



Il tema conduttore del Congresso Nazionale SINV 2011 che si è tenuto nella Città degli Studi di Biella, è il ruolo che le diverse figure professionali devono avere per gestire al meglio la patologia cerebrovascolare in tutte le sue fasi, rimarcando l'importanza dell'interdisciplinarietà nella gestione di questa patologia.

La prima giornata del congresso, che si è aperto con un corso di neurosonologia riguardante il circolo arterioso intra ed extracranico nonché il circolo venoso cerebrale, si è conclusa con una riunione congiunta con la SINSEC e FISM dove si è parlato del protocollo di studio COSMO che riguarda la valutazione dell'emodinamica venosa extra ed intracranica in pazienti affetti da patologia demielinizzante, in soggetti affetti da altre patologie neurodegenerative ed in controlli sani. Durante il convegno si è parlato, poi, dei fattori di rischio responsabili della patologia cerebro e cardiovascolare e dell'importanza del suo trattamento (antipertensivi, statine, ecc.), con particolare riferimento al ruolo che riveste la presenza di una placca "instabile" all'esame ultrasonografico e delle strategie di rivascolarizzazione nello stroke acuto, oltre alla trombolisi venosa sistemica.

In collaborazione con la Società Italiana di Medicina di Montagna, gli specialisti hanno parlato dell'impatto delle altitudini sulle funzioni cerebrali, con particolare riguardo alle variazioni della circolazione cerebrale nel male acuto di montagna. Inoltre, in una sessione del congresso si è discusso di una migliore definizione del TIA, dell'evoluzione neuroradiologica e del suo trattamento in DEA. Particolarmente apprezzato è stato la discussione sull'utilizzazione degli ultrasuoni nelle patologie neurologiche degenerative.

Nel corso del congresso, in funzione di una sempre più attiva capillarizzazione territoriale delle aree tematiche di maggior interesse della SINV, si è dato spazio ad una sessione dedicata ai delegati regionali

della SINV che hanno illustrato i loro studi ongoing sull'ictus. Ed è in questa occasione che il dott. Malferrari, Presidente SINV, ha sottolineato come la SINV negli ultimi due anni è cambiata evolvendosi sempre di più fino ad arrivare all'istituzione anche di una newsletter della Società che consente ai singoli soci SINV di sentirsi sempre più



parte attiva della Società. Tali passi in avanti sono stati possibili grazie anche ad una maggiore e sempre più attiva partecipazione dei delegati regionali. Lo stesso Presidente ha rimarcato il successo ottenuto dai Seminari Interdisciplinari Italiani Neurovascolari tenutesi nell'anno corrente in otto città italiane dove si è parlato di patologia neurovascolare sotto l'egida di formazione della SINV e che ha visto il coinvolgimento di varie figure professionali mediche. Ed è proprio in funzione dell'importanza dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che all'interno del Congresso Nazionale, svoltosi in collaborazione con l'Associazione Italiana Infermieri

delle Neuroscienze (ANIN), si è organizzato un corso congiunto SINV-ANIN dedicato al coinvolgimento della professione infermieristica nella gestione della patologia cerebrovascolare. Durante il corso si è parlato di un approccio infermieristico non solo diagnostico, ma anche assistenziale.

Comunque, un particolare ringraziamento va dato a molti colleghi, ai nuovi ed agli "storici" amici della SINV per l'attiva partecipazione che ha consentito l'ottima riuscita di questo Congresso Nazionale SINV.

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

*Antonio Siniscalchi*

*Lorenzo Coppo*



La Capanna Regina Margherita: il rifugio più alto d'Europa, Monte Rosa (Metri 4554 slm).  
Alla figura di Angelo Mosso, il fisiologo e pioniere della Medicina di Montagna si deve il merito di tale costruzione.

**Ricorda di rinnovare l'iscrizione per il 2012 alla SINV!**  
 > vai su [www.sinv.it](http://www.sinv.it), clicca su *Modulo iscrizione* e segui le istruzioni

## Ictus cerebrale maligno: la sfida terapeutica

D. Corlianò, G. Pulito

U.O. Anestesia e Rianimazione, P.O. Scorrano – Maglie – Poggiardo, ASL Lecce

L'infarto maligno dell'arteria cerebrale media (MMCI) rappresenta una situazione drammatica, nella quale è spesso coinvolto l'anestesta-rianimatore a causa della necessità della gestione intensivistica del paziente. In alcune recenti casistiche può rappresentare il 10-15% degli ictus sopratentoriali, con una mortalità che di aggira intorno all'80% dei casi. Il rapido deterioramento del quadro neurologico, dovuto allo sviluppo di un massivo edema cerebrale, si manifesta solitamente tra il 2° ed il 5° giorno dall'evento acuto, con punte di precocità coinvolgenti le 24 ore successive all'insorgenza dei sintomi.

Le Linee Guida SPREAD indicano il trattamento di una simile condizione in caso di rapido deterioramento dello stato di coscienza e/o segni clinici di erniazione cerebrale e/o evidenze neuroradiologiche di edema con dislocazione delle strutture della linea mediana od obliterazione delle cisterne perimesencefaliche. Diventa quindi fondamentale il riconoscimento dei fattori prognostici negativi al fine di istituire tempestivamente il monitoraggio e l'opportuna terapia intensiva; essi possono essere clinici, quale il rapido deterioramento dello stato neurologico con punteggio NIHSS > 15, nausea e vomito all'esordio, coesistenza di ipertensione arteriosa e/o insufficienza cardiaca, ma anche strumentali, come la precoce ipodensità alla TAC di almeno il 50% del territorio dell'arteria cerebrale media (MCA) se si considera sia il superficiale che il profondo o almeno i 2/3 se risulta interessato solo il superficiale ed il volume infartuale > 145 cm<sup>3</sup> alla Risonanza Magnetica Diffusionale (DWI).

La gestione clinica di questi pazienti riveste particolare difficoltà ed è tutt'oggi in piedi un'accesa discussione tra i sostenitori della terapia medica ed i fautori della precoce aggressione chirurgica mediante craniectomia decompressiva. Scopo del presente lavoro è una rapida revisione della letteratura in merito, con particolare riferimento alle attuali linee guida per la gestione dell'MMCI.

Numerose sono le terapie mediche utilizzate allo scopo di ridurre la pressione intracranica in questi pazienti ed ognuna di queste, nessuna esclusa, annovera sostenitori e detrattori, visto che la stragrande maggioranza dei dati a disposizione proviene da studi sperimentali o trials spesso non randomizzati.

Il pilastro della terapia antiedema cerebrale è da sempre costituito dai diuretici osmotici, il più utilizzato dei quali è il mannitolo. A tal proposito una revisione sistemica Cochrane sostiene che l'utilizzo del mannitolo, in relazione alle evidenze correnti, non dovrebbe essere routinario bensì riservato a casi selezionati (es. compromissione della coscienza), sebbene la sua validità nel trattamento dell'ictus acuto non possa essere esclusa. Un'altra revisione Cochrane giunge ad analoghe conclusioni riguardo il secondo classico antiedema cerebrale, il glicerolo: vi è un beneficio a breve termine ma non se ne conferma la validità nel lungo termine, raccomandando pertanto il suo utilizzo in casi selezionati. In definitiva, l'impiego dei diuretici osmotici deve essere razionalizzato in relazione alla precocità ed alla durata del trattamento, come prescritto dalle attuali Linee Guida, tenendo anche

conto del possibile effetto paradossale dell'incremento dell'edema in caso di accumulo nel tessuto danneggiato con conseguente inversione del gradiente osmotico con il plasma. Identico discorso riguarda le soluzioni saline ipertoniche, il cui ruolo sembra sovrapponibile a quello del glicerolo relativamente al beneficio a breve termine.

In definitiva, le linee guida SPREAD consigliano l'utilizzo del mannitolo al 20% (0,25-0,5 g/kg e.v. in boli somministrati rapidamente nell'arco di 20 minuti, ogni 6 ore, fino ad una dose massima giornaliera di 2 g/kg) o glicerolo (250 ml glicerolo al 10% in 30-60 minuti, ogni 6 ore) nei pazienti con ipertensione endocranica di livello elevato, clinica in rapido deterioramento, edema circostante la lesione, per tempi inferiori ai 5 giorni, a causa dei noti fenomeni di rebound. Parallelamente è indicato l'utilizzo della furosemide, alla dose di 10 mg ogni 2-8 h; l'osmolarità plasmatica va valutata due volte al giorno nei pazienti in terapia osmotica e come obiettivo vanno mantenuti livelli < 310 mOsm/L.

Altri due pilastri storici della farmacoterapia antiedema cerebrale sono i corticosteroidi ed i barbiturici. Per quanto attiene ai primi, una revisione Cochrane non trova beneficio in termini di riduzione della mortalità o di miglioramento qualitativo nei sopravvissuti; d'altra parte, sia le Linee Guida Europee del 2008 che le Linee Guida Spread li controindicano, soprattutto a causa della maggior incidenza di complicanze infettive.

Diverso è il discorso riguardo i barbiturici, che esplicano la loro azione nel danno cerebrale acuto sedando l'attività cerebrale con conseguente riduzione della produzione di fluidi; tuttavia questo effetto è controbilanciato dall'ipotensione indotta da tali farmaci in un paziente su quattro, motivo per cui l'outcome complessivo non risulta modificato. Le Linee Guida Spread raccomandano la sedazione con tiopentone in combinazione alla paralisi neuromuscolare mediante farmaci non depolarizzanti, allo scopo di evitare le elevazioni della pressione intratoracica conseguenti a vomito, tosse, resistenza al respiratore.

Uno dei capisaldi storici per il rianimatore di fronte all'ipertensione endocranica è l'iperventilazione con volumi di 12-14 ml/kg, allo scopo di controllare i fattori in grado di aumentare la pressione intracranica quali l'ipossia e l'ipercapnia, essendo dimostrato che la riduzione di 5-10 mm Hg della PaCO<sub>2</sub> induce una riduzione del 25-30% della pressione intracranica. Tuttavia anche questa manovra non è scevra da critiche, soprattutto perché il suo effetto diminuisce con il trascorrere del tempo e si può verificare un pericoloso effetto rebound nel momento del ritorno ai normali parametri ventilatori. Si consiglia quindi di non protrarre l'iperventilazione oltre le 72 ore, prestando inoltre attenzione a che la vasocostrizione indotta non provochi un aumento dell'area ischemica, ponendo un target di PaCO<sub>2</sub> compreso tra i 30 ed i 36 mm Hg. A tal fine risulta particolarmente utile la misurazione della "end tidal CO<sub>2</sub>", che fornisce in maniera incruenta e continua l'informazione sui livelli di ipocapnia raggiunti. Conserva infine tutta la sua validità la posizione del capo del paziente, che va mantenuta elevata di 20°-30° rispetto al piano del letto, come indicato anche dalle Linee Guida Spread. È indicato inoltre evitare il posizionamento del catetere venoso centrale nella vena giugulare interna, per non creare ulteriore impedimento allo scarico venoso.

L'ultimo presidio non chirurgico da prendere in considerazione è l'ipotermia moderata (32-35 °C), da sola o in parallelo alla somministrazione di THAM. Una recente disamina ha mostrato un moderato beneficio per quanto attiene alla riduzione di mortalità a un anno,

non supportata però da un miglioramento neurologico. Viene altresì sottolineata la necessità di trials randomizzati per valutarne l'efficacia. D'altra parte altri studi ne sottolineano la pericolosità in termini di ipotensione, aritmie, coagulopatie e rapidità del "rewarming".

Veniamo infine all'approccio neurochirurgico, vale a dire la craniectomia decompressiva. Le linee guida SPREAD recitano testualmente: "Nei casi di infarto esteso con grave effetto massa e mancata efficacia dei trattamenti antiedema, può essere considerata la chirurgia decompressiva, specialmente in pazienti giovani senza patologie associate e con lesione situata nell'emisfero non dominante", mentre le linee guida Europee indicano la terapia decompressiva entro 48 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti fino a 60 anni di età, con infarto maligno della MCA in evoluzione. Infine, le linee "dell'American Heart Association e dell'American Stroke Association Stroke Council" indicano la chirurgia decompressiva in pazienti gravi, previa chiara informazione ai familiari del paziente riguardo i potenziali "outcomes" in particolare sulla sopravvivenza e sulla possibile severa disabilità residua, non essendo ancora ben noti gli effetti della terapia sulla morbilità; la decisione dipende dal clinico anche in base all'età del paziente e alla sede della lesione.

Allo stato attuale, gli studi più significativi in merito sono l'olandese HAMLET, il tedesco DESTINY ed il francese DECIMAL. L'analisi combinata dei dati relativi ai suddetti lavori ha mostrato una riduzione sia della mortalità che dell'outcome sfavorevole, misurato con la scala di Rankin modificata (mRS), se l'intervento è compiuto entro 48 ore in pazienti di età non superiore a 60 anni. Le critiche mosse a tali studi sono l'assenza di gruppi di controllo e di una valutazione prospettica del deficit residuo e della qualità di vita dei pazienti a lungo termine; occorrerà pertanto attendere i dati degli studi prospettici tuttora in corso sul follow-up.

In conclusione, la gestione dei pazienti affetti da MMCI è tuttora lontana dall'essere ben codificata e standardizzata, necessitando un coinvolgimento multidisciplinare da parte del neurologo, del neuro-animatore e del neurochirurgo, previa accurata informazione del paziente e dei familiari soprattutto in relazione alle prospettive della qualità di vita. Dal punto di vista intensivistico, un oculato management dei patterns respiratori può fare la differenza, insieme ad un monitoraggio stretto, possibilmente invasivo, della pressione sanguigna in grado di condizionare in tempo reale le scelte terapeutiche più adatte a preservare ottimali condizioni di perfusione cerebrale globale e distrettuale.

## Bibliografia

F. Casoni, A. Zini, A. Musumeci, A. Falasca, S. Baroni, S. Nizzoli, GP Pinna, R. Stacca, P. Nichelli, M. Cavazzuti. Craniectomia decompressiva in corso di ictus ischemico maligno dell'arteria cerebrale media: descrizione di un caso clinico e breve revisione della letteratura. Rivista Italiana di Neurobiologia, suppl. fascicolo 1-2010; 17-21.

Berrouschot J, Sterker M, Bettin S et al. Mortality of space occupying (malignant) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. Intensive Care Med 1998; 24: 620-623.

Hacke W, Swab S, Horn M et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996; 53: 309-315.

The European Stroke organization (ESO) executive committee and the ESO writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008.

Hofmeijer J, Bart Van der Port H, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. Crit Care 2003; 31: 617-625

Bereczki D, Liu M, Fernandes do Prado, Fekete I. Mannitol for acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3 CD001153.

Righetti E, Celani MG, Cantisani T et al. Glycerol for acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; CD000096

Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. J Neurosurg 1992; 77: 584-589.

Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD) VI edizione. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stesura 7 gennaio 2010.

Sandercock PAG, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD000064. DOI: 10.1002/14651858.CD000064.pub2

Schwab S, Spranger M, Schwarz S et al. Barbiture coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? Neurology 1997; 48: 1608-1613.

Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. Art. No.: CD000033. DOI: 10.1002/14651858.CD000033

Sidenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001048. DOI: 10.1002/14651858.CD001048.pub4.

Biagino Allaria, Marco Dei Poli. "Il monitoraggio delle funzioni vitali nel perioperatorio non cardiocirurgico". Ed. Springer 2010, pag.166.

Lyden, P. D., Krieger, D., Yenari, M. and Dietrich, W. D. (2006), Therapeutic hypothermia for acute stroke. International Journal of Stroke, 1:9-19. doi:10.1111/j.1747-4949.2005.00011.x

Sykora, M., Diedler, J., Jüttler, E., Steiner, T., Zweckberger, K., Hacke, W. and Unterberg, A. (2010), Intensive care management of acute stroke: surgical treatment. International Journal of Stroke, 5:170-177. doi:10.1111/j.1747-4949.2010.00426.x

Morley NCD, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003435. DOI: 10.1002/14651858.CD003435.

Decompressione osteodurale in paziente con infarto maligno nel territorio dell'arteria cerebrale media sinistra Dr. Ettore Fiumara U.O. Neurochirurgia Az. Osp. Villa Sofia-CTO Palermo Convegno Regionale SNO 2006.

De Deyne, C.; De Jongh, R.; Heylen, R.; Van Aken, H. Decompressive surgery for malignant MCA infarction, European Journal of Anaesthesiology: 2000 - Volume 17 - Issue - pp 64-65

Studio Hamlet - Lancet Neurol 2009;8:326-33

## Il ruolo protettivo della catalasi in modelli in vitro e in vivo di ischemia cerebrale

M. Armogidai<sup>1</sup>, A. Spalloni<sup>2</sup>, D. Amantea<sup>3</sup>, M. Nutini<sup>2</sup>, F. Petrelli<sup>3</sup>, P. Longone<sup>2</sup>, G. Bagetta<sup>3</sup>, R. Nisticò<sup>1,3</sup>, N.B. Mercuri<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Experimental Neurology, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Rome;

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular Neurobiology, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Rome;

<sup>3</sup>Department of Pharmacobiology and University Centre for the Study of Adaptive Disorders and Headache, Section of Neuropharmacology of Normal and Pathological Neuronal Plasticity, University of Calabria, Rende (CS);

<sup>4</sup>Department of Neuroscience, (University of Rome 'Tor Vergata', Rome)

Nelle fasi di riperfusione di tessuti dell'organismo interessati da fenomeni ischemici si sviluppa la produzione di radicali liberi (RL). Il principale bersaglio dei radicali liberi è rappresentato dai lipidi delle membrane cellulari, specie gli acidi grassi poliinsaturi, a causa della loro natura chimica e della loro particolare conformazione a doppio strato regolare, che viene stravolta dall'attacco dei RL. Gli sconvolgimenti delle membrane cellulari, comprese quelle interne alla cellula, comportano alterazioni negli scambi tra compartimenti intra- ed extracellulari, fino a compromettere la sopravvivenza stessa della cellula.

Tra i lipidi oggetto preferenziale degli attacchi dei RL figurano anche le lipoproteine LDL a bassa densità, deputate principalmente al trasporto nel plasma del colesterolo e della vitamina E. A contatto coi RL vengono ossidate, con alterazione delle proprietà fisico-strutturali e delle attività biologiche, e trasformate in fattori causali del processo arteriosclerotico.

Altro bersaglio cruciale d'attacco da parte dei RL è costituito dalle proteine e dagli acidi nucleici. L'alterazione delle strutture proteiche porta allo sconvolgimento funzionale di molti sistemi enzimatici, e un danneggiamento del DNA e del RNA prefigura modificazioni genetiche che potrebbero essere alla base dei meccanismi di insorgenza del cancro e dell'invecchiamento cellulare. L'organismo controlla e inattiva i RL presenti al suo interno con una strategia complessa, multifattoriale, stratificata su diversi livelli di intervento, ed estremamente efficace. Il meccanismo più importante, di tipo enzimatico, presente in ogni cellula, intercetta il radicale superossido prima che possa provocare danni e attraverso una serie di reazioni lo neutralizza trasformandolo in acqua. Gli enzimi coinvolti in questo meccanismo sono la SOD (superossidodismutasi), la Catalasi e la Glutazione-perossidasi.

Esistono Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) che sono i radicali liberi a maggior diffusione. I più importanti ROS sono l'anione superossido O<sub>2</sub><sup>-</sup>, il perossido d'idrogeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e il radicale ossidrilico •OH. Il perossido d'idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) è spesso il prodotto della superossido-dismutasi (SOD) o da alcune ossidasi contenute nei perossisomi. Viene metabolizzato dalla catalasi dei perossisomi in H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub> che catalizza la reazione tramite il suo gruppo eme e dalla glutazione perossidasi nel citosol e nei mitocondri.

Nel nostro recente studio è stato valutato il potenziale neoprotet-

tivo dell'enzima antiossidante catalasi (CAT), implicato nella degradazione del perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a ossigeno e acqua, dal danno cerebrale indotto dall'ischemia in vitro e dall'ischemia in vivo transiente. Gli effetti neuroprotettivi della CAT sono stati determinati mediante registrazioni elettrofisiologiche e microscopia a fluorescenza confocale in fettine ippocampali. L'ischemia è stata simulata in vitro dalla deprivazione combinata di ossigeno e glucosio (OGD). L'ischemia in vivo è stata prodotta dall'occlusione transiente dell'arteria cerebrale media (MCAo). È stata riscontrata una protezione dalla perdita irreversibile dei potenziali di campo post-sinaptici eccitatori (fEPSPs) causata da OGD prolungata (40 minuti) in presenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mediante pre-applicazione esogena di CAT (500 U/mL). L'effetto protettivo per essere manifesto richiede l'interazione sinergica dell'enzima CAT e del suo substrato H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La neuroprotezione indotta da CAT è confermata in un modello murino transgenico over-esprimente la CAT umana [Tg(CAT)]. In presenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'ippocampo del topo Tg (CAT) presenta una maggiore resistenza all'insulto ischemico se confrontato con il ceppo wild-type (WT). Inoltre, il trattamento con CAT riduce, per una finestra temporale di circa 50 minuti, la depressione dei fEPSPs evocata dall'applicazione ripetuta di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in normossia. Una minore sensibilità alla depressione dei fEPSPs indotta da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> si ha nei topi Tg(CAT) rispetto ai WT. In vivo, i topi Tg(CAT) hanno inoltre presentato una riduzione dell'infarto cerebrale dopo MCAo rispetto ai WT.

Questi risultati suggeriscono nuove strategie, basate sulla modificazione dei livelli di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, atte alla riduzione del danno neuronale prodotto da ischemia cerebrale transiente. Ulteriori studi potranno fornire una comprensione più profonda delle funzioni cellulari e delle vie di segnalazione strettamente correlate al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e che legano questo messaggero alla morte cellulare ischemica in modo da promuovere finalmente una terapia efficace per l'ischemia cerebrale.

### Bibliografia

Raichle M.E. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13:2-10

Flamm E.S., Demopoulos H.B., Seligman M.L., Poser R.G., Ranoshoff J. Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke* 1978;9:445-7.

Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995;64:97-112.

Zamocky M., Furtmüller P.G., Obinger C. Evolution of catalases from bacteria to humans. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10:1527-48.

Armogida M., Spalloni A., Amantea D., Nutini M., Petrelli F., Longone P., Bagetta G., Nisticò R., Mercuri N.B. The protective role of catalase against cerebral ischemia in vitro and in vivo. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jul-Sep;24(3):735-47

## Trattamento fibrinolitico dello stroke ischemico per i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali

La terapia fibrinolitica con rtPA nei pazienti con dabigatran, e presumibilmente anche nei pazienti trattati con altri nuovi anticoagulanti orali come il rivaroxaban, apixaban o edoxaban, non deve essere eseguita quando sono presenti i livelli plasmatici terapeutici degli anticoagulanti. La loro cinetica di eliminazione può variare a seconda della funzione renale ed epatica, massa corporea e l'età e la misurazione dei livelli del farmaco, deve essere consigliato prima di tentare rtPA trattamento. I nuovi farmaci anticoagulanti orali influenzano PT e aPTT, ma l'effetto è molto variabile e un range di normalità di PT o aPTT non esclude la presenza di concentrazioni rilevanti del anticoagulante nel sangue. I limiti di PT o INR utilizzati per le stime del rischio di sanguinamento non sono da applicare per un terapia con antagonista della vitamina K. La cardioversione nei pazienti trattati con i nuovi farmaci anticoagulanti orali deve essere eseguita solo dopo una sufficiente fase di affidabilità della terapia anticoagulante ed esclusione di un trombo intracardiaco.

*Dempfle CE, Hennerici MG, Cerebrovasc Dis. 2011 Dec 1;32(6):616-619*

--

## Alto rischio del Dronedaron nella fibrillazione atriale permanente

Il dronedarone ripristina il ritmo sinusale e riduce l'ospedalizzazione o la morte in intermittente fibrillazione atriale. Inoltre riduce la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna e ha antiadrenergici e potenziali effetti antiaritmici ventricolari. Abbiamo ipotizzato che dronedarone ridurrebbe eventi vascolari maggiori ad alto rischio di fibrillazione atriale permanente. Abbiamo reclutato i pazienti che avevano almeno 65 anni di età, con almeno una storia di 6 mesi di permanente fibrillazione atriale e fattori di rischio per eventi vascolari maggiori, a ricevere dronedarone o placebo. L'endpoint primario era l'ictus, l'infarto miocardico, l'embolia sistemica o la morte per cause cardiovascolari. L'endpoint secondario un'ospedalizzazione non programmata per causa cardiovascolare o decesso.

Dopo l'arruolamento di 3236 pazienti, lo studio è stato interrotto per motivi di sicurezza. L'endpoint primario si è verificato in 43 pazienti trattati con dronedarone e 19 trattati con placebo (hazard ratio, 2,29, 95% intervallo di confidenza [IC], 1,34-3,94,  $p = 0,002$ ). Ci sono stati 21 morti per cause cardiovascolari nel gruppo dronedarone e 10 nel gruppo placebo (hazard ratio, 2,11, 95% CI, 1,00-4,49,  $p = 0,046$ ). Lo stroke si è verificato in 23 pazienti nel gruppo dronedarone e 10 nel gruppo placebo (hazard ratio, 2,32, 95% CI, 1,11-4,88,  $p = 0,02$ ). L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca si è verificato in 43 pazienti nel gruppo dronedarone e 24 nel gruppo placebo (hazard ratio 1,81, 95% CI, 1,10-2,99,  $p = 0,02$ ).

In conclusione il dronedarone aumenta i tassi di insufficienza cardiaca, ictus e morte per cause cardiovascolari nei pazienti con fibrillazione atriale permanente, che erano a rischio di eventi vascolari maggiori. I nostri dati dimostrano che questo farmaco non deve essere usato in tali pazienti. (Finanziato dalla Sanofi-Aventis; PALLAS ClinicalTrials.gov number, NCT01151137)

*Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2011 Nov 14*

--

## Strategie di trattamento endovascolare nello stroke ischemico

Le limitazioni della terapia trombolisi per via endovenosa hanno aperto la strada allo sviluppo di nuove tecnologie endovascolari per l'utilizzo nel contesto di ictus acuto. Queste tecnologie vanno dalla diretta trombolisi intraarteriosa a dispositivi di ricanalizzazione di angioplastica e stenting. Gli strumenti nell'armamentario del interventista neuroendovascolare permettere la rapida, rivascolarizzazione efficace da offrire ad una popolazione più ampia di pazienti che altrimenti hanno poche opzioni terapeutiche a loro disposizione. In questo articolo, passiamo in rassegna l'attuale stato dell'arte di intervento neuroendovascolare per ictus ischemico acuto. Particolare enfasi è posta nel delineare le indicazioni e risultati per l'utilizzo di queste diverse tecnologie.

*Ellis JA et al. Int J Stroke. 2011 Dec;6(6):511-22*

--

## Benefici della trombolisi per via endovenosa nell'ictus ischemico acuto relativi a extra cranico dissezione della carotide interna. Sogno o realtà?

Pochi studi clinici hanno riportato la sicurezza della trombolisi per via endovenosa in stroke ischemico relativi alla dissezione della carotide interna extracranica.

Il nostro obiettivo era di valutare se i pazienti con ictus ischemico relativi alla dissezione della carotide interna extracranica ottenevano alcun beneficio dalla trombolisi per via endovenosa. Questo studio multicentrico prospettico e osservazionale è stato condotto in quattro ospedali universitari della Rete Stroke Madrid. Nello studio sono stati inclusi pazienti con ictus ischemico che hanno ricevuto trombolisi per via endovenosa e pazienti con dissezione extracraniche della carotide interna sottoposti al trattamento di trombolisi per via endovenosa. Nei seguenti gruppi sono stati confrontati la gravità dell'ictus (NIHSS) e i risultati valutati a tre mesi (modified Rankin Scale): (1) trombolisi per via endovenosa nei pazienti con ictus ischemico in presenza di dissezione extracranica della carotide interna rispetto alla presenza di altre cause di ictus, (2) pazienti con dissezione extracranica della carotide interna trattati con trombolisi per via endovenosa rispetto a quelli non trattati. I risultati sono stati valutati a tre mesi utilizzando la scala di Rankin modificata. Un buon risultato è stato definito come un punteggio della Rankin Scale modificata  $\leq 2$ . Stati inclusi nello studio un totale di 625 di pazienti trattati con trombolisi per via endovenosa di cui 16 (2,56%) hanno extracraniche dissezione della carotide interna. Inoltre, 27 pazienti con dissezione extracraniche della carotide interna e l'ictus ischemico non hanno ricevuto trombolisi per via endovenosa. Rispetto ad altre eziologie, i pazienti con dissezione della carotide interna extracranica erano più giovani, avevano simile gravità dell'ictus e ha mostrato meno miglioramento della loro punteggio NIHSS al 7° giorno (1,38; (95% CI -3° 77-6,54) vs 6,81; (95% CI -5° 99-7,63)  $p = 0,004$ ), ma senza differenze di buoni risultati (43,8% vs 58,2%, NS). I pazienti con dissezione extracranica della carotide interna e sottoposti a trombolisi per via endovenosa avevano ictus più grave al momento del ricovero rispetto a quelli che non sono stati trattati con trombolisi per via endovenosa. (NIHSS mediana: 15 vs 7;  $p = 0,031$ ). La trombolisi per via endovenosa in extracraniche dissezione della carotide interna era sicura per sintomatici eventi emorragici, ma dopo aggiustamento per gravità dell'ictus (46,7% vs 64·3%, NS), non si erano osservate differenze di

buon esito rispetto al corso naturale della dissezione della carotide interna extracranica (pazienti non trattati). In conclusione in confronto con altre eziologie, lo stroke ischemico dovuto ad una dissezione extracranica della carotide interna sembra di ottenere benefici simili da trombolisi per via endovenosa a tre mesi di risultato. Anche se la trombolisi per via endovenosa in presenza di extracraniche dissezione della carotide interna è sicura, ma nessuna differenza nei risultati sono stati trovati anche dopo aggiustamento per gravità dell'ictus tra i pazienti trattati con trombolisi endovenosa rispetto a quelli non trattati.

Fuentes B et al. *Int J Stroke*. 2011 Oct 21

--

## Obesità e ricorrenti rischi vascolari dopo un recente stroke ischemico

Anche se l'obesità è un fattore di rischio per l'insorgenza di un ictus primario, poco si sa circa l'impatto dell'obesità sulla ricorrenza eventi vascolari nei pazienti con malattia cerebrovascolare sintomatica di recente insorgenza. Abbiamo valutato l'associazione di obesità con i futuri fattori di rischio vascolare nei pazienti con una storia recente di ictus.

Abbiamo analizzato il database di un trial multicentrico che coinvolge 20 332 pazienti con recente ictus ischemico seguiti per 2,5 anni. I soggetti sono stati divisi in 3 gruppi in base alle categorie di massa riconosciuta indice rappresentativo del corpo magro, sovrappeso e obesi. L'outcome primario è rappresentato dal tempo alla prima recidiva di ictus e l'outcome secondario l'insorgenza di ictus, infarto miocardico o morte vascolare nel tempo. L'associazione indipendente di obesità con ictus è stato valutato attraverso il controllo degli altri noti fattori di rischio.

Dei 20.246 soggetti ammissibili, 4.805 (24%) erano obesi. Dopo l'aggiustamento per fattori confondenti, rispetto al gruppo dei soggetti magri, il sovrappeso (hazard ratio, 0,95, 95% CI, 0,85-1,06) o obesi (hazard ratio, 0,95, 95% CI, 0,83-1,08) non erano associati ad un aumentato rischio di ictus ricorrenti, ma l'essere sovrappeso (hazard ratio, 0,84, 95% CI, 0,77-0,92) o obesi (hazard ratio, 0,86, 95% CI, 0,77-0,96) era associato ad un minor rischio di eventi vascolari maggiori.

In conclusione, l'obesità non è correlata al ricorrente rischio di ictus, ma i pazienti obesi con ictus sono a minor rischio globale vascolare rispetto ai loro omologhi più magri, sostenendo l'idea diffusa della esistenza di un effetto "paradosso dell'obesità".

Ovbiagele B. et al. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3397-402

--

## Estensione della finestra terapeutica per le procedure endovascolari in accordo con una collaterale circolazione piaie

Una buona circolazione collaterale piaie (CPC) prevede un esito favorevole nei pazienti sottoposti a procedure intra-arteriose. Abbiamo l'obiettivo di determinare se lo stato CPC può essere utilizzato per decidere la prosecuzione degli sforzi di ricanalizzazione.

E' stato dato un punteggio alla circolazione collaterale piaie (0-5) sul un angiogramma iniziale. Abbiamo considerato buono CPC il punteggio della circolazione collaterali piaie quando era <3, e con un punteggio > 4 punti si osservava un peggioramento clinico secondo National Institutes of Health Stroke Scale.

Abbiamo studiato CPC in 61 pazienti. I pazienti con un buono CPC (n = 21 [34%]) avevano un punteggio più basso alla scala del National Institutes of Health Stroke Scale (7 contro 21, p = 0,02) e più piccoli infarti (56 ml contro 238 ml, p <0,001). I pazienti con una scarsa circolazione collaterale piaie manifestavano un peggioramento clinico. Anche se il miglioramento clinico è stato simile per i pazienti con ricanalizzazione entro 300 minuti (CPC scarsa: 60% contro il buon CPC: 85,7%, p = 0,35), la probabilità di miglioramento clinico è stato 3 volte superiore dopo 300 minuti solo nei pazienti con un buono CPC (23,1% contro il 90,1%, p = 0,01). Allo stesso modo, il volume dell'infarto è stato ridotto di 7 volte nei pazienti con un buon CPC rispetto a quelli con uno scarso CPC. Dopo aggiustamento per l'età e la scala del National Institutes of Health Stroke Scale, il tempo di ricanalizzazione <300 è emerso come un predittore indipendente di miglioramento clinico nei pazienti con un scarso CPC (OR, 6,6, 95% CI, 1,01-44,3, p = 0,05) ma non nei pazienti con un buono CPC. In conclusione, un buona CPC prevede migliore risposta clinica alla terapia intra-arteriosa oltre 5 ore dall'inizio. Nei pazienti con ictus che ricevono un trattamento endovascolare, l'identificazione di buone CPC può aiutare i medici quando si considera la prosecuzione degli sforzi ricanalizzazione in finestre temporali in ritardo.

Ribo M et al. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3465-9

--

## L'età e gli esiti dopo stenting e endoarteriectomia carotidea

L'alta percentuale di eventi ictus nei pazienti trattati con stenting dell'arteria carotide (CAS) rispetto all'endoarteriectomia (CREST) ha condotto a ipotizzare se l'età può modificare l'efficacia relativa di CAS vs endoarteriectomia carotidea (CEA). Gli autori hanno osservato un incremento del rischio di ictus dopo CAS in età più avanzata. Pertanto, l'età del paziente dovrebbe essere un fattore importante nella scelta tra le 2 procedure per il trattamento di stenosi carotidee

Voeks JH *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3484-3490

--

## Le statine nella fase acuta dello stroke ischemico

Le statine hanno affermato di essere efficace nella fase acuta di ictus ischemico. Il potenziale beneficio delle statine nel corso di un evento cerebrovascolare acuto ischemico sono di due tipi: un effetto neuro protettivo e un effetto preventivo sulla recidiva precoce. Per quantificare i potenziali rischi e benefici delle statine nel trattamento acuto degli eventi ischemici cerebrovascolari (entrambi gli attacchi ischemici transitori (TIA) ed ictus ischemico),

abbiamo fatto riferimento al Gruppo Cochrane Stroke Trials Register (novembre 2010), il Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2010, Issue 4); MEDLINE (dal 1950 al novembre 2010) e EMBASE (dal 1980 al novembre 2010). Abbiamo incluso tutti gli studi randomizzati e controllati (RCT) di confronto tra le statine (di qualsiasi tipo e dosaggio) rispetto al placebo o a nessun trattamento, somministrato entro due settimane dalla comparsa di ictus ischemico o TIA.

In conclusione, si è osservato che non sono disponibili dati sufficienti provenienti da studi randomizzati per stabilire se le statine sono sicure ed efficaci nei casi di ictus ischemico acuto e TIA.

Squizzato A et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8)

## **Indagine dell'FDA sui gravi sanguinamenti associati all'anticoagulante Pradaxa**

L'FDA (Food and Drug Administration) sta valutando le segnalazioni postmarketing di eventi emorragici gravi nei pazienti che assumono Pradaxa (Dabigatran etexilato mesilato). Pradaxa è un anticoagulante, che trova indicazione nella riduzione del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare, il tipo più comune di anomalia del ritmo cardiaco. Pradaxa è un inibitore diretto della trombina, disponibile in capsule per via orale da 75 mg e da 150 mg. Dall'approvazione (ottobre 2010) ad agosto 2011, le prescrizioni totali di Pradaxa negli Stati Uniti sono state pari a circa 1.1 milioni, ed hanno riguardato circa 371.000 pazienti. In questo momento, l'FDA continua a ritenere che Pradaxa fornisca un importante beneficio per la salute quando utilizzato secondo le istruzioni e raccomanda che gli operatori sanitari che prescrivono Pradaxa seguano le raccomandazioni riportate nella scheda tecnica. I pazienti con fibrillazione atriale non dovrebbero interrompere l'assunzione di Pradaxa senza prima aver parlato con il proprio medico curante. Interrompere l'uso di farmaci anticoagulanti può comportare un aumento del rischio di ictus. L'ictus può portare a invalidità permanente e a morte. Il sanguinamento con conseguenti gravi esiti, addirittura mortali, è una nota complicanza di tutte le terapie anticoagulanti. La scheda tecnica di Pradaxa contiene un avvertimento riguardo al sanguinamento significativo e talvolta fatale.

In uno studio clinico di grandi dimensioni (18.000 pazienti), che aveva confrontato Pradaxa con l'antagonista della vitamina K, Warfarin (Coumadin), eventi di sanguinamento maggiore si sono verificati a tassi simili con i due farmaci. L'FDA sta lavorando per determinare se i casi di sanguinamento nei pazienti che assumono Pradaxa si verificano più spesso di quanto ci si aspetterebbe, sulla base delle osservazioni scaturite da un ampio studio clinico che ha permesso l'approvazione di Pradaxa. L'FDA è in stretto contatto con il produttore di Pradaxa (Boehringer Ingelheim) per valutare le segnalazioni di sanguinamento giunte dopo la commercializzazione del farmaco. (Fonte: FDA, 2011; Xagena 2011)

## **L'FDA ha approvato Xarelto per prevenire l'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare**

L'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato il farmaco anticoagulante Xarelto (Rivaroxaban) per ridurre il rischio di ictus nelle persone con fibrillazione atriale non-valvolare.

La fibrillazione atriale è una patologia che colpisce solo negli Stati Uniti, più di 2 milioni di persone, ed è una delle più comuni forme di aritmia. Nella fibrillazione atriale, il battito negli atri è irregolare e mal coordinato; questo porta a formazione di coaguli ematici. La fibrillazione atriale non-valvolare è un'aritmia che colpisce pazienti che non presentano significativi problemi a livello delle valvole cardiache. Un ictus ischemico si verifica quando in una parte del cervello il flusso di sangue si arresta. Se le cellule cerebrali muoiono o sono danneggiate a causa di un ictus, i sintomi si manifestano nelle parti del corpo che queste cellule cerebrali controllano. I sintomi di ictus comprendono: improvvisa debolezza, paralisi o formicolio a livello del viso, braccia o gambe, difficoltà a parlare o non-comprensione del parlato, e difficoltà a vedere. La sicurezza e l'efficacia di Rivaroxaban sono state valutate in uno studio clinico con più di 14.000 pazienti in cui Rivaroxaban è stato messo a confronto con l'anticoagulante Warfarin (Coumadin). La capacità di prevenire l'ictus è risultata simile per Xarelto e per Warfarin. L'incidenza di eventi emorragici maggiori con Rivaroxaban è risultata sovrapponibile a quella del Warfarin, con una minore incidenza di eventi emorragici a livello cerebrale e di sanguinamento gastrico e intestinale. Per le persone che assumono il farmaco per la fibrillazione atriale, Xarelto ha il vantaggio di essere assunto una sola volta al giorno in concomitanza con il cibo in modo

da essere completamente assorbito. A luglio 2011, l'FDA aveva approvato Xarelto nell'indicazione riduzione del rischio di formazione di coaguli ematici, trombotici venosa profonda ed embolia polmonare in seguito a chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio. (Fonte: FDA, 2011; Xagena 2011)

## **Dabigatran, primi dati nelle sindromi coronariche acute**

Il nuovo anticoagulante dabigatran suscita sempre maggior interesse nella comunità scientifica cardiologica, e dopo la sua approvazione per l'uso nella fibrillazione atriale in considerazione dei risultati dello studio RE-LY, ora il suo uso viene studiato nel contesto delle sindromi coronariche acute (ACS). Un recente studio di fase II pubblicato sull'European Heart Journal ha mostrato che l'aggiunta di dabigatran alla doppia terapia antiaggregante è associata a una riduzione dell'attività coagulativa e a un aumento dose-correlato dei sanguinamenti. Questo studio ha quindi valutato la sicurezza e gli indici di efficacia del nuovo inibitore diretto della trombina ad assunzione orale dabigatran in pazienti con una recente ACS. I 1861 pazienti (il 99.2% dei quali assumeva doppia terapia antiaggregante) di questo studio in doppio cieco, arruolati in media 7.5 giorni dopo un infarto miocardico con o senza sopralivellamento del tratto ST, sono stati randomizzati a ricevere dabigatran 50 mg x 2 die (n= 369), dabigatran 75 mg x 2 die (n= 368), dabigatran 110 mg x 2 die (n= 406), dabigatran 150 mg x 2 die (n= 347), oppure placebo (n= 371). L'endpoint primario era un composito di sanguinamenti maggiori oppure sanguinamenti minori clinicamente rilevanti durante i 6 mesi di trattamento. In tutto, l'endpoint primario si è verificato in 96 pazienti con un incremento dose-dipendente nei pazienti che assumevano dabigatran rispetto al placebo: hazard ratio (HR) 1.77 (95% CI 0.70 - 4.50) con 50 mg; HR 2.17 (0.88 - 5.31) con 75 mg; HR 3.92 (1.72 - 8.95) con 110 mg; e HR 4.27 (1.86 - 9.81) con 150 mg. Nei pazienti trattati con dabigatran la concentrazione di D-dimero era inferiore rispetto al gruppo placebo, con una riduzione media del 37% e del 45% rispettivamente a 1 e 4 settimane (P< 0.001). Nel gruppo placebo sono morti, hanno avuto un infarto miocardico oppure un ictus 14 pazienti (3.8%), rispetto a 17 (4.6%) con dabigatran 50 mg, 18 (4.9%) con dabigatran 75 mg, 12 (3.0%) con dabigatran 110 mg, e 12 (3.5%) con dabigatran 150 mg. Questo studio mostra quindi, nonostante una riduzione degli indici della coagulazione e quindi un teorico beneficio in pazienti che hanno avuto una ACS, un incremento degli eventi emorragici. Questi risultati sono in linea con quelli che hanno studiato altri anticoagulanti di nuova generazione in pazienti con sindrome coronarica acuta. Tra questi vanno sicuramente citati lo studio ESTEEM con l'inibitore diretto della trombina ximelagatran, e gli studi ATLAS-TIMI46 e APPRAISE con gli inibitori del fattore X rivaroxaban e apixaban. Il motivo dell'aumento degli eventi emorragici è intrinseco all'azione di questi farmaci, quello che è più importante dal punto di vista clinico è se questo aumentato rischio sia controbilanciato da una significativa riduzione degli eventi trombotici. È infatti sempre maggiore la consapevolezza dell'importanza del bilanciamento tra rischio trombotico ed emorragico, e basti nominare a questo proposito l'enfasi e sostanzialmente la mancanza di un comportamento univoco nei pazienti che dovrebbero assumere una terapia antitrombotica tripla. Dagli studi sino ad ora pubblicati il vantaggio dell'aggiunta di un anticoagulante in pazienti con recente ACS non sembra essere così importante da controbilanciare il significativo aumento delle emorragie. Ricordiamo però come il dabigatran si sia dimostrato un farmaco sicuro ed efficace come anticoagulante nei pazienti in fibrillazione atriale, e come il rischio di aumentate emorragie nei pazienti con recente ACS sia un effetto di classe degli anticoagulanti e non sembra invece essere un effetto di un farmaco specifico. Oldgren J, Budaj A, Granger CB Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J. 2011 Nov;32(22):2781-2789. (www.pharmastar.it)

# indice articoli newsletter

## Newsletter 1 - maggio/giugno 2011

- Ispessimento Intima-Media della carotide: significato clinico e prospettive future  
*Dr. Patrizio Prati* pag. 3-4
- I farmaci anticoagulanti nella prevenzione delle trombo-embolie: tra vecchie scelte e nuove opzioni  
*Luca Gallelli, Chiara Giofrè* pag. 5-6
- Depressione post-ictale  
*Stefano Paolucci* pag. 6-7

## Newsletter 2 - luglio/agosto 2011

- Applicazione ed efficacia di un PCA per il TIA in emergenza  
*Sabrina Anticoli, Francesca R. Pezzalla, Claudio Pozzessere* pag. 4
- Differenze sessuali nell'endoarteriectomia carotidea  
*Antonio Siniscalchi* pag. 4-5

## Newsletter 3 - settembre/ottobre 2011

- Trattamento precoce della stenosi carotidea sintomatica  
*Salvatore Mangiafico, Arturo Consoli* pag. 5-6
- The Hypoplasia of the Internal Carotid Artery  
*Giuseppe Nicoletti* pag. 6-7

## Newsletter 4 - novembre/dicembre 2011

- Ictus cerebrale maligno: la sfida terapeutica  
*D. Corliano, G. Pulito* pag. 2
- Il ruolo protettivo della catalasi in modelli in vitro e in vivo di ischemia cerebrale  
*M. Armogidai, A. Spalloni, D. Amantea, M. Nutini, F. Petrelli, P. Longone, G. Bagetta, R. Nisticò, N.B. Mercuri.* pag. 4



[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)