



# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**  
**Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia**  
(ordinamento 46S)

Tesi Sperimentale

## **ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE CEREBROVASCOLARI ACUTE: MECCANISMI PATOGENETICI E IMPLICAZIONI CLINICHE**

Anno Accademico 2007-2008

Candidato:

**Roberto Amore**  
(matricola 255083)

Relatore:

**Prof. Mario Marzilli**  
(Dipartimento Cardiotoracico  
Università degli Studi di Pisa)

# Indice

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	
Le patologie cerebrali acute	3
<i>Encefalopatie vascolari acute</i>	3
Anatomia del circolo cerebrale	4
<i>Sistema carotideo interno o anteriore</i>	5
<i>Sistema vertebrobasilare o posteriore</i>	7
<i>Sistemi di supplenza</i>	9
Fisiologia del circolo cerebrale	12
<i>Fisiopatologia del danno cerebrale ischemico</i>	13
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	
Transient ischemic attack	21
<i>Diagnosi differenziale</i>	24
<i>Esami complementari in caso di TIA</i>	26

## ICTUS ISCHEMICO

L'ictus ischemico	28
<i>Diagnosi della fase acuta</i>	29
<i>Diagnosi etiologica</i>	32
Sintomatologia	40
Terapia dell'ictus cerebrale ischemico in fase acuta	42
Prognosi	44

## ICTUS EMORRAGICO

Emorragia intraparenchimale	47
<i>Etiopatogenesi</i>	48
<i>Sintomatologia</i>	49
<i>Esami complementari</i>	52
<i>Diagnosi</i>	53
<i>Prognosi</i>	54
<i>Terapia dell'emorragia cerebrale</i>	55
Emorragia subaracnoidea	56
<i>Sintomatologia</i>	58
<i>Diagnosi</i>	59
<i>Prognosi</i>	60
<i>Terapia dell'emorragia subaracnoidea</i>	61

## COMPLICANZE DELLO STROKE

Complicanze dello stroke	64
<i>Le complicanze durante la fase di stato</i>	65
<i>Le complicanze neurologiche</i>	67

## VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

Valutazione della letteratura	69
<i>Fisiopatologia delle complicanze cardiache e ruolo del sistema nervoso autonomo</i>	70
<i>Squilibrio neurovegetativo</i>	72
<i>Entità delle anomalie elettrocardiografiche</i>	73
<i>Alterazioni elettrocardiografiche associate allo stroke e implicazioni cliniche</i>	75
Ictus ischemico	77
<i>Epidemiologia delle alterazioni elettrocardiografiche</i>	77
<i>Fibrillazione atriale</i>	78
<i>Anomalie dell'intervallo QT</i>	80
<i>Variabilità della frequenza cardiaca</i>	81
<i>Anomalie elettrocardiografiche e danno al miocardio</i>	82
Emorragia intraparenchimale	83
<i>Fisiopatologia delle aritmie</i>	83
<i>Anomalie elettrocardiografiche</i>	83
<i>Marker di necrosi miocardica</i>	84
Transient ischemic attack	85
Emorragia subaracnoidea	86
<i>Correlazione tra catecolammine e anomalie ECG</i>	86
<i>Anomalie elettrocardiografiche e loro significato prognostico</i>	87
<i>Elevazione della troponina cardiaca cTnI</i>	92
<i>Segni di ischemia miocardica</i>	93
<i>Prolungamento dell'intervallo QTc</i>	94
<i>Disturbi aritmici potenzialmente mortali</i>	95

<i>Asinergia ventricolare sinistra</i>	96
--	----

## STUDIO SPERIMENTALE

Background	98
<i>Linee guida SPREAD</i>	99
Obiettivi	100
Metodi	100
Risultati	102
Discussioni	108
Conclusioni	112

BIBLIOGRAFIA	113
--------------	-----

## - ABSTRACT -

**Background:** le patologie cerebrovascolari acute, ischemiche ed emorragiche, determinano frequentemente effetti patologici cardiaci: aritmie, cardiomiopatie ischemiche, scompenso. L'origine di tali complicanze è dovuta ad uno squilibrio del sistema nervoso autonomo indotto dalle lesioni cerebrali. Tuttavia affinché si verifichino complicanze clinicamente rilevanti è necessaria una predisposizione individuale.

**Obiettivi:** lo studio si propone di valutare quali fattori individuali siano maggiormente implicati nell'insorgenza di complicanze cardiache clinicamente rilevanti. In particolar modo valuta l'importanza della comorbilità cardiovascolare mettendo a confronto pazienti con ictus e con patologie cardiovascolari concomitanti (vasculopatie, cardiopatie, aritmie, danno cardiaco subclinico) e pazienti con ictus ma privi di patologie concomitanti.

Lo studio inoltre si propone di inquadrare i pazienti in classi di rischio per eventi cardiaci durante la fase iperacuta e acuta dell'evento ictale.

**Metodi:** attraverso la valutazione retrospettiva dei 336 pazienti con evento cerebrovascolare acuto che hanno beneficiato di cure nell'anno 2007 presso

l'unità stroke – Osp. Santa Chiara, sono stati messi a confronto i differenti quadri clinici, le rilevazioni anamnestiche, l'evoluzione durante la degenza, l'insorgenza di complicanze cardiache e il loro decorso.

**Risultati:** il 69% dei pazienti ha presentato aritmie di grado variabile durante la degenza, il 33% alterazioni di ripolarizzazione, il 18% alterazioni ecocardiografiche di cinetica, il 13,2% elevazione dei markers di necrosi miocardia, il 4,2% elevazione del BNP o segni clinici di scompenso.

Pazienti senza comorbidità cardiovascolare hanno sviluppato esclusivamente aritmie di grado lieve; pazienti cardiopatici, aritmici, vasculopatici e con danno d'organo subclinico hanno manifestato invece oltre a disturbi aritmici (di gravità maggiore) anche disturbi ischemici e di insufficienza cardiaca.

**Conclusioni:** nell'evento ictale durante la fase iperacuta e acuta sono di frequente riscontro complicanze cardiache. Queste possono condizionare l'evoluzione clinica e, talvolta, portare ad exitus. Tuttavia solo in pazienti con patologie cardiovascolari concomitanti hanno un'incidenza statisticamente significativa.

Si consiglia di inquadrare i pazienti già al momento del ricovero in classi di rischio per complicanze cardiache e di procedere con protocolli di monitoraggio differenti adeguati alla reali probabilità di sviluppare le diverse complicanze cardiache clinicamente rilevanti.

## **Le patologie cerebrali acute**

Le patologie cerebrali acute costituiscono un'entità nosologica ampia, sia dal punto di vista eziopatogenetico che clinico. Le encefalopatie vascolari ne rappresentano l'entità maggiore.

### **Encefalopatie vascolari acute**

Gli accidenti cerebrovascolari sono la causa più comune di morbidità e mortalità neurologica. Rappresentano la prima causa in assoluto di disabilità, la seconda di demenza e la terza di morte dopo le affezioni cardiovascolari e i tumori (12% di tutti i decessi per anno). Interessano principalmente le persone di età media e avanzata, incrementando di incidenza proporzionalmente con l'età (il 75% dei casi si manifestano oltre 65 anni). La prevalenza nella popolazione anziana è circa del 6,5%. La mortalità è variabile e si attesta nel range 15% - 40%.

I quadri clinici fondamentali sono tre:

- **Ictus:** esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi di durata superiore a 24 ore, di origine vascolare ischemica o emorragica (80% infarto cerebrale, 15% emorragie cerebrali, 5% emorragie subaracnoidee). Tali sintomi possono assumere un andamento inizialmente ingravescente (ictus

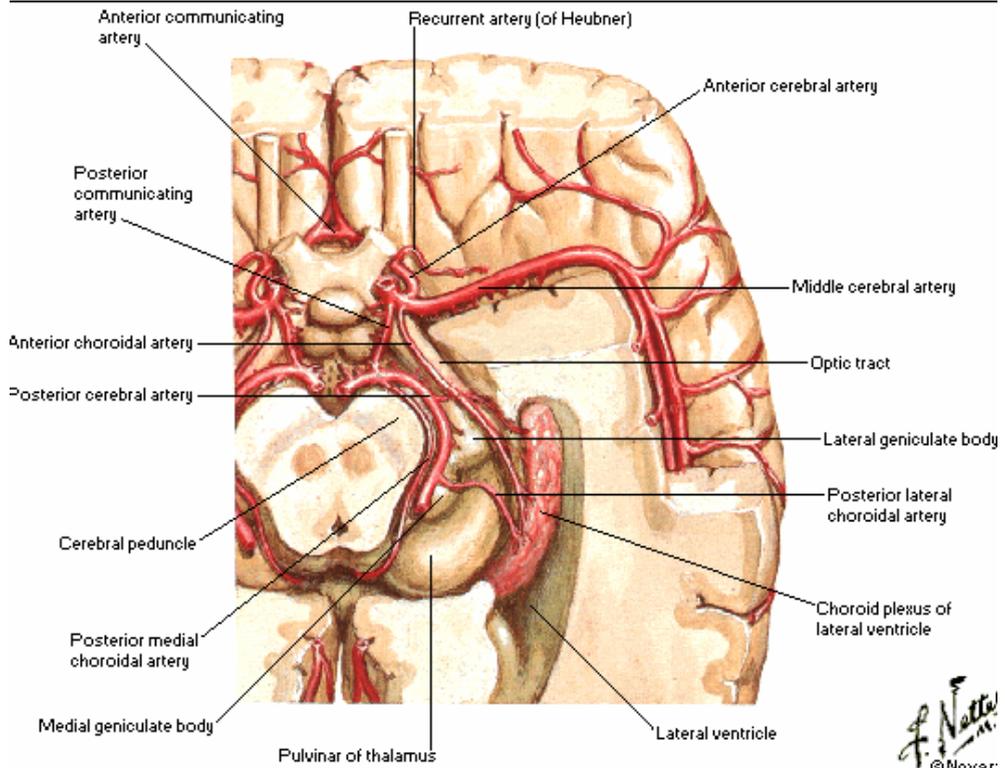
ingrediens) o tendere ad un miglioramento parziale (minor stroke), ma che comunque si conclude, dopo un periodo variabile da ore a settimane, con una stabilizzazione neurologica caratterizzata da segni e sintomi persistenti di varia entità (ictus stabilizzato o completed stroke).

- **Attacco ischemico transitorio (TIA):** deficit focale di durata inferiore alle 24 ore di natura vascolare ad origine embolica o trombotica. In realtà esistono anche forme di emorragia che danno una sintomatologia transitoria. Sono rare e prendono il nome di emorragie parenchimali con sintomatologia transitoria.

- **TIA protratto (P-TIA):** deficit focale ad esordio improvviso che regredisce dopo le 24 ore; non sempre c'è una regressione completa, le alterazioni che rimangono sono comunque prive di conseguenze funzionali gravi. Si chiamano anche **RIA** (reversible ischemic attack) o **RIND** (reversible ischemic attack with neurological deficit).

## **Anatomia del circolo cerebrale**

Il cervello è vascolarizzato da due sistemi indipendenti a destra e a sinistra, il sistema anteriore o carotideo interno e il sistema posteriore o vertebrobasilare. Si tratta quindi di quattro tronchi arteriosi, (tre in realtà perché i due sistemi posteriori si uniscono nel tronco basilare comune) comunicanti con un sistema equalizzante di distribuzione costituito dal **poligono del Willis**.



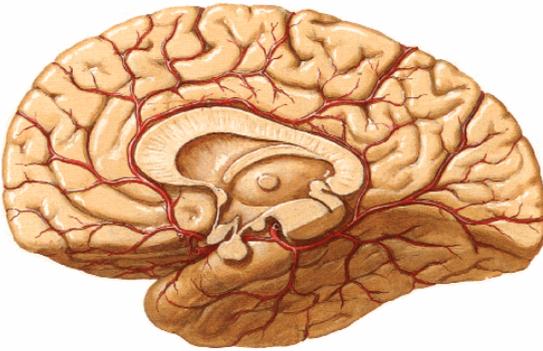
## Sistema carotideo interno o anteriore

Ciascuna delle due carotidi interne (dx e sx) nasce dalla biforcazione della carotide comune, nella regione laterale del collo, al di sotto dell'angolo della mandibola. Raggiunge la base del cranio rimanendo abbastanza superficiale, sotto il bordo anteriore dello sternocleido-mastoideo (dove è accessibile chirurgicamente).

La carotide interna, da qui, penetra nel cranio attraversando la rocca petrosa e raggiunge il seno cavernoso; dopo averne perforato il tetto, penetra nello spazio subaracnoideo, dove emette l'arteria oftalmica, destinata ad irrorare il globo oculare, e quattro branche terminali divergenti:

- **Arteria cerebrale anteriore:** si dirige in avanti e medialmente per raggiungere la faccia interna del lobo frontale. Le due cerebrali anteriori

sono molto vicine in questo tratto e sono riunite dall'arteria comunicante anteriore. La cerebrale anteriore in seguito percorre la faccia interna



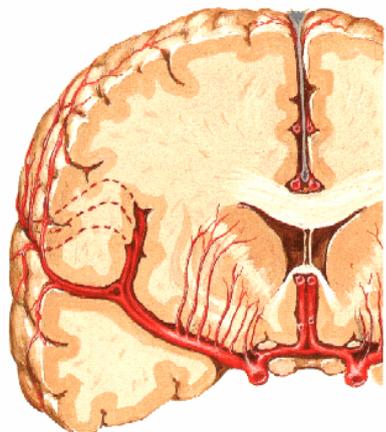
dell'emisfero descrivendo una curva a concavità posteriore modellata sul corpo calloso: circa al suo terzo posteriore l'arteria si approfonda nel solco calloso-marginale e raggiunge il bordo superiore dell'encefalo.

Irrorazione corticale e sottocorticale: superficie mediale dei lobi frontali e parietali, bordo superiore ed una sottile fascia della superficie laterale degli emisferi, parte interna della faccia inferiore del lobo frontale, 4/5 anteriori del corpo calloso, setto pellucido, pilastri anteriori del fornice e commissura bianca anteriore.

Irrorazione profonda: testa del nucleo caudato, parte anteriore del nucleo lenticolare, metà inferiore del braccio anteriore della capsula interna ed ipotalamo anteriore.

• **Arteria cerebrale media:** si porta dapprima trasversalmente verso l'esterno, emettendo arterie perforanti fino a guadagnare la piega di passaggio fronto-temporale, al polo dell'insula. In seguito risale, profondamente adagiata nella scissura di Silvio, fino alla piega curva dove termina.

Irrorazione corticale e sottocorticale: superficie laterale dell'emisfero (ad eccezione dell'estremità anteriore e del



bordo superiore irrorati dalla cerebrale anteriore), del polo posteriore, della

terza circonvoluzione temporale e di quelle vicine (insieme alla cerebrale posteriore), parte esterna del lobo frontale, lobo dell'insula, sostanza bianca sottostante una parte delle radiazioni ottiche.

Irrorazione profonda: nuclei striati, capsula interna (parte superiore del braccio anteriore e posteriore), capsula esterna ed estrema.

• **Arteria corioidea anteriore**: si dirige all'indietro e circonda il peduncolo cerebrale per seguire il tratto ottico fino al corpo genicolato laterale.

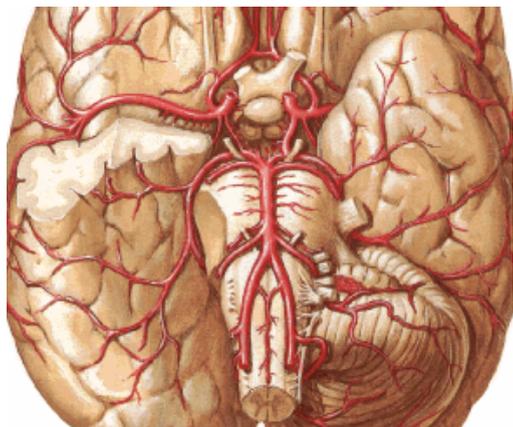
Irrorazione: tratto ottico, corpo genicolato laterale, parte interna del pallido, coda del nucleo caudato, amigdala, parte anteriore della corteccia adiacente all'ippocampo, braccio posteriore della capsula interna (nella sua parte inferiore) e suo segmento retrolenticolare, plessi corioidei.

• **Arteria comunicante posteriore**: unisce la carotide interna alla cerebrale posteriore.

Irrorazione: talamo, regione tubero-infundibolare dell'ipotalamo, braccio posteriore della capsula interna (porzione rimanente), corpo del Luys e piede del peduncolo cerebrale.

## **Sistema vertebrobasilare o posteriore**

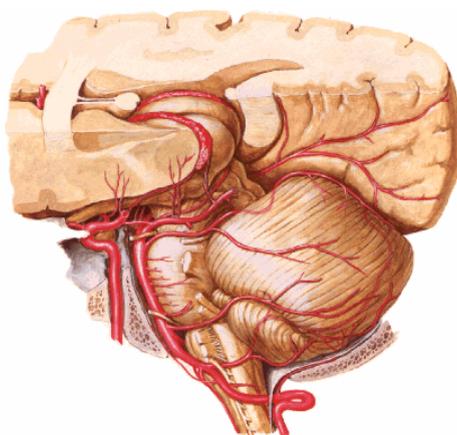
Le **arterie vertebrali** nascono ciascuna dall'arteria succlavia alla base del collo. Dopo un breve percorso (abbastanza accessibile) nella regione sopra e retropleurica, si infossano in un canale osseo, formato dai forami trasversali delle vertebre cervicali (dove possono essere compresse nel corso di movimenti della testa). In seguito circondano le masse laterali dell'atlante, attraversano il forame occipitale e proseguono sulla traccia anteriore del bulbo fino al solco bulbo-pontino, dove si fondono per formare il tronco basilare. Nel percorso intracranico l'arteria vertebrale fornisce rami



collaterali: arteria spinale anteriore (irrorata i due terzi anteriori della parte superiore del midollo cervicale), rami perforanti (irrorano il bulbo), arteria cerebellare postero-inferiore (destinata alla faccia laterale del bulbo ed alla superficie inferiore del cervelletto).

• **Tronco basilare** percorre la faccia anteriore del ponte e termina a livello del solco ponto-mesencefalico biforcandosi nelle due arterie cerebrali posteriori. Oltre ai rami terminali fornisce anche rami collaterali: arteria per il bulbo e per il ponte, arteria cerebellare media (irrorata il flocculo e fornisce l'arteria uditiva interna), arteria cerebellare superiore (irrorata la faccia superiore del cervelletto).

• **Arteria cerebrale posteriore**: contorna il piede cerebrale e la faccia esterna del peduncolo cerebrale, raggiunge la faccia inferiore del lobo temporo-occipitale e si porta indietro fino alla scissura calcarina dove termina (arteria calcarina). La parte iniziale situata tra la biforcazione del tronco basilare e l'unione con la comunicante posteriore è chiamata anche arteria comunicante basilare. Questa parte iniziale può mancare; in tal caso l'arteria cerebrale posteriore corrispondente dipende esclusivamente dalla carotide interna.



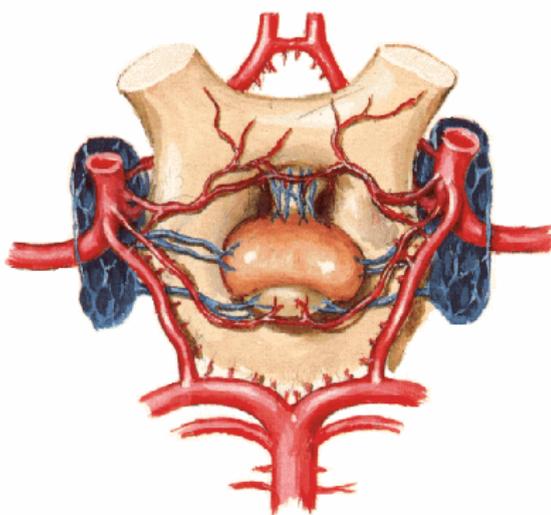
Irrorazione: tubercoli quadrigemini, ipotalamo posteriore, faccia interna dei lobi occipitali, splenio del corpo calloso, terza quarta e quinta circonvoluzione temporale.

## Sistemi di supplenza

Le vie di supplenza sono rappresentate da sistemi anastomotici tra vasi terminali o collaterali di pertinenza di sistemi arteriosi differenti. La loro portata è estremamente variabile e la loro importanza è relativa a quei casi in cui sussiste la necessità di un compenso vascolare.

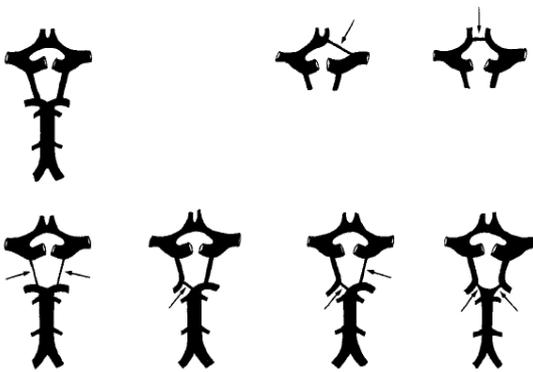
• **Poligono di Willis**: sistema anastomotico costituito dalle due arterie cerebrali anteriori riunite dall'arteria comunicante anteriore e dalle due arterie comunicanti posteriori che collegano le arterie cerebrali posteriori

alle anteriori. Permette quindi la comunicazione e la possibilità di una supplenza tra i due emisferi e tra il sistema carotideo e quello vertebrobasilare. Peraltro, questo importante sistema anastomotico è frequentemente sede di varianti anastomotiche che ne riducono l'efficienza: il 22% dei soggetti presentano un circolo Willis anomalo con aa. comunicante



anteriore sottile, origine delle due aa. cerebrali anteriori da una sola carotide, aa. comunicante posteriore filiforme, una o ambedue le aa. cerebrali posteriori possono originare dal sistema carotideo. I vasi collegati dal

sistema anastomotico del poligono di Willis sono di tali dimensioni da avere una pressione arteriosa identica cosicchè nelle condizioni abituali l'apporto



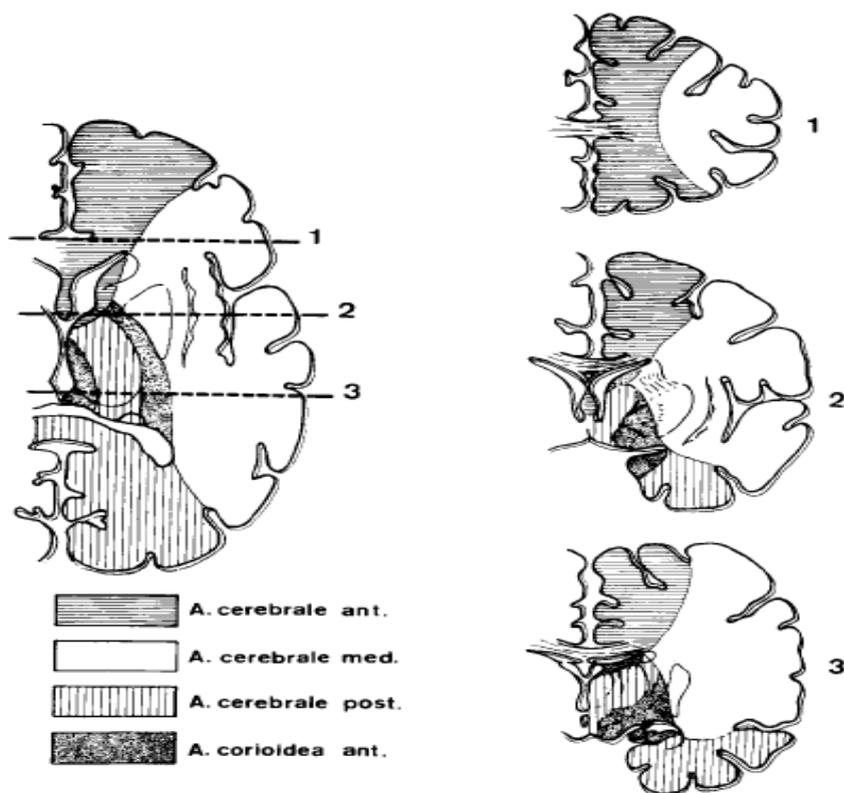
circolatorio di ciascuno degli assi vascolari rimane distinto ed assicura l'irrorazione di una regione ben definita del sistema nervoso. La messa in gioco delle anastomosi del poligono di Willis come sistema di

supplenza viene osservata molto spesso nelle situazioni patologiche.

- **Anastomosi arteria nasale – arteria facciale:** sistema anastomotico che unisce, a livello dell'orbita, l'arteria nasale, ramo dell'arteria oftalmica (sistema della carotide interna), ed alcune branche dell'arteria facciale (sistema della carotide esterna). Queste anastomosi non hanno nessun ruolo in condizioni di normalità; invece, quando esiste una trombosi all'origine della carotide interna, si determina un'inversione del flusso e da qui si distribuisce in una parte del territorio della carotide interna (a partire dalla carotide esterna).

- **Anastomosi alla superficie degli emisferi:** numerosi processi anastomotici collegano i differenti territori arteriosi a livello della convessità cerebrale (es. le anastomosi piali). Sono costituiti da formazioni termino-terminali e da ramificazioni "a candelabro" tra branche appartenenti tra due differenti arterie. Nel soggetto normale sembra non entrino in gioco le anastomosi della pia madre che uniscono fra loro i territori di irrorazione delle principali branche arteriose corticali: la loro importanza diventa, al contrario, rimarchevole quando la portata di una di queste arterie è ridotta. In effetti queste anastomosi possono realizzare un sistema di supplenza

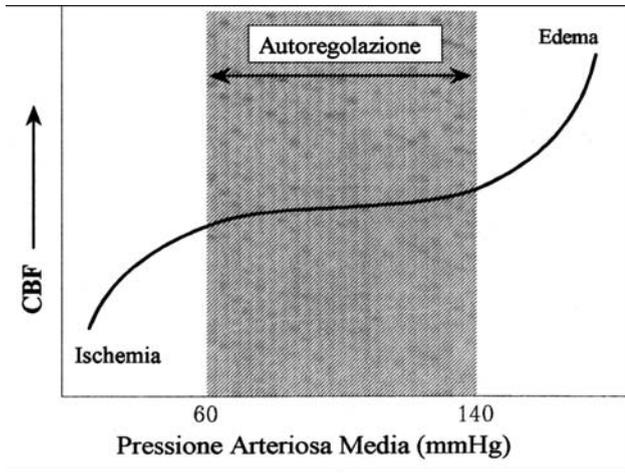
molto efficace per assicurare un apporto circolatorio controcorrente fino al tronco arterioso principale. Le diverse regioni della corteccia traggono beneficio ineguale da queste supplenze. Le regioni situate al confine dei territori di vascolarizzazione di due arterie principali sono relativamente protette dalle conseguenze di una riduzione di flusso di una di queste arterie poiché le anastomosi assicurano efficacemente la loro presa in carico. Queste stesse regioni saranno, al contrario, elettivamente colpite nel caso di riduzione improvvisa dell'apporto ematico che coinvolge simultaneamente i 2 territori arteriosi. Esiste una grande variabilità interindividuale nelle aree di confine, dovuta a differenze anatomiche e/o alla presenza di anomalie congenite o acquisite dell'albero vascolare.



Rappresentazione schematica dei territori di distribuzione delle arterie perforanti dipendenti da cerebrale anteriore, cerebrale media, cerebrale posteriore e corioidea.

## Fisiologia del circolo cerebrale

Il sistema anteriore è responsabile dell'80% della perfusione cerebrale (40% per ciascuna carotide), mentre il posteriore del 20%. Il flusso è estremamente elevato: pur rappresentando il 2% del peso corporeo l'encefalo riceve il 15% della portata cardiaca e consuma il 20% dell'ossigeno e del glucosio circolanti; inoltre non essendo dotato di riserva energetica è strettamente dipendente dal continuo apporto ematico. L'estrazione di ossigeno in condizioni basali è del 50%; il fabbisogno di ossigeno e glucosio è maggiore nella sostanza grigia che nella bianca, e di conseguenza anche il flusso è diverso (80 ml/100g/min contro 50 della bianca).



Il circolo cerebrale è mantenuto in condizioni di piena autonomia mediante un meccanismo di autoregolazione che consente di mantenere inalterato il flusso al variare della pressione sistemica e di adattarlo

localmente alle variabili esigenze metaboliche di aree cerebrali impegnate in compiti specifici. Come tutti i meccanismi biologici di compenso anche l'autoregolazione cerebrale possiede limiti entro cui il flusso resta relativamente, ma non assolutamente costante. Tali limiti approssimativamente si situano intorno a valori di pressione arteriosa media

(MABP: mean arterial blood pressure) tra 60 e 140 mmHg, rispettivamente per il limite inferiore e superiore. I limiti dell'autoregolazione cerebrale possono essere modificati temporaneamente o permanentemente da diversi fattori intrinseci ed estrinseci come l'ipertensione sistemica, l'attività del sistema parasimpatico, la pressione parziale di CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), l'ipertensione endocranica, gli agenti farmacologici. Il meccanismo impiegato per mantenere il flusso entro valori relativamente costanti al variare della pressione di perfusione è rappresentato principalmente da variazioni di resistenze vascolari locali (*rCVR: regional cerebral vascular resistance*), secondo la formula:

$$\text{Flusso ematico regionale (rCBF)} = \frac{\text{Pressione di perfusione cerebrale}}{\text{Resistenze cerebrovascolari regionali (rCVR)}}$$

Quindi, in condizioni fisiologiche e nell'ambito di una autoregolazione normofunzionante, per mantenere costante il flusso, ad una riduzione della pressione di perfusione, corrisponde una riduzione delle resistenze vascolari, cioè una vasodilatazione, e viceversa, ad un aumento della pressione di perfusione, si verifica un aumento delle resistenze vascolari cerebrali, cioè vasocostrizione. Al di fuori dei limiti dell'autoregolazione il flusso è passivamente dipendente dalla pressione di perfusione, provocando ipossia se essa si riduce o edema se aumenta.

## **Fisiopatologia del danno cerebrale ischemico**

- **Effetti metabolici dell'ischemia:** L'ischemia cerebrale focale interrompe l'apporto di ossigeno e glucosio in una certa zona del cervello. Conseguentemente quest'area non è più in grado di ricostituire le proprie

scorte energetiche (ATP) attraverso il metabolismo ossidativo. Poiché il cervello deve obbligatoriamente utilizzare ATP per mantenere il potenziale di membrana dei neuroni, le scorte di ATP tendono a esaurirsi rapidamente. Due meccanismi di compenso possono per breve tempo ed entro certi limiti diminuire gli effetti dannosi della carenza energetica:

- il cervello può riosforilare l'ADP usando la fosfocreatina (PCr), risintetizzando così ATP anche in condizioni di ipossia; le scorte di fosfocreatina peraltro si esauriscono assai rapidamente e tale meccanismo può essere efficace solo per un arco di tempo limitato;
- se l'interruzione di flusso ematico non è totale, il cervello può ottenere ATP per via anaerobica; la glicolisi anaerobica ha, peraltro, una efficienza limitata; inoltre causa la produzione di grandi quantità di acido lattico, che può di per sé essere responsabile di un danno cerebrale. È quindi evidente che, essendo questi meccanismi di compenso scarsamente efficaci, l'area ischemica diventa ben presto priva di ATP.

In condizioni di normalità circa i tre quarti dell'ATP prodotto dal cervello vengono utilizzati per far funzionare la “pompa del sodio”, cioè la Na/K-ATPasi di membrana. Questo enzima usa energia (fornita dall'ATP) per estrarre Na<sup>+</sup> dal neurone e immettervi K<sup>+</sup>, mantenendo così il potenziale di membrana a riposo. L'inattivazione funzionale della Na/K-ATPasi causa un graduale riequilibrio dei gradienti di Na<sup>+</sup> e di K<sup>+</sup> attraverso la membrana neuronale. Il potenziale di membrana a riposo diminuisce gradualmente ed il neurone inizia a depolarizzarsi, determinando così imponenti alterazioni metaboliche: riequilibrio pressoché totale dei gradienti ionici attraverso la membrana neuronale, entrata di grandi quantità di calcio all'interno del neurone, entrata di acqua nel neurone con suo successivo rigonfiamento (“edema citotossico”), acidosi tissutale. Queste alterazioni rimangono per

breve tempo reversibili. Oltre un certo limite tuttavia queste alterazioni diventano irreversibili anche se il flusso ematico viene ristabilito, per cui il tessuto va incontro a necrosi.

• **”Core” e “Penumbra”:** Quando un’arteria cerebrale viene occlusa, l’irrorazione arteriosa nel territorio a valle diminuisce. Tale diminuzione non è uniforme in tutto il territorio irrorato dall’arteria. Alla periferia di tale territorio infatti vi sono anastomosi inter-arteriolari attraverso le quali il sangue può affluire dalle arterie viciniori, compensando così, entro certi limiti, l’occlusione arteriosa. Si crea quindi una situazione per cui: nella *parte centrale (core)* del territorio dell’arteria occlusa il flusso ematico è quasi totalmente annullato; nella *zona periferica (penombra)* di tale territorio il flusso ematico è in parte mantenuto grazie alle anastomosi. Nella “penombra” i cambiamenti sono meno drammatici e più reversibili; tuttavia, se la condizione di ipoafflusso di sangue non viene corretta, dopo alcune ore, il tessuto va incontro a depolarizzazione irreversibile e infine a necrosi.

• **Morte neuronale ritardata (“delayed death”):** nella ischemia cerebrale per un periodo di tempo breve i neuroni ischemici possono non mostrare alcun danno morfologico immediatamente dopo la riperfusione. In alcuni casi, tuttavia, il tessuto nervoso può andare successivamente incontro a fenomeni involutivi che portano i neuroni a morte nel giro di 3-5 giorni. Tale fenomeno è stato osservato principalmente nell’ippocampo, ed è stato chiamato “delayed death”. I neuroni destinati a morire in questo modo presentano, nei giorni successivi all’ischemia, frequenti e anormali scariche di potenziali d’azione. Il continuo rilascio da parte dei terminali presinaptici, nei giorni successivi all’ischemia, di neurotrasmettitori eccitatori e l’attivazione patologica del meccanismo di apoptosi sono le principali cause del fenomeno.

• **Mediatori del danno neuronale:** L'esistenza della "penombra" e della "delayed death" suggerisce che vi è un periodo, compreso fra il momento in cui avviene l'occlusione arteriosa e il momento in cui i neuroni muoiono, in cui il danno neuronale può essere, almeno teoricamente, reversibile. In accordo con tale ipotesi, nell'animale da esperimento è stato ripetutamente dimostrato che la somministrazione di certi farmaci, anche in un tempo successivo all'occlusione arteriosa, è in grado di ridurre grandemente le dimensioni della necrosi ischemica sperimentale.

Sul piano fisiopatologico questi studi hanno contribuito a farci conoscere quali sono le modificazioni biochimiche che, innescate dalla mancanza di ossigeno e glucosio, sono responsabili della successiva morte neuronale. Le principali alterazioni biochimiche responsabili del danno ischemico:

a) *Rilascio di aminoacidi eccitatori.* Nella zona ischemica vi è un rilascio anormale di glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio. Se si bloccano farmacologicamente i recettori postsinaptici del glutammato si previene in misura molto significativa la necrosi ischemica nell'animale.

b) *Formazione di radicali liberi.* Queste sostanze si formano normalmente nel corso del metabolismo ossidativo e vengono fisiologicamente rimosse da sistemi enzimatici quali la superossido-dismutasi. In condizioni patologiche quali l'ischemia la loro formazione aumenta notevolmente ed i meccanismi della loro eliminazione si dimostrano insufficienti. Queste molecole, altamente reattive, sono in grado di degradare varie molecole tissutali generando un grave danno. La loro formazione, possibile anche durante un'ischemia incompleta, è specialmente favorita dalla riperfusione di un'area ischemica. Anche in questo caso il trattamento con farmaci ("free radicals scavengers") che rimuovono dai tessuti i radicali liberi migliora sensibilmente il danno nell'ictus ischemico sperimentale.

c) *Acidosi*. Il tessuto cerebrale ischemico va incontro ad acidosi, principalmente a causa dell'acido lattico generato durante la glicolisi anaerobica. È stato dimostrato sperimentalmente che prevenendo l'acidosi tissutale si riduce significativamente l'estensione dell'area necrotica postinfartuale. Inoltre, è stato dimostrato sperimentalmente che la necrosi neuronale è minore nei ratti tenuti a digiuno nelle ore precedenti l'ischemia rispetto a quelli che hanno avuto libero accesso al cibo. Questo dato è stato spiegato con il fatto che i primi avevano una glicemia più bassa e quindi minore possibilità di formare acido lattico. Questa correlazione positiva fra glicemia ed entità del danno è stata rilevata

anche in studi retrospettivi su popolazioni di pazienti con ictus ischemico, ed è alla base della raccomandazione di normalizzare la glicemia nella fase acuta dell'ictus.

d) *Aumento del calcio intracellulare*. Normalmente i neuroni controllano molto efficacemente il loro contenuto di calcio, impedendone l'accumulo. Nei neuroni ischemici questa fine regolazione viene a mancare ed il calcio può entrare nei neuroni. Studi sperimentali in vitro hanno dimostrato che incubando il tessuto ischemico in assenza di calcio si riduce grandemente il danno neuronale. Il controllo in vivo dei flussi di calcio intraneuronale è assai difficile in quanto questo ione entra nei neuroni durante l'ischemia non solo attraverso i canali che possono essere bloccati dai calcio-antagonisti, ma anche per esempio attraverso i canali accoppiati al recettore dell'NMDA. Inoltre il calcio intracellulare può aumentare, in corso di ischemia, anche per il rilascio nel citoplasma del calcio contenuto in vari organelli citoplasmatici.

e) *Depolarizzazione anossica*. È stato dimostrato in vitro che ritardando la deplezione di ATP tramite il pretrattamento del tessuto con creatina si

riduce significativamente il danno dovuto ad anossia cerebrale. Questa protezione correla con la prevenzione della depolarizzazione anossica. Questo fenomeno è dannoso per il tessuto nervoso a causa delle alterazioni metaboliche che vi determina. Il possibile effetto terapeutico della creatina non è finora stato testato nell'uomo.

f) *Citochine*. Nel tessuto cerebrale ischemico diverse citochine possono aumentare per sintesi ex novo dalle cellule gliali e dai neuroni stessi, con un meccanismo che è stimolato dall'ischemia, e per secrezione dai leucociti che invadono rapidamente l'area ischemica provenendo dal torrente circolatorio attraverso il danno nella parete vasale. È stato dimostrato sperimentalmente che bloccando con idonei antagonisti il recettore di alcune citochine (interleukina  $1\beta$ , TNF- $\alpha$ ) la necrosi tissutale si riduce significativamente.

• **Rilevanza clinica:** Gli studi sperimentali hanno dimostrato due fatti di grande rilevanza clinica.

a) Il danno neuronale ischemico non è immediato, ma in alcuni casi avviene dopo ore (come nella “penombra”) o dopo giorni (come nella “delayed death”) dall'occlusione arteriosa.

b). È possibile con adeguati trattamenti farmacologici rallentare o bloccare gli eventi che portano dalla carenza di ossigeno e glucosio alla morte neuronale.

Sulla base di queste considerazioni sono state proposte varie terapie “neuroprotettrici” peraltro con risultati deludenti. Una notevole eccezione è rappresentata dall'ipotermia corporea. Questo trattamento, di estrema efficacia in tutti i modelli animali, è stato applicato anche a pazienti con ictus ischemico, con incoraggianti risultati. Ciò sta a dimostrare che anche nell'uomo, come nell'animale, è possibile rallentare e prevenire la cascata di eventi che vanno dall'occlusione arteriosa alla necrosi neuronale ischemica.

In ogni caso è giusto sottolineare che gli studi sperimentali, dimostrando che il danno ischemico si instaura, almeno in parte, nelle ore successive all'occlusione arteriosa, hanno offerto una importante giustificazione fisiopatologica all'uso della trombolisi arteriosa dopo ictus ischemico.

• **Fenomeno della diaschisi:** Nel corso di una lesione ischemica acuta è stata dimostrata una riduzione del metabolismo energetico e della funzionalità di aree cerebrali lontane («remote») rispetto alla regione lesa. Questo fenomeno sarebbe dovuto a un'improvvisa interruzione del flusso di segnali dalla zona lesa alle zone lontane e questa interruzione di afferenze produce, nelle aree che normalmente le ricevono, una temporanea situazione di shock, con conseguente ipometabolismo e ridotta funzionalità, denominata «diaschisi». Esempi classici sono l'ipometabolismo corticale omolaterale nell'infarto talamo-capsulare e l'ipometabolismo cerebellare controlaterale nell'ischemia del territorio della cerebrale media (diaschisi cerebellare crociata).

• **Riperfusione e danni da riperfusione:** L'estensione del tessuto irreversibilmente danneggiato è strettamente legata a due fattori: il livello di perfusione durante il periodo ischemico, e la durata dell'ischemia. Rendendo possibile la perfusione del tessuto ischemico l'apporto di ossigeno e glucosio dovrebbe arrestare il processo ischemico e recuperare le zone di tessuto non ancora irreversibilmente danneggiate. Osservazioni sperimentali e cliniche hanno dimostrato che la ricanalizzazione spontanea di un vaso occluso non è un fenomeno raro, e che esiste la possibilità di riperfondere farmacologicamente un vaso occluso. Nonostante le premesse favorevoli, il fenomeno di riperfusione non è scevro da rischi come dimostra il «danno da riperfusione» che, in alcuni casi, può aggravare e ulteriormente danneggiare il tessuto ischemico, a causa di alcuni fattori, tra cui il sangue

stesso (che sembra non essere il perfuso ideale per un tessuto ischemizzato). Come già illustrato, nelle aree ischemiche la perfusione è pressione dipendente, e la riperfusione può risolversi in un'«ondata catastrofica» ad alta pressione idrostatica, con peggioramento dell'edema vasogenico e stravasi ematici in un tessuto in cui elasticità e resistenza strutturale sono già compromesse. Ed ancora, l'improvvisa disponibilità di ossigeno, non pienamente sfruttabile dal sistema energetico cellulare danneggiato, può risultare in un incremento di ioni superossido. Infine, l'arrivo massivo di elementi figurati del sangue, attraverso una barriera ematoencefalica danneggiata, può provocare un ulteriore danno tessutale mediato dai leucociti. Oggi si ritiene che la riperfusione di un tessuto ischemico per poter arrecare più vantaggi che danni dovrebbe essere attuata il più precocemente possibile.

• **Edema cerebrale ischemico:** Un'importante complicazione in corso di ischemia cerebrale, è l'edema cerebrale sia citotossico che vasogenico. L'edema citotossico (provocato dallo spostamento di acqua dallo spazio extra- allo spazio intracellulare, conseguentemente all'ingresso massivo degli ioni calcio e sodio ed in seguito alle alterazioni, inizialmente funzionali e poi strutturali, delle membrane neuronali) si instaura sin dai primi minuti che seguono l'insulto ischemico e colpisce maggiormente le aree centrali del territorio colpito, ove l'ischemia è più grave. L'edema vasogenico solitamente si manifesta dopo alcune ore ed è provocato dall'alterazione vasale e della barriera emato-encefalica, e dalla vasodilatazione. Il fenomeno è più evidente, ma non esclusivo, nelle zone periferiche del territorio infartuato e nei casi di riperfusione.

## **TIA (transient ischemic attack)**

Il TIA è un episodio caratterizzato da improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo, attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata inferiore alle 24 ore (OMS). Il termine di 24 ore è del tutto arbitrario: nel 50% dei casi il deficit neurologico si risolve entro un'ora e nel 90% dei casi scompare completamente entro 4 ore. Ciò significa che se un paziente, a 4-5 ore dall'esordio, presenta ancora segni e sintomi anche se sfumati, la probabilità che si tratti di un attacco ischemico transitorio è molto bassa.

L'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età. Episodi ischemici transitori che si risolvono in un periodo di tempo compreso tra 24 ore e 2-3 settimane, sono indicati con diverse terminologie: Attacchi Ischemici Reversibili (RIA) o TIA protratti (PTIA); talora sono inglobati nel gruppo degli ictus minori (*minor stroke*). Soggetti con TIA e con minor stroke ischemico sono molto simili per distribuzione per età e sesso, prevalenza di fattori di rischio vascolari, patogenesi; hanno una prognosi molto simile per futuri incidenti vascolari sia cardiaci che cerebrali e per mortalità da ogni causa<sup>1</sup>. Il rilievo di una lesione ischemica cerebrale congrua con i sintomi presentati dal malato non esclude necessariamente la diagnosi di TIA, essendo tale diagnosi di tipo clinico<sup>2</sup>. La diagnosi di TIA, come quella di ictus ischemico, non necessitano del dato di *imaging* (che può essere

negativo) per essere poste, tuttavia una TC o una RM vanno effettuate sempre per la diagnosi differenziale con l'emorragia cerebrale e con altre patologie che possono mimare il TIA o l'ictus. Il rilievo diretto o anamnestico di un episodio di questo tipo è comunque importante in quanto è noto che si tratta di una sindrome clinica che si associa ad aumentato rischio di ictus ischemico e rappresenta, perciò, un "campanello di allarme" che deve indurre malato e medico ad esperire gli opportuni accertamenti per conferma diagnostica e al fine di chiarire il meccanismo causale per poter operare la migliore strategia di prevenzione. Nel corso del primo anno successivo all'episodio di TIA, il rischio di un infarto cerebrale è circa il 10% per scendere al 5% per anno nei successivi 5 anni, ovvero circa sei volte più del rischio della popolazione generale<sup>3</sup>. Lo stesso vale per il rischio di eventi cardiaci gravi (infarto miocardico fatale e non, morte cardiaca improvvisa). Va ricordato infine che circa il 30% dei malati presenterà altri TIA.

Il quadro clinico dell'attacco ischemico transitorio è diverso a seconda che l'episodio ischemico riguardi il territorio carotideo o il territorio vertebro-basilare. Se il medico non è presente al fatto, i sintomi possono essere riferiti dal paziente o dai parenti in maniera approssimativa, con conseguente difficoltà a discriminare con sicurezza il TIA carotideo da quello vertebro-basilare.

L'attacco ischemico transitorio in **territorio carotideo** può manifestarsi con disturbi del visus dell'occhio omolaterale alla carotide interessata: perdita improvvisa del visus (*amaurosis fugax*), spesso descritta come un velo che cala dall'alto o che sale dal basso, meno frequentemente come una luce intensa. Se il paziente non ha provato a chiudere alternativamente i due occhi, può accadere che riferisca come amaurosi quella che in realtà è

un'emianopsia laterale omonima (dell'emicampo corrispondente all'occhio ritenuto sofferente), che può dipendere da deficit transitorio del circolo carotideo ma è più spesso attribuibile ad ischemia vertebrobasilare. Raramente l'amaurosi fugax si manifesta contemporaneamente ad un deficit neurologico focale, più spesso lo precede di ore o giorni. È chiaro che il soggetto che ha sofferto di un episodio di amaurosi mono-oculare transitoria deve sottoporsi ad una visita specialistica oculistica, dato che molte malattie oculari possono manifestarsi con questo sintomo (trombosi venosa retinica, glaucoma, emorragia retinica, corioretinite). Il deficit focale del TIA carotideo è costituito spesso da ipostenia o sensazione di pesantezza o impaccio motorio di un arto, o in varia combinazione di emifaccia, arto superiore o inferiore, fino al coinvolgimento di un intero emisoma, sempre

Sintomo	%
Disturbo della forza (debolezza, pesantezza, impaccio) unilaterale	50
Disturbi sensitivi (ipoestesia, parestesia) unilaterali	35
Disartria	23
Amaurosi transitoria unilaterale	18
Afasia	18
Disturbo della coordinazione motoria (atassia)	12
Vertigine	5
Emianopsia laterale omonima	5
Diplopia	5

controlaterale all'emisfero colpito. Il disturbo del movimento è in effetti il più comune sintomo del TIA colpendo circa metà dei casi. In oltre un terzo dei casi, si possono rendere manifesti disturbi sensitivi: parestesie, ipoestesie con la stessa distribuzione dei deficit

motori, coi quali peraltro possono coesistere. Talvolta il paziente o i parenti riferiscono transitoria afasia, espressiva o di ricezione o globale, in associazione con eventuale deficit focale sensitivo-motorio, o emianopsia laterale omonima. La cefalea può precedere o concomitare nel 30% dei casi.

Il disturbo transitorio del **circolo vertebrobasilare** si manifesta con vertigini, diplopia verticale o orizzontale, disartria, atassia, deficit motori e sensitivi di un arto o più arti, fino ad una tetraparesi talora con emianopsia laterale omonima; non è infrequente la comparsa di una sindrome alterna. La cefalea è più frequente nei TIA vertebro-basilarali che in quelli carotidei. Sintomi da non considerare come espressione di TIA, se compaiono isolatamente, sono: disartria, disfagia, diplopia, acufeni, vertigini, e soprattutto episodi di perdita di coscienza, stati confusionali, fenomeni lipotimici o pre-sincopali.

## **Diagnosi differenziale**

Un deficit neurologico focale transitorio può essere causato da patologie diverse dal disturbo ischemico. Un *attacco emicranico*, specie se non seguito da tipico dolore emicranico (aura senza cefalea), può simulare un TIA per la presenza di disturbi del campo visivo o di deficit focali motori, sensitivi, fascici.

**Tab. 1 Sintomi non compatibili con la diagnosi di TIA**

Sintomi non focali	Perdita di coscienza Sensazione d'instabilità Astenia generalizzata Confusione mentale Perdita o calo del visus associati a ridotto livello di coscienza Incontinenza di feci ed urine
Uno dei seguenti sintomi, se isolati	Vertigine Diplopia Disfagia Perdita dell'equilibrio Acufeni Sintomi sensitivi confinati ad una parte di un arto o del volto Scotomi scintillanti Amnesia transitoria Caduta per improvviso cedimento degli arti inferiori senza disturbo di coscienza (drop attack) Disartria

Tuttavia l'età abitualmente giovanile, il dato anamnestico di attacchi analoghi ricorrenti, il fatto che i sintomi sono più frequentemente visivi, e hanno generalmente carattere «positivo» (flash luminosi, parestesie), a differenza di quelli di un attacco ischemico transitorio che sono più spesso di tipo «negativo » (amaurosi, ipostenia, ipoestesia), sono elementi discriminanti.

Una *crisi epilettica* parziale sensitiva può talvolta porre un problema di diagnosi differenziale, ma, in questo caso, i dati anamnestici possono, in genere, essere dirimenti. Inoltre la durata del disturbo è abitualmente molto breve, e può verificarsi una marcia jacksoniana; la crisi parziale può essere seguita da crisi generalizzata con perdita di coscienza; ed infine l'eventuale presenza di una patologia encefalica responsabile può essere documentata dalle neuroimmagini. Una crisi parziale motoria a sintomatologia elementare è di solito caratterizzata da “scosse” che tendono talora ad estendersi (marcia) e sono seguite da una paresi transitoria dovuta ad esaurimento funzionale (paralisi di Todd). Occorre però rilevare che anche un TIA, seppur raramente, può manifestarsi con “movimenti involontari patologici”.

Un episodio di *sclerosi multipla* raramente può simulare un attacco ischemico transitorio, e, comunque, la durata dei sintomi e segni è molto più prolungata e si tratta, di solito, di soggetti giovani, in cui l'accurata valutazione dei dati anamnestici, clinici e strumentali è in grado di risolvere il problema di diagnosi differenziale.

Talora deficit neurologici focali conseguono ad *ipoglicemia* o *iponatriemia*, ma la storia clinica e gli esami di laboratorio sono generalmente sufficienti a dirimere il dubbio. Raramente un *tumore cerebrale*, soprattutto metastatico o un meningioma, può dar luogo a sintomatologia transitoria isolata o

multipla, ma la diagnostica per immagini è risolutiva. Il *drop attack* consistente in una improvvisa caduta a terra, generalmente durante la deambulazione piuttosto che nella semplice stazione eretta, senza segni o sintomi premonitori, senza perdita di coscienza, senza segni piramidali agli arti inferiori, si manifesta più frequentemente in donne di età superiore ai 50 anni. È stato, nel passato, considerato come un tipico sintomo di un disturbo transitorio del circolo vertebro-basilare. Oggi si ritiene che possa dipendere da varie cause e, laddove si verifichi isolatamente, non possa essere attribuito ad una patologia ischemica vertebro-basilare. Le principali patologie che possono mimare un TIA sono elencate nella Tabella 2, mentre i sintomi che non sono attribuibili a TIA, se isolati o non focali, sono mostrati nella Tabella 1.

**Tab.2 Eventi che possono mimare un TIA o un ictus**

Deficit neurologici focali su base non ischemica	Emicrania, Epilessia
Lesioni cerebrali strutturali non ischemiche	Neoplasie, Ematoma sottodurale cronico, Malformazione vascolare
Altre cause non vascolari	Ipoglicemia, Malattia di Ménière, Sclerosi Multipla, Isteria
Sintomi transitori monoculari	Arterite a cellule giganti, Ipertensione maligna, Glaucoma, Papillite o altre patologie orbitarie e retiniche non vascolari

## **Esami complementari in caso di TIA**

La diagnosi di attacco ischemico transitorio è puramente clinica ma deve essere completata con esami strumentali. La ricerca eziologia include la dimostrazione di una eventuale patologia aterosclerotica carotidea o vertebro-basilare o delle arterie intracraniche mediante esecuzione di ecodoppler dei tronchi sopraaortici e doppler transcranico; lo studio cardiologico (ECG, ECG dinamico secondo Holter, Ecocardiogramma transtoracico e, in casi selezionati, transesofageo) è necessario per rilevare

un disturbo del ritmo o una cardiopatia emboligena, elementi fondamentali per la strategia preventiva dell'ictus ischemico, sia farmacologica (antiaggreganti o anticoagulanti) che chirurgica (endoarterectomia). La TC cerebrale o la RM debbono sempre essere eseguite nei casi di TIA, anche se sono abitualmente negative. Tuttavia l'uso sistematico delle neuroimmagini ha portato all'individuazione di lesioni ischemiche congrue con la sintomatologia presentata, circa nel 20-30% dei casi, in gran parte piccole lesioni lacunari. L'evoluzione clinica e la prognosi di questi casi di TIA, è ritenuta non diversa da quelli con TC o RM negative. D'altra parte, è noto che anche in soggetti completamente asintomatici, soprattutto se anziani e con fattori di rischio vascolari, sono talora riscontrabili, agli esami di neuroimmagini, lesioni ischemiche asintomatiche (infarti silenti); nei soggetti sintomatici (che hanno sofferto di TIA o ictus ischemico) è ancora più frequente l'osservazione di lesioni non congrue con la sintomatologia presentata.

## **L'ictus ischemico**

Il deficit ematico cerebrale può essere globale o focale. L'**ischemia cerebrale** globale, che abitualmente non determina ictus, può essere conseguenza di grave ipovolemia, scompenso cardiaco acuto, arresto cardiaco oppure paralisi dei meccanismi riflessi vasoregolatori. La sintomatologia varia in funzione della durata e dell'entità riduzione del flusso cerebrale ed è estremamente eterogenea: da alterazioni della coscienza come sincope e stato confusionale ad uno stato di coma più o meno prolungato, con o senza esiti permanenti.

L'**ischemia focale** è il risultato di un ridotto apporto ematico distrettuale con manifestazioni cliniche variabili in funzione della durata, entità, rapidità d'insorgenza, territorio vascolare interessato ed efficienza del circolo collaterale. Non sempre all'ischemia fa seguito l'infarto: i sintomi e segni sono completamente reversibili nell'attacco ischemico transitorio (TIA), oppure configurano quadri di deficit persistente di funzioni neurologiche nell'ictus ischemico.

## **Diagnosi della fase acuta**

L'esordio improvviso di un deficit neurologico focale in soggetti con fattori di rischio per malattie cerebrovascolari deve sempre far sorgere il sospetto clinico di un infarto cerebrale. L'inquadramento clinico precoce è di fondamentale importanza per procedere ad una eventuale terapia trombolitica o neuroprotettiva e per prevenire il deterioramento del quadro neurologico, la recidiva a breve termine, le complicanze neurologiche e internistiche<sup>4</sup>. La visita neurologica conferma l'esistenza del deficit neurologico, valutandone sede e gravità. La diagnostica strumentale, attraverso la TC cerebrale, permette di escludere la presenza di una emorragia cerebrale (rilevabile alla TC come immagine di aumentata densità); la lesione ischemica richiede un periodo più lungo (12-48 ore) per essere visualizzabile dalla TC. Tuttavia, nel 10-20% dei casi dei pazienti ischemici è possibile individuare "segni precoci" di infarto:

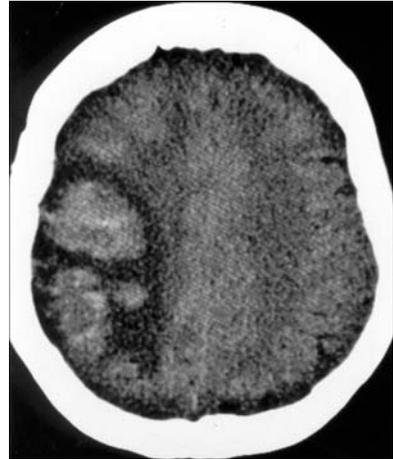
1. ipodensità precoce: area di ridotta densità che coinvolge le strutture profonde, a contorni non ben delimitati;
2. riduzione dei solchi corticali: minore rappresentazione dei solchi della corteccia cerebrale conseguente all'edema precoce;
3. effetto massa: sempre in conseguenza dell'edema cerebrale è possibile osservare uno spostamento delle strutture della linea mediana verso il lato sano ;
4. segno della arteria cerebrale media iperdensa; se la AMC è occlusa, appare

spianamento dei solchi corticali sx



iperdensa rispetto al tessuto cerebrale che la circonda per la presenza del trombo o embolo intraluminale.

La presenza di questi segni precoci all'esame TC effettuato tra le 3 e le 6 ore dall'esordio clinico ha un significato prognostico sfavorevole, poiché identifica quei soggetti che possono avere un peggioramento del quadro clinico o un infarcimento emorragico della lesione ischemica.



lesione ischemica con infarcimento emorragico in sede fronto-parietale dx

Diversi metodi clinici sono stati progettati per valutare se un ictus è emorragico o ischemico (Siriraj score, Allen's score, Greek stroke score, Guy's Hospital score), tuttavia l'accuratezza diagnostica di questi è inferiore al 90% e quindi di scarso ausilio nella popolazione di razza bianca (l'accuratezza non supera la probabilità di incidenza epidemiologica delle due forme di ictus)<sup>5</sup>. Possono essere invece importanti nei contesti in non è disponibile la TC o in popolazioni in cui le due forme di ictus presentano percentuali di incidenza più equilibrate (es. in Thailandia l'ictus emorragico rappresenta il 30-40% degli eventi ictali).

Score	Formula	Results
Siriraj Score	Number of points = 2.5* (Level of Consciousness) + 2* (Vomiting) + 2* (Headache within 2 hrs of onset) + 0.1* (Diastolic Blood Pressure) - 3* (Atheroma Markers) - 12 (Constant)	> +1 Hemorrhage < - 1 Infarction +1 to -1 Equivocal
Allen's Score	Number of points = Apoplectic onset + Level of consciousness + Plantar responses + [Diastolic blood pressure (24 hours after admission) X 0.17] + Atheroma markers + History of hypertension + Previous event (Transient ischaemic attack) + Heart disease + Constant (-12).	< 4 Infarction > 24 Hemorrhage 4 - 24 Equivocal
Greek Score	Number of points = 8* (Neurological deterioration within 3 hours from admission) + 4* (vomiting) + 4* (WBC >12000) + 3* (decreased level of consciousness)	< 3 Infarction > 11 Hemorrhage 3 - 11 Equivocal

Lo sviluppo di modelli diagnostici clinici rapidi e di facile impiego, utilizzabili al fine di diminuire il tempo necessario per intraprendere una appropriata terapia, rappresenta un'importante ambito di ricerca. L'integrazione di una valutazione precoce cardiaca e dei parametri emodinamici potrebbe essere di notevole ausilio per la diagnosi differenziale delle due forme di ictus.

Le variabili cliniche più frequentemente associate all'ictus emorragico sono:

1. *quadro clinico*: nell'emorragia i segni di ipertensione endocranica sono più frequenti che nell'infarto; i segni meningei possono essere presenti in caso di emorragia cerebro-meningea; vi è più spesso perdita di coscienza;
2. *profilo dei fattori di rischio*: maggiore frequenza dell'ipertensione come fattore di rischio isolato nell'emorragia, al contrario dell'infarto dove sono frequentemente presenti, oltre all'ipertensione, altri fattori di rischio, come diabete, cardiopatie emboligene, abitudine al fumo di sigaretta.

La TC cerebrale è quindi l'indagine di prima istanza per escludere la natura emorragica dell'evento cerebrovascolare nella fase acuta. Tuttavia se effettuata dopo il riassorbimento di uno stravasato ematico (evento che nella emorragia si verifica da una ad alcune settimane) non è in grado di distinguere se un danno parenchimale sia esito di emorragia o di infarto. La RM invece è più accurata nella diagnosi differenziale tra infarto ed emorragia nella fase post-acuta, in quando è in grado di dimostrare a distanza, negli esiti di emorragie, la presenza di emosiderina. Nella fase iperacuta inoltre può fornire maggiori informazioni nell'ictus ischemico: infatti, grazie alle sequenze in "Diffusione-Perfusione", è possibile evidenziare aree di sofferenza ischemica anche a distanza di un'ora o meno dall'esordio clinico; è inoltre possibile rilevare la zona di ridotta perfusione

ematica che, se più ampia dell'area di parenchima già danneggiato, è un indice di evoluzione peggiorativa del danno<sup>6</sup>. L'uso della RM nella fase acuta dell'ictus ischemico è peraltro limitato dagli alti costi e dalla necessità di collaborazione da parte del soggetto. L'indicazione alla RM nella diagnostica cerebrovascolare al di fuori della fase acuta è limitato alla ricerca di lesioni ischemiche di piccole dimensioni o localizzate nelle strutture della fossa cranica posteriore, spesso non viste dalla TC.

Oltre all'emorragia cerebrale, altre possibili diagnosi differenziali di un infarto cerebrale sono rappresentate da:

1. lesioni tumorali primitive o metastatiche;
2. ematomi subdurali;
3. accessi cerebrali ed encefaliti focali.

Anche se le suddette lesioni si manifestano usualmente con esordio clinico ingravescente, non è infrequente che la sintomatologia che conduce il soggetto all'osservazione del medico venga descritto come improvviso. Nei soggetti più giovani l'ictus ischemico deve essere inoltre differenziato da una lesione demielinizzante in fase acuta.

## **Diagnosi etiologica**

Dopo la prima fase diagnostica, in cui viene chiarita l'origine vascolare e la natura ischemica della lesione, occorre affrontare indagare sulle cause possibili dell'evento ischemico. Tale approfondimento diagnostico è di cruciale importanza per le conseguenti scelte terapeutiche, e si basa sullo studio dell'attività e della morfologia cardiaca, della condizione dei vasi

epiaortici, della massa ematica circolante e della funzione coagulativa. Gli accertamenti diagnostici da effettuare sono:

- *Valutazione clinica del soggetto*: mediante esame neurologico, eventuale quantificazione del deficit neurologico mediante l'uso di scale di gravità validate, come la Scandinavian Stroke Scale<sup>7</sup> o la National Institutes of Health Stroke Scale<sup>8</sup>, esame obiettivo generale con particolare riguardo all'apparato cardiovascolare, con misurazione e monitoraggio della pressione arteriosa omerale (a entrambi gli arti superiori), valutazione della funzione cardiaca (ritmo, soffi, segni di scompenso, etc.), dei polsi periferici e dell'eventuale presenza di soffi carotidei;

- *Valutazione cardiologia strumentale*: i malati con ictus ischemico (o TIA) dovrebbero essere sottoposti ad un'accurata valutazione cardiologica in vista di una cardiopatia ischemica eventualmente silente (presente in circa il 25-40% dei cerebrovascolari ischemici in grado di eseguire un test da sforzo). L'elettrocardiogramma è indispensabile e può pertanto consentire di rilevare chiari segni di ischemia miocardica in atto o pregressa ed alterazioni del ritmo cardiaco (in particolare la presenza di fibrillazione atriale). Nella fase acuta dell'ictus è utile il monitoraggio dell'ECG per il possibile riscontro di aritmie accessuali, possibile causa, ma talora conseguenza, dell'infarto cerebrale. L'obiettivo principale dello studio cardiologico nell'ictus ischemico è l'identificazione dei pazienti che presentano un'affezione cardioembolica come possibile causa dell'evento cerebrovascolare. Il solo riscontro di una sorgente cardioembolica non è peraltro sufficiente per porre diagnosi di ictus cardioembolico. Il cardine della diagnosi clinica di ictus cardioembolico è la dimostrazione di una sorgente cardioembolica in un malato con ictus non lacunare in assenza di evidenza di malattia dell'aorta ascendente, dei vasi epiaortici o intracranici o di altra causa. In alcuni casi la

diagnosi di possibile cardioembolismo può essere già posta sulla base dell'anamnesi (storia di fibrillazione atriale, recente IMA, valvulopatia). Il più delle volte è però necessario ricorrere a tecniche ecografiche di “imaging” cardiaco. L'ecocardiografia transtoracica può rivelare la presenza di valvulopatie, di dilatazione di cavità cardiache, di zone di ipocinesia, o di potenziali sorgenti emboliche come trombi endocavitari, vegetazioni endocarditiche, o aumento dell'eco-contrasto spontaneo all'interno delle cavità atriali ma non è sempre sufficiente per la sua bassa sensibilità nel rilevare alcune possibili fonti di embolizzazione (in particolare i trombi situati nell'atrio sinistro o nell'auricola). L'ecocardiografia transesofagea è particolarmente accurata nell'identificazione di anomalie del setto<sup>9</sup> interatriale (difetti interatriali e aneurisma del setto), trombi dell'auricola e vegetazioni della valvola mitralica. Sempre con tale metodica è possibile studiare l'aorta ascendente e l'arco aortico, dove il rilievo di placche ateromasiche di spessore superiore ai 4 mm rappresenta un'altra possibile sorgente embolica<sup>10</sup>. In considerazione dell'invasività della metodica e dei suoi costi, l'uso indiscriminato della EcoTE nei soggetti con ictus ischemico non è indicato. Il monitoraggio ECG delle 24 ore secondo Holter, da limitare ai pazienti in cui si sospetti (e non sia stata già altrimenti dimostrata) la natura cardioembolica dell'ictus o del TIA, potrebbe rivelare possibili condizioni emboligene ricorrenti quali una fibrillazione atriale intermittente o una malattia del nodo del seno con episodi di bradi-tachicardia.

– *Valutazione neurosonologica*: una valutazione precoce del malato colpito da incidente cerebrovascolare può essere di grande aiuto nella identificazione dei possibili fattori patogenetici dell'ictus ischemico. Tali aspetti sono rappresentati da: possibilità di evidenziare trombi (o emboli di

grosse dimensioni) ancora mobili e, talora flottanti, all'interno dei vasi epiaortici, con maggiore frequenza a livello della biforcazione della carotide, oppure dalla possibilità di identificare un'eventuale dissecazione della carotide o dell'arteria vertebrale (evento patogenetico non del tutto infrequente nell'ictus ischemico giovanile). L'EcoColorDoppler dei vasi cerebroafferenti (aa carotidi, succlavie e vertebrali) è utile soprattutto per il rilievo di stenosi dei vasi epiaortici e la definizione delle caratteristiche delle pareti dei vasi (spessore intima-media) e delle placche. Tale esame può, infatti, dimostrare una placca ateromasica, quantificare l'entità della stenosi, dare informazioni sulle caratteristiche più o meno irregolari della sua superficie. Il Doppler transcranico (DTC) può, da parte sua, consentire di evidenziare la presenza di un'occlusione dell'arteria cerebrale media o della basilare nella fase acuta dell'ictus ischemico, e di rivelare la presenza di una stenosi della cerebrale media, spesso associata ad una stenosi della carotide interna al collo. Inoltre, il monitoraggio del DTC durante la fase acuta dell'ictus può documentare processi di ricanalizzazione delle arterie intracraniche maggiori (specie l'arteria cerebrale media) in rapporto a processi di trombolisi spontanea o farmacologica. Consente anche di ottenere informazioni sulla presenza di circoli collaterali intracranici in rapporto con l'ostruzione di vasi intra-extracranici. Il DTC consente, inoltre, con l'iniezione endovena di mezzo di contrasto gassoso, di evidenziare la presenza di shunt destro-sinistro da pervietà del forame ovale a livello cardiaco, causa non infrequente di ictus, specie nel soggetto di età giovanile in assenza di altre cause evidenti. Il DTC, infine, è utile per una valutazione della microembolia cerebrale. I segnali microembolici sono presenti in varie situazioni cliniche come nella stenosi carotidee e nei portatori di valvole cardiache protesiche. Negli ultimi anni sta poi emergendo, come ulteriore

esame complementare, l'Eco-Color-Doppler transcranico, abbinato, eventualmente, all'uso di contrasto ultrasonoro (si tratta di preparati iniettabili in vena, che attraversano agevolmente il filtro polmonare, in grado di aumentare l'ecogenicità del sangue). Tali tecniche permettono di ridurre il numero di soggetti non esplorabili per impervietà agli ultrasuoni della finestra temporale e consentono una migliore localizzazione e quantificazione di stenosi o occlusioni intracraniche.

- *Valutazione angiografica:* l'angiografia digitale sottrattiva (ADS) mediante cateterismo arterioso è un'indagine non scevra di rischio e va riservata allo studio dei soggetti con stenosi carotidea, superata la fase acuta dell'ictus, laddove vi sia l'indicazione all'intervento di endoarteriectomia carotidea a scopo profilattico, sempre che il chirurgo lo richieda. In effetti l'accresciuta precisione delle indagini ecografiche, unitamente alle informazioni derivanti da indagini poco invasive come l'angiografia in RM e l'angio-TC spirale delle arterie del collo ha reso sempre più infrequente in questi anni il ricorso all'ADS. Va comunque riportato che l'angiografia cerebrale resta l'esame di elezione per la diagnosi, anche in fase acuta, di una dissecazione carotidea, causa non frequente di ictus ischemico nell'età giovanile, e per la diagnosi di vasculite intracranica. L'angiografia rimane inoltre un esame indispensabile se si prevede di sottoporre il soggetto ad un trattamento con trombolisi loco-regionale ovvero ad una procedura di angioplastica percutanea con applicazione o meno di "stent"<sup>11</sup>.

- *Esami bioumorali,* tra cui emocromo, glicemia, profilo glicemico e dosaggio dell'emoglobina glicata, valutazione dello stato lipidico, prove emocoagulative: tali indagini aiutano nel definire il profilo dei fattori di rischio del soggetto (diabete, ipercolesterolemia), e ad individuare possibili cause meno frequenti di infarto cerebrale, come le malattie ematologiche

(indici di vasculite o di trombofilia), specie nei soggetti giovani. Occorre comunque precisare che nella fase acuta dell'ictus ischemico elevati valori di glicemia possono essere semplicemente espressione di una aspecifica reazione allo stress, e non sempre di una sottostante condizione diabetica. Anche la valutazione dello stato lipidico in fase acuta non fornisce elementi certi per cui è preferibile effettuarla, o ripeterla, quando la situazione clinica si è stabilizzata.

Al completamento dell'iter diagnostico è possibile identificare una eziologia dell'evento cerebrovascolare ischemico nel 85-90% dei casi. Gli eventi più frequentemente responsabili sono:

– **La tromboembolia aterosclerotica** osservabile in soggetti con patologia aterosclerotica dei grossi vasi epiaortici o dell'arco aortico rappresenta la causa più frequente di ischemia cerebrale (50% circa degli ictus ischemici). I principali fattori di rischio correlati all'insorgenza di aterosclerosi sono: l'età, il sesso maschile, le dislipidemie, il diabete, l'ipertensione, il fumo. Determinanti anatomiche hanno valore fondamentale nella localizzazione delle placche, che tendono a formarsi più facilmente a livello dell'arco aortico, delle biforcazioni carotidiche, delle tortuosità fisiologiche (sifone carotideo) e patologiche, all'origine ed alla confluenza delle arterie vertebrali, in cui le condizioni di flusso sottopongono a più frequente ed intenso microtraumatismo la parete vasale.

Il trombo può causare ischemia cerebrale:

- a) accrescendosi e restringendo progressivamente il lume vasale, fino ad occluderlo;
- b) propagandosi fino ad occludere l'origine di rami che si dipartono dal vaso trombotico;

c) frammentandosi spontaneamente, e dando luogo ad emboli in grado di occludere vasi distali di minor calibro.

Anche piccoli **emboli di materiale non trombotico**, di varia natura, possono rendersi responsabili di manifestazioni ostruttive in vasi terminali.

– **L'Embolia cardiogena**: da cardiopatie o condizioni cardiache emboligene. Responsabili nel 20% circa dei casi, (oltre il 30% se si considera la fascia giovanile). L'origine degli emboli varia nelle diverse cardiopatie: nelle patologie dell'atrio, sia disritmiche, come la fibrillazione atriale (FA) e la malattia del nodo del seno, sia su base anatomica come il mixoma o l'aneurisma del setto, il denominatore comune è il rallentamento del flusso ematico nella cavità che porta alla formazione di trombi ed al successivo distacco di emboli, che sarebbe favorito dal variare delle condizioni emodinamiche locali, per cui, ad esempio, la FA intermittente è emboligena soprattutto nelle fasi di ripristino del ritmo sinusale.

Anche le alterazioni valvolari rappresentano una possibile causa; il prolasso mitralico, da alcuni considerato responsabile di una maggior incidenza di ischemia cerebrale nei giovani adulti, non sembra rappresenti un fattore rilevante nel determinismo dell'ischemia cerebrale, a meno che altre possibili cause non siano state escluse o esista una rilevante insufficienza valvolare o un'associazione con endocardite o fibrillazione atriale.

Nelle cardiopatie ventricolari, come l'infarto miocardico acuto, l'aneurisma ventricolare e la cardiomiopatia dilatativa, in cui la formazione di trombi parietali locali è legata a fattori emodinamici, la possibile associazione con l'embolia cerebrale è indiscussa. Non meno importante è il possibile ruolo delle embolie paradosse, in cui giungono al cuore emboli originati a livello degli arti inferiori, del distretto pelvico o polmonare. In tal caso, infatti, la presenza di anomale comunicazioni tra sezione destra e sinistra del cuore,

dovute a fistole arterovenose, difetti settali atriali o ventricolari o presenza di forame ovale pervio, rende possibile l'embolizzazione cerebrale.

Anche la chirurgia cardiaca comporta un rischio di ischemia cerebrale nel 2% dei casi, da addebitare a meccanismi embolici connessi all'intervento (distacco di aggregati trombotici, particelle grasse o materiali del sistema di circolo extracardiaco) o alla fase post-operatoria (complicanze aritmiche od ischemiche, materiale di protesi, trombi suturali).

– **La patologia delle piccole arterie cerebrali:** è sostenibile nei soggetti in cui, oltre all'assenza delle condizioni suddette, esista almeno uno dei fattori di rischio per microangiopatia quali ipertensione e diabete mellito. L'occlusione delle piccole arterie penetranti nel parenchima cerebrale come le lenticolo-striate, le talamo-perforate o le perforanti del tronco cerebrale, è ritenuta la causa di piccoli infarti definiti «lacune», che sarebbero responsabili del 10- 25% degli episodi cerebrovascolari ischemici. La lipoalinosi o necrosi fibrinoide della parete arteriosa delle piccole arterie, nei soggetti ipertesi, comporta la sostituzione della membrana elastica, muscolare e dell'avventizia con depositi ialini, che conducono a stenosi per formazione di microateromi ed, eventualmente, ad occlusione del lume vasale. Tuttavia, le lacune cerebrali non compaiono soltanto in soggetti con ipertensione arteriosa, per cui si ritiene possibile che esista una minoranza di casi in cui la causa della lesione è rappresentata da emboli originati dal cuore o dai vasi extracranici.

– **Eziologia mista:** quando sono presenti due o più degli eventi suddetti.

– **Altre cause:** esiste una numerosa serie di patologie che agendo a livello dei vasi o dei costituenti del sangue portano alla formazione di trombi occludenti od embolizzanti. Sono cause rare di ictus ischemico e la loro valutazione deve essere riservata ai casi criptogenetici o di età inferiore ai

45 anni (ictus giovanile): arteriti ed arteriopatie displastiche, traumi e dissecazioni vasali, patologie arteriose (neoplasie maligne con embolie metastatiche, infiltrazioni della parete vasale, tromboembolie da vasi danneggiati nel corso di terapia radiante, aneurismi congeniti od acquisiti, ecc.), malattie ematologiche, spasmo cerebrale, meccanismi emodinamici (marcata ipotensione, arresto cardiaco, ecc. responsabili degli infarti cosiddetti “di confine”).

- **Eziologia indeterminata:** si parla di ictus ischemico criptogenetico che, a tutt’oggi, rappresenta circa il 10-15% dei soggetti affetti.

## **Sintomatologia**

Il quadro clinico dell’infarto cerebrale è caratterizzato da un deficit neurologico focale ad esordio improvviso, spesso brutale. Il deficit può essere completo e stabile sin dall’inizio, oppure avere un andamento evolutivo: può presentare una tendenza al peggioramento in maniera fluttuante, graduale o progressiva, che si completa generalmente entro 12-24 ore, ovvero tendere al miglioramento spontaneo. L’esordio clinico tende a manifestarsi durante le ore di veglia, con picchi di incidenza in corrispondenza delle prime ore del mattino (dopo il risveglio) e primo pomeriggio. Meno frequente, ma non inconsueto il fatto che il soggetto presenti al risveglio un deficit neurologico instauratosi nel corso della notte. Raramente può esordire con una crisi epilettica parziale o generalizzata tonico-clonica, talvolta anche con andamento di tipo subentrante. Il deficit neurologico è, usualmente, ben distinguibile per entità e soprattutto dalla paralisi post-critica di Todd. Un’evoluzione graduale dei sintomi in più

giorni o settimane è inusuale, tranne che nel caso della trombosi dei seni venosi o in alcuni casi di ictus vertebrobasilare. Circa il 20-40% dei pazienti con ictus ischemico possono presentare un peggioramento spontaneo nelle ore successive e fino ad una settimana dall'esordio dei sintomi. Circa il 10-20% dei casi presenta un peggioramento del quadro neurologico entro le prime 24 ore. Una progressione dei sintomi è più frequente nei soggetti con ischemia nel territorio vertebrobasilare. L'insieme dei sintomi riflette il territorio vascolare cerebrale colpito. Raramente sono presenti sintomi riferibili a territori vascolari differenti. Al deficit neurologico focale possono accompagnarsi nausea, vomito, cefalea, crisi convulsive o alterazioni dello stato di coscienza. L'insieme dei segni e dei sintomi rilevabili al momento dell'esame neurologico permette classicamente di configurare tre grandi raggruppamenti sindromici, legati al territorio di distribuzione del vaso interessato dall'occlusione o dal deficit di perfusione (carotideo o vertebrobasilare) o al tipo di vaso colpito (arterie perforanti profonde):

- 1) *Sindrome del circolo anteriore o carotideo.*
- 2) *Sindrome del circolo posteriore o vertebrobasilare.*
- 3) *Sindrome lacunare.*

È necessario sottolineare che la localizzazione della lesione sulla base della sintomatologia clinica è più precisa quando il quadro è stabilizzato, cioè quando l'esame avviene almeno 24 ore, e talora 24-96 ore dopo l'esordio. Entro poche ore dall'ictus il giudizio diagnostico è più impreciso e la prognosi meno attendibile, se non si associa un'accurata ricerca anamnestica dei fattori di rischio e la rapida esecuzione di indagini strumentali che meglio permettono d'individuare i meccanismi responsabili e indirizzare le scelte terapeutiche. La identificazione corretta della sede lesionale ha importanti risvolti prognostici e terapeutici ed è utile per la scelta degli

esami strumentali necessari nel singolo caso. Una classificazione semplice che sembra prestarsi abbastanza allo scopo di un inquadramento rapido e sufficientemente preciso è quella proposta da Bamford et al. (1991)<sup>12</sup> basata sui criteri adottati nello Oxfordshire Community Stroke Project, e riportata

**Sindrome completa del circolo anteriore** (total anterior circulation syndrome o TACS o TACI). Tutti i seguenti segni:

- emiplegia controlaterale alla lesione
- emianopsia controlaterale alla lesione
- disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o agnosia visuospaziale o altri disturbi delle funzioni simboliche)

**Sindrome parziale del circolo anteriore** (partial anterior circulation syndrome: PACS o PACI). Uno dei seguenti segni o combinazioni di segni, riferibili allo stesso emisfero:

- deficit sensitivo/motorio + emianopsia
- deficit sensitivo/motorio + compromissione di una funzione corticale superiore
- compromissione di una funzione corticale superiore + emianopsia
- deficit motorio/sensitivo puro meno esteso che in una sindrome lacunare (per esempio monoparesi)
- deficit di una funzione corticale superiore isolata

**Sindromi del circolo posteriore** (posterior circulation syndromes: POCS o POCI) Uno dei seguenti segni:

- paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
- deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
- paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
- disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)
- emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale.

I casi con disturbi di funzione corticale ed uno dei punti sopra considerati devono essere considerati POCS

**Sindromi lacunari** (lacunar syndromes: LACS o LACI): Ictus (o, talora, TIA) senza afasia, disturbi visuospaziali e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza. Principali forme:

- *ictus motorio puro*: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- *ictus sensitivo puro*: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- *ictus sensitivo-motorio*: ictus sensitivo+ictus motorio
- *emiparesi atassica*: include la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-cirale con atassia omolaterale

in dettaglio nella Tabella.

## **Terapia dell'ictus cerebrale ischemico in fase acuta**

La terapia dell'ictus cerebrale ischemico va iniziata con la massima rapidità. Le prospettive terapeutiche sono:

- *trombolisi per via e.v.*: tale terapia va somministrata non oltre tre ore dall'insorgenza dell'ictus con il farmaco r-tPA (attivatore tissutale del plasminogeno, prodotto con tecniche ricombinanti) alla dose di 0,9 mg/kg, di cui il 10% in bolo per via e.v. ed il rimanente in infusione per 60 minuti. L'uso della Streptochinasi nell'ictus ischemico è stato abbandonato per l'eccesso di mortalità legato alla insorgenza di emorragia cerebrale. L'r-tPA somministrato dopo 3 ore (tra 3 e 6 ore dopo l'esordio dei sintomi) risulta meno efficace per l'eccessivo rischio di emorragie sintomatiche<sup>13</sup>. Per la necessità di accurata selezione dei soggetti e per la complessità organizzativa del trattamento, la trombolisi e.v. rimane una terapia destinata ad una minoranza dei soggetti colpiti da ictus ischemico.

- *trombolisi loco-regionale per via intra-arteriosa*: tali procedure richiedono necessariamente lo studio angiografico in fase iperacuta, procedura diagnostico-terapeutica non priva di rischio e che richiede l'esistenza di un team con esperienza di radiologia interventistica.

- *acido acetilsalicilico (ASA)*: in caso di intolleranza, allergia, pseudoallergia o altre controindicazioni all'uso dell'ASA, si può utilizzare la Ticlopidina.

- *terapia anticoagulante orale in fase acuta*: discusso è l'atteggiamento terapeutico da adottare nella fase acuta di un ictus cardio-embolico, se, cioè, iniziare subito il trattamento anticoagulante (con rischio di trasformazione emorragica dell'infarto) o procrastinare la profilassi ad una fase successiva, dopo stabilizzazione della lesione ischemica. La recidiva cardio-embolica precoce (prime 2 settimane) è stimata intorno al 12% dei casi<sup>14</sup>.

- *terapia antiedema cerebrale*: l'uso di farmaci antiedema nell'ictus ischemico acuto è ancora discusso. L'edema cerebrale insorge 24-48 ore dopo l'esordio clinico dell'ictus ischemico e spesso è causa di decesso nella

fase acuta della malattia (prima settimana)<sup>15</sup>. L'uso di diuretici osmotici (Glicerolo o Mannitolo e.v.) e furosemide è largamente diffuso, anche se non esistono, al momento, sicure dimostrazioni di efficacia<sup>16</sup>.

- *provvedimenti accessori*: mobilitazione precoce e materassino antidecubito, controllo della pressione arteriosa, nutrizione e idratazione, controllo della disfagia, controllo della funzione vescicale, controllo della temperatura corporea, controllo delle infezioni, controllo della glicemia, prevenzione della trombosi venosa profonda.

## **Prognosi**

La prognosi a 30 giorni prevede una mortalità media del 10-15% e un'invalidità residua nel 30-40% dei casi. La mortalità è dovuta:

- nella prima settimana: generalmente ad ernia cerebrale transtentoriale, in caso di esteso infarto sopratentoriale con progressiva sofferenza compressiva del tronco cerebrale, oppure ad un infarto primitivo esteso del tronco cerebrale.

- nella seconda settimana: soprattutto a scompenso cardiaco in soggetti cardiopatici o a complicanze ischemiche miocardiche.

- dalla terza settimana in poi: soprattutto per complicanze infettive, renali e polmonari (soprattutto l'embolia polmonare da flebotrombosi delle vene profonde degli arti inferiori).

Le stime prognostiche variano in base alla gravità del deficit neurologico al momento del ricovero, al decorso clinico nei primi giorni dall'esordio dei sintomi e alla presenza di eventuali fattori generali aggravanti. Se all'esordio la coscienza è conservata, un peggioramento

progressivo si può verificare nel 25-40% dei casi (ictus ingrediens). Si ipotizza che l'origine di tale peggioramento risieda:

- nell'estensione progressiva di un trombo con graduale ostruzione di vasi collaterali e conseguente estensione dell'area infartuata, donde il suggerimento di una terapia anticoagulante di emergenza.
- nell'edema cerebrale, sviluppato attorno a lesioni di medie e grosse dimensioni, con secondaria alterazione della coscienza fino al coma o con peggioramento del deficit sensitivo-motorio o delle funzioni superiori con alterazioni modeste dello stato di coscienza.
- scarsa influenza sul deterioramento precoce è invece da ascrivere al sanguinamento secondario all'interno dell'area infartuata (infarcimento emorragico), una evenienza di frequente riscontro al neuroimaging (50% dei casi).

Una *prognosi peggiore* viene segnalata anche in pazienti diabetici, per alterazione del microcircolo cerebrale e in soggetti con fibrillazione atriale ridotta gittata cardiaca. *Prognosi migliore*, invece, è quella degli infarti lacunari (mortalità acuta del 3-5% e invalidità residua del 20%). Per la prognosi a lungo termine, è opportuno ricordare che, indipendentemente dalle dimensioni della lesione, alcuni deficit neurologici possono influire negativamente sulla ripresa funzionale: in particolare, un'afasia recettiva ed un'emidisattenzione possono interferire con la riabilitazione, così come un banale stato depressivo che si può osservare in un 30-40% dei casi.

L'eventualità di nuovi ictus è più elevata nei soggetti già colpiti rispetto alla popolazione generale, specie se coesistono fattori di rischio come ipertensione, diabete, cardiopatie ad elevato rischio emboligeno. Il ripetersi di infarti cerebrali, anche se clinicamente silenti o di piccole

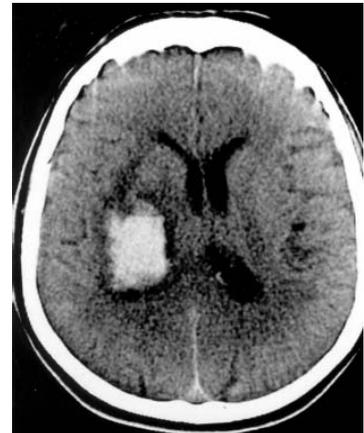
dimensioni, può comportare l'instaurarsi, nel tempo, di una demenza multifartuale o di una sindrome pseudobulbare. Il rischio di ictus in soggetti con TIA o *minor stroke* è di oltre 10 volte più alto rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso nel primo anno seguente all'episodio iniziale. È inoltre presente un aumentato rischio per eventi vascolari importanti anche in altri distretti vascolari (coronarie, arti inferiori, morte improvvisa, etc.), trattandosi per lo più di soggetti affetti da vasculopatie pluridistrettuali o portatori di multipli fattori di rischio per aterosclerosi. Il rischio assoluto di ictus nei soggetti con TIA o *minor stroke* varia dal 7 al 12% il primo anno e dal 4% al 7% per anno nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale. Anche la mortalità generale è significativamente aumentata nei soggetti con TIA, anche se la causa principale è la cardiopatia ischemica e non l'ictus.

Nell'ambito dei vari tipi di infarto, quelli a prognosi acuta peggiore, sia in termini di mortalità che di entità di esiti, sono quelli globali del circolo anteriore, mentre meno grave è la prognosi di quelli parziali del circolo anteriore e di quelli del circolo posteriore, con esclusione delle trombosi della basilare. Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine dopo ictus ischemico, il rischio assoluto di recidiva varia dal 10 al 15% il primo anno, e dal 4 al 9% per ogni anno nel primo quinquennio. La mortalità ad 1 anno dei pazienti con ictus ischemico è pari a circa il 30%.

## Emorragia intraparenchimale

L'emorragia intraparenchimale rappresenta circa il 10% degli ictus; la mortalità acuta è più alta rispetto alle forme ischemiche, raggiungendo il 25-30% entro 30 giorni come del resto l'invalidità residua, presente nel 50% dei casi. La frequenza è circa doppia rispetto all'emorragia sub-aracnoidea<sup>17</sup>. Come per l'ictus ischemico, l'incidenza aumenta con l'età e dopo i 55 anni raddoppia ogni decade fino ad 80 anni.

L'emorragia cerebrale solitamente è dovuta alla rottura di un vaso arterioso con conseguente stravasamento di sangue nel parenchima cerebrale e possibile invasione degli spazi subaracnoidei o del sistema ventricolare. L'esordio clinico, indistinguibile da quello di un ictus ischemico, è caratterizzato dall'insorgenza improvvisa di un deficit neurologico focale, spesso con perdita di coscienza. L'emorragia cerebrale può essere a sede tipica - profonda o a sede atipica - lobare. L'emorragia a *sede tipica* è ritenuta una complicanza dell'ipertensione arteriosa e si localizza, in ordine di frequenza, nel nucleo



TC senza mdc, emorragia cerebrale a sede tipica (nucleo-capsulare)



TC senza mdc, emorragia cerebrale a sede atipica (ematoma parieto-occipitale)

striato, talamo, cervelletto, ponte, nucleo caudato; nelle grosse emorragie più strutture possono essere coinvolte.

L'emorragia a *sede atipica* può essere dovuta a cause diverse dall'ipertensione e colpisce, in ordine di frequenza, il lobo parietale, lobo occipitale, lobo frontale, lobo temporale. Anche in questo caso l'emorragia, se estesa, può coinvolgere più lobi.

## **Etiopatogenesi**

Nella maggioranza dei casi la causa principale di emorragia intraparenchimale è l'ipertensione arteriosa sistemica. L'antica teoria di Charcot e Bouchard (1868) attribuisce l'origine del sanguinamento alla rottura di microaneurismi, piccole dilatazioni delle arterie perforanti, particolarmente frequenti negli ipertesi. Teorie più recenti mettono in rapporto la rottura arteriosa con specifiche lesioni, frequenti nei soggetti anziani, consistenti in ispessimento omogeneo della parete vasale, specie dell'intima e della media, con fenomeni degenerativi di ialinosi, molto spesso associata a ipertensione arteriosa e angionecrosi (necrosi fibrinoide). Tali alterazioni predisporrebbero sia alla occlusione trombotica delle arteriole (con conseguente insorgenza di un infarto lacunare) sia alla loro lacerazione, con emorragia intraparenchimale.

L'emorragia lobare è invece più spesso secondaria ad altra patologia. Le principali cause delle emorragie cerebrali secondarie sono:

- *le malformazioni vascolari* (aneurismi, malformazioni artero-venose, angiomi venosi, cavernomi, teleangectasie capillari), responsabili di circa il 5% dei casi, specie nei giovani non ipertesi.
- *l'angiopatia amiloide*, specie nelle emorragie superficiali (soprattutto a livello corticale o leptomeningeo). Il quadro clinico completo dell'angiopatia amiloide associa emorragie lobari recidivanti ad una demenza ad andamento "a gradini" in soggetto anziano non iperteso.
- *i tumori cerebrali*, specie i glioblastomi, i meningiomi, le metastasi di carcinoma bronchiale, renale, di melanoma o di coriocarcinoma.
- *trasformazione emorragica* di un infarto cerebrale, si verifica all'incirca nel 30-40% negli infarti sopratentoriali non lacunari nei primi 3-10 giorni dall'ictus. Nella maggioranza il sanguinamento è modesto e privo di significato clinico, ma nel 2-10% vanno incontro ad una trasformazione emorragica massiva, spesso indistinguibile da un'emorragia cerebrale. L'evento può provocare un peggioramento del deficit neurologico, una compromissione dello stato di coscienza o addirittura il decesso.
- *le coagulopatie e i disturbi coagulativi iatrogeni*.
- *il trattamento con ASA e similari (es. ticlopidina)*.
- *l'abuso di sostanze simpaticomimetiche (es. cocaina)* può essere responsabile di emorragia cerebrale verosimilmente per l'associazione tra vasculite necrotizzante e crisi ipertensiva.
- *i traumi cranici*.

## **Sintomatologia**

Tipicamente, la sintomatologia è improvvisa, con peggioramento rapido e progressivo. Cefalea, vomito, perdita di coscienza sono frequenti,

ma non rappresentano la regola: di fronte a un deficit neurologico focale improvviso, l'assenza di tali segni non deve mai portare ad escludere la diagnosi di emorragia cerebrale. La durata del sanguinamento è generalmente dell'ordine di decine di minuti e, occasionalmente, l'espansione della raccolta ematica può proseguire per parecchie ore, anche in assenza di malformazioni vascolari o di un'anomalia evidente della coagulazione. Una crisi epilettica all'esordio è più frequente rispetto all'ictus ischemico essendo segnalata in circa il 10% dei casi. Anche l'epilessia tardiva, post-apoplettica, è una complicanza non infrequente dopo un ictus emorragico<sup>18</sup>. Le manifestazioni cliniche sono comunque in rapporto con la sede e l'estensione della lesione:

- *Emorragia a sede tipica putaminale o putamino-claustrale o capsulo-lenticolare* (50% dei casi): esordisce brutalmente con un deficit sensitivomotorio facio-brachio-cruale controlaterale e una deviazione del capo e degli occhi verso il lato della lesione emisferica. In circa il 30% dei casi si verifica perdita di coscienza. Nel giro di minuti od ore, i sanguinamenti di grosse dimensioni (parecchi centimetri di diametro) provocano una compressione del tronco cerebrale, con deterioramento della coscienza ad andamento ingravescente (sindrome da deterioramento rostro-caudale), a prognosi quasi sempre infausta. Le lesioni di dimensioni più piccole (1-2 centimetri di diametro) hanno un'evoluzione meno drammatica: il deficit motorio è costante, i disturbi della coscienza sono transitori o addirittura assenti, e si evidenziano, più facilmente, eventuali disturbi sensitivi, del campo visivo e delle funzioni nervose superiori. La prognosi a lungo termine è determinata soprattutto dagli esiti motori. Nelle emorragie massive e nei rari casi in cui l'emorragia è limitata al nucleo caudato, l'invasione ventricolare è costante, e i segni associati all'emiparesi

controlaterale e alla paralisi transitoria dello sguardo verso il lato opposto alla lesione, possono essere cefalea, vomito, rigidità nucale.

- *Emorragia talamica* (10-20% dei casi): è caratterizzata da una emi-ipoestesia controlaterale alla lesione, e spesso da un'emianopsia laterale omonima, afasia (per lesione a sinistra) o emidisattenzione (per lesione destra) con tendenza alla regressione. Il resto del quadro clinico è condizionato dal coinvolgimento delle strutture adiacenti e include un'emiplegia in caso di interessamento della capsula interna e alterazioni oculo-motorie o pupillari in caso di estensione mesencefalica. A distanza di tempo è frequente l'insorgenza di una tipica sindrome talamica con iperpatia.

- *Emorragie pontine* (circa 5% dei casi): causano un quadro di tetraplegia, pupille miotiche, coma con prognosi infausta. I sanguinamenti di piccole dimensioni possono dare luogo ad una sindrome alterna, senza disturbi di coscienza, o alterazioni della motilità oculare coniugata, o a paralisi dei nervi cranici. Le lesioni del piede del ponte possono provocare un'emiplegia o una paraplegia.

- *Emorragia cerebellare* (circa 10% dei casi): si verifica generalmente a livello del nucleo dentato. Le manifestazioni iniziali sono: disturbi dell'equilibrio rapidamente progressivi, cefalea, vomito, disartria e disfagia; l'evoluzione successiva dipende dall'eventuale sviluppo di una compressione del tronco, il cui segno più precoce è la comparsa di disturbi della coscienza (indicazione allo svuotamento chirurgico). Una varietà rara è l'emorragia a localizzazione vermiana, con un quadro clinico simile a quello di un ematoma pontino: tetraplegia e coma all'esordio con prognosi infausta.

- *Emorragia atipica (lobare) o ematoma intracerebrale* (20-30% dei casi): la sintomatologia è in rapporto con la localizzazione; la raccolta ematica si sviluppa nella sostanza bianca sottocorticale, soprattutto a livello frontale, parietale ed occipitale; la lesione dei nuclei della base e l'invasione ventricolare si verificano solo se lo stravasamento ematico è di grosse dimensioni. La prognosi degli ematomi intracerebrali è generalmente migliore degli altri tipi di emorragia cerebrale. L'esordio è abitualmente ictale, ma non è infrequente un andamento bifasico, con un esordio acuto seguito da una fase di stazionarietà ed infine un nuovo peggioramento; il decorso è talora ingravescente nel giro di ore o giorni (andamento pseudotumorale).

- *Emorragie intraventricolari primitive*: sono rare e derivano probabilmente dalla rottura di piccole malformazioni vascolari paraventricolari, non visualizzabili con gli esami strumentali. Il quadro clinico è simile a quello dell'emorragia subaracnoidea e può essere precocemente complicato da un idrocefalo.

## **Esami complementari**

La TC senza mezzo di contrasto permette la diagnosi di emorragia cerebrale con una sensibilità e una specificità vicina al 100%: appare come una lesione spontaneamente iperdensa, dai contorni netti, che può comprimere e spostare le strutture adiacenti secondo la sede e le dimensioni. La TC mostra fedelmente l'eventuale presenza di sangue nel sistema ventricolare o negli spazi subaracnoidei. Nei giorni successivi compare l'edema perilesionale, e il sangue comincia ad essere riassorbito. In fase cronica la lesione appare, alla TC, completamente ipodensa, e può quindi risultare indistinguibile da una necrosi ischemica di vecchia data. La RM

rivela, invece, con notevole sensibilità, la presenza di prodotti di degradazione dell'emoglobina (emosiderina) ed è quindi esame di scelta nella diagnosi di emorragia in fase subacuta o cronica, ma la sua affidabilità è minore nelle prime ore, poiché la raccolta ematica può risultare indistinguibile da quella di una ischemia focale, specie se la lesione è di piccole dimensioni. Trascorse le prime ore, la RM è complementare o alternativa alla TC, soprattutto in caso di emorragia della fossa posteriore, e in caso di dubbio sulla natura (primaria o secondaria) dell'emorragia. L'aspetto disomogeneo della raccolta ematica, la presenza di lesioni multiple, il coinvolgimento della corteccia e la presenza di edema già nelle prime ore dall'esordio sono le spie di una emorragia secondaria. La ricerca mediante TC o RM di eventuali malformazioni vascolari viene generalmente effettuata dopo la fase acuta, che potrebbe occultarle. Le malformazioni artero-venose possono apparire alla TC come ipo-iperdensità circoscritte, a volte con calcificazioni, adiacenti alla raccolta ematica, e la somministrazione di contrasto può mettere in evidenza i vasi dilatati. Comunque, nel sospetto di una malformazione artero-venosa, l'esame d'elezione rimane l'angiografia.

## **Diagnosi**

Nessun criterio clinico differenzia in modo soddisfacente un'emorragia cerebrale da una ischemia cerebrale focale. La comparsa improvvisa di una emiplegia associata a cefalea violenta, vomito, deviazione del capo e dello sguardo verso il lato della lesione e, soprattutto, a disturbi della coscienza con aggravamento progressivo, suggerisce la presenza di un'emorragia, ma l'occlusione massiva dell'arteria cerebrale

media può provocare un quadro clinico identico; d'altra parte un deficit neurologico lieve o tendente alla regressione, abituale espressione di un'ischemia, può essere provocato da un sanguinamento di piccole dimensioni, limitato ad una area circoscritta della sostanza bianca, al ponte o, più raramente, ai nuclei della base. È fondamentale, pertanto, sottolineare che solamente la TC, senza mezzo di contrasto, permette una diagnosi differenziale certa tra ischemia ed emorragia.

## **Prognosi**

In passato i tassi di mortalità superavano il 50% della casistica. L'avvento delle tecniche di Neuroimaging ha modificato la prognosi, soprattutto perché ha consentito la diagnosi corretta di numerose emorragie cerebrali di piccole dimensioni, a prognosi benigna, in cui, precedentemente, la diagnosi non veniva correttamente posta. Ciononostante rimane una malattia ad alto tasso di mortalità e disabilità residua. Il 30% dei soggetti muore entro un mese dall'esordio; metà dei decessi si verifica durante i primi giorni (sanguinamenti più massivi) ed è dovuta a cause neurologiche (deterioramento rostro-caudale); la restante metà è legata alle complicazioni infettive, cardiache, respiratorie, frequenti nei pazienti più gravemente colpiti ed avviene più tardivamente (tra il 10° ed il 30° giorno). La recidiva è rara in caso di emorragia primitiva, più frequente in caso di emorragia secondaria, specie se la causa è una malformazione vascolare. Lo stato di coscienza all'inizio e l'estensione della lesione sono i più affidabili predittori di mortalità o di invalidità grave. A parità di livello di coscienza e di dimensioni della lesione, l'invasione ventricolare sembra essere associata

ad una peggiore evoluzione; al contrario, la sede della lesione non ha valore predittivo indipendente.

## **Terapia dell'emorragia cerebrale**

Consiste nell'applicare i presidi terapeutici comuni a tutti gli ictus acuti. A differenza dell'ictus ischemico, però, l'ipertensione arteriosa va trattata in maniera più aggressiva. In caso di alterazione della coagulazione indotta da terapia dicumarolica, va somministrata vitamina K per via parenterale e, eventualmente plasma fresco o concentrati di fattore VII. Se l'emorragia si manifesta in corso di trombolisi occorre interrompere l'infusione del farmaco, sospendere gli antiaggreganti, somministrare plasma fresco o sangue in toto, o concentrati di piastrine.

La terapia chirurgica, che consiste nello «svuotamento» dell'emorragia utilizzando diverse tecniche (approccio craniotomico diretto transcorticale; aspirazione con ago-cannula inserito manualmente o con tecnica stereotassica, intervento endoscopico, rimozione del coagulo mediante puntura stereotassica e lavaggio con Urochinasi o r-tPA), ha certamente un solido razionale, basato sui benefici che possono derivare dalla riduzione della pressione intracranica in generale e della pressione sul tessuto sano che circonda la lesione emorragica. Occorre però ricordare che le emorragie di dimensioni non molto grandi, hanno un'evoluzione spontanea favorevole in termini di sopravvivenza ed invalidità. In linea di massima si può affermare che le emorragie piccole (volume inferiore a 10 ml) non vanno operate, mentre, in ogni caso, le emorragie di grandi dimensioni, con alterazione della coscienza, hanno comunque una prognosi infausta, anche se operate.

## **Emorragia subaracnoidea**

Il versamento di sangue nello spazio subaracnoideo (SAH), compreso tra l'aracnoide e la pia madre, ove si trova liquor, rappresenta circa il 5% di tutti gli ictus cerebrali e può far seguito alla rottura di un aneurisma sacculare o di una malformazione artero-venosa, oppure essere la conseguenza di un trauma cranico, o riconoscere altre cause (rare) di sanguinamento periencefalico. Non è infrequente il raggiungimento degli spazi subaracnoidei o del sistema ventricolare da parte di un'emorragia primariamente intraparenchimale; in questi casi si parla di emorragia "cerebro-meningea"; d'altra parte, anche una SAH, per la forza lacerante del getto ematico può danneggiare direttamente anche il parenchima, determinando così una emorragia "meningo-cerebrale".

La rottura di un aneurisma sacculare è implicata in circa l'85% dei casi di SAH. La frequenza di riscontro di aneurismi sacculari nella popolazione tende ad aumentare con l'età: circa il 5% degli individui sviluppa, durante la vita, almeno un aneurisma sacculare, che solo in una minoranza di casi va incontro a rottura<sup>19</sup>. Gli aneurismi sacculari si sviluppano in rapporto alla presenza di un difetto della lamina elastica e media delle arterie; tale anomalia è più frequente a livello delle biforcazioni

arteriose dei vasi alla base del cranio (circolo di Willis); esiste tutta una serie di fattori ereditari (malattie del connettivo, come la sindrome di Ehlers-Danlos, la displasia fibromuscolare, la malattia di Marfan e la deficienza di alfa1-tripsina; il rene policistico; la coartazione aortica) e acquisiti (ipertensione, fumo, abuso etilico, aterosclerosi) che ne facilita lo sviluppo e la rottura. Nel 25% dei casi sono multipli e la localizzazione preferenziale è nel circolo anteriore a livello della biforcazione dei grossi tronchi arteriosi intracranici o delle diramazioni del poligono del Willis. Il sangue fuoriuscito nello spazio sub-aracnoideo tende a depositarsi, a coagulare e lisare nelle cisterne o tra le fessure dello spazio subaracnoideo della base.

Altri tipi di aneurismi sono: gli aneurismi micotici, che si formano nelle diramazioni più distali delle arterie intracraniche e quindi determinano emorragie a livello della corteccia cerebrale o cerebellare; gli aneurismi aterosclerotici, localizzati preferenzialmente nel circolo vertebro-basilare, sono raramente causa di SAH; gli aneurismi neoplastici, rari.

Gli aneurismi possono aumentare di dimensioni prima della rottura, causando talora sintomi compressivi. Sono ad alto rischio di rottura gli aneurismi con diametri compresi tra i 5 ed i 7 mm. Cause scatenanti possono essere gli sforzi fisici, o qualsiasi condizione che provochi la SAH un aumento improvviso della pressione arteriosa, sebbene non di rado l' si verifichi senza una causa apparente. Va sottolineato che circa nel 15% dei casi le indagini non sono in grado di dimostrare un aneurisma per cui la SAH resta, infine, di origine sconosciuta.

## **Sintomatologia**

Gli aneurismi intracranici possono rimanere silenti tutta la vita, oppure svelarsi con la compressione di strutture adiacenti (compressione e/o paralisi di nervi cranici), o, ancora, manifestarsi improvvisamente con una SAH. A volte si tratta di piccoli sanguinamenti che preludono la rottura completa dell'aneurisma («emorragie sentinella») e sono clinicamente così discreti da passare inosservati. Ne consegue che le cefalee violente ed improvvise che insorgono per la prima volta in età adulta devono sempre destare sospetto. Al momento della rottura, talora in relazione al torchio addominale o a uno sforzo prolungato, si manifesta una cefalea intensa con dolore acuto e lancinante, a tutto il capo, spesso ma non sempre, localizzato alla nuca. Tale dolore può persistere diversi giorni ed accompagnarsi a nausea e vomito a getto. Rigidità nucale e papilla da stasi sono segni frequenti, ma possono comparire anche tardivamente. A volte, nelle prime ore, possono manifestarsi crisi comiziali parziali o generalizzate. La comparsa di disturbi della coscienza, non riferibile alle crisi comiziali, è sempre di valore prognostico sfavorevole. Nelle prime tre settimane dopo la rottura dell'aneurisma, il rischio di complicazioni cerebrali, come il vasospasmo, il risanguinamento e l'idrocefalo è molto elevato. Anche le complicanze mediche generali sono relativamente frequenti.

- il *risanguinamento* è la complicanza più temibile, essendo la mortalità in questi casi doppia rispetto a quella dei pazienti con un solo sanguinamento. Il rischio di un nuovo sanguinamento è del 2-3% durante le prime 24 ore per scendere all'1-2% al giorno durante il primo mese ed al 2% annuo dopo 3 mesi dalla prima emorragia.

- il *vasospasmo* è un fenomeno che interessa le arterie della base cranica ed è causato dalla presenza nello spazio subaracnoideo ed intorno ai vasi, di sostanze vasocostrittrici, prodotti di degradazione del coagulo; il vasospasmo si verifica mediamente in 1 caso su 2, può essere diffuso a tutto il circolo del Willis, segmentario, o circoscritto alla parete adiacente all'aneurisma; nel 30% dei casi al vasospasmo fa seguito un infarto cerebrale di dimensioni e localizzazione estremamente variabili. La sintomatologia deficitaria che ne consegue dipende dalla sede ed dall'estensione dell'infarto.

- l'*idrocefalo* può essere una complicanza precoce, entro 72 ore, come idrocefalo ostruttivo nel 20-30% dei casi; oppure complicanza tardiva, nel 20% dei casi come idrocefalo comunicante, con manifestazioni cliniche tipo idrocefalo normoteso.

Le complicazioni mediche generali sono del tutto analoghe a quelle che colpiscono gli altri malati con ictus e in particolare complicazioni cardiologiche, come aritmie, segni ECG di danno miocardico di tipo ischemico ed episodi di edema polmonare non cardiogeno.

## **Diagnosi**

Il primo accertamento da effettuare in caso di sospetta SAH è la TC cerebrale senza mezzo di contrasto, che dimostra, abitualmente, iperdensità nello spazio subaracnoideo e negli spazi cisternali prossimi alla sede dell'aneurisma. Se la quantità di sangue è esigua, la TC può essere negativa e, in tal caso, la diagnosi deve avvalersi dell'esame liquorale, che dimostra un liquor ematico, xantocromico dopo centrifugazione, con un elevato

numero di emazie. Durante le prime 12 ore dopo il sanguinamento la puntura lombare può però essere falsamente negativa. In presenza di una TC cerebrale e di un esame liquorale eseguito dopo 12 ore l'esordio, la diagnosi di SAH può essere ragionevolmente esclusa.

L'angiografia digitale sottrattiva (ADS) dei vasi cerebrali è l'unico esame in grado di dare adeguate informazioni su morfologia, sede e rapporti dell'aneurisma con le strutture circostanti per cui deve essere sempre effettuata, immediatamente prima dell'eventuale trattamento chirurgico. Una angiografia in RM o una TC con contrasto possono essere di aiuto per studiare le caratteristiche della malformazione arteriosa e l'entità del versamento ematico.

La diagnosi strumentale di vasospasmo può avvalersi del doppler transcranico, che dovrebbe essere ripetuto ad intervalli regolari durante le prime due-tre settimane dal sanguinamento in tutti i pazienti per porre precocemente diagnosi di vasospasmo.

## **Prognosi**

Dipende dalla natura e dall'entità del sanguinamento, dalla gravità del quadro clinico e dalle complicanze. Sulla base di questi dati Hunt ed Hess hanno proposto una scala di valutazione che viene sempre utilizzata, insieme con i dati strumentali, per valutare la strategia terapeutica più appropriata. La mortalità preospedaliera è pari a circa il

Grado	Condizione neurologica
I	Assenza di sintomi
II	Cefalea intensa o segni meningei in assenza di segni neurologici (fatta esclusione di paralisi di nervi cranici)
III	Lieve disturbo di coscienza o lievi deficit neurologici
IV	Lieve disturbo di coscienza e emiparesi di entità medio-grave
V	Coma ed atteggiamento in decerebrazione

15%; un altro 10% circa muore nelle prime 24 ore dopo il ricovero, portando la mortalità precoce al 25%<sup>20</sup>; dei sopravvissuti un terzo circa decede nei successivi tre mesi; la mortalità a tre mesi supera perciò il 50%, anche se tende nel tempo a diminuire progressivamente, in relazione ai miglioramenti nell'assistenza e nella cura della malattia. Il 50% circa dei sopravvissuti perde l'autosufficienza. La frequenza di risanguinamento tardivo nei soggetti sopravvissuti non operati è di circa 3,5% all'anno.

## **Terapia dell'emorragia subaracnoidea**

Può essere chirurgica, endovascolare e medica.

- *terapia chirurgica*: il clippaggio dell'aneurisma è il trattamento di elezione, dato che è in grado di fermare l'emorragia, di prevenire il risanguinamento, di ridurre il rischio a medio termine di vasospasmo e di ridurre l'estensione. Per tale motivo deve essere effettuato al più presto, non appena le condizioni del paziente lo consentano. L'intervento precoce (entro 3 giorni dal primo sanguinamento) è raccomandato in tutti i casi senza disturbi della coscienza (grado I-II H&H) e senza segni di vasospasmo. L'intervento precoce nei casi con grado III-IV-V di H&H è considerato da molti troppo rischioso, da altri invece utile.

- *trattamento endo-vascolare*: lo sviluppo delle tecniche di intervento endovascolare ha determinato una profonda evoluzione della terapia degli aneurismi saccolari e delle malformazioni artero-venose. La tecnica più diffusa è quella che utilizza le spirali di Guglielmi (1992), che, limitata in passato agli aneurismi non aggredibili chirurgicamente, sta diffondendosi rapidamente come tecnica di prima scelta per la terapia degli aneurismi, sia che abbiano sanguinato o meno.

- *trattamenti di neuroradiologia interventistica*: rappresentano un'ottima alternativa ai trattamenti chirurgico ed endo-vascolare, con ottime prospettive per un prossimo futuro.

- *prevenzione del risanguinamento*: nei pazienti in cui non è praticabile il clippaggio dell'aneurisma, o l'intervento endovascolare, sono stati proposti, essendo alto il rischio di una nuova emorragia, numerosi trattamenti alternativi di efficacia incerta: le terapie pro-coagulanti (come la Vit. K) e gli anti-fibrinolitici sembrano favorire il vasospasmo. Possono essere consigliati presidi di carattere generale, come l'assoluto riposo a letto ed il monitoraggio della pressione arteriosa.

- *prevenzione e trattamento del vasospasmo e dell'ischemia cerebrale*: nessun trattamento si è dimostrato in grado di prevenire o contrastare il vasospasmo. L'American Heart Association raccomanda il trattamento con ipertensione (P sistolica < 160 mmHg nei non operati e < 240 mmHg negli operati), ipervolemia (pressione venosa centrale tra 5 e 18 mm Hg) ed emodiluizione (Ht 35%) in associazione, sebbene sottolinei la necessità di agire con particolare cautela nei pazienti non ancora sottoposti ad intervento chirurgico. Per prevenire il danno ischemico secondario è stato riconosciuto utile l'uso della Nimodipina (360 mg/die), somministrata per via orale, per 21 giorni<sup>21</sup>.

- *drenaggio dell'idrocefalo*: i casi con idrocefalo ostruttivo acuto vengono sottoposti a ventricolostomia, nonostante i rischi di infezione e di risanguinamento. Nei casi con idrocefalo comunicante sintomatico viene praticato il drenaggio ventricolo-peritoneale, ma non sempre con esito positivo.

- *terapia delle complicanze generali*: il malato con SAH è spesso colpito da complicanze di ordine medico che ne mettono a rischio la sopravvivenza; in particolare, sono frequenti:

- *iponatriemia*: (spesso erroneamente attribuita a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) dovuta abitualmente ad eccesso di perdita urinaria di sodio con alterazione dell'equilibrio idro-elettrolitico; l'iponatriemia va corretta, se inferiore a 125 mmol/L, mediante un apporto supplementare di sodio per via orale o e.v.

- *disturbi del ritmo cardiaco*: è stato consigliato l'uso di beta-bloccanti.

- *edema polmonare neurogenico*: è una complicanza grave che colpisce circa il 10% dei soggetti con SAH e va trattata con farmaci che aumentino la pressione sanguigna.

## **Complicanze dello stroke**

La fase acuta dell'ictus rappresenta una condizione clinica di emergenza medica e, come tale, necessita di interventi medici tempestivi e una assistenza continua. Gli aspetti fondamentali su cui deve basarsi l'assistenza sono:

- pronto riconoscimento per evitare di procrastinare la terapia specifica.
- cura delle possibili complicanze; in particolar modo quelle cardiovascolari, in quanto:
  - le disfunzioni del sistema cardiovascolare possono essere già presenti in quanto condividono con l'ictus gli stessi fattori di rischio e fisiopatologia.
  - sovente il sistema cardiovascolare rappresenta l'agente etiologico dell'evento cerebrale.
  - la destabilizzazione cardiovascolare può intervenire imprevedibilmente in via secondaria alle alterazioni morfologiche e funzionali del tessuto cerebrale, in particolar modo se sono coinvolte alcune sedi specifiche (es. insula dx, tronco encefalico).

Circa il 25% dei pazienti con ictus peggiora durante le prime 24-48 ore di ricovero, un rimanente 10% può ancora peggiorare dopo 96 ore<sup>22</sup>, ed è stato descritto un peggioramento anche dopo una settimana dall'esordio

dei sintomi<sup>23</sup>. Tale periodo, durante il quale il rischio di peggioramento neurologico è possibile, deve essere considerato fase acuta. È in questa fase che la gestione generale del paziente secondo *protocolli standardizzati* può modificare significativamente l'evoluzione clinica. Il monitoraggio in fase acuta dell'ictus dei parametri fisiologici e il loro mantenimento a livelli omeostatici, si è dimostrato in grado di ridurre il peggioramento neurologico precoce<sup>24</sup>. Pertanto, le funzioni vitali e lo stato neurologico dovrebbero essere valutati frequentemente durante le prime 24-48 ore dall'esordio di un ictus. Il monitoraggio neurologico e pressorio dovrebbe proseguire nei primi giorni di mobilitazione, la quale è indicata il più precocemente possibile.

## **Le complicanze durante la fase di stato**

Le complicanze più frequenti sono:

- complicanze cardiologiche: l'infarto miocardico acuto, l'insufficienza cardiaca congestizia, le aritmie e la morte improvvisa. La loro incidenza e rilevanza clinica verrà trattata nei capitoli successivi.
- ipossia: le più comuni cause di ipossia sono rappresentate dall'ostruzione parziale delle vie aeree, dalla polmonite *ab ingestis*, dalle atelettasie e dall'ipoventilazione relativa, ad esempio, a scompenso cardiaco, ad embolia polmonare, a estesi infarti cerebrali emisferici o vertebrobasilari, ad ampie raccolte emorragiche o a sostenuta attività epilettica da ictus emisferici.
- ipertensione: valori pressori elevati possono essere legati a molteplici cause, quali l'ictus stesso, il riempimento vescicale, il dolore, una ipertensione preesistente, la risposta fisiologica all'ipossia cerebrale o l'ipertensione intracranica, lo stress da ospedalizzazione. I valori pressori spesso si normalizzano non appena il paziente viene lasciato riposare in

ambiente tranquillo, o la vescica viene svuotata, o il dolore controllato, o l'ipertensione intracranica trattata: a distanza di 4- 10 giorni dall'esordio dell'ictus circa il 60% dei pazienti presenta una risoluzione spontanea dell'ipertensione.

- ipotensione: è infrequente nell'ictus acuto 48 e generalmente è legata ad una ipovolemia. Sebbene non vi siano dati per definire una soglia per il trattamento dell'ipotensione arteriosa nei pazienti con ictus acuto, questo viene raccomandato in caso di segni di disidratazione e/o di valori pressori significativamente inferiori a quelli usuali per il dato paziente.

- ipertermia: Circa il 50% dei pazienti con ictus cerebrale sviluppa ipertermia nell'arco di due giorni all'insorgenza dell'evento acuto. Le cause più comuni di febbre nei pazienti con ictus sono: infezioni intercorrenti, disidratazione, alterazione dei meccanismi di regolazione cerebrale della temperatura e reazione di fase acuta. L'ipertermia in fase acuta risulta associata ad una prognosi peggiore dell'ictus in termini di mortalità ed esiti.

- infezioni: tra le varie complicanze mediche dell'ictus acuto (neurologiche, psichiatriche, tromboemboliche, algiche, da immobilità), quelle infettive costituiscono una delle più frequenti cause di morbosità dopo la depressione, le cadute a terra e la sintomatologia dolorosa della spalla. L'*infezione delle vie urinarie* (IVU) è la più comune complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto. La *polmonite* è una delle principali cause d'infezione ospedaliera e la seconda più frequente complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto. *Batteriemie*: il principale fattore di rischio associato all'insorgenza di una batteriemia nosocomiale è rappresentato dalla presenza di un catetere vascolare. Le *ulcere da decubito*, prevalentemente localizzate nelle aree declivi sottoposte a pressione quali le

zone sacrali, calcaneali e coxofemorali, rappresentano una tipica complicanza medica in pazienti cronicamente allettati come quelli con ictus.

- disfagia: è una possibile conseguenza dell'ictus con ricadute negative sia sulla gestione della fase acuta, sia sui tempi di degenza che sull'esito (morbosità e mortalità). La disfagia è presente nei pazienti con ictus in misura variabile fra il 13% (lesione unilaterale) e il 71% (lesioni bilaterali o del tronco).

- iperglicemia: all'esordio dell'ictus circa il 10%-20% dei pazienti con livelli normali di emoglobina glicosilata presenta valori iperglicemici, quale risposta ormonale precoce all'ischemia cerebrale. Inoltre dall'8% al 20% dei pazienti con ictus ha una storia di diabete mellito, 186,187 ed un ulteriore 5%-28% presenta un diabete non precedentemente diagnosticato o una ridotta tolleranza al glucosio.

- disfunzioni vescicali: l'ictus cerebrale si accompagna frequentemente a disfunzioni vescicali, l'entità e la natura delle quali sono conseguenza della sede e dell'entità del danno cerebrale. I disturbi più frequentemente riscontrati sono: incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, urgenza minzionale.

- trombosi venose: la trombosi venosa profonda localizzata agli arti inferiori ne è la forma più comune.

## **Complicanze Neurologiche**

- edema cerebrale: solitamente insorge nelle prime 24-48 ore seguenti l'insulto ischemico e la morte durante la prima settimana dall'ictus è frequentemente dovuta alla sua comparsa con aumento della pressione intracranica e conseguente erniazione cerebrale, che rappresentano per lo

più complicanze in corso di occlusione delle grandi arterie intracraniche e della formazione di ampi infarti multilobari. L'aumento della pressione intracranica può essere anche secondario alla comparsa di idrocefalo acuto ostruttivo.

- crisi epilettiche: rappresentano un evento non raro nell'ictus sia nella fase acuta che nella fase tardiva.

- complicanze psico-cognitive: disturbi psichici sono di frequente riscontro quali complicazioni di un episodio ictale. Si possono infatti osservare disturbi dell'umore, depressione, disturbi ansiosi, labilità emotiva, demenza vascolare, apatia e rari disturbi psicotici. I disturbi psichici, interferendo con la partecipazione attiva del paziente e con la sua capacità di apprendimento, ne possono condizionare il programma riabilitativo, compromettendone il recupero funzionale.

## Valutazione della letteratura

L'ictus determina frequentemente effetti patologici cardiaci: in particolar modo *nell'ictus ischemico*, in soggetti cardiopatici, lo scompenso cardiaco e l'ischemia miocardica rappresentano la causa più frequente di mortalità nella seconda settimana dopo l'evento cerebrale acuto; *nell'ictus emorragico* invece le anomalie elettrocardiografiche e le aritmie (di varia intensità e gravità) rappresentano la complicanza generale più frequente. E' ampiamente documentata da studi presenti in letteratura l'elevata incidenza delle complicanze cardiache di origine neurogena dopo l'evento cerebrale acuto. E' altresì doveroso ricordare che la patologia cerebrovascolare e la cardiomiopatia ischemica condividono gli stessi fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici degenerativi. Le due patologie costituiscono così due capitoli fondamentali dello stesso pattern etiopatogenetico. Circa il 40% dei pz con ictus ischemico o TIA presenta una concomitante storia di patologia coronarica<sup>25</sup> e nel restante 60% sono comuni precedenti insospettabili-asintomatiche malattie cardiache (come ad es. fibrillazioni atriali, cardiomegalie, ipertrofie ventricolari sx, blocchi branca sx, ischemie cardiache)<sup>26</sup>.

## **Fisiopatologia delle complicanze cardiache e ruolo del sistema nervoso autonomo**

Il SNC attraverso la sua attività di modulazione del sistema nervoso autonomo svolge un ruolo importante nel mantenere l'omeostasi del sistema cardiovascolare e nell'integrare le risposte cardiovascolari alle diverse condizioni. Per questo motivo le patologie centrali e del sistema nervoso autonomo possono determinare profondi cambiamenti nella funzione cardiaca<sup>27</sup>.

Le due regioni maggiormente implicate nel controllo autonomico cardiovascolare sono il lobo dell'insula destra e il tronco encefalico.

Il **tronco encefalico** è una regione importante per il SN autonomo nella sua azione di modulazione delle funzioni cardiovascolari. Il midollo allungato, controllando sia il sistema simpatico che parasimpatico, ne è la regione più importante. Il ponte e il mesencefalo sono implicati in questo meccanismo, ma solo esclusivamente attraverso la regolazione simpatica (i centri simpatici cardiovascolari sono sparsi nel tronco encefalico).

Gli studi hanno evidenziato che:

- lesioni isolate del tronco encefalico diminuiscono la variabilità del battito cardiaco<sup>28</sup>.
- la stimolazione della formazione reticolare mesencefalica e dell'ipotalamo posteriore determinano un aumento della pressione arteriosa e inducono aritmie cardiache. Queste si sviluppano sia in corso di stimolazione che dopo l'arresto della stessa. Le aritmie scompaiono con la riattivazione e la ripresa della funzionalità del nervo vago.

- le aritmie ventricolari possono essere abolite attraverso metilscopolamina, vagotomia bilaterale, e deafferentazione del ganglio stellato. Stimolazioni del vago dx reciso e del ganglio stellato sx causano aritmie (le stesse della stimolazione diencefalica). Ciò indica che le aritmie cardiache evocate con stimolazione del tronco sono dovute alla influenza che simpatico e parasimpatico hanno sul cuore. Il tronco partecipa agli aggiustamenti del sistema cardiovascolare così come l'interazione midollo-ipotalamo ed ambedue possono determinare aritmie ventricolari<sup>29</sup>

Lesioni dell'**insula** determinano alterazioni elettrocardiografiche ed aritmie. I pz con lesioni dell'arteria cerebrale media dx e dell'insula dx rispetto agli altri pz con lesioni dell'insula sx e lesioni non insulari presentano:

- maggiore riduzione del controllo simpatico-parasimpatico della variabilità della frequenza cardiaca (si manifesta con la riduzione delle variazioni dell'intervallo RR). Questi pz sono maggiormente predisposti a sviluppare complicanze cardiache come aritmie e morte improvvisa, dovute allo squilibrio autonomico<sup>30</sup>.

- mancata regressione spontanea dell'iniziale incremento della funzione simpatica (comune a tutti i tipi di lesioni); i valori di noradrenalina rimangono significativamente elevati e sono associati ad un parallelo incremento dei parametri cardiovascolari<sup>31</sup>.

- più frequentemente anomalie elettrocardiografiche (tachicardia sinusale, sopraslivellamento del tratto ST, BAV, battiti ectopici, onde T invertite) e un significativo incremento del rischio di morte a 3 mesi, indipendentemente dalla gravità, volume delle lesioni e età<sup>32</sup>.

- maggior associazione con l'elevazione della cTnT, indicativa di insulto miocardico<sup>33</sup>

Durante il follow up a 12 mesi, la lesione dell'insula dx, il basso valore della deviazione standard di tutti gli intervalli RR e la presenza di tachicardia ventricolare non continua sono fattori prognostici indipendenti di mortalità a 1 anno. L'attenta ricerca del danno all'insula dx, lo stretto monitoraggio markers autonomici e aritmici, integrati ai tradizionali fattori di rischio (l'età, la gravità dello stroke al ricovero) può rappresentare un effettivo approccio per l'identificazione di pz a rischio di mortalità a breve termine<sup>34</sup>.

## **Squilibrio neurovegetativo**

L'ictus determina un'alterazione dei flussi vegetativi del sistema nervoso autonomo al cuore con iperfunzione simpatica (effetto pro-aritmogeno) e ipofunzione parasimpatica (perdita dell'effetto protettivo)<sup>35</sup>. Il sistema simpatico è preponderante nel controllo dell'attività cardiaca ma la valutazione esclusiva delle elevate concentrazioni di noradrenalina non giustifica e non si correla alle anomalie ecg. E' indispensabile lo squilibrio del SN autonomo in toto (e quindi anche del sistema parasimpatico) per fare insorgere tali effetti.

1) nel modello animale l'IMA riduce la sensibilità baroriflessa e la variabilità della frequenza cardiaca aumentando il rischio di fibrillazione ventricolare. La rilevanza clinica di queste osservazioni sperimentali è stata confermata in studi nei pazienti con infarto miocardico.

- 2) l'allenamento all'esercizio fisico incrementa il controllo vagale della frequenza cardiaca e previene l'insorgenza di fibrillazioni ventricolari durante l'ischemia acuta.
- 3) evidenze sperimentali in cui la stimolazione elettrica del vago sia capace di prevenire fibrillazioni ventricolari durante ischemia miocardica confermano l'effetto protettivo dell'attività vagale.
- 4) pazienti ricoverati per impreviste tachicardie ventricolari o fibrillazioni ventricolari hanno notevolmente aumentata l'attività simpatica cardiaca (misurando il tasso di diffusione del neurotrasmettitore simpatico, noradrenalina, dal cuore al plasma). Tutto ciò supporta il ruolo della disfunzione autonoma cardiaca, precisamente con attivazione simpatica e crisi vagale, nell'aritmogenesi<sup>36</sup>.
- 5) le manifestazioni aritmiche sono indipendenti dalla presenza di coesistenti patologie cardiache e dal livello dell'attività simpatica. 7147301 190 1982 Nell'insorgenza dei disturbi aritmici contribuiscono con molta probabilità anche altri fattori (parasimpatico compreso).

La possibilità di modulare il controllo autonomo dell'attività cardiaca, con metodiche farmacologiche e non, attraverso l'incremento dell'attività vagale rappresenta a tutt'oggi una possibile promessa alla riduzione dei rischi per eventi letali dopo l'IMA<sup>37</sup>.

## **Entità delle anomalie elettrocardiografiche**

Le anomalie elettrocardiografiche sono solitamente transitorie, funzionali ed osservate soltanto nella fase acuta. Per lo sviluppo di disturbi

del ritmo di entità più grave sono necessari altri fattori come la predisposizione individuale e patologie cardiache preesistenti:

1) meccanismi neurali hanno importanti influenze sulla ripolarizzazione ventricolare. La distribuzione individuale dei nervi simpatici cardiaci, quando risulta essere localizzata, fornisce la base per effetti non uniformi sulla ripolarizzazione in diverse condizioni patologiche. Questi effetti simpatici localizzati sono probabilmente il meccanismo delle anomalie ecg associate alle patologie neurologiche ed un possibile meccanismo della sindrome dell'allungamento idiopatico del tratto QT. La ripolarizzazione non uniforme correla le aritmie cardiache (fibrillazione ventricolare compresa) agli effetti non uniformi del sistema simpatico sulla ripolarizzazione, potendo essere un fattore importante nella comparsa e persistenza di questi disturbi. Gli effetti del sistema parasimpatico sulla ripolarizzazione ventricolare sono molto deboli rispetto a quelli simpatici e possono agire con effetti opposti<sup>38</sup>.

2) il disturbo dell'equilibrio simpatico/vagale potenzia sperimentalmente lo sviluppo di aritmie ventricolari. L'evidenza clinica migliore di questo evento è data dalla sindrome dell'allungamento del tratto QT in cui i pz. sono molto inclini a sviluppare gravi aritmie ventricolari e nel quale esiste la prova della anormale anatomia e funzione dei nervi cardiaci simpatici. La ridotta sensibilità baroriflessa dopo infarto del miocardio e la bassa variabilità della frequenza cardiaca, entrambe le quali dovute principalmente ad una ridotta attività vagale, hanno dimostrato di essere associate ad un aumentato rischio di successiva morte improvvisa<sup>39</sup>.

3) i pazienti che presentano disturbi cardiaci preesistenti hanno una maggiore incidenza nell'insorgenza di nuovi disturbi aritmici o di peggioramento dei preesistenti.

## **Alterazioni elettrocardiografiche associate allo stroke e implicazioni cliniche**

Vari studi evidenziano la presenza di anomalie elettrocardiografiche correlate all'evento cerebrovascolare acuto.

1) pazienti con stroke presentano nel 92% dei casi anomalie ecg. Le più comuni sono:

- 45% prolungamento QT
- 35% alterazioni ischemiche
- 28% onde U
- 28% tachicardia
- 27% aritmie

Frequentemente sono rilevate anche onde Q patologiche (20%) e segni di ipertrofia ventricolare sx (26%): tuttavia queste alterazioni erano già state rilevate prima dello stroke. Pz con embolia cerebrale hanno una significativa maggiore frequenza di fibrillazione atriale. Pz con emorragia subaracnoidea hanno una incrementata frequenza di prolungamento QT e aritmia sinusale. I risultati sono coerenti con una interazione tra patologia ipertensiva o aterosclerotica di base, iperattività simpatica e possibile necrosi miocardica<sup>40</sup>.

2) il 69% dei pz con stroke presenta anomalie ecg. Le più frequenti anomalie sono:

- 34% alterazione del tratto st
- 31% allungamento del tratto QT
- 27% fibrillazione atriale

L'interessamento insulare e un precedente evento cerebrovascolare sono fattori predittivi indipendenti del prolungamento del tratto QT nei piccoli

infarti. Il monitoraggio ecg continuo e la valutazione del tratto QT dovrebbero essere obbligatori in pz con stroke acuto<sup>41</sup>.

3) le variazioni ecg più frequenti sono:

36% prolungamento QT

24,5% st sottoslivellato

19,9% fibrillazione ariale

17,8% inversione onda t 16704560 105 2006

4) la fibrillazione atriale, il blocco atrioventricolare, il sovra e sottoslivellamento del tratto ST e le onde T invertite sono indici predittivi di mortalità a 3 mesi in pazienti con ictus ischemico. Questi indici sono indipendenti dalla gravità dell'ictus, la disabilità pre-ictus e l'età. Nei pazienti con emorragia intracranica, la tachicardia sinusale, la depressione del tratto ST, le onde T invertite predicono risultato negativo. Nessuno dei cambiamenti ho raggiunto un livello significativo in pazienti con TIA. Nei pazienti con grave infarto cerebrale o emorragia intracranica, a differenza di quelli con ictus lieve e moderato, la frequenza cardiaca non è diminuita nelle prime 12 ore dopo il ricovero. Anche l'elevata frequenza cardiaca è un valore predittivo di mortalità a 3 mesi<sup>42</sup>.

## Stroke ischemico

### Epidemiologia delle alterazioni elettrocardiografiche

Gli studi a riguardo hanno evidenziato:

1) la frequenza delle variazioni ecg in pz con stroke ischemico è del 62,1% rispetto al 29,9% del gruppo controllo. Tali variazioni sono per lo più correlate con l'ischemia miocardica. La mortalità a sei mesi di questi pz è del 38,9%, significativamente più alta rispetto ai pz con stroke ma privi di anomalie ecg (15,2%). E' quindi fondamentale ai fini prognostici la valutazione cardiaca in pz con stroke ischemico<sup>43</sup>.

2) l'ecg simil ischemico e le variazioni di ripolarizzazione tendono ad essere causate sia da una preesistente patologia cardiaca che dallo stato di stroke. Alcuni tipi di intervallo QT sono associati ad un incremento di mortalità. La mortalità totale dei pazienti con stroke ischemico è del 28,1%, significativamente più elevata rispetto ai pazienti con stroke ischemico ma senza preesistenti disturbi cardiaci, dove la mortalità si attesta all'8,3%. Il 54,7% dei pz presentano un ecg simil ischemico con sottoslivellamento del tratto ST (29,7%), inversione onda T (21,8%), onde U (9,3%). Il 37,5% dei pz non avono precedenti patologie cardiache. Il 43,8% dei pz presentano QTc max (il tempo QT massimo corretto per la frequenza cardiaca) prolungato. QTc max prolungato incrementa la mortalità.

3) la fibrillazione atriale, il blocco atrioventricolare, il sovra e sottoslivellamento ST e le onde T invertite sono indici predittivi di mortalità a 3 mesi. Ciò è indipendente dalla gravità dell'ictus, la disabilità pre-ictus e l'età. Le anomalie ecg possono quindi prevedere la mortalità a 3 mesi<sup>44</sup>.

4) mediante monitoraggio nelle 48 ore dopo il ricovero con ecg holter, markers cardiaci di necrosi e noradrenalina plasmatica è emerso che le aritmie più gravi sono state osservate in pz con età maggiore e comorbidità di patologie cardiache. Le aritmie sono comuni in pz con precedenti stroke e in pz con infarti degli emisferi cerebrali rispetto a quelli con lesioni troncoencefaliche. Manifestazioni aritmiche sono indipendenti dalla presenza di coesistenti patologie cardiache e dal livello dell'attività simpatica. Comunque i pz con elevati livelli di CK-MB hanno un elevato livello di noradrenalina ematica rispetto a pz con normale CK-MB<sup>45</sup>.

5) il sottoslivellamento del tratto ST è associato ad un incremento di morbilità e mortalità cardiaca in pz con nota patologia coronarica. Nei primi 5 giorni dopo l'evento il 29% dei pz presenta ST sottoslivellato e il 35% aritmie ventricolari. E' indispensabile definire meglio l'interazione cervello-cuore per determinare se tale sottoslivellamento rifletta una patologia coronarica di fondo<sup>46</sup>.

## **Fibrillazione atriale**

La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia cardiaca persistente nella pratica clinica e il maggior fattore di rischio dello stroke ischemico. La frequenza nella popolazione generale è circa 0,9%: la prevalenza è età dipendente, passando dall'1% tra gli individui di età compresa tra 55 e 59 anni ad una percentuale maggiore del 13% tra gli over 80<sup>47</sup>.

1) in pz con stroke è presente nel 18% dei casi: questi pz, rispetto ai non fibrillanti, sono più anziani, prevalentemente donne, più frequentemente hanno una pregressa esperienza di IMA. Meno spesso sono diabetici, consumatori di alcool e fumatori. La mortalità a 3 mesi dall'evento

cerebrovascolare è del 32,8% rispetto al 19,9% dei pazienti non non fibrillanti. Attraverso il controllo delle variabili di base, la fibrillazione atriale aumenta di quasi il 50% la probabilità di rimanere disabili, o portatori di handicap. Lo stroke con fibrillazione atriale è associato quindi ad una prognosi sfavorevole in termini di morte e la funzionalità. Ciò nonostante solo l'8,4% dei pazienti con fibrillazione atriale sono trattati con anticoagulanti prima dell'ictus.

2) la presenza di fibrillazione atriale è associata all'insorgenza di eventi fatali nel primo mese (32,5%), nel primo anno (49,5%), ad una seconda manifestazione cerebrale nel primo anno (6,6% vs 4,4%) e ad una minore sopravvivenza nei 4 anni. E' quindi un fattore predittivo indipendente di mortalità nel primo mese e nel primo anno. La prevalenza di fibrillazione atriale è elevata nei pazienti con un primo ictus ischemico, soprattutto tra le donne anziane. Il suo contributo alla mortalità totale è rilevante<sup>48</sup>.

3) la fibrillazione atriale è presente nel 18% dei casi di stroke ischemico ed aumenta proporzionalmente con l'età: 2% dei pz di età superiore ai 50 anni con stroke eschemico, 15% negli over 70, 28% over 80, 40% over 90. La presenza di bassa pressione sanguigna durante la fase acuta può contribuire ad incrementare la gravità dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale<sup>49</sup>.

4) sebbene la fibrillazione atriale sia la causa più frequente di stroke ischemico cardioembolico, questa aritmia rimane spesso non diagnosticata in quanto asintomatica o intermittente e spesso misconosciuta con ecg standard e holter 24h. Nonostante la fibrillazione atriale parossistica sia spesso sospettata come agente eziologico delle forme sconosciute, la sua presenza rimane difficile da stabilire. L'ecg Holter effettuato nei 4 giorni consecutivi l'evento cerebrale ha individuato nel 14% dei pz episodi di fibrillazione atriale parossistica, mentre quello effettuato esclusivamente

nelle 24 h ha individuato solo il 5%. Attraverso lo studio Holter è stato individuato che battiti prematuri atriali frequenti (>70 nelle 24 h) sono un marker di un elevato rischio di sviluppo di fibrillazione atriale parossistica<sup>50</sup>.

## **Anomalie dell'intervallo QT**

L'allungamento della dispersione del tratto QT (corretto per la frequenza cardiaca) è un fattore di rischio per l'insorgenza di aritmie cardiache e morte improvvisa in pazienti con malattie arteriose cardiache e periferiche.

1) nell'ictus ischemico con interessamento della corteccia insulare la dispersione del tratto QT è significativamente maggiore rispetto allo stroke ischemico non insulare. La corteccia insulare svolge così un ruolo importante nella genesi di aritmie cardiache e di morte improvvisa<sup>51</sup>.

2) il 43,8% degli stroke ischemici presenta QTc max (l'intervallo QT massimo corretto per la frequenza cardiaca) prolungato. Il QTc max prolungato e alcuni particolari tipi di intervallo QT sono associati ad un incremento di mortalità.

3) la dispersione dell'intervallo QT in pz con stroke è significativamente incrementata nelle prime 24 ore rispetto alle successive 48 ore dove è simile al gruppo controllo. Mentre nelle 24 h QTd è significativamente maggiore in pz con emorragia o infarto grande (correlato quindi alla dimensione della lesione), nelle 72 h è maggiore in pz con lesioni cerebrali dx (correlato alla localizzazione)<sup>52</sup>.

## Variabilità della frequenza cardiaca

Lo Stroke ischemico decrementa significativamente la variabilità della frequenza cardiaca come risultato della disregolazione autonoma cardiovascolare.

1) nei 6 mesi successivi all'evento acuto, tutti i dati della variabilità della frequenza cardiaca, eccetto il rapporto bassa/alta frequenza, sono significativamente bassi. Durante questo periodo vi è un significativo incremento di tali dati a testimonianza di una graduale ripresa della normale funzione autonoma. Tuttavia la variabilità della frequenza cardiaca rimane significativamente bassa in tutti i sei mesi dopo lo stroke<sup>53</sup>.

2) rispetto alle oscillazioni fisiologiche indotte dal ritmo circadiano, durante la fase acuta tutte le variazioni della frequenza cardiaca sono reversibilmente abolite. A distanza di 6 mesi dall'evento acuto il ritmo circadiano viene ripristinato. La perdita della relativa dominanza del tono vagale notturno può contribuire alla incidenza di aritmie cardiache e di altre complicazioni cardiovascolari dopo l'evento ischemico cerebrale<sup>54</sup>.

3) Le anomalie della variabilità della frequenza cardiaca sono correlate a prognosi sfavorevole per l'insorgenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa in patologie coronariche. La registrazione elettrocardiografica a breve termine ha mostrato anomalie simili in pz con stroke acuto. In tali pz i valori di tutte le componenti della variabilità della frequenza cardiaca (deviazione standard degli intervalli RR, conduzione a frequenza bassa, molto bassa, alta e totale) sono significativamente bassi sia durante la fase acuta che dal primo al sesto mese. Lo squilibrio della variabilità della

frequenza cardiaca è un indice prognostico sfavorevole correlato con la gravità del deficit neurologico e con la disabilità<sup>55</sup>.

4) nei pazienti con grave infarto cerebrale o emorragia intracranica, a differenza di quelli con ictus lieve e moderato, la frequenza cardiaca non è diminuita nelle prime 12 ore dopo il ricovero. L'elevata frequenza cardiaca è un valore predittivo di mortalità a 3 mesi. Le anomalie ecg possono quindi prevedere la mortalità a 3 mesi<sup>56</sup>.

## **Anomalie elettrocardiografiche e danno al miocardio**

Gli eventi cerebrovascolari ischemici possono essere responsabili di innalzamento degli indici di necrosi miocardica. Ciò deriva da uno squilibrio del sistema nervoso autonomo ma non è noto se effettivamente riflettano la presenza di un danno miocardico.

1) la TnT è elevata nel 9,6% dei pazienti. Il sottoslivellamento del tratto ST e le onde Q patologiche sono significativamente associate con l'incremento di troponina T che a sua volta è associato a cattiva prognosi nel breve termine<sup>57</sup>.

2) la cTnI risulta normale nel 83,8% dei casi, poco elevata nel 10,6% e molto elevata nel 5,5%. La sopravvivenza a sei mesi decresce significativamente nei tre gruppi. Attraverso un'analisi multifattoriale è emerso che il livello di troponina cardiaca è un predittore indipendente di mortalità insieme all'età e alla gravità dello stroke. Riuscire a predire le complicanze cardiache precoci nel corso di stroke ischemico acuto potrebbe avere notevoli effetti sulla gestione clinica del pz<sup>58</sup>.

## **Emorragia intraparenchimale**

La letteratura non presenta molti studi riguardo gli effetti negativi dell'emorragia cerebrale sul sistema cardiovascolare.

### **Fisiopatologia delle aritmie**

Le aritmie cardiache da causa neurogenica in pz con emorragia intraparenchimale spontanea sono spesso imputabili alla compressione troncoencefalica risultante dall'erniazione transtentoriale. L'erniazione frequentemente porta a lesioni bilaterali di queste strutture con disfunzione del centro autonomo cardiovascolare. Tuttavia le aritmie sono solo una parziale fenomeno della complessa reazione cardiovascolare. Le aritmie sinusali, le contrazioni ventricolari premature multifocali, i couplets e le tachicardie ventricolari sono le anomalie del ritmo più frequentemente associate alle manifestazioni cliniche della compressione troncoencefalica. Le lesioni dell'emisfero dx sono invece associate ad una maggiore incidenza di aritmie sopraventricolari<sup>59</sup>.

### **Anomalie elettrocardiografiche**

Il 64% dei pz hanno ecg anomali. Tali anomalie non si correlano con la localizzazione o il lato della lesione, con l'idrocefalo o l'estensione ai ventricoli. Le anomalie ecg sono comuni ma probabilmente benigne in pazienti che sopravvivono all'insulto iniziale.

Altri studi hanno rilevato che durante le prime 48 h dopo l'evento acuto sia nei pz con emorragia intraparenchimale che in quelli con emorragia subaracnoidea l'anomalia ecg più comune è il prolungamento dell'intervallo QTc (67,2% e 53,3% rispettivamente). Il tracciato ecg normale è presente solo nel 7,2% dei pz e solo con emorragia intraparenchimale. Il prolungamento QTc può essere correlato con lo sviluppo di gravi aritmie, osservate in alcuni pz. L'incremento della dispersione QTc, l'intervallo massimale QTc più lungo, basso grado di Glasgow Coma Scale e interessamento troncoencefalico sono fattori prognostici di mortalità. 15138946  
2004 La torsione di punta può verificarsi, seppur raramente, nell'emorragia intraparenchimale; questa aritmia ventricolare mortale risulta essere associata al prolungamento QT e all'alternanza delle onde T<sup>60</sup>.

## **Marker di necrosi miocardica**

I pazienti con emorragia intraparenchimale presentano nel 20% dei casi un picco di cTnT; ciò non è associato ad alterazioni di CK-MB o alterazioni ecg, non si correla con la localizzazione o il lato della emorragia e con la mortalità a 30 giorni. La cTnT elevata nei sopravvissuti alla fase acuta della emorragia intraparenchimale è frequente ma senza alterazioni ecg confirmatorie che suggeriscono un danno miocardico lieve.

## Transient Ischemic Attack

Il rischio a lungo termine di stoke, IMA e morte vascolare in pazienti con TIA rimane alto per 10-15 anni dopo l'evento: a 10 anni il 18,8% presenterà un evento ischemico cerebrale e il 27,8% svilupperà IMA e/o morte vascolare. E' quindi importante che i trattamenti preventivi vengano continuati a lungo termine, anche in pazienti con apparente basso rischio<sup>61</sup>.

Da uno studio condotto su pazienti con TIA e con stroke minore è emerso che il 30% dei pazienti sono morti per cause vascolari, il 27% hanno avuto un ictus ischemico e 21% hanno sviluppato un evento cardiaco acuto. I fattori di rischio indipendenti evidenziati sono: età >65 anni, sesso maschile, disartria, attacchi multipli, diabete, angina pectoris, claudicatio intermittens, evidenze TC di infarto cerebrale specie con margini ipodensi, evidenze ecg di infarto anteroseptale, depressione ST, ipertrofia ventricolare sx, ritardo nella conduzione atriale sx. Fattori predittivi protettivi sono attacchi monoculari isolati o presenza di vertigini<sup>62</sup>.

La diagnosi di TIA si basa sulla clinica (sintomi), perciò può essere molto difficile distinguere un TIA da un altro disordine (es. emicrania, epilessia, sincope, nevrosi). Eventi atipici cerebrali e visivi possono essere classificati come TIA. I pazienti con diagnosi di TIA o stroke minore che presentano attacchi atipici hanno rispetto a quelli con attacchi tipici: minore rischio di stoke (5,6% contro 9,4%) ma maggiore rischio di evento cardiaco maggiore.

## **Emorragia subaracnoidea**

Le complicanze cardiache sono frequenti in pazienti con emorragia subaracnoidea (SAH). Tali manifestazioni comprendono le anomalie elettrocardiografiche, le aritmie, i danni al miocardio, le disfunzioni ventricolari sinistre e l'edema polmonare neurogeno. La fisiopatologia di queste anomalie non è perfettamente chiara anche se alla base vi è sicuramente lo squilibrio del controllo cardiovascolare autonomico con aumento del livello circolatorio e locale miocardico di catecolamine. L'interessamento cardiaco è più comune in pazienti con deficit neurologici più severi e ne aumenta la morbilità e mortalità. Il monitoraggio degli eventi cardiaci in pazienti con SAH può risultare importante per comprendere il loro risultato clinico, così come fornire una base per il trattamento specifico capace di impedire la necrosi del miocardio e le aritmie cardiache<sup>63</sup>. Sperimentalmente, dalle 2 alle 4 ore dopo l'induzione in animali di laboratorio di SAH si verifica un aumento della pressione intracranica, della gittata cardiaca, della velocità del flusso aortico e polmonare, dei markers di necrosi miocardica, oltre all'insorgenza di anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche<sup>64</sup>.

### **Correlazione tra catecolamine e anomalie ECG**

Nei pz con SAH l'incremento della concentrazione ematica di enzimi cardiaci è correlato al parallelo aumento sierico di catecolamine. Ciò è dovuto principalmente all'aumento dell'attività simpatica anche se la

valutazione esclusiva delle concentrazioni plasmatiche di NA non sembra spiegare le anomalie ECG e non è utile come indice prognostico di esito negativo o di complicazioni secondarie<sup>65</sup>. Pz. con elevati livelli di NA:

- nelle prime 24h presentano più frequentemente tachicardia sinusale e onde t negative;
- dopo le 72h presentano solo maggiore frequenza di tachicardia sinusale;
- dopo una settimana non presentano differenze significative nelle frequenze delle anomalie ecg rispetto a pz con normali livelli di noradrenalina.

Quindi, ad eccezione della tachicardia sinusale e delle onde T negative, le altre anomalie ecg non sono dipendenti dagli elevati livelli di noradrenalina<sup>66</sup>.

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca ha evidenziato l'aumento anche dell'attività parasimpatica nella SAH; probabilmente ciò è associato all'aumento della pressione intracranica e può essere spiegato attraverso l'accentuato antagonismo, il feedback negativo centrale della noradrenalina e la riduzione dell'attività simpatica dopo il raggiungimento del livello di picco. Sia l'attività simpatica che quella vagale sono aumentate durante la fase acuta dell'emorragia subaracnoidea, ed entrambi contribuiscono alle anomalie ecg e all'insorgenza del danno cardiaco<sup>67</sup>.

## **Anomalie elettrocardiografiche e loro significato prognostico**

Le anomalie ECG sono più frequentemente descritte in corso di emorragia subaracnoidea e intraparenchimale rispetto all'ictus ischemico. I numerosi studi hanno evidenziato:

1) le anomalie ECG più frequenti sono: inversione onda T 42%, bradicardia 40%, onde U anomale 35%, prolungamento intervallo QT 25%, difetti di conduzione ventricolare 15%, tachicardia sinusale 7%, extrasistole ventricolari 7%, blocchi atrioventricolari 4%. Nei pz senza modificazioni dello stato di coscienza la bradicardia è più comune della inversione onda T (rispettivamente 52% e 19%), contrariamente ai pz con stato di coscienza alterato (10% e 50%). Le variazioni ECG sono un indice prognostico ma non sono correlate con il sito della SAH<sup>68</sup>.

2) durante le emorragie meningeie le anomalie ECG maggiormente riscontrate sono: bradicardia 32%, inversione onda t 34%<sup>69</sup>.

3) nella SAH l'80% dei pz. presenta ECG anomali. Le alterazioni rilevate sono (in ordine decrescente): depressione ed elevazione del tratto ST, prolungamento dell'intervallo QT, livellamenti ed inversioni delle onde T, onde U e fusione delle onde TU, aritmie (tachicardia sinusale, bradicardia sinusale, extrasistole). Vi è correlazione tra lo spasmo delle arterie cerebrali sx e le onde t negative e prolungamenti QT. Questi risultati sono dovuti alla influenza del ganglio stellato sul sistema vegetativo cardiaco<sup>70</sup>.

4) La SAH indotta sperimentalmente in cani determina l'insorgenza di aritmie con breve latenza e ciò è correlato con l'improvviso incremento della pressione intracranica:

- gli animali con vago e innervazione simpatica cardiaca conservata sviluppano aritmie con breve latenza e ciò è correlato con l'improvviso aumento della pressione intracranica.

- gli animali con vago e sistema simpatico sezionati sviluppano aritmie che sono ritardate e non correlate con le variazioni della pressione intracranica. Queste aritmie sono precedute da variazioni dell'intervallo QT, delle onde T e dei segmenti ST. Ciò conferma che le aritmie possono essere prodotte sia

dalle scariche dirette del SNA al cuore che dall'incremento tissutale e circolante delle catecolammine<sup>71</sup>.

5) La rilevazione ecg per 5 giorni ha mostrato che la più frequente aritmia in SAH è la tachicardia sinusale, seguita dalle extrasistole ventricolari multifocali, couplets, extrasistole sopraventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta, asistolia, aritmia sinusale. Vi è una significativa correlazione tra le manifestazioni cliniche della sindrome mesencefalica e l'aritmia sinusale/extrasistole ventricolari multifocali. Questa correlazione è dovuta al coinvolgimento dei centri cardiovascolari<sup>72</sup>.

6) lesioni cerebrali emorragiche possano indurre anomalie di ripolarizzazione e allungamento dell'intervallo QT oltre a diversi tipi di aritmie. In alcuni casi queste variazioni sono correlate alla morte improvvisa. Lo squilibrio tra il sistema simpatico e parasimpatico, con prevalenza del primo, sembra essere il fattore etiopatogenetico principale. Il 70% dei pz mostra una o più anomalie nel ritmo. Non vi sono sostanziali differenze tra pz con precedente storia di ipertensione e/o patologia cardiaca e pz privi di queste patologie. Gli ematomi dell'emisfero cerebrale dx presentano un'elevata incidenza di aritmie sopraventricolari, una significativa presenza di extrasistolie atriali e una maggiore incidenza di morte improvvisa<sup>73</sup>.

7) specifiche anomalie ecg sono associate con la localizzazione dell'aneurisma nel circolo di Willis nella SAH: l'ipertrofia del ventricolo sx è fortemente correlata con emorragie dell'arteria comunicante anteriore, l'onda U è correlata con emorragie dell'aa comunicante posteriore e dell'aa cerebrale media. Il prolungamento QT si manifesta più frequentemente in pz con grave emorragia<sup>74</sup>

8) nei pazienti con stroke emorragico le anomalie ECG sono presenti nel 66,7%, le anomalie di conduzione nel 7,5% e le aritmie nel 30,2%. Il sottoslivellamento ST è più comune in pz con pessima prognosi. Comunque, ad eccezione del sottoslivellamento ST, nessuna alterazione ECG è correlata alla prognosi sfavorevole, allo sviluppo di vasospasmo o all'incremento della pressione intracranica<sup>75</sup>.

9) le anomalie ECG non contribuiscono a predire l'ischemia cerebrale ritardata ed hanno un valore limitato di prognosi sfavorevole. Solo il sottoslivellamento ST è statisticamente correlato ad esito negativo. L'insorgenza dell'ischemia cerebrale ritardata non spiega il rapporto tra anomalie ECG e la prognosi<sup>76</sup>.

10) nei pz con ecg ischemico il rischio di morte per cause cardiache è basso. La morte cardiaca è derivata da aritmia, scompenso cardiaco congestizio, shock cardiogeno. Tali anomalie sono associate ad un danno neurologico più severo ma non sono fattori prognostici indipendenti di mortalità generale. Le anomalie ecg quindi non sono fattori predittivi di morte<sup>77</sup>.

11) il 90% dei pz con ictus emorragico presentano anomalie ecg: 70% alterazioni di onde t, 70% QT prolungato, 45% ST sottoslivellato, 40% onde U, 35% aritmie. Le anomalie ecg non sembra siano correlate all'innalzamento dei markers di danno miocardico<sup>78</sup>.

12) il 91% dei pz con SAH presenta aritmie, nel 41% gravi. Le torsioni di punta, i flutter/fibrillazioni ventricolari sono presenti nel 5%. Le aritmie gravi sono associate con l'allungamento del tratto QT e ipokaliemia. Non esiste nessuna correlazione fra le aritmie e le condizioni neurologiche, la localizzazione e l'estensione dell'emorragia.

13) i pz con SAH presentano: aritmie 90%, complessi ventricolari prematuri 50%, tachicardia ventricolare 5%, complessi sopraventricolari prematuri

30%, tachicardia parossistica sopraventricolare o fobrillazione atriale 10%, blocchi seno-atriali 30%, BAV II grado 1%, dissociazioni atrioventricolari 5%, ritmo idioventricolare 2%. Aritmie potenzialmente mortali ventricolari (tachicardia ventricolare con torsioni di punta) sono presenti nel 3%, nella metà dei casi degenerate in flutter ventricolare e/o fibrillazione. Le alterazioni del tratto ST suggestive di ischemia miocardica sono presenti nel 6%. La frequenza e la gravità delle aritmie sono significativamente elevate nelle 48h dopo l'evento emorragico. Il controllo elettrocardiografico continuo è quindi obbligatorio durante la fase acuta. Le aritmie più gravi sono associate con il prolungamento del tratto QT oltre 550 millisec e con l'ipocalemia minore di 3,5 mEq/l. Nessuna correlazione è stata trovata fra l'età, lo stato clinico, il luogo ed l'estensione dell'emorragia subaracnoidea e l'insorgenza o la severità delle aritmie<sup>79</sup>.

14) le anomalie ecg presenti in pz con SAH sono: 88% brachiaritmia/tachiaritmie, battiti prematuri ventricolari 50%, battiti prematuri sopraventricolari 28%, tachicardia ventricolare 4%, fibrillazione atriale parossistica 2%, blocchi senoatriali 36%, dissociazione atrioventricolare 4%, ritmo idioventricolare 4%. Nel 10% è presente slivellamenti del tratto ST, suggestivi di ischemia miocardica acuta. La correlazione tra la presenza-severità delle aritmie e il tempo trascorso dall'episodio di sanguinamento, l'intervallo QT e l'estensione dell'emorragia indica un'alta incidenza delle aritmie nell'emorragia subaracnoidea, a volte gravi, pricipalmente nella fase iniziale. Il controllo elettrocardiografico continuo è quindi estremamente utile e fornisce i dati per considerazione terapeutica<sup>80</sup>.

15) il 100%dei pz presenta alter ECG ma ciò non contribuisce direttamente alla morbidity e mortalità. Disturbi di ritmo elevato, variazioni ischemiche

nell'ecg sono significativamente correlati con cattiva prognosi ma non con specifici eventi. Le alter ecg non sono indici di danno cardiaco ma riflettono indirettamente fattori intracranici avversi. Hanno comunque un certo valore indipendente di cattiva prognosi<sup>81</sup>.

16) pz dopo SAH presentano frequentemente una o più anomalie di ripolarizzazione (41%): prolungamento dell'intervallo QTc>460 ms 16%, elevazione del tratto ST 9%, depressione ST 3%, inversione onde T 7%, onde U >100mV 15%. Criteri ECG di ipertrofia ventricolare sx sono riscontrati nel 14% e il 43% di questi pz non aveva una storia di ipertensione<sup>82</sup>.

## **Elevazione della troponina cardiaca I (cTnI)**

L'elevazione della troponina cardiaca I (cTnI) si verifica frequentemente dopo SAH ed è stata associata con una forma neurogenica di lesione miocardica (cTnI è molto più sensibile e specifica di CK-MB). Numerosi studi indicano l'incidenza del 20-27% di elevate concentrazioni di cTnI nelle SAH e che la causa sia imputabile ad un eccessivo rilascio di noradrenalina dai nervi simpatici miocardici e da un elevato livello di catecolammine circolanti. Il cateterismo cardiaco esclude la costrizione organica delle coronarie<sup>83</sup>.

Fattori prognostici di elevazione cTnI sono la grave condizione clinica (Hunt & Hess score >2), la perdita di coscienza, l'edema cerebrale globale, l'emorragia intraventricolare, il sesso femminile, l'elevata superficie corporea, la massa ventricolare sx, la bassa pressione sistolica e la frequenza elevata<sup>84</sup>.

L'innalzamento dei markers di danno miocardico e le anomalie ECG sembra non siano correlati; fa eccezione il prolungamento dell'intervallo QTc superiore di 460 ms. Il prolungamento QT è significativamente correlato al danno miocardico ma non sembra sia correlato alla mortalità<sup>85</sup>.

## **Segni di ischemia miocardica**

Manifestazioni ECG tipiche della fase iperacuta del IMA sono possibili in pz con SAH. Il sopraslivellamento ST e l'asinergia ventricolare sx secondari alla SAH possono essere spiegati con un'alterata attività autonoma che induce vasospasmo coronarico delle piccole arteriole distali<sup>86 87</sup>.

In alcuni casi questi cambiamenti sono transitori e non vi sono persistenti variazioni suggestive di danno miocardico di fondo o ischemia. Questi pz presentano una corretta anatomia del circolo coronarico e la normale contrazione della parete ventricolare viene ripristinata spontaneamente dopo 3 settimane e dopo l'operazione della lesione intracranica<sup>88</sup>. E' di fondamentale importanza differenziare l'IMA dal miocardio stordito neurogeno (condizione reversibile).

- in uno studio effettuato, il 4% dei pz con SAH sottoposti a trattamento endovascolare ha manifestato insufficienza cardiaca dovuta al miocardio stordito neurogeno (pz privi di pregressa cardiopatia ischemica). Diagnosticati come IMA sulla base di ecg, eco, enzimi, la coronariografia ha dimostrato normalità del circolo coronarico. Considerati cattivi candidati alla chirurgia e sottoposti a trattamento endovascolare dell'aneurisma, la maggioranza di questi hanno sviluppato vasospasmo e la metà hanno necessitato di angioplastica. Alcuni sviluppato vasospasmo grave non

responsivo all'angioplastica ed exitus. L'insufficienza cardiaca reversibile associata alla SAH può essere imputabile quindi al miocardio stordito neurogeno<sup>89</sup>.

- a SAH è associata ad anormale perfusione miocardica: nel 50% dei casi è presente l'inversione dell'onda T e nel 45% variazioni del tratto ST non specifiche. Quasi tutti presentano anomalie di ripolarizzazione ed il 32% dei pz. ha presentato anomalie scintigrafiche. Tuttavia nessun tipo di storia clinica, modello ecg o condizione neurologica sembra essere correlata alla insorgenza di anomalie di perfusione e possibile ischemia miocardica<sup>90</sup>.

### **Prolungamento dell'intervallo QTc (intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca)**

L'allungamento dell'intervallo QT predispone ad aritmie cardiache. La mediana del QT in pz con stroke è di 78 millisecc (50-109 millisecc, 25° e 75° percentile) rispetto ai 25 millisecc del gruppo controllo (15-33 millisecc). Il tratto QT lungo è comune dopo SAH e spesso è associato ad un incremento di catecolamine circolanti<sup>91</sup>.

Durante le prime 48 h dopo l'evento acuto sia nei pz con emorragia intraparenchimale che in quelli con SAH il prolungamento dell'intervallo QTc rappresenta l'anomalia ecg più comune (67,2% e 53,3% rispettivamente). Il prolungamento QTc può essere correlato con lo sviluppo di gravi aritmie, osservate in alcuni pz.

Il prolungamento del tratto QTc oltre 450 millisecc si verifica in un terzo delle SAH e aritmie ventricolari significative in quasi metà dei pazienti. Tachicardie ventricolari persistenti si verificano quasi esclusivamente nei pz

con prolungamento del tratto QTc. Il prolungamento QTc > di 550 millisecc è raro ma può portare a torsioni di punta e fibrillazioni ventricolari<sup>92</sup>.

## **Disturbi aritmici potenzialmente mortali**

Quasi l'intera totalità dei pz con SAH presenta una qualche aritmia e di questi il 20% presenta aritmie potenzialmente mortali. Queste aritmie si manifestano durante le prime 48h dopo l'evento acuto. Le aritmie si manifestano indipendentemente da evidenti, preesistenti patologie cardiache, ipossiemia o squilibri elettrolitici. Il prolungamento del tratto QT è frequentemente osservato in pazienti con SAH che sviluppano gravi aritmie ventricolari (fibrillazioni-flutter ventricolari e torsioni di punta)<sup>93</sup>.

Il prolungamento del tratto QT, specialmente associato ad ipokaliemia, merita particolare attenzione perché è frequentemente presente in quei pz che svilupperanno aritmie ventricolari potenzialmente mortali. In alcuni casi l'anomalia ecg mima una condizione di infarto del miocardio. Inoltre è stata segnalata l'elevazione della CK-MB che suggerisce un danno cardiaco di fondo. La fisiopatologia di queste anomalie è correlata ad uno squilibrio del sistema autonomo nel controllo cardiaco. Poiché alcune anomalie elettriche e morfologiche del cuore sono state indotte sperimentalmente tramite l'iniezione di catecolamine, il ruolo delle catecolamine circolanti è stato studiato approfonditamente. Patologicamente, i cuori dei pazienti che muoiono dopo SAH possono mostrare una lesione morfologica particolare definita come miocitolisi. Sono state descritte inoltre emorragie intramiocardiche. Queste osservazioni confermano l'utilità del monitoraggio cardiaco continuo nei pazienti con SAH<sup>94</sup>.

## Asinergia ventricolare sinistra

Il 10% dei pz. con SAH presenta asinergia ventricolare sx. Tale anomalia può essere considerata il risultato del danno cardiaco dovuto all'improvviso picco di catecolamine: esperimenti sul modello animale dimostrano che dopo la SAH aumenta transitoriamente l'attività simpatica così come l'attività contrattile cardiaca, ma la funzionalità cardiaca susseguentemente declina. CK-MB incrementa subito all'inizio della SAH e si mantiene a valori elevati per tutto l'intero periodo sperimentale<sup>95</sup>.

Tutti i pz. asinergici hanno prolungamento del tratto QT e slivellamenti del tratto ST, 3/4 di essi ha edema polmonare ed aumento della CK-MB, suggerendo la presenza di necrosi miocardica. Nei pz sottoposti a coronariografia non sono rilevate anomalie e in quelli sottoposti a biopsia è presente una importante frammentazione dei siti asinergici. Tutte queste modificazioni migliorano progressivamente durante l'ospedalizzazione<sup>96</sup>.

Differenti studi hanno evidenziato che:

- l'elevato grado di SAH (H&H score), l'elevazione di cTnI, l'anamnesi positiva per l'uso di farmaci stimolanti, la tachicardia sono predittori indipendenti di anomalie di contrattilità regionale del ventricolo sx. 33 2006
- l'inversione simmetrica dell'onda di T e il prolungamento QT identificano i pazienti a rischio per disfunzione del miocardio e possono servire come criteri per la selezione degli stessi al monitoraggio ecocardiografico dopo SAH. La cTnI è invece un buon indicatore di disfunzione ventricolare sx ed è più sensibile della CK-MB<sup>97</sup>.

ecg patologici sono presenti nel 90% dei pz dopo SAH. Spesso sono transitori e possono mimare una ischemia miocardica. Sono state rilevate

anche aritmie potenzialmente mortali e possono essere responsabili di morte improvvisa. Altri segni del danno miocardico presenti sono le disfunzioni contrattili parete ventricolo sx, i markers di necrosi elevati e le evidenze istologiche di bande di necrosi. La disfunzione cardiaca conosciuta come miocardio stordito neurogeno è reversibile se il pz sopravvive alla fase acuta, ma può portare a instabilità emodinamica e contribuire all'edema polmonare neurogeno. Il danno miocardico può essere dovuto ad una stimolazione massiva simpatica del miocardio in risposta al rapido incremento della pressione intracranica<sup>98</sup>.

## **Background**

Lo stretto rapporto tra ictus e patologie cardiache è stato ampiamente valutato in passato e documentato con studi che hanno evidenziato cinque quadri fondamentali:

- presenza di fattori di rischio comuni
- ictus ischemico ad etiologia cardiaca
- ictus in paziente cardiopatico
- cardiopatia da squilibrio vegetativo post ictale
- misto (quadro più frequente)

E' quindi essenziale considerare nella gestione del paziente con ictus in fase acuta e post-acuta la possibile coesistenza o insorgenza di un disturbo cardiologico, tra cui:

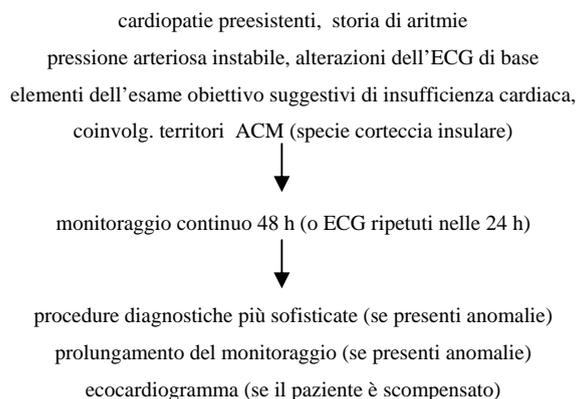
- alterazioni elettrocardiografiche, aritmie e morte improvvisa
- cardiomiopatia ischemica e miocitolisi
- insufficienza cardiaca congestizia e scompenso cardiaco

La prognosi di tali complicanze è fortemente legata alla tempestività dell'intervento e alla capacità di predirne l'insorgenza. Studi effettuati confermano che:

- la gestione generale del paziente in fase acuta secondo protocolli standardizzati modifica significativamente l'evoluzione clinica
- il monitoraggio in fase acuta dei parametri fisiologici e il loro mantenimento ai livelli omeostatici si è dimostrato in grado di ridurre il peggioramento neurologico precoce.

## **Linee guida SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) per il monitoraggio cardiaco**

Le complicanze cardiache raggiungono la massima incidenza nelle prime 24-48 ore dall'esordio dell'ictus ed in alcuni casi sono ad elevata mortalità. Pertanto il monitoraggio ECG continuo è indicato durante tutto l'arco delle prime 48 ore per rilevare aritmie potenzialmente pericolose, in particolare, in pazienti con una delle seguenti condizioni: cardiopatie preesistenti, storia di aritmie, pressione arteriosa instabile, elementi dell'esame obiettivo suggestivi di insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG di base e nei casi in cui siano coinvolti i territori profondi dell'arteria cerebrale media e in particolare la corteccia insulare. In assenza di monitoraggio continuo è auspicabile effettuare controlli ECG ripetuti nelle prime 24 ore. Se le indagini cardiologiche di base evidenziano la presenza di anomalie, può essere indicato l'uso di procedure diagnostiche più sofisticate o il prolungamento del monitoraggio. In caso di insufficienza cardiaca clinicamente conclamata è indicata l'esecuzione dell'ecocardiogramma transtoracico.



## **Obiettivi**

Scopo dello studio è:

- valutare l'importanza della vasculopatia nel determinare complicanze cardiache post ictali.
- inquadrare i pazienti con stroke in classi di rischio secondo le differenti probabilità di insorgenza di complicanze cardiache.
- proporre un algoritmo di semplice e chiara interpretazione ma di valido ausilio per l'inquadramento e la gestione del profilo cardiologico del pz.

## **Metodi**

**Pazienti:** questo studio retrospettivo ha preso in esame tutti i casi di ictus del 2007 che hanno beneficiato di cure presso il reparto di neurologia dell'Ospedale Santa Chiara – Pisa: 346 pazienti (184 uomini, 162 donne, 280 ischemie, 48 emorragie intraparenchimali, 16 emorragie subaracnoidee, 2 trombosi venose).

**Procedure:** dalla valutazione della scheda di dimissione e della cartella clinica di ciascun paziente è stato ricercato:

- nelle indagini anamnestiche : età, fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemie,...), cardiopatie (sindromi coronariche acute, cardiomiopatia ischemica cronica, valvulopatie, insufficienza cardiaca e altre cardiomiopatie), aritmie (fibrillazione atriale e altre aritmie), vasculopatie periferiche (arteriopatia obliterante agli arti inferiori, aneurisma aorta addominale, trombosi venose

profonde, encefalopatia vascolare cronica, stenosi e subocclusioni significative dei vasi cerebroafferenti), precedenti eventi ictali o TIA.

- nel neuroimaging e negli esami obiettivi neurologici : fattori di rischio non cardiovascolari per complicanze cardiache (gravità e tipo di stroke, localizzazione della lesione).

- negli esami eseguiti durante la degenza (ecg, ecocardiogramma, analisi di laboratorio, esame obiettivo cardiologico): cardiopatie silenti o subcliniche (fibrillazioni atriali parossistiche o misconosciute, blocchi branca sx, altre aritmie asintomatiche, cardiomegalie, ipertrofie ventricolari sx, ischemie miocardiche, valvulopatie, aneurismi settali, ipertensione polmonare), nuove aritmie, marker ematici di miocitolisi miocardica, anomalie di cinetica di parete, segni clinici di insufficienza cardiaca.

**Complicanze cardiache:** in questo studio sono definite tali quelle alterazioni cardiache clinicamente rilevanti e documentate con uno o più dei seguenti elementi:

- elevazione dei marker ematici di ischemia miocardica (CK-MB, CTnI, mioglobina).
- elevazione del marker di insufficienza cardiaca (BNP) o segni clinici di scompenso cardiaco (edema polmonare, versamento pleurico, dispnea a riposo, ...).
- disfunzione di contrattilità parietale (anomalie ecocardiografiche di cinetica parcellari o diffuse).
- turbe gravi del ritmo (aritmie ventricolari, ...).

## Risultati

**Fattori di Rischio:** il 79 % dei pazienti presenta almeno un fattore di rischio per eventi cardiovascolari (ipertensione arteriosa, fumo, alcool, diabete mellito, iperomocisteinemia, dislipidemie, obesità, ...). Tra questi quello epidemiologicamente più rilevante è *l'ipertensione arteriosa*, confermando ancora una volta il suo importantissimo ruolo nel processo degenerativo vascolare. Nello studio sono stati separati l'ipertensione arteriosa dagli altri fattori di rischio e confrontati nelle due popolazioni di pazienti con complicanze cardiache clinicamente rilevanti (scompenso cardiaco, ischemia miocardica, aritmie gravi) e privi di queste.

<b>FATTORI DI RISCHIO PER EVENTI CARDIOVASCOLARI</b>			
Pazienti con:	complicanze	senza complicanze	Totale
Ipertens. arteriosa	62,5%	59%	60%
Altri F.R.	67%	53%	54%
Almeno 1 F.R.	77%	79%	<b>79%</b>
Età media:	71	68	

**Risultato:** i fattori di rischio sono importanti nel determinismo della malattia cerebrovascolare ma non sono elementi predittivi nell'insorgenza delle complicanze cardiache in quanto non sono state rilevate differenze significative tra le due popolazioni.

**Patologie cardiovascolari pregresse e concomitanti:** attraverso i dati anamnestici e gli esami ECG ed ecocardiogramma è stato possibile valutare la comorbidità tra ictus-patologie cardiovascolari (IMA e altre cardiopatie, aritmie, recidive di ictus/tia, vasculopatie) e tra ictus-cardiopatie subcliniche/asintomatiche/danno d'organo (fibrillazioni atriali parossistiche o misconosciute, cardiomegalie, ipertrofie ventricolari sx, ischemie miocardiche pregresse, valvulopatie, aneurismi settali, ipertensione polmonare).

<b>PATOLOGIE PREGRESSE E CONCOMITANTI CV</b>			
Pazienti con:	complicanze	senza complicanze	Totale
Cardiopatìa	<b>46%</b>	30%	32%
Fibrillazione atriale	<b>36%</b>	16%	19%
Altre aritmie	2%	10%	9%
Pregresso ictus/tia	<b>50%</b>	23%	27%
vasculopatia	<b>55%</b>	39%	43%
Cardiopatìa silente, subclinica, danno d'organo	<b>76%</b>	45%	51%
Privi di patologie	<b>4%</b>	23%	19%

**Risultato:** è evidente come tali patologie o quadri subclinici abbiano una distribuzione decisamente differente nelle due popolazioni. Eccezion fatta per i disturbi aritmici di vecchia insorgenza, tutti gli altri quadri clinici sono maggiormente presenti in pazienti con evento ictale nei quali è insorta una complicanza cardiaca.

Solo il 19% del totale dei pazienti con evento ictale non presenta alcuna di queste patologie: in questi individui non sono state rilevate complicanze

cardiache. Fanno eccezione 2 pazienti (4% dei pz. con complicanze, 0,6% del totale): ambedue hanno avuto una grave emorragia cerebrale e sono deceduti. Ciò pone in risalto un aspetto importante per l'insorgenza di complicanze cardiache: la gravità della lesione e il tipo emorragico .

I pazienti privi di patologie cardiovascolari sono nel 33% dei casi emorragici e nel 67% ischemici. La percentuale degli emorragici è di gran lunga maggiore rispetto al 19% della popolazione totale.

**Aritmie ed alterazioni elettrocardiografiche:** il 69 % dei pazienti presenta almeno una anomalia ECG. Nel 58% dei pz sono presenti aritmie e nel 33% anomalie di ripolarizzazione aspecifiche.

<b>ALTERAZIONI ECG</b>			
Pazienti con:	complicanze	senza complicanze	Totale
Aritmie	<b>88%</b>	53%	58%
Anomalie ST onda T	<b>79%</b>	25%	33%
Anomalie ripol. e aritmie	63%	14%	22%
Anom. ripol. o aritmie	<b>97%</b>	63%	69%

**Aritmie riscontrate:**

Fibrillazione atriale	14,4%	Blocco di branca dx	13,8%
Extrasistole sopraventricol.	10,8%	Emiblocco ant. sx	9,6%
Bradycardia	9,6%	Extrasistole ventricolare	7,8%
Tachicardia	5,4%	Salve, bi/trigeminismo	4,2%
Blocco di branca sx	3,6%	B.A.V. I °	3,0%

**Risultato:** le alterazioni elettrocardiografiche sono molto frequenti durante la fase acuta post ictale. La popolazione dei pz. con complicanze presenta una maggiore incidenza di questi eventi rispetto agli altri pz.. L'insorgenza di tali disturbi può rappresentare così la fase iniziale della fisiopatologia per complicanze cardiache clinicamente rilevanti.

**Anomalie ecocardiografiche cinetiche di parete** : il 18 % dei pazienti presenta disturbi di contrattilità parietale focali o diffusi.

ANOMALIE DI CONTRATTILITA'			
Pazienti con:	complicanze	senza complicanze	Totale
ECO +	<b>47%</b>	12%	18%
ECO + e anomalie ripolarizzazione	26%	5%	10%
ECO + e aritmia	32%	8%	13%
ECO+, aritmia e anomalie ripolarizz.	21%	6%	11%

**Risultato:** nei pz. con complicanze la percentuale aumenta considerevolmente, rappresentando così un fattore di rischio per ischemia miocardica e scompenso. Tali alterazioni non risultano però essere correlate ad aritmie e alle anomalie di ripolarizzazione. E' necessario quindi valutare distintamente i due aspetti (elettrocardiografico ed ecocardiografico).

**Elevazione dei marker di necrosi miocardica** : è l'indice di danno miocardico, frutto dello squilibrio vegetativo indotto dall'ictus e del processo degenerativo a carico del sistema cardiovascolare. Il 13,2% dei pazienti ha presentato, durante la degenza, marker di necrosi aumentati: di questi il 97% è positivo a patologie cardiovascolari concomitanti/pregresse e

il 3% ne è privo. Questa seconda popolazione è rappresentata da pz. con evento emorragico gravissimo ad esito infausto.

<b>ELEVAZIONE MARKER NECROSI MIOCARDICA</b>	
Elevazione in pz con:	
Aritmia	16,5%
Anomalie ripolarizzazione	32,7%
ECO + per discinesia	31,8%
Totale pz. con ictus	<b>13,2%</b>

<b>PZ CON MARKER ELEVATI</b>	
Presentano:	
Aritmia	72,7%
Anomalie ripolarizzazione	81,8%
ECO + per discinesia	50,0%
Patologie CV concomitanti o pregresse	<b>97 %</b>
Senza patologie CV concom. o pregresse	<b>3 %</b>

I pz. con elevazione dei marker hanno presentato con elevata frequenza anche disturbi aritmici e anomalie di ripolarizzazione. Meno frequente è l'associazione con le anomalie di contrattilità. Ciò è da imputare al fatto che:

- l'ecocardiogramma non è stato fatto in correlazione all'evento ischemico miocardico ma bensì nell'ambito dell'inquadramento eziologico-clinico dell'ictus, spesso con una notevole differenza cronologica fra la rilevazione dell'innalzamento dei marker e l'esame ecocardiografico.

- l'innalzamento dei marker di necrosi miocardica sono dovuti all'associazione del fenomeno di vasospasmo arteriolare indotto dalla disregolazione del sistema nervoso vegetativo e dal processo cronico-degenerativo di coronariosclerosi diffusa. Questi fattori comportano

l'insorgenza di una sindrome coronarica acuta "NON STEAMI" che, non interessando i grandi vasi e non determinando un evento ischemico maggiore, non si associa ad anomalie di contrattilità del miocardio.

**Risultato:** le anomalie di ripolarizzazione rappresentano al momento il fattore di rischio maggiormente associato all'ischemia miocardica. Per quanto riguarda le aritmie, quelle maggiormente associate all'evento ischemico sono state:

- extrasistole sopraventricolare/ventricolare 36,4%
- fibrillazione atriale 18,2%

**Elevazione del BNP e segni di scompenso cardiaco** : l'insufficienza cardiaca è stata rilevata nel 4,2% dei pz..

<b>ELEVAZIONE BNP O SEGNI CLINICI DI SCOMPENSO</b>	
Elevazione o segni clinici in pz con:	
Aritmie	8,4%
Fibrillazione atriale	29,2%
Anomalie ripolarizzazione	9,1%
Totale pz. con ictus	<b>4,2%</b>
<b>PZ CON SCOMPENSO CARDIACO</b>	
Presentano:	
Fibrillazione atriale	<b>87,5%</b>
Extrasistolia sopraventricolare/ventricolare	37,5%
F.A. o Extrasistolia	<b>100 %</b>
Anomalie ripolarizzazione	62,5%
ECO + per discinesia	57,1%
Marker necrosi miocardica	37,5%

**Risultato:** le aritmie sono sempre presenti in pz. con insufficienza cardiaca. In particolar modo la fibrillazione atriale sembra rappresentare l'aritmia maggiormente correlata. I casi in cui non è stata riscontrata fibrillazione atriale in pz. con insufficienza cardiaca è stata sempre rilevata extrasistolia ventricolare e sopraventricolare a media/elevata incidenza.

## Discussioni

I risultati ottenuti da questo studio permettono di valutare i pazienti in fase acuta e suddividerli in differenti classi di rischio per insorgenza di complicanze cardiache. Tale valutazione è articolata in due fasi successive: la fase preclinica e la fase clinica.

**- fase preclinica:** la fase preclinica rappresenta il primo step per la valutazione del paziente. I due aspetti che compongono questa fase sono:

*Valutazione anamnestica remota.* Vanno ricercate patologie:

- cardiopatie
- fibrillazioni atriali
- recidive di ictus/tia
- vasculopatie

Dallo studio è emerso che i pazienti con complicanze presentano comorbidità con:

- |                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| - nessuna delle 4 classi di patologie | 8%  |
| - una delle 4 classi                  | 24% |
| - due delle 4 classi                  | 52% |
| - tre delle 4 classi                  | 12% |
| - tutte le 4 classi                   | 4%  |

I pazienti che hanno avuto complicanze cardiache senza comorbidità (8%) sono stati tutti colpiti da ictus emorragico.

Da ciò si evince che la prima selezione dei pazienti a rischio per complicanze cardiache è data dalla positività ad una patologia delle quattro classi. La seconda selezione va effettuata in quei pazienti negativi a tali patologie: l'ictus emorragico non esclude questi pazienti da complicanze cardiache.

**Valutazione dell'ictus:** l'evento emorragico, intraparenchimale o subaracnoideo, presenta una maggior probabilità di insorgenza di complicanza cardiache. In particolar modo il rischio aumenta in base alla gravità della lesione: la presentazione clinica (valutata con NYHSS, Hunt&Hess Scale) e il neuroimaging permettono di differenziare emorragie di entità lieve-moderata da quelle di entità grave. Queste ultime sono a rischio di insorgenza di complicanze cardiache.

La fase preclinica si conclude con la suddivisione dei pazienti in due popolazioni:

**Popolazione non a rischio permanente:** pazienti con ictus ischemico o con ictus emorragico lieve-moderato, non cardiopatici ne con fibrillazione atriale o precedenti ictus/tia o vasculopatie. Questi pazienti non hanno possibilità di insorgenza di complicanza cardiaca durante la fase acuta dell'evento ictale.

**Popolazione a rischio:** pazienti con ictus emorragico grave o con comorbidità a cardiopatie, fibrillazione atriale, vasculopatia, recidiva ictus/tia. Questi pazienti sono a rischio di complianza cardiaca durante la degenza.

**- fase clinica:** la fase clinica rappresenta la vera fase evolutiva del processo patogenetico delle complicanze cardiache. Nella **popolazione a rischio** andrà valutato all'esame elettrocardiografico:

1) La presenza di una aritmia o anomalie di ripolarizzazione: l'assenza di tutte e due escude la possibilità di insorgenza di una complicanza, collocando il paziente dalla popolazione a rischio alla **popolazione non a rischio transitoria**. Questa popolazione andrà rivalutata quotidianamente nei primi giorni per poi aumentare l'intervallo.

2) la rilevazione di fibrillazione atriale o di extrasistolia sopraventricolare/ventricolare a media/elevata incidenza definisce la **popolazione a rischio scompenso**. Il 29,2% dei pazienti a rischio con con fibrillazione atriale ha sviluppato insufficienza cardiaca clinicamente manifesta o con solo innalzamento del BNP. La fibrillazione atriale e/o l'extrasistolia sono presenti nel 100% dei pazienti complicati da insufficienza cardiaca. Questa popolazione necessita di quotidiano dosaggio del BNP ed esame obiettivo neurologico.

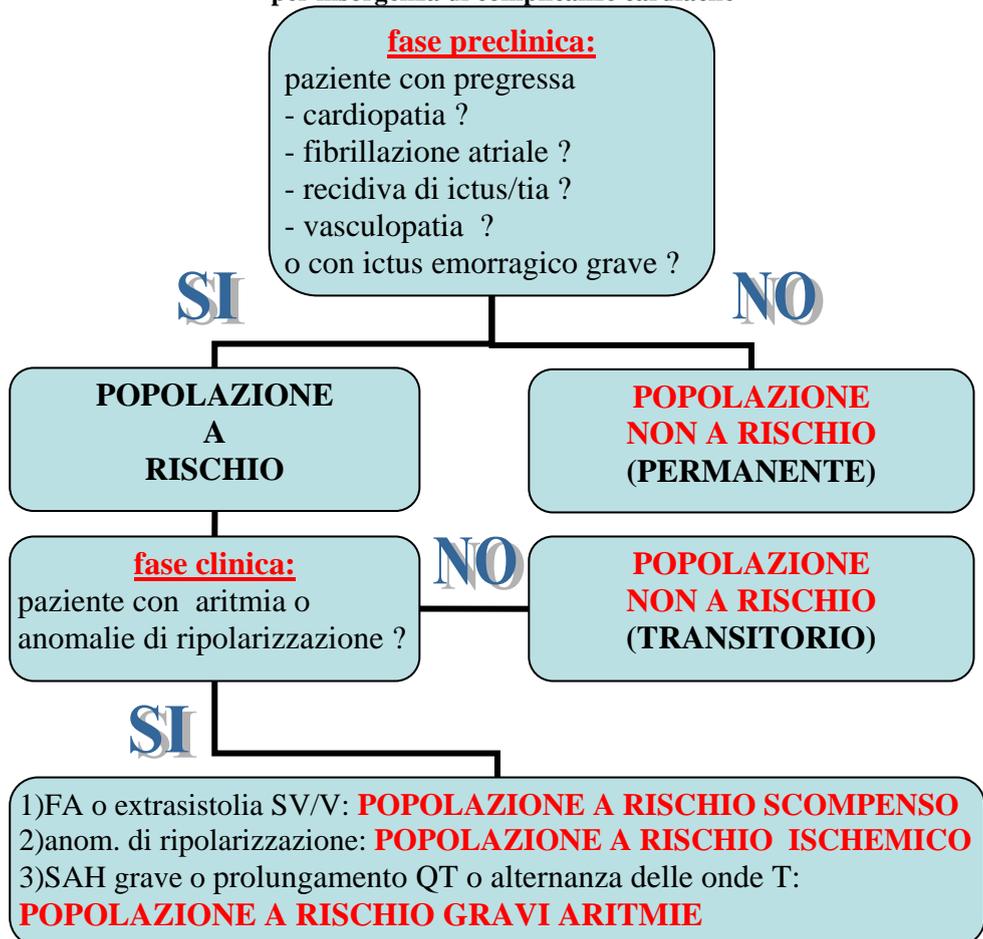
3) la presenza di anomalie di ripolarizzazione definisce la **popolazione a rischio ischemia miocardica**. In questi pazienti si rende necessario il monitoraggio dei marker di necrosi miocardica quotidianamente.

4) di difficile valutazione la **popolazione a rischio gravi aritmie** (fibrillazioni-flutter ventricolari e torsioni di punta) in quanto lo studio non è riuscito ad evidenziare fattori precoci di rischio. La normale gestione del paziente con evento ictale, il numero esiguo di emorragie subaracnoidee riscontrate e la mancata valutazione

dell'attività elettrica cardiaca nelle 24 ore (ECG dinamico Holter) non ha portato dati rilevanti.

Secondo la letteratura l'emorragia subaracnoidea (Hunt&Hess >2), il prolungamento QT e all'alternanza delle onde T rappresentano i maggiori fattori prognostici per questo tipo di complicanze. In pazienti con emorragie subaracnoidee, specie di gravità elevata è consigliato un monitoraggio ECG Holter al fine di valutare con maggior precisione il rischio di insorgenza di aritmie gravi.

**Diagramma per la valutazione dei pz in fase acuta secondo differenti classi di rischio per insorgenza di complicanze cardiache**



## **Conclusioni**

Nell'evento ictale durante la fase iperacuta e acuta sono di frequente riscontro complicanze cardiache. Queste possono condizionare l'evoluzione clinica e, talvolta portare ad exitus. Tuttavia solo in pazienti con patologie cardiovascolari pregresse o concomitanti hanno un'incidenza statisticamente significativa e sono di entità clinicamente rilevante.

La valutazione anamnestica e gli elettrocardiogrammi eseguiti durante il periodo di degenza permettono di suddividere i pazienti in classi di rischio differenti per complicanze cardiache. A ciascuna classe dovrebbe corrispondere un protocollo di monitoraggio differente correlato con la reale probabilità di sviluppare i diversi tipi di eventi cardiaci maggiori.

## Bibliografia

- 1 WHISNANT J.P., BROWN R.D., PETTY G.W., O'FALLON W.M., SWINDELLS S.R.: *Comparison of population based models of risk factors for TIA and ischemic stroke*. Neurology 53, 532-536, 1999.
- 2 LANDI G.: *Cinical diagnosis of transient ischaemic attacks*. Lancet 339, 402-405, 1992
- 3 DENNIS M.S., BURN J.P.S., SANDERCOCK P.A.G., BAMFORD J.M., WADE D.T., WARLOW C.P.: *Longterm survival after first-ever stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project*. Stroke 24, 796-800, 1993
- 4 PESSIN M.S., ADAMS H.P. JR, ADAMS R.J., FISHER M. ET AL., AMERICAN HEART ASSOCIATION PREVENTION CONFERENCE. IV: *Prevention and Rehabilitation of Stroke. Acute interventions*. Stroke 28, 1518-1521, 1997.
- 5 AAMOD SOMAN, SHASHANK R. JOSHI, SANJAY TARVADE, S. JAYARAM, Indian Journal of Medical Sciences. vol 58 October 2004 n. 10: GREEK STROKE SCORE, SIRIRAJ SCORE AND ALLEN SCORE IN CLINICAL DIAGNOSIS OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE AND INFARCT: VALIDATION AND COMPARISON STUDY
- 6 BARBER P.A., DARBY D.G., DESMOND P.M., YANG O., GERRATY R.P., JOLLEY D., DONNAN G.A., TRESS BM, DAVIS S.M.: *Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI*. Neurology 51, 418-426, 1998.
- 7 LINDSTROM E., BOYSEN G., CHRISTIANSEN L.W., NANSEN B.R., NIELSEN P.W.: *Reliability of Scandinavian neurological stroke scale*. Cerebrovascular. Dis. 1, 103-107, 1991.
- 8 BROTT T, ADAMS HP JR, OLINGER CP, ET AL.: *Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke 20, 864-870, 198
- 9 CABANES L., MAS J.L., COHEN A., ET AL.: *Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study usin transesophageal echocardiography*. Stroke, 24, 1865-1873, 1993.
- 10 AMARENCO P., COHEN A., TSOURIO C., BERTRAND B., HOMMEL M., BESSON G., CHAUVEL C., TOUBOUL P.J., BOUSSER M.G.: *Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke*. N. Engl. J. Med. 331, 1474, 1994.

- 11 CONNORS JJ, WOJAK JC.: *Current directions in emergency stroke therapy*. Interventional Neuroradiology. Philadelphia 1999; WB Saunders.
- 12 BAMFORD J., SANDERCOCK P., DENNIS M., BURN J., WARLOW C.: *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet 337, 1521- 1526, 1991.
- 13 WARDLAW J.M., DEL ZOPPO G., YAMAGOUCHI T.: *Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999, Oxford. Update Software.
- 14 CEREBRAL EMBOLISM TASK FORCE: *Cardiogenic brain embolism*. Arch. Neurol. 43, 71-84, 1986.
- 15 HACKE W., SCHWAB S., HORN M. ET AL.: *Malignant middlecerebral artery territory Infarction: clinical course and prognostic signs*. Arch. Neurol. 53, 309-315, 1996.
- 16 RIGHETTI E., CELANI M.G., CANTISANI T., ET AL: *Glycerol for acute stroke*. In: Cochrane Library, Issue 2, 2002.
- 17 BRODERIK J.P., BROTT T., TOMSICK T., ET AL.: *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarchnoid hemorrhage*. J. Neurosurg. 78, 188-191, 1993.
- 18 BLADIN C.F., ALEXANDROV A.V., BELLAVANCE A., ET AL.: *Seizures after stroke: a prospective multicenter study*. Arch. Neurol. 57, 1617-1622, 2000.
- 19 LINN F.H.H., RINKEL G.J.E., ALGRA A., VAN GIJN J.: *Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computer tomography: a meta-analysis*. Stroke 27, 625-629, 1996.
- 20 SCHIEVINK W.I., WIJDICKS E.F.M., PARISI J.E., ET AL.: *Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurology 45, 871-874, 1995.
- 21 PICKARD J.D., MURRAY G.D., ILLINGWORTH R., ET AL.: *Effect of oral Nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British Aneurysm Trial*. Br. Med. J. 298, 636-642, 1989.
- 22 Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C. *Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke – A study on predictability, pathogenesis and prognosis*. Arch Neurol 1995; 52: 670-675.
- 23 Dávalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J, for the ECASS Group. *Neurological deterioration in acute ischemic stroke. Potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study*. Stroke 1999; 30: 2631-2636.
- 24 Davis, Hollimann C, McGiven M Chambers I, Egbuji J, Barer D. *Physiological monitoring in acute stroke* [Abstract]. Age Ageing 1999; 28 (suppl 1): 45.
- 25 *ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack*. McDermott MM, Lefevre F, Arron M, Martin GJ, Biller J. Division of General Internal Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, Ill.
- 26 *Clinically unsuspected cardiac disease in patients with cerebral ischaemia*. Gates P, Peppard R, Kempster P, Harris A, Pierce M. Department of Medicine, St Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria.
- 27 *Neural control of the heart. Central and peripheral*. Talman WT, Kelkar P. Department of Neurology, University of Iowa, Iowa City.

- 28 *Brainstem lesions decrease heart rate variability.* Monge Argilés JA, Palacios Ortega F, Vila Sobrino JA, Bautista Prados J, Pérez Vicente JA, Morales Ortiz A, Palao Sánchez A. Sección de Neurología H.S.M. Rosell, Cartagena, Murcia.
- 29 *Central nervous system control of cardiac rhythm.* Manning JW.
- 30 *Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death.* Tokgözoğlu SL, Batur MK, Top uoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Department of Cardiology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey.
- 31 *Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke.* Strittmatter M, Meyer S, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Department of Neurology, SHG Kliniken Merzig, Merzig, Germany.
- 32 *Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke.* Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannessen HH. Bispebjerg Hospital, Department of Neurology, University of Copenhagen, 2400 Copenhagen NV, Denmark.
- 33 *Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury.* Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinovsky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG. A.A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.
- 34 *Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke.* Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiovascular Department, San Filippo Neri Hospital, Rome, Italy.
- 35 *Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction.* Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV. Department of Neurology, University of Oulu, Finland
- 36 *The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias.* Esler M. Baker Medical Research Institute, Prahran, Australia.
- 37 *Acute ischemia, autonomic reflexes, and ventricular fibrillation* Vanoli E. Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università degli Studi, Milano
- 38 *Neural mechanisms involved in the regulation of ventricular repolarization.* Abildskov JA.
- 39 *The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias.* Esler M. Baker Medical Research Institute, Prahran, Australia
- 40 *Electrocardiographic changes in acute and past cerebral stroke* Lebensztejn W, Jackiewicz H, Klepacki Z, Wiśniewska Z, Pryszmont M, Hajdul H
- 41 *Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke.* Tatschl C, Stöllberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M. Neurosciences Centre, Donau-Universität Krems, Krems, Austria
- 42 *Relation between 24-h heart rate variability and blood pressure fluctuation during exercise in stroke patients.* Nishioka Y, Sashika H, Andho N, Tochikubo O. Department of Rehabilitation Medicine, Fujisawa Municipal Hospital, Fujisawa, Japan.
- 43 *Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke.* Bozluolcay M, Ince B, Celik Y, Harmanci H, Ilerigelen B, Pelin Z. Istanbul University, Cerrahpasa Medical School, Department of Neurology, Istanbul, Turkey.
- 44 *Relation between 24-h heart rate variability and blood pressure fluctuation during exercise in stroke patients.* Nishioka Y, Sashika H, Andho N, Tochikubo O.

- Department of Rehabilitation Medicine, Fujisawa Municipal Hospital, Fujisawa, Japan.
- 45 *Cardiac sequelae of acute stroke.* Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ
- 46 *ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack.* McDermott MM, Lefevre F, Arron M, Martin GJ, Biller J. Division of General Internal Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, Ill.
- 47 *Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project).* Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Florence, Florence, Italy.
- 48 *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study.* Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Clinica Neurologica, Università degli Studi di L'Aquila, L'Aquila, Italy.
- 49 *Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study.* Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Department of Neurology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark
- 50 *Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack.* Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Department of Neurology, University Hospital Geneva, Rue Micheli-du-Crest 24, 1211 Genève 4, Switzerland.
- 51 *Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil.* Eckardt M, Gerlach L, Welter FL.
- 52 *Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases.* Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky J
- 53 *Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke.* Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Department of Cardiology, Hospital for Medical Rehabilitation, Krapinske Toplice, Croatia. nenad.
- 54 *Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke.* Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. Department of Neurology, University of Oulu, Finland.
- 55 *Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction.* Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. Department of Neurology, University of Oulu, Finland
- 56 *Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months.* Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Dept. of Neurology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen 2400 Copenhagen NV, Denmark.
- 57 *Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke.* Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Department of Geriatric Medicine, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.
- 58 *Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke.* Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, Ciarla MV, Suppa M, Bonanni L, Bertazzoni G, Aguglia

- F, Argentino C. Department of Neurological Sciences, University of Rome La Sapienza, Viale dell'Università 30, 00185 Rome, Italy
- 59 *Correlation of cardiac arrhythmias with brainstem compression in patients with intracerebral hemorrhage.* Stober T, Sen S, Anstatt T, Bette L. Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg/Saar, Federal Republic of Germany.
- 60 *Torsade de pointes and T-wave alternans in a patient with brainstem hemorrhage.* Chao CL, Chen WJ, Wu CC, Lee YT. Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei
- 61 *Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack.* Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM. Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.
- 62 *Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke.* The Dutch TIA Trial Study Group. PMID: 8465356 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 63 *Cardiologic complications of subarachnoid hemorrhage.* Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Urbinati S, Biancoli S, Cerè E, Borgatti ML, Pinelli G. Division of Cardiology, Bentivoglio Hospital, Bologna, Italy.
- 64 *Characterization of the cardiac effects of acute subarachnoid hemorrhage in dogs.* Elrifai AM, Bailes JE, Shih SR, Dianzumba S, Brillman J. Department of Neurosurgery, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA 15212, USA.
- 65 *Noradrenaline concentrations and electrocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid haemorrhage.* Brouwers PJ, Westenberg HG, Van Gijn J. Department of Neurology, University Hospital, Utrecht, The Netherlands
- 66 *Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage.* Zhou SZ, He CY, Chen YP. Department of Internal Medicine, Northern Hospital of Shenyang Military Region.
- 67 *Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardio-graphic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage.* Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, Kohno S. The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.
- 68 *Electrocardiographic anomalies in subarachnoid hemorrhage* Page A, Boulard G, Guérin J.
- 69 *Electrocardiographic abnormalities during meningeal hemorrhage.* Page A, Boulard G, Guérin J, Pouyanne H.
- 70 *Electrocardiographic alterations in subarachnoid haemorrhage. Correlation between spasm of the arteries of the left side on the brain and T inversion and QT prolongation.* Stober T, Kunze K
- 71 *Cardiac arrhythmias in experimental subarachnoid hemorrhage.* Estanol BV, Loyo MV, Mateos JH, Foyo E, Cornejo A, Guevara J.
- 72 *Cardiac arrhythmias in subarachnoid haemorrhage.* Stober T, Anstatt T, Sen S, Schimrigk K, Jäger H. Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg/Saar, Federal Republic of Germany.
- 73 *Cardiac disease in intracerebral hematomas.* Serrano-Castro V, Gil-Peralta A, González-Marcos JR, Moreno-Rojas A, Pedrote A, Errazquin P.
- 74 *The relationship between electrocardiographic abnormalities and location of the intracranial aneurysm in subarachnoid hemorrhage.* Lorsheyd A, Simmers TA,

- Robles De Medina EO. Department of Cardiology, University Medical Center, Heidelberglaan, Utrecht, The Netherlands.
- 75 *Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Department of Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19107, USA.
- 76 *ECG abnormalities in predicting secondary cerebral ischemia after subarachnoid haemorrhage.* Schuiling WJ, Algra A, de Weerd AW, Leemans P, Rinkel GJ. Department of Neurology, Medical Center Leeuwarden, The Netherlands.
- 77 *Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities.* Zaroff JG, Rordorf GA, Newell JB, Ogilvy CS, Levinson JR. Cardiac Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.
- 78 *A study of ECG abnormalities and myocardial specific enzymes in patients with subarachnoid haemorrhage.* Rudehill A, Gordon E, Sundqvist K, Sylvén C, Wahlgren.
- 79 *Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage.* Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F.
- 80 *Cardiac arrhythmias associated with subarachnoid hemorrhage. Prospective study with dynamic electrocardiography.* Di Pasquale G, Lusa AM, Manini GL, Domini P, Andreoli A, Limoni P, Pinelli G
- 81 *Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Brouwers PJ, Wijdicks EF, Hasan D, Vermeulen M, Wever EF, Frericks H, van Gijn J. University Department of Neurology, University Hospital Utrecht, The Netherlands
- 82 *Electrocardiographic repolarization abnormalities in subarachnoid hemorrhage.* Sommargren CE, Zaroff JG, Banki N, Drew BJ. Department of Physiological Nursing, University of California, San Francisco, USA.
- 83 *Ischemic myocardial disorder in acute phase subarachnoid hemorrhage: clinical study of 52 patients.* Matsumura H, Iwai F, Ichikizaki K. Emergency Medical Center, 2nd Tokyo National Hospital.
- 84 *Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage.* Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, Gress D, Drew B, Foster E, Parmley W, Zaroff J. Division of Cardiology, UCSF Medical Center, USA.
- 85 *Electrocardiographic repolarization abnormalities in subarachnoid hemorrhage.* Sommargren CE, Zaroff JG, Banki N, Drew BJ. Department of Physiological Nursing, University of California, San Francisco, USA.
- 86 *Transient ST-segment elevation in subarachnoid hemorrhage.* Nakamura Y, Kaseno K, Kubo T. Department of Internal Medicine, Kanazawa University, Japan.
- 87 *Transient ST elevation and left ventricular asynergy associated with normal coronary artery in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Yasu T, Owa M, Omura N, Katsuki T, Saito M. Department of Internal Medicine, Omiya Medical Center, Japan.
- 88 *Transient myocardial dysfunction in a patient with subarachnoid haemorrhage.* Pinto RJ, Goyal V, Sharma S, Bhagwati SN. Department of Cardiology, Bombay Hospital, India.
- 89 *Management of patients with stunned myocardium associated with subarachnoid hemorrhage.* Jain R, Deveikis J, Thompson BG. Division of Neuroradiology and

- Department of Radiology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA.
- 90 *Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram.* Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW. Department of Anesthesia, Massachusetts General Hospital, Boston 02114-2696.
- 91 *QT dispersion after subarachnoid hemorrhage.* Randell T, Tanskanen P, Scheinin M, Kyttä J, Ohman J, Lindgren L. Department of Anaesthesia, Töölö Hospital, Helsinki, Finland
- 92 *Incidence of ventricular arrhythmia relative to the QT interval in spontaneous intracranial hemorrhages.* Sen S, Stober T, Burger L, Anstätt T, Rettig G, Schieffer H.
- 93 *Cardiac arrhythmias associated with subarachnoid hemorrhage: prospective study.* Estañol Vidal B, Badui Dergal E, Cesarman E, Marin San Martin O, Loyo M, Vargas Lugo B, Perez Ortega R.
- 94 *Electrocardiographic abnormalities after nontraumatic subarachnoid hemorrhage.* Lanzino G, Kongable GL, Kassell NF. Department of Neurological Surgery, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville 22908.
- 95 *Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies.* Sato K, Masuda T, Izumi T. Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa, Japan
- 96 *Left ventricular asynergy and myocardial necrosis accompanied by subarachnoid hemorrhage: contribution of neurogenic pulmonary edema.* Sato K, Masuda T, Kikuno T, Kobayashi A, Ikeda Y, Ohwada T, Kikawada R. Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara.
- 97 *Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage.* Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, Diringer M. Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63108, USA.
- 98 *Cardiopulmonary complications in acute subarachnoid hemorrhage.* Rørbakken G, Brunvand H, Gundersen T, Farstad G. Medisinsk avdeling, Aust-Agder Sentralsjukehus, Arendal.