

**Università degli Studi del Piemonte Orientale
“Amedeo Avogadro”**



**Dottorato di Ricerca
in
Medicina Molecolare
*Ciclo XXII***

Relazione 2° anno

TITOLO:

Pervietà del forame ovale in pazienti con ictus ischemico:
valutazione neurosonologica

Candidato: Dott. Lorenzo Coppo

SEZIONE 1

RISULTATI SCIENTIFICI

INTRODUZIONE

Nei pazienti di età inferiore ai 55 anni sino al 40% degli stroke ischemici vengono classificati come criptogenetici, ovvero senza una causa evidente ed in particolare senza il riscontro di una sorgente emboligena cardiaca o dei grossi vasi epiaortici e con una distribuzione delle lesioni non indicativa per patologia dei piccoli vasi intracranici. La prima segnalazione di una possibile correlazione tra un episodio di stroke ed il PFO è stata data da Cohnheim, che nel 1877 eseguì un'autopsia su una giovane donna deceduta in seguito ad uno stroke e ipotizzò che il trombo fosse passato attraverso un forame ovale pervio. Solamente con il moderno sviluppo dell'ecocardiografia è stato possibile dimostrare l'esistenza di PFO in vivo e correlare questo tipo di difetto anatomico all'ictus criptogenetico. Numerosi articoli pubblicati in letteratura negli ultimi 20 anni hanno sottolineato il possibile ruolo eziopatogenetico svolto dal PFO in molte forme di TIA e ictus ischemico precedentemente classificati come forme ad eziologia sconosciuta. Tuttavia sebbene molti studi di prevalenza ed osservazionali, effettuati sul finire degli anni Ottanta e nella prima metà di quelli Novanta, dimostravano un'associazione positiva, altri invece non la confermavano. Nel 2000 una metanalisi pubblicata da Overell effettuata analizzando i dati da numerosi studi caso-controllo, ha dimostrato che la prevalenza di PFO nei soggetti al di sotto dei 55 anni con pregresso ictus è di circa tre volte superiore ai soggetti controllo senza episodi di ictus e sei volte maggiore negli stroke criptogenetici rispetto ai casi ad eziologia nota. Questi dati hanno confermato in modo incontrovertibile la presenza di un'associazione tra PFO ed ictus giovanile. Tuttavia nel caso di pazienti di età superiore a 55 anni la relazione è rimasta dubbia, non raggiungendo il limite della significatività statistica, forse per la maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari e di ictus dovuti ad aterosclerosi dei grossi vasi o ad infarti lacunari. Il risultato ottenuto era probabilmente influenzato anche da un bias di selezione comune a buona parte degli studi inclusi: i pazienti più anziani venivano sottoposti a c-TEE in misura minore rispetto ai soggetti giovani. Un recente studio del 2007 ha dimostrato una prevalenza di PFO negli ictus criptogenetici maggiore rispetto ai casi ad eziologia conosciuta non solo nei pazienti con meno di 55 anni (43.9% vs 14.3%), ma anche in quelli con più di 55 anni (28.3% vs 11.9%). Inoltre un'analisi multivariata aggiustata per età, spessore delle placche aterosclerotiche, presenza o assenza di coronaropatia ed ipertensione ha dimostrato che la presenza di PFO è un fattore indipendente associato all'ictus di tipo criptogenetico sia nel gruppo sotto i 55 anni (odds ratio di 3.70) sia, con una forza di correlazione minore, nel gruppo sopra i 55 anni (odds ratio 3.00). Ulteriori ricerche hanno evidenziato un'azione sinergica nell'aumentare il rischio di ricorrenza di accidenti cerebrovascolari da parte di PFO e aneurisma del setto interatriale (ASI). Il rischio di recidiva di un evento ischemico a quattro anni sale al 15.2%, un valore che risulta all'incirca quattro volte più alto rispetto alla presenza isolata dei due difetti. Mentre il rapporto di causalità tra PFO ed ictus è stato in varia misura dimostrato, l'esatto meccanismo patogenetico non è ancora certo. Le ipotesi proposte finora comprendono: 1) l'embolizzazione paradossa da una sorgente venosa, 2) l'embolizzazione diretta da trombi che si formano a livello del forame ovale, associato o meno ad ASI, 3) Innesco di aritmie atriali, quale la fibrillazione parossistica atriale, con formazione di trombi cardiaci. E' stata inoltre individuata in studi caso-controllo una maggiore prevalenza nei soggetti portatori di PFO di una condizione trombofilica, in particolare il fattore V Leiden o la variante G20210A della protrombina, che potrebbero rappresentare dei fattori predisponenti.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo della ricerca è finalizzato a: 1) definire la prevalenza di PFO in pazienti affetti da ictus ischemico e confrontarla con i dati presenti in letteratura, 2) confrontare il risultato diagnostico ottenuto all'ecocolor Doppler transcranico con quello ottenuto mediante l'ecocardiografia transesofagea e l'ecocardiografia transtoracica, 3) evidenziare una eventuale correlazione nei pazienti affetti da ictus tra PFO e sede anatomica della lesione ischemica, 4) valutare le eventuali correlazioni tra PFO, età di insorgenza di ictus ischemico e tipologia di ictus.

MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi in questo studio 172 pazienti consecutivi, 95 maschi e 77 femmine, ricoverati per ictus ischemico ed inviati presso l'ambulatorio di Neurosonologia della Clinica neurologica dell'ospedale di Novara per eseguire ecocolor Doppler transcranico (TCCD) negli ultimi due anni (anni 2006, 2007 e primo semestre 2008). Criterio d'inclusione alla sperimentazione è stato ritenuto la presenza, confermata mediante l'analisi dei dati neuroradiologici forniti (TC encefalo o RMN encefalo), di ictus di tipo ischemico. Non sono state poste, per l'arruolamento, limitazioni di età al momento della valutazione neurosonologica, età al momento dell'ictus, sesso o sottotipo di ictus ischemico. I pazienti sono stati inviati all'ambulatorio di Neurosonologia per eco-color Doppler tronchi sovra aortici (TSA) e per studio ecografico del macrocircolo intracranico e ricerca di PFO con metodica TCCD durante ricovero ospedaliero presso la stessa divisione di Neurologia dell'ospedale di Novara o successivamente alla dimissione ospedaliera. I

pazienti sono poi stati sottoposti ad ecocardiogramma (transtoracico o transesofageo di conferma). Durante la seduta diagnostica ogni paziente veniva sottoposto ad un'intervista non strutturata per la raccolta delle generalità del paziente e di dati anamnestici. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: ictus ischemico ad eziologia nota e criptogenetico. Tutti i dati raccolti in database sono stati elaborati per valutare: 1) prevalenza del PFO (stratificata per entità), 2) prevalenza dei fattori di rischio per ischemia cerebrale, 3) Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo delle metodiche diagnostiche neurosonologica ed ecocardiografica transtoracica, 4) Test statistico χ^2 per il confronto tra la capacità diagnostica del TCCD e del c-TTE nei confronti del c-TEE, 5) Test statistico χ^2 per valutare l'associazione tra presenza di PFO e sede della lesione ischemica, 6) Test statistico χ^2 e calcolo dell'Odds ratio per i dati di associazione tra PFO e tipologia di ictus. 7) Stratificazione dei dati di prevalenza e dei test statistici di associazione in base all'età (sotto o sopra i 55 anni) e alla tipologia di ictus (eziologia nota o criptogenetico).

RISULTATI

Sono stati arruolati 172 pazienti con ictus ischemico (età media 53.1), dei quali 95 erano maschi (55.2% della popolazione, età media 53.3) e 77 femmine (44.8% della popolazione, età media 52.8). 16 pazienti (9.3%), 8 maschi e 8 femmine, non presentavano in anamnesi fattori di rischio. 156 (90.7%) pazienti riportavano fattori di rischio: 97 (56.4%) erano affetti da ipertensione arteriosa, 9 (5.2%) da diabete, 66 (38.4%) da dislipidemia, 20 (11.6%) da cardiopatia ischemica, 14 (8.1%) da fibrillazione atriale, 26 (15.1%) da iperomocisteinemia, 60 (34.9%) erano fumatori. Inoltre 15 pazienti (8.7%) sono risultati portatori di una condizione trombofilica al test di screening, 67 (38.9%) presentavano un quadro di ateromasia all'esame ecocolor Doppler dei tronchi sovraortici ed il 13% delle femmine (10 donne) hanno riferito l'assunzione di estroprogestinici. Ulteriori dati anamnestici rivelano come 25 pazienti (14.5%) avessero avuto un precedente attacco ischemico transitorio (TIA), mentre 18 pazienti (10.5%) un precedente ictus.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad esame TCCD con test per PFO ed è risultato positivo per shunt destro-sinistro il 57% (98 pazienti), mentre è risultato negativo il 43% (74 pazienti). Tra i pazienti positivi il 53% erano maschi ed il 47% femmine, tra quelli negativi il 58% erano maschi ed il 42% femmine. Coloro i quali sono risultati positivi per shunt destro-sinistro sono stati ulteriormente sottoclassificati secondo la classificazione proposta da Serena e Bliersch in pazienti con evidenza di shunt di grado lieve, medio o elevato. Nella nostra popolazione i portatori di shunt di grado lieve erano il 14.5% (25 pazienti), di shunt medio il 23.8% (41 pazienti) e di shunt elevato il 18.6% (32 pazienti).

Sulla base dell'analisi dei fattori di rischio i pazienti sono stati suddivisi in un gruppo considerati affetti da ictus ad eziologia nota ed in un gruppo affetti da ictus criptogenetico (assenza di fattori eziologici noti o presenza di un solo fattore di rischio). All'interno del primo gruppo sono stati inseriti 117 pazienti (68%), di cui 72 maschi e 45 femmine, età media di 56.4. La prevalenza di PFO valutata con TCCD è risultata del 53.8% (63 pazienti). In 19 pazienti (16.2%) lo shunt era di grado lieve, in 24 (20.5%) era di grado medio ed in 20 (17.1%) era di grado elevato. Nel secondo gruppo, ad eziologia ignota, sono stati inseriti 55 pazienti (32%), di cui 23 maschi e 32 femmine con una media di età pari a 46.9. La prevalenza di PFO in questo caso è risultata del 63.6% (35 pazienti). In 6 pazienti (10.9%) lo shunt era lieve, in 17 medio (30.9%) ed in 12 elevato (21.8%). E' stata inoltre effettuata una stratificazione dei risultati ottenuti in base all'età. 87 pazienti (età media 43.25), di cui 48 maschi e 39 femmine, avevano meno di 55 anni. In questo gruppo la prevalenza di PFO è risultata del 60.9% (53 pazienti). L'entità dello shunt era lieve nel 14.9% (13 pazienti), media nel 24.1% (21 pazienti) ed elevata nel 21.8% (19 pazienti). Nel 44.9% dei casi (39 pazienti), di cui 17 maschi e 22 femmine, l'ictus è stato classificato come criptogenetico, non essendo stato rilevato alcun fattore causale. 85 pazienti (età media 65.1), 47 maschi e 38 femmine, avevano più di 55 anni ed in questo gruppo la prevalenza di PFO era del 52.9% (45 pazienti), mentre lo shunt è stato classificato come lieve nel 14.1% (12 pazienti), medio nel 23.5% (20 pazienti) ed elevato nel 15.3% (13 pazienti). 16 pazienti (18.8%), 6 maschi e 10 femmine, appartenenti a questo gruppo hanno avuto un ictus classificato come criptogenetico.

E' stata condotta un'analisi statistica per confrontare i dati di prevalenza dei soggetti con più di 55 anni rispetto a quelli con meno di 55 anni, ma non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di PFO ($\chi^2 = 1.1164$, $p = 0.291$). La differenza di incidenza tra ictus ad eziologia nota ed ictus criptogenetico nei soggetti arruolati non è risultata statisticamente significativa ($\chi^2 = 1.4629$, $p = 0.226$). Nei positivi per PFO il rischio di essere colpiti da un ictus criptogenetico è risultato del 50% maggiore rispetto alla eziologia nota, ma il risultato non ha raggiunto la significatività (OR = 1.5, $p = 0.228$). Dopo la stratificazione per fascia d'età la differenza di incidenza tra le due tipologie di ictus non è stata significativa sia nei pazienti con meno di 55 anni ($\chi^2 = 0.3008$, $p = 0.583$) sia in quelli sopra i 55 anni ($\chi^2 = 7.229$, $p = 0.395$). E' stata inoltre effettuata un'analisi statistica per valutare un'eventuale relazione tra le due categorie di ictus ed il grado di shunt osservato al TCCD. I risultati non indicano un'associazione positiva significativa tra ictus criptogenetico e shunt di grado elevato ($\chi^2 = 2.1289$, $p = 0.345$). Per quanto riguarda la sede della lesione ischemica i dati raccolti dai 115 pazienti in cui l'informazione era disponibile indicano una prevalenza di lesioni lacunari (50.4%, 58 pazienti) rispetto alla localizzazione alla circolazione anteriore (32.8%, 37 pazienti) ed a quella posteriore (17.4%, 20 pazienti). Negli ictus lacunari la positività al PFO è stata osservata nel 56.9% dei casi (33 pazienti), nelle lesioni del circolo anteriore nel 62.2% dei casi (23 pazienti), mentre in quelle del circolo posteriore nel 50% dei casi (10 pazienti). Il valore di χ^2 ottenuto non è stato significativo nell'associare la presenza di PFO ad una sede di lesione ($\chi^2 = 2.4089$, $p = 0.3$). Successivamente è stato confrontato il risultato diagnostico del TCCD con quello

ottenuto utilizzando metodiche diverse: l'ecocardiogramma transesofageo con m.d.c. (c-TEE) e l'ecocardiogramma transtoracico con m.d.c. (c-TTE). I pazienti sottoposti a c-TEE sono stati 57, tra questi sono risultati positivi il 70.2% (40 pazienti) e negativi il 29.8% (17 pazienti). Si è notata una discordanza tra positività al TCCD e negatività al c-TEE in 6 pazienti, mentre, al contrario, la discordanza tra esito negativo al TCCD, ma positivo al c-TEE è stata osservata in 2 pazienti. La concordanza si è osservata in 49 casi su 57 (86%). La sensibilità del TCCD confrontata con l'esame ecocardiografico transesofageo, che rappresenta il gold standard nella diagnosi di PFO, è risultata essere del 95%, la specificità del 64.7%, il valore predittivo positivo del 86.4% ed il valore predittivo negativo del 84.6%.

I pazienti sottoposti a ecocardiografia transtoracica (c-TTE) sono stati 82. Tra questi sono risultati positivi il 28% (23 pazienti), negativi il 72% (59 pazienti). La discrepanza tra test positivo al TCCD e negativo al c-TTE è stata rilevata in 21 pazienti, mentre un solo paziente positivo al c-TTE aveva avuto un TCCD negativo. E' stata calcolata la capacità diagnostica dell'ecocardiografia transtoracica rispetto a quella transesofagea confrontando i dati ottenuti da 22 pazienti che sono stati sottoposti ad entrambe le metodiche diagnostiche. La sensibilità del c-TTE è risultata del 30.8%, la specificità del 100%, il valore predittivo positivo del 100% ed il valore predittivo negativo del 50%. La concordanza tra le due metodiche confrontate è stata raggiunta in 13 casi su 22 (59.1%).

DISCUSSIONE

I dati presenti in letteratura indicano come la prevalenza di PFO nella popolazione generale varia dal 15% al 35% con una media del 26%. Nei soggetti con ictus ed età inferiore ai 55 anni la prevalenza aumenta significativamente fino a valori tre volte superiori alla popolazione generale ed a sei volte superiore in caso di ictus criptogenetico. I soggetti da noi esaminati rappresentano una casistica costituita esclusivamente da pazienti colpiti da ictus ischemico e la prevalenza di PFO, valutata attraverso esame TCCD, è risultata del 57%, un valore di circa due volte più elevato rispetto alla popolazione generale e che si dimostra in accordo con le numerose evidenze di una possibile relazione tra presenza di PFO ed ictus ischemico. Inoltre, anche nel nostro studio, la prevalenza di PFO nell'ictus criptogenetico è risultata maggiore, del 63.6%, pur non essendo un dato statisticamente significativo ($p = 0.226$). La stratificazione per età ha messo in risalto una maggiore prevalenza di PFO nei soggetti con età inferiore ai 55 anni (60.9%) rispetto a quelli più anziani di 55 anni (52.9%). Nonostante anche questa differenza non abbia raggiunto il limite della significatività statistica ($\chi^2 = 1.116$, $p < 0.291$) il dato si dimostra comunque concorde con l'evidenza di una progressiva riduzione della prevalenza di PFO con l'aumentare dell'età. In base alle dimensioni del forame ovale la prevalenza di soggetti portatori di shunt di grado lieve era del 14.5%, medio del 23.8% ed elevato del 18.6%. Non si sono rilevate modificazioni statisticamente significative della prevalenza dei diversi gradi di shunt raffrontando i soggetti con età inferiore o superiore ai 55 anni. Inoltre, rispetto ad alcune evidenze in lavori pubblicati in passato, non è stata evidenziata alcuna associazione statisticamente significativa tra la presenza di uno shunt di grado elevato con un maggior rischio di embolizzazione cerebrale ($p = 0.345$), nel calcolo del chi quadro comunque la percentuale di pazienti portatori di shunt medio ed elevato nel gruppo degli ictus criptogenetici (rispettivamente 41.5% e 37.5%) è stata superiore a quella degli attesi (35.6% in entrambi i casi), in accordo con l'ipotesi di un maggiore rischio embolico derivante dalla presenza di uno shunt di grado medio o elevato. Il confronto tra la capacità diagnostica del TCCD rispetto a quella ottenuta con ecocardiografia transesofagea e transtoracica rappresentava il secondo obiettivo dello studio. 57 pazienti sono stati sottoposti a TCCD e a c-TEE, metodica gold standard per la diagnosi di PFO. La concordanza è stata osservata nel 86% dei casi. La sensibilità e la specificità del TCCD, rispettivamente del 95% e del 64.7%, sono in accordo con i dati della letteratura. La specificità si è attestata ai limiti inferiori del range identificato dagli studi pubblicati finora (65% - 100%), ma questo risultato è imputabile probabilmente al fatto che il campione utilizzato per il calcolo della specificità era composto da un numero estremamente limitato di pazienti. Inoltre un'ulteriore spiegazione deriva dal fatto che la metodica TCCD non consente di differenziare uno shunt destro-sinistro intracardiaco da una forma a localizzazione extracardiaca e questo difetto rende conto di un possibile diagnosi errata e del relativo aumento del numero di falsi positivi. Infine alcuni pazienti risultati positivi al TCCD e non confermati alla valutazione ecocardiografica, non avevano eseguito il test dinamico. Per quanto riguarda l'ecocardiografia transtoracica da numerosi studi nei quali veniva confrontata con il c-TEE come gold standard, è emersa una sensibilità che varia dal 22% al 62%. La specificità invece era paragonabile al c-TEE ed è compresa tra 83% e 100%. I nostri dati riportano una sensibilità del 30.8% ed una specificità del 100%. Anche in questo caso la scarsa numerosità del campione non permette una generalizzazione dei dati ottenuti. Lo studio di una associazione tra presenza di PFO e sede della lesione ischemica costituiva il terzo obiettivo. Nel nostro lavoro nessuna sede anatomica è risultata significativamente associata alla presenza di PFO, nonostante ciò il circolo anteriore è stata la localizzazione nell'ambito della quale la percentuale di positività al PFO è stata più frequentemente osservata (62.2% rispetto al 56.9% delle lacune ed al 50% del circolo posteriore). Il quarto obiettivo si proponeva di valutare i rapporti tra la presenza di PFO, l'età d'insorgenza e la tipologia di ictus. Come già discusso sopra, la prevalenza di PFO è apparsa maggiore nei soggetti con età inferiore ai 55 anni, anche se in modo non significativo, in accordo con la letteratura analizzata. L'analisi dell'associazione tra l'età e la tipologia di ictus ha dimostrato una maggior incidenza di ictus criptogenetico nei soggetti con età inferiore ai 55 anni (44.9% vs 18.8%), così come riportato da studi precedenti. Questa differenza può trovare una spiegazione nel fatto che all'interno della fascia di età superiore ai 55 anni i fattori di rischio cardiovascolari sono di più frequente riscontro. Infatti analizzando i dati e confrontando le due fasce d'età si osserva come l'ipertensione arteriosa passa dal 39.1% dei soggetti con meno di 55 anni al 72.9%, il diabete dal 2.3% al 7%, il fumo dal 32.2% al 38.8%, la cardiopatia ischemica

dal 11,6 al 15,3%, la fibrillazione atriale dal 4,6% al 11,8% e l'ateromasia TSA dal 25,3% al 52,9%. Nei soggetti portatori di PFO la differenza di incidenza tra le due tipologie di ictus non ha messo in evidenza una maggior incidenza di ictus criptogenetici rispetto a quelli ad eziologia nota, ma nonostante ciò si evidenzia una relazione che va nella direzione attesa pur non raggiungendo il limite della significatività statistica ($p = 0,226$). Infatti i pazienti con ictus criptogenetico e positivi al test per PFO sono stati il 63,6% (35 sui 55 totali), mentre il valore atteso per il calcolo del test chi quadro era del 56,4% (31 pazienti). Il fatto che il dato non sia stato significativo può essere imputato al basso numero di ictus criptogenetici raccolto.

In conclusione il nostro studio ha messo in evidenza una maggiore prevalenza di PFO rispetto alla popolazione generale, indicando un suo possibile ruolo come fattore di rischio, soprattutto nell'ambito dell'ictus criptogenetico.

Le analisi statistiche effettuate non hanno però dimostrato un'effettiva significatività nell'associazione tra PFO ed ictus criptogenetico sia nella fascia d'età inferiore ai 55 anni che in quella superiore. L'entità dello shunt non sembra influenzare il rischio di embolizzazione cerebrale né la presenza stessa di PFO ha dimostrato associarsi ad una particolare sede di lesione cerebrale. Per quanto riguarda la metodica diagnostica il TCCD con iniezione di mezzo di contrasto idrosalino si è dimostrato una tecnica non invasiva, poco costosa e sufficientemente sensibile nel rilevare la presenza di uno shunt destro-sinistro. Tuttavia la specificità non ottimale, del 64,7%, un valore predittivo positivo del 86,4%, un valore predittivo negativo del 84,6% e la mancanza di evidenze certe circa l'utilità di una profilassi primaria non consentono un possibile utilizzo della neurosonologia come metodica di screening a livello di popolazione generale per la diagnosi di pervietà del forame ovale. In ogni caso inoltre la prosecuzione dell'iter diagnostico deve avvalersi di una valutazione ecocardiografica transesofagea (c-TEE), che resta tuttora la metodica gold standard.

BIBLIOGRAFIA

- 1 SPREAD 2007 – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Sintesi e Raccomandazioni ictus cerebrale: Linee guida italiane.
- 2 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population- based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
- 3 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population- based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
- 4 Blersch WK, Dragansi BM, Holmer SR, Koch HJ, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002;225(3):693-9.
- 5 Droste DW, Reisener M, Keme'ny V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke*. 1999;30:1014–1018.
- 6 Droste DW, Reisener M, Keme'ny V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke*. 1999;30:1014–1018.
- 7 Droste DW, Reisener M, Keme'ny V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke*. 1999;30:1014–1018.
- 8 Serena J, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1998; 29:1322-8.
- 9 Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005;91:444–8.
- 10 Cohnheim J. Trombose und embolie: vorlesung uber allgemeine pathologie. Berlin. Germany:Hirschwald;1877:134.
- 11 Overell JR, Born I, Less KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
- 12 Handke, M.D., Andreas Harloff, M.D., Manfred Olschewski, M.Sc., Andreas Hetzel, M.D., and Annette Geibel, M.D. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.

ATTIVITA' FORMATIVA

1) Attività clinica e strumentale presso Divisione di Neurologia, Ospedale "Degli Infermi", Biella. Qualifica: Dirigente Medico di II Livello.

2) Clinica Neurologica Università del Piemonte Orientale (Prof Monaco): attività di neurosonologia (Eco-Color-Doppler TSA e Transcranico) su pazienti ambulatoriali.

ALTRE ATTIVITA'

1) Progetto di ricerca "Effetto del trattamento con antidepressivo serotoninergico sull'outcome funzionale di pazienti con pregresso stroke". Il progetto è stato impostato nel corso del primo anno di corso di dottorato, al termine del quale erano stati illustrati i risultati dello studio pilota ed il disegno dello studio multicentrico da realizzare negli anni successivi. Tale sperimentazione si propone in primo luogo di valutare gli effetti del trattamento prolungato con un antidepressivo serotoninergico (escitalopram) sugli esiti funzionali (deficit neurologico conseguente allo stroke). L'obiettivo secondario è indagare la possibile relazione tra i livelli plasmatici di BDNF e i risultati funzionali sui pazienti, così validando l'utilizzo del dosaggio plasmatico di BDNF quale marker biologico dei processi rigenerativi noti come "plasticità neuronale". Il protocollo è stato presentato al Comitato Etico dell'ospedale ASO "Maggiore della Carità" di Novara, ottenendo approvazione in data 25 gennaio 2008. Nei mesi successivi è stato effettuato dosaggio plasmatico BDNF in soggetti sani e in pazienti con stroke (Dr.ssa S. Nicola, Laboratorio Immunologia, Università Piemonte Orientale "A. Avogadro"; Dir. Prof. U. Dianzani). A fine settembre 2008 è stato siglato accordo tra Università del Piemonte Orientale e Lundbeck, che rende disponibili i kit di farmaco necessari ad iniziare la sperimentazione.

2) Valutazione con ecocolordoppler TSA dello spessore dello strato intimo-mediale (I.M.T.: intima media thickness): misura dello spessore dello strato intimo-mediale del tratto distale dell'arteria carotide comune (CCA) di pazienti sottoposti a coronarografia presso il Servizio di Emodinamica della Clinica Cardiologia di Novara diretta dal Prof Marino (Dr. De Luca). E' stata associata la rilevazione del macrocircolo intracranico per escludere/individuare eventuali stenosi Intracraniche. I pazienti vengono inoltre studiati con protocollo bioumorale con particolare riguardo a markers di aterosclerosi. Sono stati valutati 160 pazienti: elaborazione statistica in corso.

SEZIONE 2:

CORSI FREQUENTATI (per ciascun anno del corso)

I anno

- Corso di Inglese (Prof . C. Irving-Bell)
- Corso di Statistica (Prof. Magnani)

II anno

- Seminario “Immunologia della psoriasi” - Prof. Giampiero Girolomoni (Clinica Dermatologica, Università di Verona).
- Seminario “Sistema degli endocannabinoidi: nuovo target terapeutico per l’obesità e le sue complicanze cardio-metaboliche”- Prof. U. Pagotto, (Endocrinologia, Università di Bologna).
- Seminario “The mechanisms of cell infection with hepatitis C virus - novel potential targets for therapeutic interventions” - Prof.ssa Agata Budkowska (Institut Pasteur, Unité Hépacivirus, Paris).
- Corso Nazionale SINV “Ictus cerebrale acuto: stenosi intracraniche, Dissecazioni carotidee, Trombosi Venose Cerebrali”, Reggio Emilia, 5-6 novembre 2007.
- Corso Nazionale SINV, Reggio Emilia, “Eco-color-doppler TSA, Ecocolor Doppler transcranico, Ecocardiogramma Transtoracico e Transesofageo”. Reggio Emilia, 28-29 gennaio 2008.
- III Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO “The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima”, 7-8 aprile 2008, San Benedetto del Tronto.
- Corso Teorico – Pratico di gestione dei pazienti in Chirurgia Vascolare. III Edizione (9 maggio 2008), Novara. (Relazione su: “La patologia carotidea: fisiopatologia e clinica”; “Indicazioni terapeutiche mediche”).
- IV Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO “The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima”, 9-10 giugno 2008, San Benedetto del Tronto.
- V Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO “The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima”, 22-23 settembre 2008, San Benedetto del Tronto.

CONGRESSI FREQUENTATI

- 1) 13 Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 10 – 13 maggio 2008, Genova.
- 2) First International Sonothrombolysis Conference, Mannheim/Heidelberg, July 4-5, 2008.

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

A) Comunicazioni presentate personalmente (orali o poster)

1) **Correlatore Tesi di Specializzazione**: Valutazione del Ruolo del TCCS nello Studio del Circolo Arterioso Intracranico dei Pazienti con Sospetto Ictus Ischemico. Correlazione con Reperti MRA. Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica di Novara (Direttore, Prof. A. Carriero). Candidato: Dr. S. Pollice. Novembre 2007.

2) *Sessione Malattie Cerebrovascolari. Comunicazione orale* “Rigth-to-left shunt and transient global amnesia: a transcranial echo-color-doppler study and clinical aspect”. XLVII Congresso Nazionale SNO, 14-17 novembre 2007.

3) *Laboratoire Ondes et Acoustique Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris Université Denis DIDEROT (PARIS 7) Unité Mixte de Recherche CNRS - UMR 758. Relazione ad invito*: “Doppler Transcranien et sonothrombolyse”. Nel calendario dei Sèminaires du Laboratoire Ondes et Acoustique. December 6, 2007, Paris France.

B) Altre comunicazioni

- 1) **Coppo L**, Pollice S, Savio K, Bolamperti L, Ravagnani M, Reggiani M, Carriero A, Monaco F. Intracranial Stenoses: Comparison between Transcranial Color-Coded Sonography and MR Angiography. *Cerebrovascular diseases*. 2008. 25 (suppl 1): 1-68.
- 2) N. Volpe, D. Volpe, S. Pollice, **L. Coppo**, A. Carriero. Eco-Color-Doppler Transcranico: Anatomia, Indicazioni Tecniche E Semeiotica. *Congresso Nazionale di Radiologia – S.I.R.M.*, 2008.
- 3) K. Savio, **L. Coppo**, L. Bolamperti, M. Ravagnani, M. Reggiani, R. Pettinaroli, F. Monaco. Prevalence of patent foramen ovale in stroke patients with less than 60 years of age. Atti Congresso Europeo di Neurologia-ENF, Nizza luglio 2008.
- 4) K. Savio, **L. Coppo**, L. Bolamperti, M. Ravagnani, F. Monaco. Evaluation of intracranial stenosis Transcranial Color-Coded Sonography and MR Angiography. *Neurological Sciences*, 2008 Supplement. Atti del XXXIX Congresso Nazionale SIN. Napoli, 18 – 22 ottobre 2008.

ARTICOLI SCIENTIFICI PUBBLICATI NEL CORSO DEL DOTTORATO (elenco completo):

- Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, **Coppo L**, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N for the Eligible Group and SINV Group. The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(5):469-76.
- Malferrari G, Sanguigni S, Accorsi F, Bertolino C, Casoni F, **Coppo L**, de Campora P, Lochner P. Manuale “ECO COLOR DOPPLER TRANSCRANICO – Testo/Atlante per la formazione del in Neurosonologia. Mattioli 1885 Editore, Parma, dicembre 2006.
- Coautore Capitolo 9, “Patologie Cardioemboliche”.
Autore Capitolo 10, “Sonotrombolisi: prospettive terapeutiche dell’utilizzo degli ultrasuoni nello stroke ischemico”.