

# Malattia cerebro-vascolare ischemica

(Lezione n°16 del 15/06/07 Prof.Cotrufo)

Questo è un argomento che va esaminato da molti punti di vista e cercheremo di esaminarlo da tutti i punti di vista interessanti per noi.

La malattia cerebro-vascolare *ischemica* è la malattia più importante e più frequente tra le malattie cerebro-vascolari, le quali comprendono anche quella *emorragica* (di cui non parleremo perché ce ne occuperemo in neurochirurgia).

Vale la pena sempre cominciare dalla epidemiologia per capire qual è la portata sociale di questa malattia. Questa malattia colpisce un numero impressionante di persone nel mondo; per quello che ne sappiamo ogni anno molti milioni di persone sono affette da questa patologia; è diventata la seconda causa di morte dopo il cancro, questo non perché la sua incidenza si è inferiore al cancro ma perché il cancro è più mortale rispetto ad essa.

Si calcola che tutta la malattia cardio-vascolare vascolare (e quindi compresa la cerebro-vascolare) sia responsabile di ben 14,5 milioni di decessi per anno.

Come mai è diventata la m.c.v. la seconda causa di morte dopo il cancro e quella cardiaca la terza? (perché prima era questa la seconda): questo è dovuto al fatto che la terapia dell'infarto miocardio acuto trova una organizzazione sanitaria e dei presidi che l'infarto cerebrale acuto invece non trova; cioè nel mondo sono tantissime le unità che si occupano di infarto del miocardio acuto e invece sono pochissime le unità cerebro-vascolari acute, ed inoltre la terapia trombolitica (di cui parleremo più avanti) è una terapia senza proprie controindicazioni nell'infarto del miocardio, mentre trova moltissime esclusioni dal trattamento nel caso di infarto cerebrale.

Per ciascun ictus ischemico fatale ci sono da tre a quattro ictus non fatali (questo significa che i pazienti con ictus muoiono del 25% dei casi e nel 75% dei casi sopravvivono) e dunque arriviamo praticamente a circa 20 milioni di ictus per anno nel mondo.

Un terzo degli ictus non fatali (quindi circa 5 milioni) determina una disabilità a lungo termine, cioè questa è **la malattia che procura il maggior numero di disabili nel mondo** ed allora capiamo come la sua portata sociale sia enorme; e questo purtroppo non è preso sufficientemente in considerazione dalla politica sanitaria, per cui l'organizzazione necessaria per far fronte a questo problema non è assolutamente adeguata: pensate che solo in Campania ci dovrebbero essere circa 20mila ictus ischemici l'anno (perché sono 200mila per anno in tutta Italia e la popolazione della Campania è circa un decimo di quella nazionale) e "io non so dove vanno!" perché certamente non trovano una organizzazione sanitaria adeguata per una portata ed un numero così elevato.

A conferma delle cifre date ci sono degli studi molto significativi come quello della Nuova Zelanda, che è uno studio non retrospettivo ma prospettico in cui, partendo da un milione di persone (tenendo conto del fatto che l'organizzazione sanitaria in Nuova Zelanda è molto buona) tenute sotto osservazione, si è visto che nell'anno successivo all'inizio dello studio c'erano 1250 primi attacchi cerebro-vascolari e circa 350 recidive per anno; quest'ultime sono l'altro grande problema della malattia cerebro-vascolare, e cioè che è una malattia che se non ti ammazza tende poi a recidivare, come del resto anche l'infarto del miocardio.

Di queste 1600 persone, circa 720, cioè la metà, morivano e un po' più della metà, circa 800, sopravvivevano a 6 mesi; di questi che sopravvivevano soltanto 640 tornavano a vivere a casa, cioè i due terzi più o meno, perchè gli altri erano così gravi che rimanevano a vivere in ambiente ospedaliero; infine, fra quelli che tornavano a casa, un terzo avevano bisogno di aiuto per i loro atti quotidiani da parte di familiari o di badanti, e i due terzi invece ritrovavano la loro condizione primitiva (riprendevano il lavoro e la loro attività qualunque essa fosse).

Altri studi epidemiologici interessati sono stati quelli fatti in Francia in cui si è voluto andare a vedere non solo l'incidenza e la mortalità per fasce d'età, ma anche il rapporto fra uomini e donne, e la differenza fra periodi diversi cioè nel 1968, poi nel 1975, poi nel 1982, per vedere con il passare degli anni (e quindi con le modifiche delle capacità terapeutiche, di assistenza, delle condizioni di vita, e anche della disponibilità di farmaci prima potevano non esserci) come si modificava questa mortalità. E il risultato è stato: prima di tutto la conferma che c'è una grande differenza fra uomini e donne ma solo per età relativamente giovanili (cioè la massima differenza la troviamo tra 50 e 54 anni dove i morti uomini sono praticamente la metà dei morti donne), poi questa differenza si va riducendo man mano con gli anni e superati i 70 anni è praticamente azzerata.

La differenza in rapporto all'età, per entrambi i sessi, è uguale e naturalmente più si va avanti con negli anni più aumenta la mortalità degli ictus. L'altra cosa interessante che si vede in questo studio è che per tutte le fasce d'età la barretta bianca dell'istogramma, che è quella che riferisce la mortalità nel 1982, è sempre minore delle altre due barrette (quella del 1975 e del 1969), il che vuol dire che la mortalità si è andata riducendo nel tempo (per qualunque fascia d'età!); e questo sicuramente era prevedibile ed è il risultato di una migliore organizzazione assistenziale; però, guardando poi non al tasso di mortalità, ma al tasso di incidenza e alla disabilità, si è visto che nonostante si muoia di meno, queste due non si riducono; non si riduce la percentuale di incidenza e addirittura aumenta quella di disabilità, cioè si ha tutta l'impressione alla fine che questa riduzione della mortalità sia un relativamente povero risultato dell'assistenza, legato alla terapia intensiva a cui queste persone vengono sottoposte con il monitoraggio cardio-respiratorio eccetera, ma che il vero risultato, che è quello non solo di non far morire le persone ma anche di farle vivere con una qualità di vita migliore, non è stato veramente raggiunto. I due grandi risultati da ottenere dovrebbero essere da un lato non solo la protezione dalla morte ma anche la protezione dalla disabilità, dall'altro la riduzione dell'incidenza (e questo

comprenderebbe soprattutto tutte le forme di prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi).

Entriamo nel vivo della questione prima di tutto rivedendo la vascolarizzazione dell'encefalo e del midollo spinale.

L'encefalo sicuramente è molto più colpito del midollo dalla m.c.v. ischemica ed è irrorato in questa maniera: arco aortico → tronco anonimo a destra → carotide comune da cui si dipartono → la carotide esterna e la carotide interna → all'altezza del sifone della carotide interna, quando ormai siamo intracranici, da una parte nasce l'arteria oftalmica, dall'altra la cerebrale media e poi la anteriore. Quindi le prime arterie cerebro-afferenti sono le due carotidi interne da una parte e dall'altra. A sinistra naturalmente il tronco anonimo non c'è e la carotide comune nasce direttamente dall'arco aortico.

Dal tronco anonimo a destra e dall'arco aortico a sinistra, originano inoltre le succlavie di destra e di sinistra, da cui nascono le arterie vertebrali che si uniscono appena dopo il loro ingresso nel cranio a formare il tronco basilare, che poi alla sua terminazione darà origine alle cerebrali posteriori; quindi **cerebrale anteriore, media e oftalmica derivano dalla carotide interna, la cerebrale posteriore dal tronco basilare.**

Questa circolazione encefalica è una circolazione privilegiata da molti punti di vista, e il principale è il fatto che ci sia una rete anastomotica molto efficiente che si chiama poligono di Willis: dalle due cerebrali posteriori si originano le due arterie comunicanti posteriori che mettono in comunicazione diretta le due cerebrali posteriori (quindi il circolo vertebro-basilare) con il sifone carotideo e le due cerebrali anteriori; in più le due cerebrali anteriori sono messe in comunicazione dalla comunicante anteriore; questo è **il poligono di Willis, che mette in comunicazione il circolo vertebro-basilare con il circolo carotideo, ed il circolo carotideo di destra con il circolo carotideo di sinistra**: il risultato è straordinario perché ci sono persone che hanno entrambe le carotidi trombizzate e che non hanno nessun problema neurologico, in quanto grazie al poligono di Willis, non solo il circolo vertebro-basilare, ma anche quello carotideo, sono completamente riforniti dalle due vertebrali.

Una minore efficienza ma che comunque può avere una certa importanza è la comunicazione fra carotide esterna e carotide interna attraverso la oftalmica e la nasale: l'oftalmica ha fisiologicamente un flusso che va dalla carotide alla retina ma nel caso di una chiusura a livello della carotide interna (prima che dia l'oftalmica) con pervietà della carotide esterna (che dà la nasale), si ha un'inversione del flusso per cui il sifone carotideo può essere rifornito comunque di sangue. Queste sono cose molto importanti per capire come tu puoi avere una persona con una trombosi di una, due o anche tre arterie cerebro-afferenti e non avere sintomatologia: l'elemento fondamentale è il buon funzionamento della rete anastomotica da una parte, e dall'altra il fatto che questo processo di trombosi sia lento tanto da potere dare il tempo alla rete anastomotica di prepararsi gradualmente al fabbisogno (perché se

invece la trombosi fosse acuta allora più facilmente potremmo avere una sindrome da trombosi della carotide).

In un tipico processo trombotico su una placca ateromatosa la placca stessa determina una condizione che favorisce la coagulazione e l'aggregazione piastrinica, con progressivo ingrandimento del trombo parietale che può portare da una parte a distacco di frammenti che vanno ad embolizzare a valle il circolo cerebrale, dall'altra alla occlusione completa del vaso. Se la trombosi è completa si avrà a valle del trombo la cosiddetta *trombosi di stagnazione*, cioè un coagulo che si estende fino a dove è stata bloccata la circolazione: se ad esempio abbiamo una trombosi della carotide interna alla sua biforcazione, si formerà un trombo di stagnazione a valle che si fermerà al di sotto dell'oftalmica se il circolo dell'oftalmica rimane pervio e funzionante malgrado la trombosi; se il circolo dell'oftalmica è stato completamente interrotto il trombo di stagnazione continuerà più a valle e potrà raggiungere l'ostio della cerebrale media e così via; quindi, **quanto più funzionante è il circolo anastomotico che si mette in moto tanto più limitato sarà trombo di stagnazione.**

Le sedi più frequenti di placche ateromatose con stenosi e trombosi sono praticamente tutte le biforcazioni: l'emergenza della vertebrale dalla succlavia, l'emergenza della carotide comune dal tronco anonimo, l'emergenza della carotide interna dalla comune ecc...

Adesso dobbiamo imparare quali sono i territori di distribuzione di queste arterie cerebrali; questo è importante per seguire il famoso metodo clinico in neurologia, e cioè a dire che dalla diagnosi sindromica possiamo pervenire alla diagnosi anatomica → la diagnosi anatomica corrisponderà ad un certo territorio vascolare e ad una certa arteria cerebrale ben definita.

In una visione della superficie laterale dell'emisfero cerebrale osserviamo come la gran parte dei territori sono irrorati dalla cerebrale media anteriormente e al centro, una altra parte dalla cerebrale posteriore posteriormente; la cerebrale anteriore non irrorata alcuna porzione della superficie laterale del parenchima cerebrale; se andiamo a guardare la superficie mediale dell'emisfero (guardando dalla grande falce cioè medialmente) osserviamo le irrorazioni della cerebrale posteriore sempre posteriormente, ma tutto il resto è irrorato dalla cerebrale anteriore; guardando l'emisfero in sezioni frontali andando dal polo frontale a quello occipitale vediamo in una prima sezione (quella più frontale, cioè più anteriore) che quasi tutto il territorio è irrorato dalla cerebrale anteriore, poco lateralmente dalla cerebrale media, niente dalla posteriore → ecco che una sindrome frontale da cause vascolari ci fa pesare subito alla cerebrale anteriore!; in una seconda sezione (condotta più posteriormente rispetto alla prima) vediamo come il territorio della cerebrale media diventa molto più importante, e quello della anteriore più piccolo; in una terza sezione ancora più posteriormente diminuisce sempre più il territorio della anteriore (che prende ormai solo piccole porzioni medialmente) mentre si fa più grande quello della media e compare anche l'irrorazione della posteriore a livello dei lobi occipitali; ad un certo punto, ancora più posteriormente, il territorio diventa quasi tutto di pertinenza della cerebrale posteriore con un piccolo spazio lasciato alla media ed ancora più piccolo

alla anteriore; infine se guardiamo l'emisfero dal basso (da sotto) ci accorgiamo che la gran parte è irrorato dalla cerebrale posteriore, compreso l'ippocampo cioè la superficie infero-mediale del lobo temporale.

I territori di confine tra due arterie sono molto importanti in clinica perché sono quelli che più facilmente vanno incontro ad un'ipoperfusione, in quanto, appartenendo a due arterie diverse, in caso di sofferenza od occlusione di una delle due vengono più difficilmente riforniti dall'altra confinante.

Ricordiamoci che anche il midollo spinale ha una sua irrorazione, un poco complessa, che diremo molto velocemente perché non è frequente avere un infarto midollare, ma naturalmente è possibile, e in tal caso avremo una sindrome midollare caratteristica del livello in cui si è avuto l'infarto. Abbiamo una rete anastomotica che provvede alla formazione della arteria spinale anteriore e della spinale posteriore; il territorio anastomotico porta a differenziare diversi livelli: uno più alto che è di pertinenza dell'arteria vertebrale, un altro che è di pertinenza dell'arteria succlavia e delle ascellari, un altro che è di pertinenza delle arterie radicolari dorsali, e infine un altro molto ampio di pertinenza dell'arteria radicolare di Adamchevitz (controlla nome) che origina direttamente dalla aorta addominale; l'infarto di questa ultima arteria è quello più frequente perché presente in malati che vanno incontro a dissecazione dell'aorta addominale, con sintomatologia molto caratteristica perché il livello superiore della sintomatologia sarà D6 (cioè fino a dove arriva in alto la arteria di Adamchevitz) ed in basso fino al cono midollare. Se guardiamo in sezione il midollo vediamo come i due terzi anteriori sono irrorati dalla spinale anteriore mentre il terzo posteriore (che comprende solo una parte del corno grigio posteriore e i cordoni posteriori) sono dipendenti dalla spinale posteriore; di conseguenza un infarto nel territorio della spinale anteriore darà una sindrome sensitiva (lesione fascio spino-talamico) e piramidale (lesione fascio piramidale) completa, ma con il risparmio della sensibilità propriocettiva e tattile superficiale (epicritica) perché i cordoni posteriori vengono risparmiati; invece se l'infarto è della spinale posteriore avremo perdita della sensibilità propriocettiva e tattile superficiale nel territorio sottostante la lesione mentre sarà conservata sia la motilità che la sensibilità termo-dolorifica.

Detto questo è chiaro che riusciremo a questo punto a dire se l'infarto è stato a carico della cerebrale anteriore, media, posteriore, oftalmica, spinale anteriore o posteriore, in base alla sintomatologia che avremo: un esempio è un infarto del tronco basilare con lesione al tronco encefalico e quindi sindrome alterna, oppure una sindrome di Valleberg (sindrome alterna crurale, controlla nome) per infarto nel territorio dell'arteria cerebellare postero-inferiore (questa sindrome non è mai stata descritta se non per questa causa, quindi è uno di quei casi in cui dalla diagnosi sindromica passiamo con quasi assoluta certezza alla diagnosi anatomica e di sede); oppure, ancora, una sindrome afasica di Broca con sospetta causa da infarto ischemico, ci deve far pensare ad un interessamento della cerebrale media di sinistra, una emianopsia laterale omonima invece ci potrà far pensare sia alla cerebrale media che

posteriore ma certamente non alla cerebrale anteriore. “Questo è esattamente il modo in cui io ragiono!”

Veniamo ad un altro gruppo di informazioni che servono per conoscere la malattia cerebro-vascolare; il cervello ha uno straordinario privilegio, che è venuto creandosi con l’evoluzione, che dipende dalla sua necessità di sangue e di ossigeno per far fronte all’enorme fabbisogno energetico per mantenere attivo questo insieme di reti e circuiti neuronali (e anche tutta la rete neurogliale) che serve per lo scambio di informazioni elettriche. Il privilegio deriva sicuramente da una richiesta di sangue che è una richiesta straordinariamente elevata. Ed allora osserviamo questa tabella di valori ottenuti con lo studio del flusso ematico cerebrale e del consumo di ossigeno attraverso la PET usando marcatori diversi:

	Intero corpo	Cervello		
		Per 100g	Intero	% intero corpo
Peo Kg	70		1,5	2
Flusso (ml/min)	5000	50	750	15
Consumo ossigeno (cc/min)	250	3,3	50	20
Volume ematico (ml)	5000	4	60	1,2

Vediamo di capire cosa intendiamo per privilegio:

In una persona di 70 kg il cervello pesa mediamente 1,5 Kg cioè il 2% di tutto il peso corporeo; se non ci fosse privilegio dovrebbe accadere che anche il flusso cerebrale nell’unità di tempo dovrebbe essere il 2% rispetto a tutto il resto del corpo; invece abbiamo che: se noi consideriamo che l’intero corpo ha un flusso di circa 5 litri al minuto, e misuriamo con la PET che la media del flusso cerebrale è di 50 ml al minuto, questo vuol dire che in un minuto circolano nel cervello circa **750 ml** di sangue che **rappresentano il 15%** del flusso dell’intero corpo (**cioè il cervello pesa il 2% del corpo ma viene rifornito anziché dal 2% dal 15 % del flusso corporeo nell’unità di tempo**).

Se poi guardiamo al consumo di ossigeno e sappiamo che 250 sono i cc di ossigeno consumati per minuto dall’intero corpo, mentre misuriamo che 100 gr di cervello ne consuma **3,3 cc**, questo ci dice che sono 50 i cc consumati per minuto dall’intero cervello, e dunque 50 rispetto a 250 **sono il 20%** (praticamente facendo un piccolo calcolo scopriamo che in ogni punto del nostro cervello si consuma dieci volte in più l’ossigeno rispetto a qualsiasi altro punto in media del corpo).

Molto importante è anche l’ultimo parametro, il volume ematico: in una persona di 70 kg sappiamo che ci sono circa 5 litri di sangue; nel cervello per ogni 100 gr ci sono solo 4 ml di sangue che fanno in totale **60 ml di sangue** nell’intero cervello (pochissimo!); questo vuol dire che la % di sangue presente nel cervello è **solo l’1,2% dell’intero corpo** (di meno rispetto alla % del suo peso!). Ne dobbiamo dedurre che il sangue evidentemente corre velocissimo nel cervello, ma malgrado

questa sua velocità riesce a rifornire il cervello di una quantità di ossigeno e di nutrienti che è enormemente superiore rispetto a quello che fornisce al resto dell'organismo preso come media\*. Questa enorme velocità di flusso sanguigno nel cervello è dovuto alla mancanza di resistenze rispetto agli altri tessuti, che gli consente in questo modo, nonostante la velocità, di avere un sistema di estrazione dell'ossigeno straordinariamente capace\*\*.

Facciamo solo una piccola precisazione: dicendo che il flusso sanguigno nel cervello è fisiologicamente di 50 ml per 100 gr in un minuto noi abbiamo, in realtà (ancora una volta), fatto una media; le cose non stanno proprio così: la realtà è che c'è una continua variazione di flusso regionale; e che cosa modifica (a parte la patologia naturalmente) il flusso regionale? L'attività! “ *Se voi mi metteste a fare una PET mentre faccio lezione vedreste che in aree cerebrali che certamente sto usando, come quella di Broca e di Wernicke, il flusso cerebrale è almeno 2 volte superiore a 50, mentre altre aree che io non sto attivando (quella olfattoria, quella gustativa) hanno un flusso decisamente superiore a 50*”.

Quindi c'è, in condizioni fisiologiche, una regolazione del flusso basata sull'attività; è chiaro però che le aree che io non mantengo attive possono tollerare fino ad una certa soglia di riduzione del flusso, oltre la quale vanno comunque in ischemia cerebrale anche se non le sto usando.

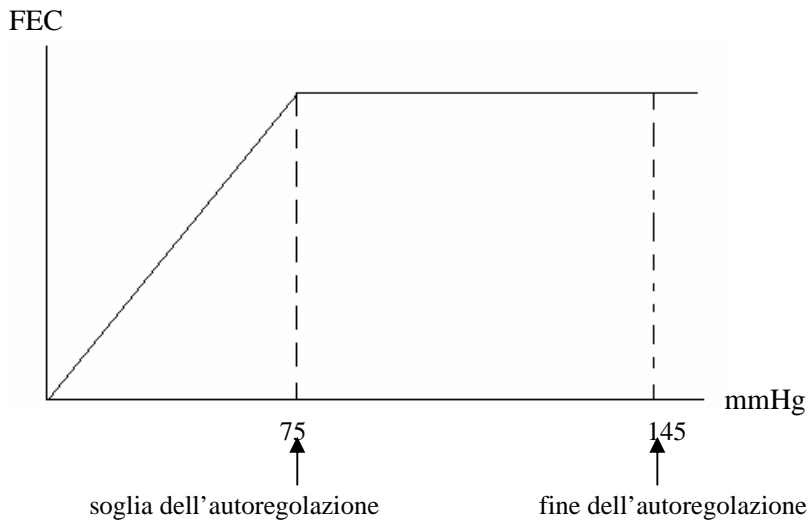
Questa forma di regolazione va sotto il nome di **autoregolazione** ma non si esaurisce nella semplice regolazione in base all'attività, è una regolazione anche in base alla pressione arteriosa sistemica (e cioè alla forza con la quale il cuore pompa e fa circolare il sangue nel cervello). Perché il cervello venisse privilegiato sufficientemente bisognava sganciarlo dalla regolazione del flusso in funzione di certi range di valori della pressione arteriosa, perché altrimenti noi avremmo una predisposizione alla sincope molto maggiore di quella che in realtà abbiamo. Infatti ben sappiamo che il cervello è posizionato nella parte più alta del nostro corpo, molto più alta rispetto al cuore, e se non ci fosse ancora una volta un privilegio rispetto ai cambiamenti di pressione, noi potremmo facilmente avere una ipoperfusione cerebrale e uno svenimento nel momento in cui passiamo dalla posizione supina a quella ortostatica (così come succede effettivamente a malati, come quelli che hanno la disautonomia familiare; in questi soggetti il sangue arriva soltanto se stanno sdraiati).

Il sistema di autoregolazione del flusso in maniera indipendente dalle variazioni di pressione arteriosa sistemica ha però, naturalmente, un limite; non è un sistema assoluto di protezione dagli sbalzi di pressione, ma è un sistema di protezione entro un certo intervallo (o range, come dicevamo prima). E qui di seguito è presente uno studio che ha misurato quest'intervallo:

---

\* E chiaro che noi stiamo parlando di consumo dell'organismo come “medio”. Se vogliamo considerare i singoli organi infatti vedremo delle grosse differenze, ad esempio che il miocardio è ossigenato molto più che non il fegato o i reni, e che il muscolo scheletrico in movimento lo è ancora di più rispetto a questi.

\*\* Il fatto che il sangue circoli senza resistenze, o per meglio dire con minori resistenze, nel cervello, è dovuto in particolare al fatto che il cervello “galleggia” nella scatola cranica (nel liquor), ed in questo modo è come se non avesse gravità (è come se non avesse peso).

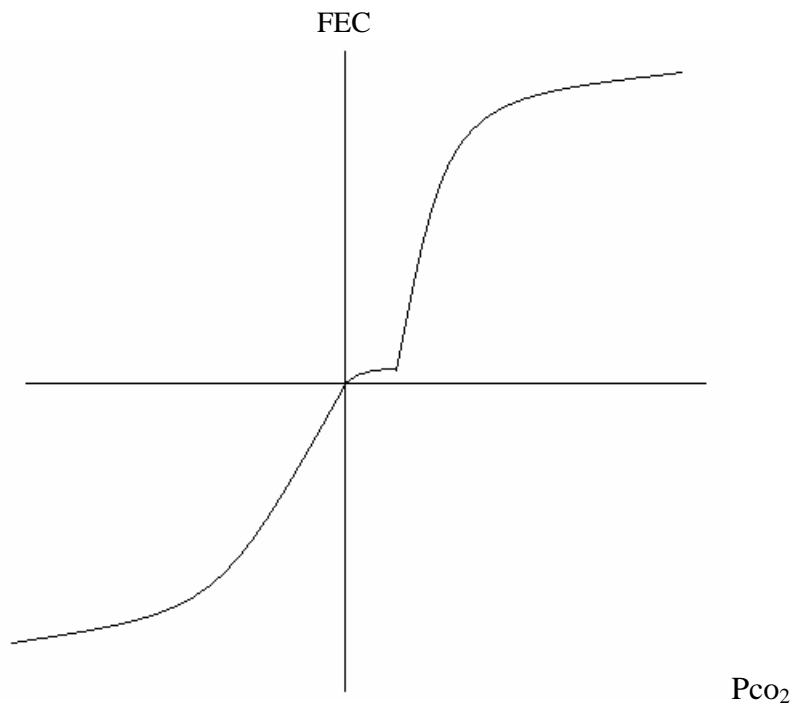


Osservandolo ci dice che noi siamo protetti completamente per variazioni di pressione media ( $=\text{sistolica} + \text{diastolica} / 2$ ) fra 75 e 145 mmHg. Ed è moltissimo, è un amplissimo range, se pensiamo che una persona con 145 di media è una persona che ha 200 come sistolica e 100 più o meno come diastolica, così come 75 di media ce l'ha una persona con 110 di sistolica e 60 di diastolica. Quindi, **nell'ambito di queste variazioni, il flusso ematico cerebrale rimane stabile**; al di sotto di 75 mmHg il flusso cerebrale si riduce, ed è per questo che abbiamo la sincope quando la pressione arteriosa si riduce sotto questo livello; al di sopra di 145 andiamo incontro a quella sindrome che chiamiamo "encefalopatia ipertensiva" perché il flusso cerebrale aumenta troppo.

Naturalmente questo sistema di protezione funziona finché stiamo bene e finché siamo giovani.

Un altro parametro da cui il flusso cerebrale è dipendente è la pressione parziale di  $\text{CO}_2$ . Mentre come abbiamo detto fino ad ora il flusso cerebrale è indipendente (cioè non varia) entro certi valori di pressione, invece in questo caso il flusso è strettamente dipendente dalle variazioni di  $\text{P CO}_2$ . Per cui, se a livello di un certo distretto cerebrale abbiamo un aumento della  $\text{P CO}_2$  avremo un aumento del flusso in quel distretto, viceversa se abbiamo una riduzione della  $\text{P CO}_2$ . In tal modo possiamo avere un flusso che ad esempio aumenta fino a 300 ml per 100gr di tessuto (se osservi la tabella vedi che normalmente è di 50ml per 100gr). **Questo ultimo meccanismo verosimilmente è l'elemento fondamentale per cui mentre faccio lezione il flusso aumenta nelle aree che sto usando di più, perché è chiaro che in quelle aree sto utilizzando più ossigeno e producendo più anidride carbonica facendo aumentare la  $\text{P CO}_2$  localmente** (vedi grafico sotto).

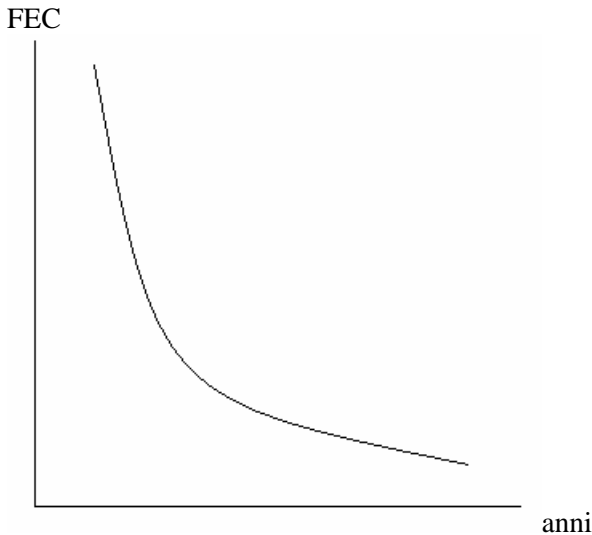




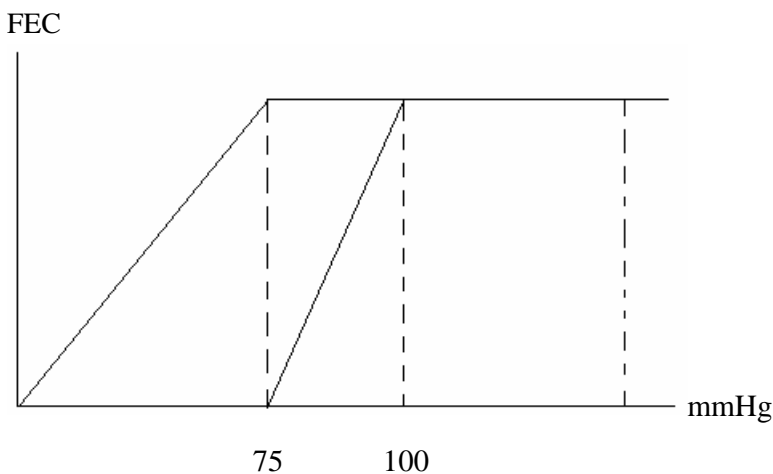
Dicevamo che questo funziona finchè siamo giovani, infatti se costruiamo una curva di flusso in rapporto all'età, partendo da 0 fino a 100 anni, si vede come, con il passare degli anni, il flusso ematico cerebrale medio si riduce progressivamente\* . Riducendosi è chiaro che alcune funzioni del SNC che richiedono grandi quantità di sangue possono non essere più possibili in una persona che ha superato una certa età: ad esempio la capacità di memorizzazione; vedremo come la sintesi proteica richiede un flusso regionale che è superiore a 65 ml per 100 gr, e chi non riesce a portare il flusso a quei livelli non farà sintesi proteica e verosimilmente non riuscirà più a memorizzare (la sintesi proteica è alla base del processo di memorizzazione).

---

\* Attenzione: è il flusso ematico cerebrale **medio** che si riduce, ma poi anche l'anziano è in grado comunque di variare il suo flusso localmente in base alle aree che sta attivando, anche se la quantità di flusso che riuscirà a portare a queste aree sarà minore. In pratica, bisogna distinguere la capacità di portare una certa quantità di flusso dalla capacità di poterlo distribuire ad aree diverse; l'anziano conserva la capacità di distribuirlo alle aree che più sta utilizzando, ma ne porta una quantità minore!.



La curva si modifica anche rispetto alla patologia, in particolare quella aterosclerotica; man mano che diventiamo più malati la autoregolazione si riduce sempre di più; per esempio in questo studio la autoregolazione viene persa già per pressioni medie di 100 mmHg → già a 97-98 mHg comincia ad aversi il decremento di flusso.



↑  
soglia minima al di sotto della quale il  
flusso comincia già a ridursi

Questo ci da una spiegazione di quello che poi ci insegneranno i geriatri: attenti all'ipotensione ortostatica nei vecchi, perché i vecchi quando si mettono in piedi tendono ad avere un giramento di testa e se andiamo a misurare la loro pressione arteriosa vedremo che la loro risposta simpatica alla stazione eretta viene progressivamente persa, per cui quando si alzano in piedi invece di aumentare bruscamente la diastolica, come avviene fisiologicamente, questa si abbassa! e poi solo molto lentamente tende ad alzarsi. Il contemporaneo abbassamento della diastolica, ma anche della sistolica (che si abbassa fisiologicamente quando ci alziamo, anche in soggetti giovani) provocano una forte riduzione della pressione

media e una conseguente insufficiente irrorazione del cervello con possibile perdita di coscienza.

La stessa cosa vale per la variazione di flusso in funzione della pressione parziale di anidride carbonica: in una persona che soffre di aterosclerosi, la capacità di variare il flusso, in funzione della variazione di questa pressione, sarà altamente ridotta.

**Quindi possiamo dire che, indipendentemente dal fatto che si possa avere una trombosi acuta o un'embolizzazione, già le condizioni di base del malato aterosclerotico e anziano sono delle condizioni di notevole fragilità rispetto alla malattia cerebro-vascolare.**

Un'altra informazione importante che bisogna tenere presente nella patologia cerebro-vascolare è la descrizione della barriera emato-encefalica ed emato-liquorale; questo perché quando parliamo di ischemia noi pensiamo generalmente ai neuroni che vanno incontro ad ischemia, e la cui perdita di funzione comporta una sindrome neurologica, ma è chiaro che l'ischemia determina dei danni in ugual misura anche alle cellule che sono coinvolte nella formazione della barriera emato-encefalica ed emato-liquorale; se noi riperfondiamo un territorio che è stato ischemizzato per un tempo sufficiente a determinare la morte non solo dei neuroni, ma anche dell'endotelio e delle cellule astrogliali, il risultato di questa riperfusione sarà grave più del risultato dell'ischemia, perché il sangue ricircolerà senza trovare più una barriera fisiologica per lo scambio di metaboliti. **Quindi è importante sottolineare il fatto che, quando parliamo di ischemia, non dobbiamo pensare solo ai neuroni, ma anche al fatto che la barriera emato-encefalica si rompe se il tempo di ischemia è maggiore e quindi sufficiente a far morire anche le cellule endoteliali ed astrogliali.**

Proviamo a descrivere la formazione del liquor: il sangue arterioso circola nel cervello e nel midollo spinale; questo sangue trova da una parte la barriera emato-encefalica e dall'altra la emato-liquorale; la prima barriera è composta da endotelio vascolare, membrana basale del capillare, membrana delle cellule neurogliali che mandano i loro pedicelli a rivestire i capillari; la seconda, molto simile alla prima, è formata da endotelio vascolare, membrana basale del capillare, epitelio e tessuto ependimale; questa barriera è superabile ma solo in modo attivo, perché la sostanza da trasportare deve attraversare tutte membrane cellulari, e le membrane cellulari sono tutte idrofobe, per cui tutte le sostanze sciolte nel sangue non possono passare se non trovano un veicolo, un trasportatore a livello di queste membrane; praticamente passa attraverso la barriera una specie di secreto di derivazione sanguigna, un liquido. Il liquido che passa attraverso la barriera emato-encefalica va poi a rifornire di sostanze i neuroni e le cellule neurogliali entrando all'interno del compartimento cellulare; invece quello che passa la barriera emato-liquorale va a formare il liquido cerebro-spinale o *liquor* che riempie i ventricoli, le cisterne subaracnoidee e gli spazi extracellulari e pericapillari che ci sono nel parenchima cerebrale. Successivamente sia il liquido cerebro-spinale che quello extracellulare (prodotto da neuroni e

neuroglia, a seguito del loro metabolismo, dopo essere stati riforniti dal liquido che era passato attraverso la barriera emato-encefalica), vanno a finire in vene post-capillari, oppure vanno nei villi aracnoidei (che si chiamano anche *granulazioni del Pacchioni*) che scaricano entrambi (vene e villi) nei grandi seni venosi durali dell'encefalo e nelle vene spinali.

Questo sistema è importantissimo per mantenere la fisiologica attività del sistema nervoso, per cui se a causa dell'ischemia si rompe questo sistema, i danni provocati al SNC sono danni, non solo dovuti al deficit di nutrienti, ma anche alla perdita della capacità di barriera.

Per completezza di informazione dobbiamo dire che è vero che noi possiamo avere ischemie cerebrali *per ridotto apporto* di sangue con relativa sindrome neurologica, ma è anche vero che la stessa sindrome la si può avere per *alterata capacità di metabolizzare* ciò che ci arriva: è questo il caso delle **mitocondriopatie**. In questo caso avremo dei danni cerebrali di tipo ischemico malgrado la integrità del sistema di circolazione sanguigna, in quanto è presente una patologia propria dei mitocondri (cioè o del ciclo di Krebs o della catena respiratoria o comunque della fosforilazione ossidativa), con il risultato che la quantità di ATP prodotta è insufficiente malgrado la quantità di ossigeno estratta sia fisiologica. Naturalmente le mitocondriopatie sono una eccezionale patologia in termini di frequenza ed incidenza.

Un'altra informazione è quella che riguarda il comportamento del cervello quando il flusso ematico cerebrale regionale si riduce senza determinare un danno irreversibile; la clinica ci ha insegnato che ci sono delle persone che possono andare incontro ad un deficit neurologico improvviso anche completo, per esempio un'emiparesi, che nel giro di un'ora si rimettono completamente; alla base di questo deficit neurologico improvviso e transitorio c'è un disturbo della circolazione cerebrale. **Stiamo dicendo che noi possiamo avere un disturbo della circolazione cerebrale che ci fa perdere funzione ma non ci fa perdere vitalità**, per cui il ripristino di un flusso sufficiente porta ad un recupero anche della funzione. Questa osservazione fatta in neurologia e chiamata dai neurologi "*penombra ischemica*" (sarebbe un flusso ridotto che porta a perdita di funzione e non di vitalità), e dai cardiologi invece "congelamento" (miocardio congelato o ischemia senza infarto), è diventata di un'importanza enorme in medicina; perché? perché è la **vera finestra terapeutica**, il **vero campanello di allarme** che possiamo utilizzare per cercare di ridurre sia l'incidenza che la mortalità di queste malattie da infarto.

Quindi è stato di enorme importanza definire questo concetto di penombra ischemica; lo ha fatto Astrup nel 1981 definendola come "quel flusso per il quale si ha una perdita di funzione ma non di vitalità"; dopodichè sono cominciati gli studi per stabilire qual era questo flusso ed io penso\* che nella definizione di Astrup manchi un parametro, il tempo; cioè è vero che esiste un flusso al quale si perde la funzione ma non la vitalità, ma se questo stesso flusso dura molto a lungo ad un certo punto si

---

\* Il prof. sta facendo una propria considerazione, aggiungendo il parametro *tempo* alla definizione di Astrup.

perderà anche la vitalità. Questo è molto importante perché significa che noi dobbiamo preoccuparci quando c'è perdita di funzione anche se c'è recupero completo nel giro di pochi minuti, e dobbiamo cercare abbreviare sempre di più la durata di un eventuale riduzione di flusso in regimi di penombra, perché altrimenti oltre un certo limite il danno diventa irreversibile.

La riduzione di flusso è stata poi valutata, come dicevamo: il flusso fisiologico abbiamo detto è intorno ai 50 ml per 100 gr, se scende a **22 ml** la funzione si riduce là dove si è ridotto il flusso ma il tessuto rimane vitale, se invece scende **tra 12 e 22** si ha una perdita completa della funzione e il tessuto è ancora vitale però può andare incontro a morte successivamente se perdura nel tempo questa riduzione; **sotto i 12 ml** si perde la funzione, si ha la necrosi ischemica e naturalmente la prognosi sarà molto più negativa perché non hai più nessuna possibilità di recupero in quel territorio. Questi studi, ancora una volta, sono stati fatti attraverso le PET che hanno fondamentalmente analizzato il flusso e il consumo di ossigeno (che naturalmente possono non essere uguali), e dalla comparazione fra modifiche dell'uno e dell'altro è possibile fare una valutazione prognostica migliore che non con qualsiasi altra tecnica.

Studi sperimentali sulla penombra ischemica hanno poi permesso di chiarire tutta una serie di cose che naturalmente sono molto importanti per lo sviluppo della ricerca terapeutica nell'ischemia cerebrale; Che cosa si è visto?

1) Si è visto che il deficit neurologico clinico compare quando il flusso scende a 30 ml, e poi naturalmente diventa sempre più marcato.

2) Se si fa uno studio con elettrodi sulla corteccia cerebrale direttamente, si vede che più precocemente rispetto alla perdita della funzione clinica si ha una riduzione dei parametri elettrofisiologici, e che i potenziali evocati seguono la stessa pendenza dei deficit clinici (e lo stesso vale per l'attività neurologica spontanea che segue anch'essa la stessa pendenza).

3) In territorio di penombra, una volta scesi a 22 ml, il rapporto Na/K si inverte, e man mano che si riduce il flusso diventa sempre più superiore a 1 (nei neuroni fisiologicamente il rapporto è inferiore a 1 perché il Na è extracellulare e il K è intracellulare). E' chiaro che l'inversione del rapporto è secondaria al deficit di pompa per carenza di ATP, a sua volta secondario al deficit di ossigeno per ridotto flusso.

4) La concentrazione intracellulare di Ca libero aumenta seguendo l'incremento del Na; questo è un fatto molto negativo perché come sappiamo il Ca libero nelle cellule è un vero e proprio killer; quasi tutte le morti cellulari sono mediate da un aumento del Ca intracellulare.

5) Si è visto che, come dicevamo prima, la concentrazione di ATP nelle cellule si riduce seguendo la riduzione del flusso.

6) Il consumo di glucosio aumenta all'inizio della riduzione del flusso, prima ancora di arrivare in penombra a 22 ml, ma poi anch'esso man mano si riduce. Questo iniziale aumento è interamente legato alla utilizzazione anaerobia del

glucosio: infatti è chiaro che quando comincia a diminuire l'ossigeno il cervello cerca inizialmente di produrre la stessa quantità di ATP aumentando il metabolismo glicolitico anaerobio; solo che, questo tentativo di compenso, può mantenere un poco più al lungo la funzione delle cellule in carenza di ossigeno, però, come sappiamo, provoca acidosi lattica che finisce per favorire il danno; di conseguenza è dimostrato in clinica che se si dà una glucosata ad una persona che ha avuto un ictus ed è ancora in condizione di penombra in alcune regioni, la sua prognosi peggiora: **il danno ischemico viene aggravato dall'apporto di glucosio**. Ricordatevelo: se c'è un deficit di ossigeno non cercate mai di compensarlo con un aumento del glucosio, perché il glucosio senza ossigeno è dannoso.

7) Osservando la sintesi proteica vediamo che succede esattamente quello che abbiamo detto prima a tal proposito: se la riduzione di tutti gli altri parametri comincia intorno a riduzioni di flusso da penombra (ovvero 22 ml e più bassi), la riduzione della sintesi proteica inizia già addirittura per flussi che sono superiori alla media globale del cervello, cioè intorno a 70-80 ml (e si arresta quasi completamente a 60-65ml). Se è vero che la sintesi proteica, come tutti sono convinti oggi, è critica per poter memorizzare, allora è chiaro che per memorizzare abbiamo bisogno di un grande flusso\*.

8) Tutti i neurotrasmettitori, sia inibitori che eccitatori, vengono liberati quando c'è ischemia. La loro liberazione è legata alla depolarizzazione ischemica ma produce ancora più danno, soprattutto per eccito-tossicità, perché se naturalmente abbiamo la liberazione massiva di un neurotrasmettitore eccitatorio in un territorio di penombra ischemica, questa eccitazione si tradurrà in un danno più grande per i neuroni eccitati; l'eccitazione infatti porta il neurone ad attivarsi quando però contemporaneamente c'è un deficit energetico!

Veniamo adesso ad informazioni più cliniche.

L'emisfero infartuato aumenta di volume in conseguenza della citotossicità della ischemia: quello che succede è che, come abbiamo detto, c'è un deficit energetico e di pompa e quindi molto meno Na viene portato fuori dalle cellule; il Na è molto più idratato del K ed il risultato è una maggiore quantità di acqua nelle cellule: questo fenomeno si chiama *edema citotossico*. Questo tipo di edema non è da confondere con l'*edema vasogenico* che invece è dovuto ad una alterazione della barriera emato-encefalica. L'edema citotossico è quello che noi cerchiamo di combattere, nelle persone con infarto acuto, con gli agenti iperosmolari: cioè infusioni di soluzioni iperosmolari per cercare di richiamare l'acqua fuori da queste cellule e "sgonfiare" questo tessuto. Perché è così importante cercare di sgonfiarlo? Perché dove c'è edema si crea ipertensione focale, il tessuto è sottoposto ad una pressione che aumenta man mano che l'edema aumenta e l'aumento della pressione tissutale comporta ischemia! Per cui si forma un circolo vizioso ischemia → edema → ipertensione tissutale → ischemia. Ci sono persone che addirittura, con questo meccanismo, vanno

---

\* Anche qui ricordiamoci che stiamo parlando di una riduzione **in media** della sintesi proteica; sappiamo infatti che ci sono delle proteine (dei geni) che vengono sintetizzate di più proprio là dove c'è ischemia, e sono per questo anche dei campanelli d'allarme innescati quando c'è infarto.

incontro ad un edema di emisfero: tutto l'emisfero è così edematoso che se facciamo un'angiografia ci accorgiamo che non circola più il sangue, tanto è iperteso quel tessuto.

Gli steroidi sono del tutto inutili per l'edema citotossico, sono invece utili per quello vasogenico.

Il primo passo da fare quando abbiamo un malato con storia compatibile con ictus (ovvero una persona che ha avuto deficit neurologico improvviso), con qualunque tipo di manifestazione clinica (improvvisa perdita della vista a destra o paresi della mano destra o parestesia o perdita dell'equilibrio o afasia, insomma qualsiasi cosa improvvisa = sospetto di ictus), è il seguente: dobbiamo comportarci sempre come se il paziente dicesse "ho un dolore grave retrosternale", cioè con la stessa urgenza con cui ci comporteremmo se sospettassimo un infarto al miocardio. Questo dobbiamo farlo indipendentemente dal fatto che poi i neurologi hanno molte meno armi per combattere un ictus di quante non ne abbia il cardiologo per combattere l'infarto al miocardio, l'importante è comportarsi sempre come se fosse un'emergenza.

Immediatamente chiederemo di fare una TC, soprattutto se quando il malato arriva in ospedale il disturbo neurologico non è ancora rimosso. Questo perché se si tratta di un attacco ischemico transitorio la remissione completa del deficit neurologico si ha nel giro di un'ora e in questo caso la TC non è tanto critica, lo è invece molto di più se il deficit non rimette in meno di un'ora.

Allora facciamo un esempio: *"se perdo la vista per 5 minuti al mio occhio destro voi penserete ad un attacco ischemico transitorio nella arteria oftalmica; in questo caso è inutile fare la TC in emergenza perché il deficit si è rimosso completamente dopo pochissimo tempo e non vedrò niente alla TC; potrei continuare la lezione allora! e invece no!, non solo non devo continuare la lezione ma mi devo pure ricoverare. Perché devo farlo? Perché casomai domani potrei avere un ictus che si completa in territorio carotideo, e questa amaurosi è stata soltanto il campanello d'allarme che avrebbe potuto forse salvarmi, e che se presa invece sottogamba verosimilmente non mi aiuterà per prevenire un secondo attacco peggiore del primo"*.

Ma se non è per fare la TC, né tanto meno per fare già la trombolisi naturalmente, allora perché mi ricovero? per fare che cosa? Perché quasi sicuramente c'è una sorgente embolica o nella mia carotide omolaterale al mio occhio che ha perso la vista, oppure nell'arco aortico, o a livello del cuore, che oggi ha sparato un piccolo proiettile, ma che domani potrebbe spararne uno molto più grande. Allora **dobbiamo andare a studiare immediatamente le arterie cerebro-afferenti e il cuore**, per cercare fonti emboligene ed intervenire con terapia, che potrà essere medica o anche chirurgica (alcune patologie della carotide richiedono un intervento chirurgico urgente).

La TC invece la faremo con urgenza se il deficit non passa, e la dobbiamo fare con urgenza perché dobbiamo capire subito se si tratta di una ischemia o un'emorragia: questo è il principale motivo per cui si deve fare subito. Mentre l'ischemia possiamo anche non vederla dopo un'ora dall'esordio, l'emorragia si vede sicuramente; quindi

se non vediamo niente, e però c'è il deficit neurologico ancora, verosimilmente si tratta di un'ischemia (in altri casi la possiamo vedere anche con una ipodensità), se c'è un'emorragia si vede subito il sangue. Qualche volta possiamo avere una sorpresa, cioè possiamo vedere un tumore che ha avuto un esordio ictale: questa si chiama appunto presentazione ictale di un tumore cerebrale, ed è frequente soprattutto per le metastasi cerebrali.

Perché è così importante stabilire se si tratta di ischemia o meno? Perché dobbiamo fare un progetto terapeutico; prima di tutto dobbiamo evitare di fare danno, perché se presumiamo un'ischemia senza dimostrarla, quando invece si trattava di un'emorragia, e diamo un farmaco antiaggregante o anticoagulante, “*tu lo ammazzi!*”; la TC abbiamo detto ci serve ad evitare questo problema.

Naturalmente abbiamo detto che nel caso di una persona che ha un deficit dovuto a ischemia con sintomatologia neurologica improvvisa che non rimette nel giro di un ora, abbiamo due eventualità: che la TC ci metta in evidenza una ipodensità precoce, o che non ci metta in evidenza niente; se non ci mette in evidenza niente, guai pensare che possa essere un attacco ischemico transitorio: l'attacco ischemico transitorio è quello in cui la sintomatologia che si negativizza in meno di un'ora, non la TC\*!. Se la sintomatologia non recede si tratta di un paziente che **sta avendo** un attacco ischemico. La TC negli infarti cerebrali non massivi, infatti, si positivizza dopo molte ore, ma non possiamo aspettare tutte queste ore per cominciare una terapia. **Allora la conclusione è che sia che vediamo una ipodensità precoce, sia che non vediamo niente, entriamo comunque nel programma di terapia per l'ischemia.** Naturalmente una ipodensità precoce significherà una prognosi peggiore e una ipodensità tardiva significherà una prognosi migliore.

La grande novità di questi anni è che oggi è applicabile al cervello ischemizzato la trombolisi, come per il miocardio. Qual è il razionale per la trombolisi?: si è visto che nel momento in cui si chiude un'arteria c'è una necrosi ischemica rapidissima in una parte soltanto del territorio irrorato da quella arteria, che si chiama *centro ischemico*. Questa necrosi è talmente rapida che non c'è e non ci sarà mai terapia che potrà riuscire a curarla, perchè si completa nel giro di qualche minuto; ma si è visto che la perdita di funzione che ha determinato la sindrome clinica (ovvero il deficit neurologico) è legata in gran parte non alla necrosi dell'epicentro di massima ischemia, ma a tutto il territorio circostante che invece è un territorio in penombra ischemica, in cui è vero che abbiamo avuto la perdita di funzione, ma anche la preservazione di vitalità; per cui la possiamo recuperare! Per recuperarla, ed evitare così che anche i neuroni in penombra vadano in necrosi, dobbiamo riprenderla, e per riprenderla dobbiamo fare trombolisi!; ecco la base razionale: noi riprendiamo tutte le aree in penombra; questo territorio in penombra naturalmente ha dei flussi che non sono identici dappertutto, cioè dal centro ischemico fino alla

---

\* Il prof. sta semplicemente dicendo di non confonderci: in un attacco ischemico transitorio, per definizione, la **sintomatologia** si negativizza nel giro di un ora; sbagliremmo se dicessimo che è la **TC** che si negativizza nel giro di un'ora.



periferia avremo da 0 flusso a 5 ml di flusso, poi 10, poi 20-25 ecc. fino ai fisiologici 50ml.

E' ovvio che non possiamo sapere quanto della sintomatologia e della gravità clinica è legata alla zona in penombra, e quanto è legata invece effettivamente all'area infartuata; allora tanto vale considerare che tutta la sintomatologia sia legata a penombra, sarà poi la storia futura che ci dirà quanto invece era legata all'infarto; tanto vale quindi trattarla come se fosse tutta penombra, tanto non abbiamo niente da perdere; se la tratto invece, come si faceva una volta, come se fosse tutta legata alla regione infartuata, e cioè non faccio niente per ridurla, è chiaro che ho tutto da perdere. Quello che stiamo cercando di dire cioè è che l'atteggiamento fatalistico e nichilistico dei vecchi medici deve essere oggi completamente sostituito da un atteggiamento interventistico; i vecchi medici non sapevano che c'era la penombra ischemica, e quindi ritenevano che l'infarto cerebrale era completamente completato nel giro di qualche minuto, per cui non facevano niente.

C'è però un problema; il tempo perché i neuroni in penombra vadano in necrosi può essere anche di qualche giorno, ma purtroppo il tempo a disposizione per fare una riperfusione terapeutica è un tempo molto più breve. Perché? Perché il centro dell'infarto va incontro alla rottura della barriera emato-encefalica; una volta che si è rotta la barriera emato-encefalica, la riperfusione del territorio infartuato può ripristinare favorevolmente il flusso nel territorio di penombra, ma può provocare anche in questo territorio un'edema massivo o un'emorragia, perché la barriera si è rotta. Allora si è calcolato qual è il tempo terapeutico a disposizione, e internazionalmente si è deciso che deve essere di tre ore (naturalmente queste sono le linee guida, ma andrebbe fatta una valutazione in ogni malato perché qualcuno potrebbe fare edema già solo dopo 3 ore, qualcun'altro dopo molte più ore). In queste tre ore dobbiamo fare molto: dobbiamo fare la TC per essere sicuri che non ci sia emorragia o un tumore, dobbiamo valutare tutti i criteri clinici per vedere se non ci sono altri elementi che controindicano la trombosi, dobbiamo andare a visualizzare l'arteria chiusa, infine dobbiamo intervenire possibilmente per iniezione di r-TPA per via arteriosa incannulando l'arteria (0,9mg per kg di peso corporeo)\*. Questo serve oggi non tanto per ridurre la mortalità, ma soprattutto per ridurre la disabilità.

C'è un ultimo punto: mettiamo di aver salvato il nostro paziente con ictus; bene, il nostro ruolo non finisce qua, perché dobbiamo prevenire la recidiva di ictus; una persona che ha avuto un ictus (sia esso un TIA che un infarto completato) ha un alto rischio di avere un altro ictus.

Questo lo cerchiamo di ottenere con i seguenti trattamenti, anche combinati fra loro; prima di tutto il trattamento dei fattori di rischio delle patologie associate: ipercolesterolemia (statine), trattamento ipertensivo\*\* (fondamentale perché

\* La tromboembolia non si fa in caso di infarto massivo e se abbiamo una ipodensità precoce.

\*\* Il trattamento ipertensivo è fondamentale ma prima o dopo l'ictus, non mentre la persona sta avendo l'ictus!: in questo caso è meglio lasciare la pressione così com'è anche se è alta.

l'ipertensione arteriosa è il principale fattore di rischio per ictus non solo emorragico ma anche ischemico; si tenga presente che l'85% degli ictus sono ischemici e solo il 15% sono emorragici), trattamento insulinico (perché l'iperglicemia è dannosa per le arterie e anche per il parenchima cerebrale); in secondo luogo la terapia antiaggregante.

Per quest'ultima abbiamo ac.acetilsalicilico, ticoplidina, dipiridamolo+aspirina, clopidogrel. Possiamo iniziare dal farmaco più economico e con la compliance migliore: l'aspirina una sola volta al giorno; dobbiamo però verificare che non determini effetti collaterali fastidiosi e che lo protegga effettivamente dal rischio di recidiva. Possiamo, nel caso questo primo tentativo non funzioni, potenziare il nostro trattamento associando all'aspirina il dipiridamolo che ha un diverso meccanismo di azione e possono quindi essere combinati, oppure sostituire completamente l'aspirina con la ticoplidina o associare ancora aspirina e ticoplidina, perché anche in questo caso il meccanismo d'azione è diverso. Quello che non possiamo fare è associare la ticoplidina al clopidogrel perché hanno lo stesso meccanismo d'azione (questo vale in generale per le terapie combinate: la filosofia è che bisogna sempre usare farmaci con meccanismo diverso). In ultimo c'è la terapia anticoagulante che si fa con warfarin sodico, mantenendo un INR fra 2-3 per ridurre al minimo il rischio di emorragia da warfarin. Ha una indicazione precisa internazionalmente quando c'è una cardiopatia emboligena e fra queste soprattutto la fibrillazione atriale.