

Cominciamo dall'epidemiologia perchè è quella che fa di questa malattia una delle più importanti in neurologia. La misura dell'importanza sul piano dell'incidenza e della prevalenza è che noi sappiamo che nel mondo ci sono cento, trecento persone che vengono colpite ogni centomila abitanti ogni anno da malattia cerebro-vascolare in generale quindi non soltanto ischemica. Questa variabilità dipende che ci sono molte variazioni sul metodo di analisi statistica perchè la composizione della popolazione varia, l'etnica quindi la genetica. In Italia non in tutte le regioni sono stati fatti studi di popolazione però si è calcolato dalle regioni in cui è stato fatto che ci siano circa 400 nuovi malati per anno per centomila abitanti ed estrapolando questo dato a tutto il territorio nazionale sono duecentomila nuovi ictus per anno, una cifra enorme che vi posso assicurare in Italia non è in condizioni di gestire. In particolare ventimila nuovi casi per anno in Campania estrapolando il dato perchè la popolazione in Campania è circa un decimo di quella nazionale e vi assicuro ancora di più che la Campania non è in grado di gestire questa incidenza di ventimila nuovi casi per anno ma ovviamente la speranza è che diventi capaci. È una malattia molto importante per incidenza ma anche per gravità perchè è una malattia che in un terzo dei casi determina morte e quindi è gravemente sfavorevole come prognosi. Questa mortalità è andata riducendosi dal 1989 in tutti i paesi industrializzati probabilmente per la migliore assistenza in fase iperacuta ma l'incidenza non sembra modificarsi e questo dipende dalla insufficiente attenzione ai fattori di rischio modificabili. Ancora in un 1/3 degli ictus non fatali cioè se tu non muori, si ha una disabilità permanente in 1/3 dei casi e questo vuol dire che solo 1/3 degli ictus permette una sopravvivenza in condizioni accettabili cioè senza disabilità permanente.

Ora quali sono i fattori di rischio riconosciuti? (sta parlando di quelli non modificabili) Sicuramente l'età. L'età è il principale fattore di rischio. Il rischio di ictus dopo i 55 anni si raddoppia per ogni decennio, quindi con la popolazione che invecchia vi rendete conto dell'aumento progressivo di incidenza man mano che si arriva a 80, 85, 90 anni. Il sesso più colpito è sicuramente quello maschile come anche per le malattie cardio-vascolari però la differenza si azzerava in età senile cioè intorno ai 70-75 anni, forse addirittura si inverte. Certamente le donne che vengono colpite da ictus hanno un maggior rischio di morire questo nell'età in cui è alta l'incidenza tra le donne. Un fattore che è importante da tenere presente è che indipendentemente dall'evento ictale, noi sappiamo che il flusso ematico cerebrale si riduce progressivamente con il passare degli anni, quando parleremo di fisiologia della circolazione cerebrale vedremo che il flusso ematico cerebrale medio è di 50 ml per 100g di tessuto per minuto e vedete che questo flusso diminuisce dai 70 anni in avanti e quindi c'è sicuramente una predisposizione degli anziani ad avere ischemia cerebrale. Ancora fattori di rischio non modificabili sono l'origine razziale perchè si è visto che i neri afroamericani hanno rischio superiore a quello dei bianchi e a quello degli ispanici. I bianchi hanno maggiore rischio di aterosclerosi delle arterie extra-craniche cioè dei cosiddetti tronchi sopra aortici. Ancora la familiarità cioè il genoma può esporre ad un rischio di malattia infatti ci sono dei geni protettivi e dei geni invece che aumentano il rischio fino a una volta e mezzo rispetto ai malati che non hanno familiarità. E questo è una malattia che è stata evidenziata non molti anni fa, circa 20 anni fa, il cui acronimo è CADASIL (si pronuncia CADASIL) che sta per Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (pronuncia Cerebrale Autosomal Dominant arteriopatia with subcortical infarct and leukoencefalopatia) cioè è una malattia ereditaria trasmessa con il carattere autosomico dominante che determina infarti sottocorticali e leukoencefalopatia ed è una causa di demenza vascolare molto importante. Questa è una malattia legata ad una mutazione di un gene che si chiama Notch (pronuncia Noch) e che è localizzato sul cromosoma 19. Però questa è una malattia molto

particolare, rara per fortuna che però vi dice come si può avere malattia cerebro-vascolare ischemica su base esclusivamente genetica e addirittura trasmessa con il carattere autosomico dominante.

Invece i fattori di rischio modificabili per l'ictus e che naturalmente i medici devono tenere in grande considerazione sono prima di tutto l'ipertensione arteriosa. L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio molto potente perchè dopo l'età è il più potente. La popolazione è stata divisa in cinque gruppi (nello studio Framingham) in rapporto alla pressione arteriosa sistolica. E allora è stata divisa in: non ipertesi che hanno una pressione sistolica inferiore a 130; borderline (che significa a metà tra non ipertesi ed ipertesi) che hanno una pressione tra 130 e 139 di pressione sistolica; ipertesi primo stadio tra 140-159; ipertesi secondo stadio tra 160-180; ipertesi terzo stadio superiore a 180. E dividendoli in questa maniera si è visto che per ogni singola età quindi eliminando il fattore di età quindi per ogni età il rischio di ictus è tre volte maggiore negli ipertesi II e III stadio rispetto ai non ipertesi e negli ipertesi di I stadio una volta e mezzo maggiore. Quindi è veramente un fattore di rischio modificabile molto importante da tenere in considerazione. Ricordatevelo che fino a 140 di pressione sistolica non è si considerati ipertesi e questo è importante perchè noi neurologici abbiamo sempre un problema con i cardiologi. I cardiologi hanno le pressioni basse anche se glielo alziamo quindi così il cuore si affatica meno e casomai spingono la terapia antipertensiva fino a ridurre la pressione sistolica intorno a 110-115 mmhg e questa pressione per gli anziani è assolutamente insufficiente per mantenere una buona perfusione cerebrale. Quindi bisogna ricordarsi che questo è un range di pressione sistolica che non espone a rischio di avere un ictus. Un altro fattore importante è il diabete. Il diabete aumenta il rischio di 1,5-3 volte, soprattutto in rapporto al tipo e alla severità del diabete. Circa l'80% delle persone con diabete tipo secondo vanno incontro ad aterosclerosi delle grandi arterie. Ancora elevati valori di lipidi (colesterolo, trigliceridi, LDL) aumentano il rischio coronarico sia nei maschi che nelle femmine e anche il rischio di ictus aterosclerotico in una maniera un po' meno definita rispetto al rischio coronarico. Le HDL risultano invece protettive in modo anche dose-dipendente cioè più alte sono le HDL e più proteggono dal rischio vascolare. Poi ci sono dei fattori modificabili che derivano dalle abitudini di vita come il fumo di sigaretta, l'inattività fisica e l'obesità possono aumentare il rischio. Naturalmente quando si parla di fumo di sigaretta si dovrebbe poter dire quanto è, perchè fumare qualche sigaretta al giorno è una molto diversa rispetto a fumare due pacchetti di sigaretta al giorno quindi è un po' generico. Così come anche qual è l'attività fisica cioè voi dovete camminare a passo svelto almeno per 2 ore al giorno perchè al di sopra dei 20 minuti di esercizio fisico che può essere anche camminare a passo svelto, non bisogna necessariamente correre, già si mettono in moto tanti meccanismi che riducono la pressione, l'obesità ecc... Per quanto riguarda l'obesità oggi si considera soprattutto la circonferenza dell'addome quindi la circonferenza dell'addome più supera quella di un addome piatto e più espone al rischio di malattia.

Poi ci sono dei fattori di rischio ancora in studio cioè non sono ancora definiti: Uso dei contraccettivi orali; L'essere affetti da emicrania con aura; avere in corso una terapia ormonale sostitutiva post-menopausa; l'iperomocistinemia; ci sono anche altre patologie che espongono ovviamente a rischio come policitemia, la piastinosi, iperfibrinogenemia, ematocrito elevato, leucocitosi e l'elevazione della proteina C reattiva.

Parliamo adesso della fisiologia del circolo cerebrale. Prima di tutto un ricordo anatomico soprattutto per vedere i circoli collaterali di compenso che sono molto importanti. Allora questa è l'arco aortico, a destra il tronco anonimo e la carotide comune e poi la biforcazione della carotide comune in esterna ed interna, e poi la succlavia, la vertebrale di destra e poi il tronco basilare. Dall'altra parte a sinistra la carotide comune, la succlavia, la vertebrale sinistra. Poi c'è il tronco basilare già intracranico da cui derivano le due arterie cerebrali posteriori e dalle cerebrali posteriori nascono le comunicanti posteriori di destra e sinistra. Le comunicanti posteriori entrano in comunicazione con la parte iniziale delle cerebrali anteriori e poi la

comunicante anteriore. Quindi all'interno del cranio le arterie cerebrali importanti sono la cerebrale media e la cerebrale anteriore e poi la cerebrale posteriore da ciascuno dei due lati. Il circolo anastomotico più importante è questo che si chiama poligono di Willis (pronuncia Wills) è molto importante perchè mette in comunicazione la carotide interna di un lato con la carotide interna dell'altro, il circolo posteriore con il circolo anteriore. Ci sono delle persone che vivono una vita assolutamente regolare con una trombosi bilaterale delle carotidi interne cioè soltanto attraverso il circolo vertebro-basilare, tutto per mezzo del poligono di Willis che è ben funzionante. Viceversa può succedere che una persona ha entrambe le vertebrali ostruite e ha una compensazione attraverso il circolo carotideo. Non sono soltanto questi i circoli di compenso perchè come vedete ci sono anche circoli di compenso che mettono in comunicazione il territorio della carotide esterna con quello della carotide interna attraverso l'oftalmica e questi però entrano in funzione solo nei casi in cui ci sia una occlusione della carotide interna all'origine quindi non è che sono sempre funzionanti. Poi ci sono degli altri circoli di compenso attraverso i vasi piali per cui si può avere una riperfusione della corteccia attraverso le arterie cosiddette cortico-meningee. Questi sono i circoli di compenso. È importante sapere quali sono i territori di distribuzione delle arterie cerebrali perchè noi sulla base della sindrome possiamo fare diagnosi di sede e sapendo quella sede in quale territorio arterioso di pertinenza entra, possiamo quindi dire se un ictus è in territorio dell'arteria cerebrale media, anteriore, posteriore o invece tronco-basilare ecc... Questo in una visione laterale del cervello è il territorio dell'arteria cerebrale posteriore cioè la porzione occipitale e intramediale del lobo temporale. Mentre invece questo è il territorio della cerebrale media cioè i 2/3 laterali del cervello. Quello di sopra il territorio della cerebrale anteriore che invece irrorava soprattutto la superficie mediale. Guardandolo in una visione dal basso si vede che i 2/3 infero mediali del lobo temporale sono irrorati dalla cerebrale posteriore, il resto questo è il territorio della cerebrale anteriore, questo è il territorio della cerebrale media. Guardandolo dalla superficie mediale si vede che questo è il territorio della cerebrale posteriore, questo è il territorio della cerebrale anteriore. Guardandolo in sezioni coronali andando dall'avanti verso indietro si vede che al livello frontale è prevalente il territorio della cerebrale anteriore e piccolo per la cerebrale media e naturalmente la cerebrale posteriore non c'è. Andando posteriormente aumenta il territorio della cerebrale media, diminuisce quello della cerebrale anteriore e ancora di più andando più posteriormente qui siamo al livello parietale, cerebrale anteriore, cerebrale media. Ancora andando più posteriormente, arrivati al lobo temporale si vede che c'è una porzione di pertinenza della cerebrale posteriore, tutto questo è la cerebrale media e questo la cerebrale anteriore. Andando ancora più posteriormente aumenta il territorio della cerebrale posteriore fino a che diventa quasi prevalente e il territorio della cerebrale anteriore diventa più piccolo e anche quello della cerebrale media diventa più piccolo. Adesso per vedere se mi sono spiegato, secondo voi una persona che ha avuto un ictus e che ha perso la capacità di memorizzazione, ha avuto un ictus in territorio carotideo o vertebro-basilare? Risposta studente: "carotideo", risposta prof "No, in territorio vertebro-basilare". E nel territorio di quale arteria si è determinato ischemia? Nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore perchè l'arteria cerebrale posteriore è quella che irrorava la superficie intramediale del lobo temporale cioè quella porzione del cervello che serve per la memorizzazione. Questo è il ragionamento che si fa e si fa in base a queste informazioni che vi ho appena finito di dirvi. Non vi dimenticate che anche il midollo spinale ha la sua irrorazione. Non è frequente che tu abbia un ictus ischemico in territorio midollare però comunque sono soprattutto le embolie gassose quelle che posso determinare infarti midollari. E allora bisogna ricordarsi che esiste anche un'irrorazione anche del midollo e che deriva da un circolo anastomotico che si chiama arteria spinale anteriore e poi c'è un'arteria spinale posteriore e che deriva da vari tratti del circolo sanguigno cioè dalle arterie vertebrali deriva questo tratto delle arterie della spinale anteriore, poi tra le arterie invece succlavie e vertebrali deriva questo tratto e poi tra le arterie radicolari dorsali deriva questo tratto e poi dall'arteria radicolare del rigonfiamento lombare o arteria di Adamkiewicz (pronuncia Adamchewicz) deriva questo tratto. Di tutti questi tratti quello che va

ricordato di più, perchè più frequentemente si può realizzare, è l'ischemia del midollo nel tratto che va dal sesto mielomero dorsale in giù in seguito a esclusione dal circolo dell'arteria di Adamkiewicz per via di un aneurisma dissecante dell'aorta addominale che non è un evento raro per cui tu puoi avere paralisi degli arti inferiori e anestesia degli arti inferiori in seguito ad aneurisma dissecante dell'aorta addominale che esclude dal circolo l'arteria di Adamkiewicz. L'arteria spinale anteriore irrori i 2/3 anteriori del midollo e quindi le corna grigie anteriori e i cordoni anteriore e laterale. Mentre invece l'arteria spinale posteriore irrori i cordoni posteriori e il corno posteriore del midollo spinale.

Questa è una diapositiva importante perchè vi dà la misura da una parte del privilegio che ha il cervello in termini di irrorazione e di ossigenazione e dall'altra però ad ogni privilegio corrisponde anche una vulnerabilità perchè se si è privilegiati basta perdere un fattore X per avere dei danni. Allora l'intero corpo mediamente diciamo che pesa 70kg mentre invece il cervello mediamente pesa 1-1,5kg. Questo significa che il peso del cervello è il 2% dell'intero corpo ma se guardiamo il flusso medio cioè in ml/minuto, noi sappiamo che nell'intero corpo circolano 5 litri di sangue, invece nel cervello per 100g circolano 50ml di sangue al minuto e nell'intero cervello 750ml di sangue al minuto che rappresentano il 15% dell'intero corpo. Quindi c'è un fattore di privilegio di sette volte cioè nel cervello nell'unità di tempo circolano per unità di peso sette volte la quantità di sangue che circola nell'intero corpo (insomma sta dicendo che il cervello pesando solo il 2% dell'intero corpo riceve un flusso medio non del 2% ma sette volte superiore cioè 15%). Se guardiamo il consumo di ossigeno espresso in centimetri cubici per minuto vediamo che in un minuto nell'intero corpo si consumano 250 centimetri cubici, nel cervello per 100g 3,3 centimetri cubici mentre l'intero cervello 50 centimetri cubici che sono il 20% dell'intero corpo quindi ancora di più privilegiato in termini di capacità di estrazione dell'ossigeno e di funzione. Se voi guardate poi il volume ematico in ml - cioè un dato statico adesso, non più dinamico cioè non nel tempo ma statico - nell'intero corpo noi abbiamo 5 litri di sangue mentre nel cervello abbiamo 60ml di sangue e 60ml rispetto a 5000ml sono 1,2% dell'intero corpo e vuol dire che la quantità di sangue che c'è nel cervello è bassissima cioè solo 1,2% rispetto all'intero corpo ma circola il 15% per minuto del sangue. Che significa questo? Significa che gira con una velocità enorme ed è la diversa velocità che dà conto della differenza cioè poco ma veloce però la circolazione è molto abbondante. E questa enorme velocità è legata alla mancanza di resistenza, proprio le caratteristiche del cervello che galleggia nel liquor e che ha una composizione essenzialmente lipidica determina questa bassissima resistenza. Se io vi ho detto che 50ml di sangue per 100 grammi di tessuto per minuto è il valore medio, questo significa che è il valore che tu derivi facendo la PET. Misurando il flusso con la PET e facendo la media delle varie misurazioni regionali ottieni 50 fisiologico. Ma se invece vai a guardare il cervello in funzione (ad esempio il mio mentre vi faccio lezione si trovano delle regioni implicate funzionalmente nel linguaggio che sono tutte quante queste cioè al livello del lobo parietale, del lobo frontale, le rappresentazioni delle parti del corpo implicate nel linguaggio e poi ancora le aree premotorie e poi le aree acustiche primarie che sono in funzione mentre uno parla e non solo mentre uno ascolta) ecco qui il flusso ematico aumenta enormemente cioè diventa 70-100ml per 100g per minuto. Questa capacità di modulare il flusso in rapporto alla funzione è fondamentale per il buon funzionamento del cervello. Questa pure è una diapositiva importante perchè si mette in evidenza la curva di relazione tra il flusso ematico cerebrale e la pressione sanguigna espressa come pressione media quindi la media tra la sistolica e la diastolica. E allora che cosa si vede qua? Che per una pressione media che va da 175 a 150 mmhg che significa una persona che ha una pressione sistolica di circa 250 e una diastolica di circa 150 insomma una pressione pazzesca, noi avremo un aumento del flusso ematico cerebrale quindi a quei valori patologicamente elevati di pressione il flusso è in funzione della pressione ma per un amplissimo range di variazioni di pressione media cioè da circa 50 di pressione media a circa 150 di pressione media che sono i range di pressione anche nei malati che noi osserviamo perchè 150 di pressione media è la media tra 200

di sistolica e 100 di diastolica quindi è già un iperteso eppure voi vedete che il flusso ematico cerebrale non cambia. Questo è un altro privilegio enorme perchè rende il flusso ematico cerebrale del tutto indipendente dalla pressione nel sano naturalmente e solo quando la pressione media scende al di sotto di 50 cioè per una persona che incomincia ad avere 60 su 30 e allora la pressione media è di 45 e allora avrà una riduzione del flusso e poi via via. È ovvio che questo ci dà conto che a certi livelli di pressione si ha la sincope cioè si perde la coscienza e il tono muscolare. Ma la cosa importante è che c'è questa autoregolazione del flusso che lo rende indipendentemente dalla pressione arteriosa. Il flusso poi è fondamentalmente legato alla pressione parziale di ossigeno e alla pressione parziale di anidride carbonica in modo inverso cioè aumentando la pressione parziale di ossigeno diminuisce il flusso, aumentando invece la pressione parziale di anidride carbonica aumenta il flusso. E questo è il principale fattore di regolazione del flusso nel senso che mentre io parlo consumo naturalmente molto ossigeno nelle regioni che servono per il linguaggio e di conseguenza producono questi neuroni più anidride carbonica e quindi aumenta il flusso, nelle regioni in cui invece sono inattive o hanno un'attività basale cioè più ossigeno e meno anidride carbonica quindi il flusso si riduce. Questi sono i meccanismi di regolazione per il flusso. Naturalmente quelle curve di autoregolazione del flusso si riferivano al sano, nel malato l'autoregolazione si riduce. Man mano che uno è più malato il range di indipendenza del flusso dalla pressione si riduce e allora vi rendete conto di come il vecchio che si mette in piedi e casomai che si prende un antipertensivo perchè ha un lieve scompenso di cuore ed ipertensione e il cardiologo mantiene la sua pressione arteriosa bassa per proteggere il cuore può avere (soprattutto quando si mette in piedi quindi ha una certa ipotensione ortostatica) facilmente uno svenimento perchè già per una pressione media di circa 100 mmhg quindi una pressione di 120-80 incomincia a perdere l'autoregolazione e quindi il flusso a ridursi man mano che diminuisce la pressione media. E vedete come precocemente si arriva ad azzerare il flusso ematico cerebrale cioè già una pressione media di 80mmhg sostanzialmente il flusso ematico cerebrale si è azzerato. La stessa cosa per la relazione con l'anidride carbonica. La pressione parziale di anidride carbonica nel suo aumento, aumenta il flusso come vi ho fatto vedere prima nel sangue mentre invece negli aterosclerotici ipertesi vedete come è meno sensibile. E allora questo vi dà conto di quale può essere un meccanismo per cui indipendentemente da stenosi, se tu hai una malattia arteriosclerotica e hai ipertensione arteriosa puoi avere minore efficienza cerebrale, minore capacità di concentrazione, di eloquio ecc ecc...

Veniamo alla fisiopatologia dell'ischemia.

Cominciamo dalla definizione di ictus o stroke ischemico che significa esattamente la stessa. Si intende un deficit neurologico focale ed improvviso riconducibile a riduzione critica del flusso ematico cerebrale regionale. Quindi una emiparesi improvvisa destra per esempio riconducibile a una riduzione critica del flusso ematico cerebrale in una regione per esempio frontale sinistra. Un altro punto molto importante è questo: un ictus all'esordio ha una prognosi sempre riservata. Non è possibile prevedere la prognosi specialmente quoad valetudinem cioè non si può prevedere se ci sarà o non disabilità come esito. Quindi è solo nelle ore e nei giorni successivi all'esordio che la prognosi si chiarirà. Noi abbiamo una classificazione degli ictus in base alla prognosi in ordine crescente di gravità: il TIA è diventato famosissimo, viene sovradiagnostico perchè sempre si parla di TIA quasi per tutti gli ictus e invece il TIA è un deficit neurologico ovviamente ad esordio improvviso che rimette in meno di un'ora e non è associato a segni di ischemia in TC nè precoci nè tardivi. Quindi non c'è infarto e c'è remissione in meno di un'ora; il RIND (deficit neurologico ischemico reversibile - Reversible Ischemic Neurologic Disease) è un deficit neurologico che rimette quasi completamente in circa 3 giorni e non è associato a segni di infarto in TC; lo stroke minore (minor stroke) si ha quando la durata del deficit è superiore a 3 giorni, con esiti minimi a 3 settimane e microinfarto in TC; Ictus ischemico completato è quello in cui il deficit neurologico raggiunge all'esordio la massima gravità e

può rimettere ma solo parzialmente, lasciando esiti stabili e associato ad evidente infarto in TC; l'ictus ischemico progressivo in cui il deficit neurologico dopo l'esordio si aggrava progressivamente nelle ore e nei giorni successivi all'esordio con allargamento dell'area infartuata in TC e questo è il caso per esempio di una persona che abbia una trombosi carotidea che si completa nel giro di qualche ora per cui i deficit iniziano quando la stenosi raggiunge un livello del 90% per esempio e poi man mano che si occlude completamente i deficit diventano progressivamente maggiori. Esiste il problema dell'infarto silente e noi l'abbiamo visto soprattutto in questa era delle neuroimmagini perchè molte persone hanno evidenza in TC o risonanza di infarti pregressi e non avevano mai avuto un ictus clinicamente evidente e questo è dovuto al fatto che tu puoi avere un infarto in un'area clinicamente non eloquente per esempio un'area associativa che non ha una funzione specifica. Gli ictus ischemici rappresentano il 70-80% di tutti gli ictus e questo significa che il 20% degli ictus sono emorragici quindi 1/5 sono emorragici statisticamente e 4/5 sono ischemici. E noi abbiamo questi meccanismi responsabili in ordine decrescente: l'aterosclerosi delle arterie maggiori (carotidi, succlavie, vertebrali) in una percentuale che arriva al 40%; la lipolipinosi di piccoli vasi che arriva al 30%; la cardioembolia che arriva al 30%; altre cause come patologie ematologiche, dell'emostasi ed emodinamiche costituiscono meno del 5%; E a seconda delle casistiche dal 5 al 40% degli ictus possono rimanere non diagnosticati in termini di eziopatogenesi e allora in questo caso si dice che sono criptogenetici cioè sicuramente c'è una causa ma non è stata chiarita. La differenza tra le varie casistiche (si riferisce alle percentuali scritte sopra) dipende ovviamente da una serie di fattori come differenze geografiche, metodi utilizzati ecc... Una cosa interessante da ricordare è che noi possiamo avere una sindrome simil-ictale ischemica per patologia mitocondriale in questo caso ovviamente non è che si determini un'ischemia ma si determina una sproporzione tra ciò che viene richiesto e ciò che viene offerto. Nelle patologie mitocondriale c'è un'alterazione della fosforilazione ossidativa, di conseguenza c'è un deficit di produzione di ATP e questo deficit di produzione di ATP può imporre un territorio ad alta richiesta di consumo di ATP ad andare in una crisi da mancanza di carburante non perchè non arrivano substrati (ossigeno e glucosio) ma perchè arrivano ma non vengono trasformati in quello è l'unico carburante utilizzabile dalle cellule e questo da conto del fatto che ovviamente i malati con malattie mitocondriali hanno soprattutto encefalomiocardiopatie perchè sono i tessuti che hanno maggiore bisogno di ATP e di conseguenza risentono di più della ridotta produzione mitocondriale di ATP.

(Il prof mostra l'immagine della carotide con la placca) Questo è un caso classico ed è anche il caso più frequente: l'aterosclerosi della carotide interna al livello della biforcazione tra interna ed esterna. Il malato affetto da aterosclerosi forma una placca e questa placca non determina in questa condizione praticamente nessun danno, forse mettendo il fonendoscopio sulla carotide si sentirà un soffio. Ma diventa invece fortemente a rischio questa placca nel momento in cui si forma un trombo murale perchè il trombo murale è ad alto rischio di far partire degli emboli e questi emboli ovviamente determineranno delle occlusioni complete lì dove andranno a fermarsi e quindi determineranno una sindrome da ischemia dipendente dal lato che viene occluso. L'evoluzione successiva e in un certo senso anche più favorevole di questa situazione è la formazione di un trombo occlusivo perchè il rischio di embolia non esiste più quando si occlude l'arteria e attraverso i circoli di compenso noi abbiamo visto prima che ci sono ampie possibilità di compensare un'occlusione quindi vi sembrerà strano ma in un certo senso quando vi è questa situazione che ovviamente è trattabile perchè tu puoi intervenire endoarteriectomia ma tu puoi sperare di poter arrivare a questa situazione cioè all'occlusione completa. Naturalmente se entra in funzione il circolo anastomotico carotide esterna attraverso l'oftalmica cioè attraverso la nasale e inversione del circolo dell'oftalmica tu puoi avere che il trombo di stagnazione cioè lì dove non c'è la circolazione di fa un trombo di stagnazione cioè coagula il sangue per il trombo di stagnazione si ferma al livello dell'oftalmica, lì dove si ripristina il circolo. Queste le sedi più frequenti aterosclerosi: tutte le biforcazioni quindi principalmente la

biforcazione della carotide interna e carotide esterna, i punti di congiunzione delle vertebrali nel tronco basilare, la biforcazione del tronco basilare nelle due cerebrali posteriori, la biforcazione del sifone carotide nella cerebrale media e cerebrale anteriore. Questi sono i siti più frequentemente interessati. Che cosa succede quando arriva un embolo o quando si occlude un'arteria intracranica? Succede che se la durata e l'entità dell'ischemia superano il livello che poi vi dirò più avanti, si ha un infarto massivo. E che cosa succede se c'è un infarto massivo? Si fa necrosi dell'epicentro dell'infarto e poi si fa un grande edema tutto intorno e l'edema è un grave problema perchè diventa di per sè causa di ischemia. Con quali meccanismi si determina l'edema? Con meccanismi che sono l'entrata di acqua all'interno delle cellule quindi all'interno sia dei neuroni che anche delle cellule gliali soprattutto dell'astroglia in rapporto all'ischemia. Voi vedete qui una serie di parametri che sono in alto la concentrazione di potassio extracellulare, di calcio extracellulare, di sodio extracellulare, di cloro extracellulare e poi il pH. All'inizio dell'ischemia – naturalmente è sperimentale - succede quasi niente al livello elettrolitico, piccolissime variazioni ma quasi niente invece il pH già diventa più acido perchè essendoci un ridotto apporto sangue e di ossigeno il metabolismo energetico diventa anaerobio e di conseguenza l'acido lattico abbassa il pH. Ma dopo 1 minuto di ischemia guardate che modificazioni enormi che si realizzano: il potassio esce dalle cellule mentre calcio, sodio e cloro entrano nelle cellule. E voi sapete che gli ioni sono fortemente idratati cioè l'acqua entra con gli ioni e il sodio è molto più idratato del potassio per cui l'uscita del potassio in termini di acqua non compensa per l'entrata di calcio, di sodio e di cloro e quindi si ha il rigonfiamento delle cellule e il rigonfiamento delle cellule porta ad edema e l'edema ha un effetto sulla pressione intracranica focale cioè se voi andate a misurare con un elettrodo (che sia capace di misurare la pressione cioè con dentro un manometro) la pressione in questo territorio che è molto edematoso troveremo una pressione di gran lunga superiore a quella fisiologica. Aumento della pressione intracranica focale cioè nel territorio edematoso significa ischemia perchè è ovvio che sia così e allora bisogna considerare l'edema citotossico e l'ischemia come un circolo vizioso perchè edema produce ischemia che produce edema che produce ischemia e così via. Ci sono degli infarti massivi in cui addirittura alcuni paesi aprono il cranio per impedire l'aumento della pressione intracranica in seguito ad un infarto massivo proprio per bloccare questo circolo vizioso di edema che produce ipertensione focale che non è arteriosa ma è tissutale focale e produce ischemia e produce altro edema ecc ecc... Una delle conseguenze sfavorevoli di ischemia è l'infarto rosso che non è una emorragia cerebrale ma è un infarto ischemico in cui si ha anche uno stravasamento ematico e questo per esempio può essere la conseguenza di una parziale riperfusione del territorio ischemico infartuato. Giusto per ricordarvi ancora il midollo spinale per ricordarvi che ve lo dimentichiate (il prof mostra la slide dell'infarto nel midollo): questo è un infarto nel territorio della spinale anteriore e questo invece è un infarto midollare nel territorio della spinale posteriore. Naturalmente le sindromi saranno molto diverse e molto definite cioè nell'infarto del territorio spinale posteriore il malato avrà disturbi della sensibilità propriocettiva e tattile superficiale mentre invece nell'infarto della spinale anteriore avrà paralisi e avrà deficit della sensibilità termo-dolorifica. Una volta l'ictus ischemico era considerato un evento distruttivo che portava il parenchima ipoperfuso a necrosi in tempi così brevi da essere inutile qualunque tentativo di cura. Da ciò è derivato un atteggiamento fatalistico - nichilistico che solo ora è in via di cambiamento. Ma non è grande la parte di popolazione che ha un atteggiamento diverso da quello fatalistico/nichilistico cioè Vi ho detto che in Campania possiamo calcolare ventimila nuovi ictus per anno e la maggior parte di questi rimane a casa e naturalmente non è che rimane a casa e non ha chiamato il medico ma ha chiamato il medico ma l'atteggiamento fatalistico porta a pensare che non si può fare molto. I cardiologici in questo sono stati molto più energici e anche un po' più fortunati perchè i cardiologici non hanno la difficoltà di intervento del cervello ma comunque certamente oggi chiunque ha un'angina corre in ospedale casomai anche senza chiamare al telefono. Invece chi ha un'afasia, chi ha una parestesia, chi ha un disturbo campimetrico ecc ecc... insomma tutti i possibili modi di presentazione di ictus ischemico non corre

all'ospedale e questo forse perchè non dà dolore. Se il cervello fosse come il miocardio cioè un organo dolente se ischemico, forse si correrebbe in ospedale e invece non dà dolore ma soltanto deficit e il deficit non fa correre in ospedale e quindi si hanno tutta una serie di ritardi nella terapia che poi ovviamente si ripercuote sul danno. Perchè è sbagliato avere un atteggiamento fatalistico dell'ictus? Perchè solo il centro ischemico va incontro a necrosi in pochi minuti. Tutto intorno al cuore ischemico c'è penombra cioè c'è una condizione che dovete imparare a conoscere e che si chiama zona di penombra. Come vedete mentre è una questione di minuti per avere un danno irreversibile nel centro ischemico, è una questione di giorni per avere danno irreversibile nella zona di penombra cioè ci sono giorni in cui tu puoi intervenire con risultati favorevoli sull'ischemia. E allora dobbiamo imparare che cos'è la penombra. Nel 1981 ha avuto la sua prima definizione "la penombra è quella tessuto cerebrale perfuso ad un livello che sta tra la soglia del danno funzionale e la soglia dell'integrità morfologica e che stando appunto in mezzo tra la soglia della disfunzione e la soglia del danno cellulare è suscettibile di remissione completa se il tessuto viene riperfuso". Quindi con questa definizione Astrup (pronuncia Astrup) diceva che è una questione di flusso. È ovvio giustamente poi anni dopo è stato definito che la reversibilità del danno non è soltanto correlato con il grado di riduzione del flusso ma anche con il tempo di ipoperfusione. Quindi noi non abbiamo molto tempo per migliorare il flusso nella zona di penombra cioè è reversibile la penombra però è anche una questione di tempo quindi bisogna fare in tempo. Attraverso la PET si sono misurati questi flussi e si è visto che se noi diamo come flusso fisiologico quello che vi ho detto prima 55ml ovviamente la funzione cerebrale è regolare e il tessuto è vitale. Se il flusso scende a 22ml la funzione cerebrale diminuisce, si riduce, non viene persa completamente ma il tessuto è vitale e la prognosi è buona se naturalmente il flusso recupera. Se il flusso scende tra 12 e 22ml la funzione viene completamente persa, tu perdi ad esempio completamente la capacità di parlare ma il tessuto è ancora vitale e quindi la prognosi è riservata perchè tutto dipende dalla riperfusione. Se il flusso scende al di sotto di 12ml la funzione è persa e il tessuto va in necrosi in pochi minuti e la prognosi ovviamente è cattiva. Questo significa riportandolo alla diapositiva di prima che quello che noi diciamo "core ischemico" (se ovviamente c'è) è quella parte di tessuto ischemizzato in cui il flusso è sceso al di sotto di 12 ml mentre invece il territorio di penombra è quello che va tra 12 e 22ml.

Sull'animale da esperimento si sono potuti fare moltissimi studi di grande importanza sulla penombra per vedere che effettivamente non solo per i deficit neurologici (tu hai che i deficit neurologici cominciano ad esserci intorno a 20ml di flusso) ma anche parametri fisiologici come l'elettrocorticogramma oppure i potenziali evocati sono alterati in regione di penombra e poi vengono persi completamente al di sotto, che – quello che già vi ho detto prima - in regione di penombra si ha un'inversione del rapporto sodio/potassio intracellulare nel senso che da negativo cioè inferiore a 1 diventa superiore a 1 perchè prevale il sodio intracellulare così come la concentrazione di calcio che aumenta progressivamente. Cioè non sono eventi tutto o nulla sono evento modulati dalla quantità di ipoperfusione. La produzione di ATP è in rapporto al flusso che si riduce. Il consumo di glucosio – bhe questo è più complesso perchè vedete che c'è già per un lieve riduzione di flusso un aumento del consumo di glucosio e poi una riduzione e questo come dicevamo prima cioè quando incomincia a ridursi l'apporto di ossigeno aumenta il metabolismo del glucosio per glicolisi anaerobia e poi dopo si riduce. Molto interessante secondo me è la sintesi proteica perchè mentre tutti gli altri parametri che abbiamo considerato si modificano per flussi inferiori a quelli fisiologici, vedete che la sintesi proteica si riduce al di sopra di 60ml e se noi abbiamo detto che per esempio la memoria e l'apprendimento sono funzioni legata alla sintesi proteica e consideriamo che la sintesi proteica naturalmente nella sua globalità si riduce già per flussi che sono al di sopra di quelli medi fisiologici, questo vi potrà dire di come ci può essere una progressiva difficoltà di apprendimento man mano che per esempio invecchiando il flusso ematico cerebrale diminuisce. L'aumento del glutammato e l'aumento del GABA

extracellulari così come l'aumento dell'adenosina, tu hai la liberazione di tutti i neurotrasmettitori per via della depolarizzazione che consegue alla riduzione dell'ATP.

Riconsideriamo un momento che cosa è in termini fisiopatologici il TIA dopo aver parlato della penombra. Il TIA è un breve episodio di deficit neurologico da ischemia focale cerebrale o retinica con sintomatologia clinica che tipicamente dura meno di un'ora. Ma tu puoi avere il TIA la perdita completa del visus in un occhio quella che si chiama amaurosi fugace completa, il che vuol dire che la funzione è completamente persa e nel giro di un'ora la recuperi. E che cosa era successo in termini di flusso? Era successo che tutta la retina era andata in zona di penombra e non c'era alcuna regione retinica che era andata in necrosi. E la stessa cosa se tu hai un'afasia transitoria che rimette in un'ora e vuol dire che l'area di linguaggio era stata ipoperfusa al livello di penombra e non c'era infarto. Questo è la dimostrazione clinica della realtà della penombra, perdita di funzione senza perdita di vitalità e quindi possibilità di recupero integrale, questo è il TIA.

Quindi il flusso è fondamentale ma anche il tempo ha la sua importanza e da questo deriva questo messaggio "time is brain" cioè quando c'è una patologia cerebrale non bisogna perdere tempo. Dire che il TIA è dovuto ad una penombra, dire che intorno ad un infarto cioè un core ischemico infartuato c'è tutto un territorio di penombra vuol dire che non è solo questione di minuti cioè abbiamo tempo per il recupero però il messaggio qui è che dire che abbiamo tempo non vuole dire che si può perdere tempo.

Se io medico sospetto un ictus che cosa devo fare? Ovviamente devo correre e fare in meno di 10 minuti una valutazione generale del malato. In meno di 25 minuti devo fare una valutazione neurologica del malato. E poi se mi convinco che un ictus devo correre all'ospedale per fare una TC e se la TC mostra un'emorragia e allora bisogna consultare il neurochirurgo perchè di fronte a un'emorragia bisogna sempre capire se è il caso dell'intervento oppure no. Se invece non c'è emorragia e allora è probabile l'ictus ischemico e allora dobbiamo entrare in un regime di grande velocità perchè in meno di 3 ore dobbiamo capire se fare o non fare la trombolisi cioè quel trattamento che permette la riperfusione del territorio ischemizzato. Dirvi tutte queste cose va al di là delle nostre possibilità (si riferisce a tutte le cose scritte nell'algoritmo della slide). Naturalmente di fronte ad un evento ictale cioè come deficit neurologico improvviso noi dobbiamo considerare una diagnostica differenziale e con che cosa dobbiamo mettere in diagnostica differenziale un ictus ischemico? Con l'emicrania prima di tutto perchè l'emicrania con aura è tipicamente dolore tipicamente preceduto da un deficit neurologico ad esordio improvviso. Se io ho deficit campimetrici oppure ho scotomici scintillanti come faccio a capire se sto avendo un'ischemia legata a malattia cerebro-vascolare nel territorio per esempio dell'arteria cerebrale posteriore oppure invece sto avendo un'aura emicranica? Risposta studente:"il dolore" e il prof risponde:"Il dolore che viene dopo, questo può essere un criterio, però esiste anche l'emicrania sine dolore". Altro studente:"gli chiediamo se è la prima volta che succede" risposta prof"bravo, la storia del malato ti risolve il problema immediatamente. È ricorrente? E poi si risolve casomai evolve in dolore oppure certe volte non evolve in dolore ma comunque è ricorrente? E l'emicrania è una malattia tipicamente ad esordio giovanile cioè chi ne soffre dice che da adolescente ne ha cominciato a soffrire per cui costruiremo la sua storia. Oppure tu puoi avere un'epilessia focale perchè non tutti gli attacchi epilettici sono legati ad un eccesso di funzione, alcuni attacchi epilettici sono legati a un difetto di funzione. Prendi per esempio la perdita del tono muscolare, è un difetto di funzione e l'epilettico cade per terra oppure l'assenza perchè l'assenza è una perdita di coscienza quindi è una perdita di funzione. Anche in questo caso il criterio è anamnestico cioè tu se sei affetto da epilessia hai nella tua storia tanti attacchi in precedenza. Lesioni espansive cerebrali, tu puoi avere l'esordio ictale di un tumore cerebrale e in questo caso è la TC che ti risolve il problema. Poi ci sono altre cause come ematomi sub-durali cronici li vedi in TC, malformazioni vascolari le vedi in TC spesso però

devi utilizzare il mezzo di contrasto se una MAV (Malformazioni artero-venose) oppure se è un angioma cavernoso. E poi ci sono altre cause non vascolari, tu puoi avere una perdita di coscienza se tu vai in coma ipoglicemico, puoi avere vertigini per la malattia di Ménière, puoi avere un'aumarosi ad esordio acuto perchè hai la sclerosi a placche e la neurite ottica retrobulbare. Oppure può essere un'isteria cioè un deficit neurologico improvviso è legato ad una crisi isterica e in questo caso i problemi si risolvono con l'esame neurologico perchè l'isterico può mimare tutto ma non i segni neurologici per cui quando imiti tieni conto che per esempio una emiplegia isterica non si accompagnano a tutti i segni tipo la iperreflessia, la variazione del tono, il segno di Babinski che sono tipici di una emiplegia di natura lesionale.

Veniamo al protocollo terapeutico:

In fase iperacuta c'è molto da fare, quindi niente atteggiamento fatalistico – nichilistico. Prima di tutto l'assistenza intensiva delle funzioni vitale e dei principali "metabolismi" da iniziare immediatamente dopo l'ictus possibilmente nell'ambulanza. Ci sono paesi più avanzati sul piano dell'organizzazione sanitaria dopo la nostra in cui ci sono delle "Mobile Stroke Unit" cioè sono proprio dei team con delle ambulanze o degli elicotteri che vanno con personale specializzato nella diagnosi e terapia dell'ictus ischemico. In Giappone per esempio dal momento che il freddo riduce il metabolismo – questa è una cosa che i cardiocirurghi fanno non sempre, per esempio gli interventi cardiocirurgici del bambino spesso senza circolazione extracorporea viene fatta con raffreddamento del corpo e a un certo punto il metabolismo si riduce quasi a zero intorno a 30 gradi – naturalmente la riduzione del metabolismo, la completa perdita di funzioni nervose riduce enormemente il fabbisogno di ATP e di conseguenza la tolleranza all'ischemia aumenta molto e allora in Giappone fanno con le stroke unit con i caschi che congelano la testa delle persone e con il cranio raffreddato li portano in ospedale. Cioè per dirvi che di cose da fare e da fare con molta rapidità. Una cosa molto importante è la correlazione dell'ipertermia e dell'iperglicemia perchè sia l'ipertermia che l'iperglicemia aggravano la prognosi di uno stroke. Poi bisogna considerare la terapia trombolitica, naturalmente questa va considerata in ospedale. La trombolisi può essere endovenosa o intrarteriosa, naturalmente quella intrarteriosa è più efficace però bisogna avere identificato arteriograficamente l'arteria occlusa e andare con un catetere ad iniettare il trombolitico direttamente in quell'arteria. La trombolisi endovenosa è la più diffusa e si usa l'r-tPA che sarebbe l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante che si inietta alla dose di 0,9mg per kg di peso corporeo fino ad un massimo di 90mg, il 10% in bolo e il rimanente in infusione di 60 minuti. Fino ad ora si è seguito il criterio che bisogna fare la trombolisi entro 3 ore e questo in Italia per esempio è il fattore più limitante. Per esempio in Lombardia dove si sono organizzati bene di trombolisi ce ne va una percentuale molto bassa rispetto ai malati che arrivano con questo problema perchè non ce la si fa con il tempo cioè per quanto siano organizzate le stroke unit, è la medicina territoriale che non è ancora organizzata in modo tale da arrivare entro 30 minuti in ospedale perchè poi mentre il neurologo visita, fa tutta l'analisi per i fattori di rischio della trombolisi, fa la TC, fa l'arteriografia, il tempo passa ed è facile sfiorare le 3 ore e quindi questo è diventato il fattore più limitante. I criteri di inclusione sono essenzialmente l'età superiore ai 18 anni e poi i deficit neurologici devono essere non troppo gravi ma neanche troppo lievi, è chiaro che tu devi essere sicuro che non ha un attacco ischemico transitorio quindi non farai mai la trombolisi in una persona che casomai riesce a fare la TC in mezz'ora e che però sta già migliorando e deve aspettare in un'ora perchè se è un attacco ischemico transitorio per definizione non c'è trombolisi da fare perchè non c'è occlusione vasale ma c'è riduzione di flusso che verrà compensata (insomma sta dicendo che una persona che ha un ictus e che però sta rapidamente migliorando non fai trombolisi ed inoltre dice che nel TIA non fai trombolisi). Inoltre se non c'è recupero funzionale ma il deficit neurologico è lieve cioè al di sotto di 6, tu non fai la trombolisi perchè la trombolisi espone a dei rischi. Quindi deficit neurologici troppo lievi e troppo gravi non fai la trombolisi (Insomma se sono molto lievi non fai trombolisi perchè esponi ad un rischio di danno maggiore,

mentre se sono troppo gravi evidentemente significa la gravità dell'ictus è molto grave per cui la barriera ematoencefalica è danneggiata e quindi la trombolisi è molto rischiosa ed aumenta il danno). Il rischio della trombolisi è l'infarto rosso ed è per questo che si è deciso di intervenire con la trombolisi solo se non sono passate 3 ore dall'esordio, perchè questo rischio dell'infarcimento emorragico o dell'edema lo hai quando va in necrosi la barriera ematoencefalica e la barriera ematoencefalica va in necrosi non immediatamente e allora se tu vai al di là di certi tempi che ora sono 3 ore ma per alcune persone potrebbero benissimo 6 ore perchè dipende dall'entità della riduzione di flusso e allora tu se superi certi tempi corri il serio rischio di infarcimento emorragico ma in entro tempi brevi questo rischio è molto limitato proprio per la necrosi dell'endotelio e degli astrociti che richiede del tempo. I criteri di esclusione sono ovviamente l'evidenza di emorragia intracranica, sintomi minori o in rapido miglioramento, presentazione clinica suggestiva di emorragia subaracnoidea, un'emorragia interna in atto, una diatesi emorragica, interventi chirurgici maggiori ecc ecc...(continua a parlare dei criteri di esclusione e salta direttamente all'ipertensione) Guardiamo un momento l'ipertensione arteriosa: ipertensione non controllata (pressione sistolica superiore a 185 o diastolica superiore a 110) sono fattori di esclusione quindi è un range di pressione decisamente molto alto. Un altro è un'alterazione dei livelli glicemici inferiore a 50 o superiore a 400 oppure se c'è stato un infarto miocardico recente, crisi epilettiche all'esordio, oppure ovviamente la presenza di malformazioni artero-venose o aneurismi noti che possono favorire il sanguinamento. Questi sono i criteri di esclusione. Ci sono per i motivi che vi dicevo prima, di cercare di utilizzare la trombolisi per più persone, si fanno continuamente studi per vedere se il tempo di 3 ore è un tempo limite oppure si può portare più avanti e quindi ci sono studi che hanno esplorato la possibilità di arrivare a 4 ore e mezza dopo l'inizio dei sintomi e i risultati sono stati dubbi. Poi si cerca adesso di vedere se si può arrivare a 6 ore e quindi ci sono altri studi che cercano di definire questo tempo. Io sono convinto che è una variabile individuale, non è definibile uno stesso tempo per tutti. Quindi tutto dipende dall'entità della riduzione di flusso.

Se la terapia trombolitica è controindicata e allora noi abbiamo a disposizione terapia antiaggregante e anticoagulante. In fase iperacuta non è evidente il vantaggio per quello che riguarda la terapia antiaggregante e anticoagulante. Certamente la terapia anticoagulante è esclusa negli infarti massivi, con ipodensità in TC precoce per esempio. Degli antiaggreganti si usano l'aspirina (ASA) 300mg per os o endovena per 2 settimane e seguita da 100mg al giorno (cioè si danno 300 al giorno per 2 settimane e dopo le due settimane si da 100). Oppure aspirina più diripidamolo oppure clopidogrel oppure ticlopidina. L'eparina serve non per curare l'ictus cerebrale ma per prevenire le trombosi venose profonde secondarie all'immobilità a cui sono costrette spesso queste persone. L'edema: come si può combattere l'edema? L'edema citotossico legato cioè all'entrata di sodio e di acqua nelle cellule si può cercare di combattere soltanto con le soluzioni iperosmolarie quindi mannitolo e glicerolo e assolutamente non con gli steroidi che sono controindicati non solo perchè non sono utili nell'edema citotossico ma anche perchè aumentano la pressione arteriosa, aumentano la glicemia che peggiorano la prognosi dell'ictus ischemico. Ugualmente le soluzioni ipotoniche sono controindicate per il possibile aumento dell'edema cerebrale. Poi le soluzioni glucosate erano quasi la regola perchè arrivava un malato e subito si dava glucosio pensando che il danno cerebrale dipendesse soprattutto dalla mancanza di glucosio ed invece le soluzioni glucosate peggiorano la prognosi perchè la glicemia più alta determina un aumento dell'acidosi lattica nel territorio di penombra. In caso di febbre i pazienti devono essere trattati con farmaci antipiretici oppure con rimedi fisici che abbassino la temperatura. Dell'eparina a basso peso molecolare già vi ho detto. E poi la neuroprotezione in fase iperacuta, noi non siamo assolutamente sicuri del fatto che esistano dei farmaci neuroprotettivi ma noi usiamo le statine in fase iperacuta, certamente male non fanno e forse possono aiutare riducendo l'infiammazione nel territorio di penombra perchè noi sappiamo che c'è un'infiammazione che conduce poi via via alla morte del territorio di penombra nei giorni successivi. Quindi usiamo le statine. Usiamo anche

un antiepilettico, in particolare noi usiamo il topiramato ma non c'è un motivo per non usarne un altro, che riducendo l'attività neuronale riduce il consumo di ATP e di conseguenza riduce anche la discrepanza tra offerta e richiesta. E poi l'ipotermia sicuramente è neuroprotettiva e ve l'ho detto.

L'altro aspetto importante oltre alla terapia dell'ictus in fase iperacuta è la prevenzione della recidiva. Se tu hai avuto un ictus ischemico e sopravvivi, hai un'alta probabilità di averne un altro che può essere quello definitivo. Per cui noi dobbiamo compiere ogni sforzo per cercare di limitare questo rischio di recidiva. E allora dobbiamo controllare in modo più preciso possibile i fattori di rischio modificabili: l'ipertensione arteriosa; l'ipercolesterolemia; l'iperglicemia. Poi dobbiamo prendere in considerazione se è il caso di un intervento di endoarteriectomia. Non molti mesi fa mi è capitato di visitare un malato mentre stava avendo uno stroke progressivo cioè quelli da progressiva chiusura della carotide e in quel caso un intervento di endoarteriectomia fatto avendo misurato in ecocolordoppler che la stenosi aveva raggiunto il 99% però c'era ancora un piccolissimo filo di sangue che passava, è ancora in tempo per endoarteriectomia e viene fatta un'endoarteriectomia in acuto al Monaldi e il malato era sveglissimo, veramente sveglio però questi sono casi eccezionali in cui la fortuna di capitare nel posto giusto, nel momento giusto. Ma altrimenti l'endoarteriectomia non è curativa dell'ictus in corso, è una misura profilattica per prevenire la recidiva e quando viene indicata? Viene indicata sicuramente quando la stenosi è emodinamicamente significativa cioè uguale o superiore al 70% ed è stata sintomatica anche solo per dei TIA non è necessario che abbia avuto un infarto ma anche se avuto dei TIA coerenti con l'arteria stenotica. Cioè tu hai una stenosi dell'80% della carotide destra, se hai avuto dei TIA nel territorio della carotide interna destra e allora la puoi considerare sintomatica e l'endoarteriectomia è indicata. Più dubbi invece ci sono cioè opzioni diverse quando la stenosi è significativa ma non è stata sintomatica e qui le differenze sono tra i chirurghi vascolari che sono interventisti e quindi dicono che si deve intervenire e i neurologici che sono forse un pò meno interventisti e quindi dicono che è meglio vedere perchè naturalmente l'endoarteriectomia di per sè può tenere il rischio di ictus che è molto basso se il chirurgo è molto basso ma un minimo di rischio esiste. La terapia antiaggregante è il principale strumento che noi abbiamo a disposizione per la prevenzione delle recidive. E di antiaggreganti ne abbiamo diversi, si possono usare tutti, l'importante anche in combinazione tra di loro, l'importante è che siano antiaggreganti con meccanismo d'azione diverso. È inutile associare antiaggreganti con lo stesso meccanismo d'azione tipo per esempio clopidogrel e Ticlopidina. Quindi si possono fare diverse associazioni, si può associare il dipiridamolo con l'acido acetilsalicilico ma non è indicata per esempio l'associazione di ASA e clopidogrel perchè i rischi emorragici si è visto che sono aumentanti e anche di ASA e ticlopidina perchè il rischio di emorragia aumenta. Quindi tra le associazioni, l'associazione dipiridamolo e acido acetilsalicilico è l'associazione più consigliata. (finisce la lezione senza leggere le poche righe sulla terapia anticoagulante con warfarin. Vedere la slide oppure la vecchia sbobba)