la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVI ~ NUMERO 4.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

ICTUS

Presente e futuro di una patologia dai tratti pandemici

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza e correlati clinici della demenza tra i decessi per COVID-19 in Italia

SCLEROSI MULTIPLA

L'impatto negativo dell'obesità sulla disabilità alla diagnosi

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

medico e paziente

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi ai siti
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

RUBRICHE

5
News dalla letteratura

ARTICOLI

8
ICTUS ISCHEMICO
INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO
L'ictus rappresenta una delle più comuni cause di decesso a livello globale. Fortunatamente, molti progressi sono stati fatti nell'ambito delle terapie di emergenza
DANILO TONI

10
FISIOPATOLOGIA
MANUELA DE MICHELE, LUCA PETRAGLIA, EMILIA SBARDELLA, LAURA DURASTANTI, IRENE BERTO

16
DIAGNOSI
MARIA TERESA DI MASCIO, FEDERICA LETTERI, SIVIA FAUSTI, ALESSANDRA MANCINI, LUANA GENTILE

26
TRATTAMENTI DI RICANALIZZAZIONE
ANNE FALCOU, ANGELA RISITANO, ALEXIA ANZINI, VITTORIO MELLINA, ETTORE NICOLINI

33
51° CONGRESSO NAZIONALE SIN
FUNZIONE COGNITIVA E SONNO IN EPILESSIA: EVIDENZE FAVOREVOLI DAL FARMACO DI ULTIMA GENERAZIONE PERAMPANEL

Nell'intervista che pubblichiamo, il professor Giancarlo Di Gennaro ripercorre i temi portanti di un simposio focalizzato sull'attuale impiego delle tecniche elettroencefalografiche nei soggetti affetti da epilessia

A CURA DELLA REDAZIONE

VIRTUAL CONGRESS
28-30 novembre 2020

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVI – NUMERO 4.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con SIN

Anno XVI - n. 4 - 2020

MP edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Alexia Anzini, Irene Berto, Manuela De Michele, Giancarlo Di Gennaro, Maria Teresa Di Mascio, Laura Durastanti, Anne Falcou, Sivia Fausti, Luana Gentile, Federica Letteri, Alessandra Mancini, Vittorio Mellina, Ettore Nicolini, Luca Petraglia, Angela Risitano, Emilia Sbardella, Danilo Toni

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp**
   n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**:
   Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

news dalla letteratura

P. Immovilli, C. Terracciano, D. Guidetti et al.

Incidenza e caratterizzazione clinica dell'**ictus** in pazienti **con malattia COVID-19**: una casistica italiana

International Journal of Stroke 2020, Vol. 15(6) NP13–NP14

● Tra ictus e gravità della polmonite in pazienti con COVID-19 esiste un'associazione significativa, con diverse possibili implicazioni. In primo luogo, l'ipossiemia potrebbe aggravare l'ischemia cerebrale; inoltre, l'ictus potrebbe aumentare il rischio di sovra-infezione batterica, che già rappresenta una complicanza di questo evento cerebrovascolare. Infine, la **COVID-19 grave potrebbe promuovere l'attivazione delle cellule endoteliali e uno stato pro-trombotico**. Sono queste le conclusioni di uno studio di Paolo Immovilli e colleghi condotto su un piccolo numero di pazienti dell'Ospedale Guglielmo da Saliceto, in provincia di Piacenza.
Si tratta di 19 soggetti colpiti sia da ictus sia dalla malattia da Sars-CoV-2, ricoverati tra il 21 febbraio e il 28 aprile, identificati in modo retrospettivo. L'età media del campione era di 76,05 anni, il 52,6% dei soggetti era di sesso maschile, la media del punteggio sulla scala NIHSS era di 9,79. I fattori di rischio più rilevanti nel campione erano: ipertensione (84,2%), fibrillazione atriale (31,6%) e diabete (10,5%).
La maggior parte dei pazienti (15/19) è stata colpita da ictus in corso di COVID-19; l'ictus era per quasi tutti (17/19, pari all'89,5%) di tipo ischemico, mentre per i restanti due (10,5%) era di tipo emorragico. L'eziologia ischemica dell'ictus è risultata varia: aterosclerosi delle grandi arterie in quattro casi; cardioembolismo in cinque; malattia dei piccoli vasi in due; indeterminata in sei, di cui due ESUS. In quattro pazienti, l'evento ictale ha preceduto, in media di 2,5 giorni, la diagnosi di COVID-19.
Tre dei 17 ictus ischemici avevano in media un punteggio NIHSS di 13,67 e sono stati trattati con un attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante per via endovenosa. Non si sono verificate complicanze emorragiche, ma un paziente è deceduto e gli altri due hanno avuto un punteggio sulla Rankin Scale (mRS) modificato pari a quattro alla dimissione.
La polmonite interstiziale è stata rilevata in 13 pazienti (68,4% del campione) e la sua gravità è stata valutata in base al punteggio Visual-Well Aerated Lung (V-WAL), che rappresenta un indice di evoluzione di COVID-19, quando calcolato al ricovero. Il punteggio medio V-WAL è stato di 0,737.
Ma il **dato forse più interessante è che l'analisi statistica ha mostrato una correlazione significativa del V-WAL sia con il punteggio NIHSS** (r: -0,635; r2: 0,403; p: 0,003) sia con i livelli di LDH (r: -0,573; r2: 0,328; p: 0,01) al momento del ricovero. Pazienti con polmonite interstiziale avevano un punteggio NIHSS più alto (11,85 vs. 5,33, rispettivamente) e maggiore invalidità alla dimissione (mRS 3-6: 57,9% vs. 10,5%) rispetto a quelli senza questa complicanza. L'associazione tra NIHSS e V-WAL è rimasta significativa (p: 0,046) anche nell'analisi multivariata delle covariate quali: età, sesso, diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, obesità, ritardo tra COVID-19 e ictus, livelli di LDH, NIHSS, mRS alla dimissione e neoplasie.
Solo due pazienti con punteggi elevati di NIHSS (17 e 21) e V-WAL (0,40) hanno avuto necessità di ventilazione meccanica non invasiva in terapia intensiva.

M. Canevelli, L. Palmieri, G. Onder et al.

Prevalenza e correlati clinici della **demenza** tra i decessi per **COVID-19** in Italia

Alzheimer's &Dementia 2020; 12: e 12114

● **Quale rapporto c'è tra demenza e rischio di morte per COVID-19?** A questo quesito hanno cercato di dare risposta Marco Canevelli, dell'Istituto superiore di Sanità (ISS) di Roma e colleghi dello stesso istituto e dell'Università Sapienza, analizzando statisticamente un campione di soggetti deceduti durante la pandemia, verificando le relative caratteristiche cliniche e traiettorie di cura. L'indagine è rilevante, considerando che il nostro Paese è stato pesantemente colpito da COVID-19, soprattutto nella sua popolazione più anziana, e che nel Paese vivono più di un milione di persone con demenza. Peraltro, **è noto che i soggetti affetti da demenza sono maggiormente esposti alle infezioni, e soprattutto quelle a carico del tratto inferiore delle vie respiratorie costituiscono una delle principali cause di ospedalizzazione e di decesso.**
Nella ricerca, gli Autori hanno considerato le cartelle cliniche di 2.621 pazienti deceduti negli ospedali italiani, identificando 415 individui affetti da demenza, che rappresentavano il 15,8% del totale dei decessi legati a COVID-19.
Dall'analisi dei dati è emerso che i pazienti affetti da demenza meno frequentemente presentavano tosse, avevano minori possibilità di ricevere terapie di sostegno e terapia intensiva, e mostravano un peggioramento clinico più rapido rispetto ai soggetti con capacità cognitive intatte.
In conclusione, le persone affette da demenza sono particolarmente vulnerabili a COVID-19. La presenza di demenza influenza anche la presentazione clinica, il decorso e la gestione degli individui colpiti. **Le persone con disturbi cognitivi hanno spesso una presentazione atipica, un peggioramento clinico più marcato e un accesso limitato alle cure di sostegno e intensive.**

news dalla letteratura

F. Pizza, M. Filardi, G. Plazzi et al.

L'**eccessiva sonnolenza diurna** nella narcolessia e nelle ipersonnie del sistema nervoso centrale: una revisione

Sleep Breath 2020; 24(2):605-14

Le ipersonnie del sistema nervoso centrale sono caratterizzate da un eccesso di sonnolenza diurna (EDS) a cui non corrisponde un problema qualitativo o quantitativo del sonno. Allo scopo di fornire una guida per la diagnosi differenziale, Fabio Pizza e colleghi, del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM) dell'Università di Bologna hanno condotto questa mini-review analizzando la letteratura disponibile sulla sonnolenza diurna eccessiva nelle ipersonnie del sistema nervoso centrale.
Secondo i risultati dello studio, i pazienti narcolettici riferiscono alla valutazione clinica un buon potenziale ristorativo del sonno, così come un frequente verificarsi di sogni anche durante i sonnellini di breve durata. Queste caratteristiche trovano corrispondenza nell'evidenza di uno specifico marcatore neuropsicologico di insorgenza del sonno REM all'inizio del sonno (SOREMP) durante il test di latenza del sonno multiplo (MSLT). Al contrario, i pazienti con ipersonnia idiopatica lamentano inerzia del sonno e sonno notturno prolungato. Studi polisonnografici mostrano un'elevata propensione al sonno nell'MSLT o un elevato tempo di sonno totale sulle 24 ore durante il monitoraggio continuo.
I pazienti con sindrome da sonno insufficiente (ISS) possono presentare caratteristiche cliniche di eccesso di sonnolenza diurna che sono intermedie tra narcolessia e ipersonnia: per questo la sua diagnosi si basa sull'evidenza clinica della riduzione del sonno notturno (giorni feriali rispetto ai giorni festivi) associata alla scomparsa del disturbo EDS dopo l'estensione del sonno. I dati polisonnografici non sono richiesti, ma quando viene eseguita l'MSLT, i pazienti ISS possono presentare SOREMP derivante da un sonno non-REM di fase 2, a differenza dei pazienti narcolettici che con più frequenza passano dalla veglia direttamente in sonno REM.
La rara sindrome di Kleine-Levin è caratterizzata da episodi ricorrenti di periodi di sonno enormemente prolungati, della durata di giorni, associati a stato cognitivo e comportamenti anormali alternati da periodi asintomatici. Si tratta di un pattern del sonno che può essere ben documentato con l'actigrafia.
Secondo le conclusioni degli Autori, **le differenti ipersonnie del sistema nervoso centrale presentano caratteristiche dell'eccesso di sonnolenza diurna che sono specifiche**: sono queste caratteristiche che devono guidare il clinico nell'applicazione e nell'interpretazione di opportune indagini neurofisiologiche.

M. Stampanoni Bassi, E. Iezzi, G. Matarese et al.

Sclerosi multipla: i pazienti obesi presentano alla diagnosi un **maggiore grado di disabilità valutato all'EDSS**

Multiple Sclerosis 2020; 26(10): 1237-46

In questo articolo, Mario Stampanoni, dell'Unità di Neurologia e Neuroriabilitazione dell'IRCCS Neuromed di Pozzilli, in provincia di Isernia, e colleghi di diversi istituti italiani hanno indagato **se l'aumento della massa adipocitaria espressa come indice di massa corporea (BMI) e l'aumento dei lipidi sierici possano influenzare l'infiammazione rilevata nel liquido cerebrospinale e la gravità della sclerosi multipla**. Lo spunto è venuto da alcuni studi condotti in passato da cui è emerso un legame tra disregolazione metabolica, infiammazione e neurodegenerazione. Gli Autori hanno condotto uno studio trasversale, su 140 pazienti consecutivi affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), sottoposti a valutazione clinica, calcolo del BMI, scansioni di risonanza magnetica e raccolta di campioni di sangue e di liquor prima di qualsiasi trattamento farmacologico specifico.
Nel liquor, sono stati misurati i livelli delle citochine, adipocitochine e fattori infiammatori seguenti: interleuchina (IL)-6, IL-13, fattori stimolanti le colonie di macrofagi, leptina, grelina, osteoprotegerina, osteopontina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, resistina e annessina A1. Sono stati valutati inoltre i livelli sierici di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo HDL. Dall'analisi dei dati raccolti è emersa una correlazione positiva tra il BMI e il punteggio alla Expanded Disability Status Scale (EDSS). I pazienti obesi affetti da SMRR hanno mostrato una maggiore disabilità clinica, un aumento dei livelli liquorali delle molecole proinfiammatorie IL-6 e leptina, e una riduzione delle concentrazioni della citochina antinfiammatoria IL-13. Inoltre, sia i livelli sierici di trigliceridi sia il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL hanno mostrato una correlazione positiva con le concentrazioni di IL-6 nel liquido cerebrospinale.
Gli Autori pertanto concludono che l'obesità e l'alterato profilo lipidico sono associati a un'infiammazione centrale esacerbata e a una maggiore disabilità clinica al momento della diagnosi di SMRR. Inoltre, l'aumento delle adipocitochine e dei lipidi può mediare l'impatto negativo dell'elevata adiposità sul decorso della malattia.

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi ai siti
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

Inquadramento epidemiologico

L'ictus colpisce un individuo su quattro nel corso della vita. *Nel 2016 è stata registrata un'incidenza di 13,7 milioni e una prevalenza di 80,1 milioni di casi di ictus cerebrale a livello mondiale, con maggior coinvolgimento del sesso femminile rispetto a quello maschile (41 vs 39 milioni). Nel corso degli ultimi 20 anni, si è registrato a livello globale un progressivo decremento dell'incidenza standardizzata per età (- 8,1% dal 1990 al 2016), del tasso di mortalità standardizzato per età (-36,2% dal 1990 al 2016) e del tasso di DALY standardizzato per età (-34,2% dal 1990 al 2016). Malgrado ciò,* **l'ictus ancora rappresenta una delle più comuni cause di morte a livello globale** *(secondo solo alle malattie cardiovascolari) e la seconda più comune causa di disabilità al mondo, causando 5,5 milioni di morti all'anno e 116,4 milioni di Daily Adjusted Life Years (DALYs).*[1,2] *In base a questi numeri,* **l'ictus può essere definito una pandemia**

TABELLA 1 Tabella sinottica dei principali fattori di rischio cerebrovascolare

FATTORI DI RISCHIO CEREBROVASCOLARE		
NON MODIFICABILI	**MODIFICABILI, BEN DOCUMENTATI**	**MODIFICABILI, NON BEN DOCUMENTATI**
• Età • Sesso maschile • Fattori genetici • Fattori etnici • Storia di gravidanza patologica • Menopausa precoce	• Ipertensione arteriosa • Fibrillazione atriale • Altre cardiopatie (infarto miocardico acuto; cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale, placche arco aortico) • Ipertrofia ventricolare sinistra • Sindrome delle apnee ostruttive • Diabete mellito • Dislipidemia • Obesità • Iperomocisteinemia • Stenosi carotidea • Fumo di sigaretta • Eccessivo consumo di alcol • Ridotta attività fisica • Dieta • Anemia a cellule falciformi	• Emicrania • Sindrome metabolica • Uso di contraccettivi orali • Terapia ormonale sostitutiva • Anticorpi antifosfolipidi • Aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2 • Alterazioni dei fattori dell'emostasi • Infiammazione e infezioni • Uso di droghe

con enormi costi di gestione e sociali: *il 3-4% del totale delle spese sanitarie nelle nazioni con economie sviluppate viene impiegato per la sua cura,[3] con un costo annuale medio di un paziente affetto da ictus (includendo anche i costi per la riabilitazione e il follow-up) di circa 140.000 dollari negli Stati Uniti d'America.[4]*

Per cercare di ridurre l'impatto socio-sanitario dell'ictus cerebrale la prima arma a disposizione è chiaramente la prevenzione, *con l'identificazione dei fattori di rischio non-modificabili e modificabili. I primi, sebbene come da definizione non siano suscettibili di potenziali interventi, costituiscono un elemento imprescindibile nella definizione della classe di rischio di appartenenza. I fattori di rischio modificabili, invece, sono molteplici, responsabili di oltre il 90% degli ictus cerebrali e sono oggetto dei principali interventi di prevenzione primaria e secondaria* **(Tabella 1)**.

Ma quando l'ictus si manifesta dobbiamo cercare di ridurre al minimo il danno cerebrale e i conseguenti esiti motori e/o cognitivi. È soprattutto nell'ambito dell'ictus ischemico che sono stati fatti i passi avanti più significativi in termini soprattutto di terapie d'emergenza.

È quindi a questo che la presente monografia è dedicata, nell'intento di aggiornare i lettori sulle più attuali conoscenze relative a fisiopatologia, inquadramento etiopatogenetico e terapia.

Danilo Toni
Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Bibliografia

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. *Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* Lancet Neurol 2019; 18: 439–58.
2. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. *Global, regional, and countryspecific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016.* N Engl J Med 2018; 379: 2429–37.
3. Katan M, Luft A. *Global Burden of Stroke.* Semin Neurol 2018; 38(2): 208-211.
4. Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. *Short- and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke.* Clinicoecon Outcomes Res 2016; 8: 53-61.

IN BREVE

• L'ictus ischemico causa un ridotto apporto di ossigeno e glucosio al tessuto cerebrale, determinando una serie di modificazioni cellulari e molecolari che coinvolgono i neuroni, le cellule gliali, l'endotelio vascolare e le cellule infiammatorie. La prima conseguenza è il blocco, a livello mitocondriale, della catena respiratoria e della produzione di ATP, che rende i neuroni incapaci di mantenere un corretto gradiente elettrico transmembrana.
Gli studi mediante PET hanno contribuito a chiarire i meccanismi fisiopatologici dell'ictus ischemico, permettendo di identificare diverse componenti tissutali all'interno dell'area ischemica, tra cui per esempio la penombra ischemica

GLI AUTORI

Manuela De Michele, Luca Petraglia, Emilia Sbardella, Laura Durastanti, Irene Berto

Unità di Trattamento Neurovascolare
Policlinico Umberto I
Sapienza Università di Roma

SYNOPSIS ICTUS ISCHEMICO

Fisiopatologia

⊙ FLUSSO CEREBRALE E MECCANISMI DI AUTOREGOLAZIONE

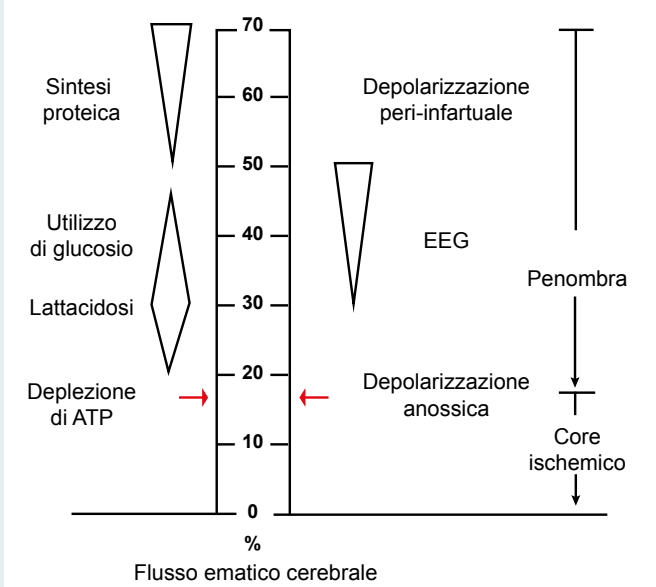
Il metabolismo cerebrale dipende quasi interamente dal consumo di glucosio con un utilizzo del 25% di ossigeno dell'intero organismo. Tale fabbisogno energetico deve essere assicurato da un flusso ematico cerebrale (Cerebral Blood Flow - CBF) continuo, compreso fra 50 e 60 ml/min per 100 g di tessuto. Questa elevata domanda energetica corrisponde a un CBF totale, in condizioni di riposo, pari a circa 800 ml/min, ossia il 15–20% dell'output cardiaco.[1]
La circolazione cerebrale è provvista di un sistema di autoregolazione capace di mantenere costante il CBF a fronte di incrementi o diminuzioni della pressione arteriosa sistemica attraverso una modulazione riflessa delle resistenze cerebrovascolari. Tale meccanismo omeostatico interviene al fine di minimizzare le variazioni di pressione di perfusione cerebrale, quale risultante dalla differenza fra la pressione arteriosa sistemica e la pressione intracranica e assicura la costanza del CBF per valori di pressione media compresi fra 60 e 150 mmHg.[2] Questo fisiologico sistema di compenso si attua attraverso meccanismi miogeni, metabolici e neurogeni, rispettivamente attraverso la risposta vasomotoria delle fibrocellule muscolari lisce alle variazioni pressorie transmurali, il rilascio di mediatori ad azione vasodilatatoria come modulazione del microambiente (NO, CO_2, K, Ca, adenosina) e l'innervazione simpatica α2 adrenergica.[3]
L'apporto ematico al cervello è garantito da un ricco sistema di vasi (variabile tra gli individui) suddiviso in vie primarie (il circolo di Willis) e vie secondarie (i circoli collaterali). I circoli collaterali leptomeningei (CCL), anche noti come anastomosi leptomeningee o collaterali piali, sono piccole connessioni arteriose che collegano le diramazioni terminali delle principali arterie intracraniche (arterie cerebrali anteriore, media e posteriore) sulla superficie dell'encefalo. Questi vasi sono inattivi in normali condizioni, ma sono reclutabili quando una di queste arterie risulta acutamente o cronicamente occlusa. In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dell'arteria cerebrale media, CCL di varia entità possono essere visualizzati in circa l'80% dei casi in immagini angiografiche acquisite subito dopo l'occlusione arteriosa.[4] Grazie ai CCL, una variabile quota di tessuto cerebrale irrorato dall'arteria occlusa è risparmiato dal danno ischemico. Gli eventi molecolari che si verificano a seguito della riduzione del flusso cerebrale sono molteplici e dipendono dall'entità e dalla durata dell'ischemia[5] **(FIGURA 1)**.

⊙ MECCANISMI MOLECOLARI DEL DANNO ISCHEMICO

L'ictus ischemico causa un ridotto apporto di ossigeno e glucosio al tessuto cerebrale, determinando una serie di modificazioni cellulari e molecolari che coinvolgono i neuroni, le cellule gliali, l'endotelio vascolare e le cellule infiammatorie.[6] La prima conseguenza è rappresentata dal blocco, a livello mitocondriale, della catena respiratoria e della produzione di ATP, che rende i neuroni incapaci di mantenere un corretto gradiente elettrico transmembrana. Si instaura, quindi, uno stato di depolarizzazione dovuto all'anossia, con aumento di rilascio di neurotrasmettitori a livello presinaptico.[7] Tra i neurotrasmettitori un ruolo chiave è svolto dal glutammato che, tramite il legame con i recettori NMDA, determina un aumento dell'afflusso di calcio nell'ambiente intracellulare portando all'attivazione

di svariati processi cellulari calcio dipendenti: attivazione dell'ossido nitrico sintasi, con aumento delle specie reattive dell'ossigeno e di altri radicali liberi;[8] danni al DNA e inibizione della sintesi proteica; attivazione della proteina p53;[9] attivazione del processo di spreading depolarization corticale;[10] innesco dei processi di morte cellulare.
Inoltre, l'aumento di neurotrasmettitori eccitatori nella matrice extracellulare influenza anche le cellule gliali e, in particolare, gli astrociti, che possono assumere un fenotipo immunomodulante e diventare ipertrofici fino a impedire la rigenerazione neuronale.[11]
Immediatamente dopo l'insulto ischemico, si iniziano ad accumulare liquidi a livello intracellulare con la formazione di edema citotossico, visibile nelle sequenze di risonanza magnetica pesate in Diffusion-weighted Imaging (DWI). Più tardivamente, con un picco a 12-24 ore, la rottura della barriera ematoencefalica (BEE) causata dalla morte dei pericici capillari,[12] conduce a un accumulo di liquidi nella matrice extracellulare, configurando quindi un quadro di edema vasogenico, visibile nelle sequenze di risonanza magnetica FLAIR e T2 pesate.
L'anossia, inoltre, nei primi tre giorni successivi all'insulto ischemico porta all'attivazione delle cellule della microglia e al richiamo di cellule infiammatorie sistemiche (macrofagi, polimorfonucleati, linfociti); quest'ultimo evento è ulteriormente favorito dalla rottura della BEE. Entro 1,5-3 mesi si ha la trasformazione cistica del tessuto necrotico e la formazione della cicatrice gliale peri-infarto. Va, infine, ricordato l'instaurarsi dei processi tardivi di neuroplasticità e di neurogenesi a partire dalle cellule staminali endogene, legati al recupero funzionale a seguito di un ictus, i cui meccanismi non sono ancora stati chiariti del tutto e sono attualmente oggetto di studio. La neurogenesi è l'insieme degli eventi cellulari che portano alla formazione di cellule neurali mature a partire da cellule staminali neurali o cellule neuroprogenitrici (NPCs). Nella maggior parte dei mammiferi adulti compreso l'uomo, le NPCs sono localizzate in due nicchie neurogeniche, la zona subventricolare (SVZ) del ventricolo laterale e la zona subgranulare (SGZ) del giro dentato dell'ippocampo.[13,14] Nell'animale da esperimento, le lesioni ischemiche cerebrali stimolano la proliferazione di NPCs nelle nicchie neurogeniche. I nuovi neuroni migrano successivamente verso la lesione ischemica,[15,16] si differenziano in neuroni maturi, generano potenziali d'azione e si integrano nei circuiti dei gangli della base.[13,17-19] La neurogenesi post-ictus è stata anche dimostrata nell'uomo adulto a livello della SVZ e nelle regioni peri-ischemiche, anche in soggetti di età avanzata.[20]

FIGURA 1 Eventi molecolari caratteristici delle varie soglie di flusso



Fonte: riadattato da Hossmann, 2006 (5)

⊙ PATOLOGIA CELLULARE DELL'ICTUS ISCHEMICO (CENNI DI ISTOLOGIA)

Sono stati individuati tre tipi di morte cellulare indotta dall'ischemia o dall'ipossia: 1) la necrosi; 2) l'apotosi e 3) l'autofagia **(TABELLA 1 a pagina 12)**. La necrosi è il risultato finale di una catastrofe bioenergetica secondaria alla deplezione di ATP e finora è stata considerata, al contrario dell'apoptosi, una forma passiva di morte cellulare. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che le cellule diventano necrotiche attraverso l'attivazione di una serie di processi intracellulari, tanto da coniare il nuovo termine di "necroptosi". Microscopicamente, le cellule necrotiche si osservano nel core ischemico e sono caratterizzate da vacuolizzazione del citoplasma (secondario al rigonfiamento mitocondriale) e rottura delle membrane cellulari. Lo stadio di vacuolizzazione del citoplasma corrisponde a una fase potenzialmente reversibile. Se l'ischemia persiste, dopo circa 2 ore i neuroni vanno incontro a un danno irreversibile (neurone rosso caratterizzato da citoplasma acidofilico condensato e nucleo triangolare picnotico) fino ad arrivare allo stadio di cellule fantasma, caratteristiche della zona centrale del core ischemico.[21]
L'apoptosi è un processo di "suicidio" cellulare regolato da molteplici vie di segnale intracellulari, prima fra tutte l'attivazione delle caspasi. Il risultato è la contrazione cellulare (shrinkage), la condensazione della cromatina, la formazione di vescicole citoplasmatiche, la frammentazione del DNA nucleare, la "gemmazione" citoplasmatica e infine la formazione di frammenti cellulari chiamati "corpi apoptotici" che vengono poi fagocitati dalle cellule macrofagiche.
L'autofagia è un processo dinamico la cui principale funzione è quella di rimuovere proteine cellulari potenzial-

TABELLA 1 Principali caratteristiche dei diversi tipi di morte cellulare (necrosi, apoptosi, autofagia) dopo ischemia cerebrale

NECROSI	APOPTOSI	AUTOFAGIA
Core	**Penombra**	**Penombra**
Vacuolizzazione del citoplasma e degli organelli (ore - danno potenzialmente reversibile)	Contrazione cellulare (shrinkage)	Comparsa di autofagosomi e autolisosomi (ore)
Rottura delle membrane cellulari (ore – danno irreversibile)	Condensazione della cromatina	Frammentazione del reticolo endoplasmatico, condensazione della cromatina (6h)
Neurone rosso (24h)	Formazione di vescicole citoplasmatiche, frammentazione del DNA nucleare, "gemmazione" citoplasmatica	Shrinkage, frammentazione del DNA nucleare, edema cellulare (24 h)
Neurone "fantasma" (3 gg)	Fagocitosi dei "corpi apoptotici"	Vacuoli autofagici

mente pericolose o organelli danneggiati, limitando quindi la diffusione della morte cellulare. Organelli difettosi e proteine sono sequestrati in vescicole a doppia membrana, i cosiddetti autofagosomi. Il suo significato durante l'ischemia cerebrale è ancora dibattuto. Potrebbe svolgere un ruolo nella riparazione cellulare post-riperfusione. Tuttavia, un'eccessiva autofagia sembra indurre un più marcato danno irreversibile degli organelli e quindi potrebbe facilitare la morte cellulare. Apoptosi ed autofagia sono processi tipici della zona di penombra ischemica **(TABELLA 1)**.

⊙ LA PENOMBRA ISCHEMICA

Un notevole contributo alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'ictus ischemico è giunto dagli studi con PET (Positron Emission Tomography), l'unica metodica che permette in vivo lo studio quantitativo di alcune variabili fisiologiche durante i vari stadi dell'ischemia cerebrale. In particolare, attraverso lo studio del CBF, del $CMRO_2$ (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen o Metabolismo cerebrale dell'Ossigeno), dell'OEF (Oxygen Extraction Fraction o Frazione di estrazione dell'Ossigeno) e del CBV (Cerebral Blood Volume o Volume ematico cerebrale), è stato possibile identificare con precisione diverse componenti tissutali all'interno dell'area ischemica. Il concetto di " penombra ischemica" nasce, in realtà, circa 40 anni fa sulla base dei risultati di esperimenti su modelli di ischemia cerebrale nei primati.[22] Gli studi PET confermarono più tardi come la penombra ischemica rappresenti il range di perfusione tra la cosiddetta soglia "funzionale" (circa 22 ml/100 g/min), al di sotto della quale si sviluppano deficit neurologici ed anomalie elettrofisiologiche potenzialmente reversibili, e la soglia per "infarto" (stimata intorno a 10 ml/100 g/min), in cui si ha la comparsa di un danno irreversibile. La zona di penombra (o "misery perfusion") è anche caratterizzata, oltre che da un ridotto CBF, da un normale metabolismo dell'ossigeno e da un OEF aumentato (fino a più dell'80%, mentre i valori di normalità si attestano al 40-50%). L'estensione della zona di penombra è influenzata dalla quantità e dall'attivazione dei CCL.[4,23] Un altro elemento cruciale nello sviluppo del danno ischemico irreversibile, oltre al livello di flusso ematico residuo, è rappresentato dal fattore tempo, quindi dalla durata dell'ischemia. Qualsiasi livello di flusso ridotto può essere tollerato solo per un

FIGURA 2 Immagini RM di una lesione ischemica in fase acuta (DWI, CBV, CBF, MTT, TTP)

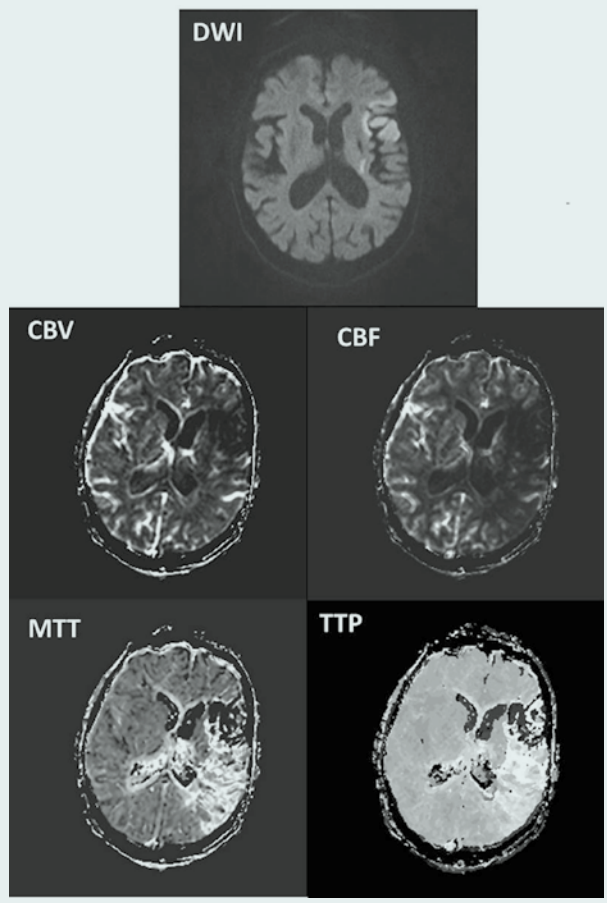
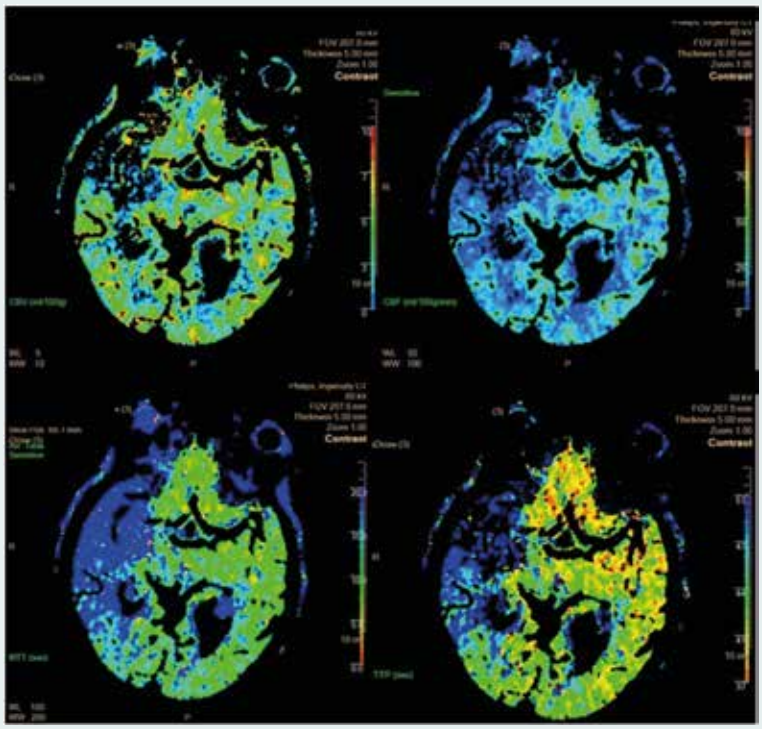


FIGURA 3 Immagine TC perfusionale di una lesione ischemica in fase acuta



periodo limitato di tempo. Da esperimenti animali è stato calcolato che un flusso di circa 12 ml/100 g/min che duri per 2-3 ore determina un infarto di grandi dimensioni, seppure singole cellule possono diventare necrotiche dopo periodi più brevi e con soglie di flusso più alte. È per questo che, se il flusso ematico non viene ripristinato, il core ischemico, risultato di una caduta di flusso al di sotto della soglia per infarto, che si instaura fin dai primi minuti e che si trova al centro della zona irrorata dal vaso occluso, si espande fino a inglobare completamente la zona di penombra circostante (4-6 ore, anche se è stato osservato che alcune zone di penombra possono perdurare anche fino a 16 ore e oltre[24,25]). Responsabili di questo fenomeno sono il progredire del danno neuronale a livello molecolare e la cosidetta "spreading depression", ovvero onde di depolarizzazione che determinano un aumento della domanda metabolica a cui non corrisponde un adeguato aumento del flusso, causando un incremento della lattacidosi e quindi del danno neuronale.[10] Nelle fasi più tardive (giorni-settimane), l'edema e i fenomeni apoptotici concorrono a un'ulteriore evoluzione del danno. Un metodo attendibile e riproducibile per la stima del danno cerebrale irreversibile nelle fasi acute dell'ischemia è l'utilizzo del flumazenil (FMZ), ligando dei recettori del GABA, che sono rappresentati abbondantemente a livello della corteccia cerebrale e sono molto sensibili al danno ischemico. Difetti nel legame del FMZ sono strettamente correlati ad aree che presentano un consumo dell'ossigeno severamente depresso e sono in grado di predire l'estensione finale dell'infarto fin dalle prime fasi, mentre una distribuzione preservata del FMZ indica una corteccia intatta. Inoltre la distribuzione del FMZ entro 2 min dopo la sua somministrazione è altamente correlata con il CBF misurato tramite l'$H_2{}^{15}O$ e pertanto può essere utilizzata anche come un indicatore del flusso ematico nelle immagini di perfusione.[26] La PET con il FMZ rappresenta quindi il gold standard per visualizzare in vivo la penombra attraverso il mismatch tra il danno irreversibile (core) e la zona di perfusione criticamente ridotta. Sfortunatamente i costi elevati e la complessità dell'esame ne permettono il suo utilizzo solo a fini di ricerca.

⊙ NEUROIMMAGINI DELLA PENOMBRA ISCHEMICA NELLA PRATICA CLINICA

La risonanza magnetica encefalo, pur rappresentando un surrogato della PET, è una metodica utilizzata comunemente per visualizzare in acuto il core e la penombra ischemica **(FIGURA 2)**. È stato infatti dimostrato che le alterazioni di segnale presenti nelle sequenze pesate in DWI, indicative del core ischemico fin dai primi minuti dall'esordio dell'ischemia, possono sovrastimare il volume finale dell'infarto, così come le modificazioni nella cinetica di distribuzione del gadolinio (Perfusion-weighted Imaging - PWI) non permettono una stima accurata del flusso cerebrale criticamente ridotto. Quindi, le zone di ipoperfusione al di fuori della zona di alterata diffusione, vale a dire il cosiddetto mismatch DWI/PWI, non rappresentano esattamente la zona di penombra perché possono inglobare la zona di oligoemia, nella quale il flusso è ridotto, ma ancora al di sopra della soglia "funzionale". Uno studio recente ha tuttavia stabilito, confrontando i risultati di RMN e PET, i parametri di perfusione più affidabili per identificare la zona di penombra, facendo della RMN encefalo uno strumento accurato per guidare le scelte terapeutiche più opportune fino anche a 48 ore dall'occlusione vasale.[26] Vengono analizzati quattro parametri emodinamici: il CBF, che corrisponde alla quantità di sangue che attraversa 100 gr di tessuto in un minuto (valore normale 50 ml/100 g/min), il CBV che rappresenta la quantità di sangue che attraversa 100 g di tessuto (valore normale =2,5 ml/100 g), il mean transit time (MTT - ossia il tempo medio di transito che rappresenta il tempo di circolo, vale a dire il tempo che impiega il sangue ad attraversare i vasi cerebrali dalle arterie alle vene (valore normale 5 secondi), il CBF ossia il rapporto tra il CBV e l'MTT. Tali parametri vengono presi in considerazione anche per la TC perfusionale (TCP), un'altra tecnica di immagini accurata per lo studio della penombra **(FIGURA 3)**.[27] Il core ischemico è caratteriz-

zato da un CBF severamente ridotto, un CBV ridotto e un MTT aumentato. La penombra ischemica, invece, è caratterizzata da un CBF moderatamente ridotto, da un CBV normale o aumentato (in seguito alla vasodilatazione compensatoria dei circoli collaterali), e da un MTT aumentato.[28] L'avvento di queste neuroimmagini avanzate ha aggiunto al concetto ancora attuale di "time is brain" (che fa dell'ictus cerebrale ischemico una patologia tempo-dipendente per la quale più precoce è la ricanalizzazione migliore è il recupero funzionale, infatti è stato calcolato che muoiono 1,9 milioni di neuroni per ogni minuto di ischemia),[29] il concetto di "penumbra is brain". È ormai chiaro che in una percentuale di pazienti, il progredire dell'infarto è lento (grazie alla presenza dei CCL), la zona di penombra può persistere anche fino a oltre 24 ore e la ricanalizzazione del vaso occluso tramite approcci endovascolari è estremamente efficace. Viceversa, circa il 20% dei pazienti presenta una progressione dell'infarto rapida e, anche se sottoposta a ricanalizzazione precocemente, svilupperà un vasto infarto cerebrale.[30] Fondamentale è quindi l'utilizzo delle neuroimmagini avanzate per la selezione dei pazienti con ictus che giungono in Pronto Soccorso oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Bibliografia

1. Kety SS. *Blood flow and metabolism of the human brain in health and disease*. Trans Stud Coll Physicians Phila 1950; 18(3): 103-8.
2. Lassen NA. *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. Physiol Rev 1959; 39(2): 183-238.
3. Strandgaard S, Paulson OB. *Cerebral autoregulation*. Stroke 1984; 15(3): 413-6.
4. Tariq N, Khatri R. *Leptomeningeal Collaterals in Acute Ischemic Stroke*. J Vasc Interv Neurol 2008; 1(4): 91–95.
5. Hossmann KA. *Pathophysiology and therapy of experimental stroke*. Cell Mol Neurobiol 2006; 26(7-8): 1057-83.
6. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, Donnan GA. *Ischaemic stroke*. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 70.
7. Obrenovitch TP, Urenjak J, Richards DA, Ueda Y, Curzon G, Syrnon L. *Extracellular Neuroactive Amino Acids in the Rat Striatum During Ischaemia: Comparison Between Penumbral Conditions and Ischaemia with Sustained Anoxic Depolarisation*. J Neurochem 1993; 61: 178–186.
8. Love S. *Oxidative stress in brain ischemia*. Brain Pathol 1999; 9(1): 119-31.
9. Crumrine RC, Thomas AL, Morgan PF. *Attenuation of p53 expression protects against focal ischemic damage in transgenic mice*. J Cereb Blood Flow Metab 1994; 14(6): 887-91.
10. Gavaret M, Marchi A, Lefaucheur JP. *Clinical neurophysiology of stroke*. Handb Clin Neurol 2019; 161: 109-119.
11. Choudhury GR, Ding S. *Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke*. Neurobiol Dis 2016; 85: 234-244.
12. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. *Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease*. Nature 2014; 508(7494): 55-60.
13. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. *Neurogenesis in the adult human hippocampus*. Nat Med 1998; 4(11): 1313-7.
14. Curtis MA, Kam M, Faull RL. *Neurogenesis in humans*. Eur J Neurosci 2011 Mar; 33(6): 1170-4.
15. Arvidsson A, Collin T, Kirik D,Kokaia Z, Lindvall O. *Neuronal Replacement From Endogenous Precursors in the Adult Brain After Stroke*. Nat Med 2002 Sep; 8(9): 963-70.
16. Palma-Tortosa S, García-Culebras A, Moraga A, Hurtado O, Perez-Ruiz A, Durán-Laforet V, de la Parra J, Cuartero MI, Pradillo JM, Moro MA, Lizasoain I. *Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study*. Sci Rep 2017 Nov 27; 7(1): 16343.
17. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. *Functional neurogenesis in the adult hippocampus*. Nature 2002; 415(6875): 1030-4.
18. Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. *2006*. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. Stem Cells 24: 739–747.
19. Hou S, Wang Y, Xu M, Shen D, Wang J, Huang F, Yu Z, Sun F. *Functional integration of newly generated neurons into striatum after cerebral ischemia in the adult rat brain*. Stroke 2008 Oct; 39(10): 2837-44.
20. Marti-Fabregas J, Romaguera-Ros M, Gomez-Pinedo U, Martinez-Ramirez S, Jimenez-Xarrie E, Marin R, Marti-Vilalta JL, Garcia-Verdugo JM. *Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke*. Neurology 2010 Feb 2; 74(5): 357-65.
21. Brown AW, Brierley JB. *Anoxic-ischaemic cell change in rat brain light microscopic and fine-structural observations*. J Neurol Sci 1972; 16(1): 59-84.
22. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke 1981; 12(6): 723-5.
23. Heiss WD. *The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke*. The Johann Jacob Wepfer award 2011. Cerebrovasc Dis 2011; 32(4): 307-20.
24. Baron JC. *Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment*. Cerebrovasc Dis 1999; 9(4): 193-201.
25. Zaro-Weber O, Fleischer H, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. *Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15 O-positron emission tomography*. Ann Neurol 2019; 85(6): 875-886.
26. Heiss WD. *Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man*. J Cereb Blood Flow Metab 2000 Sep; 20(9): 1276-93.
27. Flottmann F, Broocks G, Faizy TD, Ernst M, Forkert ND, Grosser M, Thomalla G, Siemonsen S, Fiehler J, Kemmling A. *CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds*. Sci Rep 2017; 7(1): 6679.
28. Wintermark M. *Brain perfusion-CT in acute stroke patients*. Eur Radiol 2005 Nov; 15 Suppl 4: D28-31.
29. Saver JL. *Time is brain--quantified*. Stroke 2006; 37(1): 263-6.
30. Albers GW. *Late Window Paradox*. Stroke 2018; 49(3): 768-771.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it

IN BREVE

• Le cause all'origine dell'ictus ischemico sono molteplici. Un riconoscimento tempestivo delle condizioni eziopatogenetiche è di primaria importanza al fine di permettere l'attuazione di adeguate strategie di prevenzione secondaria che possano ridurre il rischio di recidive nel tempo, e che possano permettere la definizione dell'esito clinico a breve e lungo termine. L'inquadramento eziopatogenetico del paziente con ictus si basa su un approccio multistep che prevede innanzitutto una corretta anamnesi, l'esecuzione di esami di laboratorio di routine, esami strumentali (TC, RM, Doppler, ECG, telemetria, ETT), una valutazione cardiologica.

GLI AUTORI

Maria Teresa Di Mascio, Federica Letteri, Sivia Fausti, Alessandra Mancini, Luana Gentile

Unità di Trattamento Neurovascolare Policlinico Umberto I Sapienza Università di Roma

SYNOPSIS ICTUS ISCHEMICO

Diagnosi

L'ictus ischemico può riconoscere diverse condizioni eziopatogenetiche sottostanti, la cui corretta identificazione è fondamentale per l'attuazione di adeguate strategie di prevenzione secondaria che possano ridurre la possibilità di recidive, nonché permettere una corretta definizione dell'esito clinico a breve e lungo termine. La classificazione eziologica dell'ictus ischemico è quindi parte integrante della cura del paziente.

Un inquadramento eziopatogenetico affidabile dell'ictus ischemico è tuttavia un compito complesso in quanto i progressi nella metodologia di ricerca e nella diagnostica spesso consentono l'identificazione di molteplici cause concorrenti nello stesso paziente, rendendo quindi più difficile la determinazione univoca dell'eziologia.

Una classificazione eziopatogenetica ancora oggi ampiamente utilizzata per l'ictus ischemico è la TOAST (Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment) pubblicata per la prima volta nel 1993.[1] In realtà, dopo questa prima classificazione ne sono state pubblicate delle altre per cui a oggi è possibile distinguere i sistemi classificativi in due categorie: causativa (TOAST[1], SSS-TOAST[5], CCS[3]) e fenotipica (CCS[3], A-S-C-O[4]) [2].

In particolare, i sistemi di classificazione causativi assegnano ciascun paziente con ictus ischemico a un'unica categoria eziologica, mediante l'integrazione delle caratteristiche cliniche, epidemiologiche e dei risultati degli esami diagnostici.

D'altro canto, l'approccio fenotipico prende in considerazione il riscontro di tutte le anomalie nei test diagnostici effettuati per cui il paziente può essere categorizzato in più di un sottotipo diagnostico. Ad esempio, un paziente in cui viene riscontrata una stenosi carotidea >50% e contemporaneamente una fibrillazione atriale viene categorizzato come ictus da aterosclerosi dei grossi vasi plus embolismo cardiaco e a ogni possibile eziologia viene inoltre attribuito un diverso grado di probabilità.

Le caratteristiche dei vari sistemi classificativi sono riassunte nella **TABELLA 1**.

L'inquadramento eziopatogenetico del paziente con ictus ischemico prevede un approccio a step successivi:

1) Anamnesi: familiarità per patologie cardiovascolari, stili di vita, fattori di rischio.

2) Esami di laboratorio: profilo lipidico, glicemia, coagulazione.

3) Esami radiologici: TC cerebrale con eventuale studio angiografico, RM encefalo con eventuale studio angiografico, ecocolor Doppler dei vasi epiaortici (TSA), ecocolor doppler transcranico (TCD). Le immagini radiologiche oltre a confermare la diagnosi, permettono anche di definire il territorio o i territori vascolari coinvolti e le dimensioni della lesione, che rappresentano un primo elemento per l'inquadramento eziopatogenetico.

4) Valutazione cardiologica: elettrocardiogramma basale e monitoraggio cardiaco almeno per le prime 24 ore dall'evento acuto per identificare eventuale fibrillazione atriale (FA) occulta, ed ecocardiografia.

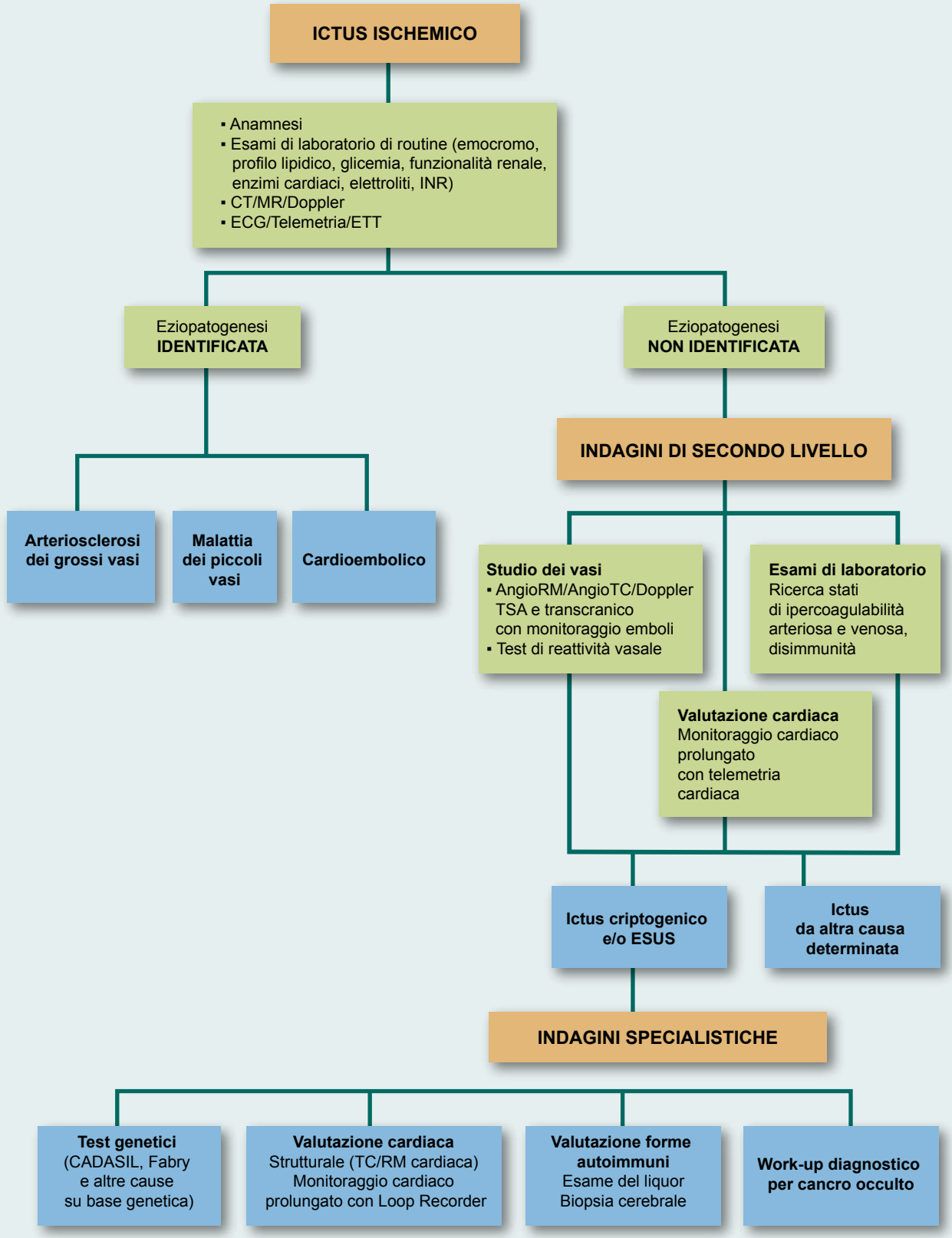
Nel caso in cui il work-up diagnostico di primo livello per ictus ischemico non sia sufficiente alla definizione del sottotipo eziopatogenetico si rende necessario il ricorso a indagini diagnostiche di secondo livello: il successivo iter diagnostico deve essere guidato dalla clinica, dalle neuroimmagini nonché dall'età del paziente per andare a individuare eventuali altri probabili cause **(FIGURA 1)**.

TABELLA 1 Principali sistemi classificativi dell'eziopatogenesi dell'ictus ischemico acuto

CLASSIFICAZIONE	TIPO DI CLASSIFICAZIONE	TIPO DI ICTUS	GRADO DI EVIDENZA	VANTAGGI	SVANTAGGI
TOAST	Causativa	1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Occlusione di piccolo vaso 4. Causa indeterminata: · Due o più cause · Accertamenti negativi · Accertamenti incompleti	Probabile Possibile	· Ampiamente usata · Utile da usare nella pratica clinica	· Affidabilità e validità influenzata dall'esperienza del valutatore · I gradi di evidenza sono spesso ignorati · Sovrastima del gruppo indeterminato · Bassa affidabilità per gli ictus minori
SSS-TOAST	Causativa	1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Occlusione di piccolo vaso 4. Altre cause 5. Causa indeterminata: · Non noto a) Embolismo criptogenico b) Altri criptogenici c) Accertamenti incompleti · Non classificati	Evidente Probabile Possibile	· Migliore affidabilità e criteri aggiornati rispetto al TOAST · Riduzione dei numeri di casi classificati come indeterminati · Identificazione dell'embolismo criptogenico come entità separata	· Schema classificativo complicato · Difficile da usare nella pratica clinica
CCS	Causativa e fenotipica	Stesso di SSS-TOAST	Evidente Probabile Possibile	· Simile a SSS-TOAST · Algoritmo computerizzato · Affidabilità e validità eccellenti · Specificazione di dettagli fenotipici	· Simile a SSS-TOAST · Necessità di internet
ASCO	Fenotipica	1. Aterotrombosi 2. Patologia di piccolo vaso 3. Patologia cardiaca 4. Altre cause	0: Assenza di malattia 1: Potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9: Work-up insufficiente	· Criteri esaustivi · Comprensivo di tutte le potenziali patologie coinvolte nella patogenesi dell'ictus · Adatto a studi di registro e clinici · Buona validità	· Schema classificativo complesso · Difficile da utilizzare nella pratica clinica
ASCO-D	Fenotipica	1. Aterotrombosi 2. Patologia di piccolo vaso 3. Patologia cardiaca 4. Altre cause 5. Dissecazione	0: Assenza di malattia 1: Potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9: Work-up insufficiente	· Simile ad ASCO · Criteri aggiornati · Identificazione della dissecazione arteriosa come eziologia a sé stante · Work-up diagnostico definito	· Simili ad ASCO

Fonte: modificata da Radu R et al. (2)

FIGURA 1 Work-up diagnostico per l'ictus ischemico



⊙ ICTUS DA MALATTIA DEI PICCOLI VASI (SVD- SMALL VESSELL DISEASE) O ICTUS LACUNARE

L'ictus lacunare è una lesione ischemica di piccole dimensioni (nella fase di stabilizzazione diametro compreso tra 3 e 15 mm, di forma rotonda o ovoidale) che può interessare la capsula interna, i nuclei della base, la corona radiata o il tronco dell'encefalo ed è causata dall'occlusione delle arteriole perforanti [6,7] **(FIGURA 2 a pagina 20)**.
Diversi studi hanno messo in evidenza che esistono due tipi di SVD:
a) ateroma all'origine della porzione prossimale delle arterie perforanti di calibro maggiore (200-800 µm di diametro), che determina singole lesioni o poche lesioni lacunari senza leucoaraiosi;
b) diffusa arteriolopatia che coinvolge le arterie perforanti di piccolo calibro (40-200 µm di diametro) e determina multiple piccole lesioni lacunari, in genere associate a leucoaraiosi.
I profili di rischio dei due sottotipi di SVD risultano molto simili, anche se alcuni studi hanno messo in risalto alcune differenze: gli infarti lacunari senza leucoaraiosi sono associati in maniera significativa a ipercolesterolemia, diabete e cardiopatia ischemica; gli infarti lacunari con leucoaraiosi a ipertensione ed età [8].
I meccanismi patogenetici che contribuiscono in maniera rilevante agli ictus lacunari sono due: disfunzione endoteliale e rottura della barriera ematoencefalica. L'endotelio regola il tono vasale, il rapporto fibrinolisi/coagulazione, partecipa al processo di infiammazione ed è coinvolto nell'angiogenesi. In ca-so di disfunzione, l'endotelio tende a favorire un'azione procoagulativa, proliferativa, proinfammatoria e vasocostrittiva. I motivi per cui l'azione dell'endotelio si modifica sono molteplici, probabilmente contribuiscono età, stress ossidativo, stress meccanico, predisposizione genetica e alcuni fattori di rischio come ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete e cardiopatia ischemica. La parete delle arteriole viene progressivamente sostituita da tessuto connettivo più spesso, che determina riduzione di calibro del vaso, trombosi e occlusione. La rottura della barriera ematoencefalica determina edema che sviluppandosi intorno ai vasi sanguigni può causare gliosi [6]. Peraltro, studi recenti hanno messo in evidenza come non tutti gli infarti lacunari sono attribuibili a una malattia dei piccoli vasi, in quanto ateromi che interessano grossi vasi possono ostruire l'origine delle piccole arterie perforanti e sono stati descritti casi, anche se rari, di embolismo artery to artery [6].

⊙ ICTUS ISCHEMICO DA ATEROTROMBOSI DEI GROSSI VASI (LAA-LARGE ARTERY ATHEROTROMBOSIS)

Si può parlare di ictus da LAA in pazienti che presentano lesioni di diametro superiore a 15 mm in assenza di fonti cardioemboliche e altre cause e in presenza di una stenosi di probabile origine arteriosclerotica moderata o severa (> 50%) a carico di un'arteria afferente intra- o extracranica [7,9].
La prevalenza delle stenosi intracraniche sintomatiche in letteratura varia dal 20 al 50%: risulta maggiore in Asia, Africa, Sud Africa e in Medio Oriente rispetto a Europa e Stati Uniti. La causa di tale differenza non è attualmente ben conosciuta, probabilmente ai comuni fattori di rischio (ipertensione arteriosa, età, dislipidemia e diabete mellito) si associano una predisposizione genetica e fattori ambientali. L'arteria cerebrale media è il sito più frequentemente coinvolto, seguito dall'arteria basilare, dal tratto intracranico dell'arteria carotide interna e delle arterie vertebrali. Studi autoptici hanno evidenziato che nelle aree geografiche summenzionate una stenosi intracranica severa è presente in circa il 43% della popolazione tra i 60 e i 69 anni, nel 65% tra i 70 e i 79 anni e nell'80% in chi ha più di 80 anni. In circa il 10-20% dei pazienti con stenosi intracranica si riscontra inoltre la contemporanea presenza di una stenosi extracranica e di fibrillazione atriale [10].
Le stenosi extracraniche risultano più frequentemente responsabili di ictus aterotrombotico nella popolazione del Nord America e dell'Europa.
Oltre ai comuni fattori di rischio che sono sostanzialmente sovrapponibili nelle stenosi intracraniche ed extracraniche, alcuni studi hanno evidenziato che i pazienti con stenosi intracraniche hanno un basso livello di adiponectina circolante, un aumentato rapporto endostatina/fattore di crescita endoteliale, e inoltre la progressione della stenosi intracranica è correlata a un aumento della lipoproteina(a), proteina C-reattiva e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno[10] .
I meccanismi responsabili dell'ictus nei pazienti con aterotrombosi dei grossi vasi sono diversi: embolismo artery to artery, ipoperfusione, ateroma che occlude una branca dell'arteria (più tipico in caso delle stenosi intracraniche). Questi meccanismi sono responsabili di specifici pattern di lesione ischemica alle neuroimmagini:
1) infarti sottocorticali per occlusione delle arterie perforanti che prendono origine nel sito della stenosi intracranica: più frequenti nel circolo posteriore rispetto a quello anteriore,
2) infarti localizzati distalmente al vaso stenotico (corticale, sottocorticale o entrambi) limitati al territorio rifornito dall'arteria coinvolta,
3) infarti nella regione borderzone interna (corona radiata o centro semiovale) o regione borderzone corticale tra arteria cerebrale media e arteria cerebrale posteriore o anteriore **(FIGURA 2 a pagina 20)**,
4) una combinazione dei pattern precedenti[10].
Le stenosi intra- ed extracraniche possono essere identificate, quantificate e caratterizzate da metodiche invasive

e non invasive: angiografia per catetere, angio TC (TCA), angio RM (MRA), ecocolor Doppler.
Le indagini non invasive sono ovviamente utilizzate di routine in quanto più facilmente accessibili, meno costose e più sicure.

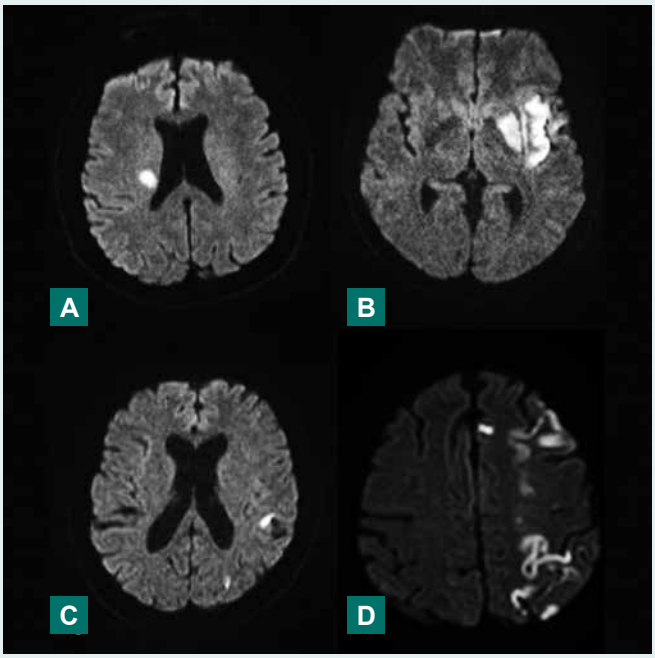
⊙ ICTUS CARDIOEMBOLICO

L'ictus cardioembolico rappresenta il 20-30% di tutte le forme di ictus ischemico ed è generalmente associato a un maggiore grado di severità, con probabilità di morte fino al 50% entro il primo anno rispetto al 27% degli ictus a diversa eziologia. La sopravvivenza a 5 anni è di circa il 39%, mentre il tas-so di ricorrenza a 5 anni è del 21,5% circa. [11-12]
Secondo la classificazione TOAST[1], viene definito cardioembolismo un'occlusione di un vaso arterioso verosimilmente dovuta a un embolo a origine cardiaca in un paziente con almeno un fattore di rischio altamente associato a potenziale fonte embolica.
I meccanismi con cui un ictus cardioembolico può verificarsi sono i seguenti:
- formazione di trombo cardiaco intracavitario sinistro dovuto a stasi sanguigna e/o ad anomalie strutturali,
- vegetazioni valvolari,
- embolismo paradosso dal sistema venoso profondo alla circolazione sistemica attraverso anomalie del setto.[13]
Rientrano tra le fonti cardiache a elevato rischio embolico: fibrillazione atriale e flutter atriale, trombo atriale sinistro o dell'auricola sinistra, cardiomiopatia dilatativa con frazione di eiezione <30%, infarto del miocardio recente (<4 settimane), presenza di valvole meccaniche o biologiche, patologia valvolare reumatica (in particolare stenosi mitrale reumatica), endocarditi infettive e non infettive, mixoma atriale o altri tumori cardiaci. Costituiscono invece fonti a basso e/o incerto rischio cardioembolico, spesso associate a ictus inizialmente definito criptogenetico: anomalie del setto interatriale quali forame ovale pervio e aneurisma del setto atriale, prolasso della valvola mitrale, sclerosi/stenosi aortica, l'eco contrasto spontaneo ("smoke") dell'atrio sinistro, ateromasia dell'arco aortico o dell'aorta ascendente. In queste ultime condizioni l'associazione con fenomeni embolici non è del tutto stabilita e spesso rappresentano delle diagnosi incidentali e non effettivamente correlate all'eziologia dell'ictus.[14-15]

Fonti cardioemboliche definite

Fibrillazione atriale (FA)
La fibrillazione atriale rappresenta indubbiamente il maggiore fattore di rischio associato a ictus di tipo cardioembolico. I dati epidemiologici di cui disponiamo suggeriscono che circa 33,5 milioni di persone soffrono di FA in tutto il mondo (più di 5 milioni di persone negli Stati Uniti e più di 6 milioni in Europa) e, secondo le stime più attuali,

FIGURA 2 Immagini DWI:
a) Ictus ischemico lacunare;
b) Ictus ischemico cortico-sottocorticale;
c) Ictus ischemico a focolai multipli;
d) Ictus ischemico dei territori di confine corticali



questo numero sembra essere destinato a raddoppiare entro il 2060, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale.[16-17] Il rischio annuale di ictus nei soggetti con FA è compreso dal 5 al 7%.[18]
Il meccanismo patogenetico sottostante l'associazione tra FA e ictus è rappresentato essenzialmente dalla formazione di trombi in atrio sinistro con successiva embolizzazione. In circa il 90% dei pazienti con FA non valvolare in cui è stato possibile identificare la presenza di un trombo cardiaco, questo era localizzato nell'auricola sinistra. La FA determina una riduzione della velocità del flusso ematico e della contrattilità cardiaca e l'auricola sinistra, a causa della sua morfologia, è particolarmente incline alla stasi sanguigna. Tutto ciò, in accordo con la triade di Virchow, aumenta il rischio di trombosi e successiva embolizzazione al circolo intracranico. [19-20]
Tuttavia, la relazione tra FA e ictus sembra essere più complessa e negli ultimi anni si è posta particolare enfasi al concetto di "cardiopatia atriale". Secondo il recente documento di consenso dell'European Society of Cardiology[21], la cardiopatia atriale viene definita come "qualsiasi alterazione strutturale, architetturale, contrattile o elettrofisiologica a carico degli atri, in grado di produrre effetti clinicamente rilevanti". In particolare, l'età e fattori di rischio vascolare determinano una cardiopatia atriale, la quale può condurre a FA e/o aumentato rischio di embolismo.

TABELLA 2 Cause rare di ictus ischemico acuto

ARTERIOPATIA	
NON INFIAMMATORIA	**INFIAMMATORIA**
Dissecazione arteriosa Spontanea Traumatica Secondaria a patologie del tessuto connettivo (es. sindrome di Ehlers Danlos, Marfan)	**Vasculiti sistemiche** Arterite di Takayasu Arterite a cellule giganti Poliarterite nodosa Malattia di Kawasaki
Malattia di Moyamoya Idiopatica Secondaria (es. neurofibromatosi I, anemia falciforme)	**Vasculiti associate a patologie reumatiche** **Vasculiti infettive o post-infettive** (es. HIV, varicella, sifilide ecc.)
Arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL)	**Vasculite primitiva del SNC**
Arteriopatia cerebrale autosomica recessiva con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CARASIL)	**Sindrome di Susac**
Displasia fibromuscolare	
Vasculopatia post-attinica	
Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS)	
Sindrome di Sneddon	
DISORDINI EMATOLOGICI	
DISORDINI PROTROMBOTICI EREDITARI	**DISORDINI PROTROMBOTICI ACQUISITI**
Anemia a cellule falciformi **Deficit della proteina S** **Deficit della proteina C** **Deficit di antitrombina III** **Mutazione del fattore V di Leiden** **Aumento dell'omocisteina** **Aumento della lipoproteina A** **Mutazione del gene della protrombina**	**Sindrome da anticorpi antifosfolipidi** **Gravidanza** **Uso di contraccettivi orali** **Leucemia o altre neoplasie** **Coagulazione acuta disseminata**
CAUSE METABOLICHE	
Malattia di Fabry	**Malattia di Menkes**
Omocisteinuria	**Deficit della adenosina deaminasi 2**
DA ALTRE CAUSE	
Malattie mitocondriali (es. MELAS)	**Fumo di sigaretta**
Da sostanze da abuso	

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco rappresenta il secondo fattore di rischio maggiormente associato a ischemia cerebrale, dopo la fibrillazione atriale, che, peraltro, spesso è concomitante. Ha una prevalenza dell'1%-2% nella popolazione adulta, prevalenza che aumenta all'aumentare dell'età raggiungendo oltre il 10% nei soggetti di età ≥80 anni. Il 10-24% dei pazienti con ictus ha uno scompenso cardiaco e a sua volta questo, è di per sé causa di ictus nel 9% dei casi [22-23]. Nello studio Framingham[24] è stato visto come il rischio di ictus sia 2-3 volte maggiore nei soggetti con scompenso cardiaco, anche dopo aggiustamento per presenza di FA. Il meccanismo fisiopatologico più frequentemente responsabile dell'ictus ischemico nel paziente con scompenso cardiaco è quello tromboembolico, in seguito alla formazione di trombi intracavitari conseguenti alla stasi sanguigna favorita dall'alterata cinetica ventri-colare. Studi recenti hanno inoltre evidenziato un'ipoperfusione cerebrale nei pazienti con scompenso cardiaco, conseguente alla ridotta frazione di eiezione cardiaca e alla compromissione dei meccanismi di autoregolazione dovuta a più alti livelli di anidride carbonica e all'alterata reattività vascolare.[25]

Endocardite

- Infettiva: ha una incidenza di circa 1/10.000 abitanti nei

Paesi ad alto sviluppo e in un quinto dei casi è complicata da ictus, a causa della formazione di emboli settici, con un rischio che è stato stimato essere circa 20 volte più elevato entro il primo mese dalla diagnosi. [26] I microrganismi maggiormente responsabili sono *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* ed *Enterococcus*. Fattori di rischio per endocardite sono l'utilizzo di farmaci endovenosi, l'emodialisi cronica, le infezioni odontoiatriche, infezioni da HIV, protesi valvolari cardiache, cardiopatie congenite e valvulopatie.
Nei Paesi in via di sviluppo è spesso associata a patologia reumatica cardiaca, con principale coinvolgimento della valvola mitrale [12].
- Asettica trombotica (marantica): è una forma non infettiva di endocardite, caratterizzata dalla deposizione di vegetazioni sterili a livello valvolare, con particolare coinvolgimento delle valvole mitrale e aortica. È in genere associata a carcinoma metastatico produttore di mucina (polmone, stomaco, pancreas), meno frequentemente a condizioni di infiammazione sistemica come il lupus eritematoso sistemico o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (endocardite di Libman-Sacks), o a infezioni croniche (tubercolosi, polmonite, osteomielite) [12].

Patologia valvolare cardiaca
Determina un aumentato rischio di ictus ischemico, indipendentemente dalla presenza di sottostanti turbe del ritmo cardiaco. La prevalenza di una patologia valvolare di grado moderato-severo è di circa il 2,5% nella popolazione generale e 12% nella popolazione di età ≥75 anni. Quella maggiormente associata a rischio di ictus è la stenosi reumatica della valvola mitrale. Le calcificazioni valvolari native, soprattutto dell'anulus mitralico, si associano a un rischio relativo di 2,1 di sviluppare un ictus a genesi cardioembolica.
Per quanto riguarda le protesi valvolari, le meccaniche hanno un più elevato rischio di tromboembolismo rispetto alle valvole biologiche, e le mitrali rispetto alle aortiche. Le valvole meccaniche promuovono infatti la formazione di condizioni anomale di flusso con aree a flusso ridotto e altre caratterizzate da aumentato stress di parete, che determinano attivazione piastrinica con possibile trombosi valvolare e secondaria embolizzazione. [26]

Recente infarto del miocardio
Rappresenta un comprovato fattore di rischio per ictus ischemico cardioembolico, che occorre in circa il 2,5% dei pazienti entro 4 settimane dall'evento acuto. L'alterata cinesi cardiaca e la ridotta FE predispongono infatti alla formazione di trombi ventricolari e al conseguente rischio di embolizzazione.
La formazione di trombi ventricolari sinistri si verifica in circa il 15% dei casi di infarto del miocardio anteriore e FE<40% e correla con un rischio 5 volte più elevato di embolismo. [12,26]

Tumori cardiaci
Rappresentano cause poco comuni di ictus cardioembolico. Il mixoma è il più comune tra i tumori cardiaci e generalmente si sviluppa negli atri. In circa il 30% dei casi dà luogo a embolizzazione e nel 20% dei casi a ictus, per cui è indicata la resezione chirurgica. Il fibroelastoma papillare è il secondo più frequente tumore cardiaco negli adulti, in genere a origine valvolare. [13]

⊙ ICTUS CRIPTOGENETICO VERSUS EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE (ESUS)

Secondo la classificazione TOAST[1] l'ictus criptogenetico (o ictus a origine indeterminata) viene definito come un'ischemia cerebrale non attribuibile a un definito meccanismo eziopatogenetico nonostante le indagini diagnostiche standard. Questa definizione comprende però anche gli ictus con più di un potenziale meccanismo eziopatogenetico sottostante e quelli in cui il workup diagnostico è incompleto. Si tratta quindi di un gruppo eterogeneo, con una prevalenza del 25%-40% tra gli ictus ischemici. Secondo il Causative Classification System (CCS)[3] l'ictus criptogenetico viene distinto in due categorie: embolismo criptogenetico e altre cause di ictus criptogenetico. L'embolismo criptogenetico si riferisce a un ictus in cui vi sia evidenza angiografica di occlusione di arterie intracraniche peraltro prive di anomalie con un'eventuale completa ricanalizzazione del vaso occluso, o di ischemie cerebrali simultanee in territori cerebrali multipli **(FIGURA 2 a pagina 20)**. Gli ictus criptogenetici che non soddisfino i criteri di embolismo criptogenetico sono inclusi nella categoria "altro criptogenetico". Circa il 60% dei pazienti che si presentano con ictus criptogenetico può presentare caratteristiche di neuroimaging compatibili con una verosimile origine embolica. Ciò è stato confermato da uno studio[27] del National Institute of Neurological Disorders and Stroke Databank, in cui nei due terzi dei pazienti con ictus criptogenetico è stata evidenziata la presenza di una fonte cardioembolica nel follow up a lungo termine. Queste considerazioni hanno portato Hart e colleghi[28] a proporre il concetto di Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS), definito dai criteri proposti dal Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group[28].
Il concetto di ESUS presuppone, a differenza di quello di ictus criptogenetico, l'esecuzione di un completo workup diagnostico. Secondo dati di registri internazionali, i pazienti ESUS sono più giovani e presentano una prevalenza inferiore di fattori di rischio associati. È stato inoltre evidenziato come gli ESUS presentino un'elevata incidenza delle cosiddette "Silent Ischemic Lesions" (SILs).[29]
La diagnosi di ictus criptogenico/ESUS si pone allorquando siano state totalmente escluse possibili fonti emboligene o altre cause rare di seguito descritte.

Fonti cardioemboliche

Fibrillazione atriale silente

Con tale termine si intende una FA parossistica asintomatica in paziente senza storia nota di FA, rilevata con tecniche di monitoraggio cardiaco. Due recenti studi prospettici randomizzati, CRISTAL-AF [30] ed EMBRACE [31], supportano l'utilizzo del monitoraggio cardiaco prolungato nei pazienti con ictus criptogenico. In entrambi gli studi è stato rilevato come un monitoraggio continuo (Loop recorder per 3 anni nel CRISTAL-AF o event recorder per 30 giorni nell'EMBRACE) permetta di evidenziare una FA silente nel 16,2 % contro il 3,2% dei pazienti sottoposti a valutazione cardiaca standard dopo 30 giorni di follow up (EMBRACE), nell'8,9% versus l'1,4% a 6 mesi (CRISTAL-AF) e nel 30% versus il 3% dopo 3 anni di follow up (CRISTAL AF). Basandosi sui risultati di tali trial le Linee guida americane raccomandano il monitoraggio del ritmo cardiaco per 30 giorni nei pazienti con ictus criptogenetico entro i primi 6 mesi dall'evento.[32]

Forame ovale pervio

Interessa circa il 15-25% della popolazione generale, prevalenza che aumenta al 38% nei pazienti con ESUS[19]. L'ictus embolico origina dalla formazione di trombi a livello del forame, o da embolismo paradosso dal sistema venoso cavale alla circolazione sistemica attraverso lo shunt destro-sinistro a livello del setto atriale, che si riscontra nel 10-22% dei pazienti con ictus e PFO, l'80% dei quali asintomatici. [13] Un diametro grande del PFO e l'associazione con aneurisma del setto, possono incrementare il rischio embolico. È stato sviluppato lo score RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) che consente di stratificare la possibilità di associazione causale tra PFO e ictus [33]. Uno score RoPE alto (9-10) è indicativo dell'associazione causale tra PFO e ictus, ma è anche è associato a più basse percentuali di ricorrenza di ictus nei due anni successivi, rispetto ai soggetti con basso RoPE score (0-3), in cui prevalgono i fattori di rischio tradizionali (2% vs 20% rispettivamente).

Fonti tromboemboliche arteriogeniche

Ateromasia dell'arco aortico

L'ateromasia dell'arco aortico rappresenta un'importante potenziale fonte di embolismo. Il rischio di embolismo spontaneo o secondario a manipolazioni meccaniche in corso di cardiochirugia o cateterizzazione cardiaca è aumentato in presenza di placche aortiche complicate, ovvero ≥4 mm, mobili o ulcerate. L'ecocardiogramma transesofageo rappresenta il gold standard diagnostico nella individuazione di placche dell'arco aortico, con una sensibilità e specificità del 90%. L'associazione tra ateromasia dell'arco aortico e ictus rimane per certi versi controversa e non è a oggi del tutto chiaro se questa condizione rappresenti di per sé un fattore causale o un marker di aterosclerosi sistemica e rischio di ictus. Certamente placche complicate dell'arco aortico sono associate a elevato rischio di embolizzazione. [27]

Aterosclerosi substenotica delle arterie carotidi e vertebrali

La presenza di placche substenotiche dei vasi epiaortici o intracranici, per le quali non vi è indicazione a trattamento chirurgico, rappresenta un ulteriore possibile meccanismo di ictus su base embolica, mediante embolismo artery-to-artery. [27] Gupta e colleghi [34] in uno studio con AngioRM ad alta risoluzione hanno evidenziato che il 22% dei pazienti con ictus criptogenetico presentava una emorragia intraplacca omolateralmente alla sede dell'ictus.

Il doppler transcranico può essere utile nella rilevazione dei cosiddetti "microembolic signals" (MES), ovvero microparticelle transitanti a livello dell'arteria cerebrale media e individuabili attraverso tale metodica. Un recente studio[35] che ha arruolato 108 pazienti con ictus ischemico, sottoponendoli a monitoraggio doppler transcranico per 60 minuti, ha individuato la presenza di MES nel 31% dei pazienti, evidenziando la più elevata associazione con ESUS rispetto alle altre eziologie di ictus.

Stati di ipercoagulabilità

Cancro

L'incidenza di ictus nei pazienti con cancro è di circa il 7% e si verifica generalmente nei primi mesi dalla diagnosi. I meccanismi alla base dell'ictus ischemico nei pazienti con cancro includono: endocardite marantica, coagulazione intravascolare, conseguente a un'alterazione della cascata omeostatica, dell'integrità endoteliale e della funzionalità piastrinica, ed embolismo a partenza dal tumore. La maggiore incidenza riguarda gli adenocarcinomi, soprattutto a carico di polmone, pancreas e colon-retto, peraltro diagnosticati in genere anche in stadi avanzati [36].

La ricerca di un cancro occulto deve essere effettuata soprattutto nei pazienti più anziani con sintomi sistemici suggestivi, come ad esempio un'eccessiva e rapida perdita di peso, alterazioni del transito intestinale, e dopo aver escluso tutti gli altri possibili meccanismi correlati a ictus. [27-37]

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune caratterizzata da trombosi venosa o arteriosa e/o complicanze gravidiche con aborti ricorrenti in presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Può manifestarsi come condizione primaria o nell'ambito di una malattia autoimmune sistemica, in particolare il lupus eritematoso sistemico (LES). Le caratteristiche cliniche e di laboratorio delle due forme spesso si sovrappongono, e molti pazienti con APS primitiva possono successivamente sviluppare LES. Gli aPL sono un gruppo eterogeneo di

anticorpi diretti contro le proteine plasmatiche che legano i fosfolipidi di membrana, i principali sono rappresentati da lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipina (aCL) e anti-beta-2-glicoproteina I (b2GPI). I meccanismi attraverso cui gli aPL potrebbero indurre trombosi sono molteplici e includono: interferenza con meccanismi anticoagulanti endogeni; attivazione piastrinica; attivazione della cascata del complemento; iperespressione delle molecole di adesione endoteliale.[38,39]

L'ictus ischemico è una delle più frequenti manifestazioni neurologiche della APS con meccanismo sia trombotico che embolico da endocardite marantica.

La diagnosi di ictus correlato a un'APS è tutt'altro che semplice, ma deve essere presa in considerazione in caso di ictus ischemico, soprattutto in donne di giovane età e in particolare in presenza di storia clinica di trombosi frequenti e/o aborti. Non vi sono invece pattern di neuroimaging caratteristici. Fondamentali sono i test di laboratorio, volti alla rilevazione di anticorpi aCL IgG e IgM e anti-b2-GPI IgG e IgM e di LA attraverso il prolungamento del tempo necessario alla coagulazione in test dipendenti da reagenti contenenti fosfolipidi. Secondo i recentemente rivisitati criteri di Sapporo un'APS definita deve prevedere la presenza di almeno 2 delle classiche manifestazioni cliniche (trombosi/aborti ricorrenti) e di almeno 1 esame di laboratorio dimostrante la persistenza di aPL per almeno 12 settimane.[40]

⊙ ICTUS DA ALTRE CAUSE DETERMINATE

Nell'ambito delle cause meno comuni di ictus ischemico si possono annoverare le arteriopatie di origine infiammatoria o meno, le cause metaboliche e i disordini ematologici **(TABELLA 2 a pagina 21)**. La trattazione dettagliata di questo argomento esula dagli obiettivi del presente articolo, per cui si rimanda alla consultazione di altri testi.

Bibliografia

1. Adams HP Jr, Bendixen BH et al.*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 Jan;24(1):35-41.
2. Radu R, Terecoasă E et al. *Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?* Clin Neurol Neurosurg. 2017 Aug;159:93-106.
3. Ay H, Benner T et al. *A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System*. Stroke. 2007 Nov;38(11):2979-84
4. Amarenco P, Bogousslavsky J et al. *Classification of stroke subtypes*. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):493-501.
5. Ay H, Furie KL et al. *An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke*. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):688-97
6. Regenhardt RW, Das AS, et al. *Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review.* JAMA Neurol. 2018 Oct 1;75(10):1273-1281
7. Lv P, Jin H, et al.*Comparison of Risk Factor between Lacunar Stroke and Large Artery Athero-sclerosis Stroke: A Cross-Sectional Study in China.* PLoS One. 2016 Mar 2;11(3):e0149605
8. Khan U, Porteous L et al. *Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul;78(7):702-6
9. Barret KM, Brott T G. *Stroke Caused by Extracranial Disease.* Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):496-501
10. Banerjee C, Chimowitz MI. *Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries*. Circ Res. 2017
11. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C. *The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke*. Cardiol Clin 2016, 34: 255-268.
12. O'Carroll C, Barrett K. *Cardioembolic Stroke*. Continuum 2017; 23 :111-132.
13. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. *Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics.* Semin Neurol. 2017;37(3):326-338
14. Ustrell X, Pellisé A. *Cardiac workup of ischemic stroke.* Curr Cardiol Rev. 2010;6(3):175-183.
15. Yang H, Nassif M, Khairy P et al. *Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke.* Eur Heart J. 2018;39(20):1851-1860.
16. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060.* Eur Heart J. 2013;34(35):2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eht280
17. Di Carlo A, Zaninelli A, Mori F, Consoli D, Bellino L, Baldereschi M, Sgherzi B, Gradia C, D'Alfonso MG, Cattarinussi A, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi BM, Inzitari D; National Research Program: Progetto FAI. *La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of Atrial Fibrillation Subtypes in Italy and Projections to 2060 for Italy and Europe*. J Am Geriatr Soc. 2020 Aug 12.)
18. Oladiran O, Nwosu I. *Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk fac-tors.* J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019;9(2):113-120. Published 2019 Apr 12.
19. Cha MJ, Kim YD, Nam HS, Kim J, Lee DH, Heo JH. *Stroke mechanism in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the CHADS2 and CHA2 DS2 -VASc scores*. Eur J Neurol. 2012;19(3):473-479.
20. Shirani J, Alaeddini J. *Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and asses-sment by transesophageal echocardiography.* Cardiovasc Pathol. 2000;9(2):95-101
21.Goette A, Kalman JM, Aguinaga L et al. *EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication.* Europace. 2016;18(10):1455-1490.
22. Schumacher K, Kornej J, Shantsila E, Lip GYH. *Heart*

Failure and Stroke. Curr Heart Fail Rep. 2018;15(5):287-296
23. Kim W, Kim EJ. *Heart Failure as a Risk Factor for Stroke.* J Stroke. 2018;20(1):33-45
24 Kannel WB, Wolf PA, Verter J. *Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study.* JAMA. 1983;250(21):2942-2946.
25. Gurbel PA, Tantry US. *Antiplatelet and anticoagulant agents in heart failure: current status and future perspectives.* JACC Heart Fail. 2014;2(1):1-14.
26. Kamel H, Healey JS. *Cardioembolic Stroke.* Circ Res. 2017;120(3):514-526.
27. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. *Cryptogenic Stroke: Research and Practice*. Circ Res. 2017;120(3):527-540. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
28. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct.* Lancet Neurol. 2014;13(4):429-438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
29. Geisler T, Mengel A, Ziemann U, Poli S. *Management of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)*. Drugs. 2018;78(8):823-831. doi:10.1007/s40265-018-0912-8
30. Sanna T, Diener H, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA et al. *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation.* N Engl J Med. 2014;370:2478–86
31. Gladstone DJ, Sharma M, Spence JD. *Cryptogenic stroke and atrial fibrillation.* N Engl J Med. 2014;371:1260
32. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, BravataDM, ChimowitzMI, Ezekowitz MD et al. *Guideli-nes 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;45:2160–236
33 Kent DM, Ruthazer R,Weimar C et al. *An index to identify strokerelated vs incidental patent fo-ramen ovale in cryptogenic stroke.* Neurology 2013;81(07):619–625
34.Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambrone A, Navi BB et al. *Magnetic resonan-ce angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke.* J Am Heart Assoc. 2015;
35. Higuchi E, Toi S, Shirai Y et al. *Prevalence of Microembolic Signals in Embolic Stroke of Unde-termined Source and Other Subtypes of Ischemic Stroke.* Stroke. 2020;51(2):655-658
36. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, Gozes I, Bogdanos DP, Spandidos DA, Mitsias PD, Tsatsakis A. *Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review)*. Int J Oncol. 2019 Mar;54(3):779-79
37. Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, Yaghi S. *Cryptogenic Stroke: Diagnostic Workup and Management.* Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21(11):77. Published 2019 Dec 3.
38. Linnemann B. *Antiphospholipid syndrome - an update.* Vasa. 2018;47(6):451-464
39.Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF et al. *Neurologic manifestations of antiphospholipid syndro-me.* Lupus. 2018;27(9):1404-1414.
40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).* J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306. Feb 3;120(3):502-513

IN BREVE

• La trombolisi intravenosa e la trombectomia meccanica sono le attuali opzioni a disposizione del clinico per il trattamento dell'ictus ischemico acuto. Per entrambi è possibile sfruttare diverse finestre terapeutiche. La trombolisi farmacologica intravenosa si basa sulla somministrazione di alteplase, attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno. Per la trombectomia meccanica, le tecniche attualmente validate includono lo stent retrieving, l'aspirazione diretta e l'associazione di queste ultime. Grazie ai progressi tecnologici, oggi disponiamo di device endovascolari efficaci e meno traumatici su cui si fonda il successo della rivascolarizzazione meccanica.

GLI AUTORI

Anne Falcou, Angela Risitano, Alexia Anzini, Vittorio Mellina, Ettore Nicolini

Unità di Trattamento Neurovascolare
Policlinico Umberto I
Sapienza Università di Roma

SYNOPSIS ICTUS ISCHEMICO

Trattamenti di ricanalizzazione

La riperfusione precoce del tessuto cerebrale in penombra ischemica è lo scopo principale dei trattamenti di rivascolarizzazione farmacologica e meccanica, che attualmente sono le principali terapie disponibili per l'ictus ischemico acuto. Per queste possiamo sfruttare diverse finestre terapeutiche, strettamente correlate con la qualità e la durata nel tempo dei circoli collaterali di compenso e identificabili grazie alle neuroimmagini avanzate. Vediamo di seguito quali opzioni sono disponibili per la trombolisi farmacologica intravenosa (TIV) e per la trombectomia meccanica (TM).

⊙ TROMBOLISI INTRAVENOSA

Trattamento entro le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi

La TIV si avvale della somministrazione dell'attivatore tissutale del plasminogeno, ottenuto tramite tecnica ricombinante (rTPA – alteplase). Si tratta di un enzima coinvolto nel clivaggio del plasminogeno in plasmina, la quale attacca e lisa la fibrina, promuovendo lo scioglimento del coagulo.
I grandi trial clinici eseguiti fra il 1995 e il 2013 hanno portato all'approvazione della TIV in pazienti con ictus ischemico acuto entro le 4,5 ore note dall'esordio dei sintomi. Come ha dimostrato la metanalisi dei dati individuali di questi trial, il beneficio in termini di recupero funzionale, ovvero a 3 mesi dall'evento punteggio 0-2 alla modified Rankin Scale (mRS, scala di attività di vita quotidiana che va da 0, ovvero paziente che torna a fare tutto quello che faceva prima dell'ictus, a 6, paziente deceduto), è tanto maggiore quanto più precocemente è eseguita la TIV e si conferma indipendentemente dalla gravità clinica dell'ictus e dall'età (1,2), per cui il trattamento è raccomandato senza limiti superiori di gravità clinica e di età (3). La mortalità, invece, è più alta per trattamenti eseguiti dopo le 4,5 ore, mentre la trasformazione emorragica sintomatica è correlata con la gravità dell'ictus, ma non con l'età del paziente né con l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento. La dose di farmaco di dimostrata efficacia è quella di 0,9 mg/kg di peso corporeo, dose massima 90 mg, il 10% in bolo di un minuto, il rimanente 90% in infusione continua di un'ora. Il Trial ENCHANTED (4) ha valutato una dose ridotta di alteplase (0,6 mg/Kg, dose massima 60 mg, il 15% in bolo, il rimanente 85% in infusione di un'ora), ma non ha dimostrato la non inferiorità di questa rispetto alla dose standard, pur avendo evidenziato un minor rischio di sanguinameno secondario. Per cui oggi l'unico dosaggio suggerito di alteplase è quello standard, anche nei pazienti già in concomitante terapia antiaggregante prima dell'ictus, per quanto questa sia correlata con un incremento del rischio emorragico.

Altri farmaci trombolitici

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci alternativi all'alteplase, la ricerca ha riportato dati di interesse relativamente al tenecteplase, che grazie alla lunga emivita viene somministrato in singolo bolo senza necessità di infusione prolungata. Sebbene diversi studi e metanalisi sembrino suggerire un'efficacia paragonabile e in alcuni casi superiore del tenecteplase (in particolare la dose di 0,25 mg/Kg) rispetto all'alteplase e un profilo di sicurezza sovrapponibile (5), a oggi nessun trial randomizzato ha dimostrato il vantaggio in termini di esito clinico, né la non inferiorità del tenecteplase. Un solo trial condotto in pazienti candidati a trombectomia meccanica ha evidenziato maggiori tassi di ricanalizzazione completa al momento dell'angiografia diagnostica nei pazienti trattati con tenecteplase rispetto al gruppo trattato con alteplase (6). In attesa dei risultati di trials di confronto diretto fra tenecteplase e alteplase, attualmente in corso, l'alteplase rimane l'unico farmaco indicato per la TIV.

Possibili controindicazioni alla TIV

Attualmente le indicazioni all'uso della TIV sono più ampie rispetto ai primi anni di impiego del farmaco (3). La terapia anticoagulante orale (TAO) precedente l'ictus cerebrale è fra le situazioni cliniche che richiede particolare attenzione. La TAO con farmaci anti-vitamina K non costituisce una controindicazione assoluta alla somministrazione di rTPA, a meno che il valore dell'INR non sia superiore a 1,7; quindi nei pazienti in terapia è necessario richiedere l'INR all'ingresso del paziente in area di urgenza e ottenerlo il più precocemente possibile. Merita ricordare qui che, invece, per il paziente non in TAO non è necessario acquisire l'INR prima di iniziare la trombolisi, a meno che non sussistano elementi anamnestici (i.e. grave epatopatia, diatesi emorragica e nota) che possano far sospettare un'alterazione dell'omeostasi coagulativa.

Sebbene le evidenze in letteratura siano deboli, anche i pazienti in terapia con anticoagulanti diretti possono giovare della TIV con rTPA. In questi casi è consigliato eseguire i test per valutare l'attività del farmaco (tempo di trombina, tempo di ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban). In alternativa si può considerare la somministrazione di alteplase se il tempo intercorso dall'ultima assunzione dell'anticoagulante sia maggiore di 24 ore e la funzionalità renale sia conservata. Nei pazienti in terapia con dabigatran si può considerare la somministrazione dell'antidoto idarucizumab, prima della somministrazione del trombolitico.

La TIV aumenta il rischio di emorragia intracranica e di esito clinico sfavorevole nei pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare; tuttavia non sono disponibili sufficienti dati in letteratura per stabilire la correlazione tra le suddette complicanze e il tempo intercorso dall'ultima somministrazione o la dose di eparina somministrata.

La somministrazione di rTPA non è controindicata nell'ictus da dissecazione di un tronco sopraortico, mentre la dissecazione aortica è una controindicazione assoluta. Quindi, l'AngioTC cerebrale che è ormai esame standard per i pazienti con ictus acuto deve essere acquisita a partire dall'arco aortico.

La TIV non è raccomandata in caso di emorragia intracranica o di un sanguinamento maggiore negli ultimi tre mesi, intervento neurochirurgico negli ultimi tre mesi, trauma cranico recente, neoplasia cerebrale maligna. Diversamente, la somministrazione di rTPA non è controindicata in caso di neoplasia intra-o extrassiale benigna, né in caso di aneurisma intracerebrale non rotto di dimensioni inferiori a 15 mm di diametro.

Trattamento oltre le teoriche o reali 4,5 ore dall'esordio dei sintomi

Si calcola che circa il 20-25% degli ictus ischemici esordisca durante il sonno (7). Per questi pazienti con ictus al risveglio, per convenzione l'esordio dei sintomi era posto al momento nel quale il paziente si recava a dormire, ovvero l'ultimo momento in cui era stato visto o sentito in normali condizioni di salute. Questo implicava che pazienti con ictus al risveglio venissero di norma considerati non trattabili perché fuori della finestra terapeutica delle 4,5 ore L'avvento della RM ha però permesso di "fotografare" i diversi stadi fisiopatologici dell'ictus ischemico. In particolare l'iniziale edema citotossico corrisponde a una restrizione della diffusione, mentre l'iperintensità in FLAIR rappresenta il più tardivo edema vasogenico (8). Partendo da queste considerazioni, è stata dimostrata la capacità del cosiddetto mismatch DWI-FLAIR, vale a dire l'evidenza di una lesione nelle sequenze DWI non ancora visibile in FLAIR, di identificare i pazienti con esordio dei sintomi entro le 3-4,5 ore con un'alta specificità e valore predittivo positivo (9) **(FIGURA 1 a pagina 28)**.

Inoltre, come già detto nel capitolo relativo alla fisiopatologia, il ricorso alla RM con sequenze in diffusione e perfusione (DW/PW) e alla TC perfusionale (TCp), consente oggi di identificare finestre terapeutiche "tessutali" individuali.

Ictus al risveglio

Nei pazienti con ictus ischemico al risveglio, il summenzionato mismatch DWI/FLAIR è stato il criterio di selezione nel trial randomizzato WAKE-UP Stroke. Questo trial ha dimostrato il vantaggio della TIV rispetto al placebo nei pazienti con ictus ischemico al risveglio in termini di esito funzionale eccellente (mRS 0-1) a 90 giorni, senza aumento significativo di mortalità e di emorragia intracranica sintomatica, mentre il rischio di emorragia intraparenchimale di tipo 2 è risultato sovrapponibile a quello dei precedenti trials in pazienti trattati entro 4,5 ore note dall'esordio dei sintomi (10).

Estensione della finestra terapeutica tra le 4,5 e 9 ore

I trials ECASS IV (11), EXTEND (12) ed EPITHET (13) hanno tentato di dimostrare l'efficacia della TIV oltre le 4,5 ore fino a 6 ore (13) e 9 ore (11,12) dall'ultima volta in cui i pazienti sono stati visti in benessere. I pazienti sono stati selezionati in base alla presenza di un mismatch tra area irreversibilmente danneggiata (core ischemico) e area ipoperfusa ma ancora integra (penombra ischemica radiologica), tramite l'utilizzo di RM con sequenze in diffusione e perfusione (DWI/PWI) o di TC di perfusione (TCp) (14). I singoli studi non hanno raggiunto i rispettivi endpoints primari (15,12,13), ma la successiva metanalisi dei dati individuali ha evidenziato una frequenza significativamente maggiore di indipendenza funzionale (mRS 0-1, 49% vs 44% p =0,02) ed esito funzionale eccellente (mRS 0-2, 36% vs 29% p =0,01) a 90 giorni nel gruppo di intervento rispetto al placebo. Il rischio di emorragia intracranica sintomatica è risultato maggiore in caso di somministrazione di rTPA, ma accettabile sulla base dei dati di letteratura, senza aumento della mortalità. Tra i pazienti dei sopracitati trials erano compresi anche casi di ictus al risveglio (circa il 40% dei pazienti randomizzati), e in questi casi il teorico orario di esordio dei sintomi è stato considerato il tempo medio tra l'ultima volta in cui erano stati visti/sentiti in benessere e l'ora del risveglio.

⊙ TROMBECTOMIA MECCANICA

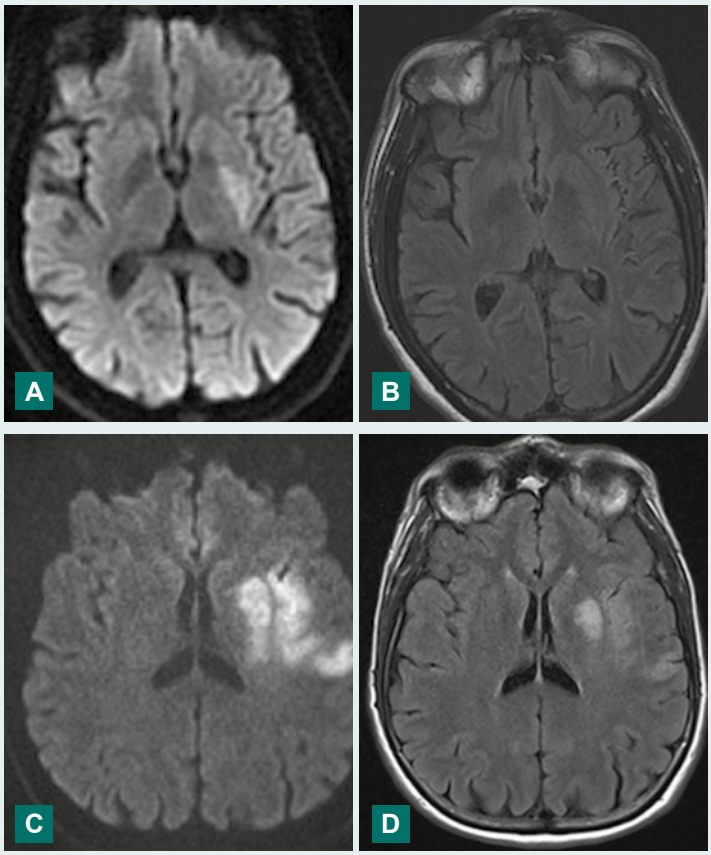
Occlusioni del circolo cerebrale anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi

I trial multicentrici randomizzati pubblicati nel 2015 e la loro metanalisi (16) hanno dimostrato la superiorità della TM associata al miglior trattamento medico, compresa quando indicata la TIV, rispetto alla sola TIV, nell'ictus da occlusione dei grossi vasi del circolo cerebrale anteriore (16).

La maggior parte dei pazienti randomizzati in questi trial aveva un'occlusione dell'arteria carotide interna e/o del tratto M1 dell'arteria cerebrale media, ma una metanalisi condotta sui dati dei singoli pazienti ha dimostrato che anche nel piccolo sottogruppo di pazienti con occlusione di M2 persiste il vantaggio del trattamento endovascolare, in particolare in caso di occlusione di M2 prossimale rispetto alla distale (17).

Invece, circa le occlusioni tandem, cioè le occlusioni o stenosi >70% dell'arteria carotide interna extracranica associate a un'occlusione intracranica ipsilaterale, la decisione di randomizzare il paziente veniva rimandata al neurointerventista. Solo il trial EASI (18) ha successivamente randomizzato specificamente pazienti con occlusione tandem, ma è stato terminato precocemente senza raggiungere un numero di pazienti adeguato. Comunque,

FIGURA 1 RM encefalo di paziente con ictus al risveglio che mostra un mismatch tra l'area di restrizione di diffusione nelle sequenze diffusion weighted imaging (DWI) **(a)** e la negatività di tale area nelle sequenze fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) **(b)** e di paziente con ictus al risveglio con lesione ischemica già evidente nelle sequenze FLAIR **(c,d)**



dai dati della metanalisi HERMES nonché da studi non randomizzati, emerge che anche in queste occlusioni la TM associata al miglior trattamento medico consente di raggiungere più alti tassi di ricanalizzazione e migliori esiti funzionali. Tuttavia, al momento non è chiaro quale sia il miglior approccio interventistico che prevede tra le opzioni l'angioplastica, il rilascio di uno stent carotideo in emergenza o nessun trattamento a livello extracranico, né se prima vada approcciata l'occlusione carotidea o quella intracranica. I trials in corso forniranno dati più chiari su questo argomento.

La metanalisi HERMES ha inoltre evidenziato che anche nel caso della TM, come per la TIV, il vantaggio risulta maggiore in caso di trattamento più precoce (19).

Di fatto, il trattamento di dimostrata efficacia è quello combinato fra TM e TIV, come anche confermato da una metanalisi condotta su studi non randomizzati che ha

evidenziato migliori tassi di esito funzionale nei pazienti trattati con trattamento combinato rispetto al trattamento endovascolare diretto (20).
Il Trial cinese DIRECT-MT (21) che ha randomizzato 656 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dei grossi vasi del circolo cerebrale anteriore a trattamento combinato o diretto, ha evidenziato la non inferiorità di quest'ultimo. Ma il limite inferiore dell'IC al 95 % di 0,8, scelto per definire la non inferiorità, implica che circa il 20% dei pazienti potrebbe aver tratto maggiore beneficio dal trattamento combinato, rendendo così i risultati del trial non conclusivi a favore del trattamento diretto. Peraltro, i pazienti sottoposti a trattamento combinato hanno presentato più elevati tassi di ricanalizzazione.
Quindi, attualmente, in attesa dei risultati di altri trial in corso, la TM associata alla TIV, salvo controindicazioni, rimane la terapia standard nell'ictus ischemico da occlusione del circolo cerebrale anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, in particolare nelle occlusioni dell'arteria carotide interna intra- ed extracranica, dell'arteria cerebrale media nel tratto M1 e, sebbene le evidenze siano più scarse, M2 e dell'arteria cerebrale anteriore nel tratto A1.

Occlusioni del circolo cerebrale anteriore tra le 6 e le 24 ore

La pubblicazione nel 2018 dei trial DAWN e DEFUSE3 ha permesso l'estensione della finestra terapeutica della TM fino a 24 ore (22,23). Nel trial DAWN, i pazienti venivano selezionati in base alla presenza di un mismatch clinico-radiologico (tra la gravità dell'ictus e il core ischemico) e suddivisi in gruppi per età, valore di NIHSS e volume della lesione ischemica. Nel trial DEFUSE 3 invece il criterio di selezione era esclusivamente radiologico, in particolare la presenza di un rapporto >1,8 tra core ischemico (area con flusso ematico cerebrale <30% del normale) e l'equivalente radiologico della penombra ischemica (area con Tmax >6 secondi). I tassi di esito clinico favorevole sono risultati nettamente maggiori nei gruppi di intervento dei due trial rispetto ai gruppi di controllo (rispettivamente 49% vs 13% e 45% vs 17%), con una sicurezza sovrapponibile. Tuttavia, va specificato che i criteri di inclusione di DAWN e DEFUSE3 risultano estremamente selettivi, lasciando questioni ancora aperte in particolare per i pazienti con ictus di grado lieve moderato (NIHSS<9) o con core ischemico esteso oltre i 70 ml o con un mismatch core infartuale/penombra inferiore a quello previsto dai due trial.
In **TABELLA 1** sono riassunti i criteri di selezione dei partecipanti ai trial che hanno permesso l'estensione della finestra terapeutica per la TIV e per la TM.

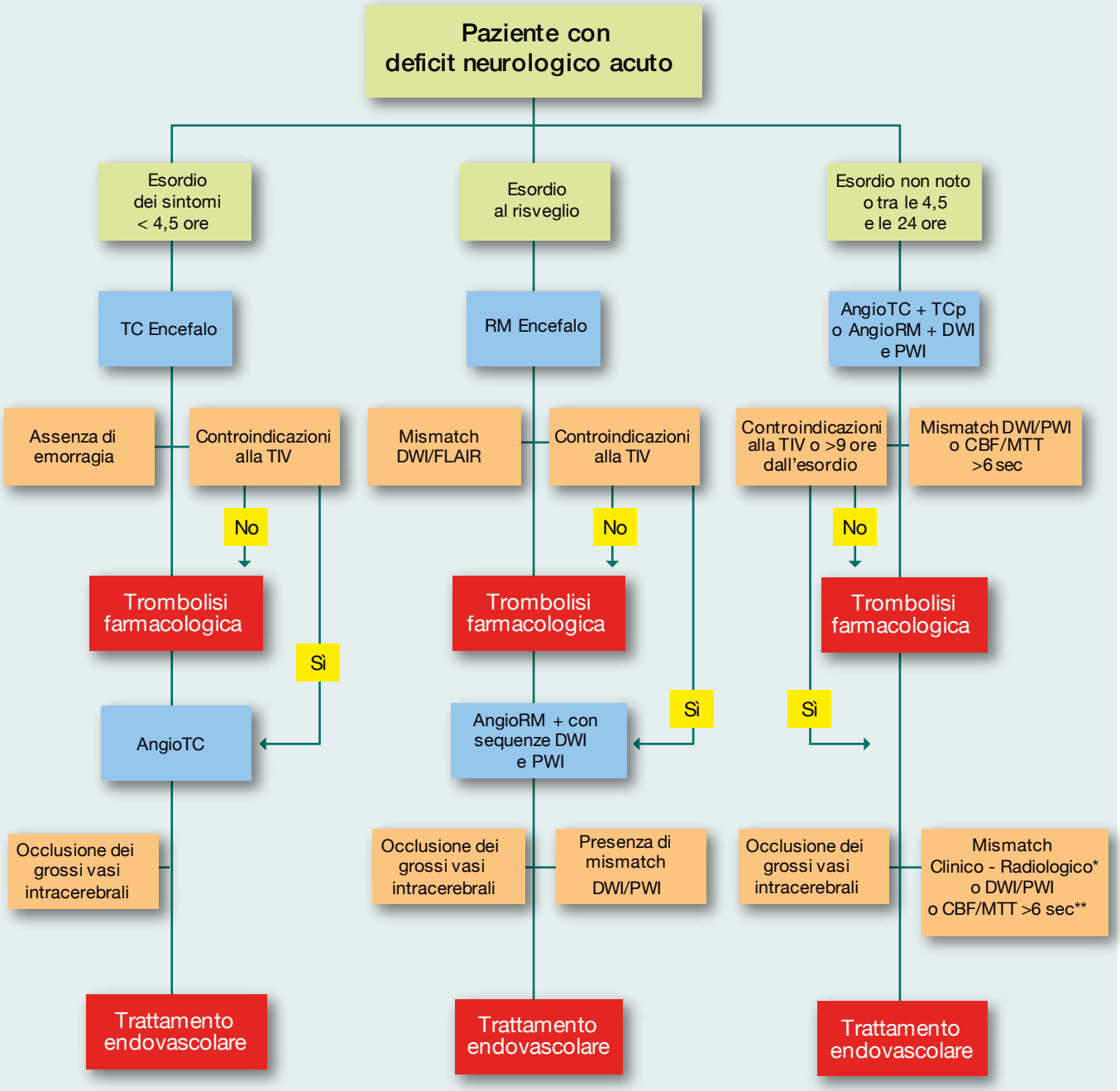
TABELLA 1 Criteri di selezione dei pazienti inclusi nei trial multicentrici randomizzati che hanno permesso l'estensione della finestra terapeutica per la trombolisi intravenosa e la trombectomia meccanica nell'ictus ischemico acuto

TRIAL MULTICENTRICO RANDOMIZZATO	TIMING	CRITERI DI SELEZIONE
EPITHET	3-6 h	• PWI/DWI MR (post randomization analysis)
ECASS IV	4,5-9 h	• DWI/PWI MR • Max volume DW <100 ml • PWI/DWI ratio >1,2 • PWI volume ≥20 ml
EXTEND	4,5-9 h	• DWI/PWI MR o pCT • Max volume core <70 ml • Differenza assoluta ipoperfusione/volume core ischemico >10 ml
WAKE-UP	Esordio sintomi ignoto, ma tempo trascorso dall'ultima volta in cui il paziente è stato visto in buona salute >4,5 ore	• Selezione con RM: +DWI e -FLAIR
DAWN	6-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere	• Gruppo A: ≥80 anni, NIHSS ≥10, volume dell'infarto <21 ml; • Gruppo B: <80 anni, NIHSS ≥10, volume dell'infarto <31 ml; • Gruppo C: <80 anni, NIHSS ≥20, volume dell'infarto >31 ml e <51 ml
DEFUSE3	6-16 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere	• core ischemico <70 ml, mismatch ≥1,8, penombra ≥15 ml • Età ≤90 anni • NIHSS ≥6

Occlusioni del circolo cerebrale posteriore

L'ictus ischemico acuto del circolo cerebrale posteriore rappresenta una patologia profondamente diversa da quello del circolo anteriore, in termini di presentazione clinica, spesso con un decorso fluttuante e una clinica subdola, di prognosi spesso più grave, nonché dal punto di vista anatomico, essendo il circolo cerebrale posteriore una struttura filogeneticamente più antica e dotata di circoli di compenso diversi rispetto al circolo arterioso del telencefalo.
Nel caso di occlusioni del circolo cerebrale posteriore, attualmente non esistono forti evidenze da trial clinici sull'efficacia della trombectomia meccanica. Di recente sono

FIGURA 2 Flow-chart dei trattamenti di rivascolarizzazione nell'ictus ischemico acuto



Note: *Secondo i criteri del Trial DAWN (22). ** Secondo in criteri del Trial DEFUSE3 (23).
TIV: Trombolisi intravenosa. DWI: diffusion weighted imaging. FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.
PWI: perfusion weighted imaging. CBF: cerebral blood flow. MTT: mean transit time.
NB: L'associazione di trombolisi intravenosa e trattamento endovascolare nei pazienti con esordio dei sintomi al risveglio o trattati tra le 4,5 e 9 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti in benessere non è stata oggetto di trials specifici.

stati presentati i risultati del trial BASICS che, in pazienti con ictus da occlusione di arteria basilare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, non ha dimostrato la maggiore efficacia della TM associata alla miglior terapia medica, che comprendeva la TIV, rispetto alla sola terapia medica, (https://eso-wso-conference.org/eso-wso-may-webinar) pur dimostrando che la TM è un intervento sicuro. Dall'analisi dei sottogruppi, la TM associata alla TIV quando indicata sembra superiore alla sola terapia medica nei pazienti con deficit neurologici più gravi, in particolare con un punteggio basale alla NIHSS >10. Sebbene con basse evidenze a supporto, le più recenti linee guida raccomandano la TM associata alla migliore terapia medica, nel caso di occlusioni delle arterie vertebrali, basilare e cerebrale posteriore fino al tratto P1, entro 6 ore dall'esordio dei sintomi o dal momento dell'occlusione dell'arteria basilare; in questo caso l'intervento va considerato come salvavita (3).

Tecniche di trombectomia meccanica

Senza gli sviluppi tecnologici che hanno reso disponibili device endovascolari sempre più efficaci e meno traumatici, il successo della TM non sarebbe stato possibile. Esistono diverse tecniche di TM, quelle attualmente più utilizzate e validate sono lo "stent retrieving", l'"aspirazione diretta" e la tecnica combinata. Lo stent retrieving prevede il rilascio di uno stent a cavallo del trombo occludente e il suo successivo ritiro dopo 3'-5' così da permettere alle maglie dello stent di incarcerare e successivamente rimuovere il trombo. Questa tecnica è stata utilizzata nella maggior parte dei trial pubblicati nel 2015 e per tale motivo è la più diffusa. Nell'aspirazione diretta viene posto un catetere di maggior calibro a contatto con il trombo, che viene successivamente collegato a una pompa o a una siringa per operare un'aspirazione della durata di circa 3'. Infine, il catetere viene ritirato sempre in aspirazione e con esso viene asportato il coagulo. La tecnica combinata consiste nell'associazione delle due tecniche appena descritte.
Nonostante il fallimento del trial ASTER nel dimostrare la superiorità in termini di esito clinico della tecnica ADAPT rispetto al solo stent retrieving (24), il successivo trial COMPASS ne ha dimostrato la non inferiorità (25), per cui tale tecnica potrebbe essere considerata anche come prima linea di trattamento.
Sono riportati casi di infusione in situ di fibrinolitico, per la quale però non esiste una dose standard ed è consigliabile utilizzare questa tecnica solo in casi isolati di trombi molto distali non raggiungibili dai cateteri attualmente disponibili.
L'utilizzo di un catetere portante a pallone durante la TM è stato proposto con l'idea di ridurre il rischio di embolizzazione distale, bloccando a monte il flusso ematico durante l'intervento endovascolare. Sebbene l'utilizzo di questa tecnica non sia stato oggetto di trial randomizzati, metanalisi di studi osservazionali riportano che i pazienti nei quali è stato gonfiato il pallone durante la TM con stent retrieving hanno raggiunto più di frequente un buon esito funzionale (mRS 0-2) a 3 mesi con una ridotta mortalità. Inoltre, con la tecnica del catetere a pallone, le procedure sono risultate più brevi e coronate più frequentemente da tassi di ricanalizzazione completa (TICI 3) (26).

La **FIGURA 2** illustra una flow-chart dei trattamenti di rivascolarizzazione nell'ictus ischemico acuto.

Bibliografia

1. Emberson J. *et al*. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014; 384, 1929–1935.
2. Atlantis T, Study P. *A*. & Investigators G. *Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials.* Lancet 2004; 363, 768–774.
3. Autori Vari (Italian Stroke Organization). *Linee Guida 2020 Terapie di rivascolarizzazione ISO- AINR*. (2020).
4. Anderson C S et al. *Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke*. N. Engl. J. Med 2016; 374, 2313–2323.
5. Coutts SB, Berge E, Campbell BC V, Muir K W, Parsons MW. *Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials*. Int. J. Stroke 2018; 13, 885–892.
6. Campbell BCV et al. *Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke*. N. Engl. J. Med 2018; 378, 1573–1582.
7. Rimmele DL, Thomalla G. *Wake-up stroke: Clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update*. Front. Neurol 2014; 5 MAR, 1–7.
8. Hoehn-berlar M , Eis M, Back T, Kohno K, Yamashita K. *Changes of relaxation times (T1, T2) and apparent diffusion coefficient after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat: temporal evolution, regional extent, and comparison with histology*. Magn. Reson 1995; Med. 34, 824–834.
9. Thomalla G et al. *DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4*.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): A multicentre observational study. Lancet Neurol 2011; 10, 978–986.
10. Thomalla G et al. *MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with uknown time of onset*. New Engl J Med 2018; 611–622. doi:10.1056/NEJMoa1804355
11. Amiri H et al. *European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND*. Int. J. Stroke 2016; 11, 260–267.
12. Ma H et al. *Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging*

up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med 2019; 380, 1795–1803.
13. Davis S M et al. *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial*. Lancet Neurol 2008; 7, 299–309.
14. Campbell BCV et al. *Extending thrombolysis to 4•5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Lancet 2019; 394, 139–147.
15. Ringleb P et al. *Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection*. Int. J. Stroke 2019; 14, 483–490.
16. Goyal M et al. *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. Lancet 2016; 387, 1723–1731.
17. Menon B K et al. *Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: Meta-analysis of data from the HERMES Collaboration*. J. Neurointerv. Surg 2019; 11, 1065–1069.
18. Fahed R et al. *A randomized pragmatic care trial on endovascular acute stroke interventions (EASI): Criticisms, responses, and ethics of integrating research and clinical care*. 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services 2018. Trials 2018; 19, 1–11.
19. Goyal M et al. *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. Lancet 2016; 387, 1723–1731.
20. Katsanos A H et al. *Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions*. Ann. Neurol 2019; 86, 395–406.
21. Yang P et al. *Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke*. N Engl J Med 2020; 382, 1981–1993.
22. Nogueira R G et al. *Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. N Engl J Med 2018; 378, 11–21.
23. Albers G. *W*. et al. *Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging*. N Engl J Med 2018; 378, 708–718.
24. Lapergue B et al. *Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial*. JAMA 2017; 318, 443–452.
25. Turk A S et al. *Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial*. Lancet 2019; 393, 998–1008.
26. Brinjikji W et al. *Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: A systematic review and meta-Analysis*. J Neurointerv Surg 2018; 10: 335–339.

IN BREVE

Con il professor Giancarlo Di Gennaro, Direttore del Centro Epilessia IRCCS NEUROMED di Pozzilli e Coordinatore del Gruppo di Studio Epilessia della SIN, approfondiamo alcuni dei temi portanti di un simposio virtuale che si è tenuto nell'ambito del recente Congresso nazionale SIN. L'incontro era focalizzato sull'impiego attuale delle tecniche elettroencefalografiche nei soggetti affetti da epilessia e i dati più recenti riguardanti l'utilizzo di perampanel

L'AUTORE

a cura della redazione

51° CONGRESSO NAZIONALE SIN

Funzione cognitiva e sonno in epilessia: evidenze favorevoli dal farmaco di ultima generazione Perampanel

Il 51° congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) si è da poco concluso, e anche in questa nuova veste digitale, il meeting ha confermato l'alto valore della ricerca neurologica nel nostro Paese.

Abbiamo avuto l'occasione di seguire il simposio dal titolo "EEG nel folllow up diagnostico-terapeutico dei pazienti con epilessia: sempre utile? Aspetti generali e focus su perampanel" sponsorizzato da Eisai, azienda impegnata nel campo della neurologia.

L'incontro virtuale ha dato modo di discutere argomenti molto attuali, quali l'utilizzo di tecniche elettroencefalografiche nei pazienti con epilessia, e di approfondire gli ultimi dati a riguardo sull'utilizzo di un farmaco antiepilettico di recente commercializzazione, il perampanel.

Con il professor Giancarlo Di Gennaro, Direttore del Centro Epilessia IRCCS NEUROMED di Pozzilli (IS) e Coordinatore del Gruppo di Studio Epilessia della SIN ripercorriamo i punti salienti del simposio, nell'intervista a seguire.

Professore, l'EEG è una tecnica diagnostica tanto antica quanto ancora estremamente attuale. Quanto è importante oggi il suo impiego nella fase di diagnosi del paziente con epilessia? E nel follow up?

Sì, certamente, l'EEG è uno strumento di diagnosi ancora utilissimo nell'approccio diagnostico alla persona che presenti un evento di sospetta natura epilettica. Sebbene l'analisi minuziosa delle manifestazioni cliniche sia d'importanza cruciale, l'EEG, esame con sensibilità e specificità tuttavia non assolute, contribuisce non solo alla diagnosi di epilessia (anomalie epilettiformi si riscontrano fino a circa la metà dei casi al primo EEG di routine e in più di due terzi dei casi quando gli esami vengono ripetuti), ma anche al corretto inquadramento del tipo di epilessia di cui il soggetto è affetto. Ha inoltre un ruolo anche nel seguire l'andamento e la risposta ai farmaci e nella valutazione dei rischi di recidiva di crisi nel caso in cui, dopo alcuni anni di benessere, si dovesse valutare la sospensione dei farmaci.

L'EEG trova applicazione anche quando si vogliono indagare gli effetti del trattamento antiepilettico in un paziente, in termini di efficacia e tollerabilità? Quali sono gli studi che hanno indagato questo aspetto per il perampanel? E che cosa ci dicono?

Diversi studi hanno utilizzato l'EEG per valutare gli effetti del trattamento farmacologico contro l'epilessia. Proprio nel Simposio cui lei prima si riferiva è stato citato uno studio spagnolo molto recente di Montoya e collaboratori dove è stato valutato l'effetto del perampanel in regime di add on in un gruppo di soggetti con crisi generalizzate. Gli Autori hanno mostrato come alcuni parametri EEG analizzati (es. durata media e durata massima delle scariche epilettiformi) diminuissero in maniera significativa con l'aggiunta del perampanel e ciò correlava con la significativa riduzione della frequenza delle crisi. Un altro studio sempre molto recente, questa volta italiano, di Liguori e collaboratori, ha indagato questo aspetto in un grup-

po di bambini e adulti con epilessia cui veniva aggiunto il perampanel in terapia. L'analisi ha mostrato come l'EEG quantitativo si arricchisse di componenti beta impoverendosi contemporaneamente di quelle più lente, confermando un profilo del farmaco indicatore di un buon andamento cognitivo riscontrato nei soggetti dello studio.

L'epilessia ha un legame bidirezionale con i disturbi del sonno. Che cosa hanno in comune sonno ed epilessia? E quali sono i rischi che comporta il non preservare un sonno adeguato per il paziente con epilessia?

Sì, è vero, sonno ed epilessia sono strettamente legati. Basti pensare che molte persone con epilessia abbiano crisi spesso solo in corso di sonno, che in alcune forme, come nell'Epilessia Mioclonica Giovanile, le crisi siano molto facilitate dalla deprivazione del sonno e che le anomalie epilettiformi tendano a essere favorite dalle fasi di sonno NREM e soppresse dal sonno REM. Inoltre i disturbi del sonno possono aggravare l'epilessia e viceversa quest'ultima peggiorare alcuni disturbi del sonno. È molto importante identificare e curare i disturbi del sonno nelle persone con epilessia perché questo può migliorare il controllo delle crisi e in ultima analisi la qualità della vita.

Che ruolo hanno strumenti come la polisonnografia e l'actigrafia in questo contesto?

Sono entrambi strumenti molto importanti. La polisonnografia consente infatti la diagnosi di eventuale coesistenza di disturbi del sonno nel soggetto con epilessia (apnee del sonno, parasonnie, ecc). L'actigrafia, invece, è una metodica che tramite l'applicazione al polso di un braccialetto con un sensore in grado di monitorare le condizioni di protratto movimento (veglia) e di sua marcata riduzione (sonno), fornisce una stima sufficientemente oggettiva del ritmo sonno-veglia e può essere utilizzata anche nel valutare gli effetti dei farmaci anti-crisi sulla qualità del sonno.

I farmaci antiepilettici "più vecchi" generalmente hanno un profilo peggiore dal punto di vista di impatto del sonno. Tra le alternative che abbiamo a disposizione oggi perampanel ha ormai una ricca letteratura a supporto del profilo favorevole sul sonno legato all'epilessia. Che cosa sappiamo, e quali sono i vantaggi che offre in tal senso?

In genere con l'avvento dei nuovi farmaci anticrisi la globale tollerabilità è migliorata ed è anche diminuito l'impatto negativo sul sonno. Nel corso del Simposio sono stati citati due studi recenti, uno di Rocamora e collaboratori e l'altro di Liguori e collaboratori che hanno proprio esplorato, con diverse metodiche, l'impatto del perampanel sul sonno. I risultati polisonnografici e actigrafici confermano e integrano in maniera oggettiva i risultati positivi già emersi dall'utilizzo di scale autosomministrate nel soggetto in trattamento con perampanel. Ne è venuto fuori un effetto di modulazione positivo e favorente il sonno, sicuramente utili nella gestione globale della persona con epilessia.

Veniamo a un argomento più ampio: lo studio dell'epilessia. Che ruolo riveste nell'ambito della Società Italiana di Neurologia?

Un ruolo sicuramente di primo piano e centrale nella poliedrica attività della SIN. Le crisi epilettiche sono spesso sintomo di numerose malattie neurologiche e per tale motivo saperle gestire e trattare al meglio è oggetto di estremo interesse per il Neurologo. Il Gruppo di Studio è molto attivo nella SIN con un'impostazione multidisciplinare e un'ottica di estrema collaborazione con altri Gruppi di Studio e altre Società Scientifiche, favorendo l'organizzazione di eventi scientifici nazionali e internazionali e svolgendo ricerche sul tema che poi si traducono in lavori scientifici pubblicati su riviste internazionali.

la NEUROLOGIA italiana
on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER
Basta iscriversi al sito
www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a
info@medicoepaziente.it