



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**CARATTERIZZAZIONE CLINICA
DEGLI ICTUS EMBOLICI DA
SORGENTE NON DETERMINATA**

Relatore:

Dott.ssa **Simona Lattanzi**

Tesi di Laurea:

Lucia Gamba

Anno accademico 2019/2020

*“... pusilla res mundus est,
nisi in illo quod quaerat omnis mundus habeat.”*

(“...piccola cosa sarebbe l’universo,
se ogni età non trovasse in esso qualcosa da indagare.”)

[De Naturales Quaestiones, Libro VII – Seneca]

INDICE

Riassunto	1
 1. Introduzione	
1.1. Caratteristiche generali dell'ictus ed epidemiologia	2
1.2. Forme cliniche dell'ictus ischemico	3
1.3. Fattori di rischio e fisiopatologia	4
1.4. L'iter diagnostico	7
1.5. Trattamento	8
 2. Ictus criptogenetico e Ictus embolico da sorgente indeterminata	
2.1. Definizione di ictus criptogenetico e di ictus embolico da sorgente indeterminata	9
2.2. Ictus criptogenetico vs ESUS	12
2.3. Potenziali sorgenti tromboemboliche di ESUS	13
2.4. Epidemiologia, prognosi e problematiche terapeutiche dell'ESUS	15
 3. Lo studio sperimentale	
3.1. Obiettivi dello studio	17
3.2. Materiali e metodi	17
3.2.1. Selezione del campione	17
3.2.2. Analisi statistica	19
3.2.3. Omologazioni, registrazioni e consensi del protocollo standard	19
3.3. Risultati	20
3.4. Discussione	22
3.4.1. Implicazioni terapeutiche	28
3.4.2. Limiti dello studio	29
3.4.3. Conclusioni	30
 4. Bibliografia	31
 Ringraziamenti	37

RIASSUNTO

La comprensione dell'eziologia alla base dell'ictus ischemico svolge un ruolo chiave nell'identificazione della migliore gestione clinica. Tuttavia, fino a un terzo di tutti i casi di stroke rimane con causa indeterminata. Poiché si ritiene che la stragrande maggioranza degli ictus criptogenetici sia di origine embolica e potenzialmente più sensibile agli anticoagulanti rispetto al trattamento antiplastrinico, è stato proposto il costrutto clinico pragmatico di "ictus embolico di origine indeterminata" (ESUS) come base per pianificare studi randomizzati di prevenzione secondaria.

Con il termine ESUS si fa riferimento ad un ictus non lacunare il cui meccanismo fisiopatologico è probabilmente di natura embolica e la fonte rimane non identificata nonostante la realizzazione del un work-up diagnostico raccomandato. Lungi dall'essere una singola entità omogenea, i pazienti con ESUS mostrano una notevole variabilità nella presentazione clinica e nell'eziologia dell'evento ischemico cerebrale.

In questo studio, abbiamo mirato ad esplorare se fenotipi clinici distinti possono essere identificati all'interno della popolazione di pazienti colpiti da ESUS mediante l'analisi dei cluster gerarchici (HCA, Hierarchical Cluster Analysis). L'HCA è una tecnica di analisi multivariata che tenta di determinare se un set di dati contiene gruppi distinti e, in tal caso, li trova in modo che il grado di associazioni tra due attributi è massimo se questi appartengono allo stesso gruppo e minimo in caso contrario.

1. INTRODUZIONE

1.1. Caratteristiche generali ed epidemiologia

Le malattie cerebrovascolari rappresentano una delle condizioni cliniche più rilevanti in termini individuali e sociali e rappresentano l'oggetto di alcune delle sfide più significative condotte dalla comunità scientifica nel corso degli ultimi decenni.

Le manifestazioni acute, raggruppate sotto il termine ictus (stroke), rappresentano la terza causa di morte nel mondo occidentale e la prima condizione di invalidità permanente dell'adulto.

L'incidenza, stimata in circa 220 casi per 100.000 abitanti all'anno, ha dapprima affiancato quella dell'infarto del miocardio per poi superarla, in relazione all'aumento della sopravvivenza ed alla crescita progressiva della ricorrenza di ictus nelle fasce di età più avanzate.

Per molti anni le malattie vascolari dell'encefalo sono state assimilate alle altre malattie cardiovascolari, come espressione della compromissione aterosclerotica dei vasi arteriosi. In realtà tale accostamento non deve far pensare che tutte le malattie "cardiovascolari" siano accumulate da un'unica patogenesi di origine aterotrombotico a carico dei vasi di medio e grande calibro. Infatti, per le malattie cerebrovascolari acute tale condizione rappresenta una minoranza delle condizioni alla base dell'ictus: un quinto degli ictus è di natura emorragica (ictus emorragico) e, dei restanti quattro quinti, il 20-25% ha genesi embolica dal cuore o dai grossi vasi, il 20% è frutto di una malattia dei piccoli vasi dovuta a compromissione delle arterie di piccolo calibro e circa il 20% ad una miscellanea di fattori (dissecazione carotidea o vertebrale, malattie genetiche, anomalie strutturali, infiammazioni, condizioni di abuso, emicrania, riduzione dell'apporto cerebrale di ossigeno, ecc.).

Da tali elementi si evince che solo il 30-35% degli ictus ischemici è attribuibile ad aterotrombosi dei vasi di medio calibro.

Oltre alla diversità dei fattori di rischio alla base delle condizioni ischemiche dell'encefalo, quando parliamo di ictus ischemico parliamo di una patologia caratterizzata anche da un'ampia eterogeneità per quanto riguarda le relazioni anatomo-cliniche. Infatti, una lesione ischemica, a seconda della sua localizzazione e della sua estensione, può dar luogo a quadri clinici molto diversi tra loro: può essere del tutto silente (infarto silente), indurre sintomi deficitari a carattere transitorio (attacco ischemico transitorio), causare

ictus di diversa gravità a seconda dei centri nervosi interessati (ictus maggiore o minore) ed infine essere responsabile di una demenza ad esordio rapido (demenza vascolare).

Le malattie cerebrovascolari hanno incidenza crescente con l'età, con tendenza a superare quella delle malattie coronariche, e conseguenze sempre più gravi con il crescere della comorbidità.

L'ictus cerebrale rappresenta in Italia la terza causa di morte e la prima causa di invalidità permanente dell'adulto. È la seconda causa più comune di demenza e la più frequente causa di epilessia nell'anziano. Ogni anno In Italia si verificano circa 200.000 ictus, di cui la 80% sono nuovi episodi e il 20% recidive che interessano soggetti già colpiti in precedenza [1].

1.2. Forme cliniche dell'ictus ischemico

Nell'ambito delle malattie cerebrovascolari di natura ischemica si distinguono gli attacchi ischemici transitori (TIA), gli eventi caratterizzati da deficit neurologico persistente o permanente (ictus ischemico) e le trombosi venose cerebrali.

L'ictus ischemico consiste in un evento caratterizzato dall'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali nel territorio di irrorazione di un'arteria cerebrale, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto.

I sintomi possono essere molto differenti fra loro per tipologia e gravità, a seconda dei vasi interessati e di conseguenza delle regioni cerebrali colpite da ischemia.

Nella pratica clinica le sindromi ischemiche vengono più agevolmente suddivise in quattro quadri clinici, a seconda che interessino il circolo carotideo totalmente o parzialmente, le piccole arterie sottocorticali o il circolo vertebro-basilare.

Secondo la Oxford Community Stroke Project classification (OCSP, conosciuta anche come la classificazione di Bamford o Oxford), si distinguono [2]:

- l'infarto *dell'albero arterioso anteriore nella sua totalità* (TACI, Total Anterior Cerebral Ischemia);
- l'infarto a carico *dei rami anteriori o posteriori dell'arteria cerebrale media* (PACI, Partial Anterior Cerebral Ischemia);
- l'infarto *dei piccoli vasi* che irrorano le strutture sottocorticali cerebrali o cerebellari, determinando lesioni di dimensioni inferiori ad un centimetro (LaCI, Lacunar Cerebral Ischemia);

- l'infarto dei distretti cerebrali, cerebellari e del tronco encefalico irrorati dal *sistema arterioso posteriore* (PoCI, Posterior Cerebral Ischemia).

1.3. Fattori di rischio e fisiopatologia

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus ischemico, differenziati in modificabili e non. Questi ultimi sono in genere riferibili all'età, all'etnia e al sesso.

Tra quelli modificabili invece l'*ipertensione arteriosa* è di gran lunga il principale fattore di rischio, la cui presenza è correlata ad oltre 2/3 di tutti gli eventi ischemici [3]. Anche le *cardiopatie* costituiscono una condizione frequentemente associata ad ictus ischemico. Esse riguardano le alterazioni del ritmo, i difetti di pompa, la malattia coronarica e le malformazioni.

Fra le aritmie, particolare rilievo ha la *fibrillazione atriale*, sia correlata a lesione valvolare che non valvulopatica. Quest'ultima condizione rappresenta la più comune aritmia cardiaca della popolazione generale e la sua presenza determina un aumento di cinque-sei volte della probabilità di avere un ictus. In caso di rilievo di fibrillazione atriale, l'entità del rischio di ictus cardioembolico è condizionato dalla coesistenza di altri fattori, che vanno a costituire uno score specifico noto come CHA₂DS₂-VASc score. Per quanto riguarda la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico in un paziente con fibrillazione atriale bisogna tener conto del bilancio fra il rischio cardioembolico e rischio di effetti secondari al trattamento preventivo a base di anticoagulanti orali.

Fra le malformazioni cardiache, la presenza di *forame ovale patente* (PFO) rappresenta una condizione di rischio di ictus, in quanto favorisce il passaggio di trombi afferenti al cuore destro, dal circolo venoso, al cuore sinistro e quindi al circolo cerebrale.

Fra le *condizioni metaboliche*, il diabete mellito rappresenta il fattore di rischio più significativo, dato che le persone affette hanno una probabilità da due a quattro volte maggiore di essere colpiti da ictus rispetto a chi non è affetto. Alla patologia diabetica si aggiungono anche alterazioni come l'*iperomocisteinemia*, l'*iperuricemia*, l'*ipercolesterolemia* e anche la *sindrome metabolica*, che correlano con una maggiore incidenza di ictus.

La compromissione dei vasi arteriosi afferenti al cervello è rilevante nella genesi dell'ictus ischemico. La *stenosi carotidea asintomatica* è correlata ad un rischio di ictus significativo solo per i livelli più elevati di riduzione del calibro (> 60-70%) [4].

Il rischio è più elevato in caso di placche instabili, con trombi freschi e mobili ad elevato rischio di embolizzazione [5]. Anche le placche dell'arco aortico possono essere all'origine di un'embolia cerebrale [6]. L'ostruzione di una carotide esprime un potenziale rischio di ictus che si realizza con meccanismi diversi a seconda del tempo di realizzazione: in caso di occlusioni acute, l'evento ictale è immediato; nel caso di chiusura lenta del vaso ed attivazione del compenso intracerebrale attraverso il poligono di Willis, l'evento ictale è condizionato dall'efficienza dei meccanismi di compensazione emodinamica in grado di assicurare un'adeguata pressione di perfusione.

Altri fattori di rischio per lo sviluppo di ictus ischemico sono il *fumo di sigaretta*, l'uso di cocaina, l'*obesità* ma anche *malattie concomitanti* come arteriopatie ostruttive degli arti inferiori, le collagenopatie e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, le infezioni, le condizioni trobofiliche, l'emicrania ed altre.

Infine, anche alcune *terapie farmacologiche* possono impattare sul rischio di ictus ischemico come ad esempio terapia estro-progestinica, terapie ormonali sostitutive ed alcuni chemioterapici [4].

Per quanto riguarda la fisiopatologia dello stroke, l'eziologia ischemica rappresenta l'80-85% di tutti gli ictus cerebrali ma, nonostante i progressi diagnostici degli ultimi anni, almeno un terzo di questi eventi rimane privo di una definizione eziopatogenetica anche negli ambienti più aggiornati come i centri di riferimento con Stroke Unit [7].

L'ictus ischemico può dipendere da varie cause e la classificazione TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), adottata già negli anni '90, distingue in base all'eziologia cinque sottotipi [8]:

1. aterosclerosi delle grosse arterie;
2. cardioembolismo;
3. occlusione di piccoli vasi;
4. ictus di altra eziologia determinata;
5. ictus a eziologia indeterminata (criptogenetico).

Gli *ictus su base aterotrombotica* sono attribuiti a trombosi dei vasi di grande e medio calibro, che frequentemente si realizzano su stenosi arteriose preesistenti, magari caratterizzate dalla presenza di placche aterosclerotiche ulcerate che danno luogo alla partenza di emboli destinati all'occlusione dei vasi più distali.

Le trombosi in situ avvengono più frequentemente nel tratto prossimale della carotide interna, nel tratto distale dell'arteria vertebrale o nel tratto prossimale o mediale dell'arteria basilare.

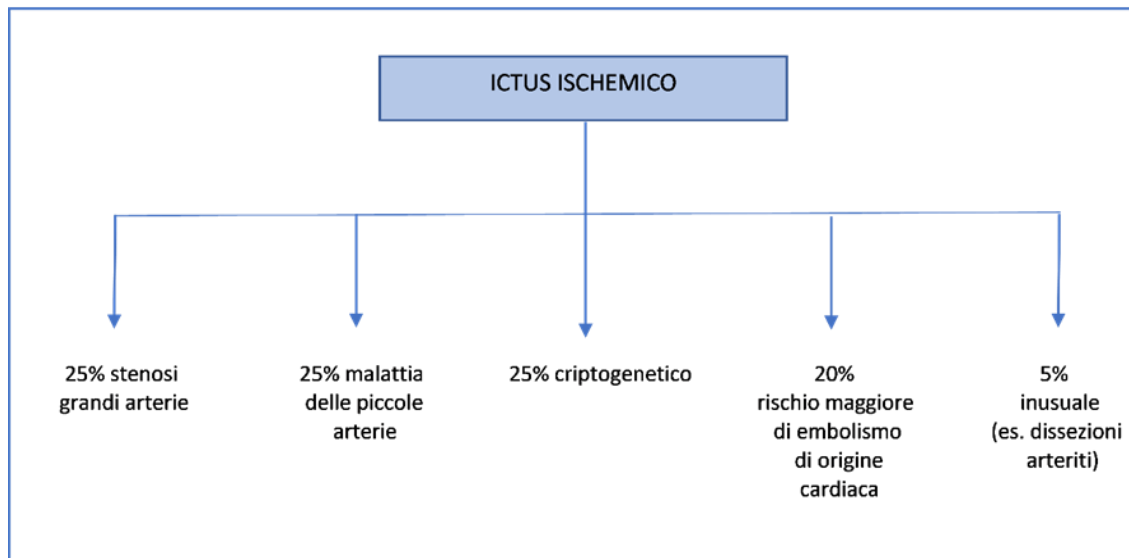
L'*ictus di tipo lacunare* tipicamente interessa i piccoli vasi o le arteriole perforanti nei quali si realizza un deposito di fibrina, la lipoialinosi e la formazione di microaneurismi. Gli *ictus di tipo cardioembolico* sono quelli il cui meccanismo di base è legato alla presenza di emboli originatisi dal cuore o dall'arco aortico e la causa più comune di cardioembolismo è la fibrillazione atriale (FA) ma tra le altre condizioni alla base dell'embolia troviamo anche la patologia valvolare, l'infarto miocardico recente, le endocarditi, la cardiomiopatia dilatativa, i tumori cardiaci e le cardiopatie congenite. Particolare rilievo può avere l'embolia paradossa secondaria allo shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale pervio (PFO), anche se il PFO è presente in una percentuale di pazienti molto elevata.

Per quanto riguarda invece gli *ictus da altre cause*, la loro fisiologia è estremamente variabile. Tra le cause ematologiche la più frequente è l'anemia a cellule falciformi, ma troviamo anche la porpora trombotica trombocitopenica. Tra le cause autoimmuni sono da citare le vasculiti attribuibili a diverse malattie come il lupus eritematoso sistemico, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Behçet, sarcoidosi, arterite di Takayasu, ecc. [1].

Complessivamente, la patologia dei piccoli vasi (causa degli ictus lacunari), quella aterotrombotica dei vasi extracranici e il cardioembolismo sono considerati la causa del 60-70% degli eventi. A questi si aggiunge una quota, inferiore al 5%, attribuibile a cause rare (es. dissezioni, arteriti).

Rimane dunque un 25% di eventi ischemici che rientrano nella categoria di ictus criptogenetico il quale, secondo la classificazione TOAST, rappresenta un evento cerebrovascolare che non trova una causa precisa o presenta più di una causa possibile. In tale gruppo, tuttavia, si colloca anche l'evento che è stato sottoposto ad un work-up diagnostico "incompleto" (immagine n.1) [7].

Immagine n.1- L'ictus ischemico (da Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Lancet Neurol 2014 – modificato [7])



1.4. L'iter diagnostico

La procedura diagnostica nel primo approccio di un paziente per il quale si sospetta un evento cerebrovascolare è basata sugli elementi fondamentali dell'indagine clinica in neurologia. Essa comprende [9]:

- anamnesi accurata, finalizzata a valutare la pertinenza dei sintomi del paziente con la diagnosi di ictus e a ricercare condizioni in grado di causare o favorire la malattia cerebrovascolare acuta;
- esame neurologico, per valutare i segni di interessamento del sistema nervoso centrale;
- indagini ematochimiche, per valutare le condizioni metaboliche, ematologiche, coagulative e gli indicatori di flogosi;
- neuroimmagini (TC e RMN), per documentare la natura, la sede e l'estensione del danno encefalico e la sua evoluzione;
- accertamenti cardiovascolari per indagare su eventuali alterazioni del ritmo (ECG), delle strutture cardiache o delle funzionalità della pompa cardiaca (EcoCG transtoracico o trasesofageo) e sull'ostruzione dei vasi afferenti al cervello (es. ecoDoppler);

- esplorazione del circolo cerebrale attraverso indagini incruente quali il Doppler transcranico, l'angiografia mediante tomografia computerizzata (angio-TC) o risonanza magnetica (angio-RM).

Al momento dell'arrivo del paziente al Pronto Soccorso deve essere immediatamente realizzata una valutazione della gravità del quadro clinico attraverso una scala specifica, definita NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), basata sulla valutazione del livello di coscienza, della motilità degli arti e dello sguardo, del campo visivo, della compromissione della muscolatura mimica della faccia, della sensibilità, del linguaggio e della loquela e dell'orientamento spaziale dell'attenzione [10].

1.5. Trattamento

L'ictus è un'urgenza medica che richiede un ricovero immediato in ospedale. Nella fase acuta, la ricanalizzazione del vaso è l'obiettivo primario nei casi di ictus ischemico.

Dopo avere escluso mediante TC encefalo la presenza di lesioni di tipo emorragico e aver verificato che i parametri vitali non siano alterati, è necessario valutare se è possibile effettuare una terapia fibrinolitica con l'agente fibrinolitico rt-PA. La causa più frequente per la quale non viene praticato il trattamento fibrinolitico è il ritardo dall'inizio dei sintomi (dopo le quattro ore e mezza dall'esordio).

Dopo 24 ore, è opportuno avviare un trattamento antiaggregante piastrinico. Se esistono delle controindicazioni ad effettuare il trattamento trombolitico il paziente può avvantaggiarsi di un trattamento con acido acetilsalicilico per via parenterale alla dose di 300-1000 mg.

In alcune condizioni, presso centri specializzati, può essere praticata la trombolisi intrarteriosa nei soggetti che hanno controindicazioni alla fibrinolisi sistemica oppure che hanno superato l'intervallo di tempo per praticare il trattamento.

Nei centri dotati di unità di neuroradiologia interventistica, nel caso di occlusione dei tronchi arteriosi maggiori è sempre più frequente il trattamento con tecniche avanzate di trombectomia meccanica per via arteriosa endovascolare.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, la terapia antiaggregante piastrinica con acido acetilsalicilico (ASA) rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con ictus ischemico, con l'eccezione di coloro nei quali si è documentata una fonte cardioembolica. Infatti, i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare vengono trattati invece con terapia

anticoagulante orale come pure i pazienti con altra eziologia cardioembolica che hanno un elevato rischio di recidiva precoce [9].

2. ICTUS CRIPTOGENETICO E ESUS

2.1. Definizione di ictus criptogenetico e di ictus embolico da sorgente indeterminata

Sebbene in più di un terzo dei casi di ictus ischemico il meccanismo eziopatogenetico non possa essere identificato, la definizione di ischemia cerebrale criptogenetica rimane ancora molto vaga dal momento che la diagnosi di un evento ischemico cerebrale come criptogenetico dipende in gran parte dalle indagini diagnostiche eseguite, dalla qualità di questi esami e dalla valutazione soggettiva del medico curante. [11,12].

Inoltre, la mancanza di specifici test diagnostici obbligatori comporta enormi variazioni nella prevalenza di ictus criptogenetico segnalata nei centri ospedalieri come conseguenza di uno scarso accordo tra i medici nel classificare un evento ischemico cerebrale come criptogenetico [7,13].

La definizione più frequentemente usata fino ad oggi di ictus criptogenetico si basa sui criteri Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), pubblicati per la prima volta nel 1993.

I criteri TOAST classificano un ictus ischemico come criptogenetico, quando dopo un work-up diagnostico di base, non è stato possibile identificare alcuna causa. Tuttavia, anche un ictus ischemico con un work-up incompleto o con due o più possibili cause di ischemia cerebrale viene definito come criptogenetico [8].

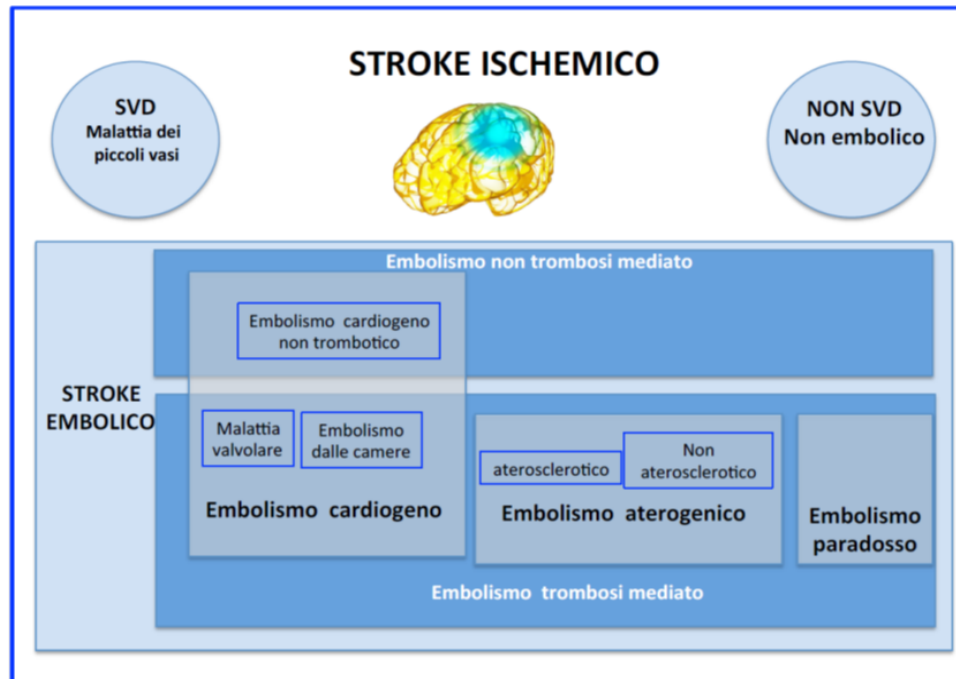
Negli ultimi anni sono state introdotte altre classificazioni eziologiche (CCS: Causative Classification of Stroke System; ASCO-ASCOD: Atherotrombosis, Small vessel, Cardiac, Others, Dissection) che omettono il termine “criptogenetico” in quanto caratterizzato da un’accezione negativa [14,15].

Dall’altro lato, grazie alle moderne tecniche di imaging e alle nuove conoscenze riguardanti la fisiopatologia dello stroke, si è pensato ad una ridefinizione del concetto di ictus criptogenetico.

Recentemente si è fatta strada l’idea che la maggior parte degli ictus criptogenetici abbia un’origine tromboembolica. Gli emboli diretti all’encefalo potrebbero originare dalla valvola mitralica o aortica o dalle camere cardiache di sinistra (embolismo cardiogeno),

dalle arterie cerebrali prossimali o dall'arco aortico (embolismo arteriogenico) o dalle vene (embolia paradossa) [7] (immagine n.2).

Immagine n.2 – Stroke embolico (da Valentino Moretti, Dipartimento Ricerca FADOI, 2018) [16])



Nel 2014, la definizione di ictus embolico di origine indeterminata (ESUS, Embolic Strokes of Undetermined Source) è emersa come un nuovo costrutto clinico per individuare quel gruppo di pazienti con ictus embolico di origine sconosciuta.

Per ESUS si intende quindi un infarto cerebrale (immagine n.3) [7]:

- non lacunare all'immagini TAC o RMN;
- senza aterosclerosi occlusiva prossimale (aterosclerosi a carico delle arterie che irrorano l'area ischemica responsabile di una stenosi $\leq 50\%$);
- senza cause "maggiori" di cardioembolismo.

Per fonti cardioemboliche maggiori si considerano: fibrillazione atriale parossistica o permanente, trombo in atrio sinistro/auricola o nel ventricolo sinistro, protesi valvolare meccanica, mixoma atriale o altri tumori cardiaci, stenosi mitralica, infarto miocardico recente (nelle precedenti 4 settimane), disfunzione del ventricolo sinistro con FE <40%, vegetazioni valvolari o endocardite infettiva.

La definizione di ESUS ha consentito quindi di superare l'accezione negativa e vaga insita nell'entità dell'ictus criptogenetico.

Gli studiosi del gruppo di lavoro ESUS hanno inoltre suggerito che il work-up diagnostico di base dello stroke dovrebbe includere le seguenti indagini [7]:

1. TAC o RMN che mostri un infarto non lacunare
2. ecocardiografia transtoracica
3. ECG e monitoraggio ECG per almeno 24 ore
4. imaging dei vasi extracranici ed intracranici tributari della sede dell'infarto.

L'ecocardiografia transesofagea e il monitoraggio ECG a lungo termine non sono stati inclusi come indagini obbligatorie nel lavoro diagnostico dei pazienti ESUS.

Parlare di ESUS significherebbe quindi parlare di una diagnosi di esclusione elaborata in seguito alla negatività di tale gruppo di esami strumentali.

Immagine n.3: Criteri diagnostici di ESUS (modificato da Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. [7])

Criteri per la diagnosi di ictus ischemico da sorgente indeterminata*

- ictus non lacunare valutato mediante immagini TAC o RMN **
- assenza di aterosclerosi con stenosi del lume vasale $\geq 50\%$ a carico vasi extracranici o intracranici che riforniscono l'area ischemica
- nessuna sorgente cardioembolica maggiore ***
- nessuna causa specifica di ictus (es. arteriti, dissecazioni, emicrania/vasospasmo, abuso di sostanze)

*Richiesta una valutazione diagnostica di base.

**Infarto lacunare definito come infarto sottocorticale con diametro maggiore $\leq 1,5$ cm (≤ 2 cm in immagini RM pesate in diffusione) e localizzato lungo il decorso delle arteriole cerebrali perforanti

***Fibrillazione atriale parossistica o permanente, flutter atriale sostenuto, trombi intracardiaci, valvola cardiaca protesica, mixoma atriale o altri tumori cardiaci, stenosi mitralica, recente (< 4 settimane) infarto del miocardio, frazione di eiezione ventricolare $< 30\%$, vegetazioni valvolari, o endocarditi infettive.

2.2. Ictus criptogenetico vs ESUS

I termini ESUS ed ictus criptogenetico, tuttavia, non sono sinonimi dal momento che quest'ultimo include anche pazienti con eziologie multiple di ischemia cerebrale o pazienti per i quali il work-up diagnostico è rimasto incompleto [17] (immagine n.4).

Immagine n.4: Confronto tra ictus criptogenetico e ictus embolico da sorgente indeterminata (modificata da Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. [7])

Criteri diagnostici

Ictus ischemico criptogenetico *

- Nessuna stenosi arteriosa (> 50%) o occlusione accoppiata con infarto non lacunare sull'imaging
- Nessuna sindrome lacunare clinica se l'imaging non mostra alcun infarto o un piccolo (<1.5 cm) infarto sottocorticale
- Nessuna fonte cardioembolica a rischio elevato o a rischio medio

Ictus embolico di origine indeterminata (ESUS)

- Infarto cerebrale non lacunare sull'imaging
- Arterie pervie (<50% di stenosi) prossimalmente all'infarto
- Nessuna fonte cardioembolica a rischio maggiore

Valutazione diagnostica necessaria

Ictus ischemico criptogenetico *

Non specificato **

Ictus embolico di origine indeterminata (ESUS)

- TC cerebrale o RM che mostrano infarto non lacunare
- Ecocardiografia precordiale
- ECG e monitoraggio cardiaco per ≥24 h
- Imaging delle arterie extracraniche e intracraniche che riforniscono l'area dell'infarto cerebrale

Limitazioni

Ictus ischemico criptogenetico *

- Inclusione della frazione variabile degli infarti lacunari e della stenosi arteriosa intracranica dipende dalla portata della valutazione diagnostica (varia da studio a studio, e di solito non descritto in dettaglio)

Ictus embolico di origine indeterminata (ESUS)

- L'ecocardiografia transesofagea non è raccomandata e quindi l'aterosclerosi aortica non è caratterizzata

* I criteri per l'ictus criptogenetico non sono standardizzati; Criteri TOAST per ictus di causa indeterminata sono considerati qui, esclusi quelli con due o più cause potenziali.

** Alcuni pazienti non avranno alcuna causa probabile stabilita nonostante una valutazione approfondita. In altri non si trova alcuna causa, ma la valutazione è stata superficiale. Nella maggior parte degli studi sull'ictus criptogenetico, la portata della diagnostica per immagini non viene riportata.

2.3. Potenziali sorgenti tromboemboliche di ESUS

Riguardo l'eziologia dell'ESUS, molti sono i fattori che potrebbero essere implicati (immagine n.5).

Sorgenti cardiache

Molti pazienti con ESUS presentano anomalie cardiache che sono associate ad ictus embolico ma che hanno un rischio intrinsecamente basso di embolia motivo per cui il loro ruolo causale nell'ictus non è chiaro. Un esempio è rappresentato dal forame ovale pervio (PFO) consistente in un difetto congenito del setto interatriale tale da consentire un flusso di sangue tra le due camere atriali. Tale difetto rappresenta il substrato anatomico affinché si possa realizzare un'embolia cerebrale, a seguito di una trombosi venosa profonda, detta anche "embolia paradossa". La prevalenza del PFO nella popolazione è di circa il 25% e non è un fattore di rischio di stroke nella popolazione generale, tuttavia, è stato ben documentato, in pazienti con stroke, che tale difetto interatriale rappresenta un canale per embolie da trombi venosi [18,19,20]. Nonostante ciò, generalmente non è possibile definire con certezza se il PFO sia la causa dell'ictus del paziente [21].

Nei pazienti che hanno avuto un ESUS possono essere frequentemente riscontrate anche altre anomalie cardiache che oggi vengono classificate come fonti cardioemboliche "minori". Queste comprendono alterazioni strutturali e funzionali tra cui: disfunzione sistolica ventricolare sinistra di grado moderato con o senza scompenso cardiaco, disfunzione diastolica ventricolare sinistra, anomalie regionali della motilità della parete del ventricolo sinistro o aneurismi dopo infarto miocardico, ventricolo sinistro non compatto, valvola mitrale mixomatosa con prolasso, calcificazione dell'anulus mitralico, aneurismi del setto interatriale e stenosi aortica calcifica.

Anche per tali anomalie è difficile definire con certezza un ruolo causale nel singolo paziente che ha avuto un ictus ischemico e più spesso vengono considerate come dei reperti "incidentali" data la loro alta incidenza nella popolazione.

Tuttavia, queste lesioni hanno un basso ma non trascurabile potenziale emboligeno e possono essere valorizzate nel percorso diagnostico di pazienti in cui si verificano i criteri per uno stroke embolico di origine non determinata [22].

Una particolare attenzione è stata rivolta alla fibrillazione atriale parossistica subclinica come potenziale causa di ictus criptogenetico. Da diversi studi, nei quali i pazienti con

ictus criptogenetico sono stati sottoposti a un monitoraggio prolungato del ritmo, è emerso che la fibrillazione atriale parossistica è presente nel 10-20% dei pazienti. Tuttavia, in molti di questi pazienti la fibrillazione atriale ha una durata ridotta e non è noto se brevi episodi della durata da secondi a minuti possono avere un potenziale trombogenico e giustificare così la terapia anticoagulante [23,24].

Altre anomalie del ritmo cardiaco sono state associate con l'ictus tromboembolico e queste includono il flutter atriale parossistico, la tachicardia parossistica sopraventricolare, la sindrome del seno malato ed episodi di tachicardia atriale in pazienti con pacemaker cardiaco.

Sorgenti arteriose

Placche aterosclerotiche responsabili di una stenosi $< 50\%$ del diametro vasale sono comuni nella popolazione più anziana e si associano ad un basso rischio di stroke, tuttavia, quando localizzate a livello delle arterie carotidi e vertebrali, possono rappresentare una sorgente arteriogenica di tromboembolismo, soprattutto se ulcerate e irregolari [7].

Anche per quanto riguarda gli ateromi dell'arco aortico, diversi studi hanno dimostrato il loro legame eziopatogenetico con l'ictus tromboembolico [7]. È ormai largamente condiviso che tali lesioni ateromasiche siano una causa di ictus ischemico ampiamente sottodiagnosticata [25].

Immagine n.5: Cause di ictus embolico da sorgente non determinata (modificata da Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. [7])

Cause di ictus embolico da sorgente non determinata (ESUS)

Sorgenti cardioemboliche di minor rischio

Valvola mitralica

- valvulopatia mixomatosa con prolasso
- calcificazioni dell'anulus mitralico

Valvola aortica

- stenosi valvolare aortica
- valvola aortica calcifica

Aritmie di tipo non FA e condizioni di stasi atriale

- asistolia atriale e malattia del nodo del seno

- tachicardia atriale
- stasi ematica nell'auricola atriale con ridotta velocità di flusso o ecodensità spontanee

Anomalie strutturali atriali

- aneurisma del setto atriale
- Chiari network

Ventricolo sinistro

- disfunzione sistolica o diastolica di grado moderato
- ventricolo non compatto
- fibrosi endomiocardica

Fibrillazione atriale parossistica non nota

Cancro correlate

- endocardite trombotica non infettiva sconosciuta
- embolia tumorale da tumore occulto

Embolia arteriogenica

- placche aterosclerotiche dell'arco aortico
- placche non stenotiche delle arterie cerebrali con ulcerazione

Embolia paradossa

- forame ovale pervio
- difetto del setto interatriale
- fistola arterovenosa polmonare

2.4. Epidemiologia, prognosi e problematiche terapeutiche dell'ESUS

Da una revisione sistematica di nove studi è emerso che circa il 25% dei pazienti con ictus ischemico soddisfano i criteri diagnostici di ESUS e che nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti relativamente giovani (età media 65 anni), colpiti da ictus di gravità media [26,27]. Tuttavia, gli ESUS sono associati ad un alto tasso di recidiva (circa il 5%) a distanza di un anno dal primo episodio di ictus.

A cinque anni, invece, il tasso di recidiva nei pazienti che hanno avuto un ESUS è stato del 29,0%, valore simile a quello di pazienti con ictus cardioembolico, ma significativamente più alto di tutti i tipi di ictus non cardioembolico [26].

Riguardo la mortalità, invece, questa è significativamente inferiore nei pazienti con ESUS rispetto a quelli con ictus cardioembolico [28].

Nonostante questi dati, che sottolineano l'importanza di un'adeguata ed efficace gestione terapeutica dei pazienti colpiti da ESUS, allo stato attuale ci sono indicazioni molto limitate su come impostare la prevenzione secondaria in questo gruppo di pazienti.

Le attuali linee guida raccomandano la terapia antiaggregante per i pazienti con ictus ischemico non cardioembolico. Tuttavia, il costrutto clinico di ESUS si fonda sull'idea che la maggior parte di questi eventi ischemici cerebrali abbia, nonostante l'ampia eterogeneità eziologica, una fisiopatologia tromboembolica. Sulla base di ciò si è quindi fatta strada l'idea che possa esservi una logica nella scelta di una terapia anticoagulante, piuttosto che antiaggregante, per ridurre la recidiva di ictus nei pazienti con ESUS [29].

La strategia terapeutica con farmaci anticoagulanti è stata testata in due ampi trials clinici controllati randomizzati, NAVIGATE ESUS (Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source) ed il RE-SPECT ESUS (Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source), i quali hanno valutato se la terapia empirica con rispettivamente rivaroxaban (inibitore diretto del fattore Xa) o dabigatran (inibitore diretto della trombina) fosse efficace come strategia di prevenzione secondaria in pazienti con ESUS rispetto all'acido acetilsalicilico (ASA).

I due studi clinici si sono conclusi fornendo risultati neutrali in merito alla presupposta superiorità della terapia anticoagulante rispetto all'antiaggregante. Tuttavia, un'analisi post-hoc ha dimostrato un effetto terapeutico a favore di dabigatran ad un anno di follow-up. Nello studio NAVIGATE-ESUS è stato inoltre riscontrato un più alto tasso di sanguinamento e di emorragia intracranica nei pazienti che ricevevano rivaroxaban rispetto ai pazienti in terapia con l'aspirina. Questa differenza non è stata riscontrata nello studio RESPECT-ESUS che ha invece confermato il profilo di sicurezza dello anticoagulante orale dabigatran [30,31].

Tali risultati potrebbero essere spiegati alla luce dell'importante eterogeneità dell'eziologia dell'ESUS la quale comprenderebbe patologie differenti tra loro in termini sia fisiopatologici che, quindi, terapeutici. Infatti, si pensa che per certe fonti emboliche, come la cardiopatia atriale, la disfunzione ventricolare sinistra, il PFO e il cancro, il principale stimolo fisiopatologico per la trombogenesi sia il basso flusso sanguigno che predispone alla formazione di trombi "rossi" i quali potrebbero rispondere meglio ad una terapia anticoagulante. Al contrario, per altre sorgenti emboliche, come aterosclerosi

dell'arco aortico, delle arterie cervicali, o delle arterie intracraniche, l'ulcerazione della placca induce la formazione di trombi "bianchi" che potrebbero rispondere meglio alla terapia con aspirina [32].

3. LO STUDIO SPERIMENTALE

3.1. Obiettivi dello studio

Il concetto di ictus embolico da sorgente indeterminata (ESUS) rimane ancora oggi un'entità scarsamente caratterizzata da un punto di vista clinico e, soprattutto, terapeutico. Infatti, se da una parte l'idea che la maggior parte di questi ictus avesse un'origine embolica ha spinto il mondo scientifico a realizzare studi clinici per dimostrare la possibile efficacia di una terapia anticoagulante come prevenzione secondaria in pazienti con ESUS, dall'altra, i risultati di questi studi sono piuttosto disomogenei se non divergenti.

Si è ipotizzato che tale disomogeneità possa essere spiegata riferendosi all'ESUS come ad un gruppo di eventi ischemici cerebrali caratterizzati da una notevole eterogeneità eziologica. Sulla base di questo, si è affermata l'importanza di sottoporre i pazienti con stroke ad un work-up diagnostico strutturato al fine di individuare sottogruppi di pazienti che, in base al loro specifico fenotipo patologico, possano beneficiare di una terapia anticoagulante o antiaggregante.

In questo studio abbiamo quindi mirato ad esplorare se fenotipi clinici distinti possono essere identificati all'interno della popolazione di pazienti colpiti da ESUS dal momento che, solo attraverso una migliore caratterizzazione clinica degli stessi, sarà possibile mirare ad una terapia efficace e personalizzata per il paziente.

3.2. Materiali e metodi

3.2.1. Selezione del campione

Abbiamo identificato retrospettivamente (in modo continuativo) pazienti con ictus ischemico acuto ricoverati presso l'Unità per gli ictus dell'Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia da gennaio 2016 a dicembre 2018, che hanno soddisfatto i criteri diagnostici dell'ESUS [7].

In breve, l'ESUS era un infarto cerebrale non lacunare visualizzato tramite TC o risonanza magnetica encefalo, in assenza di (a) aterosclerosi delle arterie extracraniche o intracraniche che forniscono l'area dell'ischemia tale da causare una stenosi luminale $\geq 50\%$, (b) fonte cardioembolica a rischio maggiore e (c) identificazione di qualsiasi altra causa specifica di ictus [7]. La valutazione strumentale richiesta per la diagnosi di ESUS comprendeva TC o RM cerebrale, ECG a 12 derivazioni, monitoraggio cardiaco per ≥ 24 ore con rilevazione automatica del ritmo, ecocardiografia precordiale e imaging delle arterie extra e intra-craniche (angiografia con cateterismo, angio-RM o angio-TC o Ecocolordoppler transcranico) [7]. Per ictus lacunare ci si riferiva ad un infarto subcorticale con diametro massimo ≤ 1.5 cm (o ≤ 2.0 cm in immagini di RM pesata in diffusione) e localizzato lungo il decorso di arteriole penetranti cerebrali.

Come era stato fatto in precedenti studi clinici [33,34], abbiamo revisionato retrospettivamente le cartelle cliniche dei pazienti e raccolto le seguenti caratteristiche di base e i risultati del work-up diagnostico: dati demografici, fattori di rischio vascolare, gravità dell'ictus, valutata mediante il punteggio della scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), localizzazione dell'infarto (coinvolgimento della circolazione anteriore, della circolazione posteriore o di più di un territorio vascolare), forame ovale pervio (PFO), cardiopatia atriale sinistra e placca carotidea instabile e non stenotica ($\leq 50\%$) ipsilaterale alla sede dell'infarto.

Tra i fattori di rischio vascolare considerati nello studio, ipertensione, diabete e dislipidemia sono stati definiti come di seguito:

- ipertensione arteriosa: se il paziente aveva valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg o pressione diastolica ≥ 90 mmHg, misurati in almeno due occasioni precedenti all'ictus o in maniera costante per almeno sette giorni dal ricovero, o se il paziente assumeva già una terapia antipertensiva;
- diabete mellito: se il paziente aveva già una diagnosi di DM di tipo I o di tipo II, o se assumeva una terapia ipoglicemizzante e/o insulina al momento dell'ictus;
- dislipidemia: se gli esami di laboratorio eseguiti dopo il ricovero mostravano livelli sierici di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL, o di lipoproteine a bassa densità (LDL) ≥ 140 mg/dL o lipoproteine ad alta densità (HDL) ≤ 40 mg/dL oppure trigliceridi ≥ 150 mg/dL, o se il paziente aveva una precedente diagnosi di dislipidemia.

Il forame ovale pervio (PFO) è stato diagnosticato mediante ecocardiografia transtoracica o transesofagea, test delle microbolle con Doppler transcranico o con esame TC a detettori multipli (MDCT).

La cardiopatia atriale sinistra è stata invece definita in presenza di almeno uno dei seguenti criteri: 1) severo allargamento atriale sinistro all'ecocardiogramma (LAE, left atrial enlargement), 2) $PTFV_1$ (P-wave terminal force in lead V1) $> 5000 \mu V \cdot ms$ all'ECG, o 3) livelli sierici di NT-proBNP (frammento amminotermale del pro-peptide natriuretico di tipo B) $> 250 \text{ pg/mL}$.

La placca carotidea instabile è stata definita come qualsiasi lesione ateromasica con almeno una delle seguenti caratteristiche: 1) placca ecolucente (grado I o II della scala Modified Gray-Weale), o 2) placca ulcerata o 3) con superficie irregolare.

3.2.2. Analisi statistica

I valori sono stati presentati come media $\pm$ DS o mediana (intervallo interquartile [IQR]) per variabili continue e come numero (percentuale) di soggetti per variabili categoriali.

In questo studio è stata utilizzata, come tecnica di analisi statistica, la cluster analysis con metodo gerarchico (HCA, hierarchical cluster analysis). Questa è una tecnica di analisi multivariata finalizzata ad individuare gruppi di unità statistiche, in modo da minimizzare la “lontananza logica” interna a ciascun gruppo e di massimizzare quella tra i gruppi.

Per il legame medio all'interno dei gruppi, l'HCA è stata eseguita utilizzando, come misura di dissomiglianza, il coefficiente di correlazione cofonetico di Pearson.

Età e punteggio NIHSS al basale sono stati inseriti nell'analisi statistica come variabili dicotomiche: la giovane età è stata considerata come età ≤ 55 anni e l'ictus è stato definito grave se il punteggio NIHSS al basale era > 15 .

I risultati dell'analisi dei gruppi sono stati rappresentati graficamente utilizzando il dendrogramma. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico SPSS 19.0 per Windows.

3.2.3. Omologazioni, registrazioni e consensi del protocollo standard

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Politecnica delle Marche e condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki. Il consenso informato è stato ottenuto da qualsiasi paziente o rappresentante legale.

3.3. Risultati

Centoventisette pazienti hanno soddisfatto i criteri diagnostici per ESUS e sono stati inclusi nello studio. L'età media era di 68,6 (DS = $\pm 12,5$) anni e i pazienti giovani erano 19 (15,0%). Il punteggio medio della scala NIHSS al momento del ricovero era di 6 (4-14) e un 'ictus grave si è verificato in 28 (22,0%) pazienti.

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con ictus embolico da sorgente indeterminata

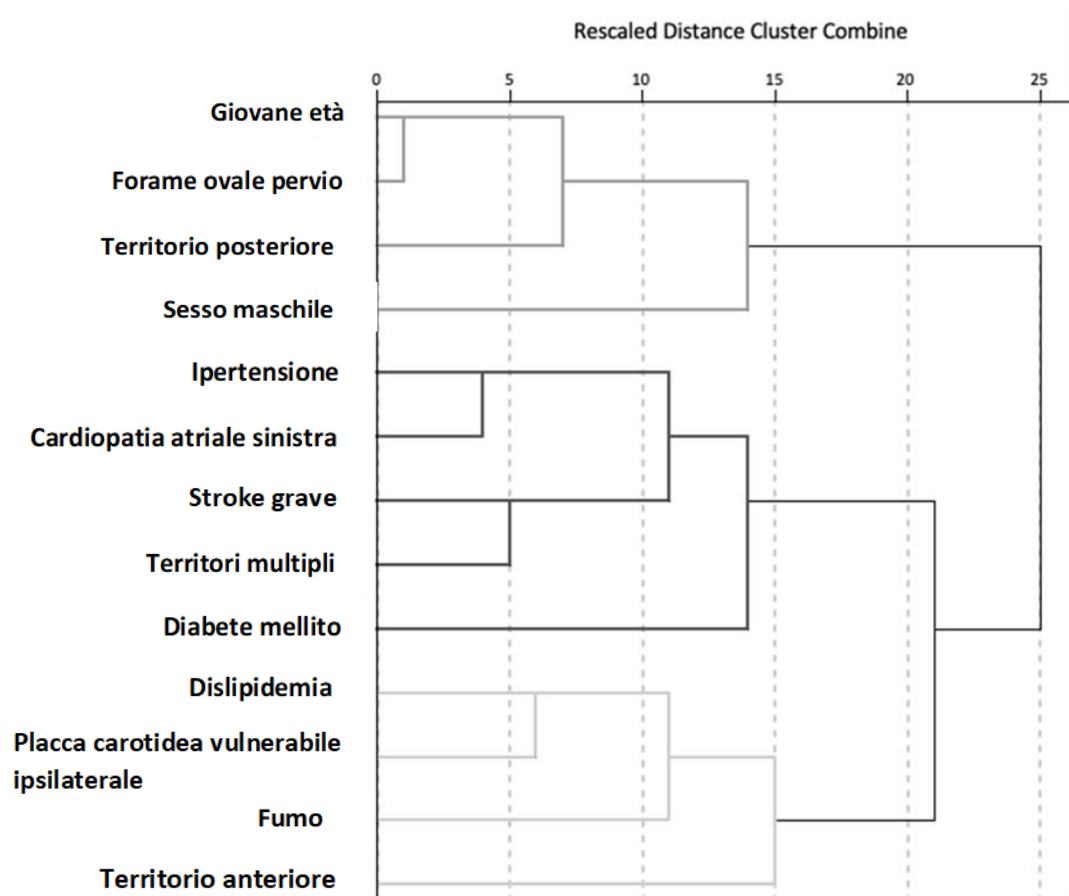
	Pazienti (n=127)
Età (anni)	68.6 (12.5)
Sesso maschile	87 (68.5)
Ipertensione	80 (63.0)
Diabete mellito	32 (25.2)
Dislipidemia	57 (44.9)
Fumo	39 (30.7)
Punteggio NIHSS	6 (4-14)
Territorio vascolare anteriore	79 (62.2)
Territorio vascolare posteriore	21 (16.5)
Territori vascolari multipli	27 (21.3)
Forame ovale pervio	36 (28.3)
Cardiopatía atriale sinistra	46 (36.2)
Placca carotidea non stenotica vulnerabile ipsilaterale	23 (18.1)

I dati sono espressi come media (SD) o mediana (IQR) per le variabili continue, e come numero (%) per le variabili categoriali. Abbreviazioni: NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale.

La classificazione prodotta dall'HCA è illustrata nel dendrogramma (Figura 1).

Sono stati osservati tre gruppi principali di pazienti: il primo gruppo caratterizzato dall'associazione di giovane età, sesso maschile, infarto della circolazione posteriore e presenza di PFO; il secondo gruppo comprendeva ipertensione, diabete mellito (DM), ictus grave, coinvolgimento di più territori vascolari e cardiopatia atriale sinistra; e il terzo gruppo dislipidemia, fumo, infarto del territorio vascolare anteriore e placca carotidea instabile non stenotica ipsilaterale.

Figura 1. Dendrogramma delle caratteristiche cliniche dei pazienti con ESUS



Dendrogramma basato sull'HCA dei dati clinici di 127 pazienti. Sono stati osservati tre gruppi principali: (i) giovane età, forame ovale pervio, infarto della circolazione cerebrale posteriore e sesso maschile; (ii) ipertensione, cardiopatia atriale sinistra, ictus grave, coinvolgimento di più territori vascolari e diabete mellito; (iii) dislipidemia, aterosclerosi carotidea substenotica instabile ipsilaterale, fumo ed infarto del territorio anteriore.

3.4. Discussione

L'alta rilevanza epidemiologica dell'ictus embolico da sorgente non determinata (ESUS) ed in particolare i suoi non trascurabili tassi di recidiva hanno spinto il mondo scientifico a meglio investigare questa entità clinica di recente definizione con l'obiettivo di individuare il trattamento più opportuno ed efficace. I due più grandi studi clinici che hanno testato l'ipotesi che la terapia anticoagulante, in prevenzione secondaria, potesse essere più efficace della consolidata terapia con aspirina, hanno però restituito risultati neutrali, non evidenziando quindi una differenza statisticamente significativa tra i NOACs e l'ASA nella riduzione del rischio di recidiva di ictus in pazienti post-ESUS [30;31].

I risultati di questi studi clinici hanno ridotto l'entusiasmo tra coloro che sostenevano l'uso empirico della terapia anticoagulante in pazienti con stroke non lacunare e nelle recidive di ictus criptogenetico. Tuttavia, si è ipotizzato che tali risultati possano essere dovuti all'eterogeneità fenotipica del gruppo di pazienti colpiti da ESUS [17].

Questi studi, dunque, piuttosto che chiudere le porte all'ipotesi di trattare pazienti con ictus da sorgente embolica sconosciuta con terapia anticoagulante, hanno sottolineato l'importanza di sottoporre i pazienti con stroke ad un work-up diagnostico strutturato al fine di individuare sottogruppi di pazienti che, in base al loro specifico fenotipo patologico, possano beneficiare di una terapia anticoagulante o antiaggregante.

Da questa necessità è nato quindi questo studio sperimentale il cui obiettivo era ricercare, all'interno della popolazione ESUS, una possibile ricorrenza di associazioni tra le variabili analizzate quali età del paziente, sesso, fattori di rischio vascolare, presenza di patologie/anomalie rappresentanti potenziali sorgenti tromboemboliche per ictus, localizzazione anatomica dello stroke e sua gravità clinica.

L'analisi HCA, adottata in questo studio, ha permesso di identificare tre gruppi principali di pazienti all'interno del campione analizzato. Nonostante l'HCA sia una tecnica di analisi dei dati di tipo esplorativo, in gran parte finalizzata a descrivere le associazioni piuttosto che dimostrare la causalità tra le variabili, i fenotipi emergenti potrebbero sottendere eziologie dell'ictus distinte.

Parte delle variabili considerate nello studio, come ad esempio la presenza o meno di fattori di rischio vascolare, forame ovale pervio (PFO), cardiopatia atriale sinistra e placca carotidea instabile substenotica ipsilaterale alla sede dell'ictus, sono state selezionate sulla base del loro comprovato ruolo eziopatogenetico nell'ESUS [35].

Per quanto riguarda il forame ovale pervio, diversi studi hanno ipotizzato che questo possa rappresentare una potenziale sorgente di embolia mediante la formazione di trombi a livello del forame stesso, oppure consentendo un'embolia paradossa a partire dal sistema venoso verso le arterie cerebrali.

La percentuale di ictus attribuibile al PFO varia da un valore minimo del 5%, in pazienti anziani con infarti a localizzazione profonda e con più fattori di rischio vascolare, a circa il 90% nei pazienti giovani senza fattori di rischio e con infarti superficiali [36]. Infatti, utilizzando il RoPE-score (Risk of Paradoxical Embolism), la probabilità che un ictus avvenga a causa di embolia paradossa è maggiore in pazienti giovani ed è tanto più alta, quanto minori sono i fattori di rischio vascolare del paziente [37]. Tale dato è stato confermato da questo studio che ha riscontrato nel primo fenotipo di pazienti l'associazione tra PFO e la giovane età.

All'interno di questo gruppo, altre associazioni ricorrenti erano il sesso maschile, la localizzazione dell'infarto nel circolo cerebrale posteriore e l'assenza di fattori di rischio vascolare tra cui diabete mellito, fumo, ipertensione arteriosa e dislipidemia.

In pazienti con ictus cerebrale criptogenetico, l'associazione tra PFO e sesso maschile è stata osservata anche in altri studi. In particolare, si è visto che questa anomalia del setto interatriale ha una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle donne e che vi è anche un'associazione indipendente tra il sesso maschile e la localizzazione dell'infarto nel circolo cerebrale posteriore [38]. La localizzazione nel circolo posteriore sembra essere una caratteristica specifica dell'ictus causato da embolia paradossa: è stato ipotizzato che gli emboli originanti dall'estremità inferiori imbocchino più probabilmente le arterie cerebrali posteriori rispetto a quelle anteriori. Tuttavia, questa ipotesi non spiega la differenza di sesso osservata negli studi. Possibili fattori che spiegherebbero tale dato sono l'esistenza di differenze anatomiche tra uomini e donne così come aspetti di natura ormonale e di tipo genetico [38].

Riguardo invece il profilo cardiovascolare dei pazienti con ESUS e la localizzazione dell'ictus, un profilo sano e il coinvolgimento delle arterie cerebrali posteriori sono stati associati alla diagnosi di PFO nell'analisi di due coorti distinte di pazienti con ESUS [39]. Un maggiore flusso di sangue nella circolazione posteriore, rispetto a quella anteriore, durante l'esecuzione della manovra di Valsalva è stato ipotizzato come possibile spiegazione della predominanza posteriore dell'embolia paradossa [39].

Il forame ovale pervio può quindi rappresentare una causa plausibile di ictus in pazienti senza altre patologie concomitanti come fibrillazione atriale, aterosclerosi delle arterie cerebrali e dell'aorta e anomalie strutturali cardiache.

In merito al secondo fenotipo identificato, la scelta di includere come variabile nello studio la cardiomiopatia atriale sinistra, piuttosto che la fibrillazione atriale occulta, deriva da recenti osservazioni che hanno indebolito l'idea secondo cui la FA fosse uno tra i più importanti meccanismi eziologici dell'ESUS.

Infatti, più trials clinici hanno dimostrato che il tasso di diagnosi di fibrillazione atriale durante il follow-up di pazienti con ESUS è simile a quello di pazienti con ictus di tipo non-ESUS, che la prevalenza di episodi subclinici di FA di durata ≥ 5 minuti è simile tra pazienti anziani con o senza storia di ictus, che i pazienti ESUS sono fenotipicamente diversi dai pazienti con stroke da FA, essendo i primi più giovani e avendo infarti di minore gravità, e che la maggior parte degli eventi embolici non avviene in prossimità di un recente episodio di tachicardia atriale o FA [17].

Al contrario, è stato dimostrato un ruolo importante della cardiopatia atriale nella patogenesi dell'ESUS con trombi che possono formarsi nell'atrio sinistro malato, anche in assenza di fibrillazione atriale [40]. Quindi la FA non è un elemento necessario nella patogenesi del tromboembolismo dell'atrio sinistro. La cardiopatia atriale può essere definita usando indici elettrocardiografici ed ecocardiografici insieme a biomarcatori che riflettono lo stato infiammatorio sottostante, la fibrosi e la disfunzione endoteliale [41].

Nel secondo gruppo di pazienti identificato in questo studio, la cardiopatia atriale sinistra era associata ad ipertensione arteriosa, diabete mellito ed ictus di media gravità interessanti più territori vascolari. Gli indici utilizzati per definire le alterazioni morfo-funzionali dell'atrio sinistro erano: allargamento atriale sinistro, prolungamento dell'PTFV₁ e aumento dei valori dell'NT-proBNP.

L'aumento di dimensioni dell'atrio sinistro, valutato tramite ecocardiografia, è stato associato con un più alto rischio di ictus ischemico, anche in pazienti senza FA, dal momento che può favorire la stasi ematica, il danno endoteliale e la formazione di trombi con possibile successiva embolizzazione [42].

La PTFV₁ è uno degli indici dell'onda P più rappresentativi del rimodellamento elettro-anatomico dell'atrio sinistro e un suo incremento anomalo è stato associato al verificarsi di ictus ischemici, in particolare di tipo embolico [42].

Aumentati valori dell'NT-proBNP sono invece una misura di eccessiva distensione del miocardio e di sovraccarico di volume. Questi sono stati associati ad un aumento dell'incidenza di ictus non lacunare e, soprattutto, di ictus cardioembolico [42].

Altri marcatori elettrocardiografici di disfunzione dell'atrio sinistro sono stati associati ad ictus criptogenetico; tra questi troviamo il prolungamento dell'intervallo PR così come quadri di fibrosi atriale, valutata mediante immagini di RMN cardiaca [35]. Si è anche visto che la fibrosi atriale sinistra, come indicatore di cardiopatia atriale, è più frequente in pazienti con ESUS e ha frequenza simile a quella di pazienti con FA [35].

Nel gruppo di pazienti con cardiopatia atriale, l'osservazione di lesioni ischemiche interessanti più di un territorio vascolare è stata correlata in modo significativo alla presenza di una sorgente cardiaca di embolismo e potrebbe essere spiegata sulla base di una specifica composizione dei trombi tale da favorire la tendenza alla disseminazione embolica [43]. Inoltre, poiché gli emboli originanti dall'altro sinistro o dall'auricola sinistra sono solitamente di grandi dimensioni e contenenti fibrina, le patologie morfo-funzionali della camera atriale (fibrillazione atriale parossistica ma anche cardiopatia atriale) possono provocare ictus ischemici più gravi rispetto a quelli causati da emboli contenenti colesterolo con origine dalle placche ateromasiche delle arterie carotidi o dell'arco aortico [39]. La composizione degli emboli, quindi, è in grado di influenzare il pattern radiologico dell'ischemia cerebrale: uno studio autoptico ha dimostrato che gli emboli contenenti fibrina causano più frequentemente ampi infarti corticali, mentre quelli contenenti cristalli di colesterolo si associano ad infarti di piccole dimensioni a livello della zona di confine [44].

Caratteristiche cliniche simili a quelle dei pazienti del secondo gruppo individuato in questo studio sono state riscontrate anche in pazienti con ateroma dell'arco aortico. Questi pazienti infatti hanno mostrato, analogamente al gruppo con cardiopatia atriale, lesioni ischemiche cerebrali distribuite in più territori vascolari insieme ad una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa [39].

Nonostante l'emergente evidenza che la disritmia atriale può aumentare il rischio di cardioembolismo, ma non è necessaria affinché il tromboembolismo si realizzi, e che le anomalie strutturali e funzionali dell'atrio possono giocare un ruolo indipendente nella formazione e nell'embolizzazione di trombi cardiaci, la fibrillazione atriale parossistica subclinica potrebbe, almeno in parte, mediare l'associazione tra la cardiopatia atriale sinistra e l'ictus.

Infatti, la fibrillazione atriale è stata associata ad importanti disarrangiamenti dell'atrio tra cui disfunzione endoteliale, fibrosi, compromissione della funzione dei cardiomiociti e dilatazione delle camere cardiache [42]. In questa nuova ottica quindi la fibrillazione atriale sarebbe un marcatore della sottostante cardiopatia atriale, la quale invece sarebbe la causa diretta dell'ictus nella maggior parte dei pazienti con questa aritmia. Se così fosse, il riscontro di biomarcatori atriali alterati consentirebbe di concentrare gli sforzi di monitoraggio cardiaco in quei pazienti a più alto rischio di FA.

Riguardo alle lesioni aterosclerotiche, in questo studio si è scelto di analizzare la presenza o meno di placche carotidee substenotiche ($\leq 50\%$) per l'abbondanza di dati che suggeriscono che l'embolismo arterio-arterioso con partenza da queste lesioni può essere un meccanismo fisiopatologico alla base dell'ESUS.

Da un'analisi dello studio NAVIGATE-ESUS è emerso che le placche carotidee erano presenti nel 40% dei pazienti colpiti da ESUS e l'11% presentava stenosi carotidee di media entità. Le placche carotidee erano inoltre più frequenti nei vasi ipsilaterale alla sede dell'ictus piuttosto che controlateralmente, supportando un ruolo eziologico dell'aterosclerosi carotidea non stenotica nell'ictus [45]. Inoltre, la presenza di regolarità sulla superficie della placca carotidea costituisce un fattore predittivo indipendente di ischemia cerebrale e placche carotidee ulcerate ecolucenti sono state associate in modo significativo con eventi tromboembolici [5].

Da questa analisi, è emerso che la presenza di placche carotidee instabili ed ipsilaterale alla sede dell'infarto era associata ad ictus del territorio vascolare anteriore e a fattori di rischio vascolare quali fumo e dislipidemia.

Altri lavori scientifici hanno osservato la relazione tra le placche carotidee non stenotiche e l'ictus della circolazione anteriore [27], così come una loro maggiore frequenza in sede ipsilaterale all'infarto piuttosto che controlateralmente [46]. Un altro dato interessante presente in letteratura riguarda l'assenza di differenze significative tra le caratteristiche di placche arteriose carotidee ipsilaterale e controlaterali la sede dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale [47]. Anche l'analisi combinata di tre registri dati di pazienti con ictus ha dimostrato una relazione inversamente proporzionale tra il riscontro di placche carotidee non stenotiche ipsilaterale e la probabilità di evidenziare una fibrillazione atriale [48]. Allo stesso modo, è stata osservata una forte associazione negativa tra le placche carotidee ed il PFO in giovani adulti con stroke criptogenetico [49].

Anche questo studio, quindi, nell'identificare la presenza di PFO, di anomalie cardiache e di placche carotidee ipsilaterale all'ictus in tre gruppi distinti di pazienti con ESUS, fornisce un'ulteriore prova a supporto dell'ipotesi secondo cui queste possano essere patologie mutualmente esclusive nel contesto di un possibile ruolo eziologico nell'ictus embolico da sorgente indeterminata.

Infine, riguardo i fattori di rischio vascolare, si è scelto di analizzare lo stato di fumatore, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito (DM).

Sebbene questi possano provocare danni ad un ampio spettro di organi, il loro peso individuale nel promuovere le alterazioni dei vasi arteriosi e del cuore può essere variabile. Il fumo e l'iperlipemia rappresentano i più importanti fattori predittivi indipendenti di aterosclerosi dell'arteria carotide interna in pazienti con ictus ischemico. In particolare, aumentati livelli di colesterolo totale sono un fattore di rischio significativo per l'aumento dello spessore delle tonache media ed intima dei vasi arteriosi cerebrali, mentre i livelli di trigliceridi non hanno mostrato un ruolo significativo [50].

Il fumo di sigaretta è invece considerato uno tra i maggiori fattori di rischio per malattia cardiovascolare ed aterosclerosi. L'effetto del fumo è di tipo multifattoriale: esso influenza la morfologia della placca, altera i fattori emostatici e le lipoproteine plasmatiche, induce disfunzione endoteliale e si associa ad un più alto tasso di placche instabili con maggiore rischio cerebrovascolare. Il fumo è quindi il fattore di rischio più significativo per la presenza di estese placche carotidee, con un odds ratio pari a più del doppio di quella stimata per l'ipertensione [51].

Allo stesso modo, in un ampio studio epidemiologico finalizzato ad individuare i maggiori determinanti della struttura e della funzionalità cardiaca, l'ipertensione è stata fortemente associata con gli indici di danno dell'atrio sinistro, mentre ciò non è accaduto con il fumo e la dislipidemia. Infatti, pazienti con ipertensione avevano un volume della camera atriale sinistra maggiore rispetto a pazienti fumatori o diabetici [52]. L'ipertensione, tuttavia, rappresenta anche un altro fattore di rischio indipendente per placche ateromasiche carotidee: alti valori di pressione sanguigna portano infatti alla deposizione di colesterolo nella parete dei vasi arteriosi con aumento del rischio di rottura di placca ed ictus [51].

L'associazione tra diabete mellito e cardiopatia atriale concorda con precedenti osservazioni che mostrano che l'iperglicemia può determinare un rimodellamento anatomico ed elettrico dell'atrio promuovendo la degenerazione e l'apoptosi dei

cardiomiociti, le alterazioni della funzione delle gap junction e delle correnti ioniche, la fibrosi interstiziale e l'aumento di tessuto adiposo [52].

3.4.1. Implicazioni terapeutiche

Allo stato attuale, lo standard terapeutico di prevenzione secondaria per pazienti con ictus embolico da sorgente non determinata consiste in terapia antiaggregante, statine e terapia antipertensiva così come la gestione degli altri fattori di rischio vascolare [53].

Questo studio ha individuato all'interno della popolazione ESUS tre gruppi di pazienti con caratteristiche cliniche e radiologiche differenti. Tali caratteristiche potrebbero rimandare ad eziologie diverse dell'ictus e la loro conoscenza nel singolo paziente potrebbe avere ripercussioni pratiche sia riguardo la scelta di esami ancillari ai quali sottoporre il paziente per identificare la precisa sorgente embolica, sia nella scelta della terapia di prevenzione secondaria.

I test diagnostici potrebbero differire tra i pazienti, sulla base della loro probabilità di avere un PFO, una cardiopatia atriale o placche carotidee instabili non stenotiche come causa dell'ictus permettendo, in questo modo, non solo un percorso diagnostico più appropriato per il singolo paziente ma anche un migliore rapporto costo-beneficio nell'esecuzione di tecniche diagnostiche avanzate.

Anche in merito alle ripercussioni terapeutiche, l'identificazione di cause differenti di embolismo in sottogruppi di pazienti con ESUS può indirizzare verso strategie differenti. In pazienti con malattia aterosclerotica (ateroma dell'arco aortico, aterosclerosi dei vasi cervicali o intracranici) si potrebbe attuare una terapia di combinazione con basse dosi di anticoagulanti ed antiaggreganti. I risultati dello studio clinico COMPASS (A Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease) incoraggiano questo tipo di terapia dal momento che hanno dimostrato che la combinazione di basse dosi di rivaroxaban ed aspirina è in grado di ridurre il rischio di ictus più della sola aspirina anche in pazienti con ESUS [54]. Attualmente è in corso lo studio AXIOMATIC (A Global, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of BMS-986177, an Oral Factor XIa Inhibitor, for the Prevention of New Ischemic Stroke or New Covert Brain Infarction in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Following Acute

Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack) che valuta il ruolo di un inibitore del fattore XIa nella prevenzione secondaria in pazienti con ictus ischemico acuto o attacco ischemico transitorio e aterosclerosi dei vasi prossimali all'area cerebrale colpita [55].

Pazienti invece con patologie in grado di generare trombi “rossi”, come ad esempio cardiopatia atriale e fibrillazione atriale subclinica, potrebbero beneficiare di una terapia con anticoagulanti orali. Lo studio ARCADIA (AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) sta valutando, per la prevenzione di recidiva di ictus, se pazienti con ESUS e cardiopatia atriale rispondono meglio all'anticoagulante apixaban rispetto all'aspirina [56].

Infine, per quanto riguarda il gruppo di pazienti con PFO e giovane età, questo potrebbe essere indirizzato verso un trattamento di chiusura del difetto interatriale alla luce degli importanti benefici osservati in studi clinici controllati randomizzati. In particolare, vi è indicazione alla chiusura del PFO, in combinazione con la terapia medica, in pazienti di età inferiore ai 60 anni avendo mostrato tale trattamento una maggiore efficacia nella prevenzione di recidiva di stroke rispetto alla sola terapia farmacologica [36].

3.4.2. Limiti dello studio

Questo studio è stato il primo a identificare sottogruppi clinici all'interno di una coorte di pazienti con ESUS, ma presenta anche diversi limiti.

Il reclutamento dei pazienti è stato di tipo monocentrico, il disegno dello studio di tipo retrospettivo e sono state analizzate una serie limitate di variabili. Il work-up diagnostico dipendeva dal giudizio del medico in un contesto di reale pratica clinica e il confondimento residuo dovuto a covariate non misurate o caratterizzate in modo incompleto può avere provocato delle distorsioni.

Sono necessari ulteriori studi con popolazioni più ampie e protocolli diagnostici standardizzati per convalidare ed espandere le caratteristiche dei pazienti con ESUS identificando ulteriori associazioni.

3.4.3. Conclusioni

In conclusione, il presente studio ha fornito spunti sulla probabilità di distinguere fenotipi eziologici distinti all'interno dell'eterogeneità dell'ESUS.

È importante sottolineare che recenti studi controllati randomizzati non sono riusciti a dimostrare benefici comparabili tra anticoagulanti orali diretti ed aspirina nel trattamento di pazienti con ictus embolico da sorgente indeterminata, mentre le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che la terapia anticoagulante si associa a rischi ridotti di recidiva di ictus in presenza di PFO o ingrossamento atriale sinistro da moderato a grave. È necessario quindi chiarire la gestione ottimale dei pazienti con ESUS e, in merito a questo, gli sforzi per comprendere i meccanismi sottostanti questa patologia hanno il potenziale per indicare strategie su misura e migliorare la prevenzione dell'ictus.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Manuale Neurologia Pratica; A. Federico, C. Caltagirone, L. Provinciali, G. Tedeschi; EdiSES.
2. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction, in Lancet, vol. 337, n. 8756, giugno 1991, pp. 1521–6, DOI:10.1016/0140-6736(91)93206-O, PMID 1675378.
3. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(1):9–18. doi:10.1007/s40292-015-0115-2.
4. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39. doi:10.1212/CON.0000000000000416
5. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke* 2006; 37: 2696–701.
6. Amarenco P, Cohen A, Baudrimont M, Bousser M-G. Transesophageal echocardiographic detection of aortic arch disease in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 1005–09.
7. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined sources: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13:429-38.
8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
9. Linee guida ISO-SPREAD di prevenzione e trattamento dell'Ictus cerebrale – VIII Edizione.

10. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale.
11. Schulz, UG, Rothwell, PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003; 34: 2050–2059.
12. Tsiygoulis, G, Patousi, A, Pikilidou, M. Stroke incidence and outcomes in Northeastern Greece: the Evros stroke registry. *Stroke* 2018; 49: 288–295.
13. Gordon, DL, Bendixen, BH, Adams, HP. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 1993; 43: 1021–1027.
14. Shang W, Liu J. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST. *J Neurol Sci* 2012; 314:66-70
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 1-5.
16. Valentino Moretti, Dipartimento Ricerca FADOI. L'ictus criptogenetico: la necessità di un approccio più sistematico, gli aspetti controversi, le nuove prospettive. *FADOI*, 2018.
17. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:333-340.
18. Srivastava TN, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism-thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1997; 337: 681.
19. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al, and the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740–46.

20. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–79.
21. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–25.
22. Ntalos G, Hart RG Embolic Stroke *Circulation* (2017) 136:2403-2405.
23. Pain D, Halperin JL. Stroke: finding atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 666–67.
24. Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovas Dis* 2013; 22: 140511.
25. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408–14.
26. Hart, RG, Catanese, L, Perera, KS. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48: 867–872.
27. Perera, KS, Vanassche, T, Bosch, J. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 2016; 11: 526–533.
28. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, et al. (August 2015). "Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis". *Stroke*. 46 (8): 2087–93. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009334. PMID 26159795.
29. Kamel H, Healey JS (February 2017). "Cardioembolic Stroke". *Circulation Research*. 120 (3): 514–526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407. PMC 5312810. PMID 28154101
30. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191–201.

31. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:1906–17.
32. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: a review. *JAMA Neurol* 2019;76:855–61.
33. Lattanzi S, Cagnetti C, Pulcini A, Morelli M, Maffei S, Provinciali L, et al. The P-wave terminal force in embolic strokes of undetermined source. *J Neurol Sci.* 2017;375:175-178.
34. Lattanzi S, Carbonari L, Pagliariccio G, Cagnetti C, Luzzi S, Bartolini M, et al. Predictors of cognitive functioning after carotid revascularization. *J Neurol Sci.* 2019 Oct 15;405:116435.
35. Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, Yaghi S. Cryptogenic Stroke: Diagnostic Workup and Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(11):77. Published 2019 Dec 3. doi:10.1007/s11936-019-0786-4.
36. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: To Close or Not to Close? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45:193-203.
37. D.M. Kent, R. Ruthazer, C. Weimar, J.L. Mas, J. Serena, S. Homma, E. Di Angelantonio, M.R. Di Tullio, J.S. Lutz, M.S.V. Elkind, J. Griffith, C. Jaigobin, H.P. Mattle, P. Michel, M.L. Mono, K. Nedeltchev, F. Papetti, D.E. Thaler, An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke, *Neurology* 81 (2013) 619–625.
38. Nedeltchev K, Wiedmer S, Schwerzmann M, Windecker S, Haefeli T, Meier B, et al. Sex differences in cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *Am Heart J.* 2008;156:461-465.
39. Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, Kim SJ, Lee JS, Kim GM, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002975.

40. Elkind MSV. Atrial cardiopathy and stroke prevention. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:103.
41. Schulz UG. Cryptogenic stroke - How to make sense of a non-diagnostic entity. *Maturitas*. 2019;122:44-50. doi:10.1016/j.maturitas.2019.01.004.
42. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11:323-331.
43. Chiti A, Giannini N, Terni E, Massimetti G, Gialdini G, Mancuso M, et al. "Cardioembolic profile" in patients with ischemic stroke: data from the analysis of 1037 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1287-1290.
44. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology*. 1994;44:1231-1237.
45. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE, Lavados P, Mundl H, Bornstein N, Meseguer E, et al.; NAVIGATE ESUS Investigators. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2019;50:2477-2485.
46. Z. Bulwa, A. Gupta, Embolic stroke of undetermined source: the role of the nonstenotic carotid plaque, *J. Neurol. Sci.* (2017).
47. Schäbitz WR, Köhrmann M, Schellinger PD, Minnerup J, Fisher M. Embolic Stroke of Undetermined Source: Gateway to a New Stroke Entity? [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Am J Med*. 2020;S0002-9343(20)30220-5. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.005.
48. Ntaios G, Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, Karagkiozi E, et al. Carotid plaques and detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Neurology*. 2019;92:e2644-e2652.

49. Jaffre A, Guidolin B, Ruidavets JB, Nasr N, Larrue V. Non-obstructive carotid atherosclerosis and patent foramen ovale in young adults with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2017;24:663–6.
50. Kerenyi L, Mihalka L, Csiba L, Bacso H, Bereczki D. Role of hyperlipidemia in atherosclerotic plaque formation in the internal carotid artery. *J Clin Ultrasound*. 2006;34:283-8.
51. Woo SY, Joh JH, Han SA, Park HC. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Park Medicine* (Baltimore). 2017;96:e5999.
52. Zemrak F, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Chrispin J, Chamera E, Habibi M, et al. Left Atrial Structure in Relationship to Age, Sex, Ethnicity, and Cardiovascular Risk Factors: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10. pii: e005379.
53. W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black, D.M. Bravata, M.I. Chimowitz, M.D. Ezekowitz, M.C. Fang, M. Fisher, K.L. Furie, D.V. Heck, S.C. (Clay) Johnston, S.E. Kasner, S.J. Kittner, P.H. Mitchell, M.W. Rich, D. Richardson, L.H. Schwamm, J.A. Wilson, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack, *Stroke* 45 (2014) 2160–2236.
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30.
55. ClinicalTrials.gov. A Study on BMS-986177 for the Prevention of a Stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel (AXIOMATIC-SSP).
56. Kamel H, Longstreth WT Jr., Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019; 14:207–14.

Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato, vorrei dedicare qualche riga a tutti coloro che mi sono stati vicini in questo percorso di crescita personale e professionale.

Desidero ringraziare, in primis, la dott.ssa Lattanzi Simona per la fiducia riposta nei miei confronti accettando il ruolo di relatore per questa tesi e per la sua infinita disponibilità e tempestività ad ogni mia richiesta. La ringrazio per avermi fornito ogni materiale utile alla stesura dell'elaborato. Desidero ringraziare anche l'attuale primario della Clinica di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona, il Professore Silvestrini Mauro, grande professionista e docente di assoluta competenza, umano nelle relazioni e capace di stimolare la voglia di conoscere attraverso l'insegnamento.

I miei più sentiti ringraziamenti vanno poi alle persone a me più care a cui questo lavoro è dedicato e senza le quali non avrei potuto raggiungere questo importante traguardo perché, come dice un proverbio africano, “se vuoi andare veloce, corri da solo; se vuoi andare lontano, corri insieme a qualcuno”.

Un ringraziamento particolare va quindi ai miei genitori, la mia roccia e il mio porto sicuro. A mia madre Stefania, instancabile lavoratrice, per avermi sempre messo nelle condizioni ottimali per raggiungere questo risultato e a mio padre Giacomo, il mio saggio consigliere personale. Grazie perché siete sempre stati al mio fianco, sostenendomi in ogni circostanza, e perché avete creduto nella mia forza di volontà insegnandomi la determinazione nel raggiungere i miei obiettivi.

Ringrazio anche mio fratello Federico, che da sempre è stato per me fonte di ispirazione nonché un esempio da seguire, e i miei nonni, i miei “primi pazienti”, che non vedevano l'ora che arrivasse questo momento.

Desidero inoltre dedicare un pensiero di ringraziamento a tutte le persone che questo percorso universitario mi ha permesso di incontrare. Primo fra tutti Gabriele, il mio compagno di avventura e di vita, che mi è sempre stato accanto riuscendo a tirare fuori il mio lato migliore incitandomi anche nei momenti più difficili.

Ringrazio tutte le mie compagne di studio che, oltre a creare un po' di spensieratezza in questi anni di università, mi hanno aiutato a comprendere quanto sia arricchente il confronto reciproco e quanto sia importante il lavoro in “equipe”.

Ringrazio anche tutti gli amici incontrati prima di iniziare questo percorso, quelli degli anni del liceo e non solo, per il calore di un rapporto che è sempre rimasto quello di un tempo, nonostante le diverse scelte negli studi.

Questa tesi è stata scritta in un anno che difficilmente dimenticheremo perché segnato da un'emergenza sanitaria senza precedenti, causata dalla pandemia di Covid-19. A questo riguardo voglio anche ringraziare tutti i medici e gli altri operatori sanitari che, con il loro incessante lavoro per ricostruire la speranza, rappresentano per me un esempio da cui ispirare la mia futura attività professionale.

Per concludere, l'ultimo ringraziamento va a me stessa, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.