma ve rekürren hematoma postoperatif komplikasyonlar arasında yer alırlar.

Yara Yeri Hematomu

Yara yeri hematomu CEA sonrası sık görülen komplikasyonlardandır. NASCET çalışmasında %5.5 hastada gözlenmiştir. Çoğu küçük ve sorun yaratmayacak hematomlar olsa da genişleyecek olan hematomlar solunum yolunu tıkayabilirler (7).

Hipertansiyon

Kontrol edilmemiş hipertansiyon, boyun hematomu ve hiperperfüzyon sendromu riskini artırır (7). Preoperatif hipertansiyon postoperatif hipertansiyon gelişme riskini arttırmak için en önemli faktör olarak bulunmuştur. Postoperatif mortalite oranı postoperatif hipertansiyonu olan bireylerde daha sık gözlenmiştir. Caplan, sebat eden postoperatif hipertansiyonu olan hastalarda intraserebral hemoroji riskini daha fazla bulmuştur (7). Ayrıca yaklaşık %21 normotansif hastada CEA sonrası kan basıncında artış saptamıştır. Özellikle en fazla artış operasyondan ilk 48 saat içinde oluşmuştur. Episodik olarak oluşan hipertansiyonun nedeni karotis arter hipersensitivitesine bağlanmıştır. Genellikle geçici bir durum olarak karşımıza çıksa da artmış kan basıncının cerrahiden 12 haftaya kadar sebat etmesine baroreseptör yoksunluk sendromu denir. Bu sendrom daha çok bilateral aterosklerotik karotis arter lezyonu olan hipertansif hastalarda sık gözlenir (7).

Postoperatif Hipotansiyon

Postoperatif hipotansiyon yaklaşık %5 hastada gözlenir. Hipotansiyon genellikle 24-48 saat içinde normale döner. Postoperatif hipotansiyonu devam eden hastalarda miyokard infarktüsü ekarte edilmelidir (7).

Hiperperfüzyon Sendromu

Postendarterektomi hiperperfüzyon sendromu yüksek grade'li stenozu olan vakalarda uzun süren hipoperfüzyon ve bozulmuş serebral otoregülasyona bağlı gelişen bir olaydır. Perioperatif aşamada yüksek grade'li stenoz distalindeki hemisferde kronik hipoperfüzyon

hali mevcuttur. Bu bölgedeki küçük damarlar yeterli kanı sağlamak açısından maksimal dilate olmuş ve dolayısıyla otoregulasyonlarını kaybetmiş durumdadırlar. Yüksek grade'li stenoz düzeltildikten sonra hiperperfüze hemisferdeki perfüzyon basıncı artar ve kapiller yatağı aşırı perfüzyondan korumak için gereken vasokonstriksiyon, bozulmuş otoregulasyondan dolayı oluşmaz. Sonuçta bozulmuş perfüzyon basıncı intraserebral ödem ve hemorajiye neden olur. Serebral perfüzyonda artış özellikle tek taraflı ve ayağa kalkınca geçen baş ağrısına neden olur (7).

İntraserebral Hemoraji

Hiperperfüzyon sonrası sekonder olarak intraserebral hemoraji oluşabilir. Mayo Kliniğ'in tecrübesine göre operasyondan sonra ilk iki hafta içinde %0.6 oranında intraserebral hemoraji gözlenmiştir. Hemorajilerin %60'ı fataldir. CEA sonrası intraserebral hemoraji riski yüksek grade'li karotis stenozunda, eski hipertansiflerde, ileri yaş ve orta serebral arterine az kan giden vakalarda daha sık gözlenmiştir. Aynı çalışmada anjiyografik olarak hipoperfüzyonun gözlenmesi intraserebral hemoraji riskini arttırmıştır. Bu nedenle hiperperfüzyon riski olan hastalarda kan basıncı kontrolü çok sıkı şekilde yapılmalıdır (7).

Nöbetler

CEA sonrası nöbet görülmesi çok sıklıkla gözlenmez. Nielsen ve arkadaşları CEA yapılan yüksek grade'li hastada ilk 5-7 gün içinde %3 oranında nöbet izledi. İntraserebral hemoraji veya infarkt olmadan nöbet geçiren hastalarda hiperperfüzyon sendromu ve hipertansif ensefelopati neden olarak gösterilmiştir (7).

Karotis endarterektomi sonrası ileri yaştaki, yüksek grade'li, kötü kollateral akımı olan, orta serebral arter akımı yavaş olan ve kontralateral karotis stenozu bulunan hastalar dikkatlice incelenmeli ve kan basınçları dikkatlice kontrol edilmelidir. CEA sonrası bütün hastaların ilk 24 saat içinde yoğun bakımda izlenmeleri önerilmektedir. Duruma göre hastaların normal servise transferi gerçekleştirilebilir.

Şekil-3'te sayılan durumlar varsa, maliyet hastaya uygunsa, hastanın tercihi söz konusu ise ve hekim antikoagülasyonu varsa CEA yerine stant önerilir.

KAYNAKLAR

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient, characteristics, and progress. *Stroke* 1991, 22;711-720.
2. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trials Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991, 266;3289-3294.
3. North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Eng J Med* 1991, 325; 445-453.
4. European Carotid Surgery Trialists 'Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998, 351; 1379-1387.
5. Barnett HJM, Warlow CP. Carotid endarterectomy and the measurement of stenosis. *Stroke* 1993, 25; 1281-1284.
6. Rotwell PM, Eliasiv M, Gutnikov SA, Fox AJ et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003, 361; 107-116.
7. Jose B, Feinberg W, Castoldo J, Whittemore AJ, Harbourg E, Caplan L, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1998, 29; 554-562.
8. Warlow C. Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis? *Lancet* 1995, 345;1254-1255.
9. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992 67;513-518.
10. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991 22; 1229-1235.
11. Hobson W, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Wright CB and the Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Eng J Med* 1993 328;221-227.
12. Chambers BR, Norris JW. The case against surgery of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1984 15; 964-967.
13. Foster DS. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery (letter to the editor). *JAMA* 1995 274;1505.
14. Norris JW, Hachinski V. Stroke prevention. Oxford University Press 2001; 214-233.
15. Norris JW, Zhu CZ. Stroke risk and critical stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 53;235-237.
16. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986 315;860-865.
17. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. *Brain* 1987 110; 777-791,
18. Cheung RTF, Chan RTC, Eliasiv M, Rankin RN, Hachinski VC, Barnett HJM. Recurrent stenosis after carotid endarterectomy: How often should follow up ultrasound be performed? Experience from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Neurology* 1996 46; A281.