



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

***SCUOLA DI DOTTORATO DI SCIENZE APPLICATE
DELLA VITA E DELLA SALUTE***

***DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE,
SCIENZE PSICOLOGICHE E PSICHIATRICHE***

CICLO /ANNO (1° anno d'Iscrizione) XXX/2014

**Indici elettrocardiografici in pazienti affetti da
attacco ischemico transitorio (TIA) e ictus
ischemico nello studio di popolazione OXVASC**

S.S.D. MED/26

Coordinatore: Prof. LEONARDO CHELAZZI

Tutor: Prof. SALVATORE MONACO

Dottorando: Dott.ssa GIULIA TURRI

Sommario

PARTE 1 Cuore - cervello.....	9
1 Introduzione	9
1.1 Classificazione TOAST e sottotipi eziologici di ictus	9
1.2 Ictus criptogenici.....	11
1.3 Alterazioni elettrocardiografiche atriali	12
1.4 La cardiopatia atriale nei pazienti con ictus ischemico.....	14
1.5 Fibrillazione atriale e stroke.....	15
2. Scopo dello studio.....	16
3. Materiali e metodi	16
3.1 Disegno dello studio e pazienti	16
3.2 Procedure	17
3.3 Misurazioni ECG	18
3.4 Analisi statistica	19
4. Risultati	21
5. Discussione	32
6. Limitazioni	36
Bibliografia	38
PARTE 2: Cervello-cuore	47
1. Introduzione	47
1.1 Alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (intervallo QT) e malattie neurologiche.....	47
1.2 Intervallo QT: definizione e valori normativi	48
1.3 QT lungo	49
1.4 Danno cerebrale e allungamento dell'intervallo QT	50
1.5 Prolungamento dell'intervallo QT nella popolazione generale.....	52
1.6 Prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti con stroke	53
2. Scopo dello studio.....	55
3. Materiali e metodi	55
3.1 Disegno dello studio e pazienti	55
3.2 Procedure	56
3.3 Misurazioni ECG	57

3.4 Analisi statistica	58
4. Risultati	59
4.1 Intervallo QTc e outcome	61
4.2 Intervallo QTc e severità dell'evento	69
4.3 Intervallo QTc e demenza	71
4.4 Intervallo QTc e variabilità pressoria.....	75
4.5 Intervallo QTc ed alterazione della sostanza bianca cerebrale	77
5. Discussione	78
5.1 Intervallo QTc e outcome	78
5.2 Intervallo QTc e danno neurologico	79
Bibliografia	83

Abstract

Parte 1

BACKGROUND: One-third of TIA and ischaemic strokes are of undetermined aetiology (cryptogenic). It has been previously shown that cryptogenic events had fewest atherosclerotic markers and no excess of long-term risks of new AF or recurrent cardioembolic stroke or systemic embolism. Another emerging hypothesis suggests that atrial cardiopathy could be a risk factor for thromboembolism independent of underlying arrhythmia. Therefore in the current study, we aimed to determine the prevalence of electrocardiogram (ECG) makers of atrial function in ischaemic stroke subtypes.

METHODS: In a population-based study in Oxfordshire, UK, among patients with a first TIA or ischaemic stroke from 2002-2015, we compared cryptogenic events versus other aetiological subtypes (TOAST classification). We studied ECG markers of atrial function (P wave inconsistency, maximum P wave duration, P wave dispersion, and RR interval variation) and echocardiographic makers of atrium structure (enlargement of the left atrium-LA).

FINDINGS: Of 2213 eligible patients, 812 (36.7%) had cryptogenic events. As expected, patients with cardioembolic events were significantly more likely to have enlarged LA on echocardiogram compared to patients with non-cardioembolic events ($p < 0.0001$). However, the prevalence of enlarged LA did differ in patients with cryptogenic events vs. patients with large artery/small vessel disease (24.3% vs. 24.0%, $p = 0.93$). Among the 1881 patients in sinus rhythm on ECG at baseline, although compared to patients with cardioembolic events, the prevalence of ECG markers of atrial function in patients with cryptogenic events were significantly lower (all $p < 0.0001$), compared to patients with large artery/small vessel disease, patients with cryptogenic events had a significantly higher prevalence of P wave inconsistency (cryptogenic vs. large artery/small vessel $-p < 0.0001$), P wave dispersion (≥ 60 ms, $p = 0.01$) and RR interval variation (≥ 80 ms, $p < 0.0001$). Results were consistent for analyses when paroxysmal AF

episodes from prolonged cardiac monitoring were not included for aetiological classification, and when stratified by age groups, or excluding patients with TIA.

INTERPRETATION: Compared to patients with large artery or small vessel stroke/TIA, patients with cryptogenic events have a higher prevalence of ECG markers of abnormal atrial function, with no excess of significant left atrium structure abnormality or new AF.

Parte 2

BACKGROUND: Little is known about the relationship between QTc interval and incident stroke. Prolonged QTc has been reported in 38% to 71% of patients during acute stroke (the most frequent ECG abnormality in this setting). The pathophysiology of this phenomenon has not been elucidated. The autonomic dysfunction has been suggested as one of potential mechanism, however, it is also possible that prolonged QTc ante data the development of stroke and its presence during the acute phase reflects a higher risk for recurrent stroke, death and unfavourable outcome

METHODS: In a population-based study in Oxfordshire, UK, among patients with a first TIA or ischaemic stroke from 2002-2015, we measured manually the QT interval in precordial leads. The absolute QT interval was adjusted for heart rate by using the Bazett's formula. The QTc interval was defined as "prolonged" based on the widely accepted values in relation to sex categories. The aims of the study were: to evaluate the association between the prolongation of QTc and risk of recurrent stroke, death, myocardial infarction and the severity of the event; to investigate the possible aetiological mechanism analysing the association with dementia pre-event, blood pressure variation and white matter disease detected on brain CT or MRI.

FINDINGS: Of 2213 eligible patients, 2132 had QTc measurement. We found a significant association between the prolonged QTc and recurrent stroke ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p < 0.0001$), recurrent myocardial infarction ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p < 0.0001$), death ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p < 0.0001$) at 3 months and 10 years follow up and

the severity of stroke ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p < 0.0001$) classified according to NIHSS at the event. After exclusion of prolonging QTc drugs, heart disease, cardiac pacing, AF, electrolyte disturbance and complete BBB the relation remained unchanged. A prolonged QTc was significant associated with dementia ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p < 0.0001$); white matter disease measured using a visual scale on a brain MRI ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p = 0.041$) or brain CT ($p < 0.0001$, age-adjusted and sex-adjusted $p = 0.033$), and blood pressure variation calculated using the blood pressure measurements in the 5 years before the event ($p = 0.0009$, age-adjusted and sex-adjusted $p = 0.0001$).

INTERPRETATION: QT prolongation is a predictive marker of recurrent cerebrovascular events, cardiac morbidity and mortality in patients with a first TIA or ischaemic stroke .

Alterazioni elettrocardiografiche in corso di processi neurologici

L'attività cerebrale e la funzione cardiaca sono strettamente interconnesse, è noto infatti come in corso di molteplici processi patologici cerebrali si sviluppino alterazioni cardiache e, viceversa, come svariate condizioni cardiache siano il presupposto per l'insorgenza di malattie neurologiche. Sono stati condotti numerosi studi per investigare la relazione tra cuore e cervello in corso di malattia cerebrovascolare. E' ampiamente documentato come un disturbo aritmico quale la fibrillazione atriale (FA) in pazienti con altri fattori di rischio cerebrovascolare, quintuplichi il rischio di ictus [1]. D'altro canto è stata dimostrata la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche con aumentato rischio aritmico e di morte improvvisa in corso di eventi neurologici acuti ischemici o emorragici [2][3]. Meno chiara rimane la comprensione dell'organizzazione a livello del sistema nervoso centrale del controllo e della regolazione della funzione cardiaca.

PARTE 1

Cuore - cervello

Indici elettrocardiografici atriali in pazienti affetti da attacco ischemico transitorio e ictus ischemico: un ampio studio di popolazione (Oxford Vascular Study; OXVASC)

1 Introduzione

1.1 Classificazione TOAST e sottotipi eziologici di ictus

Diverse categorizzazioni dei sottotipi di ictus ischemico basate sul profilo di rischio o sulla presentazione clinica o radiologica dell'evento, sono state proposte in passato. Bamford et al hanno dimostrato che la prognosi ed il tasso di recidiva differiva sostanzialmente a seconda del sottotipo ischemico [4]. Tali evidenze sono state poi ulteriormente sviluppate con il riscontro di una mortalità ad 1 mese ed un tasso di recidiva ischemica maggiore nei pazienti con ictus cardioembolico [5][6] ed un mortalità più elevata nei pazienti con ictus secondario a malattia aterosclerotica dei grossi vasi paragonati con soggetti affetti da eventi lacunari [7]. L'inquadramento eziologico inoltre riveste un'importanza cruciale nella definizione del successivo iter diagnostico-terapeutico. Per il Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), uno studio in cieco, randomizzato, placebo-controllato, sull'utilizzo della terapia eparinica a basso peso molecolare entro 24 ore dallo stroke, era stato sviluppato un sistema per la diagnosi del sottotipo ischemico che utilizzava le componenti di flow-charts diagnostiche preesistenti. Successivamente la facilità di utilizzo di tale algoritmo nella pratica clinica è stato testato nel 1993 con la dimostrazione di un alto grado di accordo tra i valutatori [8]. La classificazione TOAST è illustrata nel seguente schema:

TOAST subtypes	Definition
Large artery disease (LAD)	Imaging abnormality of atherosclerosis of intra or extracranial artery supplying the ischaemic field with either occlusive or stenosis ($\geq 50\%$ diameter reduction).
Small vessel disease (SVD)	Clinical lacunar syndromes with no cerebral cortical dysfunction and normal imaging; OR Imaging evidence of a relevant acute infarction < 20 mm within the territory of basal or brainstem penetrating arteries in the absence of any other pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery.
Cardioembolic (CE)	Major-risk cardioembolic source of embolism <ul style="list-style-type: none"> • Prosthetic cardiac valve • Mitral stenosis • Permanent or paroxysmal AF • Sustained atrial flutter • Intracardiac thrombus • Sick sinus syndrome • Recent myocardial infarction (< 4 weeks) • Atrial myxoma or other cardiac tumours • Infective endocarditis • Valvular vegetations • Congestive heart failure (Ejection fraction $< 30\%$) • PFO and concomitant PE or DVT or long-haul flight preceding the cerebrovascular event with clinical presentation of an embolic event
Unknown causes	The absence of diagnostic tests that, under the examiner's judgment, their presence would have been essential to uncover the underlying aetiology.
Other determined causes	The presence of a specific disease process that involves clinically appropriate brain arteries and disorders that bear a clear and close temporal or spatial relationship with the acute event. <ul style="list-style-type: none"> • Abnormalities of thrombosis and haemostasis • Arterial dissection • Acute disseminated intravascular coagulation • Clinically relevant aneurysm • Drug-induced event • Fibromuscular dysplasia • Hyperviscosity syndromes • Hypoperfusion syndromes • Iatrogenic causes • Meningitis • Migraine-induced event • Mitochondrial myopathy encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes • Moyamoya disease • Primary antiphospholipid antibody syndrome • Primary infection of the arterial wall • Segmental vasoconstriction or vasospasm • Sickle cell disease • Sneddon syndrome • Thrombotic thrombocytopenic purpura • Other
Multiple causes	The presence of > 1 evident mechanism in which there is either probable evidence for each.

Cryptogenic	Patient who has had at least one type of brain imaging (CT/MR/autopsy), ECG and at least one type of vascular imaging (Carotid Doppler/MRA/CTA/DSA/TCD/autopsy) but no aetiology was identified.
-------------	--

1.2 Ictus criptogenetico

Con il termine di ictus criptogenetico (undetermined=UDE) si intende un'ischemia cerebrale la cui eziologia rimane indeterminata. Rispetto agli eventi ischemici coronarici o vascolari periferici, in più di un terzo dei TIA o degli ictus la diagnosi patogenetica rimane sconosciuta, risultando in approssimativamente 400.000 casi annui di UDE che interessano l'Europa Occidentale [9]. Se consideriamo gli eventi ischemici cerebrali che colpiscono la fascia di popolazione più giovane, circa metà sono criptogenetici [9]. Il rischio di ricorrenza di stroke dopo un evento criptogenetico è simile a quello dopo un ictus a genesi aterotrombotica o cardioembolica [10]. The Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group propose che tali eventi potessero essere causati da: sorgenti arteriose occulte di tromboembolismo, fibrillazione atriale parossistica misconosciuta, presenza di forame ovale pervio o di altre anomalie cardiache minori [11][12][13]. Dai dati riportati in Letteratura emerge tuttavia che solamente un terzo dei pazienti con UDE sottoposti ad accertamenti dettagliati ha un ateroma aortico o placche potenzialmente instabili in altri vasi, alcune delle quali riscontrate incidentalmente. Oltre a ciò, i monitoraggi prolungati del ritmo cardiaco identificano una sottostante fibrillazione atriale parossistica in oltre un terzo degli UDE ma la rilevanza eziologica della maggior parte dei runs di FA di breve durata è incerta [14][15][16]. Se consideriamo che l'ateroma è la manifestazione di una malattia sistemica indotta da conosciuti fattori di rischio e che questo potrebbe essere una delle possibili cause di UDE, ci dovremmo aspettare che il profilo dei fattori di rischio aterosclerotici e l'estensione dell'aterosclerosi in altri distretti vascolari siano sovrapponibili a quelli degli stroke secondari a malattia vascolare dei vasi di grosso calibro. Inoltre il rischio di eventi coronarici al follow-up dovrebbe essere elevato dato che l'instabilità di placca è un fenomeno sistemico. Li et al, analizzando i pazienti dell'Oxford Vascular Study (OXVASC), studio inglese population-based su tutti i TIA e gli

ictus incidenti e ricorrenti in una popolazione di 90.542 persone afferenti a 63 medici di base nell'Oxfordshire, hanno evidenziato come i pazienti con UDE presentavano la prevalenza più bassa di fattori di rischio e comorbidità aterosclerotiche e la frequenza più bassa di eventi coronarici acuti al follow-up comparati con i soggetti con ictus da cause conosciute [17]. Parallelamente, se la causa sottostante la comparsa di UDE fosse la fibrillazione atriale parossistica, il rischio a lungo termine di insorgenza di nuova FA dovrebbe essere incrementato e se vi fosse un embolismo occulto anche il rischio di futuri ulteriori eventi embolici dovrebbe essere elevato. Al contrario i pazienti con UDE non presentavano un aumento del rischio a lungo termine di insorgenza di nuova FA e nemmeno di ricorrenti stroke cardioembolici o embolismi sistemici [17].

1.3 Alterazioni elettrocardiografiche atriali

L'onda P (PW) rappresentata da una deflessione arrotondata che precede il complesso QRS, corrisponde alla diffusione dell'attività elettrica a carico del miocardio atriale. Alterazioni morfologiche, di durata o di ampiezza dell'onda P possono pertanto sottendere patologie a livello di tale distretto.

La durata dell'onda P è una misura del tempo di depolarizzazione atriale ed un prolungamento di tale intervallo può riflettere ritardi inter ed intra-atriali. Una durata aumentata dell'onda P è stata dimostrata predittiva di insorgenza di FA sia nei pazienti arruolati nel 'Atherosclerosis Risk in Communities Study' (ARIC study) che nel 'Framingham Heart Study' (FHS) [18][19]. Nel 'Copenhagen ECG Study' ed in altri studi caso-controllo con un numero più esiguo di pazienti, i ricercatori hanno trovato un'associazione tra una durata ridotta dell'onda P ed il futuro sviluppo di FA [20]. Evidenze patologiche post-mortem hanno mostrato che l'estensione della fibrosi e dell'infiltrazione adiposa lungo le maggiori vie di conduzione atriale è correlata alla durata dell'onda P supportando la teoria che tale indice elettrocardiografico possa essere un marker di anomalia strutturale atriale [21]. Blocchi interatriali (IAB) sono dovuti a ritardi di conduzione tra atrio destro e sinistro. Possono essere *parziali* quando la durata dell'onda P è ≥ 120 ms;

avanzati (Bayés syndrome) se la durata dell'onda P è ≥ 120 ms e la morfologia dell'onda P è bifasica (positiva o negativa) nelle derivazioni II, III e AVF [22]. Tale alterazione elettrocardiografica si riscontra solitamente nei soggetti con fattori di rischio di fibrosi miocardica o con rimodellamento cardiaco anomalo [23] e predispone all'insorgenza di aritmie modificando il periodo di refrattarietà atriale [24]. Avanzati IAB sono stati associati allo sviluppo di FA [25][26] e al rischio di ictus ischemico indipendentemente dall'FA [23].

Un'aumentata ampiezza delle forze della parte terminale dell'onda P nella derivazione V1 (PTFV1) è uno dei marker più comunemente usati per rilevare anomalie dell'atrio sinistro [27]. PTFV1 è definito come il prodotto dell'ampiezza della porzione terminale negativa dell'onda P misurata in V1 moltiplicata per la sua durata [28]. Un aumento del PTFV1 è stato associato con la presenza di fibrosi interstiziale ventricolare sinistra [29], con eventi cardiovascolari maggiori a lungo termine [30], con il tasso di ospedalizzazione e di morte cardiaca [31]. Inoltre recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra l'incremento del PTFV1 e il rischio di ictus ischemico [32].

Onde P invertite, solitamente nelle derivazioni inferiori esprimono un'attivazione atriale posteriore ma la relazione tra il pattern dell'onda P con la localizzazione dell'origine è altamente variabile, pertanto tale alterazione ECG potrebbe essere riferita ad un ritmo ectopico atriale piuttosto che ad uno specifico sito di origine [33].

Onde P isoelettriche sono solitamente associate con un'anomalia di conduzione atriale ed onde P bifide si possono riscontrare in corso di ritardi della conduzione nell'atrio sinistro dovuta ad alterazioni dell'atrio destro [22][34]. La dispersione dell'onda P definita come la differenza tra la durata massima e minima dell'onda P misurata in tutte le 12 derivazioni, è un noto marker ECG predittivo di FA [35]. Numerosi studi hanno evidenziato come la dispersione dell'onda P sia un indice di alterazione dell'elettrofisiologia atriale [36][37][38][39][40] ed un marcatore della fase clinica di FA [41][42][43]. Anche se il meccanismo fisiologico rimane non completamente chiarito, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che ritardi regionali nella depolarizzazione atriale potrebbero provocare la comparsa di onde P di

durata eterogenea riflettendo quindi cambiamenti locali nei tempi di attivazione atriale [44]. Oltre ad essere riportato un evidente incremento della dispersione dell'onda P nei pazienti con ictus cardioembolico [45], tale alterazione elettrocardiografica risulterebbe prevalente anche nel sottogruppo di pazienti con ictus criptogenetico [46].

1.4 La cardiopatia atriale nei pazienti con ictus ischemico

Recentemente, diversi studi hanno rilevato un'associazione tra ictus ischemici incidenti e markers elettrocardiografici di danno atriale indipendentemente dalla presenza di FA o flutter atriale [32][47][23][48]. L'analisi delle alterazioni dell'onda P all'ECG (P-wave terminal force in lead V1, P-wave area and duration) dei pazienti reclutati nel 'Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis' (MESA), uno studio di coorte prospettico sui fattori di rischio per la progressione da malattia cardiovascolare subclinica a clinica, ha dimostrato una relazione significativa tra PTFV1 e rischio successivo di ictus ischemico anche in assenza di FA [32]. Esaminando i pazienti del ARIC study sono stati descritti risultati analoghi [23] suggerendo quindi l'ipotesi che la presenza di una cardiopatia atriale possa essere un fattore di rischio per tromboembolismo indipendente da un sottostante disturbo del ritmo cardiaco. Queste evidenze sembrano essere valide anche nella popolazione di pazienti con ictus ischemico giovanile, infatti Pirinen et al. studiando una coorte di pazienti ischemici di età tra i 15 ed i 49 anni riscontrano un'evidente associazione tra PTF e stroke con elevato rischio di sorgenti emboligene [47]. Tali dati trovano un'ulteriore conferma nella dimostrazione che la cardiopatia atriale è correlata al grado di danno vascolare cerebrale. Kamel et al., studiando i soggetti reclutati nel 'Cardiovascular Health Study' (CHS), un ampio studio di coorte prospettico, rileva un'associazione significativa tra PTFV1 e la prevalenza di infarti rilevati alla risonanza magnetica, specialmente non lacunari paragonati a ischemie di altra natura [32]. Altri recenti studi mostrano un'elevata prevalenza di indici elettrocardiografici e biumorali di danno atriale nel sottogruppo di pazienti con ictus criptogenetico [49][48].

L'importanza di una alterazione strutturale atriale è anche sottolineata dalla scoperta di una cardiomiopatia atriale dilatativa autosomica recessiva associata ad una mutazione del Precursore del Peptide Natriuretico A caratterizzata da frequenti complicanze tromboemboliche in assenza di FA supportando quindi il concetto che la cardiopatia atriale possa favorire eventi embolici in assenza di documentate disaritmie [50].

1.5 Fibrillazione atriale e stroke

E' ampiamente documentata la stretta associazione tra FA e stroke [51]. Nei pazienti con ictus criptogenetico utilizzando sistemi di monitoraggio impiantabili (ICM) sono stati rilevati in 3 anni episodi di FA in oltre il 33.7% dei soggetti [52]. La superiorità nell'individuazione di tali aritmie atriali dei dispositivi impiantabili rispetto alle tecniche convenzionali è stata provata nel CRISTAL-AF study, dove sono stati randomizzati 441 pazienti a ICM vs monitoraggio standard [16].

Con la diffusione di tali sistemi di monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco e l'utilizzo estensivo di pacemakers (PMs) si è registrato un incremento nella frequenza di rilevazione di brevi runs di fibrillazione atriale parossistica. La relazione causale tra questi brevi episodi ed il rischio di stroke è oggetto di dibattito. Nell' 'Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study' (AFFIRM), non vi erano differenze significative nel rischio di stroke a 5 anni tra pazienti con FA sintomatica ed asintomatica [53]. Tuttavia solo il 4% degli episodi di FA duravano meno di 6 ore e non vi era alcuna evidenza di un aumento del rischio di ictus nei pazienti con episodi di breve durata [53]. L' 'Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial' (ASSERT) ha arruolato 2580 pazienti portatori di PMs o defibrillatori di età superiore ai 65 anni con una storia di ipertensione arteriosa ma senza precedente storia di FA; gli autori hanno rilevato che entro tre mesi dall'impianto del dispositivo 261 pazienti (10%) hanno presentato tachicardie atriali subcliniche e queste erano significativamente associate con il rischio di stroke. Tuttavia circa un terzo dei pazienti con FA aveva

il primo episodio dopo l'evento ischemico in assenza di evidenza di aritmia durante gli otto mesi precedenti lo stroke [54] suggerendo quindi che l'FA potrebbe non essere la causa diretta dello stroke ma un marker di un sottostante rischio embolico associato con la disfunzione atriale. Il 'Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes' (RATE) che ha coinvolto 5379 pazienti con PMs non ha individuato un rischio differente di ictus o TIA in pazienti senza FA o con episodi di durata inferiore ai 20 secondi, al contrario soggetti con durate superiori presentavano un rischio di eventi cerebrovascolari incidenti aumentato [55]. L'approccio terapeutico, quindi, nei pazienti con brevi runs di FA rimane ancora incerto non avendo evidenze definitive sull'efficacia della terapia anticoagulante nella prevenzione di eventi ischemici in questo sottogruppo di pazienti. Trials clinici sono al momento in corso per definire se la terapia anticoagulante paragonata a quella antiaggregante migliori l'outcome in termini di stroke ed embolismo sistemico.

2. Scopo dello studio

L'obiettivo dello studio era di valutare la prevalenza di indici di cardiopatia atriale nei pazienti affetti da eventi ischemici cerebrali criptogenetici comparati ad altre categorie eziologiche secondo la classificazione TOAST.

3. Materiali e metodi

3.1 Disegno dello studio e pazienti

L'OXVASC è uno studio di popolazione *'ongoing'* sull'incidenza e l'outcome di tutti gli eventi vascolari acuti [56]. La popolazione dello studio comprende 92.728 individui senza limiti di età, afferenti a 100 medici di base appartenenti a nove distretti sanitari nell' Oxfordshire, UK. Questa analisi include casi consecutivi con un primo TIA o ictus ischemico dal 1/4/2002 al 31/7/2015 con follow-up fino al 1/1/2016.

Brevemente, metodi molteplici di ‘overlap’ sono stati utilizzati per ottenere informazioni pressochè complete di tutti i soggetti con TIA e stroke [56]. Questi includono: 1) un accesso in giornata alla ‘TIA e stroke Clinic’ tramite l’invio da parte dei medici di base e dal pronto soccorso; 2) ricerche giornaliere di pazienti ricoverati presso il reparto di Medicina, Neurologia o altri rilevanti; 3) ricerche giornaliere nei registri degli accessi in Pronto Soccorso; 4) ricerche giornaliere di certificati di morte intra-ospedaliera attraverso il ‘Bereavement Office’; 5) ricerche mensili in tutti i certificati di morte e nei reports dei medici legali per i decessi extra-ospedalieri; 6) ricerche mensili analizzando i codici diagnostici dei medici di base e della dimissione ospedaliera; 7) ricerche mensili nei referti di neuroimaging cerebrale e vascolare.

Tutti i pazienti arruolati danno il consenso informato alla partecipazione allo studio, per coloro incapaci di esprimerlo viene ottenuto dai familiari. OXVASC è stato approvato dal Comitato Etico locale.

3.2 Procedure

Dati demografici, fattori di rischio vascolari, storia di malattia vascolare coronarica o periferica pregressa vengono raccolti durante la visita in acuto ed incrociati con quelli riportati nei records del paziente. Per i pazienti in cui l’evento cerebrovascolare viene accertato post-mortem, le informazioni vengono raccolte dalla documentazione clinica precedente. Tutti i pazienti routinariamente eseguono elettrocardiogramma standard, esami biumorali (emocromo con formula, coagulazione, funzionalità renale ed epatica, funzione tiroidea, elettroliti e profilo lipidico). Lo screening per trombofilia e vasculiti come i tests genetici vengono riservati ai pazienti con eventi criptogenetici o di età inferiore a 55 anni. Durante il periodo dello studio di 12 anni si è modificato il protocollo di neuroimaging diagnostico. Dal 1 aprile al 31 marzo 2010 (Fase-1), l’imaging di prima linea comprendeva TC cranio e eco-doppler carotideo e solo in casi selezionati, quando clinicamente indicato veniva effettuata RM encefalo e angio-RMN cerebrale.

L’ecocardiogramma ed il monitoraggio ECG di 24 ore o 5 giorni venivano

eseguiti in casi selezionati. Dall'aprile 2010 al 31 luglio 2015 (Fase-2) l'indagine neuroradiologica di prima linea è la RMN encefalo con studio dei vasi extra ed intracranici e tutti i pazienti vengono sottoposti a monitoraggio ECG di 5 giorni (R-test) ed ecocardiogramma transtoracico. Quando clinicamente indicato i pazienti vengono sottoposti a screening per pervietà del forame ovale (PFO) presso il Dipartimento di Cardiologia (i.e. pazienti di età inferiore a 55 anni, soggetti con concomitante trombosi venosa o che hanno effettuato viaggi aerei di lunga durata o con evidenza neuroradiologica di eventi ischemici in differenti territori vascolari di origine criptogenetica).

Tutti i casi vengono revisionati da un neurologo con vasta esperienza nell'ambito della patologia cerebrovascolare (PMR) e l'eziologia dello stroke viene classificata secondo i criteri 'the modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)' [57]. Durante la Fase-1 gli eventi cerebrovascolari venivano classificati come criptogenetici nel caso in cui il protocollo diagnostico includeva come minimo l'imaging cerebrale e dei vasi extracranici e l'ECG e non chiare altre eziologie venivano trovate. Durante la Fase-2 veniva esteso il pannello diagnostico includendo imaging intracranico, R-test ed ecocardiografia. Gli eventi ischemici dei pazienti con accertamenti incompleti venivano classificati come ad eziologia sconosciuta e i soggetti aventi multiple cause patogenetiche venivano classificati separatamente.

3.3 Misurazioni ECG

Un esame elettrocardiografico standard a 12 derivazioni veniva eseguito a tutti i pazienti in acuto. La velocità di scorrimento della carta era settata a 25 mm/s e l'ampiezza a 10 mm/s. Le misurazioni sono state effettuate in cieco riguardo le informazioni clinico-anamnestiche del paziente. Un altro ricercatore ha raccolto i medesimi parametri ECG in modo indipendente ed in cieco in un campione randomizzato equivalente al 10% di tutti gli ECGs. Tutti gli ECGs sono stati inizialmente classificati come in ritmo sinusale (RS) vs FA, raccogliendo pertanto i markers ECG relativi all'atrio esclusivamente nei pazienti con ECG ritmico. Tali misurazioni includevano: la durata massima dell'onda P, la dispersione dell'onda

P, alterazioni morfologiche dell'onda P e la variazione dell'intervallo RR. L'onda P veniva definita come una deflessione positiva o negativa che precede il complesso QRS fino al completo ritorno sulla linea isoelettrica.

La durata massima della PW era definita come il valore più lungo della PW in tutte le derivazioni misurabili mentre la dispersione era calcolata sottraendo la durata della PW minima da quella massima nelle 12 derivazioni. Le alterazioni morfologiche della PW erano caratterizzate da: 1) incisura vicino al picco dell'onda in una o più derivazioni o 2) inversione della PW in una o più derivazioni (eccetto in AVR ove è normalmente invertita) o 3) appiattimento con completa assenza della PW in una o più derivazioni. La variazione dell'intervallo RR era calcolata tramite la sottrazione dell'intervallo RR più breve dal più lungo misurato nella derivazione II ed escludendo i battiti ectopici. Come aspettato, 'the inter-rater agreement' era povero per la durata e la dispersione della PW (K value rispettivamente di 0.05 e 0.11), mentre era buono per quanto riguarda le alterazioni morfologiche della PW (K value 0.65) e la variazione dell'intervallo RR (K value 0.74).

3.4 Analisi statistica

E' stata comparata la frequenza dei markers ECG alterati (alterazioni morfologiche della PW, durata ≥ 120 ms, dispersione ≥ 60 ms, variazione dell'intervallo RR ≥ 80 ms) e di dilatazione dell'atrio sinistro (misurata ecocardiograficamente) in ogni sottogruppo eziologico usando χ^2 test ed analisi di regressione logistica corretta per età e sesso. La durata della PW e le variazioni dell'intervallo RR erano anche comparate tra le diverse categorie eziologiche usando using t -test/ One-way ANOVA e regressione lineare corretta per età e sesso. Per ridurre eventuali bias legati alle differenti metodiche diagnostiche utilizzate nella Fase-1 e nella Fase-2 è stata eseguita una sensitivity analyses nel sottogruppo di pazienti che non sono stati sottoposti a monitoraggio cardiaco prolungato. Tutte le analisi sono state inoltre stratificate per gruppi di età dei pazienti e tipologia dell'evento indice. Tutte le analisi sono state effettuate

utilizzando SPSS versione 20.

4. Risultati

I pazienti sono stati inclusi nello studio secondo la seguente flow-chart:

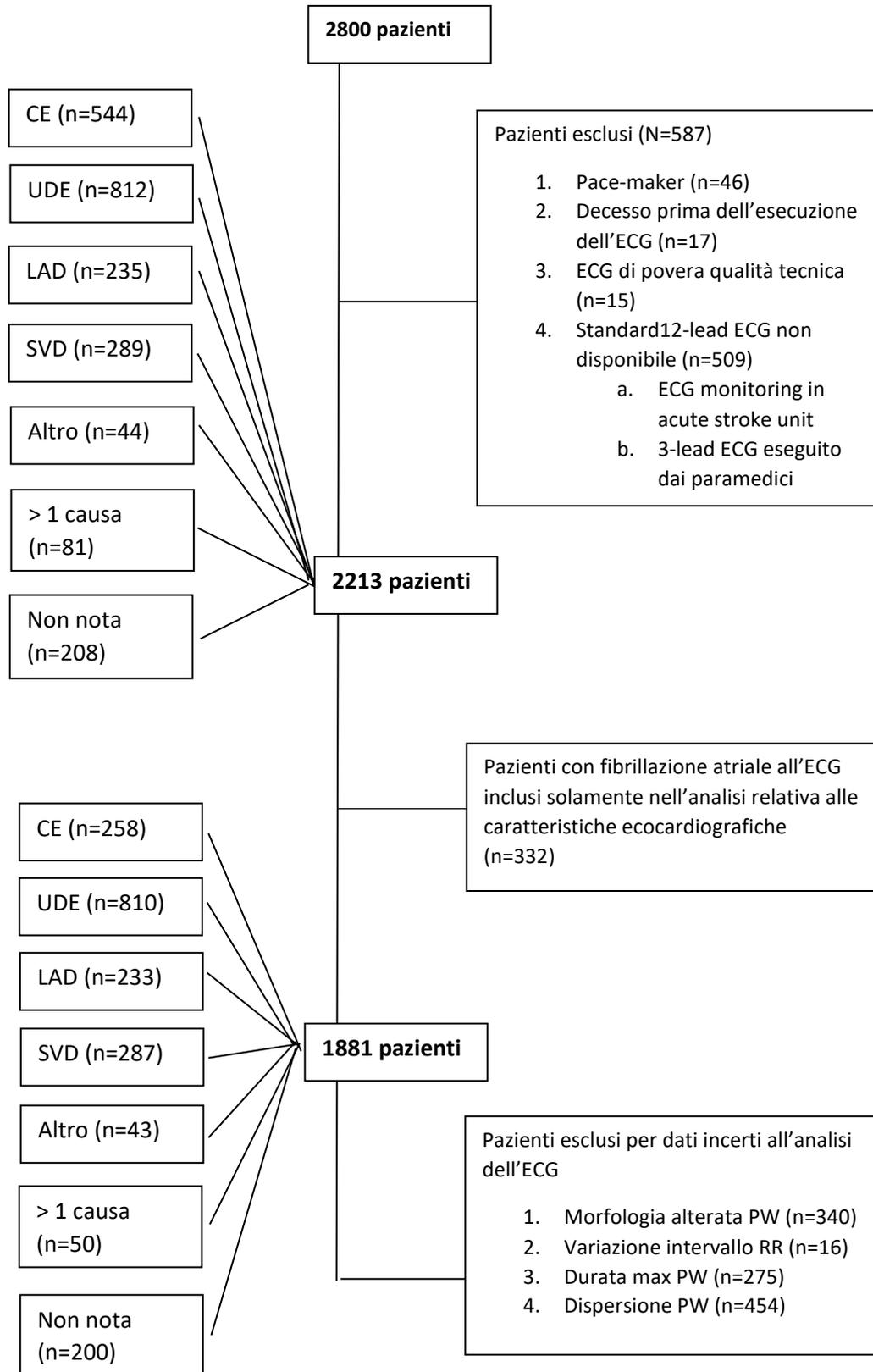


Fig.1 Flow-chart reclutamento dei pazienti

Considerati i 2213 pazienti eleggibili (Fig.1), 812 (36.7%) erano stati classificati come criptogenetici, 544 (24.6%) cardioembolici, 235 (10.6%) da malattia dei vasi di grosso calibro, 289 (13.1%) lacunari, 44 (2.0%) da altre cause, 81 (3.7%) da multiple cause e 208 (9.4%) di eziologia sconosciuta dovuta ad accertamenti incompleti. Le caratteristiche al baseline di tutti i pazienti suddivisi per eziologia dello stroke sono elencate nella seguente tabella [Tab.1]:

	CE (n=544)	UDE (n=812)	LAD (n=235)	SVD (n=289)	Altro (n=44)	≥1 causa (n=81)	Non nota (n=208)	Totale (n=2213)	p- value#
Età (media/SD)	77.4 (12.1)	69.7 (12.7)	72.6 (10.4)	68.8 (13.1)	59.5 (16.1)	76.8 (10.7)	78.1 (12.5)	72.6 (13.0)	<0.0001
Maschi	247 (45.4)	394 (48.6)	141 (60.0)	163 (56.2)	25 (56.8)	51 (63.0)	70 (33.7)	1091 (49.3)	<0.0001
Iperensione	358 (65.8)	413 (50.9)	164 (69.8)	162 (55.9)	20 (45.5)	55 (67.9)	119 (57.2)	1291 (58.3)	<0.0001
Diabete	64 (11.8)	93 (11.5)	40 (17.0)	47 (16.2)	2 (4.5)	13 (16.0)	36 (17.3)	295 (13.3)	0.03
Ipercolesterolemia	166 (30.5)	229 (28.2)	101 (43.0)	83 (28.6)	11 (25.0)	33 (40.7)	62 (29.8)	685 (31.0)	0.001
Pregressa AF	329 (60.5)	2 (0.2)	5 (2.1)	3 (1.0)	1 (2.3)	41 (50.6)	10 (4.8)	391 (17.7)	<0.0001
Fumo corrente‡	41 (7.6)	121 (14.9)	52 (22.1)	78 (26.9)	10 (22.7)	16 (19.8)	24 (11.6)	342 (15.5)	<0.0001
Angina	109 (20.0)	83 (10.1)	46 (19.6)	34 (11.7)	1 (2.3)	23 (28.4)	25 (12.0)	320 (14.5)	<0.0001
IMA*	96 (17.7)	69 (8.5)	34 (14.5)	20 (6.9)	6 (13.6)	18 (22.2)	22 (10.6)	265 (12.0)	<0.0001
CCF*	78 (14.4)	22 (2.7)	8 (3.4)	2 (0.7)	1 (2.3)	13 (16.0)	13 (6.3)	137 (6.3)	<0.0001
Valvulopatia†	94 (17.3)	21 (2.6)	7 (3.0)	9 (3.1)	1 (2.3)	12(14.8)	17 (8.2)	161 (7.3)	<0.0001
PVD	45 (8.3)	28 (3.5)	33(14.0)	12 (4.1)	3 (6.8)	15(18.5)	13 (6.2)	149 (6.7)	<0.0001
Pregresso stroke	71 (13.1)	55 (6.8)	20 (8.5)	25 (8.6)	7(15.9)	9 (11.1)	26(12.5)	213 (9.6)	0.003
Pregresso TIA	51 (9.4)	59 (7.3)	26(11.1)	25 (8.6)	2 (4.5)	12(14.8)	14 (6.7)	189 (8.5)	0.14

CE= cardioembolici; UDE=criptogenetici; LAD=large artery disease; SVD=small vessels disease; SD=standard deviation; AF= atrial fibrillation; IMA=infarto miocardico acuto; CCF= congestive cardiac failure; PVD=Peripheral vascular disease. Data are presented as number (%) unless otherwise stated. #For heterogeneity among all subtypes (χ^2 test for categorical variables and one-way ANOVA test for continuous variables). *Data for 5 patients missing; † Data for 7 patients missing; ‡ Data for 3 patients missing.

Tab.1. Caratteristiche al baseline dei pazienti

La prevalenza dei fattori di rischio nei pazienti con eventi criptogenetici vs gli altri sottotipi eziologici è illustrata nel seguente schema [Tab.2]:

	UDE		LAD		Crude			Age-and sex-adjusted		
	(n=812)		(n=280)		OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Età (media/SD)	70.4/12.8		73.3/10.3		0.98	0.97-0.99	0.001	0.98	0.97-0.99	0.0001
Maschi (n,%)	402	49.5%	172	61.4%	0.62	0.47-0.81	0.001	0.57	0.43-0.75	0.0001
Ipertensione (n,%)	432	53.2%	208	74.3%	0.39	0.29-0.53	<0.0001	0.41	0.30-0.56	<0.0001
Diabete (n,%)	99	12.2%	52	18.6%	0.61	0.42-0.88	0.008	0.62	0.43-0.90	0.01
Dislipidemia (n,%)	265	32.6%	137	48.9%	0.51	0.38-0.67	<0.0001	0.53	0.40-0.70	<0.0001
Fumo (n,%)	444	54.8%	183	65.4%	0.64	0.49-0.85	0.002	0.68	0.51-0.92	0.01

	UDE		Non-LAD		Crude			Age-and sex-adjusted		
	(n=812)		(n=985)		OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Età (media/SD)	70.4/12.8		75.3/12.7		0.97	0.96-0.98	<0.0001	0.97	0.96-0.98	<0.0001
Maschi (n,%)	402	49.5%	488	49.5%	1.00	0.83-1.20	0.99	0.85	0.70-1.03	0.09
Ipertensione (n,%)	432	53.2%	665	67.5%	0.55	0.45-0.66	<0.0001	0.64	0.53-0.79	<0.0001
Diabete (n,%)	99	12.2%	132	13.4%	0.90	0.68-1.19	0.45	0.89	0.67-1.18	0.40
Dislipidemia (n,%)	265	32.6%	345	35.0%	0.90	0.74-1.09	0.29	0.91	0.74-1.10	0.34
Fumo(n,%)	444	54.8%	544	55.5%	0.98	0.81-1.18	0.79	0.92	0.76-1.13	0.43

*OR=odds ratio, CI=confidence interval, LAD=large artery disease, non-LAD=small vessel disease+cardioembolic events

Tab.2 Prevalenza fattori di rischio nelle diverse categorie eziologiche

332 (15.0%) pazienti avevano una FA all'ECG eseguito all'ingresso ed erano perciò esclusi dall'analisi dei markers elettrocardiografici. Tra i rimanenti 1881 pazienti, ulteriori soggetti sono stati esclusi per incertezza nella rilevazione del dato dall'ECG per i diversi indici analizzati (Fig.1). L'elenco riassuntivo di tutti gli indici ECG suddivisi per eziologia dell'evento cerebrovascolare è rappresentato nella tabella 3.

	CE	UDE	LAD	SVD	Altro	≥1 causa	Non nota	Totale	p-value†
Morfologia PW									
Alterazione (n/total)	189/218 (86.7%)	394/689 (57.2%)	79/189 (41.8%)	99/249 (39.8%)	11/38 (28.9%)	32/43 (74.4%)	59/115 (51.3%)	863/1541 (56.0%)	<0.0001
Misure PW									
Durata max (ms)	114.6/	109.5/	109.9/	108.1/	109.5/	109.5/	109.1/	109.9/	0.004

media(SD)	12.8	14.8	14.2	14.6	21.7	16.9	14.9	14.8	
Durata max ≥ 120 ms (n/totale)	143/194 (73.7%)	432/726 (59.5%)	118/205 (57.6%)	143/264 (54.2%)	25/42 (59.5%)	23/38 (60.5%)	79/137 (57.7%)	963/1606 (60.0%)	0.003
Dispersione (ms; media(SD)	54.4/ 16.3	45.5/ 17.1	42.5/ 17.0	43.4/ 15.4	47.6/ 19.6	53.1/ 31.7	42.2/ 18.5	45.8/ 17.8	<0.0001
Dispersione ≥ 60 ms (n/totale)	94/164 (57.3%)	214/658 (32.5%)	46/178 (25.8%)	62/247 (25.1%)	14/37 (37.8%)	13/35 (37.1%)	27/108 (25.0%)	470/1427 (32.9%)	<0.0001
Intervallo RR									
Variazione ≥ 80 ms (n/total)	142/257 (55.3%)	350/801 (43.7%)	71/231 (30.7%)	94/286 (30.2%)	13/43 (30.2%)	29/50 (58.0%)	74/197 (37.6%)	773/1865 (41.4%)	<0.0001

† For heterogeneity among all subtypes (χ^2 test for categorical variables and one-way ANOVA test for continuous variables).

Tab.3 Prevalenza indici elettrocardiografici nei diversi sottotipi eziologici

Come aspettato, comparati ai pazienti con eventi cerebrovascolari di natura non cardioembolica, i soggetti con ictus cardioembolico avevano una prevalenza significativamente maggiore di alterazioni morfologiche dell'onda P (age/sex-adjusted OR=6.06, 95%CI 4.02-9.13, $p < 0.0001$), di durata massima prolungata (≥ 120 ms - 1.96, 1.39-2.76, $p = 0.0001$), di aumentata dispersione (≥ 60 ms - 3.00, 2.14-4.20, $p < 0.0001$) e variazione dell'intervallo RR (≥ 80 ms - 2.09, 1.59-2.75, $p < 0.0001$) come mostrato nella tabella 4:

	CE (n/%)	non-CE* (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Eziologia post-monitoraggio cardiaco prolungato						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	189/86.7	583/50.0	6.51 (4.33-9.78)	<0.0001	6.06 (4.02-9.13)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥ 120 ms	143/73.7	718/58.0	2.03 (1.44-2.85)	<0.0001	1.96 (1.39-2.76)	0.0001
Dispersione ≥ 60 ms	94/57.3	336/30.0	3.13 (2.24-4.38)	<0.0001	3.00 (2.14-4.20)	<0.0001
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	142/55.3	528/38.8	1.95 (1.49-2.55)	<0.0001	2.09 (1.59-2.75)	<0.0001
Eziologia pre-monitoraggio cardiaco prolungato						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	166/87.8	611/51.0	6.95 (4.43-10.90)	<0.0001	6.52 (4.14-10.26)	<0.0001

Misure PW						
Durata max ≥ 120 ms	125/74.0	738/58.3	2.03 (1.42-2.92)	<0.0001	1.99 (1.38-2.86)	0.0002
Dispersione ≥ 60 ms	85/59.9	347/30.3	3.43 (2.40-4.91)	<0.0001	3.29 (2.29-4.72)	<0.0001
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	120/53.6	556/39.7	1.75 (1.32-2.33)	<0.0001	1.87 (1.40-2.49)	<0.0001

*non-cardioembolic included large artery disease, small vessel disease, cryptogenic and events of other determined aetiology.

†adjusted for age and sex.

Tab.4 Prevalenza indici elettrocardiografici nei pazienti con ictus cardioembolico vs altra eziologia pre e post-monitoraggio cardiaco prolungato

Medesimi risultati si ottenevano modificando la classificazione eziologica in base al riscontro di episodi di FA parossistica evidenziati in corso di monitoraggio cardiaco prolungato (n=44 eventi erano classificati in una diversa categoria eziologica dopo il monitoraggio cardiaco prolungato) stratificando per gruppi di età [Tab.5] ed escludendo i pazienti affetti da TIA [Tab.6].

	CE (n/%)	non-CE (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
<65 anni						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	34/73.9	162/42.5	3.83 (1.92-7.63)	<0.0001	3.84 (1.92-7.67)	0.0001
Misure PW						
Durata max ≥ 120 ms	31/67.4	211/52.2	1.89 (0.99-3.61)	0.05	2.00 (1.03-3.86)	0.04
Dispersione ≥ 60 ms	17/44.7	96/25.9	2.32 (1.17-4.58)	0.01	2.47 (1.23-4.94)	0.01
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	27/50.9	200/47.3	1.16 (0.65-2.05)	0.62	1.09 (0.60-1.96)	0.78
≥ 65 anni						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	155/90.1	421/53.7	7.86 (4.67-13.22)	<0.0001	7.61 (4.50-12.85)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥ 120 ms	112/75.7	507/60.9	2.00 (1.34-2.99)	0.001	2.01 (1.33-3.03)	0.001
Dispersione ≥ 60 ms	77/61.1	240/32.0	3.33 (2.26-4.92)	<0.0001	3.39 (2.28-5.04)	<0.0001
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	115/56.4	328/35.0	2.40 (1.77-3.27)	<0.0001	2.34 (1.71-3.20)	<0.0001

*non-cardioembolico include large artery disease, small vessel disease, criptogenetici e eventi di altra eziologia determinata.

†adjusted for age and sex.

Tab.5 Prevalenza indici elettrocardiografici nei pazienti con ictus cardioembolico vs altra eziologia stratificati per età

	CE (n/%)	non-CE (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	117/88.0	281/49.7	7.39 (4.27-12.78)	<0.0001	6.85 (3.94-11.91)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥120 ms	88/74.6	338/56.1	2.30 (1.48-3.59)	0.0002	2.16 (1.37-3.39)	0.001
Dispersione ≥60 ms	52/54.7	149/27.2	3.23 (2.07-5.04)	<0.0001	3.03 (1.93-4.76)	<0.0001
Intervallo RR						
Variatione ≥80 ms	86/52.8	244/36.0	1.98 (1.40-2.80)	<0.0001	2.08 (1.46-2.96)	<0.0001

*non-cardioembolico include large artery disease, small vessel disease, criptogenetici e eventi di altra eziologia determinata.
†adjusted for age and sex.

Tab.6 Prevalenza indici elettrocardiografici nei pazienti con ictus cardioembolico vs altra eziologia dopo esclusione dei pazienti affetti da TIA

Sebbene la prevalenza delle anomalie elettrocardiografiche nei pazienti con eventi criptogenetici sia significativamente inferiore comparata ai soggetti con ictus/TIA cardioembolici (Tab.3), tali alterazioni erano significativamente più frequenti rispetto ai pazienti con eventi dovuti a malattia ateromastica dei vasi di grosso o piccolo calibro. I pazienti con eventi criptogenetici avevano infatti una aumentata prevalenza di alterazioni morfologiche dell'onda P (UDE vs. LAD/SVD – 57.2% vs. 40.6%, age/sex-adjusted $p<0.0001$) di aumentata dispersione (≥ 60 ms - 32.5% vs. 25.4%, $p=0.01$;) e variazione dell'intervallo RR (≥ 80 ms - 43.7% vs. 31.9%, $p<0.0001$). Anche la frequenza della durata massima dell'onda P tendeva ad essere maggiore nel gruppo criptogenetico (Tab.7).

	UDE (n/%)	LAD/SVD (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Eziologia post-monitoraggio cardiaco prolungato						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	394/57.2	178/40.6	1.95 (1.53-2.49)	<0.0001	2.03 (1.58-2.59)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥120 ms	432/59.5	261/55.7	1.17 (0.93-1.48)	0.19	1.26 (0.99-1.60)	0.06

Dispersione ≥60 ms	214/32.5	108/25.4	1.42 (1.08-1.86)	0.01	1.43 (1.09-1.88)	0.01
Intervallo RR						
Variazione ≥80 ms	350/43.7	165/31.9	1.66 (1.31-2.09)	<0.0001	1.65 (1.31-2.09)	<0.0001
Eziologia pre-monitoraggio cardiaco prolungato						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	411/57.8	189/42.0	1.89 (1.49-2.40)	<0.0001	1.97 (1.54-2.51)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥120 ms	445/59.7	267/55.9	1.17 (0.93-1.48)	0.18	1.26 (0.99-1.59)	0.06
Dispersione ≥60 ms	222/32.9	111/25.7	1.42 (1.08-1.86)	0.01	1.44 (1.10-1.89)	0.009
Intervallo RR						
Variazione ≥80 ms	367/44.5	175/32.9	1.64 (1.30-2.05)	<0.0001	1.64 (1.30-2.06)	<0.0001

LAD=large artery disease; SVD=small vessel disease; †adjusted for age and sex.

Tab.7 Prevalenza indici elettrocardiografici nei pazienti con ictus criptogenetico vs eziologia aterotrombotica

Medesimi risultati si ottenevano modificando la classificazione eziologica in base al riscontro di episodi di FA parossistica evidenziati in corso di monitoraggio cardiaco prolungato [Tab.8]; stratificando per gruppi di età [Tab.9] ed escludendo i pazienti affetti da TIA[Tab.10].

	UDE (n/%)	LAD/SVD (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	177/55.1	62/39.7	1.86 (1.26-2.75)	0.002	1.92 (1.30-2.85)	0.001
Misure PW						
Durata max ≥120 ms	233/67.5	100/60.2	1.37 (0.94-2.02)	0.11	1.47 (0.99-2.18)	0.06
Dispersione ≥60 ms	99/32.7	33/22.6	1.66 (1.05-2.62)	0.03	1.68 (1.06-2.65)	0.03
RR interval						
Variazione ≥80 ms	167/43.8	63/35.8	1.40 (0.97-2.02)	0.07	1.37 (0.94-1.99)	0.10

LAD=large artery disease; SVD=small vessel disease; †adjusted for age and sex.

Tab.8 Prevalenza indici elettrocardiografici dopo modificazione della classificazione eziologica per riscontro di FA parossistica

	UDE (n/%)	LAD/SVD (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
<65 anni						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	112/51.4	44/31.9	2.26 (1.45-3.53)	0.0003	2.31 (1.47-3.62)	0.0003
Misure PW						

Durata max ≥ 120 ms	126/54.1	71/49.7	1.19 (0.79-1.81)	0.4	1.29 (0.84-1.98)	0.24
Dispersione ≥ 60 ms	58/27.6	28/20.6	1.47 (0.88-2.46)	0.14	1.56 (0.93-2.63)	0.09
RR interval						
Variazione ≥ 80 ms	141/57.3	52/34.9	2.51 (1.64-3.82)	<0.0001	2.47 (1.60-3.81)	<0.0001
≥ 65 anni						
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	282/59.9	134/44.7	1.85 (1.38-2.48)	<0.0001	1.90 (1.41-2.55)	<0.0001
Misure PW						
Durata max ≥ 120 ms	306/62.1	190/58.3	1.17 (0.88-1.56)	0.28	1.25 (0.93-1.67)	0.14
Dispersione ≥ 60 ms	156/34.8	80/27.7	1.40 (1.01-1.93)	0.04	1.39 (1.01-1.93)	0.05
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	209/37.7	113/30.7	1.36 (1.03-1.80)	0.03	1.38 (1.04-1.83)	0.03

LAD=large artery disease; SVD=small vessel disease; †adjusted for age and sex.

Tab.9 Prevalenza indici elettrocardiografici dopo stratificazione per età

	UDE (n/%)	LAD/SVD (n/%)	Crude OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Morfologia PW						
Alterazione (n/totale)	169/58.7	105/40.7	2.07 (1.47-2.91)	<0.0001	2.16 (1.52-3.05)	<0.0001
Misure						
Durata max ≥ 120 ms	178/58.6	146/52.7	1.27 (0.91-1.76)	0.16	1.33 (0.95-1.85)	0.1
Dispersione ≥ 60 ms	83/30.9	58/22.4	1.55 (1.05-2.29)	0.03	1.54 (1.04-2.28)	0.03
Intervallo RR						
Variazione ≥ 80 ms	147/42.6	91/29.4	1.78 (1.29-2.46)	0.0005	1.80 (1.29-2.50)	0.0005

LAD=large artery disease; SVD=small vessel disease; †adjusted for age and sex.

Tab.10 Prevalenza indici elettrocardiografici dopo esclusione dei pazienti affetti da TIA

Considerati i 2213 pazienti complessivamente, in 1261 (57.0%) era stata effettuata la misurazione dell'atrio sinistro. Come mostrato in Fig.2 i pazienti con eventi cardioembolici avevano una prevalenza significativamente aumentata di dilatazione atriale sinistra comparati con i soggetti affetti da TIA/stroke di natura non cardioembolica ($p < 0.0001$). Tuttavia non vi erano differenze tra il gruppo criptogenetico e i soggetti con eventi secondari a malattia da piccoli, grossi vasi (24.3% vs. 24.0%, $p = 0.93$; figure 2). I risultati rimanevano invariati dopo stratificazione dei pazienti per gruppi di età o tipologia dell'evento indice (Fig. 2).

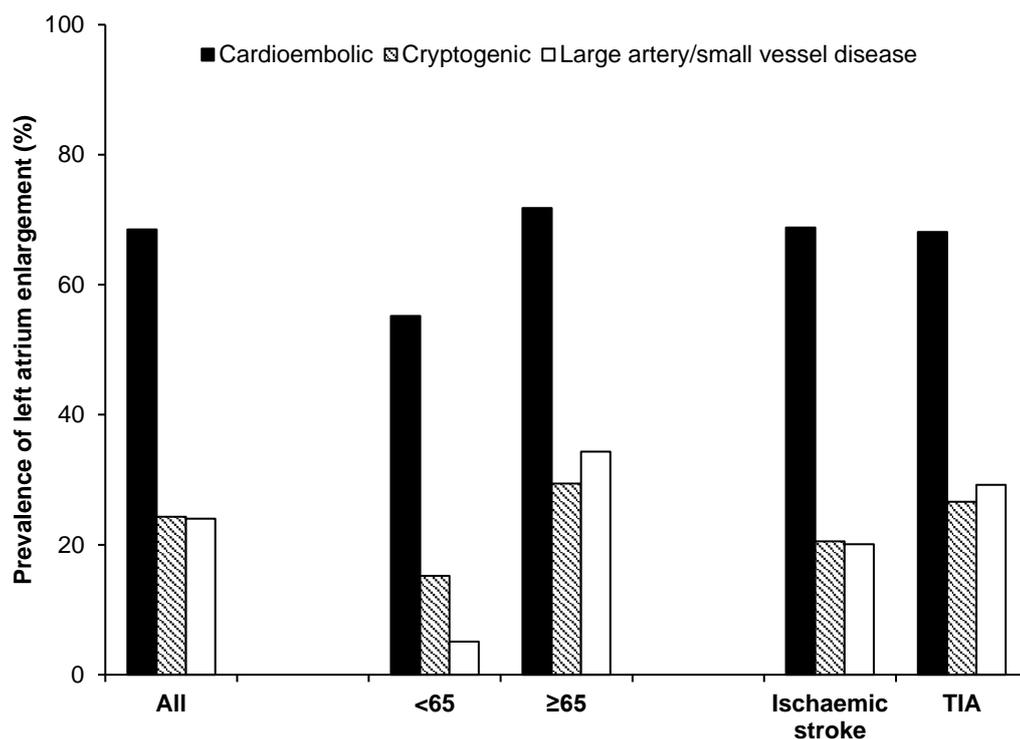


Fig.2 Dilatazione atriale nei sottogruppi eziologici

I pazienti con dilatazione atriale, confrontati con i soggetti con atrio sinistro di normali dimensioni avevano una prevalenza significativamente aumentata di alterazioni morfologiche dell'onda P (67.6% vs. 49.7%, age/sex-adjusted $p=0.0002$), di durata massima prolungata ($\geq 120\text{ms}$ - 74.0% vs. 61.3%, $p=0.01$) e di aumentata dispersione ($\geq 60\text{ms}$ - 40.2% vs. 30.2%, $p=0.04$). La prevalenza della variazione dell'intervallo $\text{RR} \geq 80\text{ms}$ era invece la stessa nei due gruppi (Tab.11).

	LA Enlarged	Left atrium Normal	OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
Morfologia PW						
Alterazione(n/totale)	188/278 (67.6%)	313/630 (49.7%)	2.12 (1.57-2.84)	<0.0001	1.80 (1.33-2.45)	0.0002
P-wave measurements						
Durata max (ms;media/SD)	113.8/12.7	110.4/14.3	NA	0.0003	NA	0.03
Durata max ≥ 120 ms (n/total)	205/277 (74.0%)	405/661 (61.3%)	1.80 (1.32-2.46)	0.0002	1.53 (1.11-2.11)	0.01
Dispersione (ms; mean/SD)	50.1/19.0	44.9/16.9	NA	0.0002	NA	0.004

Dispersione ≥60 ms (n/total)	99/246 (40.2%)	177/586 (30.2%)	1.56 (1.14-2.12)	0.005	1.41 (1.02-1.94)	0.04
Intervallo RR						
Variazione ≥80 ms (n/total)	147/335 (43.9%)	316/739 (42.8%)	1.05 (0.81-1.36)	0.73	1.13 (0.86-1.48)	0.39

†adjusted for age and sex.

Tab.11 Indici elettrocardiografici e dilatazione atriale

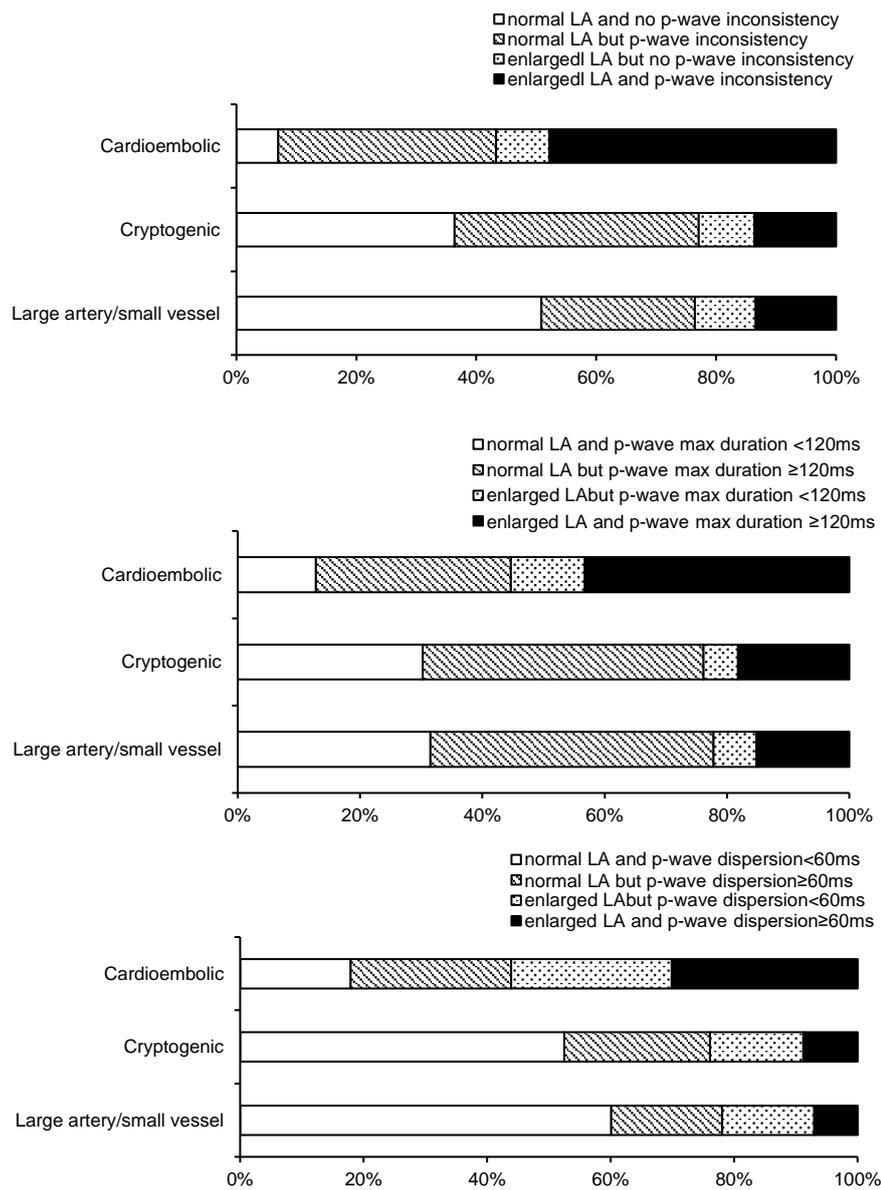
Il trend di una maggior prevalenza di anomalie elettrocardiografiche in pazienti con atrio sinistro dilatato era pressochè simile nei soggetti con eventi criptogenetici e in quelli con malattia da piccoli/grossi vasi [Tab.12].

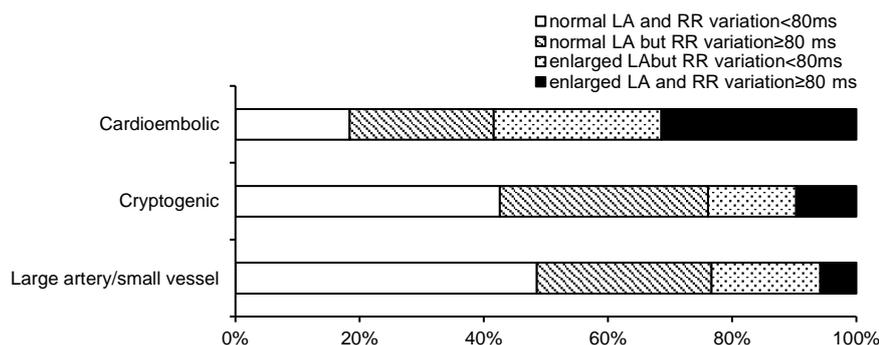
	Left atrium Enlarged	Left atrium Normal	OR (95%CI)	p	Adjusted OR† (95%CI)	Adjusted p†
UDE						
Morfologia PW						
Alterazione (n/total-%)	57/96 (59.4)	171/324 (52.8)	1.31 (0.82-2.08)	0.25	1.17 (0.73-1.88)	0.52
Misure PW						
Durata max (ms; media/SD)	114.1/11.8	110.2/14.4	NA	0.005	NA	0.05
Durata max ≥120 ms (n/total)	81/106 (76.4)	204/338 (60.4)	2.13 (1.29-3.50)	0.003	1.87 (1.12-3.13)	0.02
Dispersione (mean/SD)	48.7/15.2	45.0/17.7	NA	0.06	NA	0.22
Dispersione ≥60 ms (n/total-%)	35/95 (36.8)	94/303 (31.0)	1.30 (0.80-2.10)	0.29	1.18 (0.72-1.94)	0.51
Intervallo RR						
Variazione ≥80 ms (n/total-%)	48/118 (40.7)	165/375 (44.0)	0.87 (0.57-1.33)	0.53	1.02 (0.66-1.58)	0.92
LAD e SVD						
Morfologia PW						
Alterazione (n/total-%)	32/56 (57.1)	61/182 (33.5)	2.65 (1.43-4.88)	0.002	2.51 (1.29-4.88)	0.007
Misure PW						
Durata max (ms; media/SD)	111.8/13.4	110.0/14.2	NA	0.39	NA	0.95
Durata max ≥120 ms (n/total)	39/57 (68.4)	119/200 (59.5)	1.48 (0.79-2.76)	0.22	1.15 (0.58-2.28)	0.68
Dispersione (media/SD)	47.4/17.8	42.3/15.5	NA	0.05	NA	0.17
Dispersione ≥60 ms (n/total-%)	16/50 (32.0)	41/178 (23.0)	1.57 (0.79-3.13)	0.2	1.40 (0.67-2.94)	0.37
Intervallo RR						
Variazione ≥80 ms (n/total-%)	16/64 (25.0)	77/210 (36.7)	0.58 (0.31-1.08)	0.08	0.58 (0.29-1.14)	0.12

†adjusted for age and sex.

Tab.12 Indici elettrocardiografici e dilatazione atriale nei sottotipi eziologici

Tuttavia, comparati ai pazienti con eventi secondari a malattia da piccoli/grossi vasi, vi era proporzionalmente un numero maggiore di soggetti con atrio sinistro di normali dimensioni ma con alterazioni morfologiche dell'onda P nel gruppo di pazienti con eventi criptogenici (age/sex-adjusted $p < 0.0001$) [Tab.13].





Tab.13 Distribuzione degli indici elettrocardiografici e della presenza di dilatazione atriale nei sottogruppi eziologici

5. Discussione

Dai risultati del nostro studio emerge una prevalenza significativamente aumentata di alterazione di tutti gli indici atriali nei pazienti con eventi cardioembolici, confermando ulteriormente che tali markers riflettono una disfunzione dell'attività atriale. Oltre a ciò, anche nel sottogruppo dei TIA e degli ictus di natura criptogenetica comparati con gli eventi ad eziologia secondaria a patologia dei piccoli/grandi vasi, è stata rilevata una prevalenza sostanzialmente aumentata di questi indici. Questi dati risultavano immutati dopo esclusione dei pazienti con insorgenza di fibrillazione atriale durante il follow-up e dopo stratificazione per età e tipologia di evento.

Recenti studi hanno identificato una relazione tra disfunzione atriale sinistra e ictus ischemico. Un vasto studio di coorte multi-etnico *'population-based'* ha riportato un'associazione tra PTFV1 e stroke criptogenetici e cardioembolici indipendente da una sottostante FA. Gli autori hanno suggerito un modello di malattia in cui la FA è espressione di una sottostante cardiopatia che causa cardioembolismo piuttosto della tradizionale idea che vede la FA come causa essa stessa di eventi embolici[49][58][32]. Nell' *'Atherosclerosis Risk in Communities Study'* (ARIC) il blocco interatriale avanzato (aIAB), un marker ECG di fibrosi atriale, era associato in modo indipendente con l'insorgenza di ictus ischemico, gli autori rilevavano una prevalenza di circa l'80% di durata massima dell'onda P \geq 110 ms nei soggetti con ictus embolico [23].

In Letteratura non vi sono precedenti studi che indaghino l'associazione tra alterazioni morfologiche dell'onda P, dispersione della PW o variazione dell'intervallo RR e ischemia cerebrale. Numerosi studi hanno riportato un'aumentata prevalenza di differenti indici di valutazione della PW (e.g. durata, variazione, dispersione e rinforzo terminale) nei pazienti che sviluppano FA durante il follow-up [59][19][20][60][61][62][63][64][36][65]. La durata della PW è una misura del tempo di depolarizzazione atriale; un prolungamento di questo intervallo riflette quindi ritardi di conduzione inter ed intra-atriali [65]. Una durata della PW prolungata è stata dimostrata predittiva di FA incidente nel ARIC Study ed in una coorte del 'Framingham Heart Study' (FHS) [19][18]. Nel Copenhagen ECG Study ed in altri piccoli studi caso-controllo i ricercatori hanno evidenziato un'associazione tra la durata ridotta della PW e l'insorgenza di FA [20]. Evidenze patologiche post-mortem hanno mostrato una relazione tra l'estensione della fibrosi con infiltrazione adiposa nelle maggiori vie di conduzione atriale e la durata dell'onda P suggerendo che tale marker possa essere un indice di anomalia strutturale atriale [21].

Onde P invertite, generalmente nelle derivazioni inferiori, corrispondono ad una attivazione atriale posteriore, tuttavia la correlazione tra pattern di alterazione dell'onda P e localizzazione dell'origine del disturbo è altamente variabile, perciò tale anomalia potrebbe essere dovuta più generalmente ad un ritmo atriale ectopico piuttosto che ad uno specifico sito di origine. Anche la presenza di PW isoelettriche è stata associata con anomalie della conduzione atriale. La presenza di un'incisura al picco dell'onda è un'altra possibile alterazione della morfologia che può essere correlata con ritardi nell'attivazione dell'atrio sinistro relativi a quelli dell'atrio destro [22][34]. La dispersione della PW è stata dimostrata in numerosi studi, un indice sensibile di alterata elettrofisiologia atriale[36][37][38][39][40]. Anche se il meccanismo fisiologico non è completamente chiarito, tra le ipotesi più plausibili formulate vi è la presenza di ritardi regionali nella depolarizzazione atriale dovuti a cambiamenti nei tempi di attivazione atriale che

indurrebbero durate eterogenee dell'onda P [44].

I nostri risultati relativi alla prevalenza di una aumentata variazione dell'intervallo RR nel gruppo di pazienti con ictus cardioembolico e criptogenetico sono in contrasto con quanto riportato in Letteratura. La variabilità della frequenza cardiaca (Heart rate variability HRV) è un marker usato per la valutazione del sistema autonomo cardiaco. La *'The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology'* ha confermato l'utilità di identificare ridotte HRV nella predizione del rischio di morte cardiaca o eventi aritmici dopo infarto miocardico acuto [66]. Possiamo speculare che l'incongruenza dei nostri risultati sia dovuta a differenze nei metodi di misurazione; la *Task Force of the European Society of Cardiology* raccomanda una misura prolungata ed in molti studi l'HRV è calcolata su un periodo di 24 ore mentre nel nostro studio le misurazioni sono state effettuate su un ECG standard. Riteniamo pertanto che il nostro marker non possa essere considerato un analogo dell'HRV ma piuttosto possiamo ipotizzare che possa essere un possibile indice a breve termine della disfunzione atriale.

La dilatazione atriale è stata associata con l'insorgenza di FA nella popolazione generale [67][68][69] e con il rischio di ictus ischemico [49][70]. Nel nostro studio la dilatazione atriale è prevalente nel gruppo ad eziologia cardioembolica anche dopo esclusione di pazienti con pregressa storia di FA. I nostri risultati sono in linea con quanto riportato in Letteratura, altri autori infatti hanno riscontrato una aumentata prevalenza di indici volumetrici dell'atrio sinistro alterati in tale categoria di pazienti [71]. Ampi studi di popolazione hanno mostrato che la dilatazione atriale sinistra è associata ad ictus incidente indipendentemente dalla diagnosi di FA [70][72] sebbene il meccanismo fisiopatologico non sia completamente compreso. Possibili ipotesi formulate sono: la dilatazione atriale come marker di altri fattori di rischio per ictus e/o morte o la formazione di trombi e la potenziale embolizzazione a causa della stasi ematica [70]. Nel nostro studio la dilatazione atriale era correlata con l'alterazione di tutti gli indici ECG studiati,

eccettuata la variazione dell'intervallo RR. Possiamo ipotizzare che nei pazienti con una alterazione strutturale dell'atrio come una dilatazione, possa coesistere una disfunzione elettrica. La scoperta che non vi è una significativa prevalenza di dilatazione atriale nel gruppo di pazienti con eventi di natura criptogenetica pur in presenza di markers ECG alterati, potrebbe suggerire l'ipotesi che in questa categoria di pazienti possa esserci una disfunzione atriale elettrica piuttosto che una evidente cardiopatia atriale strutturale. Nel PRIMERY study la fibrosi interstiziale ventricolare sinistra riscontrata tramite MRI cardiaca era associata con PTFV1, *prolonged P-prime in VI duration (PPdVI)*, durata dell'onda P ed alterazione della conduzione interatriale dovuta a fibrosi interstiziale che si verificava prima della dilatazione atriale e dell'instaurarsi di una disfunzione atriale e ventricolare [29]. Un recente studio caso-controllo retrospettivo ha riportato una ridotta deformazione atriale sinistra misurata tramite imaging ecocardiografico speckle-tracking in pazienti con eventi criptogenetici in assenza di provata FA; gli autori ipotizzano che la deformazione atriale sinistra ridotta possa essere un marker sensibile di modificazione del substrato atriale [73]. Warraich et al hanno dimostrato che pazienti con FA parossistica avevano un fenotipo irregolare protrombotico di FA durante l'analisi con LA appendage pulse wave Doppler anche durante ritmo sinusale sostenuto misurato tramite ECG [74].

In conclusione, la principale scoperta dello studio è il riscontro di una cardiopatia atriale in assenza di FA e di dilatazione atriale nel sottogruppo di pazienti con ictus criptogenetico, probabilmente con caratteristiche differenti rispetto la cardiopatia correlata a FA del gruppo ad eziologia cardioembolica. Questo dato potrebbe spiegare la ragione della differenza in termini di fattori di rischio e prognosi tra il sottotipo criptogenetico e quello cardioembolico mostrati nel precedente studio [17].

Tuttavia il meccanismo patofisiologico sottostante l'associazione tra evento ischemico e possibile cardiopatia atriale rimane poco chiaro e probabilmente in futuro sono necessari ulteriori studi per investigare con maggior accuratezza l'atrio sinistro nei pazienti con ictus criptogenetici.

6. Limitazioni

Il nostro studio ha molteplici ed importanti limitazioni. Primo, anche se l'imaging vascolare intracranico veniva effettuato routinariamente nella Fase-2 dello studio, alcuni pazienti con stenosi intracranica nella Fase-1 potrebbero essere stati misclassificati come eventi criptogenetici. Tuttavia, questo errore avrebbe dovuto produrre un bias nella nostra analisi determinando un aumento dei markers aterosclerotici nel gruppo criptogenetico. Effettuando invece un'analisi confinata al gruppo 'più puro' di eventi criptogenetici in Fase-2 si ottenevano risultati invariati. Secondo, dato che la RM cerebrale veniva eseguita di routine solo nella Fase-2, potremmo aver erroneamente classificato casi con malattia lacunare con sindrome non lacunare e TC cranio normale come criptogenetici o viceversa. Tuttavia, la nostra sensitivity analysis eseguita includendo solamente pazienti che erano stati sottoposti a RM encefalo mostrava risultati sovrapponibili.

Terzo, similamente, l'ecocardiogramma ed il monitoraggio cardiaco ambulatoriale erano inclusi nell'iter diagnostico abituale solamente nella Fase-2. Ciò nonostante, non trovammo un eccesso di FA o anomalie cardiache minori in soggetti con eventi criptogenetici in Fase-2, suggerendo quindi che tale bias di classificazione è improbabile che abbia alterato in maniera significativa i nostri risultati. Quarto, dato che l'ecocardiogramma transesofageo o l'ecocardiogramma transtoracico con bubble test non veniva effettuato in tutti i pazienti, potremmo aver sottostimato il carico di anomalie cardiache minori, sebbene l'esecuzione di ecocardiogramma transesofageo in tutti i pazienti in un ampio studio population-based non è fattibile e non è richiesto per soddisfare la definizione ESUS. Similmente, non testando i pazienti routinariamente per PFO, non siamo stati in grado di valutare la potenziale associazione tra PFO ed eventi criptogenetici.

Quinto, l'insorgenza di FA è stata accertata durante il follow-up solo su base clinica, in assenza di monitoraggi ambulatoriali. Tuttavia, in considerazione del fatto che la rilevanza eziologica di brevi runs di FA riscontrati dopo l'evento indice è ancora dibattuta, i risultati di monitoraggi cardiaci regolari intensivi durante follow-up a lungo termine appaiono di difficile interpretazione. Sesto, sebbene siano stati usati molteplici metodi sovrapposti per ottenere un follow-up

pressoché completo, per una minima proporzione di pazienti (<1%) che sono emigrati non è stato possibile completare il follow-up. Altre limitazioni correlate allo studio sono le seguenti: misurazioni manuali dell'onda P; ECG effettuati da diversi operatori con macchine differenti ma con il medesimo setup e lo stesso reviewer; alta prevalenza di questi markers atriali nei pazienti con malattia cerebrovascolare che potrebbe limitarne l'utilità in un setting clinico. Infine la riduzione del n a causa dell'elevato numero di pazienti esclusi nella fase di reclutamento potrebbe aver aumentato l'errore β e ridotto la potenza statistica dello studio, tuttavia sono state trovate differenze statisticamente significative e vi è inoltre una validità interna dato che i risultati si sono sempre dimostrati congrui e vanno nella medesima direzione considerate tutte le sensitivity analysis eseguite.

Bibliografia

- [1] P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study," *Stroke*, vol. 22, no. 8, pp. 983–988, 1991.
- [2] G. Di Pasquale, G. Pinelli, A. Andreoli, G. Manini, P. Grazi, and F. Tognetti, "Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage," *Am. J. Cardiol.*, vol. 59, no. 6, pp. 596–600, 1987.
- [3] V. Marafioti, A. Rossi, V. Carbone, A. Pasqualin, and C. Vassanelli, "Prolonged QTc interval is a powerful predictor of non-cardiac mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage independently of traditional risk factors," *International Journal of Cardiology*, vol. 170, no. 1. 2013.
- [4] J. Bamford, P. Sandercock, M. Dennis, C. Warlow, and J. Burn, "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction," *Lancet*, vol. 337, no. 8756, pp. 1521–1526, 1991.
- [5] L. R. Caplan, D. B. Hier, and I. D'Cruz, "Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry," *Stroke*, vol. 14, no. 4, pp. 530–536, 1983.
- [6] R. L. Koller, "Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation," *Neurology*, vol. 32, no. 3, pp. 283–285, 1982.
- [7] S. E. Sacco, J. P. Whisnant, J. P. Broderick, S. J. Phillips, and W. M. O'Fallon, "Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population," *Stroke*, vol. 22, no. 10, pp. 1236–1241, 1991.
- [8] H. P. Adams *et al.*, "Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial," *Stroke.*, vol. 24, no. 1, pp. 35–41, 1993.
- [9] P. Amarenco, "Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma, patent foramen ovale, and the risk of stroke," in *Cerebrovascular Diseases*, 2005, vol. 20, no. SUPPL. 2, pp. 68–74.
- [10] O. Y. Bang, P. H. Lee, S. Y. Joo, J. S. Lee, I. S. Joo, and K. Huh,

- “Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke,” *Ann. Neurol.*, vol. 54, no. 2, pp. 227–234, 2003.
- [11] R. G. Hart *et al.*, “Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct,” *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 4, pp. 429–438, 2014.
- [12] G. Ntaios *et al.*, “Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis,” *Stroke.*, vol. 46, no. 8, pp. 2087–2093, 2015.
- [13] P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan, G. A. Donnan, and M. G. Hennerici, “New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 27, no. 5, pp. 502–508, 2009.
- [14] X. Gu *et al.*, “Comparison of frequencies of patent foramen ovale and thoracic aortic atherosclerosis in patients with cryptogenic ischemic stroke undergoing transesophageal echocardiography,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 108, no. 12, pp. 1815–1819, 2011.
- [15] T. Sanna *et al.*, “Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 26, pp. 2478–2486, 2014.
- [16] D. J. Gladstone *et al.*, “Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 26, pp. 2467–77, 2014.
- [17] L. Li *et al.*, “Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A population-based study,” *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 9, pp. 903–913, 2015.
- [18] E. Z. Soliman, R. J. Prineas, L. D. Case, Z. M. Zhang, and D. C. Goff, “Ethnic distribution of ecg predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study,” *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1204–1211, 2009.
- [19] J. W. Magnani *et al.*, “P-wave indices and atrial fibrillation: Cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study,” *Am. Heart J.*, vol. 169, no. 1, p. 53–61.e1, 2014.

- [20] J. B. Nielsen *et al.*, “P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study,” *Hear. Rhythm*, vol. 12, no. 9, pp. 1887–1895, 2015.
- [21] Y. Huo, L. Mitrofanova, V. Orshanskaya, P. Holmberg, F. Holmqvist, and P. G. Platonov, “P-wave characteristics and histological atrial abnormality,” *J. Electrocardiol.*, vol. 47, no. 3, pp. 275–280, 2014.
- [22] A. Bayés De Luna *et al.*, “Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: A consensus report,” in *Journal of Electrocardiology*, 2012, vol. 45, no. 5, pp. 445–451.
- [23] W. T. O’Neal, H. Kamel, Z. M. Zhang, L. Y. Chen, A. Alonso, and E. Z. Soliman, “Advanced interatrial block and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study,” *Neurology*, vol. 87, no. 4, pp. 352–356, 2016.
- [24] J. C. Daubert, D. Pavin, G. Jauvert, and P. Mabo, “Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing,” *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 27, no. 4, pp. 507–525, 2004.
- [25] A. Enriquez *et al.*, “New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: Identification of advanced interatrial block is key,” *Europace*, vol. 17, no. 8, pp. 1289–1293, 2015.
- [26] F. Sadiq Ali *et al.*, “Advanced Interatrial Block Predicts New Onset Atrial Fibrillation in Patients with Severe Heart Failure and Cardiac Resynchronization Therapy.,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 20, no. 6, pp. 586–91, 2015.
- [27] E. W. Hancock, B. J. Deal, D. M. Mirvis, P. Okin, P. Kligfield, and L. S. Gettes, “AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography ,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 53, no. 11, pp. 992–1002, 2009.
- [28] J. He *et al.*, “P-Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Stroke*, vol. 48, no. 8, pp. 2066–2072, 2017.

- [29] T. T. Win *et al.*, “Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI study,” *Hear. Rhythm*, vol. 12, no. 1, pp. 155–162, 2015.
- [30] Q. Li *et al.*, “A Predictive Study of the Dynamic Development of the P-Wave Terminal Force in Lead V1 in the Electrocardiogram in Relation to Long-Term Prognosis in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients during Hospitalization,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 20, no. 6, pp. 542–553, 2015.
- [31] G. Liu *et al.*, “Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in prior myocardial infarction,” *Heart Vessels*, vol. 28, no. 6, pp. 690–695, 2013.
- [32] P. M. Okin, “P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,” *Stroke.*, vol. 45, no. 9, pp. 2786–2788, 2014.
- [33] B. C. Weiford, *Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, vol. 294. 2005.
- [34] V. Ariyarajah, S. Apiyasawat, P. Puri, and D. H. Spodick, “Specific electrocardiographic markers of P-wave morphology in interatrial block,” *J. Electrocardiol.*, vol. 39, no. 4, pp. 380–384, 2006.
- [35] P. E. Dilaveris and J. E. Gialafos, “P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 6, no. 2, pp. 159–65, 2001.
- [36] T. Yoshizawa *et al.*, “Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG,” *Int Hear. J*, vol. 55, no. 5, pp. 422–427, 2014.
- [37] A. Dogan, A. Avsar, and M. Ozturk, “P-wave dispersion for predicting maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 93, no. 3, pp. 368–371, 2004.
- [38] I. Karaca, P. Durukan, N. Dagli, M. Yavuzkir, I. Ikizceli, and M. Balin, “The effect of rapid blood pressure control on P-wave dispersion in hypertensive urgency,” *Adv. Ther.*, vol. 25, no. 12, pp. 1303–1314, 2008.

- [39] T. Wong, P. A. Davlouros, W. Li, C. Millington-Sanders, D. P. Francis, and M. A. Gatzoulis, “Mechano-electrical interaction late after fontan operation: Relation between P-wave duration and dispersion, right atrial size, and atrial arrhythmias,” *Circulation*, vol. 109, no. 19, pp. 2319–2325, 2004.
- [40] C. Tsioufis *et al.*, “Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 23, no. 2, pp. 202–207, 2010.
- [41] Y. Koide, M. Yotsukura, K. Sakata, H. Yoshino, and K. Ishikawa, “Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation,” *Clin Cardiol*, vol. 25, no. 2, pp. 69–75, 2002.
- [42] Y. Koide *et al.*, “Usefulness of P-Wave Dispersion in Standard Twelve-Lead Electrocardiography to Predict Transition from Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 102, no. 5, pp. 573–577, 2008.
- [43] Y. Akutsu *et al.*, “A combination of P wave electrocardiography and plasma brain natriuretic peptide level for predicting the progression to persistent atrial fibrillation: Comparisons of sympathetic activity and left atrial size,” *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, vol. 38, no. 2, pp. 79–84, 2013.
- [44] S. Okutucu, K. Aytemir, and A. Oto, “P-wave dispersion: What we know till now?,” *JRSM Cardiovasc. Dis.*, vol. 5, p. 2048004016639443, 2016.
- [45] U. Dogan *et al.*, “P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke,” *Int. J. Med. Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 108–114, 2012.
- [46] M. Acampa *et al.*, “P wave dispersion in cryptogenic stroke: A risk factor for cardioembolism?,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 190, no. 1, pp. 202–204, 2015.
- [47] J. Pirinen *et al.*, “Resting 12-lead electrocardiogram reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 198, pp. 196–200, 2015.
- [48] S. Yaghi *et al.*, “Atrial Cardiopathy and Cryptogenic Stroke: A Cross-sectional Pilot Study,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 25, no. 1, pp. 110–

114, 2016.

- [49] H. Kamel *et al.*, “Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern manhattan study,” *Stroke*, vol. 46, no. 11, pp. 3208–3212, 2015.
- [50] M. Disertori *et al.*, “Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A,” *Circulation: Cardiovascular Genetics*, vol. 6, no. 1. pp. 27–36, 2013.
- [51] P. A. Wolf, T. R. Dawber, H. E. Thomas, and W. B. Kannel, “Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study.,” *Neurology*, vol. 28, no. 10, pp. 973–7, 1978.
- [52] E. Rojo-Martinez *et al.*, “[High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism].,” *Rev. Neurol.*, vol. 57, no. 6, pp. 251–257, 2013.
- [53] G. C. Flaker *et al.*, “Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study,” *Am. Heart J.*, vol. 149, no. 4, pp. 657–663, 2005.
- [54] J. S. Healey *et al.*, “Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 2, pp. 120–129, 2012.
- [55] S. Swiryn *et al.*, “Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes,” *Circulation*, vol. 134, no. 16, pp. 1130–1140, 2016.
- [56] P. M. Rothwell *et al.*, “Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study),” *Lancet*, vol. 363, no. 9425, pp. 1925–1933, 2004.
- [57] H. P. Adams *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*, vol. 24, no. 1, pp. 35–41, 1993.
- [58] H. Kamel, W. T. O’Neal, P. M. Okin, L. R. Loehr, A. Alonso, and E. Z.

- Soliman, “Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study,” *Ann. Neurol.*, vol. 78, no. 5, pp. 670–678, 2015.
- [59] P. Francia *et al.*, “P-wave duration in lead aVR and the risk of Atrial fibrillation in Hypertension,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 20, no. 2, pp. 167–174, 2015.
- [60] W. T. O’Neal, Z. M. Zhang, L. R. Loehr, L. Y. Chen, A. Alonso, and E. Z. Soliman, “Electrocardiographic Advanced Interatrial Block and Atrial Fibrillation Risk in the General Population,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 117, no. 11, pp. 1755–1759, 2016.
- [61] H. Hayashi and M. Horie, “Biphasic P wave in inferior leads and the development of atrial fibrillation,” *J. Arrhythmia*, vol. 31, no. 6, pp. 376–380, 2015.
- [62] K. Ishida *et al.*, “P wave and the development of atrial fibrillation,” *Hear. Rhythm*, vol. 7, no. 3, pp. 289–294, 2010.
- [63] A. Martinez, D. Abasolo, R. Alcaraz, and J. J. Rieta, “Alteration of the P-wave non-linear dynamics near the onset of paroxysmal atrial fibrillation,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, no. 7, pp. 692–697, 2015.
- [64] M. O. Rangel, W. T. O’Neal, and E. Z. Soliman, “Usefulness of the Electrocardiographic P-Wave Axis as a Predictor of Atrial Fibrillation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 117, no. 1, pp. 100–104, 2016.
- [65] D. M. German, M. M. Kabir, T. A. Dewland, C. A. Henrikson, and L. G. Tereshchenko, “Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram,” *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 21, no. 1, pp. 20–29, 2016.
- [66] T. F. of the E. S. of C. the N. A. S. of P. Electrophysiology, “Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.,” *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–65, 1996.
- [67] B. Wozakowska-Kapłon, “Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: A prospective echocardiographic study with a

- 5-year follow-up period,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 101, no. 1, pp. 47–52, 2005.
- [68] A. V. Mattioli, S. Sansoni, and G. R. Lucchi, “Serial evaluation of left atrial dimension after cardioversion for atrial fibrillation and relation to atrial function,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 85, no. 7, pp. 832–836, 2000.
- [69] S. M. Vaziri, M. G. Larson, E. J. Benjamin, and D. Levy, “Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study,” *Circulation*, vol. 89, no. 2, pp. 724–730, 1994.
- [70] E. J. Benjamin, R. B. D’Agostino, A. J. Belanger, P. A. Wolf, and D. Levy, “Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death : The Framingham Heart Study,” *Circulation*, vol. 92, no. 4, pp. 835–841, 1995.
- [71] H.-Y. Shin *et al.*, “Relation between left atrial enlargement and stroke subtypes in acute ischemic stroke patients.,” *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.*, vol. 15, no. 3, pp. 131–6, 2013.
- [72] M. R. Di Tullio, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, and S. Homma, “Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population.,” *Stroke.*, vol. 30, no. 10, pp. 2019–2024, 1999.
- [73] D. P. Leong *et al.*, “Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 30, no. 1, p. 71–79.e1, 2017.
- [74] H. J. Warraich, M. Gandhavadi, and W. J. Manning, “Mechanical discordance of the left atrium and appendage: A novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation,” *Stroke*, vol. 45, no. 5, pp. 1481–1484, 2014.

PARTE 2: Cervello - cuore

Alterazioni della ripolarizzazione ventricolare in pazienti affetti da attacco ischemico transitorio e ictus ischemico: un ampio studio population-based (Oxford Vascular Study; OXVASC)

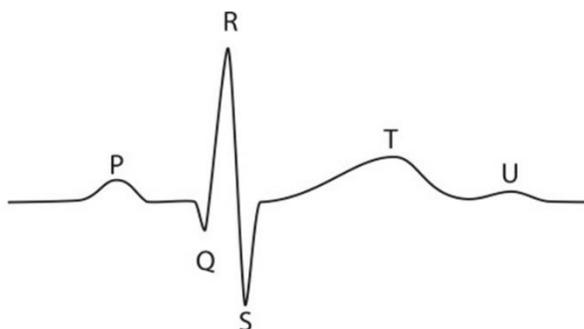
1.Introduzione

1.1 Alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (intervallo QT) e malattie neurologiche

L'intervallo QT rappresenta la manifestazione elettrocardiografica della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. Tra l'ampia varietà di condizioni che determinano un prolungamento di tale intervallo vi sono processi patologici che interessano il sistema nervoso centrale, quali ictus ischemico o emorragia cerebrale (42%) [1]. La causa dell'allungamento del QT in corso di malattie neurologiche rimane non completamente chiarita; tra le ipotesi formulate più plausibili vi è la teoria di un'ipereccitazione simpatica mediata dalla corteccia insulare. Oppenheimer et al infatti dimostrarono che la stimolazione elettrica della corteccia insulare induceva alterazioni dell'intervallo QT [2][3]. Modelli sperimentali di canalopatie acquisite secondarie ad un'occlusione dell'arteria cerebrale media supportano l'ipotesi che il danno insulare ischemico sia implicato nella modulazione della ripolarizzazione ventricolare attraverso un meccanismo elettrofisiologico [4]. Recenti studi hanno apportato ulteriori evidenze a favore dell'associazione tra il prolungamento dell'intervallo QT e il danno insulare nei pazienti con malattia ischemica cerebrale [5][6][7] e in corso di encefalopatia epatica [8][9].

1.2 Intervallo QT: definizione e valori normativi

L'intervallo QT rappresenta il tempo necessario al miocardio ventricolare per ripolarizzarsi. Viene misurato sull'ECG come il tratto che si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T [10].



Per eseguire una valutazione esatta di questo parametro si deve operare una correzione per la frequenza cardiaca, l'intervallo QT infatti si riduce con l'incremento di questa.

Esistono varie formule per calcolare il QTc (QT corretto per la frequenza cardiaca), tra queste la più utilizzata è la formula di Bazett, dal nome del fisiologo Henry Cuthbert Bazett.

La formula è la seguente:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

ove R-R rappresenta un ciclo cardiaco, misurato dall'inizio di un complesso QRS fino all'inizio di quello seguente.

La formula di Bazett tende a correggere eccessivamente per frequenze cardiache > 100 bpm e ad ipocorreggere per frequenze < 60 bpm [10]. Tale intervallo viene misurato in D2 oppure, se questa derivazione non è leggibile, in V4, V5 e V6. L'intervallo QT andrebbe misurato durante un ritmo sinusale stabile, in tre intervalli R-R consecutivi calcolandone la lunghezza media in millisecondi.

Il valore normale di QTc (ricavato con la formula di Bazett) è 430 millisecondi (msec) per gli adulti di sesso maschile e 450 msec per gli adulti di sesso femminile. È patologico invece, un valore superiore a 450 msec per gli uomini e superiore a 470 msec per le donne [11].

1.3 QT lungo

L'allungamento dell'intervallo QT predispone allo sviluppo di aritmie ventricolari. Si ritiene che le aritmie vengano innescate da post-depolarizzazioni precoci esacerbate dall'accumulo intracellulare di calcio dovuto al prolungamento del plateau del potenziale d'azione [11]. QT prolungati possono predisporre a ritmi ventricolari talora mortali, come la fibrillazione ventricolare o la torsione di punta [12].

Le cause per cui l'intervallo QT aumenta possono essere sia genetiche che acquisite. Nella forma genetica, che prende il nome di Sindrome del QT lungo, sono state, per ora, identificate otto mutazioni genetiche che coinvolgono geni che codificano per canali ionici cardiaci responsabili della ripolarizzazione miocardica. Tali mutazioni aumentano le correnti di sodio e calcio verso l'interno e riducono le correnti di potassio verso l'esterno presenti durante la fase di plateau del potenziale d'azione, allungando pertanto la durata di quest'ultimo e, di conseguenza, dell'intervallo QT [11].

Tra le forme acquisite più frequentemente riscontrabili nella pratica clinica vi sono quelle dovute a farmaci o alterazioni elettrolitiche. Molteplici categorie di farmaci possono infatti causare un allungamento del QT, in particolare gli antiaritmici, alcune classi di antibiotici (come i macrolidi e il trimetoprim), gli antidepressivi, gli antistaminici e alcuni antipsicotici (www.agenziafarmaco.gov.it). Le alterazioni elettrolitiche che possono interferire con la durata del potenziale d'azione e quindi con la durata del QT sono invece l'ipokaliemia, ipocalcemia e ipomagnesemia.

1.4 Danno cerebrale e allungamento dell'intervallo QT

Negli adulti diversi studi hanno evidenziato come l'intervallo QT possa essere prolungato in corso di processi patologici che interessano il sistema nervoso centrale. Durante la fase acuta di eventi cerebrovascolari si possono osservare infatti alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione e simil-ischemiche [13], quali aritmie, alterazioni del tratto ST e prolungamento dell'intervallo QT [14].

Di Pasquale et al hanno evidenziato come vi sia un'incidenza estremamente elevata di aritmie cardiache anche gravi, come torsione di punta o fibrillazione ventricolare, nel periodo immediatamente successivo ad un'emorragia subaracnoidea [15]. Un'elevata prevalenza di anomalie elettrocardiografiche in acuto è stata inoltre riscontrata nei pazienti affetti da ictus ischemico, il 26% dei soggetti infatti presentava un allungamento del QT [14].

Il meccanismo alla base dell'alterazione del QT in corso di patologie neurologiche rimane poco chiaro. Oppenheimer et al hanno dimostrato come in corso di stroke, sia ischemico che emorragico, vi sia un danno cardiaco causato non da un meccanismo ischemico ma da un aumento della scarica adrenergica simpatica, dovuta al coinvolgimento di aree corticali coinvolte nel controllo autonomo cardiaco [16]

Un'eccessiva attivazione adrenergica potrebbe quindi essere la causa delle alterazioni dell'intervallo QT nei pazienti con patologia cerebrale. In uno studio osservazionale su 222 soggetti con diagnosi di ictus ischemico, gli autori hanno rilevato un aumento della troponina I durante la fase acuta nel 20% dei pazienti. Tale incremento era direttamente correlato con l'aumento plasmatico di epinefrina [17]. Elevati livelli di troponina sono stati inoltre associati al coinvolgimento dell'insula destra suggerendo che tale area giochi un ruolo nella regolazione del sistema autonomo cardiaco [18].

Brevemente, il sistema nervoso autonomo cardiaco è composto da una porzione periferica e da un network centrale. La fibra simpatica pregangliare nasce dalla colonna intermedio laterale (IML) del midollo spinale e da qui giunge ai gangli simpatici cervicali inferiore, medio e superiore e ai gangli toracici. Questi ultimi emettono le fibre effettrici postgangliari, che formano i nervi cardiaci che si

portano al cuore raggiungendo il plesso cardiaco [19][20].

La colonna intermedio laterale non ha una connessione diretta con la corteccia cerebrale ma quest'ultima esercita la sua influenza tramite connessioni attraverso il nucleo del tratto solitario, il sistema limbico, l'ipotalamo e il nucleo parabrachiale [21].

Diversi studi identificano l'insula come la principale struttura coinvolta nel controllo della conduzione elettrica cardiaca, modelli sperimentali infatti indicano che lesioni della corteccia insulare possano essere primitivamente aritmogeniche [3].

Oppenheimer e collaboratori hanno investigato e dimostrato gli effetti dell'insula sull'intervallo QT tramite la stimolazione di tale area cerebrale in corso di interventi neurochirurgici in pazienti affetti da epilessia [2].

Altri recenti studi hanno fornito evidenze a supporto dell'associazione tra l'allungamento dell'intervallo QT e il danno alla corteccia insulare in pazienti con ictus ischemico [6][5][7] e in soggetti affetti da encefalopatia epatica [8].

Il meccanismo molecolare che associa al danno ischemico cerebrale alterazioni della funzionalità cardiaca è ancora dibattuto. In modelli murini di malattia ischemica cerebrale, in cui il danno veniva ottenuto con l'occlusione dell'arteria cerebrale media, si è visto che il danno ischemico insulare induceva un aumento dell'intervallo QT e un'alta incidenza di tachiaritmie ventricolari tramite l'alterazione di specifici canali ionici di membrana [4].

Nei topi MCAO (middle cerebral artery occlusion) è stata riscontrata una modesta riduzione della corrente I_{Na} (Na^+ current), che indurrebbe una diminuzione della durata del potenziale d'azione; tuttavia si è assistito ad un marcato aumento delle correnti $I_{Ca,L}$ (L-type Ca^{2+} current) e I_{to} (outward K^+ current) che come effetto finale determinano un prolungamento della durata del potenziale d'azione e quindi un allungamento dell'intervallo QT [4]. In un altro studio si è evidenziato come un ambiente povero di ossigeno possa condurre ad una downregulation dei canali ionici di membrana e della Connexina 43 cardiaca [22].

CELLULE ATRIALI E VENTRICOLARI

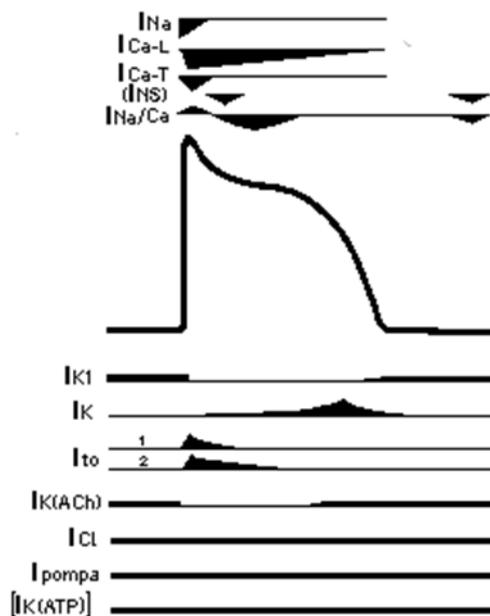


Fig.1 Correnti ioniche delle cellule miocardiche (*Circulation*, 1991;84:1831-1851)

1.5 Prolungamento dell'intervallo QT nella popolazione generale

In numerosi studi epidemiologici, l'allungamento dell'intervallo QT si è mostrato predittivo di malattia cardiovascolare (CVD). Nell'Hisayama study, uno studio prospettico di coorte a lungo termine (2439 soggetti arruolati) gli autori hanno osservato che il prolungamento del QTc era un predittore indipendente di ictus, malattia coronarica ed eventi cardiovascolari nella popolazione maschile giapponese. Una simile associazione non era invece dimostrata per le donne; la ragione di questa differenza non è chiara, è stato suggerito che gli ormoni sessuali possano attenuare l'associazione tra intervallo QT e malattia cardiovascolare [23]. L'ARIC study (Atherosclerosis risk in Communities), uno studio di coorte *population-based* riportava che l'allungamento del QTc (QTc ≥ 440 ms nei maschi e QTc ≥ 454 ms nelle femmine) era associato con un rischio aumentato di 1.5-5.0 volte di malattia coronarica incidente negli *White and African Americans* [24]. Se si considera come outcome la mortalità, numerosi studi riportano una relazione significativa tra allungamento dell'intervallo QT e morte. Robbins et al,

analizzando l'intervallo QT nei soggetti di età superiore a 65 anni arruolati nel 'Cardiovascular Health Study', rilevano che i soggetti con intervallo QTc >450 ms hanno un rischio aumentato di morte per malattia coronarica [25]. Risultati sovrapponibili venivano riportati nel Zutphen study dove soggetti anziani di sesso maschile con QTc prolungato avevano un rischio da 3.3 a 4.3 volte maggiore di morte secondaria a malattia coronarica [26]. Anche nel Rotterdam study, uno studio prospettico di coorte *population-based* comprendente 6134 partecipanti, la prevalenza di comorbidità cardiovascolare aumentava con l'incremento del QTc e anomali prolungamenti si associavano ad un rischio di più di 2 volte maggiore di morte cardiaca improvvisa rispetto i valori di QTc all'interno dell'intervallo di riferimento; nel sottogruppo di pazienti con età mediana inferiore ai 68 anni, invece, un QTc prolungato era associato con un rischio aumentato di 8 volte [27]. Dal 'Framingham Heart Study' (FHS), studio prospettico *community-based*, emergono invece dati contrastanti dato che il QTc non risultava associato a mortalità per tutte le cause o secondaria a malattia coronarica e mortalità cardiaca improvvisa [28]. In una reanalisi della coorte originaria usando misurazioni elettrocardiografiche digitali ad alta risoluzione e periodi di follow-up addizionali (approssimativamente 30 anni) gli autori hanno trovato un'associazione delle misure continue di QT con mortalità per tutte le cause o secondaria a malattia coronarica e mortalità cardiaca improvvisa, tuttavia la correzione per l'intervallo R-R e per le caratteristiche cliniche al baseline hanno attenuato tale relazione. Diffomità in queste stime potrebbero essere spiegate da differenze nel metodo di misurazione del QT o dalla definizione dei cut-offs, degli endpoints, delle caratteristiche della popolazione o nella durata e nei metodi di follow-up [29].

1.6 Prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti con stroke

La relazione tra allungamento dell'intervallo QT e ictus incidente è poco nota. QTc prolungati sono stati descritti nei pazienti affetti da stroke in acuto con prevalenze che variano dal 38% al 71%; tale alterazione elettrocardiografica sembra essere la più frequente tra quelle più comunemente riportate [30]. La patofisiologia di tale fenomeno non è stata ancora ben delucidata. La disfunzione

autonomica è stata suggerita come potenziale meccanismo, tuttavia è da considerarsi la possibilità che l'allungamento dell'intervallo QT sia preesistente la comparsa di ictus ischemico e la sua presenza durante la fase acuta rifletta un aumentato rischio di malattia cerebro-cardiovascolare. Nel REGARDS study, un vasto studio di popolazione americano, gli autori hanno rilevato che il QT prolungato è associato con un rischio significativamente aumentato di stroke incidente indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio. E' possibile che un intervallo QT prolungato sia un marker di malattia aterosclerotica vascolare silente non manifesta [31]. Anche Ishikawa et al trovano un'associazione tra allungamento del QT e aumentato rischio di futuri eventi cerebrovascolari in una coorte di soggetti giapponesi senza ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata all'ECG [32]. Tre studi precedenti avevano dimostrato che prolungati intervalli QT si associano ad aumentato rischio di stroke in diverse popolazioni di soggetti quali pazienti affetti da diabete tipo 2 [33]; popolazione generale giapponese [23] e americana [31]. Il valore predittivo dell'intervallo QTc in acuto tuttavia rimane controverso. Diversi studi riportano correlazioni non statisticamente significative tra allungamento dell'intervallo QT e mortalità precoce o outcome sfavorevole [14][34]; mentre altri autori trovano una relazione significativa con la mortalità entro 30 giorni ma non ad 1 anno di follow-up, ipotizzando che il diverso outcome sia dovuto alla presenza di una cardiomiopatia reversibile da stress indotta dall'attivazione catecolaminergica che si manifesta in acuto [35]. Diversi ricercatori hanno identificato un'associazione tra prolungamento dell'intervallo QT e lesioni ischemiche in specifici distretti cerebrali. Prosser et al oltre ad individuare una correlazione significativa tra QT prolungato e rischio di morte cardiaca e carico di malattia cardiaca nei soggetti sopravvissuti ad un'ischemia cerebrale, trovano una relazione significativa tra alterazioni del QT e infarti ischemici a carico dell'emisfero di sinistra [36]. Abboud et al, invece rilevano una mortalità precoce maggiore nei pazienti affetti da ictus ischemico qualora l'infarto coinvolga la regione insulare. In particolare, l'interessamento dell'insula di destra è associato con la mortalità per ogni causa ed un QTc aumentato in pazienti con lesione insulare destra è correlato con un'elevata mortalità entro i 2 anni di follow-up [37]. Studi condotti nella popolazione giapponese hanno dimostrato

come il QT sia fortemente predittivo di mortalità per tutte le cause e, più debolmente, di mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da ictus ischemico. Gli autori suggeriscono che valori di QTc ≥ 420 msec con una sensibilità del 70% dovrebbe essere usati per identificare i candidati ad approfondimenti strumentali mirati; QTc aumentati sono infatti correlati a ipertrofia ventricolare sinistra, ridotta variabilità della frequenza cardiaca ed aumentati valori pressori [38][39]

2. Scopo dello studio

Gli obiettivi dello studio erano:

- valutare l'associazione tra prolungamento dell'intervallo QT e rischio di recidiva cerebrovascolare, comorbidità cardiache e mortalità
- investigare il possibile meccanismo eziologico alla base di tale alterazione analizzando le relazioni tra intervallo QT e severità dell'evento, demenza pre e post-stroke, variabilità della pressione arteriosa e carico lesionale della sostanza bianca valutato tramite CT o MRI.

3. Materiali e metodi

3.1 Disegno dello studio e pazienti

L'OXVASC è uno studio di popolazione 'ongoing' sull'incidenza e l'outcome di tutti gli eventi vascolari acuti. La popolazione dello studio comprende 92.728 individui senza limiti di età, afferenti a 100 medici di base appartenenti a nove distretti sanitari nell'Oxfordshire, UK. Questa analisi include casi consecutivi con un primo TIA o ictus ischemico dal 1/4/2002 al 31/7/2015 con follow-up fino al 1/1/2016.

Brevemente, molteplici metodi di 'overlap' sono stati utilizzati per ottenere informazioni pressoché complete di tutti i soggetti con TIA e stroke (Rothwell, 2004). Questi includono: 1) un accesso in giornata alla 'TIA e stroke Clinic' tramite l'invio da parte dei medici di base e dal pronto soccorso; 2) ricerche giornaliere di pazienti ricoverati presso il reparto di Medicina, Neurologia o altri

attinenti; 3) ricerche giornaliere nei registri degli accessi in Pronto Soccorso; 4) ricerche giornaliere di certificati di morte intra-ospedaliera attraverso il 'Bereavement Office'; 5) ricerche mensili in tutti i certificati di morte e nei reports dei medici legali per i decessi extra-ospedalieri; 6) ricerche mensili analizzando i codici diagnostici dei medici di base e della dimissione ospedaliera; 7) ricerche mensili nei referti di neuroimaging cerebrale e vascolare.

Tutti i pazienti arruolati danno il consenso informato alla partecipazione allo studio: per coloro incapaci di esprimerlo viene ottenuto dai familiari. OXVASC è stato approvato dal Comitato Etico locale.

3.2 Procedure

Dati demografici, fattori di rischio vascolari, storia di malattia vascolare coronarica o periferica pregressa, anamnesi positiva per demenza (sottotipo non specificato) vengono raccolti durante la visita in acuto ed incrociati con quelli riportati nei records del paziente. Per i pazienti in cui l'evento cerebrovascolare viene accertato post-mortem, le informazioni vengono raccolte dalla documentazione clinica precedente. Tutti i pazienti routinariamente eseguono elettrocardiogramma standard, esami bioumorali (emocromo con formula, coagulazione, funzionalità renale ed epatica, funzione tiroidea, elettroliti e profilo lipidico). Lo screening per trombofilia e vasculiti come i tests genetici vengono riservati ai pazienti con eventi criptogenetici o di età inferiore a 55 anni. Durante il periodo dello studio di 12 anni si è modificato il protocollo di neuroimaging diagnostico. Dal 1 aprile al 31 marzo 2010 (Fase-1), l'imaging di prima linea comprendeva TC cranio e eco-doppler carotideo e solo in casi selezionati, quando clinicamente indicato veniva effettuata RM encefalo e angio-RMN cerebrale.

L'ecocardiogramma ed il monitoraggio ECG di 24 ore o 5 giorni venivano eseguiti in casi selezionati. Dall'aprile 2010 al 31 luglio 2015 (Fase-2) l'indagine neuroradiologica di prima linea è la RMN encefalo con studio dei vasi extra ed intracranici e tutti i pazienti vengono sottoposti a monitoraggio ECG di 5 giorni (R-test) ed ecocardiogramma transtoracico. Quando clinicamente indicato i pazienti vengono sottoposti a screening per pervietà del forame ovale (PFO)

presso il Dipartimento di Cardiologia (i.e. pazienti di età inferiore a 55 anni, soggetti con concomitante trombosi venosa o che hanno effettuato viaggi aerei di lunga durata o con evidenza neuroradiologica di eventi ischemici in differenti territori vascolari di origine criptogenetica).

Tutti i casi vengono revisionati da un neurologo con vasta esperienza nell'ambito della patologia cerebrovascolare (PMR) e l'eziologia dello stroke viene classificata secondo i criteri del '*the modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*' [40]. Durante la Fase-1 gli eventi cerebrovascolari venivano classificati come criptogenetici nel caso in cui il protocollo diagnostico includeva come minimo l'imaging cerebrale e dei vasi extracranici e l'ECG e non chiare altre eziologie venivano trovate. Durante la Fase-2 veniva esteso il pannello diagnostico includendo imaging intracranico, R-test ed ecocardiografia. Gli eventi ischemici dei pazienti con accertamenti incompleti venivano classificati come ad eziologia sconosciuta e i soggetti aventi multiple cause patogenetiche venivano classificati separatamente.

3.3 Misurazioni ECG

Un esame elettrocardiografico standard a 12 derivazioni veniva eseguito a tutti i pazienti in acuto. La velocità di scorrimento della carta era settata a 25 mm/s e l'ampiezza a 10 mm/s. Le misurazioni sono state effettuate in cieco riguardo le informazioni clinico-anamnestiche del paziente. Un secondo ricercatore ha raccolto i medesimi parametri ECG in modo indipendente ed in cieco in un campione randomizzato equivalente al 10% di tutti gli ECGs. 'The inter-rater agreement' è risultato buono (K value 0.65). L'intervallo QT è stato misurato manualmente nelle derivazioni precordiali, in particolare a livello di V3-V4, le più attendibili nel rilevare un allungamento di tale intervallo. La misurazione è stata effettuata partendo dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T e porrendo particolare attenzione nell'escludere le onde U a meno che esse non fossero unite con l'onda T. Il valore assoluto del QT è stato corretto per la frequenza cardiaca utilizzando la formula di Bazett. L'intervallo QTc era definito prolungato sulla base dei criteri ampiamente accettati e riportati in Letteratura in

relazione al genere. Criteri di esclusione erano rappresentati da possibili fattori confondenti quali: 1) pregressa malattia cardiaca; 2) pregresse malattie neurologiche o danni cerebrali; 3) utilizzo di farmaci favorenti un allungamento del QT; 4) sindrome da QT lungo congenito; 5) presenza di pacemaker e 6) blocco di branca completa (BBB) all'ECG.

3.4 Analisi statistica

L'analisi statistica descrittiva utilizza il calcolo delle frequenze assolute e relative per i dati categorici e media \pm SD, mediana e range per i dati numerici.

Le differenze tra i vari sottogruppi di pazienti sono state analizzate mediante calcolo del Chi quadrato o dell'ANOVA come opportuno. Il livello α prescelto = 0,05 (test a due code).

L'analisi della sopravvivenza è stata effettuata mediante il metodo non parametrico di Kaplan-Meier. Per ogni caso nel database sono noti i giorni trascorsi dall'accesso in pronto soccorso o alla TIA Clinic alla morte, alla recidiva di evento cerebrovascolare o cardiovascolare (dato troncato). I tempi di sopravvivenza sono stati analizzati e paragonati in funzione di alcune variabili di interesse. Per verificare le differenze nelle curve di sopravvivenza relative a diverse categorie del fattore preso in esame sono stati utilizzati test non parametrici di significatività (log-rank test, test di Breslow o di Tarone). Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SPSS versione 20.

4. Risultati

I pazienti sono stati inclusi nello studio secondo la seguente flow-chart:

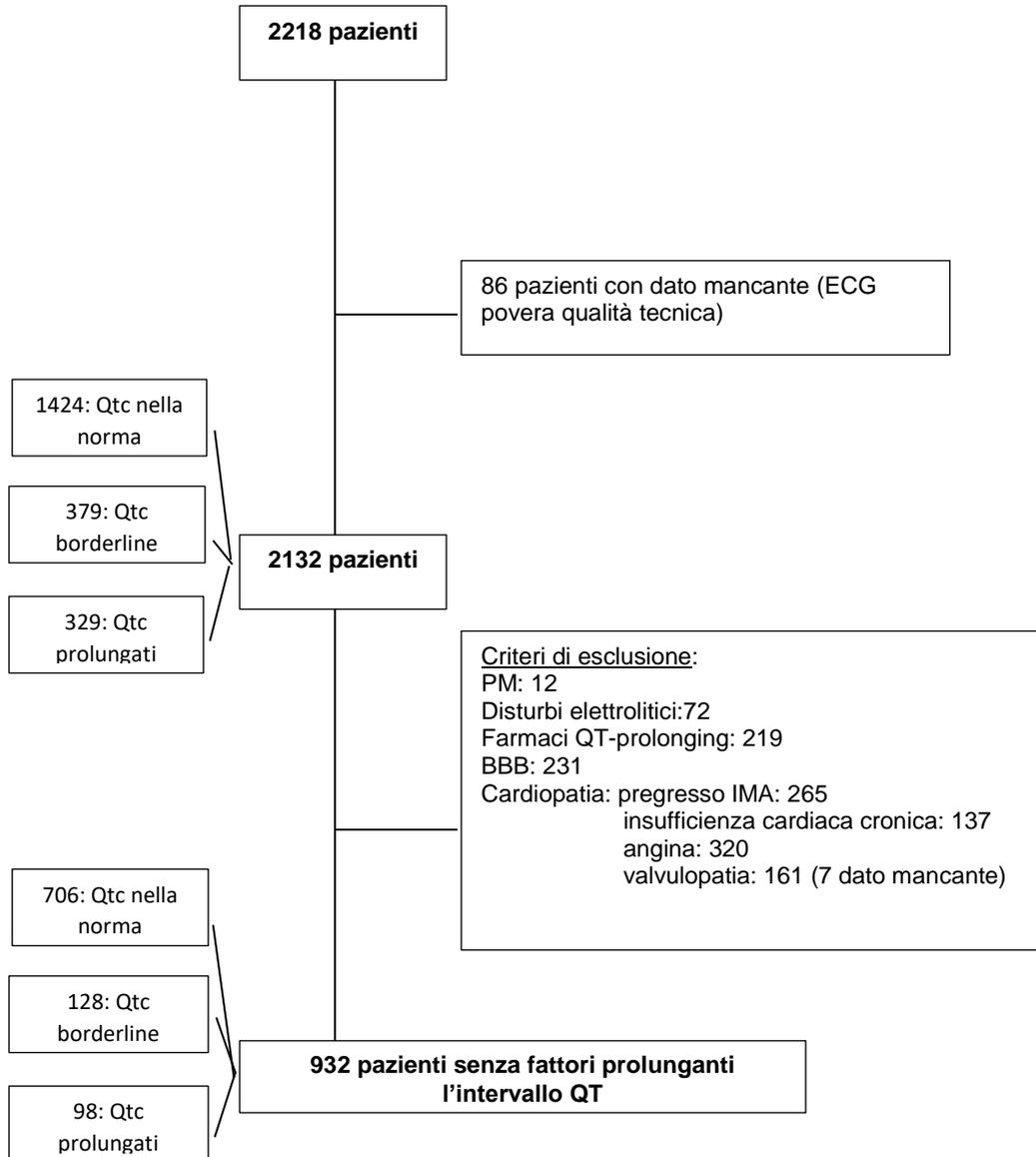


Fig.2 Flow-chart reclutamento dei pazienti

Considerati i 2132 pazienti eleggibili, 1424 pazienti (67%) avevano valori di QTc entro i limiti di norma, 379 (18%) borderline e 329 (15%) prolungati. Le caratteristiche al baseline di tutti i pazienti suddivisi per categoria a seconda dei valori di QTc sono elencate nella seguente tabella [Tab.1]:

	QTc normale (n=1424)	QTc borderline (n=379)	QTc prolungato (n=329)	p-value#
Age (mean/SD)	70 (13.3)	76 (11.4)	77 (11.1)	<0.0001
Maschio	661 (46)	195 (51)	206 (63)	<0.0001
Ipertensione	764 (54)	259 (68)	211 (64)	<0.0001
Diabete mellito	172 (12)	57 (15)	54 (16)	0.06
Iperlipidemia	439 (31)	116 (21)	106 (32)	0,871
Fumo corrente	249 (17)	48 (13)	41 (13)	0,051
Angina	165 (12)	68(18)	72 (22)	<0.0001
Pregresso IMA	140 (10)	52 (14)	61 (19)	<0.0001
CCF	51 (4)	33 (9)	37 (11)	<0.0001
Valvular heart disease†	73 (5)	32 (8)	43 (13)	<0.0001
Malattia vascolare periferica	72 (5)	35 (25)	34 (24)	<0.0001
Pregressa malattia cerebrovascolare	108 (8)	50 (13)	45 (14)	<0.0001
Tipo di evento				
Stroke	716 (46)	255 (21)	230 (19)	<0.0001
TIA	708 (76)	124 (13)	99 (11)	<0.0001

IMA=infarto miocardico acuto; CCF= congestive cardiac failure

Tab.1 Caratteristiche demografico-anamnestiche di tutti i pazienti

Considerati i 932 pazienti senza possibili fattori prolunganti l'intervallo QTc, 706 pazienti (76%) avevano valori di QTc entro i limiti di norma, 128 (14%) borderline e 98 (10%) prolungati. Le caratteristiche al baseline di tutti i pazienti suddivisi per categoria a seconda dei valori di QTc sono elencate nella seguente tabella [Tab.2]:

	QTc normale (n=1424)	QTc borderline (n=379)	QTc prolungato (n=329)	p-value#
Age (mean/SD)	66 (13.4)	71 (11.9)	75 (12.8)	<0.0001
Maschio	338 (48)	84 (65)	61 (62)	<0.0001
Ipertensione	320 (45)	77 (60)	54 (55)	0.003
Diabete mellito	58 (8)	15 (12)	16 (16)	0.025
Iperlipidemia	174 (25)	123 (18)	18 (18)	0,130
Fumo corrente	149 (21)	28 (22)	18 (18)	0,79
Malattia vascolare periferica	14 (2)	6 (5)	9 (9)	<0.0001

Pregressa malattia cv	32 (4)	12 (9)	14 (14)	<0.0001
Tipo di evento				
Stroke	329 (68)	86 (18)	68 (14)	<0.0001
TIA	377 (84)	42 (9)	30 (7)	

Tab.2 Caratteristiche demografico-anamnestiche del sottogruppo di pazienti senza possibili fattori prolunganti l'intervallo QTc

4.1 Intervallo QTc e outcome

Considerando globalmente i soggetti si rileva che 361 pazienti (17%) presentano una recidiva ischemica cerebrale in 10 anni di FU. 160/1424 soggetti (11%) con valori di QTc nella norma hanno una recidiva; 109/379 pazienti (29%) con QTc borderline e 92/329 (28%) con QTc prolungato hanno un evento cerebrovascolare durante il FU ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare una recidiva in 10 anni di FU (Fig.3).

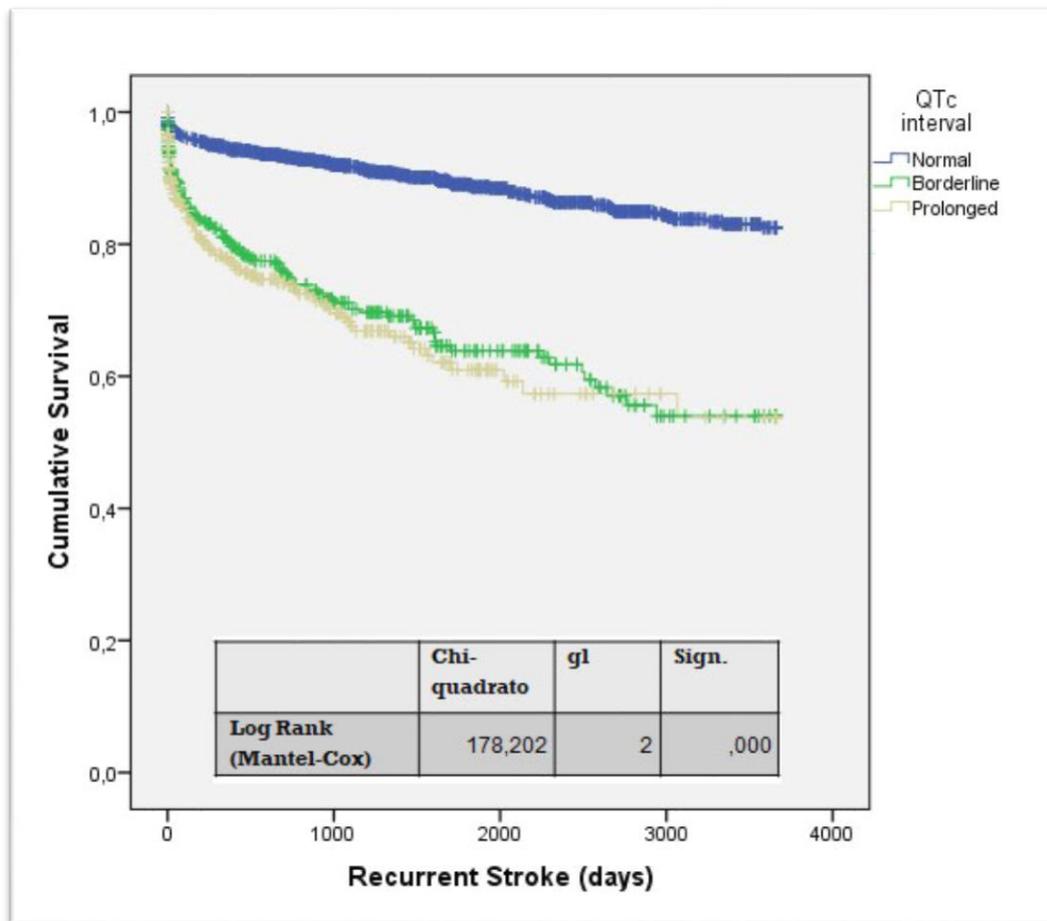


Fig.3 Stime di recidiva ischemica cerebrale di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc in tutti i pazienti

Considerando esclusivamente i soggetti senza fattori confondenti si rileva che 66 pazienti (7%) presentano una recidiva ischemica cerebrale in 10 anni di FU. 30/706 soggetti (4%) con valori di QTc nella norma hanno una recidiva; 22/128 pazienti (17%) con QTc borderline e 14/98 (14%) con QTc prolungato hanno un evento cerebrovascolare durante il FU ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare una recidiva in 10 anni di FU (Fig.4).

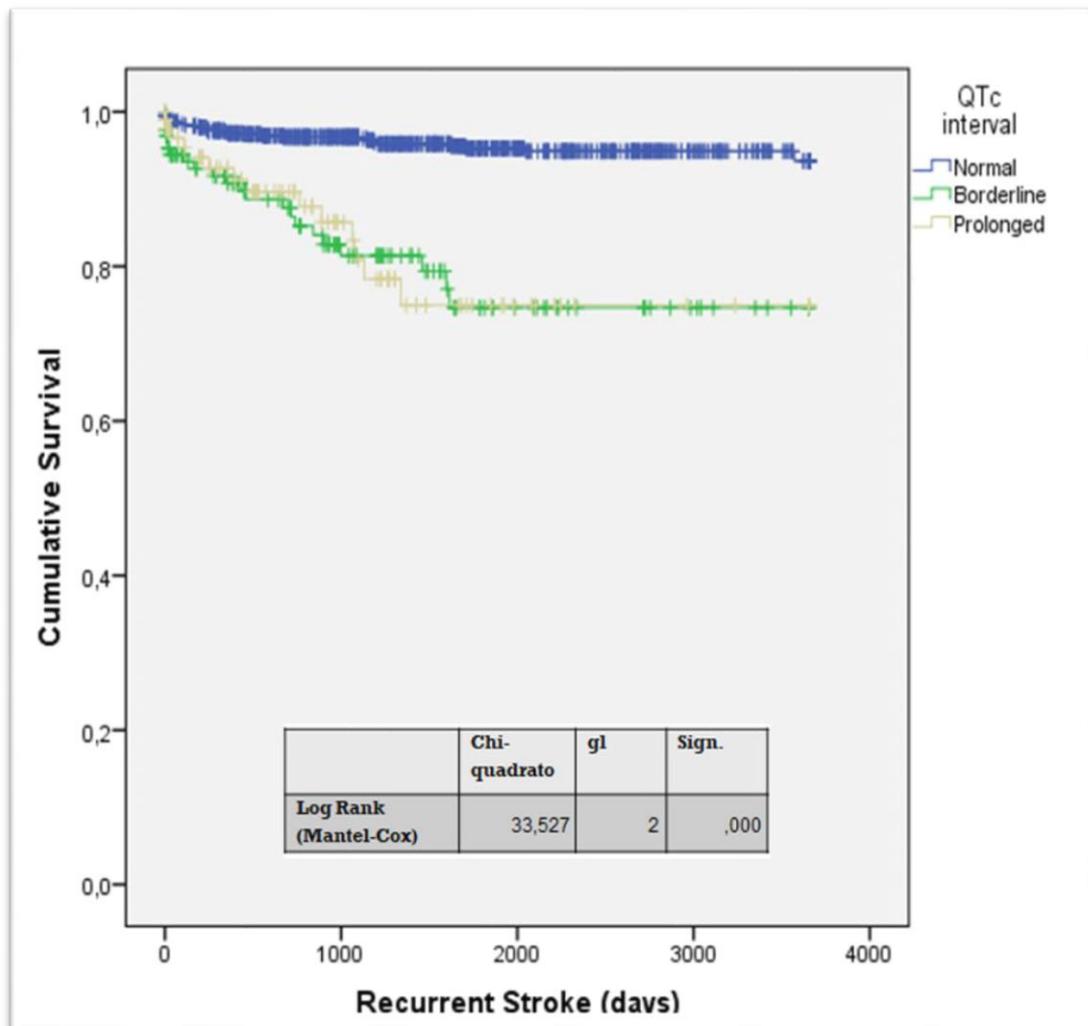


Fig.4 Stime di recidiva ischemica cerebrale di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc nei pazienti senza fattori confondenti

Considerando globalmente i soggetti si rileva che 141 pazienti (7%) presentano una recidiva ischemica cerebrale in 3 mesi di FU. 52/1424 soggetti (4%) con valori di QTc nella norma hanno una recidiva; 46/379 pazienti (12%) con QTc borderline e 43/329 (13%) con QTc prolungato hanno un evento cerebrovascolare durante il FU ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare una recidiva in 3 mesi di FU (Fig.5).

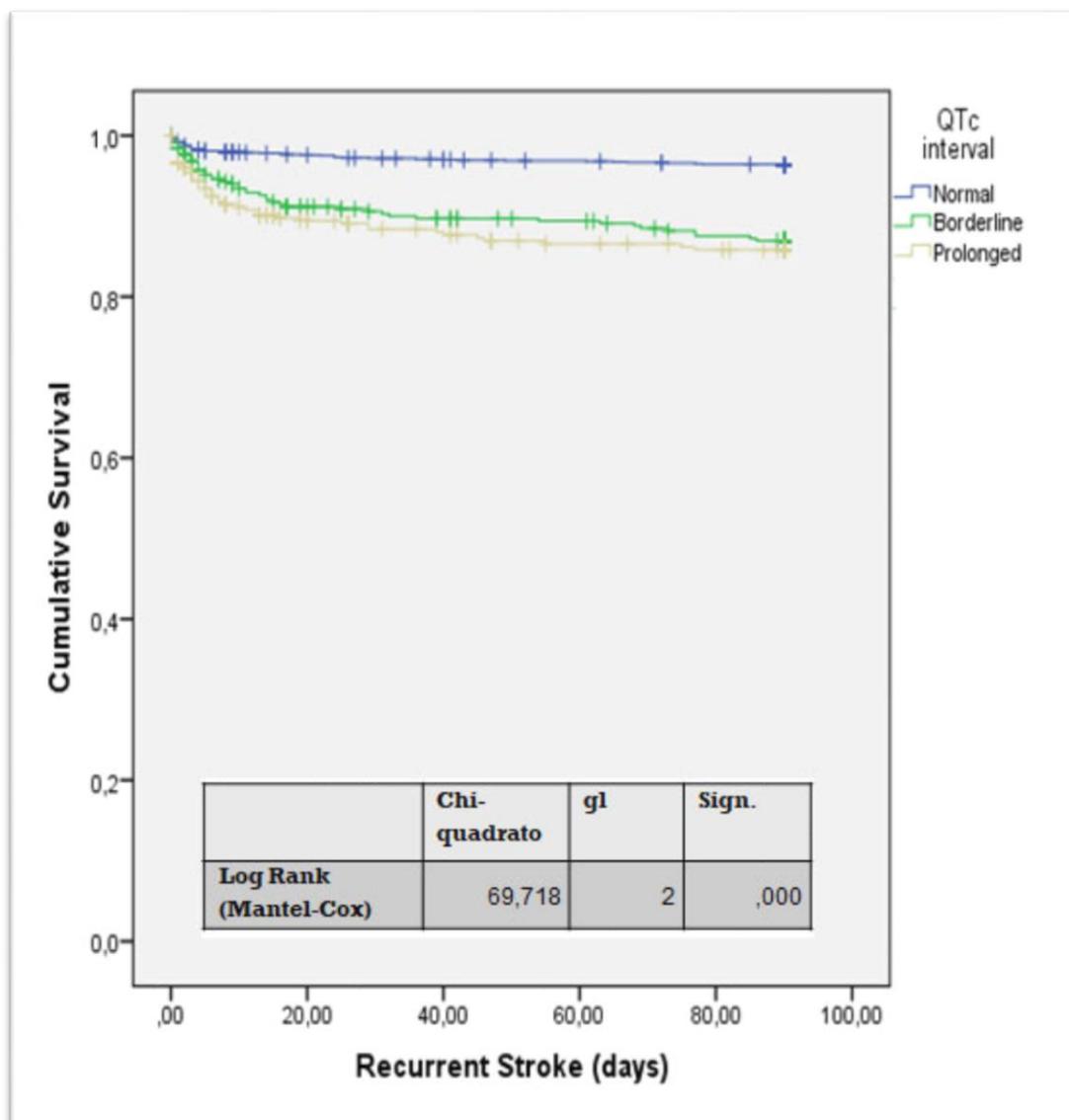


Fig.5 Stime di recidiva ischemica cerebrale di Kaplan-Meier a 3 mesi in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc in tutti i pazienti

Considerando esclusivamente i soggetti senza fattori confondenti si rileva che 21 pazienti (2%) presentano una recidiva ischemica cerebrale in 3 mesi di FU. 11/706 soggetti (2%) con valori di QTc nella norma hanno una recidiva; 7/128 pazienti (5%) con QTc borderline e 3/98 (14%) con QTc prolungato hanno un evento cerebrovascolare durante il FU ($p=0,020$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare una recidiva in 3 mesi di FU (Fig.6).

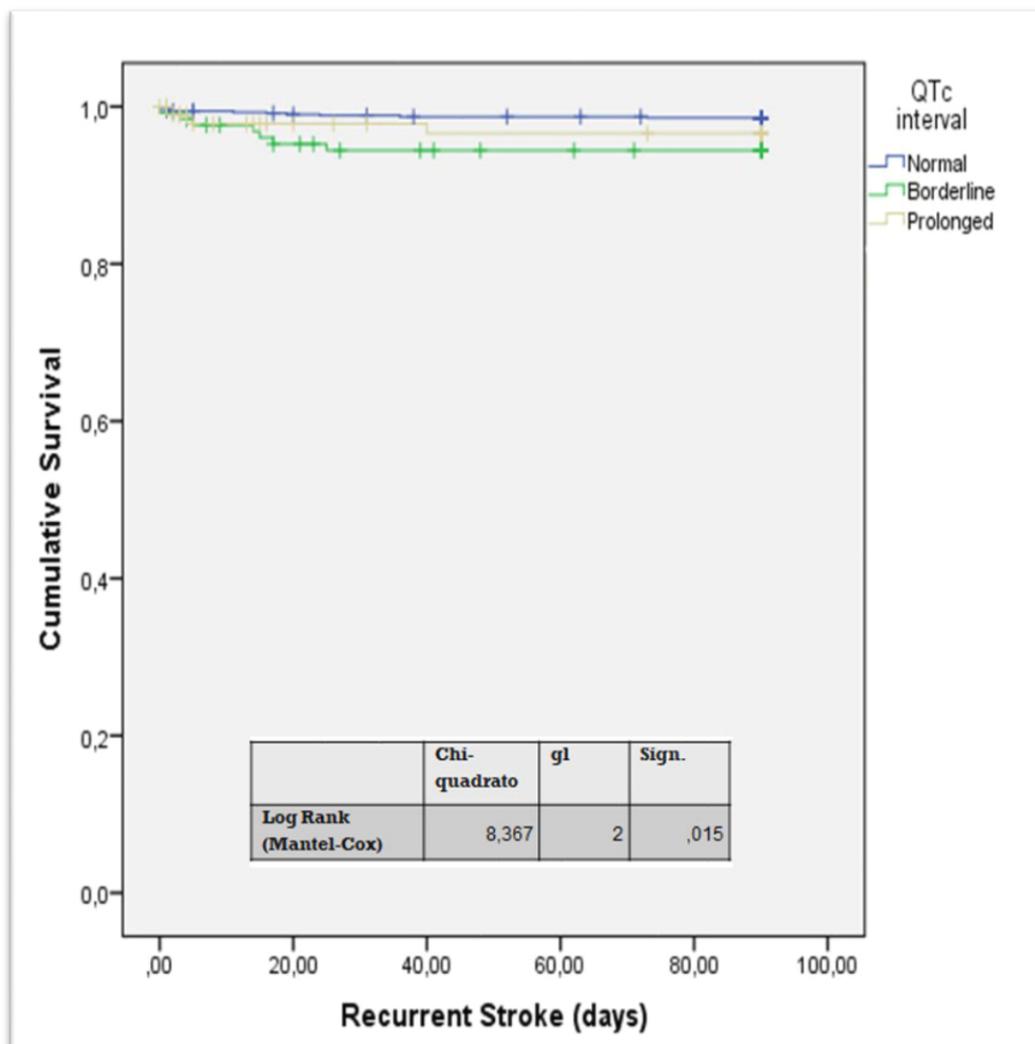


Fig.6 Stime di recidiva ischemica cerebrale di Kaplan-Meier a 3 mesi in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc nei pazienti senza fattori confondenti

Considerando globalmente i soggetti si rileva che 119 pazienti (6%) presentano un infarto miocardico acuto (IMA) o morte improvvisa (sudden cardiac death SCD) in 10 anni di FU. 55/1424 soggetti (4%) con valori di QTc nella norma hanno un IMA o SCD; 32/379 pazienti (8%) con QTc borderline e 32/329 (10%) con QTc prolungato hanno complicanze cardiache durante il FU ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare un IMA o SCD in 10 anni di FU (Fig.7).

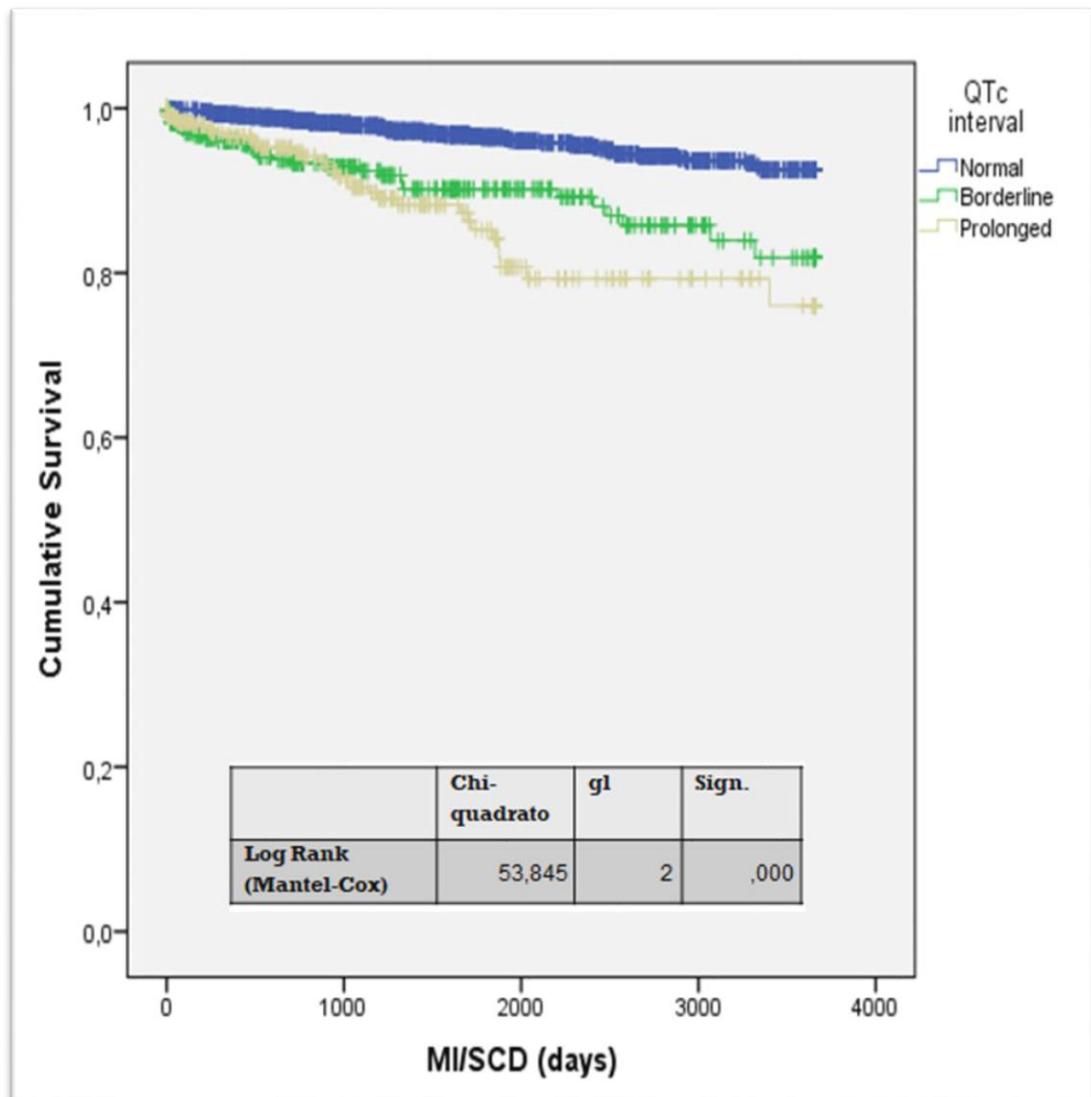


Fig.7 Stime di comorbidità cardiaca o morte improvvisa di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc in tutti i pazienti

Considerando esclusivamente i soggetti senza fattori confondenti si rileva che 10 pazienti (1%) presentano un IMA o SCD in 10 anni di FU. 2/706 soggetti (0,3%) con valori di QTc nella norma hanno un IMA o SCD; 3/128 pazienti (2%) con QTc borderline e 5/98 (5%) con QTc prolungato hanno complicanze cardiache durante il FU ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno un rischio significativamente aumentato di presentare un IMA o SCD in 10 anni di FU (Fig.8).

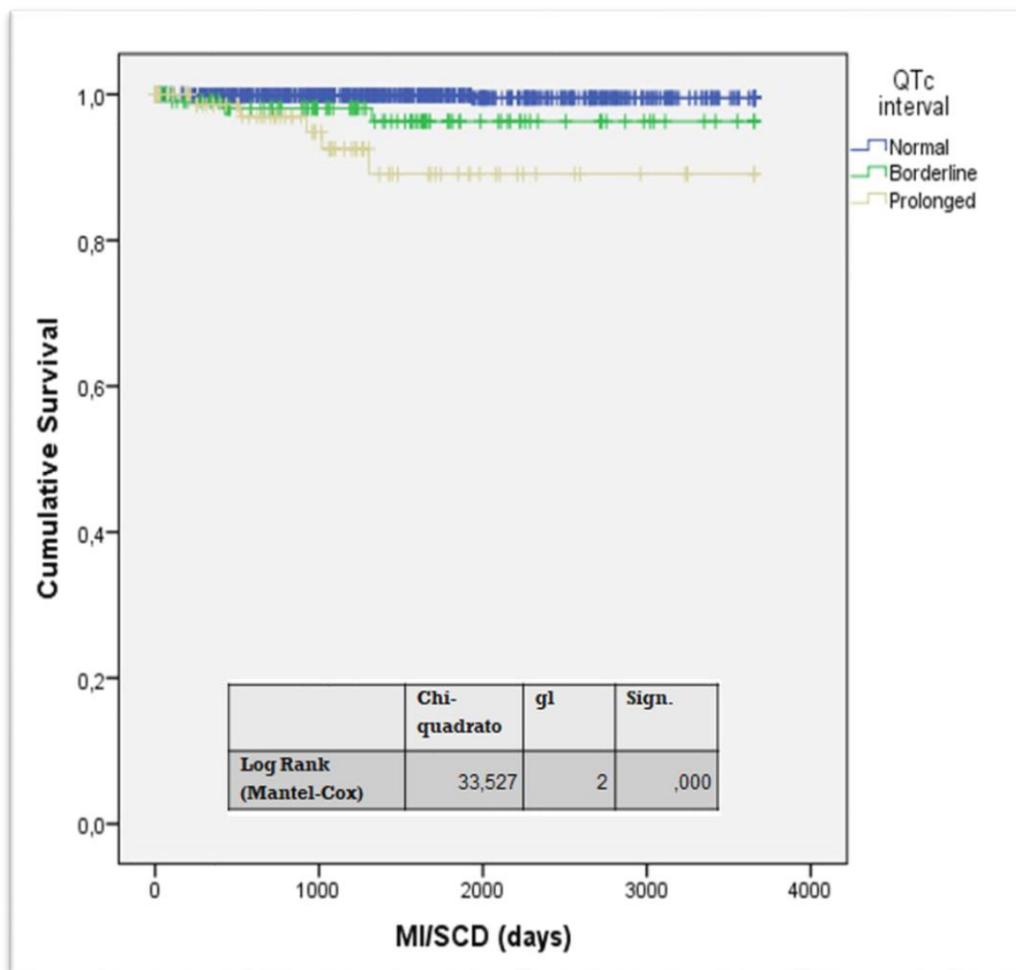


Fig.8 Stime di comorbidità cardiaca o morte improvvisa di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc nei pazienti senza fattori confondenti

Considerando globalmente i soggetti si rileva che 799 pazienti (37%) muoiono per tutte le cause in 10 anni di FU. La mortalità nei soggetti con valori di QTc nella norma è di 378/1424 soggetti (26%); mentre nei pazienti con QT borderline è di 219/379 pazienti (58%) e con QTc prolungato di 202/329 pazienti (61%) ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno una mortalità significativamente aumentata in 10 anni di FU (Fig.9).

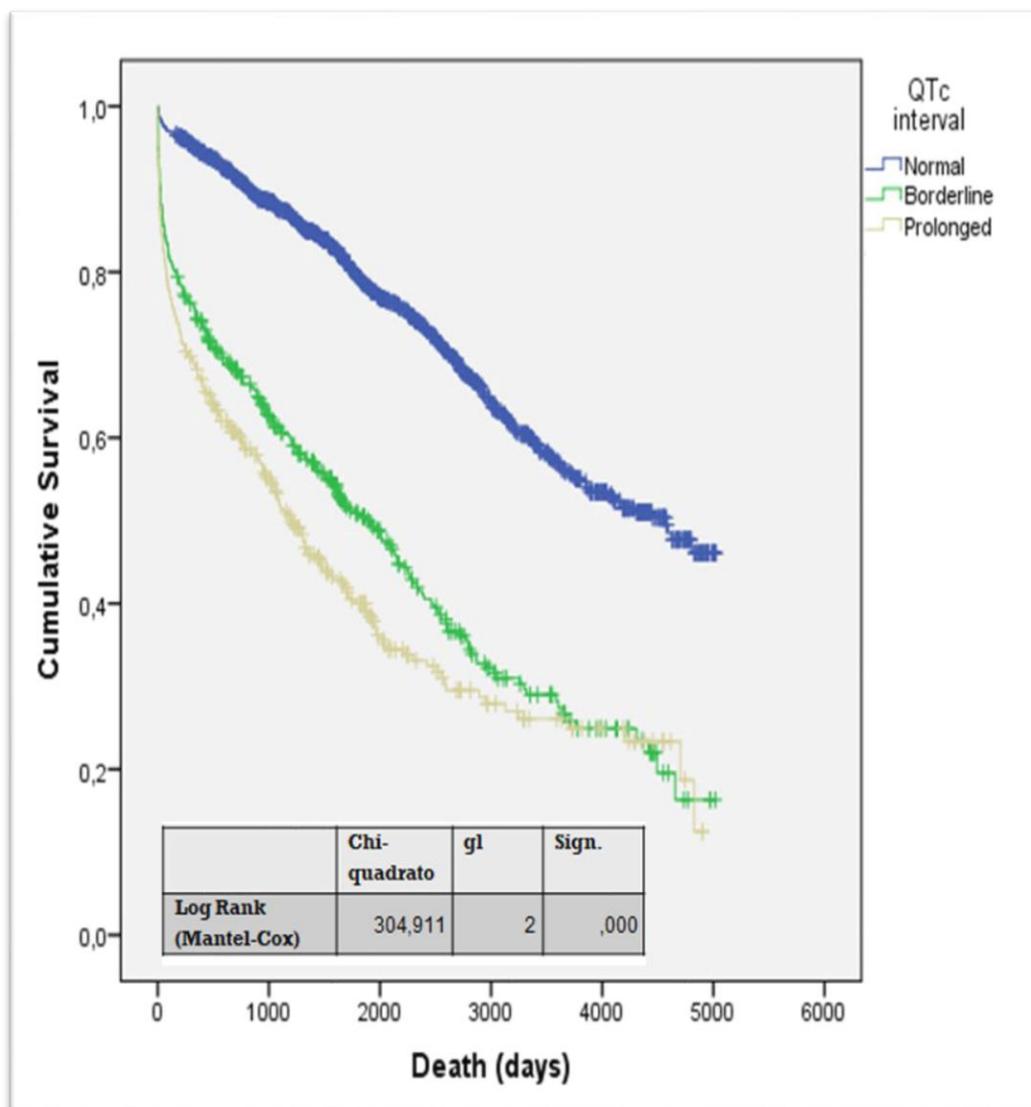


Fig.9 Stime di sopravvivenza di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc in tutti i pazienti

Considerando esclusivamente i soggetti senza fattori confondenti si rileva che 209 pazienti (22%) muoiono per tutte le cause in 10 anni di FU. La mortalità nei soggetti con valori di QTc nella norma è di 106/706 soggetti (15%); mentre nei pazienti con QT borderline è di 55/128 pazienti (43%) e con QTc prolungato di 48/98 pazienti (49%) ($p < 0,0001$). I pazienti con QT borderline o prolungato in acuto hanno una mortalità significativamente aumentata in 10 anni di FU (Fig.10).

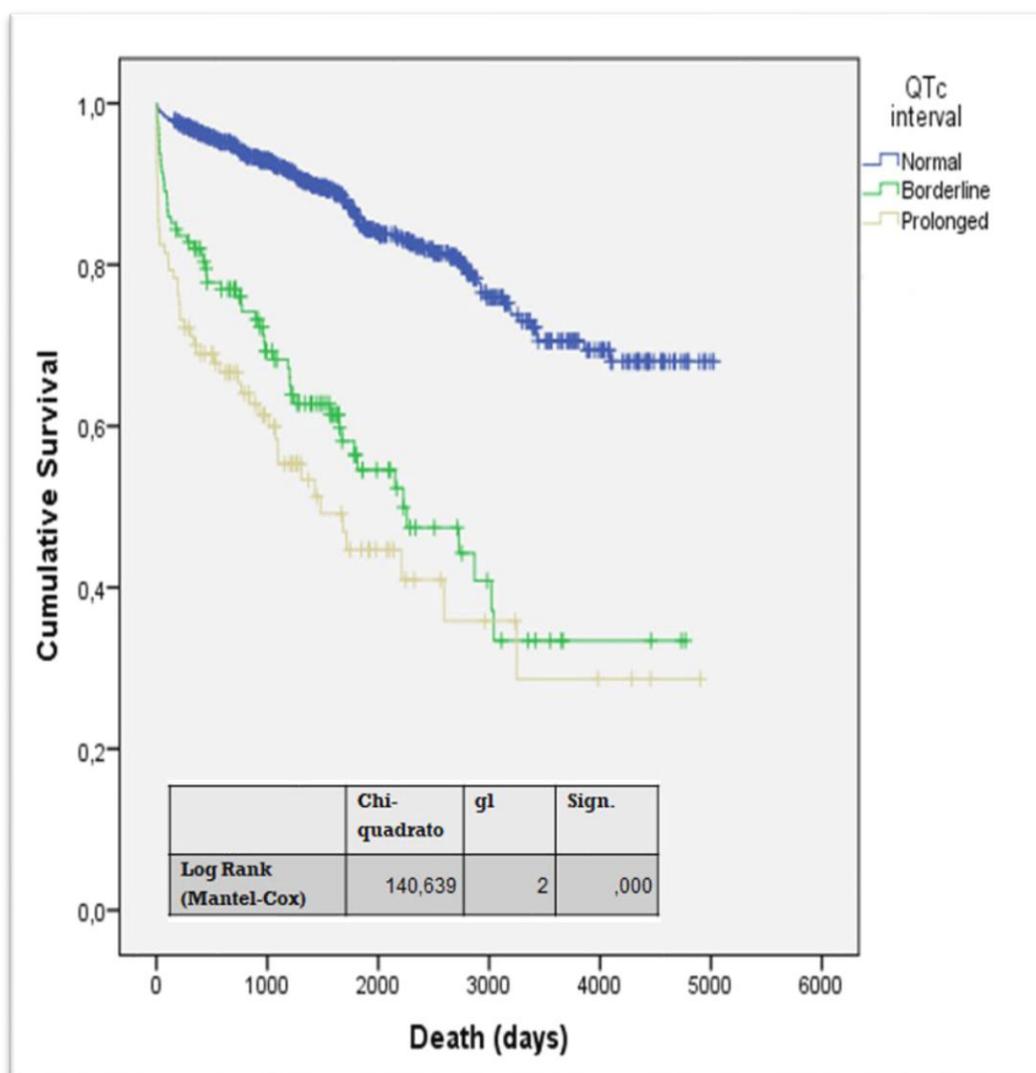
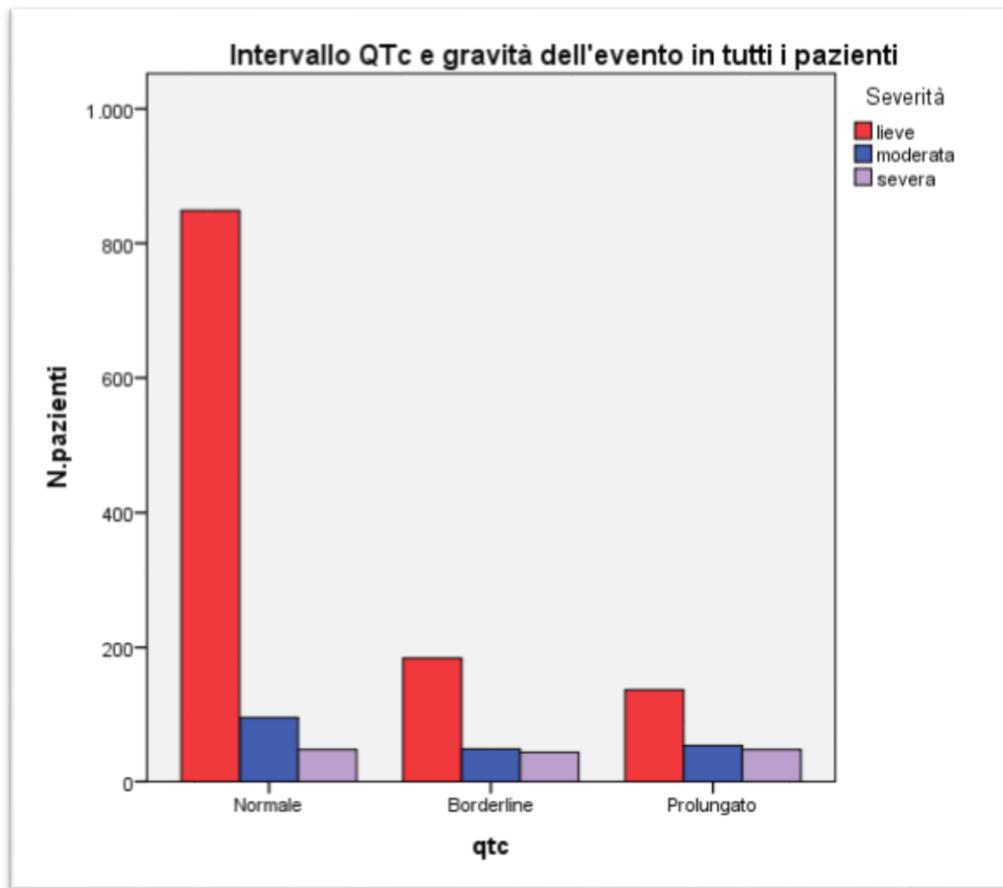


Fig.10 Stime di sopravvivenza di Kaplan-Meier a 10 anni in relazione alla lunghezza dell'intervallo QTc nei pazienti senza fattori confondenti

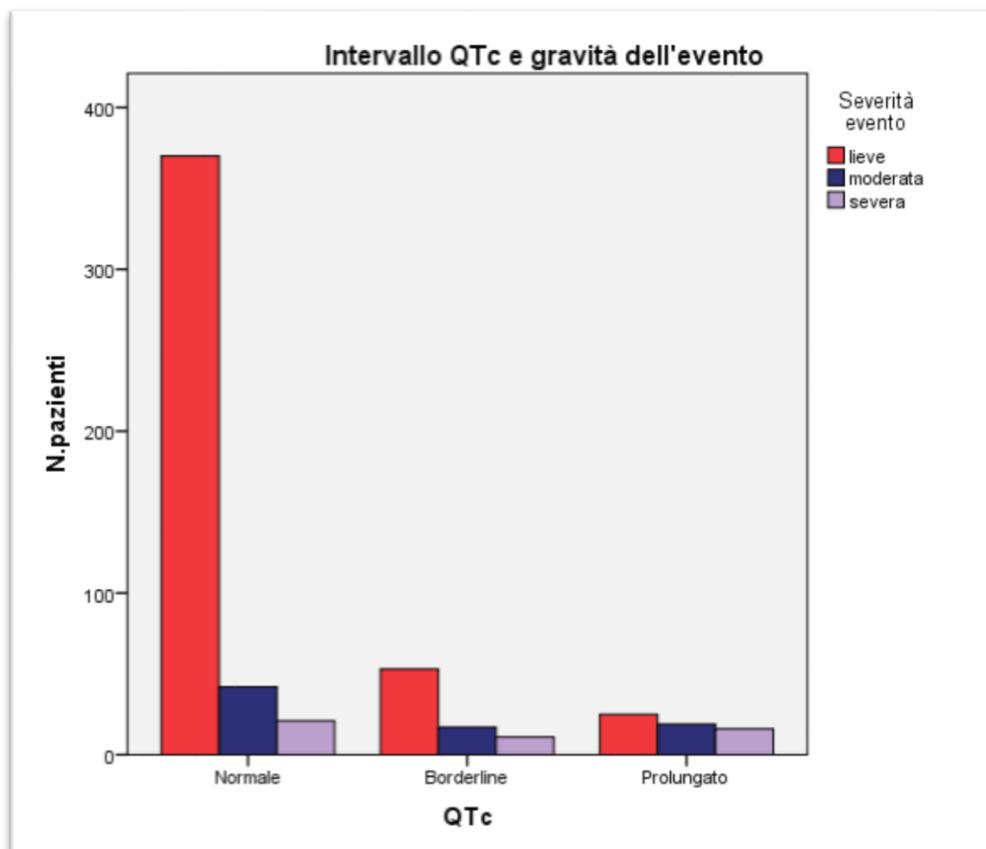
4.2 Intervallo QTc e severità dell'evento

Di 1509 pazienti era nota la gravità dell'evento in acuto misurata tramite National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). L'evento è stato considerato di gravità lieve qualora il punteggio di NIHSS fosse ≤ 3 ; lieve-moderato con NIHSS tra 4 e 10 e moderato-severo con NIHSS ≥ 11 . I soggetti con eventi di severità maggiore hanno QTc più prolungati rispetto ai pazienti con un grado minore di disabilità ($p < 0,0001$) [Tab.3]. Vi è una correlazione lineare direttamente proporzionale tra i valori di QTc e il punteggio NIHSS suggerendo che all'aumentare della gravità si ha un aumento dei valori dell'intervallo QTc ($p < 0,0001$, r quadrato 0,082).



Tab.3 Intervallo QTc e severità dell'evento in acuto in tutti i pazienti

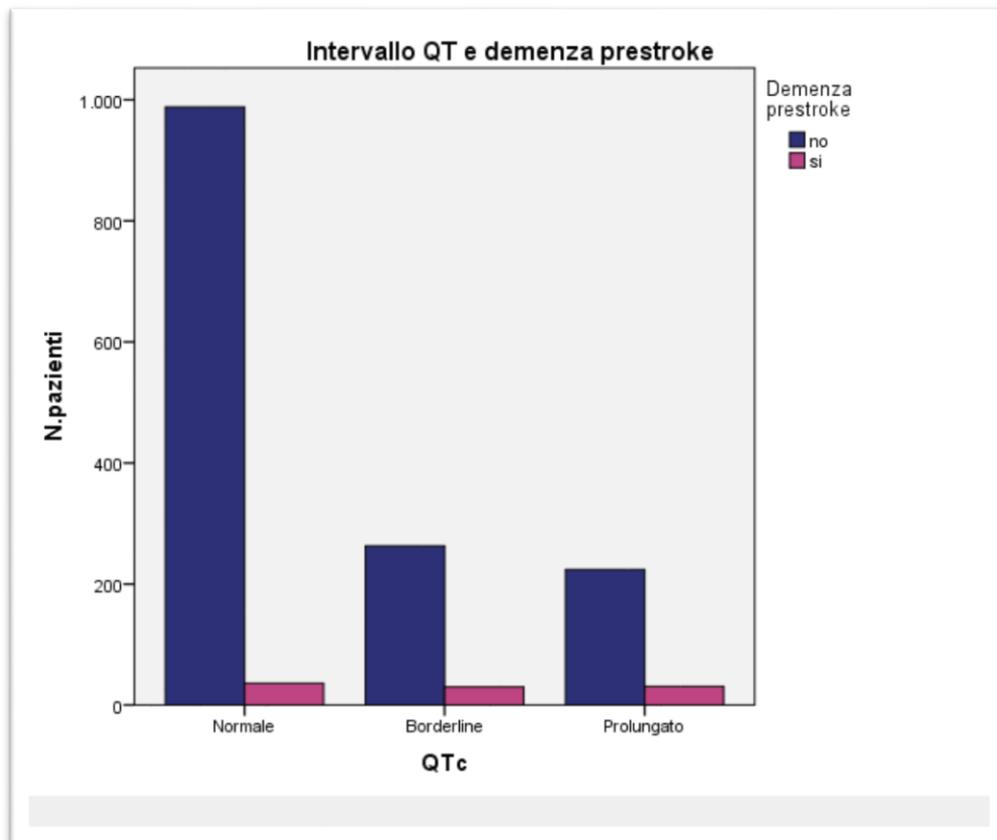
Risultati analoghi si hanno eseguendo una sottoanalisi che consideri solo i pazienti senza fattori confondenti (574 pazienti). Vi è una correlazione lineare direttamente proporzionale tra i valori di QTc e il punteggio NIHSS e questo suggerisce che all'aumentare della gravità si ha un aumento dei valori dell'intervallo QTc ($p < 0,0001$, r quadrato 0,139) [Tab.4].



Tab.4 Intervallo QTc e severità dell'evento in acuto nei pazienti senza fattori confondenti

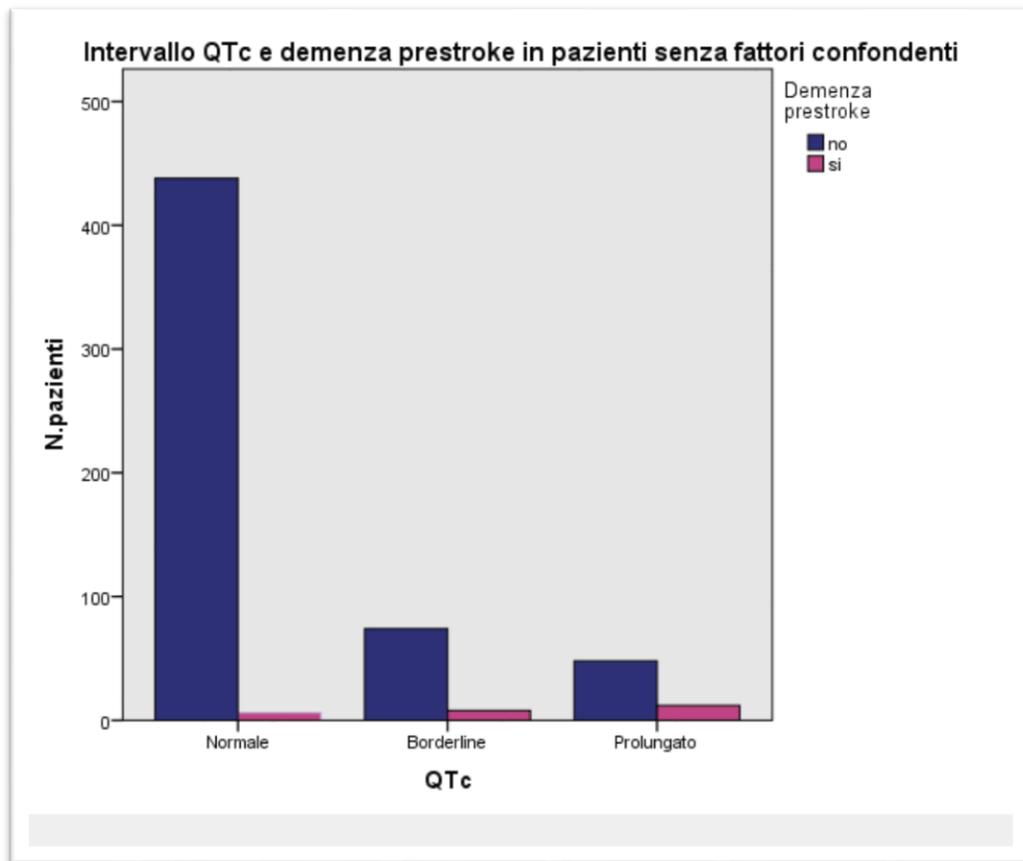
4.3 Intervallo QTc e demenza

97/1572 pazienti avevano un'anamnesi positiva per demenza prima dell'esordio dell'evento. I soggetti con QT prolungato e borderline hanno una prevalenza di demenza pre-stroke superiore ai soggetti con QT nella norma (10% e 12% vs 3%, $p < 0,0001$) [Tab.5]. Tale associazione rimane significativa anche dopo correzione per età e sesso ($p < 0,0001$).



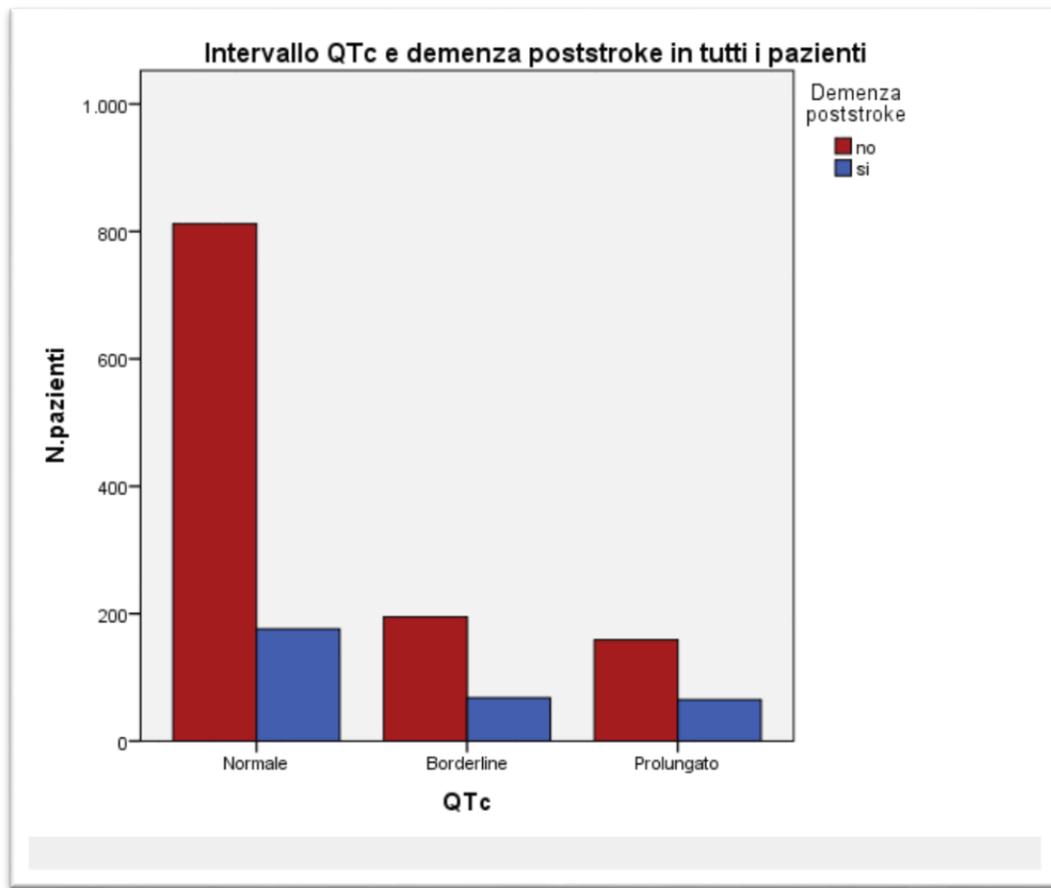
Tab.5 Intervallo QTc e demenza pre-evento in tutti i pazienti

26/586 pazienti senza fattori confondenti avevano un'anamnesi positiva per demenza prima dell'esordio dell'evento. I soggetti con QT prolungato e borderline hanno una prevalenza di demenza pre-stroke superiore ai soggetti con QT nella norma (10% e 20% vs 1.4%, $p < 0,0001$) [Tab.6]. Tale associazione rimane significativa anche dopo correzione per età e sesso ($p < 0,0001$).



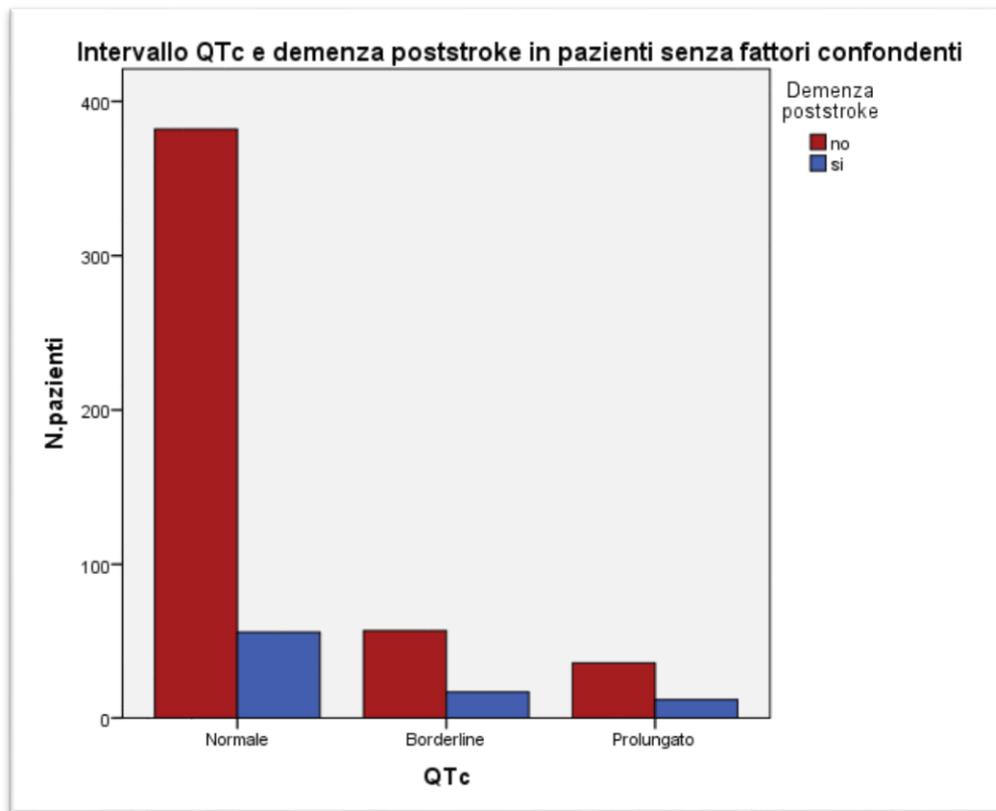
Tab.6 Intervallo QTc e demenza pre-evento in pazienti senza fattori confondenti

A 309/1475 pazienti viene diagnosticata una demenza durante il periodo di follow-up. I soggetti con QT prolungato e borderline hanno una prevalenza di demenza post-stroke superiore ai soggetti con QT nella norma (25% e 29% vs 18% $p < 0,0001$) [Tab.7]. Tale associazione tuttavia non rimane significativa dopo correzione per età e sesso ($p = 0,121$).



Tab.7 Intervallo QTc e demenza post-evento in tutti i pazienti

A 85/560 pazienti senza fattori confondenti viene diagnosticata una demenza durante il periodo di followup. I soggetti con QT prolungato e borderline hanno una prevalenza di demenza post-stroke superiore ai soggetti con QT nella norma (23% e 25% vs 13% $p=0,011$) [Tab.8]. Tale associazione tuttavia non rimane significativa dopo correzione per età e sesso ($p=0,20$).



Tab.8 Intervallo QTc e demenza post-evento nei pazienti senza fattori confondenti

4.4 Intervallo QTc e variabilità pressoria

Per 1311 pazienti con più di 5 valori di pressione arteriosa omerale (PAO) registrati nei 5 anni precedenti l'evento è stato possibile calcolare il valore medio e la deviazione standard (SD) della PAO pre-evento. La SD è un indice di variabilità pressoria. Vi è un'associazione statisticamente significativa tra variabilità pressoria e QTc [Tab.9]. In particolare, nei pazienti con valori di QTc più prolungati rileviamo una variabilità pressoria maggiore.

	Media (SD)	p value	P value adjusted for age & sex
SBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	14.2 (5.8)	0.003	0.003
Borderline	15.3 (6.1)		
Prolungato	15.5 (6.2)		

DBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	8.0 (2.7)	0.008	0.001
Borderline	8.3 (2.8)		
Prolungato	8.6 (2.9)		
MBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	8.9 (3.1)	0.002	<0.0001
Borderline	9.3 (3.4)		
Prolungato	9.7 (3.7)		

Systolic blood pressure_standard deviation (SBP_SD); diastolic blood pressure_standard deviation (DBP_SD); mean blood pressure_standard deviation (MBP_SD)

Tab.9 Intervallo QTc e variabilità pressoria nei 5 anni antecedenti l'evento in tutti i pazienti

Tali risultati restano invariati eccetto che per la variabilità pressoria della DBP, analizzando esclusivamente i pazienti senza altri possibili fattori prolunganti l'intervallo QT (N.466 pazienti) [Tab.10].

	Media (SD)	p value	P value adjusted for age & sex
SBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	13.3 (5.1)	0.010	0.008
Borderline	15.2 (4.6)		
Prolungato	14.7 (6.3)		
DBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	7.7 (2.6)	0.105	0.031
Borderline	8.4 (2.6)		
Prolungato	8.1 (2.6)		
MBP_SD nei 5 anni precedenti evento e QTc			
Normale	8.0 (2.7)	0.046	0.029
Borderline	9.4 (3.0)		
Prolungato	8.9 (3.5)		

Systolic blood pressure_standard deviation (SBP_SD); diastolic blood pressure_standard deviation (DBP_SD); mean blood pressure_standard deviation (MBP_SD)

Tab.10 Intervallo QTc e variabilità pressoria nei 5 anni antecedenti l'evento nei pazienti senza fattori confondenti

4.5 Intervallo QTc ed alterazione della sostanza bianca cerebrale

Per un sottogruppo di pazienti era noto il grado di alterazione della sostanza bianca valutato tramite tomografia computerizzata (CT) o risonanza magnetica (MRI). Il carico lesionale a livello della sostanza bianca è stato definito assente-lieve qualora il numero di lesioni lacunari fosse ≤ 5 ; moderato-severo se ≥ 6 . Come descritto nella tabella sottostante vi è un'associazione statisticamente significativa tra la severità del carico lesionale e l'allungamento dell'intervallo QT sia considerando entrambe le metodiche di imaging sia eseguendo l'analisi specificatamente per CT e MRI [Tab.11].

	No-lieve WMD	Moderata- severa WMD	p value	P value adjusted for age & sex
WMD (CT or MRI) and QTc				
Normale	888 (69%)	329 (58%)	<0.0001	0.0041
Prolungato	394 (31%)	241 (42%)		
WMD (CT) and QTc				
Normale	718 (66%)	212 (53%)	<0.0001	0.025
Prolungato	372 (34%)	187 (47%)		
WMD (MRI) and QTc				
Normale	434 (78%)	176 (66%)	<0.0001	0.031
Prolungato	125 (22%)	90 (34%)		

White matter disease (WMD); computerized tomography (CT); magnetic risonance imaging (MRI)

Tab.11 Intervallo QTc e danno della sostanza bianca in tutti i pazienti

Se si analizza esclusivamente il sottogruppo di pazienti senza fattori confondenti i risultati restano pressochè invariati [Tab.12].

	No-lieve WMD	Moderata- severa WMD	p value	P value adjusted for age & sex
WMD (CT or MRI) and QTc				
Normale	468 (80%)	135 (64%)	<0.0001	0.005
Prolungato	117 (20%)	76 (36%)		
WMD (CT) and QTc				
Normale	325 (76%)	76 (58%)	<0.0001	0.009
Prolungato	100 (24%)	54 (42%)		
WMD (MRI) and QTc				
Normale	289 (82%)	88 (68%)	<0.0001	0.017
Prolungato	62 (18%)	42 (32%)		

White matter disease (WMD); computerized tomography (CT); magnetic risonance imaging (MRI)

Tab.12 Intervallo QTc e danno della sostanza bianca nei pazienti senza fattori confondenti

5. Discussione

5.1 Intervallo QTc e outcome

Nella nostra popolazione, considerata globalmente, il 33% dei soggetti affetti da malattia cerebrovascolare presenta un allungamento dell'intervallo QTc in acuto. In particolare, se analizziamo separatamente i pazienti affetti da TIA e il sottogruppo affetto da ictus ischemico le prevalenze sono rispettivamente del 24% e del 40%. Tali risultati sono in linea con quelli riportati in Letteratura ove vengono segnalate prevalenze tra il 38% ed il 71% con un'estrema quindi variabilità [30].

Dal nostro studio emerge una associazione significativa tra prolungamento dell'intervallo QTc misurato in acuto e rischio di recidive cerebrovascolari, complicanze cardiache e mortalità a 10 anni di follow-up. Mentre la relazione tra prolungamento dell'intervallo QTc e morbidità cardiovascolare e mortalità nella popolazione generale è ben delineata [41][42], poco è conosciuto riguardo tale relazione nella popolazione di soggetti affetti da patologia cerebrovascolare. Diversi studi prospettici, con casistiche tuttavia inferiori alla nostra, non hanno mostrato una predittività significativa dell'intervallo QT nei pazienti con stroke in termini di mortalità o outcome sfavorevole [14][34]. Altri studi invece riportano

risultati in linea con quanto da noi dimostrato, ovvero l'intervallo QT sarebbe un forte predittore di mortalità [35][38]. Tra le ipotesi formulate volte a spiegare il prolungamento dell'intervallo QTc durante la fase acuta di processi ischemici cerebrali vi è la teoria della disfunzione autonoma con un'iperattivazione adrenergica [43]. Recenti studi hanno individuato una relazione tra allungamento dell'intervallo QT e lesione in specifici distretti cerebrali quali la corteccia insulare che svolge un ruolo preminente nel network autonomo centrale [36][37][44]. Il coinvolgimento dell'insula di destra è stato associato con la mortalità per ogni causa ed un QTc aumentato in pazienti con lesione insulare destra è stato correlato con un'elevata mortalità entro 2 anni di follow-up [37].

Un altro dato rilevante che emerge dal nostro studio è l'associazione tra prolungamento dell'intervallo QT e rischio di recidiva cerebrovascolare. Ampi studi condotti sulla popolazione generale, quale il REGARDS, hanno dimostrato che l'allungamento dell'intervallo QT determina un aumentato rischio di ictus ischemico incidente indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio [31], ma non sono stati fino ad ora condotti studi nella popolazione di pazienti affetti da eventi cerebrovascolari.

I nostri risultati rimangono invariati anche dopo esclusione di altre potenziali cause che possano indurre un'alterazione dell'intervallo QT tra le quali pregresse malattie cardiache. Pertanto sembra poco verosimile che la mortalità e le complicanze vascolari siano correlate alla presenza di pregressa patologia cardiaca. E' stato proposto che il prolungamento dell'intervallo QTc sia un marker di malattia vascolare silente [33]. Tale ipotesi troverebbe riscontro nell'evidenza che nel nostro sottogruppo di pazienti con QT alterato senza fattori confondenti, si registra tuttavia una prevalenza significativamente aumentata di fattori di rischio vascolari quali ipertensione arteriosa, pregresse malattie vascolari periferiche e diabete mellito tipo 2.

5.2 Intervallo QTc e danno neurologico

Dal nostro studio emerge una correlazione significativa tra carico lesionale vascolare a livello della sostanza bianca e allungamento dell'intervallo QT, anche

dopo esclusione di possibili altri fattori prolunganti il QTc. Non vi sono evidenze a riguardo in Letteratura, eccetto uno studio su una coorte di pazienti affetti da sclerosi multipla che individua una correlazione inversa tra allungamento dell'intervallo QT e danno corticale [45]. Possiamo speculare che l'intervallo QT possa essere un marker di danno cerebrale. A sostegno di tale teoria vi sarebbe la presenza di una relazione diretta significativa tra severità dell'evento e allungamento del QTc e l'associazione tra anamnesi positiva per demenza prestroke e QT. I risultati in nostro possesso non consentono una definizione fisiopatologica dei meccanismi che determinano un'alterazione dell'intervallo QT in corso di evento cerebrovascolare. Tuttavia, l'associazione tra variabilità pressoria, noto fattore di rischio indipendente per malattia cerebrovascolare [46] e allungamento del QTc potrebbero essere spiegati ipotizzando una sottostante disautonomia. In una coorte di pazienti giapponesi con un buon recupero dopo un evento ischemico cerebrale è stata riscontrata una correlazione tra QT prolungato, valori pressori aumentati e ridotta variabilità della frequenza cardiaca [39]. Partendo da questi presupposti possiamo ipotizzare due possibili modelli di malattia che dovranno trovare conferma in studi futuri. Il primo modello prevede che un'alterazione del sistema autonomico favorisca un prolungamento del QT e una variazione della pressione arteriosa che si traduce in un rischio aumentato di stroke. Eventi ischemici inducono una progressiva sofferenza della sostanza bianca cerebrale che come ampiamente dimostrato in studi di popolazione predispone alla comparsa di demenza [47][48]. A sua volta vi sono evidenze che in corso di demenza vi sia un'instabilità neurovascolare con disautonomia secondaria ad un Interessamento patologico del network autonomico centrale che potrebbe determinare il mantenimento di un circolo vizioso [49] (Fig.11).

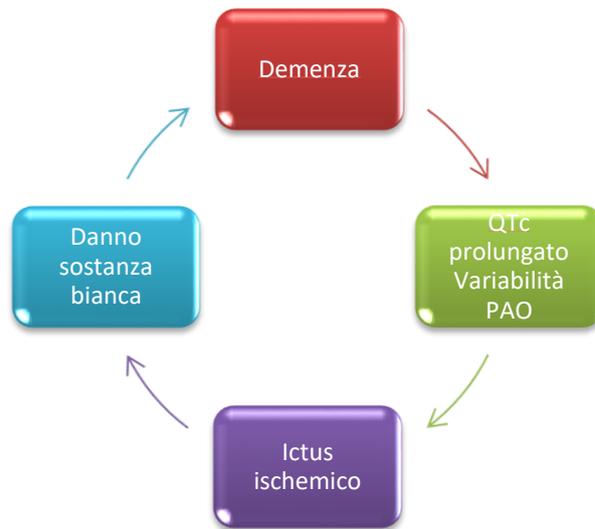


Fig.11 Primo possibile modello di malattia

Il secondo possibile modello potrebbe invece avere come primum movens la comparsa di una variabilità della pressione arteriosa che è un noto fattore di rischio per stroke. Eventi cerebrovascolari progressivi a loro volta indurrebbero una leucoencefalopatia vascolare che come già menzionato è un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza e di possibile alterazione dell'intervallo QT. La demenza a sua volta favorirebbe il mantenimento o il peggioramento della variabilità della pressione arteriosa innescando un circolo vizioso (Fig.12).



Fig.12 Secondo possibile modello di malattia

In conclusione, la principale scoperta dello studio è che i pazienti affetti da ictus ischemico con QT prolungato hanno un rischio aumentato di mortalità, comorbidità vascolari e stroke rilevabile da uno strumento di facile fruibilità quale l'elettrocardiogramma. Pertanto per questo sottogruppo di pazienti sarebbero indicati follow-up più stretti e una terapia medica in prevenzione secondaria più aggressiva. Considerato l'ampio utilizzo di farmaci che prolungano l'intervallo QT sarebbe inoltre auspicabile condurre studi futuri volti a valutare il rischio di tali trattamenti in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

- [1] G. Di Pasquale, G. Pinelli, A. Andreoli, G. Manini, P. Grazi, and F. Tognetti, “Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 59, no. 6, pp. 596–600, 1987.
- [2] S. M. Oppenheimer, a Gelb, J. P. Girvin, and V. C. Hachinski, “Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation.,” *Neurology*, vol. 42, no. 9, pp. 1727–1732, 1992.
- [3] S. Oppenheimer, “Cerebrogenic cardiac arrhythmias:,” *Clin. Auton. Res.*, vol. 16, no. 1, pp. 6–11, 2006.
- [4] L. Wang, L. Sun, Y. Zhang, H. Wu, C. Li, Z. Pan, Y. Lu, and B. Yang, “Ionic mechanisms underlying action potential prolongation by focal cerebral ischemia in rat ventricular myocytes,” *Cell Physiol Biochem*, vol. 23, no. 4–6, pp. 305–316, 2009.
- [5] C. Tatschl, C. Stöllberger, K. Matz, N. Yilmaz, R. Eckhardt, M. Nowotny, A. Dachenhausen, and M. Brainin, “Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 21, no. 1–2, pp. 47–53, 2006.
- [6] H. Christensen, “Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, no. 2, pp. 269–271, 2005.
- [7] V. Marafioti, G. Turri, A. Rossi, S. Monaco, and V. Carbone, “Prolonged QTc interval and insula in patients with ischemic stroke: Inductive or abductive reasoning?,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 176, no. 3, pp. 1203–1204, 2014.
- [8] V. Marafioti, V. Benetti, U. Montin, V. Carbone, A. Petrosino, U. Tedeschi, and A. Rossi, “QTc interval prolongation and hepatic encephalopathy in patients candidates for liver transplantation: A valid inference?,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 188, no. 1, pp. 43–44, 2015.

- [9] R. Qi, L. Zhang, S. Wu, J. Zhong, Z. Zhang, Y. Zhong, L. Ni, K. Li, Q. Jiao, X. Wu, X. Fan, Y. Liu, and G. Lu, "Altered resting-state brain activity at functional MR imaging during the progression of hepatic encephalopathy," *Radiology*, vol. 264, no. 1, pp. 187–195, 2012.
- [10] Dale Dubin, *Interpretazione dell'ECG*, 6 edizione. 2008.
- [11] L. J. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamenson L, *Harrison Medicina Interna*, vol. 18. 2012, p. 1992.
- [12] C. Rugarli, "Medicina interna sistematica," *Masson*, p. 2128, 2010.
- [13] G. Khechinashvili and K. Asplund, "Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review.," *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 14, no. 2, pp. 67–76, 2002.
- [14] a Dogan, E. Tunc, M. Ozturk, M. Kerman, and G. Akhan, "Electrocardiographic changes in patients with ischaemic stroke and their prognostic importance.," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 58, no. 5, pp. 436–440, 2004.
- [15] A. Andreoli, P. G. Di, G. Pinelli, P. Grazi, F. Tognetti, and C. Testa, "Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase," *Stroke*, vol. 18, no. 3, pp. 558–564, 1987.
- [16] S. M. Oppenheimer and V. C. Hachinski, "The cardiac consequences of stroke," *Neurol.Clin.*, vol. 10, no. 1, pp. 167–176, 1992.
- [17] M. Barber, J. J. Morton, P. W. Macfarlane, N. Barlow, G. Roditi, and D. J. Stott, "Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke," *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 4, pp. 260–266, 2007.
- [18] H. Ay, W. J. Koroshetz, T. Benner, M. G. Vangel, C. Melinosky, E. M. Arsava, C. Ayata, M. Zhu, L. H. Schwamm, and A. G. Sorensen, "Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury," *Neurology*, vol. 66, no. 9, pp. 1325–1329, 2006.

- [19] R. A. L. Dampney, "Functional organization of central cardiovascular pathways," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 8, no. 3, pp. 241–259, 1981.
- [20] Korner PI, "Integrative neural cardiovascular control," *Physiol Rev.*, vol. 51, no. 2, pp. 312–67.
- [21] E. E. Benarroch, "The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 68, no. 10, pp. 988–1001, 1993.
- [22] M. T. Neary, T. J. Mohun, and R. a Breckenridge, "A mouse model to study the link between hypoxia, long QT interval and sudden infant death syndrome.," *Dis. Model. Mech.*, vol. 6, no. 2, pp. 503–7, 2013.
- [23] D. Maebuchi, H. Arima, Y. Doi, T. Ninomiya, K. Yonemoto, Y. Tanizaki, M. Kubo, J. Hata, K. Matsumura, M. Iida, and Y. Kiyohara, "QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study," *Hypertens. Res. - Clin. Exp.*, vol. 33, p. 916–21 ST–QT interval prolongation and the risk, 2010.
- [24] F. A. Crow RS, Hannan PJ, "Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up," *Circulation.*, vol. 108, no. 16, pp. 1985–9.
- [25] J. Robbins, J. C. Nelson, P. M. Rautaharju, and J. S. Gottdiener, "The association between the length of the QT interval and mortality in the cardiovascular health study," *Am. J. Med.*, vol. 115, no. 9, pp. 689–694, 2003.
- [26] J. M. Dekker, E. J. Feskens, E. G. Schouten, P. Klootwijk, J. Pool, and D. Kromhout, "QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study," *Diabetes*, vol. 45, no. 3, pp. 376–380, 1996.

- [27] S. M. J. M. Straus, J. A. Kors, M. L. De Bruin, C. S. Van Der Hooft, A. Hofman, J. Heeringa, J. W. Deckers, J. H. Kingma, M. C. J. M. Sturkenboom, B. H. C. Stricker, and J. C. M. Witteman, "Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 2, pp. 362–367, 2006.
- [28] R. J. Goldberg, J. Bengtson, Z. Y. Chen, K. M. Anderson, E. Locati, and D. Levy, "Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience)," *Am J Cardiol.*, vol. 67, no. 1, pp. 55–58, 1991.
- [29] P. A. Noseworthy, G. M. Peloso, S.-J. Hwang, M. G. Larson, D. Levy, C. J. O'Donnell, and C. Newton-Cheh, "QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study.," *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 17, no. 4, pp. 340–8, 2012.
- [30] A. Kopelnik and J. G. Zaroff, "Neurocardiogenic Injury in Neurovascular Disorders," *Critical Care Clinics*, vol. 22, no. 4. pp. 733–752, 2006.
- [31] E. Z. Soliman, G. Howard, M. Cushman, B. Kissela, D. Kleindorfer, A. Le, S. Judd, L. A. McClure, and V. J. Howard, "Prolongation of QTc and risk of stroke: The regards (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, no. 16, pp. 1460–1467, 2012.
- [32] J. Ishikawa, S. Ishikawa, and K. Kario, "Prolonged corrected QT interval is predictive of future stroke events even in subjects without ECG-diagnosed left ventricular hypertrophy," *Hypertension*, vol. 65, no. 3, pp. 554–560, 2015.
- [33] C. R. L. Cardoso, G. F. Salles, and W. Deccache, "QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus.," *Stroke.*, vol. 34, no. 9, pp. 2187–2194, 2003.
- [34] B. Fure, T. Bruun Wyller, and B. Thommessen, "Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke," *J. Intern. Med.*, vol. 259, no. 6, pp. 592–597, 2006.

- [35] C. Hjalmarsson, L. Bokemark, S. Fredriksson, J. Antonsson, A. Shadman, and B. Andersson, “Can prolonged QTc and cTNT level predict the acute and long-term prognosis of stroke?,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 155, no. 3, pp. 414–417, 2012.
- [36] J. Prosser, L. MacGregor, K. R. Lees, H.-C. Diener, W. Hacke, and S. Davis, “Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke.,” *Stroke.*, vol. 38, no. 8, pp. 2295–2302, 2007.
- [37] H. Abboud, S. Berroir, J. Labreuche, K. Orjuela, and P. Amarenco, “Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death,” *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 4, pp. 691–699, 2006.
- [38] K. Y. K. Wong, R. S. Mac Walter, D. Douglas, H. W. Fraser, S. a Ogston, and a D. Struthers, “Long QTc predicts future cardiac death in stroke survivors.,” *Heart*, vol. 89, no. 4, pp. 377–81, 2003.
- [39] K. Y. K. Wong, S. McSwiggan, N. S. J. Kennedy, S. Y. S. Wong, a Gavin, R. S. MacWalter, and a D. Struthers, “Spectrum of cardiac abnormalities associated with long QT in stroke survivors.,” *Heart*, vol. 91, no. 10, pp. 1306–10, 2005.
- [40] H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon, and E. E. Marsh, “Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial,” *Stroke.*, vol. 24, no. 1, pp. 35–41, 1993.
- [41] Y. Zhang, W. S. Post, E. Blasco-Colmenares, D. Dalal, G. F. Tomaselli, and E. Guallar, “Electrocardiographic QT Interval and Mortality,” *Epidemiology*, vol. 22, no. 5, pp. 660–670, 2011.
- [42] A. Montanez, J. N. Ruskin, P. R. Hebert, G. A. Lamas, and C. H. Hennekens, “Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 9, pp. 943–8, 2004.

- [43] M. Dütsch, M. Burger, C. Dörfler, S. Schwab, and M. J. Hilz, “Cardiovascular autonomic function in poststroke patients,” *Neurology*, vol. 69, no. 24, pp. 2249–2255, 2007.
- [44] S. M. Oppenheimer, G. Kedem, and W. M. Martin, “Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans,” *Clin. Auton. Res.*, vol. 6, no. 3, pp. 131–140, 1996.
- [45] G. Turri, M. Calabrese, E. Pancheri, S. Monaco, A. Gajofatto, and V. Marafioti, “QTc interval in patients with multiple sclerosis: an inference from the insula of Reil?,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, no. 3, pp. 491–496, 2017.
- [46] P. M. Rothwell, “Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk?,” *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 13, no. 3, pp. 177–186, 2011.
- [47] L. H. Kuller, O. L. Lopez, A. Newman, N. J. Beauchamp, G. Burke, C. Dulberg, A. Fitzpatrick, L. Fried, and M. N. Haan, “Risk factors for dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study,” *Neuroepidemiology*, vol. 22, no. 1, pp. 13–22, 2003.
- [48] S. DeBette, A. Beiser, C. Decarli, R. Au, J. J. Himali, M. Kelly-Hayes, J. R. Romero, C. S. Kase, P. A. Wolf, and S. Seshadri, “Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The framingham offspring study,” *Stroke*, vol. 41, no. 4, pp. 600–606, 2010.
- [49] C. Ballard, F. Shaw, I. McKeith, and R. Kenny, “High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias,” *Neurology*, vol. 51, no. 6, pp. 1760–2, 1998.