



Carissimi Amici,

continua con grande soddisfazione, l'esperienza positiva della nostra newsletter SINV giunta a più di un anno dalla sua prima pubblicazione, e questo grazie anche alla partecipazione attiva di tutti i soci SINV. Questo è la dimostrazione concreta dell'importanza della stessa nel percorso formativo sulla patologia cerebrovascolare. Inoltre, pochi giorni fa, sotto l'egida di formazione della SINV, si è svolto a Reggio Emilia un corso su PFO e le patologie neurologiche nei subacquei. Ed è proprio in funzione dell'importanza dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che la nostra Società ha programmato un Training Interdisciplinare SINV sulla patologia cerebrale cardioembolica che si è recentemente svolto a Trani ma che si svolgerà, nel corso dei mesi successivi, anche in altre città italiane. Inoltre, nel corso dell'anno 2012, in collaborazione con l'Associazione Italiana Infermieri delle Neuroscienze (ANIN), si continueranno a istituire corsi di aggiornamento degli Infermieri per un maggior coinvolgimento della professione infermieristica nella gestione della patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, al fine di dare maggior risalto all'Istituzione di questa newsletter, confido, quindi, in una vostra sempre più attiva partecipazione in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse, all'altezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

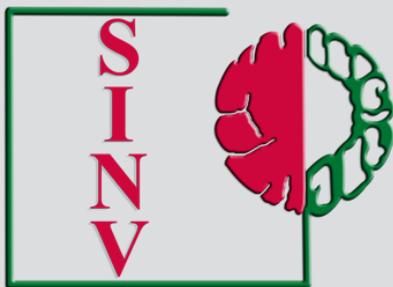
Nel costante e continuo rinnovamento generale, buon lavoro a tutti noi, carissimi amici.

*Antonio Siniscalchi*

### Training Interdisciplinare SINV in Patologia Cerebrale Cardioembolica



Trani  
29.06.2012



Società Italiana  
Interdisciplinare  
NeuroVascolare

[www.sinv.it](http://www.sinv.it)

**SINV, Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare**  
Associazione senza fini di lucro

Sede legale: viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia

Sede operativa: c/o Centro E-learning di Ateneo  
dell'Università di Modena e Reggio Emilia, via Allegri 13,  
Reggio Emilia (RE),

tel: 0522 522521, e-mail: [segreteria@sinv.it](mailto:segreteria@sinv.it)

P/IVA e C.F.: 02426840357

#### Il Comitato Editoriale della Newsletter:

**Direttore responsabile Scientifico:** Dott. Antonio Siniscalchi

**Segreteria Scientifica:** Dott. Giovanni Malferri (Presidente), Giuseppe Pistollato (Vice Presidente), Vincenzo Inchingolo, Nicola Carraro, Carla Carollo, Sergio Castellani, Roberto Frediani, Salvatore Mangiafico, Claudio Pozzessere, Sandro Sanguigni.

**Gli articoli possono essere inviati via email al seguente indirizzo di posta elettronica: [sinv.calabria@sinv.it](mailto:sinv.calabria@sinv.it)**

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito [www.sinv.it](http://www.sinv.it) > modulo iscrizione.

Il costo annuale è di 30 euro.

Per il pagamento effettuare bonifico bancario dell'importo presso:

Banca Popolare dell'Emilia Romagna - sede di Castelfranco Emilia (MO)  
IBAN: IT 72 S 05387 66690 000001055820

Causale: iscrizione 2012 sinv

Beneficiario: Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare

Inviare la ricevuta a mezzo fax al numero: 0522 522512 oppure per e-mail a [segreteria@sinv.it](mailto:segreteria@sinv.it)

## Plasticity and repair in the post-ischemic brain

Massimiliano Di Filippo <sup>a,b</sup>, Alessandro Tozzi <sup>a,b</sup>, Cinzia Costa <sup>a,b</sup>, Vincenzo Belcastro <sup>a,b</sup>, Michela Tantucci <sup>a,b</sup>, Barbara Picconi <sup>b</sup>, Paolo Calabresi <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Via S. Andrea delle Fratte, Perugia, Italy

<sup>b</sup>Fondazione Santa Lucia I.R.C.C.S., Roma, Italy

*Neuropharmacology 55 (2008) 353e362*

Stroke is the second commonest cause of death and the principal cause of adult disability in the world. In most cases ischemic injuries have been reported to induce mild to severe permanent deficits. Nevertheless, recovery is often dynamic, reflecting the ability of the injured neuronal networks to adapt. Plastic phenomena occurring in the cerebral cortex and in sub-cortical structures after ischemic injuries have been documented at the synaptic, cellular, and network level and several findings suggest that they may play a key role during neurorehabilitation in human stroke survivors. In particular, in vitro studies have demonstrated that oxygen and glucose deprivation (in vitro ischemia) exerts long-term effects on the efficacy of synaptic transmission via the induction of a post-ischemic long-term potentiation (i-LTP). i-LTP may deeply influence the plastic reorganization of cortical representational maps occurring after cerebral ischemia, inducing a functional connection of previously non-interacting neurons.

On the other hand, there is evidence that i-LTP may exert a detrimental effect in the peri-infarct area, facilitating excitotoxic processes via the sustained, long-term enhancement of glutamate mediated neurotransmission. In particular, it has been hypothesized that i-LTP may represent the electrophysiological correlate of delayed, apoptotic-like, neuronal death process occurring in the penumbra of a focal ischemic infarct (Calabresi et al., 2003). The penumbra is defined as the area of physiologically impaired but potentially salvageable tissue surrounding the central core of focal cerebral ischemia. Neurons within the penumbra are subject to deleterious factors produced by neighboring cells, such as glutamate. Interestingly, like i-LTP, neuronal death mechanisms occurring in the ischemic penumbra are calcium and NMDA-dependent (Mody and MacDonald, 1995), and both these events can be prevented by NMDA receptor antagonists. In the ischemic penumbra, synapses, synaptic vesicles and spines degenerate, with a reduction in their number and size, until 4 days after the ischemic insult and then they recover after 1e12 weeks (Ito et al., 2006). Interestingly, spine growth precedes synapse formation (Knott et al., 2006) and morphological changes in spines and whole synapses have been associated with the induction of LTP (Luscher et al., 2000). Reversible ionic alteration induced by ischemia in the penumbra and in the peri-infarct area might result in the post-ischemic strengthening of pre-existing neural connections permitting a partial recovery of function following stroke (Fig. 2).

Accordingly, evidence exists that groups of neurons that are anatomically connected to the ischemic lesion site progressively adopt the

functions of the damaged area (Rossini et al., 2003). Moreover, it has been hypothesized that the increased neuronal excitability, occurring in areas surrounding a focal infarct, is critical for the functional recovery (Rossini et al., 2003). According to the above evidence it is possible to hypothesize the existence of several bidirectional links between ischemia and neuronal plasticity. Indeed, ischemia is able to induce a peculiar form of synaptic plasticity, i-LTP which, in turn, could have either a detrimental role by facilitating glutamate-mediated excitotoxicity or a beneficial role by favoring functional recovery in the ischemic penumbra. The i-LTP might deeply influence this plastic reorganization of cortical representational maps either by inducing a functional connection of previously non-interacting neurons or by disconnecting formerly associated neurons. It is also possible to hypothesize that, in the case of a sub-cortical infarct, the induction of i-LTP might strengthen the spared connections between cortical and sub-cortical neurons allowing the preservation of a physiological output signal from the injured neural structure (Fig. 3).

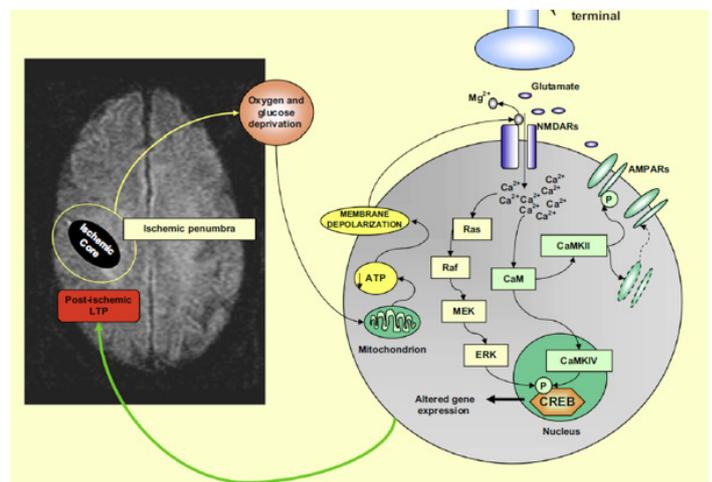


Fig. 2. In the peri-infarct area, oxygen and glucose deprivation triggers the induction of post-ischemic LTP (i-LTP). During an ischemic event neurons fail to generate sufficient ATP; ionic gradients are lost, and the voltage-dependent magnesium ( $Mg^{2+}$ ) block of the NMDA receptor is removed causing excessive neuronal calcium entry. An increase in calcium within the dendritic spine binds to calmodulin (CaM) to activate both CaMKII and CaMKIV. CaMKII both phosphorylates AMPA receptors, thus increasing their single-channel conductance and influence the subsynaptic localization of AMPA receptors causing the delivery of more AMPA receptors to the synaptic plasma membrane, potentially lacking the GluR2 subunit, which normally prevents  $Ca^{2+}$  entry through AMPA receptors. CaMKIV

### Post-ischemic synaptic plasticity: implications for rehabilitation

After an ischemic injury to the human cerebral cortex, the function and structure of sensory and motor regions are drastically altered. Changes in neuronal membrane excitability, loss of perilesional GABAergic inhibition, enhanced glutamatergic transmission and post-ischemic synaptic plasticity are all factors that contribute to brain reorganization after stroke suggesting that pre-existing, functionally silent synapses around the lesion are unmasked or disinhibited and that neuronal networks that are not normally involved are progressively activated (Rossini et al., 2003). Interestingly, both an enriched environment and voluntary exercise are able to induce cell proliferation, neurogenesis and synaptic plastic changes (van Praag et al., 1999a,b; Whitlock et al., 2006). Moreover, intensity of exercise following focal ischemia is able to influence the temporal expression profile of several molecules, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), phosphorylated CREB, insulin-like growth factor (IGF-I) and synapsin-I, each of which has been implicated in plastic processes underlying recovery from ischemia (Ploughman et al., 2007).

## Modulation of post-ischemic synaptic plasticity in clinical practice

According to the hypothesis that the recruitment of the affected cortex might represent an adaptive form of plasticity, while a shift towards the activation of the unaffected hemisphere could represent a maladaptive form of plasticity, two approaches have been tested to improve recovery of function after stroke: (i) to increase the excitability of the cortex in the injured hemisphere; and (ii) to decrease the excitability of the intact hemisphere and thereby its potentially detrimental inhibitory effect on the affected hemisphere (Talelli and Rothwell, 2006). In fact, the two cerebral hemispheres are functionally coupled and balanced and the maintenance of this inter-hemispheric balance is achieved by mutual inter-hemispheric inhibition. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive, relatively painless method to increase or decrease activity in specific cortical areas. rTMS uses a very brief magnetic field that penetrates the scalp to induce electric current in the underlying cortex, activating the axons of cortical neurons and involves applying repeated stimuli at intervals of 1-50 Hz for periods of 1-30 min. "Low frequency stimulation" refers to frequencies of about 1 Hz, usually resulting in inhibitory effects that can outlast the period of stimulation for minutes to hours and seems to involve LTD-like mechanisms (Hummel and Cohen, 2005). Conversely, "high-frequency" rTMS (about 5 Hz and above) results in facilitatory effects and involves LTP-like mechanisms (Hummel and Cohen, 2005) According to these premises it has been reported that either facilitating the stroke hemisphere by "high-frequency" rTMS or inhibiting the non-stroke hemisphere by "low-frequency" stimulation was possible to augment recovery of function after stroke (Talelli and Rothwell, 2006). An additional approach to improve rehabilitation is represented by the combined use of pharmacological and physical treatment. It is possible to hypothesize that this approach is based upon a pharmacological modulation of post-ischemic plastic changes. Accordingly, it has been reported that in patients with chronic stroke the up-regulation of dopaminergic function may enhance motor memory formation that is crucial for successful rehabilitative treatments (Floel et al., 2005). Similarly, experimental data suggest that amphetamine treatment, which is known to exert its effects via increasing the extracellular levels of dopamine, when paired with rehabilitation results in improved recovery of function after stroke (Hurwitz et al., 1991; Ramic et al., 2006). Nevertheless, at present, too few patients have been studied to draw any definite conclusions about the effects of dopaminergic modulation on the recovery from stroke in human subjects (Martinsson et al., 2007). Supporting the hypothesis that a certain degree of dopaminergic stimulation exerts beneficial effects during the post-stroke

recovery phase, it has been reported that neuroleptics, which are known to act principally as dopamine receptor antagonists, impair behavioral recovery after focal brain injury (Goldstein, 1995). As well as dopaminergic neurotransmission, acetylcholine-mediated signaling also critically modulates synaptic transmission and plasticity. The acetylcholinesterase inhibitor donepezil acts by increasing the physiological cholinergic tone at synapses. Donepezil, when administered as an adjunctive treatment to standard speech-language therapy, is able to reduce the severity of post-stroke aphasia, probably by promoting the reorganization of cortical networks (Berthier et al., 2006). Furthermore, this drug has been also tested as an adjuvant in motor dysfunctions after stroke (Nadeau et al., 2004). Increasing interest is now being directed to the potential development of pharmacological compounds acting at the level of synapses in stroke recovery. Nevertheless, large randomized studies are still required to determine the real benefit of drugs in rehabilitation.

In conclusion, post-ischemic plasticity has been widely documented at the synaptic and cellular levels after experimental ischemia and this event probably plays a key role during plastic detrimental and/or recovery changes at network systems. In particular, i-LTP, which shares many intraneuronal biochemical pathways with activity-dependent LTP, seems to occur in the ischemic penumbra of the affected hemisphere, where it might play a dual (either beneficial or detrimental) role. Indeed, i-LTP could facilitate excitotoxic processes by causing a sustained, long-term enhancement of glutamate-mediated neurotransmission. At the same time, however, it might facilitate functional recovery and post-stroke plastic phenomena at the network level inducing new functional connections between previously non-interacting neurons. Rehabilitative interventions probably modulate synaptic plastic changes occurring physiologically after an ischemic insult by exerting a key influence on the natural course of stroke recovery. It is possible to hypothesize that, after the complete characterization of the molecular mechanisms underlying i-LTP, it will be possible to develop pharmacological compounds, directly acting at synapses, selectively facilitating the induction of adaptive forms of plasticity in the post-ischemic human brain.

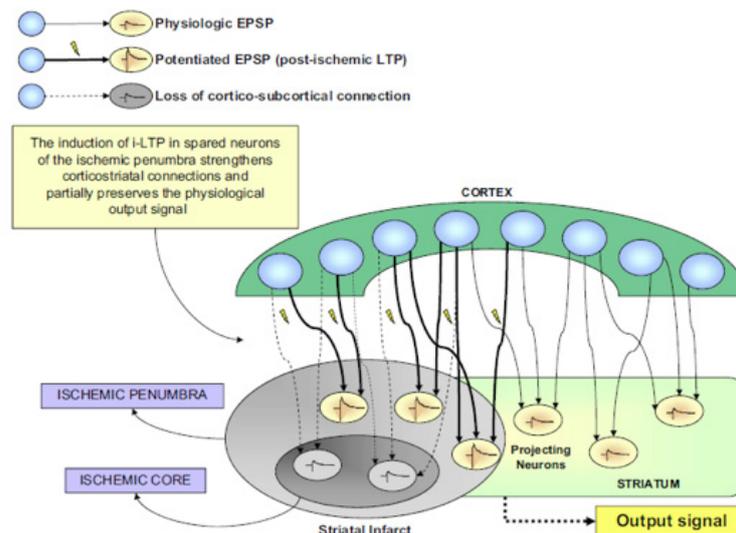


Fig. 3. The potentiation of the excitatory postsynaptic potential (EPSP) induced by the ischemic insult, named post-ischemic LTP (i-LTP) by strengthening the spared connections between cortical and striatal neurons might allow the preservation of a physiological striatal output signal after an ischemic event.

References

M.L. Berthier, C. Green, C. Higuera, I. Fernández, J. Hinojosa, M.C. Martín, *A randomized, placebo-controlled study of donepezil in post-stroke aphasia*. *Neurology*, 67 (2006), pp. 1687-1689

P. Calabresi, D. Centonze, A. Pisani, L. Cupini, G. Bernardi, *Synaptic pla-*

sticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurology*, 2 (2003), pp. 622–629  
Floel, F. Hummel, C. Breitenstein, S. Knecht, L.G. Cohen, *Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke*. *Neurology*, 65 (2005), pp. 472–474

L.B. Goldstein, *Common drugs may influence motor recovery after stroke*. *The Sygen In Acute Stroke Study Investigators*. *Neurology*, 45 (1995), pp. 865–871

F.C. Hummel, L.G. Cohen, *Drivers of brain plasticity*. *Current Opinion in Neurology*, 18 (2005), pp. 667–674

B.E. Hurwitz, W.D. Dietrich, P.M. McCabe, O. Alonso, B.D. Watson, M.D. Ginsberg, N. Schneiderman, *Amphetamine promotes recovery from sensory-motor integration deficit after thrombotic infarction of the primary somatosensory rat cortex*. *Stroke*, 22 (1991), pp. 648–654

U. Ito, T. Kuroiwa, J. Nagasao, E. Kawakami, K. Oyanagi, *Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling*. *Stroke*, 37 (2006), pp. 2134–2139

G.W. Knott, A. Holtmaat, L. Wilbrecht, E. Welker, K. Svoboda, *Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo*. *Nature Neuroscience*, 9 (2006), pp. 1117–1124

L. Martinsson, H. Hardemark, S. Eksborg, *Amphetamines for improving recovery after stroke*. *Cochrane database of systematic reviews*, 1 (2007), p. CD002090

Mody, J.F. MacDonald, *NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca<sup>2+</sup> release*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16 (1995), pp. 356–359

S.E. Nadeau, A.L. Behrman, S.E. Davis, K. Reid, S.S. Wu, B.S. Stidham, K.M. Helms, L.J. Gonzalez Rothi, *Donepezil as an adjuvant to constraint-induced therapy for upper-limb dysfunction after stroke: an exploratory randomized clinical trial*. *Journal of rehabilitation research and development*, 41 (2004), pp. 525–534

M. Ploughman, S. Granter-Button, G. Chernenko, Z. Attwood, B.A. Tucker, K.M. Mearow, D. Corbett, *Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia*. *Brain Research*, 1150 (2007), pp. 207–216

M. Ramic, A.J. Emerick, M.R. Bollnow, T.E. O'Brien, S.Y. Tsai, G.L. Kartje, *Axonal plasticity is associated with motor recovery following amphetamine treatment combined with rehabilitation after brain injury in the adult rat*. *Brain Research*, 1111 (2006), pp. 176–186

P.M. Rossini, C. Calautti, F. Pauri, J.C. Baron, *Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain*. *Lancet Neurology*, 2 (2003), pp. 493–502

P. Talelli, J. Rothwell, *Does brain stimulation after stroke have a future?* *Current Opinion in Neurology*, 19 (2006), pp. 543–550

H. van Praag, G. Kempermann, F.H. Gage, *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus*. *Nature Neuroscience*, 2 (1999a), pp. 266–270

H. van Praag, B.R. Christie, T.J. Sejnowski, F.H. Gage, *Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice*. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96 (1999b), pp. 13427–13431

J.R. Whitlock, A.J. Heynen, M.G. Shuler, M.F. Bear, *Learning induces long-term potentiation in the hippocampus*. *Science*, 313 (2006), pp. 1093–1097

--

## Limb-Shaking TIA associato con attività lenta all'EEG: descrizione di un caso

Antonio Siniscalchi, Luca Gallelli, Giovanni Malferrari, Giovambattista De Sarro

*Sintesi da Siniscalchi A., et al., Limb-shaking Transient Ischemic Attack associated with focal electroencephalography slowing: case report. Journal Vascular and Interventional Neurology, 2012, (5): 3-5. Corresponding author: Dr. Antonio Siniscalchi, Department of Neuroscience, Neurology Division, "Annunziata" Hospital, Cosenza, Italy ≠ Regional delegate SINV*

Attacchi ischemici transitori (TIA) in genere si presentano con deficit neurologici, come la perdita di forza muscolare, disturbi sensitivi o alterazioni visive. Sintomi caratterizzati da un movimento transitorio degli arti non sono generalmente considerati essere una caratteristica di episodi ischemici cerebrali. Tuttavia, movimenti involontari degli arti definiti "Limb-shaking syndrome" (LSS) sono una rara forma di TIA che possono essere facilmente confuse con crisi motorie parziali (1). La diagnosi a volte non è facile anche se il danno ischemico cerebrale rappresenta la causa più comune di epilessia negli anziani (1). Tuttavia, è importante distinguere limb-shaking TIA dalle crisi parziali epilettiche, in quanto questa forma di TIA può essere correlata a una grave stenosi carotidea ed essere ad alto rischio di ictus (1-3). Inoltre, una precoce diagnosi associata a una procedura chirurgica di rivascolarizzazione è in grado di ridurre l'insorgenza sia dei TIA che degli ictus ischemici (1).

Noi descriviamo il caso di paziente che giunge alla nostra osservazione con sospetto di crisi parziale epilettica al quale veniva diagnosticato una stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria carotide controlaterale, ponendo così l'attenzione sull'importanza di questi movimenti involontari a genesi vascolare (TIA).

### Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione un uomo di 61 anni con una storia clinica di moderata ipertensione ben trattato con enalapril (20 mg/die) con movimenti ritmici spasmodici a carico dell'emisoma di sinistra, senza perdita di coscienza. Tali episodi avevano una durata di 1-2 minuti con frequenza di circa una volta al mese negli ultimi quattro mesi, che si accentuavano in posizione ortostatica e con l'estensione del collo. L'anamnesi familiare è stata negativa per malattie neurologiche, droga d'abuso ed episodi sincopali. L'esame neurologico era normale e non è stata documentata la presenza di una ipotensione ortostatica. L'elettroencefalografia (EEG) mostrava una attività lenta a 4-5 c/s sulle derivazioni temporali di destra, senza presenza di elementi epilettiformi. La risonanza magnetica (MRI) non mostrava lesioni strutturali. L'esame ecocolordoppler TSA e Angio-RM evidenziavano entrambi una stenosi del 80% a carico dell'arteria carotide interna di destra. Pertanto, nel nostro paziente, la lenta attività focale

in EEG a riposo, con assenza di lesione strutturali all'esame neuro radiologico era probabilmente correlata con una focale ipoperfusione cerebrale. Cosicché il paziente è stato sottoposto ad endoarteriectomia a carico dell'arteria carotide interna di destra e successivamente si osserva una regressione di movimenti involontari. Lo stesso rimaneva asintomatico dopo 12 -mesi di follow-up.

## Discussione

Miller – Fisher è il primo a riportare che LSS era associata ad una stenosi carotidea controlaterale (1). L'esatto meccanismo dei movimenti degli arti non è chiaro. Il fatto che gli episodi che si verificano in pazienti con grave malattia carotidea occlusiva (1) che sono spesso precipitati alzandosi in piedi (1) e che migliorano dopo procedure di rivascolarizzazione(1) suggerisce fortemente che essi sono dovuti ad una transitoria insufficienza focale emodinamica. Perché poi questo dovrebbe produrre movimenti involontari è ancora incerto. Esso può essere spiegato dalla "teoria dell'ipoperfusione", in cui stenosi carotidea, la posizione ortostatica porterebbero a una riduzione del flusso ematico cerebrale in territori di confine. In uno studio fisiologico, Tatemichi et al utilizzato xenon-133 per rilevare una diminuzione regionale del sangue cerebrale flusso, hanno trovato in un uomo di 63 anni con movimenti involontari ad un emisoma un'importante ipoperfusione nelle regioni rolandiche dorso frontali contro laterali (2). In uno studio clinico effettuato su cinque pazienti, utilizzando Doppler transcranico, gli autori hanno mostrato una riduzione della reattività vasomotoria all'ipercapnia nell'emisfero contra laterale all'arto con movimenti involontari(1). Più tardi, in un altro studio, tomografia ad emissione di positroni (PET) di imaging l'ipoperfusione indotta da acetazolamide ha evidenziato insufficienza emodinamica come causa del limb-shaking TIA (1).

Nel nostro paziente, i movimenti involontari si sono manifestati per quattro mesi senza lo sviluppo di infarto cerebrale, cosicché veniva fatta diagnosi di LSS- TIA. Recentemente, Persoon et al hanno dimostrato che i movimenti involontari determinati da TIA secondaria ad un'occlusione della carotide interna contro laterale possono essere riconosciuti dalla loro breve durata (inferiore a 5 min) (3). Nel nostro paziente, questi movimenti ritmici involontari durano 1-2 min. Gli studi elettroencefalografici non sono riusciti a mostrare la presenza di attività epilettiforme associata LSS, anche se alcuni studi hanno dimostrato la presenza di attività lenta (1,4). In quattro pazienti anziani, con LSS è stata dimostrata la presenza di attività delta focale all'EEG con assenza di lesioni strutturali alle immagini neuro radiologiche (5).

Nel nostro paziente, senza le lesioni strutturali MRI del cervello, l'EEG ha mostrato una attività focale lenta. Questi pazienti con LSS sono ad alto rischio di un ictus (1), pertanto il precoce riconoscimento di questa forma di TIA è importante. L'obiettivo maggiore nel trattamento del LSS si concentra sul mantenimento o sul miglioramento il flusso ematico cerebrale attraverso un attento controllo della pressione arteriosa e una rivascolarizzazione chirurgica. In effetti precedenti studi hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi del LSS dopo un migliore controllo della dopo della pressione sanguigna (1) e dopo una rivascolarizzazione chirurgica, come l'endoarteriectomia(1).

Nel nostro paziente dopo endoarteriectomia a carico dell'arteria carotide interna controlaterale da stenosi emodinamicamente significativa si osservava una regressione dei sintomi.

In conclusione, LSS è una forma piuttosto rara di TIA che deve essere riconosciuto e differenziata da altre condizioni come crisi motorie parziali, anche in presenza di EEG positivo. Inoltre, una precoce diagnosi è importante sia per abolire gli attacchi che per ridurre il

maggior rischio di ictus ischemico.

## Bibliografia

- 1) Saad Ali; Khan, Muhib Alam; Khealani, Bhojo. *Limb-shaking transient ischemic attacks: case report and review of literature*. BMC Neurology 2006;6:5.
- 2) Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, Gitelman DR, Correll JW, Mohr JP. *Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks*. Stroke 1990;21:341.
- 3) Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. *Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case control study*. Brain 2010;133:915–22.
- 4) Bogouslavsky J, Regli F. *Unilateral watershed cerebral infarcts*. Neurology 1986;36:373–7.
- 5) Bearden S, Uthman B. *Cerebral hemodynamic compromise associated with limb shaking TIA and focal EEG slowing*. Am J Electroneurodiagnostic Technol 2009 Sep;49(3):225–43.

## news dalla letteratura

### L'emorragia intracranica in pazienti con fibrillazione atriale in trattamento anticoagulante con Warfarin o Dabigatran. The RE-LY Trial

L'Emorragia intracranica è la complicanza più devastante della terapia anticoagulante. Sono stati analizzati risultati associati a diversi siti di emorragia intracranica che si verificano con warfarin rispetto a dabigatran.

Venivano analizzati 18 113 partecipanti con fibrillazione atriale nella valutazione randomizzata a lungo termine terapia anticoagulante (RE-LY) studio assegnati a aggiustamenti di dose di warfarin (INR target, 2-3) o di dabigatran (150 mg o 110 mg , entrambi due volte al giorno).

Durante un periodo medio di 2,0 anni di follow-up, si sono verificate 154 emorragie intracraniche: 46% intracerebrale (mortalità 49%), il 45% subdurale (24% di mortalità), e l'9% subaracnoidea (31% di mortalità). I tassi di emorragia intracranica sono stati 0,76%, 0,31% e 0,23% per anno tra quelli assegnati rispettivamente a warfarin, dabigatran 150 mg, e dabigatran 110 mg (P <0,001 per entrambi i dosaggi di dabigatran rispetto a warfarin). Meno emorragie intracraniche fatali si è verificato tra quelli assegnati dabigatran 150 mg e 110 mg (n = 13 e n = 11, rispettivamente) rispetto al warfarin (n = 32, P <0.01 per entrambi). Meno emorragie intracraniche traumatiche si sono verificate in quei in terapia con dabigatran (11 pazienti con ciascuna

dose) rispetto a quelli in terapia con warfarin (24 pazienti;  $P < 0,05$  per entrambe le dosi di dabigatran rispetto a warfarin). Predittori indipendenti di emorragia intracranica sono stati l'uso di warfarin (rischio relativo: 2,9;  $P < 0,001$ ), l'uso di aspirina (rischio relativo: 1,6;  $P = 0,01$ ), l'età (rischio relativo: 1,1 per anno;  $P < 0,001$ ), e precedenti eventi di stroke / attacco ischemico transitorio (rischio relativo: 1,8;  $P = 0,001$ ).

In conclusione, lo spettro clinico di emorragia intracranica è risultata simile per i pazienti trattati con warfarin e dabigatran. Tassi assoluti di frequenza di emorragia comprese le emorragie intracraniche fatali e le emorragie traumatiche erano più bassi con dabigatran che con warfarin. Concomitante uso di aspirina era il più importante fattore di rischio modificabile indipendente per l'emorragia intracranica.

Hart RG et al. *Stroke*. 2012; 43: 1511-1517

--

## Predittori del rischio di emorragia sintomatica intracranica in stroke ischemico trattato con alteplase

L'emorragia intracerebrale sintomatica (SICH) è una complicanza grave nei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con trombolisi per via endovenosa. Noi miriamo a sviluppare un punteggio clinico che può essere facilmente applicato per prevedere il rischio di SICH.

I dati erano ottenuti da 31 627 pazienti trattati con intravenosa alteplase e arruolati nel Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) International Stroke Thrombolysis Register. Abbiamo identificato 9 fattori di rischio indipendenti per SICH: National Institutes of Health Stroke Scale basale, la glicemia, la pressione arteriosa sistolica, l'età, il peso corporeo, il tempo di trattamento dall'insorgenza dell'ictus, l'aspirina o l'aspirina associate al clopidogrel, e la storia di ipertensione. Il punteggio di rischio variava da 0 a 12 punti; i pazienti con un punteggio  $\geq 10$  punti (14,3%) rispetto ad un punteggio di 0 punti (0,2%) hanno mostrato un graduale aumento  $> 70$  volte di rischio di SICH.

Il SITS punteggio di rischio SICH predice grandi emorragie cerebrali parenchimali associate con grave deterioramento clinico. Il punteggio potrebbe aiutare i medici a identificare i pazienti ad alto e basso rischio di SICH dopo Alteplase per via endovenosa.

Mazyra M. et al. *Stroke*. 2012; 43: 1524-1531

--

## Proteinuria e outcome clinico dopo stroke ischemico

L'impatto della malattia renale cronica (CKD) sugli esiti clinici dopo ictus ischemico acuto non è ancora pienamente compreso. Lo scopo del presente studio è stato quello di chiarire come la CKD e dei suoi componenti, come la proteinuria e la bassa velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), influenzano gli esiti clinici dopo ictus ischemico.

I soggetti dello studio erano rappresentati da 3.778 pazienti con primo ictus ischemico entro 24 ore dall'insorgenza dal Registro Stroke Fukuoka. Gli outcome dello studio erano il deterioramento neurologico ( $\geq 2$  punti aumento del NIH Stroke Scale durante il ricovero), la mortalità intra-ospedaliera, e lo scarso esito funzionale (punteggio alla scala Rankin modificata alla dimissione da 2 a 6). Gli effetti di CKD, proteinuria e eGFR su questi risultati sono stati valutati in base ad un'analisi di regressione multipla logistica.

La CKD è stato diagnosticato in 1.320 pazienti (34,9%). Nelle analisi multivariate dopo aggiustamento per fattori confondenti, i pazienti con insufficienza renale cronica avevano un rischio significativamente più elevato di deterioramento neurologico, di mortalità e di scarso risultato funzionale ( $p < 0,001$  per tutti). Tra i componenti la CKD, un più alto livello di proteine urinarie è stata associata ad un elevato rischio di deterioramento neurologico, di mortalità e di scarso risultato funzionale ( $p$  per trend  $< 0,001$  per tutti), ma nessuna chiara relazione era presente tra il livelli di eGFR e i rischi di deterioramento neurologico, di mortalità e di scarso risultato funzionale.

La CKD è un importante predittore di peggiore outcome clinico dopo ictus ischemico acuto. La proteinuria contribuisce in modo indipendente per i maggiori rischi di deterioramento neurologico, di mortalità e di scarso esito funzionale, mentre l'eGFR non può essere rilevante per questi risultati.

Kumai Y. *Neurology* June 12, 2012 78:1909-1915

--

## Citicolina nel trattamento dello stroke ischemico: un internazionale, randomizzato, multicentrico, studio placebo-controllo (ICTUS trial)

La citicolina è approvato in alcuni paesi per il trattamento dell'ictus ischemico acuto. Abbiamo cercato di confermare l'efficacia di citicolina in un processo più ampio.

Abbiamo intrapreso uno studio randomizzato, controllato con placebo, studio sequenziale nei pazienti con moderata-grave ictus ischemico acuto ammessi in ospedali universitari in Germania, Portogallo e Spagna. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere citicolina o placebo entro 24 ore dopo l'insorgenza dei sintomi (1000 mg ogni 12 ore per via endovenosa durante i primi 3 giorni e successivamente per via orale per un totale di 6 settimane [ $2 \times 500$  mg compresse per via orale ogni 12 h]). L'outcome primario era il recupero a 90 giorni misurati da un test globale combinando tre misure di successo: National Institutes of Stroke Scale Salute  $\leq 1$ , modificato punteggio di Rankin  $\leq 1$ , e Barthel Index  $\geq 95$ . Gli endpoint di sicurezza inclusa emorragia intracranica sintomatica nei pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante, deterioramento neurologico, e la mortalità.

2298 pazienti sono stati arruolati nello studio da novembre 2006, a ottobre 2011. In 37 centri in Spagna, in 11 centri in Portogallo, e 11 centri in Germania reclutato pazienti. Dei 2298 pazienti che hanno dato il loro consenso informato e subito randomizzazione, 1148 sono stati assegnati a citicolina e 1150 a placebo. Lo studio è stato interrotto per futilità alla terza analisi ad interim sulla base dei dati completi da 2078 pazienti. L'analisi finale randomizzato si è basata su dati relativi a 2298 pazienti: 1148 nel gruppo citicolina e il 1150 nel gruppo placebo. Ripresa globale è risultata simile in entrambi i gruppi (odds ratio  $1 \cdot 03$ , 95% CI  $0 \cdot 86-1 \cdot 25$ ;  $p = 0 \cdot 364$ ). Nessuna differenza significativa è stata riportata nelle variabili di sicurezza, né del tasso di eventi avversi.

In conclusione, la citicolina non è efficace nel trattamento di moderata a grave ictus ischemico acuto.

Dàlov A. et al. *The Lancet*, Early Online Publication, 11 June 2012

--

## Associazione dell'iponatremia nello stroke acuto con la mortalità a 3 anni nei pazienti con primo ictus ischemico

L'iponatremia è il più comune disturbo elettrolitico tra i pazienti ospedalizzati, ed è spesso un indicatore di una malattia significativa sottostante. Ancora non è noto il valore prognostico nei pazienti con iponatremia acuta dopo il primo ictus ischemico. Si è voluto analizzare se l'iponatremia nella fase ictus acuto contribuisce al rischio di mortalità o di recidiva di ictus in questi pazienti.

Sono stati studiati 925 pazienti con primo ictus ischemico tra il 2002 e il 2004. Livelli di sodio sono stati ottenuti al momento dell'arrivo al pronto soccorso ed entro 3 giorni dall'insorgenza dell'ictus acuto. L'iponatremia è stata definita come concentrazione sierica di sodio <134 mmol/l. Sono stati raccolti dati riguardanti la presentazione clinica, i fattori di rischio dell'ictus, la patologia medica associata. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 3 anni per l'analisi di sopravvivenza. Tra i pazienti con il primo ictus ischemico, 107 (11,6%) avevano iponatremia. Tra i fattori di rischio per ictus, la prevalenza di diabete mellito era significativamente più alta tra i pazienti con iponatremia ( $p < 0,001$ ). La prevalenza di insufficienza renale cronica è stata anche più alta nel gruppo iponatremia ( $p = 0,002$ ). Presentazioni cliniche, come la durata di degenza, iniziale alterazione della coscienza, e il decorso clinico in fase acuta dell'ictus sono risultati simili tra i pazienti normo- e iponatremia. Tra le complicanze, la polmonite e infezione del tratto urinario erano significativamente più alti in iponatremia che nei pazienti normonatremia. Dopo l'analisi di regressione logistica multivariata, in questi pazienti il diabete mellito e insufficienza renale cronica sono stati associati con iponatremia. Kaplan-Meier analisi ha indicato che il tasso di sopravvivenza era significativamente più basso nei pazienti con iponatremia che nei pazienti normonatremia (log rank test,  $p$  value <0,001). Dopo il modello proporzionale di Cox multivariata di analisi rischi, l'iponatremia è un predittore significativo di 3 anni la mortalità in questi pazienti, dopo aggiustamento per variabili correlate (valore  $p = 0,003$ , hazard ratio = 2,23, intervallo di confidenza 95%: 1,30-3,82).

In conclusione l'iponatremia nella fase acuta ictus è un predittore di mortalità a 3 anni nei pazienti con primo ictus ischemico che è indipendente da altri predittori clinici di esito avverso.

Huang We-Y et al. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:55-62

## Fda per ora non approva apixaban nella FA e chiede più dati

Non si tratta di una bocciatura ma piuttosto di un rimando settembre, rimediabile con un pò di impegno aggiuntivo. Questa è la situazione di apixaban, nuovo e promettente farmaco anticoagulante sviluppato congiuntamente da Pfizer e Bristol-Myers Squibb Company per il quale l'Fda ha chiesto maggiori dati prima di deciderne l'approvazione per la prevenzione dello stroke e del tromboembolismo venoso in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

L'agenzia americana oggi ha rilasciato una cosiddetta Complete Response Letter nella quale chiede maggiori informazioni sulla gestione dei dati dello studio ARISTOTLE, il più importante per il farmaco. Le due aziende hanno fatto sapere che lavoreranno congiuntamente con l'Fda per dirimere ogni eventuale dubbio sui dati. Da sottolineare che l'Fda non ha chiesto alcun nuovo studio.

Nello studio ARISTOTLE, presentato nell'agosto del 2011 al congresso europeo di cardiologia, il farmaco ha ridotto del 21% l'end point primario di efficacia (stroke ed embolismo): 1,27 eventi anno con apixaban e 1,60 con warfarin. La riduzione è risultata particolarmente marcata per quanto concerne lo stroke emorragico (-49%). Sulla base dei dati di questo trial, per ogni 100 pazienti trattati per 1,8 anni con apixaban al posto di warfarin, è possibile prevenire 6 stroke, 15 sanguinamenti maggiori e 8 decessi.

A conferma dell'interesse per questo farmaco, è da poco uscito sul *Journal of the American College of Cardiology* un position paper sui nuovi anticoagulanti orali, formulato da un team di esperti del Gruppo di lavoro sulla trombosi della European Society of Cardiology (ESC). Nella FA, i cardiologi europei valutano molto positivamente tutte e tre i nuovi agenti disponibili come alternative interessanti al warfarin, dando però la palma del migliore ad apixaban, ritenuto il farmaco con i migliori dati in questo setting.

Apixaban è sviluppato congiuntamente in tutto il mondo da Bristol-Myers Squibb e Pfizer. Al momento, il farmaco è approvato soltanto in Europa, e non ancora negli Stati Uniti, ma solo per l'indicazione ortopedica, cioè contro il tromboembolismo venoso negli interventi di protesizzazione, mentre non c'è ancora l'ok per la prevenzione dell'ictus.

Apixaban è stato studiato nel programma clinico EXPANSE, che prevede l'inclusione di circa 60mila pazienti attraverso molteplici indicazioni e differenti popolazioni di pazienti nel mondo e comprende studi di Fase 3, randomizzati, in doppio cieco, completati o in corso, fra cui gli studi ADVANCE. Oltre alla prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica, apixaban è stato valutato in studi di Fase III per il trattamento della tromboembolia venosa, per la sua prevenzione nei pazienti ospedalizzati per patologie di interesse medico in fase acuta e per la prevenzione dell'ictus e di altri eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale. ([www.pharma-star.it](http://www.pharma-star.it) 25 giugno 2012)

## Possibile legame tra deficit di vitamina D e rischio di ictus

I nuovi dati dell'Honolulu Heart Program dimostrano che una dieta povera di vitamina D al basale è associata a un rischio più alto di ictus nei 34 anni successivi, indipendentemente da altri fattori. I dati sono stati pubblicati di recente online su *Stroke*.

"Un aumento dell'assunzione di vitamina D con la dieta potrebbe essere di beneficio per la prevenzione dell'ictus" ha detto il primo autore dello studio, Gotaro Kojima, della University of Hawaii di Honolulu, in un'intervista.

Anche se già altri studi hanno evidenziato un'associazione tra carenza di vitamina D e incidenza di ictus, la maggior parte di questi studi avevano considerato i livelli sierici di vitamina D. Si sa meno, invece, sull'associazione tra introito alimentare di vitamina D e rischio di ictus.

Solo uno studio, in precedenza, ha dimostrato che un apporto mag-

giore di vitamina D è associato a una minore incidenza di ictus. "I risultati del nostro lavoro sono in linea con quelli di questo studio. Tuttavia, le dimensioni della nostra popolazione erano 10 volte maggiori e il follow-up è stato tre volte più lungo" ha sottolineato Kojima.

I partecipanti erano 7.385 uomini nippo-americani residenti alle Hawaii arruolati nell'Honolulu Heart Program (uno studio osservazionale prospettico di lunga durata) tra il 1965 e il 1968. I partecipanti avevano tra i 45 e i 68 anni al momento della valutazione basale e sono stati seguiti fino al 1999.

Al basale, l'introito medio di vitamina D di questi uomini era di 3,62 mcg/die (range 0,00-211,60 mcg/die). Nei 34 anni di follow-up, si sono verificati 960 casi di ictus, di cui 651 (il 68%) tromboembolici, 269 (il 28%) emorragici e 40 (il 4%) di tipo sconosciuto.

I tassi di ictus aggiustati in base all'età sono risultati significativamente più elevati nel quartile più basso di introito di vitamina D con la dieta (0-1,12 mg/die) rispetto a quelli nel quartile più alto (4,13-211,60 mg/die) per tutti i tipi di ictus (6,38 per 1000 persone-anni di follow-up contro 5,14;  $P = 0,030$ ), così come per il solo ictus tromboembolico (4,36 per 1000 persone-anni di follow-up contro 3,30;  $P = 0,033$ ) e per quello emorragico (1,54 per 1000 persone-anni di follow-up contro 1,49;  $P = 0,977$ ).

Aggiustando i dati per l'età, l'apporto calorico totale, l'indice di massa corporea, l'ipertensione, il diabete, il fumo, l'attività fisica, il livello di colesterolo e il consumo di alcol mediante la regressione di Cox, i ricercatori hanno scoperto che i soggetti nel quartile più basso di assunzione di vitamina D con la dieta avevano un aumento significativo del rischio di incidenza di ictus e di ictus tromboembolico, ma non del solo ictus emorragico, rispetto a quelli nel quartile più alto. L'hazard ratio complessivo di ictus è risultato, infatti, uguale a 1,22 (IC al 95% 1,01-1,47;  $P = 0,038$ ), quello di ictus tromboembolico uguale a 1,27 (IC al 95% 1,01-1,59;  $P = 0,044$ ) e quello di ictus emorragico, invece, pari a 0,97 (IC al 95% 0,68-1,38;  $P = 0,853$ ).

JoAnn Manson, del Brigham and Women Hospital di Boston, ha commentato i risultati dicendo che sono da interpretare con cautela in quanto lo studio è osservazionale e quindi "l'associazione non dimostra la presenza di un nesso causale" tra i due fenomeni, oltre al fatto che negli studi di questo tipo ci sono molti possibili fattori confondenti.

"I fattori alimentari sono spesso correlati con molti altri fattori inerenti lo stile di vita che possono essere collegati a malattie cardiache e possono confondere l'associazione" ha detto la Manson, la quale ha aggiunto che in questo caso potrebbe esserci una relazione causa-effetto, ma di certo non è possibile dimostrarla con uno studio di questo genere. "L'unico modo per capire con certezza se una maggiore assunzione di vitamina D possa prevenire le malattie cardiovascolari e avere altri effetti benefici sulla salute è un trial clinico randomizzato nel quale questi altri fattori siano equamente bilanciati".

La Manson è l'autrice principale dello studio VITAL, partito nel 2010, il primo studio randomizzato su larga scala che sta valutando se l'assunzione quotidiana di integratori alimentari a base di vitamina D3 o di acidi grassi omega-3 riduca il rischio di sviluppare malattie cardiache, ictus e tumori nelle persone che non hanno alle spalle una storia di queste malattie.

La Manson è anche coautrice di un altro lavoro recente, pubblicato nel numero di giugno di Stroke, che ha indagato sulla possibile correlazione tra livelli di 25-idrossivitamina D e rischio di ictus nelle donne arruolate nel Nurses Health Study. I risultati di questo studio hanno mostrato una correlazione "modesta" tra i livelli di vitamina D e gli ictus successivi.

G. Kojima, et al. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: The Honolulu Heart Program. Stroke 2012; doi:10.1161/STROKEA-HA.112.651752. (www.pharmastar.it)

## **Anticoagulanti: i pazienti che assumono Pradaxa e che vanno incontro a traumi, soprattutto alla testa, devono ricorrere a cure mediche urgenti**

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA, European Medicines Agency) ha raccomandato di aggiornare le informazioni riguardanti il farmaco anticoagulante Pradaxa (Dabigatran etexilato) su come ridurre e gestire il rischio emorragico.

Il sanguinamento è una ben nota complicanza di tutti i farmaci anticoagulanti.

Pradaxa è un anticoagulante, che viene prescritto ai pazienti adulti sottoposti ad interventi di sostituzione dell'anca o del ginocchio per prevenire eventi tromboembolici venosi e anche ai pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare per prevenire ictus ed embolia sistemica.

Il Comitato scientifico dell'EMA, CHMP, ha rilevato che la frequenza con cui avvengono sanguinamenti fatali con Pradaxa rilevata da dati post-marketing è risultata significativamente inferiore rispetto a quella osservata negli studi clinici su cui si è basata l'autorizzazione al commercio del medicinale, ma ritiene che questo aspetto deve comunque essere tenuto sotto stretta sorveglianza.

I pazienti che stanno assumendo Pradaxa, o qualsiasi altro anticoagulante, devono essere consapevoli che sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Se durante il trattamento cadono o si feriscono, soprattutto se il danno è alla testa, devono richiedere cure mediche urgenti.

Ad oggi non esiste alcun antidoto in grado di contrastare l'azione di Dabigatran etexilato. (www.xagena.it; Fonte: EMA, 2012)

## **Complicanze neurochirurgiche degli inibitori diretti della trombina: grave emorragia dopo lieve trauma cranico in un paziente trattato con Pradaxa**

Dabigatran etexilato (Pradaxa) è un anticoagulante orale che agisce come un inibitore diretto della trombina.

I grandi studi clinici randomizzati hanno mostrato che i più alti dosaggi di Dabigatran (150 mg due volte al giorno) sono superiori al Warfarin (Coumadin) in termini di incidenza di ictus e di embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare.

Nel 2010, l'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato l'uso del Dabigatran nella prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale. L'impiego di Dabigatran presenta dei vantaggi rispetto al Warfarin, perché i pazienti non necessitano di sorveglianza di routine riguardo ai tempi di protrombina o all'INR (International Normalized Ratio). Tuttavia, ad oggi, non è stato identificato nessun farmaco in grado di revertire l'azione di Dabigatran in caso di grave emorragia. Medici del Dipartimento di Neurochirurgia, University of Utah, a Salt Lake City (Stati Uniti), hanno riferito del caso di un paziente anziano con fibrillazione atriale in trattamento con Dabigatran, che ha presentato un'emorragia intracranica in rapida espansione dopo una banale caduta. Il paziente è morto poco dopo, senza che i chirurghi riuscissero ad arrestare l'emorragia massiva.

Questo caso ha messo in evidenza un'importante limite nell'impiego dell'anticoagulante Pradaxa. (www.xagena.it; Fonte: Journal of Neurosurgery, 2012)