

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZA MEDICHE E
FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

TESI DI LAUREA

*Analisi dei primi sei mesi dell'utilizzo del protocollo "Centralizzazione
dello Stroke acuto nell'area metropolitana Genovese
presso il servizio di emergenza sanitaria 118":
valutazione dei dati e considerazioni sull'implementazione
del protocollo*

RELATORE:

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Francesco Torre

Dott. Andrea Furgani

CANDIDATO

Francesco Ottonello

Sommario

1.	<i>Introduzione</i>	3
1.1	Cenni di epidemiologia e fisiopatologia	4
1.2	Ictus ischemico	22
1.3	Attacco ischemico transitorio (TIA)	30
1.4	Emorragia cerebrale	32
2	<i>Capitolo II - Gestione dello Stroke Acuto nell'Area Metropolitana Genovese</i>	38
2.1	Centralizzazione presso l'Ospedale Policlinico San Martino (GE)	38
2.2	Criteri di destinazione dei pazienti	40
3	<i>Capitolo III - Materiali e metodi</i>	42
4	<i>Capitolo IV - Risultati</i>	47
5	<i>Conclusioni</i>	52
6	<i>Ringraziamenti</i>	53
7	<i>Bibliografia</i>	54

1. Introduzione

Le malattie cerebrovascolari sono un numeroso gruppo di patologie contraddistinte dalla disfunzione del sistema vascolare o da inefficienza dell'apparato circolatorio a livello dell'encefalo o del midollo spinale[1].

I meccanismi causali di queste patologie sono l'ischemia (danno o disfunzione dovuti ad ipossia ischemica) e l'emorragia all'interno del parenchima cerebrale o spinale, o extraparenchimale negli spazi subaracnoidei (emorragia subaracnoidea). Le malattie cerebrovascolari sono le affezioni che si riscontrano più frequentemente in ambito neurologico, la loro incidenza ha un aumento esponenziale con l'avanzare dell'età. Nei Paesi sviluppati sono la prima causa di invalidità e la terza causa di morte. La gravità clinica è molto eterogenea includendo forme con sintomi reversibili e forme che hanno elevata mortalità o residuano in gravi deficit neurologici permanenti[1].

Le categorie diagnostiche clinicamente più significative sono l'ictus o l'infarto cerebrale (ischemico o emorragico) e l'attacco ischemico transitorio (TIA, *Transient Ischemic Attack*)[1].

La definizione di "ictus" (dal latino "colpo"), che ha sostituito "apoplessia" termine coniato da Ippocrate, è secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità una sindrome clinica di presunta origine vascolare caratterizzata dalla rapida insorgenza di segni di disfunzione cerebrale focale o diffusa perduranti oltre 24 ore o comportanti exitus [1]. All'incirca nell'85% dei casi è causato da un'ischemia (ictus ischemico). Il restante 15% è provocato da emorragie, le quali vengono suddivise in emorragie intraparenchimali (10%) ed emorragie subaracnoidee (5%)[2].

Circa l'1% delle forme di ictus sono non classificabili, tra questi rientrano casi non adeguatamente indagati o dal punto di vista clinico o strumentale (TC, RM), in quanto deceduti prima dell'arrivo in ospedale o perchè non sono stati ricoverati[1].

Difficilmente si riesce a distinguere un ictus emorragico da uno ischemico sulla base dei soli elementi clinico-anamnestici, perciò bisogna ricorrere alle neuroimmagini strutturali quali tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM)[1].

L'ictus ischemico viene suddiviso in differenti categorie in base all'andamento temporale del quadro clinico relativo al singolo episodio ictale, queste categorie sono state in parte superate con l'introduzione delle neuroimmagini. L'ictus ischemico può infatti avere un'evoluzione molto differente, da un lato si può presentare come attacco ischemico transitorio (TIA), caratterizzato da deficit neurologici che regrediscono entro 24 ore, dall'altro i disturbi neurologici possono persistere nel tempo, in

quest'ultimo caso il decorso in fase acuta può essere o ingravescente (*ictus ingrediens*) o tendere alla regressione che si conclude con una stabilizzazione del quadro clinico nel giro di alcune ore o settimane, in questo caso si parla di ictus stabilizzato. Infine vi è un'ultima categoria, per quanto riguarda l'ictus ischemico, in cui vi è una regressione completa dei sintomi nel giro di 24 ore-3 settimane, viene chiamato "PTIA" (Prolonged TIA), "RIA" (Reversible Ischemic Attack) o "RIND" (Reversible Ischemic Neurological Deficit)[1].

Uno stroke vero e proprio può essere preceduto da TIA ricorrenti, il rischio è più elevato nelle prime 48 ore, perciò è necessario un accurato inquadramento eziologico e uno stretto follow-up del paziente.[3]

Questa prospettiva ha, però, perso rilevanza, in quanto modificata dall'introduzione della trombolisi precoce e dei criteri di inclusione ed esclusione per l'effettuazione di quest'ultima, incentrati sull'utilizzo delle neuroimmagini strutturali in fase iperacuta (entro 4 ore e 30 minuti)[1].

Un'altra suddivisione riconosce un ictus ischemico "minore", detto *minor stroke*, in cui vi è una remissione dei sintomi ottima ma non completa, a differenza dell'ictus ischemico "maggiore", in cui i deficit neurologici sono più severi e la mortalità è più elevata. Questo concetto è presente anche nelle emorragie cerebrali, tuttavia, queste ultime, sono gravate da un più alto tasso di mortalità in fase acuta, ma non mancano forme meno gravi, talvolta con recupero funzionale completo (*ictus emorragico minore*)[1].

1.1 Cenni di epidemiologia e fisiopatologia

L'ictus, nei paesi industrializzati, rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, causando circa il 10-12% di tutti i decessi per anno. Oltre a ciò l'ictus è la prima causa di invalidità nei Paesi occidentali[1].

Prevalenza e incidenza dell'ictus cerebrale variano molto da studio a studio, in quanto si riscontrano soprattutto differenze nella composizione della popolazione, infatti l'ictus colpisce prevalentemente soggetti anziani. Inoltre, queste variazioni di prevalenza e incidenza dell'ictus, potrebbero essere dovute alle diverse metodologie utilizzate come la definizione di ictus e la modalità di reperimento dei casi, al differente grado di accuratezza diagnostica ed alle differenti tipologie di assistenza ospedaliera ed extraospedaliera presenti nei vari Paesi.

Per quanto riguarda l'Italia, esistono dati nazionali forniti dallo studio ILSA, che riguarda la fascia di età compresa fra 65 e 84 anni[4].

Valutando i dati SPREAD (2016) si nota come l'incidenza dell'ictus ischemico nel periodo 2000-2010 sia significativamente diminuita nella categoria di individui di età superiore ai 60 anni e questa riduzione si è ottenuta grazie a un maggior controllo dei fattori di rischio; invece, nella fascia di età compresa fra 45-59 anni l'incidenza è rimasta stabile [1].

La prevalenza dell'ictus cerebrale, diversamente dall'incidenza, nel periodo 1990-2010 è quasi raddoppiata, sia per l'ictus ischemico, dove si è passati dal 2,7% al 4,9%, che per l'emorragico, dall'1% a 1,9%, al contrario la mortalità è calata del 20% per quanto riguarda l'ictus ischemico e del 25% per quanto riguarda l'ictus emorragico[1].

A proposito dell'ictus ischemico si è vista una riduzione delle forme dovute ad aterosclerosi, verosimilmente determinato da una maggiore prevenzione primaria, mentre le forme ischemica su base cardio-embolica sono divenute prevalenti[1].

Inoltre incidenza e prevalenza tendono ad aumentare progressivamente con l'aumentare dell'età con un picco dopo gli 85 anni, in particolare si nota che il 75% degli ictus si presenta dopo i 65 anni, e che circa il 50% colpisce soggetti di età superiore ai 75 anni.

Ogni anno in Italia si registrano circa 120.000 ictus. La prevalenza tende ad aumentare poiché la terapia in fase acuta è migliorata notevolmente, a ciò si aggiunge una migliore prevenzione secondaria e una riduzione dei fattori di rischio che hanno portato a una diminuzione della mortalità per ictus, di conseguenza una percentuale più alta di pazienti che sopravvivono con esiti più o meno gravi della malattia[1].

Il circolo cerebrale: anatomia e fisiologia

Circolazione arteriosa

La vascolarizzazione dell'encefalo è garantita da due sistemi: quello della *carotide interna* o anteriore, e quello *vertebrobasilare* o posteriore. [5]

L'arteria carotide interna (ACI) trae origine dall'arteria carotide comune a livello della quarta vertebra cervicale, sale verso il neurocranio in posizione profonda accanto alla parete laterale dell'orofaringe e della rinofaringe, durante questo tragitto non emette rami collaterali, e scorre insieme alla vena giugulare interna, il tronco del simpatico situato tra il ganglio cervicale superiore e medio, e il nervo vago.[5]

L'arteria carotide interna entra nel neurocranio tramite il *canale carotico*, scavato nella *rocca petrosa* dell'osso temporale, in questo tratto *intrapetroso*, l'arteria rilascia rami collaterali che irrorano l'ipofisi, la porzione ventrale dell'ipotalamo, e il ganglio semilunare di Gasser; a livello della faccia laterale del corpo dello sfenoide lascia un'impronta (*solco dell'arteria carotide interna*), qui il vaso attraversa il *seno cavernoso*, contrae rapporto con il nervo abducente, e a distanza con i nervi oculomotore, oftalmico e trocleare.[5]

Attraversato il seno cavernoso, l'ACI rilascia l'*arteria oftalmica*, che, accompagnata superiormente dal nervo ottico, entra nella cavità orbitaria attraverso il *foro ottico*; dopodiché l'ACI dà origine ai suoi rami terminali: *l'arteria corioidea anteriore* (AChA), *arteria cerebrale anteriore* (ACA), *arteria cerebrale media* (ACM), e *arteria comunicante posteriore* (ACoP).[5]

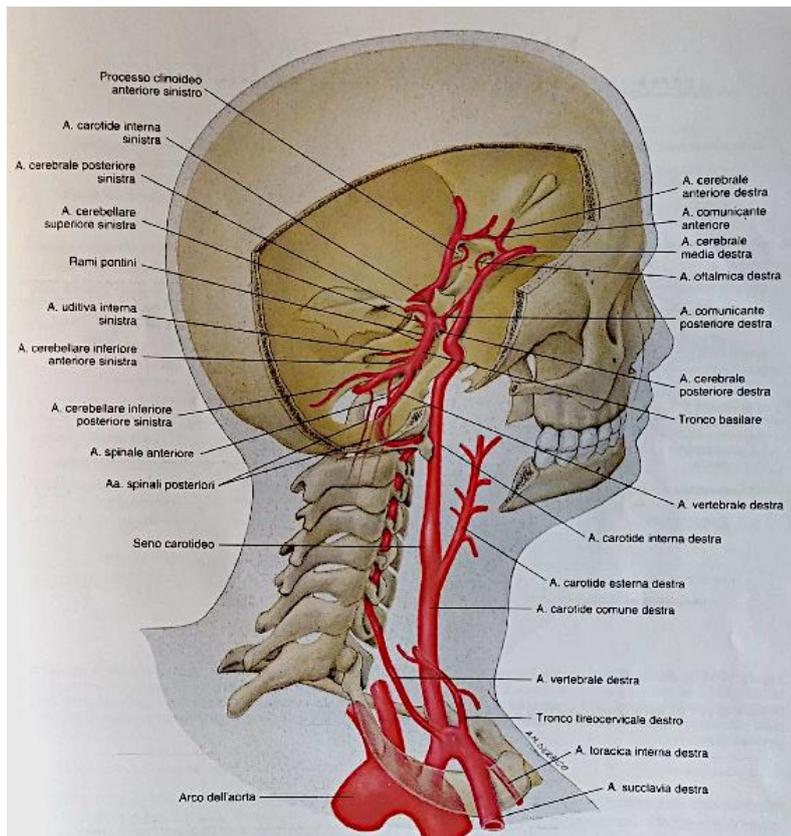


Fig. 1: Decorso e rami delle arterie carotidiche interna e vertebrale, nel collo e nella cavità cranica. [2]

L'arteria cerebrale anteriore (ACA) origina a livello dell'estremità mediale del solco di Silvio, decorre inizialmente in senso anteriore, parallelamente alla controlaterale cui invia un ramo anastomotico, l'arteria comunicante anteriore (AcoA), che chiude anteriormente il poligono di Willis, realizzando quindi una comunicazione tra i due assi carotidici di notevole importanza emodinamica e clinica[5]. L'arteria cerebrale media (ACM) è il ramo di più grande dell'ACI, decorre nel solco laterale di Silvio fino a raggiungere la superficie del lobo dell'*insula* ed emerge sulla superficie laterale del telencefalo. Vascolarizza la maggior parte della superficie laterale dell'emisfero cerebrale ipsilaterale [5]. L'arteria corioidea anteriore (AChA) irrorà il plesso corioideo del ventricolo laterale, il tratto ottico, l'ippocampo, la corteccia piriforme, la coda del nucleo caudato, parte del globo pallido, l'amigdala, il terzo mediale del peduncolo cerebrale, il braccio posteriore della capsula interna e la porzione laterale del corpo genicolato laterale[6]. L'arteria comunicante posteriore crea un ponte tra il circolo carotideo e vertebrobasilare[6].

Le due *arterie vertebrali*, di destra e di sinistra, insieme all'*arteria basilare* che origina dalla loro unione costituiscono il sistema vertebrobasilare.

L'arteria vertebrale nasce nel tratto prescalenico dell'arteria succlavia, entra nella cavità cranica attraverso il forame magno e, decorre in senso anteriore e verso l'alto lungo la superficie laterale del bulbo. A questo punto le due arterie vertebrali si uniscono davanti al solco bulbopontino per dare origine all'arteria basilare[5]. Dall'arteria vertebrale originano vasi cervicali e intracranici, quelli cervicali si suddividono a loro volta in muscolari e spinali, quelli intracranici sono l'arteria spinale anteriore, l'arteria spinale posteriore e l'arteria cerebellare inferiore posteriore.

L'arteria basilare si sviluppa dal solco bulbopontino fino al solco pontomesencefalico, dà origine alle arterie cerebellari inferiori anteriori, all'arteria uditiva interna, ai rami pontini e alle arterie cerebellari superiori, infine termina dividendosi nelle due arterie cerebrali posteriori, le quali si anastomizzano con l'arteria comunicante posteriore omolaterale, chiudendo il poligono di Willis posteriormente.

Vie anastomotiche

Le vie anastomotiche sono composte dal poligono di Willis e da anastomosi pre-Willisane e post-Willisane.

Il poligono di Willis, situato alla base dell'encefalo, è un circolo anastomotico arterioso unico, costituito dalle due arterie cerebrali anteriori, dall'arteria comunicante anteriore, dalle arterie carotidi interne, dalle due arterie comunicanti posteriori e dalle due arterie cerebrali posteriori che chiudono il poligono posteriormente. Ha la funzione di garantire una comunicazione tra il circolo carotideo o anteriore e il circolo vertebrobasilare o posteriore, in modo di assicurare un adeguato flusso sanguigno in caso di occlusione arteriose a monte del poligono. Tuttavia questa struttura ideale rappresenta la condizione più frequente, ma certamente non l'unica, presente in circa il 50% dei soggetti, infatti, esistono numerose variazioni e le più consuete sono rappresentate dall'ipoplasia di una o entrambe le arterie comunicanti posteriori.[6]

Le anastomosi pre-Willisiane sono tra l'arteria succlavia, l'arteria carotide e l'arteria vertebrale, tramite i tronchi tireocervicale e costocervicale; tra l'arteria oftalmica (ramo dell'arteria carotide interna) e i rami orbito-temporali e meningei dell'arteria carotide esterna; tra arteria carotide interna e arteria basilare attraverso l'arteria trigeminale primitiva, nel caso in cui questo vaso embrionale sia ancora pervio nell'adulto. Le anastomosi post-Willisiane sono tra l'arteria corioidea anteriore e l'arteria corioidea postero-laterale tramite il plesso subependimale; tra le arterie cerebrali anteriori fra di loro; e tra arteria mediale striata di Heubner (ramo dell'arteria cerebrale anteriore) e l'arteria lenticolo-striate. Vi sono anche anastomosi tra le arterie corticali superficiali fra i territori vascolari anteriore, medio e posteriore, le quali sono

scarsamente utilizzate in situazione fisiologiche, ma intervengono durante episodi di ipoperfusione di un determinato territorio corticale dovuti ad occlusione di un vaso, sono tanto più efficaci quanto più l'occlusione è stata graduale.[6]

Esistono delle aree vascolari di confine, definite *borderzone* o *watershed*, che corrispondono ad aree di tessuto cerebrale localizzate tra due diversi territori di vascolarizzazione, in particolar modo tra le arterie cerebrali anteriore, media e posteriore; tra l'arteria cerebellare superiore, media e postero-inferiore e tra i rami terminali superficiali e profondi dell'arteria cerebrale media. Le aree di confine sono particolarmente vulnerabili all'ischemia cerebrale su base emodinamica (ad es. per un'improvvisa e grave ipotensione arteriosa, come tipicamente accade nell'arresto cardiaco prolungato), specie quando sono aggravate dalla presenza di stenosi vascolari serrate dalle arterie afferenti principale (soprattutto dell'.a carotide interna)[6].

La teoria principale, che è stata elaborata per fornire una spiegazione valida al fatto che aree cerebrali di confine siano più soggette al danno ischemico è quella degli "ultimi prati": la maggiore distanza di questi territori, dai tronchi arteriosi principali, implica una maggiore diminuzione della pressione di perfusione nelle corrispondenti arteriole terminali, rispetto ad arterie più corte e di conseguenza, le zone cerebrali in questione, saranno le prime ad essere più gravemente danneggiate per via emodinamica. La notevole eterogeneità che si rileva negli infarti delle aree di confine deriva dalle varianti anatomiche e/o dalla presenza di anomalie congenite o acquisite dell'albero vascolare, che riguardano, in particolar modo, il poligono di Willis.[6]

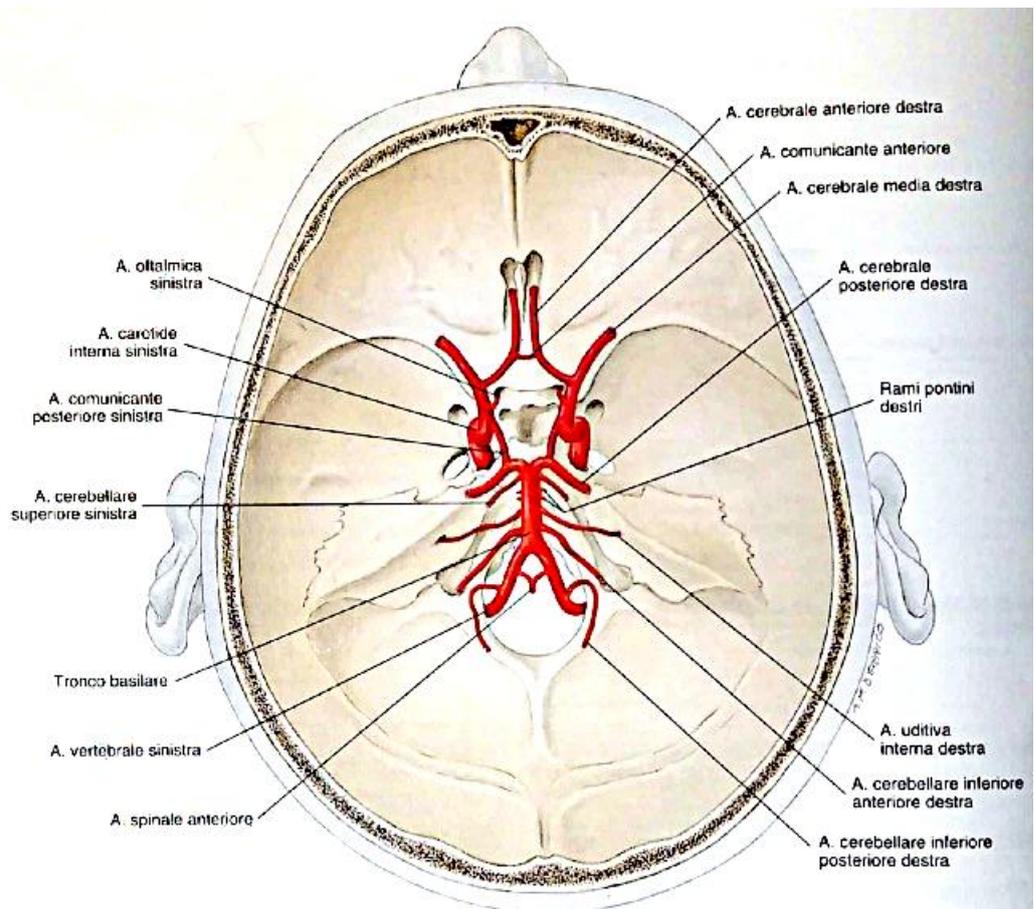


Fig. 2: Poligono di Willis e rami intracranici dell'arteria carotide interna, dell'arteria vertebrale e dell'arteria basilare. [2]

Vasi venosi encefalici

Nell'encefalo sono presenti un sistema venoso superficiale e uno profondo, quello superficiale sfocia nel seno sagittale superiore, il quale si unisce ai due seni trasversi laterali, che a loro volta si estendono verso le due vene giugulari interne.

Il sistema venoso profondo confluisce nella grande vena di Galeno e nel seno sagittale inferiore, questi due vasi convergono per formare il seno retto, che prosegue sino alla confluenza dei seni. Infine, per l'efflusso venoso, esistono vie minori composte da il seno cavernoso, le vene oftalmiche, plessi pterigo-palatini e dalle vene diploiche.[6]

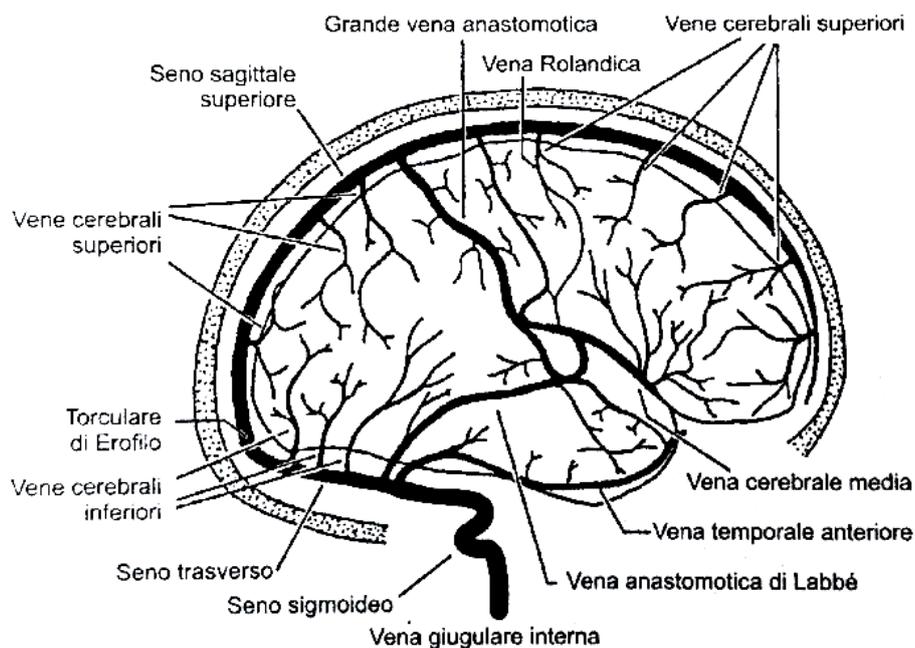


Fig. 3: Schema delle vene cerebrali superficiali. [3]

Metabolismo energetico

L'encefalo rappresenta il 2% della massa corporea, recepisce il 15% della portata cardiaca, utilizza il 20% di tutto l'ossigeno e il 25% del consumo totale di glucosio e richiede una potenza pari a 20 Watt (energia/unità di tempo), ottenuta in gran parte dal catabolismo ossidativo del glucosio.[6]

In condizioni normali, in un cervello adulto, l'impiego di ossigeno è di circa $170 \text{ mmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e il consumo di glucosio è pari a $30 \text{ mmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (con un rapporto di poco inferiore a 6 molecole di ossigeno per una di glucosio).

Il cervello estrae circa il 50% dell'ossigeno e circa il 10% del glucosio arteriosi. L'ossigeno passa dal sangue al tessuto cerebrale per diffusione, mentre il glucosio attraversa la barriera ematoencefalica (BBB, *Blood Brain Barrier*) ed entra nei neuroni attraverso un trasportatore specifico ad alta affinità (GLUT-1)[6].

Il glucosio verrà poi metabolizzato tramite la glicolisi aerobia, ottenendo 33 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio. All'incirca un terzo dell'energia ricavata, viene utilizzata per la trasmissione sinaptica, un terzo è adibito al mantenimento dei gradienti ionici attraverso le membrane neuronali, la restante parte di energia è indirizzata nella sintesi, rilascio e recupero di neurotrasmettitori e per il mantenimento e ricambio delle strutture cellulari. La sostanza grigia ha un fabbisogno energetico più elevato rispetto alla sostanza bianca, poiché, nella prima, vi sono i somi cellulari e un'altissima densità sinaptica, che, come detto in precedenza, è la principale fonte di consumo energetico; di conseguenza l'attivazione di alcune aree cerebrali determina un aumento del

consumo di energia e richiede un incremento dei substrati metabolici, per far fronte a ciò esistono dei meccanismi di regolazione del flusso ematico che garantiscono un aumento del flusso sanguigno nelle aree ad elevata attività neuronale.[6]

Autoregolazione ed emodinamica cerebrale

In situazioni fisiologiche il flusso ematico cerebrale totale (CBF, *Cerebral Blood Flow*), corrisponde a $750 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$, circa il 15% dell'output cardiaco, invece quello regionale medio (rCBF) è pari a $50\text{-}55 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$, con differenze tra sostanza grigia ($70\text{-}80$) e sostanza bianca ($20\text{-}30$); per valori di rCBF al di sotto di $20 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$, si manifesta perdita di funzione e di coscienza (sincope), nel caso in cui il flusso si riduca a $16\text{-}18 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ vi è la cessazione dell'attività elettrica neuronale. Tuttavia anche a livelli di flusso molto ridotti, si riesce a mantenere l'integrità del tessuto, poiché solo valori al di sotto di $10 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ provocano deficit delle pompe ioniche, con depolarizzazione importante e conseguente necrosi tissutale, per valori compresi tra 10 e $18 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ viene meno la funzionalità elettrica del tessuto cerebrale, ma questo continua ad essere vitale. Questa situazione, che prende il nome di penumbra, può essere ripristinata se il flusso ematico viene ristabilito in tempi rapidi[6].

Un azzeramento del flusso ematico cerebrale causa morte del tessuto cerebrale entro $4\text{-}10\text{min}$; valori inferiori a $16\text{-}18 \text{ mL}/100\text{g}$ di tessuto per minuto portano a infarto entro un'ora; valori compresi fra 18 e 20 mL di tessuto per minuto causano ischemia e non infarto, a meno che l'ipoperfusione non si protragga per parecchie ore o giorni[7].

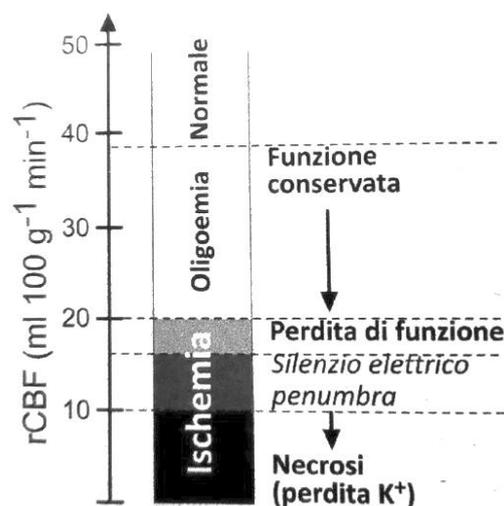


Fig. 4: Soglie ischemiche per la perdita di funzione, la comparsa di silenzio elettrico e l'insorgenza di danno necrotico irreversibile [3].

Sono numerosi i meccanismi fisiologici extracerebrali e cerebrali che si occupano di mantenere il flusso cerebrale costante in un range di valori della pressione arteriosa sistolica che si modifica in base all'età; tuttavia questi meccanismi di compenso presentano dei limiti che si possono approssimare a valori di pressione arteriosa media pari a 60 mmHg, per il limite inferiore, e 140 mmHg, per il limite superiore. Più precisamente nei bambini, o negli individui ipotesizzati cronicamente, l'autoregolazione del flusso cerebrale è mantenuta per valori della pressione arteriosa compresi tra 60-70 e 110-120 mmHg; nei soggetti adulti normotesi tra 80 e 130-140 mmHg; negli ipotesizzati arteriosi cronici o negli anziani tra 110 e 160 mmHg.[6]

Al di fuori di questi range il flusso cerebrovascolare non è più autoregolato e tende ad essere sempre più dipendente dalla pressione arteriosa sistolica e quindi ne rispecchia le sue variazioni. Ricordo che i valori limite riportati precedentemente valgono per condizioni di normalità. Nei casi di ipotesizzazione arteriosa cronica, o di ipotesizzazione, i valori limite di pressione arteriosa sistemica, necessari all'autoregolazione cerebrale, si spostano verso valori rispettivamente più alti o più bassi. Nel primo caso il cervello sarà maggiormente protetto per valori di pressione arteriosa sistolica più elevati, ma risulterà più sensibile a valori pressori più ridotti. Perciò un soggetto ipotesizzato regge l' ipotesizzazione sistemica meglio di un soggetto normoteso, ma, al contrario, tollera peggio l' ipotesizzazione sistemica con la possibilità di sincope per valori pressori più elevati rispetto a un individuo normale. Una volta oltrepassati certi valori soglia, l' ipotesizzazione arteriosa sistemica provoca anche danni meccanici da stiramento del letto vascolare che causa rottura della barriera ematoencefalica, come avviene nelle severe crisi ipotesizzive acute.

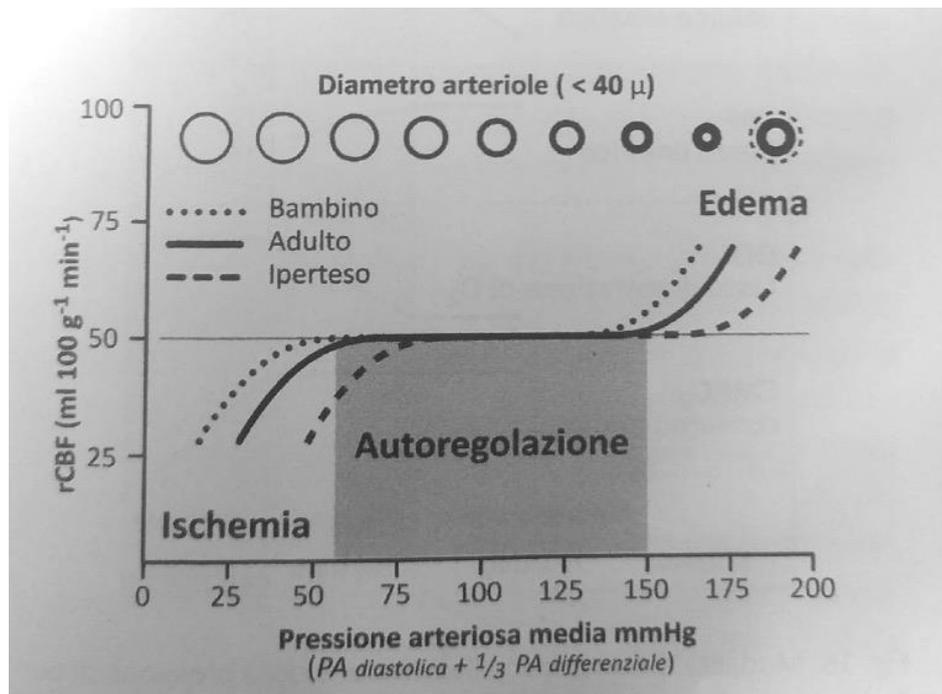


Fig. 5: Autoregolazione del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) in rapporto ai valori della pressione arteriosa media [3].

Tra i meccanismi extracerebrali di autoregolazione del flusso ematico cerebrale abbiamo il riflesso barocettore, dove recettori specializzati sensibili allo stiramento (barocettori) situati principalmente nel seno carotideo e nell'arco aortico percepiscono le variazioni di pressione arteriosa sistemica e inviano questa informazione a centri nervosi autonomici troncoencefalici, i quali a loro volta modificano il grado di costrizione delle arterie sistemiche e la gittata cardiaca attraverso l'attivazione del sistema simpatico [3], tale meccanismo presenta notevole importanza nel passaggio dal clino all'ortostatismo; un altro meccanismo extracerebrale che garantisce un flusso ematico cerebrale regionale costante sono le anastomosi arteriose del poligono di Willis, poiché grazie a tali anastomosi anche l'occlusione di una grossa arteria precerebrale come la carotide interna può essere compensata attraverso i circoli comunicanti anteriore e posteriore e rimanere asintomatica[6].

I meccanismi cerebrali di regolazione del flusso ematico sono costituiti da una componente statica riflessa, che contrasta le variazioni di pressione di perfusione provocate da fluttuazioni della pressione arteriosa sistemica, e da una componente dinamica metabolica che modifica velocemente il flusso locale di piccole aree cerebrali in funzione delle richieste funzionali per garantire l'omeostasi metabolico-energetica. Esistono due tipi di risposta vasomotoria arteriosa precapillare, una è la costrizione riflessa idiomuscolare nella quale le miofibre muscolari lisce, in risposta

ad incrementi o riduzioni della pressione endoluminale, si contraggono (vasocostrizione) o si distendono (vasodilatazione); l'altra è la costrizione riflessa adrenergica ottenuta grazie ad assoni periarteriolari simpatici provenienti dal ganglio cervicale superiore. Infine vi è una regolazione metabolica dipendente maggiormente dall'attività sinaptica, principale responsabile del consumo energetico cerebrale, il cui lavoro determina un maggior consumo di ATP, quindi maggior utilizzo di glucosio e ossigeno e accumulo di lattato, adenosina e anidride carbonica extracellulari, che provocano un abbassamento del pH, questi ultimi inducono vasodilatazione, quindi in caso di aumento dell'attività sinaptica si ottiene come effetto una vasodilatazione, in caso di riduzione dell'attività sinaptica si ha vasocostrizione.[6]

Unità neurovascolare e meccanismi di autoregolazione neurali

Negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sulla funzione dell'unità neurovascolare nella protezione dal danno ischemico e nella sua genesi.[8]

L'unità neurovascolare è costituita da cellule endoteliali, astrociti, periciti, neuroni, assoni provenienti da aree distanti o interneuroni GABAergici; racchiude in sé la barriera emato-encefalica, formata, dal lato luminale, da cellule endoteliali, invece, dal lato abluminale, è composta da una membrana basale che la divide dai periciti e dai piedini astrocitari, localizzati al livello delle biforcazioni dei vasi.

I periciti svolgono innumerevoli funzioni: le loro proprietà contrattili consentono di regolare il flusso capillare, inoltre possiedono la capacità di migrare nel parenchima ed avere un ruolo immunologico nella presentazione degli antigeni.

Le arteriole intracerebrali presentano un'innervazione molto particolare, in quanto sono raggiunte dalla *glia limitans*; da diffuse proiezioni troncoencefaliche; da una porzione trigeminale nocicettiva; e da proiezioni di interneuroni locali GABAergici. La convergenza di terminazioni assonali ed astrocitarie sulla parete dei piccoli vasi configura unità neurovascolari capaci di autoregolare finemente il flusso ematico locale non solo per via metabolica (produzione di CO₂), ma anche attraverso l'emissione di neurotrasmettitori/neuromodulatori che attivano recettori vasali ed astrocitari, o tramite meccanismi ionici di cui si è dimostrata l'importante rilevanza nella genesi della *cortical spreading depression* dell'aura emicranica e di fenomeni patologici analoghi come la depolarizzazione anossica[6].

La CO₂ è il principale fattore vasodilatante, che, agendo direttamente sulla parete vasale, ne causa il rilasciamento immediato; anche il potassio presenta il medesimo effetto, in quanto, una volta rilasciato nello spazio extracellulare, viene captato dagli

astrociti e viene rilasciato a livello dei loro processi perivasali determinando una vasodilatazione. Un altro potente vasodilatatore è il nitrossido (NO), prodotto dalla NO sintasi endoteliale, ha la funzione di regolare il flusso ematico basale, tuttavia esistono alcune popolazioni di neuroni, dotati di NO sintasi neuronale, le cui diramazioni terminano in corrispondenza di arteriole precapillari che costituiscono unità neurovascolari. L'endotelio secerne, inoltre, sostanze vasodilatanti come la prostaciclina (PGI₂), EDHF (*Endothelium-Derived Hyperpolarization Factor*), che ha un'azione vasodilatante principalmente sulle arterie di piccolo calibro; e vasocostrittrici come la prostaglandina E₂. In situazione patologiche, come l'ictus ischemico, l'endotelio rilascia anche il peptide endotelina-1, il quale, essendo un potente vasocostrittore, può aggravare il danno infartuale.[6]

Fisiopatologia del danno cerebrale ischemico

Effetti metabolici dell'ischemia

L'ischemia cerebrale determina un'interruzione dell'apporto di ossigeno e glucosio nell'area cerebrale colpita, di conseguenza non riesce più a rigenerare le proprie scorte energetiche tramite il metabolismo ossidativo. Essendo il cervello estremamente dipendente dall'ATP per il mantenimento del potenziale di membrana, le scorte di ATP tendono ad esaurirsi molto rapidamente. Due meccanismi di compenso possono limitare parzialmente gli effetti dannosi dell'ischemia: il primo consiste nel rifosforilare ADP utilizzando la fosfocreatina, risintetizzando ATP anche in condizioni di ipossia, le scorte di fosfocreatinina si esauriscono rapidamente, perciò è un meccanismo efficace solo per un arco di tempo limitato; il secondo entra in gioco nel caso in cui l'interruzione del flusso ematico non sia totale, in questo caso il cervello ottiene ATP per via anaerobica, la quale, però, ha un'efficienza limitata e determina la produzione di notevoli quantità di acido lattico che può essere responsabile di un danno cerebrale [6].

In situazioni fisiologiche, all'incirca i tre quarti dell'energia prodotta dall'ATP vengono spesi per far funzionare la pompa $3\text{Na}^*/2\text{K}^*/1\text{Cl}^-$ ATPasi di membrana, un enzima che utilizza energia per espellere sodio dal neurone ed introdurre potassio, al fine di mantenere il potenziale di membrana a riposo. Nel momento in cui la produzione di energia cala a tal punto da determinare l'inattivazione della pompa del sodio, si ottiene una progressiva depolarizzazione del neurone dovuta al riequilibrio dei gradienti transmembrana, il propagarsi di questo fenomeno a numerose aree encefaliche genera il fenomeno che prende il nome di depolarizzazione anossica.

Tale fenomeno è una rapida e importante depolarizzazione neuronale, associata ad alterazioni metaboliche e massivo ingresso intracellulare di grandi quantità di Na^* , Ca^{2*} ed acqua con fuoriuscita di K^* , comportante la comparsa di un edema intracellulare citotossico con acidosi tissutale. Tali alterazioni rimangono per breve tempo reversibili, ma oltre un certo limite diventano irreversibili anche se il flusso ematico viene ristabilito, portando inesorabilmente a necrosi neuronale[6].

Ischemia cerebrale globale e focale

L'ischemia cerebrale può essere globale, ovvero che coinvolge il cervello nella sua interezza, o focale, quando si occlude un'arteria cerebrale e diminuisce la vascolarizzazione del territorio a valle. Per quanto riguarda la prima tipologia, essa è provocata, nella maggior parte dei casi, da un arresto cardiocircolatorio, altre cause possono essere l'ipoglicemia da insulina e l'anossia (per es. da avvelenamento da monossido di carbonio)[6]. Esistono alcune aree cerebrali che risultano più sensibili al danno ischemico e vengono danneggiate maggiormente come le cellule piramidali dell'ippocampo e quelle degli strati corticali[9], ma anche i nuclei della base; al contrario la sostanza bianca e altri nuclei grigi vengono lesi in maniera minore.

In uno studio, condotto sul gerbillo, si è cercato di valutare gli effetti dell'ischemia transitoria lieve (5 minuti), grave (15 minuti) e letale (20 minuti), da occlusione bilaterale dell'arteria carotide comune (BCCAO). Questo studio conferma che l'ischemia globale transitoria porta alla perdita / morte neuronale nelle regioni vulnerabili del cervello. Solo 5 minuti di ischemia transitoria possono causare la morte neuronale piramidale nel corno di Ammone dell'ippocampo (CA) a 4 giorni dall'ischemia transitoria. Gli animali sottoposti a BCCAO di 20 minuti sono morti in almeno 2 giorni. BCCAO per 15 minuti ha portato alla morte delle cellule piramidali nella regione CA1-3 dell'ippocampo 2 giorni dopo e alla morte dei granuli nel giro dentato dell'ippocampo 5 giorni dopo. Risultati simili non sono stati trovati negli animali sottoposti a BCCAO di 5 minuti. Questi risultati indicano che la perdita neuronale nella formazione ippocampale a seguito di ischemia transitoria è significativamente diversa a seconda delle regioni e della gravità dell'ischemia transitoria.[10]

Dal punto di vista clinico tutto ciò si esprime con il cosiddetto “stato vegetativo”, condizione in cui vengono mantenute le funzioni elementari del cervello, ma il soggetto non è in grado di entrare in contatto con l'ambiente, tuttavia è ancora in corso un dibattito sulla possibile persistenza di una residuale attività cerebrale con capacità

di piccole reazioni all'ambiente esterno, questi studi hanno profonde implicazioni per l'assistenza clinica, la diagnosi, la prognosi e il processo decisionale medico-legale relativo al prolungamento, o meno, della vita dopo una grave lesione cerebrale.[11]

L'osservazione neurofisiologica dell'occorrenza di frequenti e anormali scariche di potenziali d'azione nei neuroni condannati a morte ritardata ha portato alla convinzione che il fenomeno dipenda da un continuo rilascio post-ischemico di neurotrasmettitori eccitatori (GLU-ASP) da parte dei terminali pre sinaptici[6]. Questo ha avuto delle implicazioni terapeutiche per ridurre il rilascio di questi neurotrasmettitori utilizzando, ad esempio, i barbiturici o mediante ipotermia. È stato visto, infatti, che in diversi modelli di ischemia cerebrale focale e globale, l'ipotermia da lieve a moderata riduce la mortalità e il danno neuronale e migliora l'esito neurologico[12].

L'ischemia cerebrale focale, invece, avviene quando si occlude un'arteria cerebrale e l'irrorazione arteriosa nel territorio a valle diminuisce, la riduzione del flusso non è però omogenea, infatti distinguiamo due zone che prendono il nome di core e penumbra ischemica. La penumbra è una zona in cui il tessuto è gravemente ipoperfuso, ma non ancora infartuato, al contrario, il core, è un'area cerebrale danneggiata irreversibilmente[13]. Infatti, alla periferia del territorio ischemico, esistono anastomosi inter-arteriolari tramite cui il sangue può giungere alle arterie limitrofe, compensando in parte l'occlusione arteriosa, di conseguenza nella zona del core il flusso ematico sarà completamente interrotto e con esso anche l'apporto di ossigeno e glucosio, mentre nella penumbra il flusso ematico si mantiene al di sopra della soglia critica di 10ml g min^{-1} , quindi l'ATP è parzialmente conservato e la pompa Na^+/K^+ -ATPasi continua a funzionare. Per studiare il core e la penumbra ischemica si utilizzano sequenze RM pesate in diffusione (DWI) e perfusione (PWI), le prime evidenziano, già nelle prime ore, l'area sede di edema citotossico (dovuto al deficit di ATP e conseguente blocco della Na^+/K^+ -ATPasi), corrispondente al core. Le seconde consentono di visualizzare un'area di maggiori dimensioni, rispetto alla precedente, in cui vi è una riduzione del flusso ematico ma senza deficit di delle pompe ioniche[14]. La differenza tra le due aree (PWI meno DWI) corrisponde alla penumbra, tanto più questa sarà estesa, tanto migliore sarà la prognosi dopo la ricanalizzazione del vaso con trombolisi intravenosa.

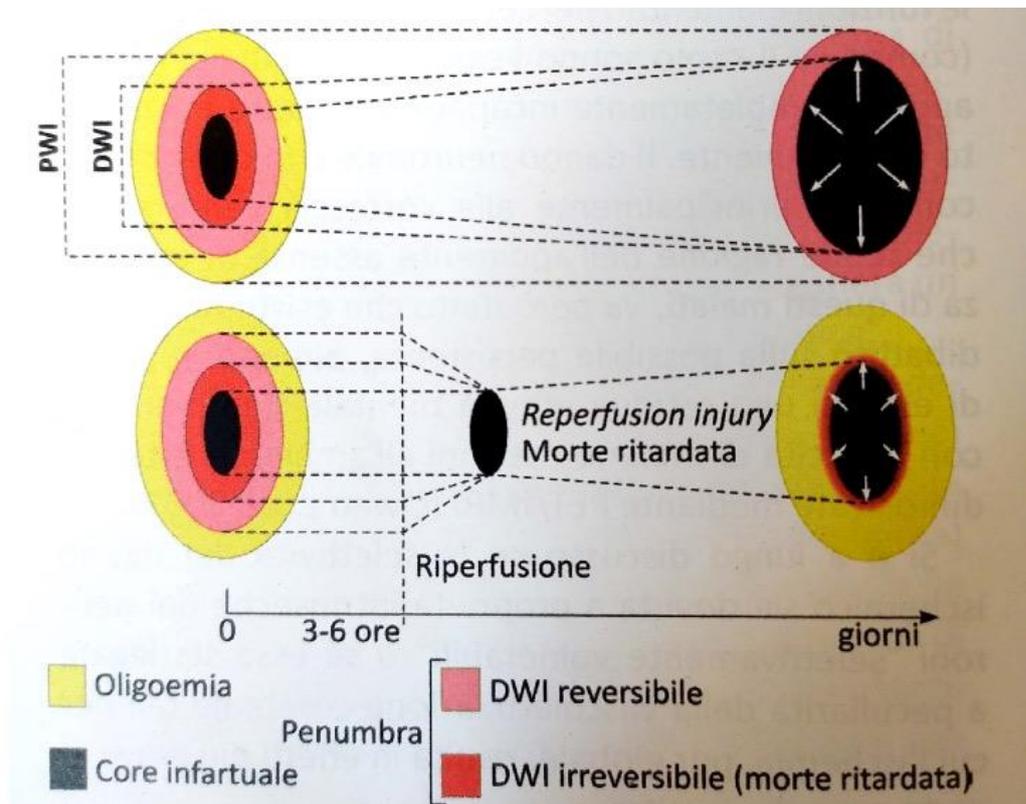


Fig. 6: “Schema orientativo sulle possibili evoluzioni del danno ischemico valutato serialmente mediante RM in diffusione (DWI) e perfusione (PWI), con o senza riperfusione. Senza riperfusione, l’intera area con edema citotossico dimostrato in DWI (in nero e rosso) è destinata a danno irreversibile. La riperfusione del tessuto ischemico mediante trombolisi nelle prime 3-6 ore permette di trasformare parte dell’area inizialmente ipoperfusa (rosa) in oligoemia (giallo) e salvare almeno in parte il tessuto ancora recuperabile (rosso)”[6].

Edema cerebrale ischemico

L’edema cerebrale ischemico è una conseguenza inevitabile dell’ischemia cerebrale, riconosce una componente vasogena e citotossica.

L’edema cerebrale citotossico è provocato dal mancato apporto di ossigeno e glucosio, con conseguente blocco della sintesi e iperconsumo di ATP, blocco delle pompe ioniche, e ingente ingresso nel citoplasma di Na^+ , Cl^- ed acqua; inizia rapidamente nel core ischemico e può essere visualizzato in RM con le sequenze in diffusione DWI.

Le sequenze DWI sono al momento le uniche in grado di dimostrare direttamente il danno parenchimale ischemico irreversibile, ed unitamente allo studio complementare RM in perfusione (PWI), permettono di verificare se l’area necrotica coincide con quella ipoperfusa, e quindi ogni tentativo di riperfusione sarebbe inutile o addirittura

dannoso, o se quella ipoperfusa è più ampia di quella necrotica, rappresentando una regione di penumbra potenzialmente salvabile mediante riperfusione tempestiva[6].

L'edema cerebrale vasogenico si manifesta più tardivamente rispetto al citotossico, generalmente nel giro di alcune ore. È provocato da un danno alla BBB che rende l'endotelio vascolare cerebrale permeabile al plasma, accentuando gli effetti dell'edema citotossico.

L'edema vasogenico, nelle zone periferiche del territorio colpito e nei casi di riperfusione, raggiunge il picco dopo 3-4 giorni, ed è dovuto al graduale stravasamento nel tessuto cerebrale di proteine plasmatiche, fra cui l'albumina provvista di proprietà neurotossiche. Questo ci permette di comprendere il motivo per cui l'edema vasogenico peggiori nei giorni seguenti l'ictus, provocando ipertensione endocranica e un aggravamento del quadro clinico nei giorni successivi, in assenza di recidive ischemiche, tuttavia, a differenza dell'edema citotossico, risponde bene alla terapia con i diuretici osmotici (glicerolo, mannitolo, salina ipertonica), anche se in maniera transitoria. Qualora raggiunga entità tale da richiedere l'assistenza in unità di Terapia Intensiva/ Rianimazione, può essere giustificata una valutazione neurochirurgica sull'opportunità di una craniotomia decompressiva[6].

Eziologia

Le cause principali di stroke ischemico sono la Tromboembolia aterosclerotica, la malattia dei piccoli vasi, l'embolia cardiogena, e altre più rare[1]. L'embolia cardiogena rappresenta la causa di circa il 20% di tutti gli ictus ischemici. L'ictus scatenato da una patologia cardiaca è principalmente determinato da emboli di materiale trombotico che si è creato nell'atrio o nel ventricolo o sulle valvole aortica o mitrale; questi trombi, successivamente, possono frantumarsi ed embolizzare nel circolo arterioso, se il trombo si lisa rapidamente, si osserva una rapida risoluzione della sintomatologia, e quindi un TIA; in altre occasioni ciò non avviene, di conseguenza l'occlusione dura più a lungo dando origine a un ictus [7]. Gli emboli di origine cardiaca si fermano più frequentemente nel tratto intracranico dell'arteria carotide interna, nell'ACM, nell'arteria cerebrale posteriore (ACP); l'arteria cerebrale anteriore (ACA) è coinvolta meno frequentemente. La causa principale di ictus cardioembolico è la fibrillazione atriale non reumatica, il meccanismo fisiopatologico dell'ictus è la formazione di un trombo nell'atrio fibrillante o nell'auricola, con successiva embolizzazione[7]. Altre cause possibili sono l'infarto del miocardio, le protesi valvolari, la cardiopatia reumatica, la miocardiopatia ischemica. Un infarto del

miocardio insorto recentemente può essere una fonte di emboli, in particolare quando è transmurale e interessa la parete ventricolare anteroapicale, difatti l'inizio di una terapia anticoagulante, in seguito ad un infarto del miocardio, riduce il rischio di ictus. Altro importante fenomeno è quello delle "embolie paradosse", in cui trombi di origine venosa passano nella circolazione arteriosa, spesso tramite un difetto del setto interatriale o un forame ovale pervio, ciò rende possibile l'embolia a livello cerebrale[7]. L'ictus su base aterosclerotica è dovuto alla formazione di trombi su placche aterosclerotiche che possono embolizzare nelle arterie intracraniche dando origine a un ictus embolico artero-arterioso. L'aterosclerosi a livello delle carotidi, che si verifica più frequentemente a livello della biforcazione della carotide comune e nel tratto prossimale dell'arteria carotide comune, è responsabile di circa il 10% degli ictus ischemici. Il sesso maschile, l'età avanzata, l'abitudine al fumo di tabacco, l'ipertensione, il diabete e l'ipercolesterolemia sono fattori di rischio per l'aterosclerosi delle carotidi e di conseguenza dell'ictus. Per quando riguarda il meccanismo con cui si instaura l'aterosclerosi, è caratterizzata dalla sequenza che va da un'iniziale deposizione di lipidi subintimale, seguita dalla proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce, dall'invasione macrofagica, dalla deposizione di colesterolo, dalla fibrosi e termina con la formazione della placca. Quest'ultima, nel tempo, può eventualmente andare in contro a una parziale necrosi e calcificazione, con fissurazioni della superficie rigida, e successive riapposizioni di materiali costitutivi, provocando un accrescimento della placca fino a determinare una riduzione del lume vasale sufficiente a ridurre il flusso in modo significativo. Altrettanto importante è la possibile formazione di trombi causata dalla superficie irregolare della placca che favorisce l'aggregazione piastrinica. Il trombo può portare a ischemia cerebrale con tre modalità: può ingrandirsi e restringere il lume fino all'occlusione; propagarsi sino a ostruire l'origine di rami collaterali al vaso trombotico; frammentarsi spontaneamente e formare emboli che andranno a occludere arterie più piccole e a valle. Quest'ultimo meccanismo, detto dagli Autori di lingua inglese "*artery-to-artery embolism*", è particolarmente frequente in caso di placca complicata da trombosi a livello della carotide interna o della biforcazione carotide, che determina un'occlusione completa della cerebrale media o dei suoi rami. [1]

1.2 Ictus ischemico

L'insufficiente apporto ematico cerebrale, come accennato in precedenza, può essere focale o globale. L'ischemia cerebrale globale, la quale generalmente non provoca ictus, è l'esito di differenti condizioni che determinano ipovolemia, o arresto cardiocircolatorio, o paralisi dei meccanismi riflessi vasoregolatori che adattano il letto vascolare al volume ematico. La sintomatologia, che può variare a seconda della durata e della gravità della riduzione globale di flusso cerebrale, si può esprimere con un episodio sincopale, o uno stato confusionale, o uno stato di coma più o meno prolungato, con o senza esiti permanenti.

L'ischemia focale è generata da una riduzione del flusso ematico distrettuale, di conseguenza la sintomatologia sarà differente a seconda della durata, dell'entità, della rapidità di insorgenza, del territorio vascolare interessato ed efficienza del circolo collaterale. Non sempre, pertanto, all'ischemia fa seguito l'infarto e l'espressione clinica può, quindi, essere rappresentata da sintomi e segni completamente reversibili (TIA), o da quadri di deficit persistente di funzioni neurologiche (ictus ischemico), che in alcuni casi raggiungono rapidamente la massima entità, in altri hanno una progressione peggiorativa o migliorativa (*stroke in evolution*) ad andamento graduale o fluttuante o remittente.[1]

Quadri clinici sindromici

Il quadro clinico dell'ictus ischemico si caratterizza per un deficit neurologico focale con esordio brusco e spesso violento. Il deficit neurologico può essere completo e stabile sin dall'inizio, oppure presentare un andamento evolutivo. In quest'ultimo caso il deficit può dimostrare una tendenza al peggioramento in maniera fluttuante, graduale o progressiva, che si completa generalmente in 12-24 ore, oppure tende al miglioramento spontaneo[1].

La sintomatologia di esordio si manifesta più spesso durante le ore di veglia, con una maggiore frequenza in corrispondenza delle prime ore del mattino (dopo il risveglio) e del primo pomeriggio; è più raro il fatto che il deficit neurologico insorga durante la notte e il soggetto presenti già al risveglio la sintomatologia. L'ora d'inizio dei sintomi convenzionalmente è definita come "*last seen well*", ovvero l'ultima volta in cui il paziente è stato visto in salute, vale soprattutto per l'ictus al risveglio o non databile.[1]

L'esame obiettivo neurologico permette di rilevare segni e sintomi che possono essere raggruppati in tre grandi categorie sindromiche, associate al territorio di distribuzione del vaso interessato dall'occlusione o dal deficit di perfusione (carotideo o vertebro-basilare) o dal tipo di vaso colpito (arterie perforanti profonde):

- Sindrome del circolo anteriore o carotideo;
- Sindrome del circolo posteriore o vertebrobasilare
- Sindrome lacunare.

Bisogna sottolineare che la localizzazione della lesione sulla base della sintomatologia clinica è più precisa quando il quadro è stabilizzato, ovvero quando l'esame avviene almeno 24 ore, e talvolta 24-96 ore dopo l'esordio.[1]

Sindrome del circolo anteriore o carotideo

L'occlusione unilaterale dell'arteria carotide interna potrebbe presentarsi in modo asintomatico, nel caso in cui vi sia un circolo di Willis pervio ed efficiente; al contrario se il compenso circolatorio risulta insufficiente, l'occlusione carotidea porta alla comparsa di un severo quadro neurologico, difficilmente distinguibile da quello di un'occlusione totale dell'arteria cerebrale media, ramo intracranico principale dell'ACI, a meno che non compaia una sindrome alterna ottico-piramidale, caratterizzata da un'amaurosi ipsilaterale accompagnata da un'emiparesi controlaterale, caratteristica dell'occlusione dell'arteria carotide interna. Talvolta l'infarto può coinvolgere anche il territorio dell'arteria cerebrale anteriore o, meno frequentemente, quello dell'arteria cerebrale posteriore.[1]

La sintomatologia di un'ampia ischemia riguardante il territorio dell'arteria cerebrale media o dell'arteria carotide interna, si presenta con un'improvvisa emiparesi o emiplegia controlaterale, che coinvolge almeno due dei seguenti segmenti corporei: arto inferiore, arto superiore, faccia; associata a emianopsia laterale omonima controlaterale, emianestesia globale, inoltre, in seguito a lesioni dell'emisfero dominante può essere presente afasia, invece, le lesioni dell'emisfero non dominante si manifestano con emidisattenzione, emisomatoagnosia, anosognosia o anosodiaforia. Spesso si verifica anche una deviazione forzata dello sguardo verso il lato indenne (il malato "si guarda la lesione") e un grado variabile di disturbo della coscienza.

Un buon circolo collaterale può delimitare la zona dell'infarto, così facendo la sintomatologia risulterà meno grave e frequentemente l'emianopsia laterale omonima è assente.[1]

Il quadro clinico determinato dall'occlusione di uno o più rami terminali dell'arteria cerebrale media, si presenta con un deficit sensitivo-motorio controlaterale, che può essere localizzato anche a solo un segmento corporeo, oppure con un disturbo afasico isolato, il quale può essere accompagnato da un'emianopsia o quadrantopsia laterale omonima controlaterale, inferiore o superiore.

L'infarto dell'arteria cerebrale anteriore si presenta con un deficit motorio principalmente dell'arto inferiore controlaterale, talvolta associato a leggeri disturbi sensitivi o afasia. Nel caso in cui vi siano lesioni bilaterali, possono coesistere sintomi e segni prefrontali (apatia, sindrome disesecutiva), ciò può accadere nel caso in cui le due arterie cerebrali anteriori originano dalla stessa arteria carotide interna, oppure in seguito a vasospasmo dovuto ad un'emorragia subaracnoidea da rottura di un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore. L'interessamento bilaterale può provocare paraparesi e incontinenza sfinterica, determinando difficoltà nella diagnosi differenziale con una lesione del midollo spinale.

Sindromi del circolo posteriore o vertebro-basilare

La sintomatologia che interessa queste sindromi deriva dalla lesione del lobo occipitale, del cervelletto, del talamo e del tronco dell'encefalo. L'infarto occipitale, dovuto all'occlusione dell'arteria cerebrale posteriore, può riguardare esclusivamente l'area calcarina e presentarsi solo con un'emianopsia laterale omonima controlaterale congrua, senza il coinvolgimento della visione maculare. Spesso, questo deficit visivo viene riferito dal paziente come una generica difficoltà visiva e quindi potrebbe passare inosservato. Gli infarti occipitali più ampi determinano, invece, un'emianopsia unita ad un'emisindrome sensitivo-motoria controlaterale, e ad un complesso variabile di deficit cognitivi visuospatiale e simbolici che possono mimare un infarto localizzato nel territorio dell'arteria cerebrale media. Può accadere che un'occlusione trombo-embolica dell'estremità rostrale della basilare, determini un infarto della corteccia calcarina su ambedue i lati, causando una doppia emianopsia laterale omonima congrua, senza interessamento maculare e risparmio del riflesso fotomotore, spesso abbinata a una sindrome confusionale. La perdita di visione in entrambi i campi visivi con risparmio della visione centrale (visione a cannocchiale) corrisponde al quadro della cosiddetta cecità corticale[1]. In alcune situazioni, può comparire un infarto bilaterale delle zone mediali del talamo, insieme a un infarto mesencefalico, dovuto all'occlusione dell'apice dell'arteria basilare; di conseguenza il paziente presenterà paralisi bilaterale del III nervo cranico, stato soporoso e tetraparesi. Nel caso in cui vi

sia un'occlusione delle arterie perforanti che derivano dal tratto iniziale dell'arteria cerebrale posteriore, si genera un piccolo infarto talamico, il quale si manifesta con una sindrome sensitiva o sensitivo-motoria controlaterale, talvolta con iperpatia. Se la lesione talamica è di dimensioni superiori, sono possibili quadri più complicati, con disturbi di coscienza, apatia, allucinazioni visive, deficit della motilità oculare verso l'alto, afasia, amnesia e disturbi visuo-spaziali.

Gli infarti cerebellari si presentano con una sindrome cerebellare acuta omolaterale, accompagnata da nausea e vertigine. Nel caso in cui vi sia un abbondante edema perilesionale, si manifesta con una sindrome da ipertensione intracranica, con segni di compressione del tronco cerebrale o di nervi cranici, possono esserci anche alterazioni della coscienza fino ad arrivare al coma, che può necessitare di un intervento di craniotomia decompressiva. È possibile distinguere tre differenti sindromi a seconda della localizzazione della lesione: sindrome dell'arteria cerebellare superiore (nausea, vomito, emiatassia cerebellare omolaterale, disartria cerebellare con parola abburattata, anestesia termodorifica dell'intero emisoma controlaterale, nistagmo di fissazione verso il lato lesso); sindrome dell'arteria cerebellare antero-inferiore (nausea, vomito, tinnitus con sordità omolaterale fluttuante, vertigine, nistagmo periferico, emiatassia cerebellare omolaterale); sindrome dell'arteria cerebellare postero-inferiore (vertigine rotatoria, atassia del tronco, nistagmo, dismetria omolaterale e disartria in caso di coinvolgimento della branca mediale; atassia segmentale omolaterale, lateropulsione omolaterale, instabilità posturale in caso di coinvolgimento della branca laterale).[1] Nel caso di occlusione completa della basilare, si instaura un quadro clinico drammatico con coma, tetraplegia e paralisi respiratoria. Talvolta, nelle 48-72 ore precedenti, possono verificarsi diplopia, disartria, disfagia, deficit di forza e di sensibilità ad andamento fluttuante o con alternanza di lato. Va sottolineato che, spesso, gli infarti del circolo vertebro-basilare sono multipli, a differenti livelli, con quadri clinici che derivano dalla varia combinazione di quelli sopra descritti. [1]

Sindromi lacunari

Si caratterizzano per la presenza di infarti tondeggianti di dimensioni ridotte o "lacune", causati da occlusioni distali delle arterie perforanti profonde. Generalmente le dimensioni delle lacune sono comprese fra 0.5-1.5mm. Può accadere che, queste piccole lacune, si localizzino in zone poco rappresentative sul piano clinico e quindi rimanere asintomatiche. In altri casi, invece, questi particolari infarti, si posizionano in zone strategiche (capsula interna, talamo, ponte) determinando sindromi lacunari

anche gravi: emiparesi o emianestesia, emiparesi atassica, deficit sensitivi acrali (sindromi cheiro-orali o cheiro-pedali, disartria-mano goffa) o anche non acrali.

Le principali sindromi lacunari sono l'emiparesi motoria pura, l'ictus sensitivo puro, l'ictus sensitivo-motorio, l'emiparesi atassica, la disartria-mano goffa e la sindrome pseudobulbare. I principali fattori di rischio sono l'ipertensione arteriosa e il diabete non controllati. Le sindromi lacunari, in generale, sono caratterizzate da un esordio acuto, con quadri clinici mono o paucisintomatici, che tendono a stabilizzarsi dopo poco tempo, in assenza di cefalea, turbe della coscienza, crisi epilettiche, disturbi visivi e delle funzioni corticali simboliche (afasia, aprassia, emidisattenzione, agnosia).[1]

Prognosi

A 30 giorni dall'infarto cerebrale, la prognosi prevede una mortalità media del 10-15% e residua un'invalidità nel 30-40% dei pazienti. Vi è una mortalità precoce, che si manifesta entro la prima settimana dall'esordio, generalmente dovuta ad infarti sopratentoriali di grosse dimensioni, complicati da ernia transtentoriale, o da infarti primitivi estesi del tronco encefalico. Dalla seconda settimana, invece, la mortalità è causata da scompenso cardiaco nei soggetti cardiopatici, o da complicanze ischemiche miocardiche che seguono l'infarto cerebrale. Dalla terza settimana in poi le cause che possono portare al decesso sono soprattutto complicanze infettive, renali, polmonari. Ricordiamo in particolare l'embolia polmonare, provocata dalla migrazione di un trombo formatosi a livello delle vene profonde degli arti inferiori facilitato dall'immobilità e spesso precipitata dai primi movimenti dell'arto in via di recupero. La prognosi varia anche in base alla gravità del deficit neurologico al momento del ricovero, al decorso clinico nei primi giorni dall'esordio dei sintomi e alla presenza di eventuali fattori generali aggravanti. Se all'esordio la coscienza è conservata, si può realizzare un peggioramento graduale nel 25% dei casi con infarto nel territorio carotideo e nel 40 % dei casi con infarto vertebro-basilare, che si completa nelle prime 48-96 ore. In questo gruppo sono inclusi i cosiddetti *ictus ingrediens* o *progressing stroke*, i quali hanno una prognosi più severa con una mortalità che arriva fino al 40% ed un'invalidità residua del 50%. È stato dimostrato che la principale causa di progressione della sintomatologia è l'edema perilesionale, il quale si crea intorno a lesioni di medie e grosse dimensioni riguardanti buona parte del territorio dell'arteria cerebrale media. [1]

I soggetti diabetici presentano una prognosi peggiore, probabilmente a causa di un'alterazione del microcircolo cerebrale che favorisce lo sviluppo di acido lattico in

presenza di elevati livelli glicemici; allo stesso modo anche i pazienti affetti da fibrillazione atriale hanno una prognosi più infausta, verosimilmente a causa della ridotta ed irregolare gittata cardiaca, la quale può determinare un flusso cerebrale insufficiente, qualora i meccanismi di autoregolazione siano deficitari.

Gli infarti lacunari giovano di una prognosi migliore, con una mortalità acuta del 3-5% ed un'invalidità residua del 20%. In generale, vige la regola che più l'infarto è piccolo, migliore è la prognosi, tuttavia possono esserci infarti strategici della capsula interna che comportano un importante deficit funzionale residuo.[1]

Indipendentemente dalle dimensioni della lesione, la prognosi a lungo termine può essere influenzata negativamente dalla presenza di alcuni deficit neurologici, i quali influiscono sfavorevolmente sulla ripresa funzionale: in particolare, un'afasia sensoriale di Wernicke ed un'eminattensione possono confliggere con la riabilitazione, ma anche uno stato depressivo, che si osserva nel 30-40% dei casi.

Vi sono alcune sequele neurologiche che possono svilupparsi anche in presenza di un buon recupero funzionale, come le crisi epilettiche focali motorie che si riscontrano nel 20 % dei casi a distanza di settimane o mesi, spesso con caratteristica marcia jacksoniana o secondaria generalizzazione.[1]

La probabilità che si ripresenti un ictus è più elevata nei soggetti già colpiti rispetto alla popolazione generale, in particolare se coesistono fattori di rischio come ipertensione, diabete, cardiopatie a elevato rischio emboligeno. Il susseguirsi di infarti cerebrali, anche se clinicamente silenti o di piccole dimensioni, può portare allo sviluppo di un'encefalopatia multinfartuale o una sindrome pseudobulbare.

Gli infarti globali del circolo anteriore presentano la prognosi acuta peggiore, sia in termini di mortalità che di gravità degli esiti, invece gli infarti parziali del circolo anteriore e gli infarti del circolo posteriore, ad esclusione della trombosi della basilare, hanno una prognosi meno grave. Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine dopo ictus ischemico, il rischio assoluto di recidiva varia dal 10 al 15% il primo anno, e dal 4 al 9% per ogni anno nel primo quinquennio. La mortalità ad 1 anno dei pazienti con ictus ischemico è pari a circa il 30%.

Terapia ictus ischemico

L'obiettivo principale è prevenire o far regredire il danno cerebrale, per fare ciò la terapia dev'essere iniziata con estrema rapidità. Il paziente dev'essere ospedalizzato con estrema urgenza, in modo tale da procedere terapeutamente con la trombolisi per via e.v. Questa terapia dev'essere somministrata in centri qualificati che siano in grado

di ridurre al minimo i tempi che intercorrono tra l'arrivo del malato e l'inizio del trattamento e che assicurino la possibilità di monitoraggio neurologico e pressorio del paziente anche dopo il trattamento. La terapia di trombolisi e.v. consiste nella somministrazione, entro 3 ore (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) o entro 4.5 ore (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B-R), del farmaco r-tPA (attivatore tissutale del plasminogeno) alla dose di 0.9 mg/kg, di cui il 10% in bolo per via e.v. ed il rimanente in infusione per 60 minuti. Questo farmaco presenta una maggior efficacia se somministrato entro le 3 ore, in quanto successivamente aumenta il rischio di emorragie sintomatiche[16]. Se il paziente sviluppa un forte mal di testa, ipertensione acuta, nausea, vomito o il quadro neurologico peggiora, bisogna interrompere la somministrazione di Alteplase e ottenere una TC cranio in emergenza[16].

Può succedere che grossi trombi che interessano le arterie cerebrali più importanti, come l'arteria cerebrale media, l'arteria carotide interna intracranica e l'arteria basilare, non si sciolgono con la sola trombolisi e.v., perciò si ricorre alla trombectomia meccanica, un trattamento alternativo o aggiuntivo dell'ictus acuto in pazienti non candidabili o con controindicazioni ai trombolitici, o in quelli in cui non si è ottenuta la ricanalizzazione del vaso con i trombolitici per via e.v. la trombectomia meccanica può essere iniziata entro 6 ore dall'esordio dei sintomi (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)[16].

Un effetto positivo sulla prognosi, a prescindere dalle terapie farmacologiche impostate, è il ricovero precoce in una struttura dedicata al trattamento dell'ictus (*stroke unit: S.U.*), nel quale opera personale medico e paramedico addestrato specificatamente nella gestione di questa patologia. Il trattamento in questa sede determina una significativa riduzione della mortalità e disabilità residua, sia a breve che a lungo termine. Il trattamento in S.U comporta, anche, una riduzione delle complicanze secondarie dell'ictus, questo è dovuto principalmente a cinque fattori : l'organizzazione multidisciplinare; le informazioni ed il coinvolgimento dei familiari; l'inizio precoce del trattamento riabilitativo; l'intensità della fisiochinesiterapia e della terapia occupazionale; e la presenza di un team specializzato nel trattamento dell'ictus. La terapia dell'ictus ischemico in fase acuta comprende inoltre acido acetilsalicilico (ASA), eparina, terapia anticoagulante orale in fase acuta e terapia anti-edema cerebrale.

Provvedimenti accessori

Oltre alle terapie sopradescritte devono essere messi in atto una serie di provvedimenti, con lo scopo di prevenire le possibili complicanze che si verificano nei pazienti allettati:

1. *Mobilizzazione precoce e materassino antidecubito*: una delle possibili complicanze sono le ulcere da decubito, che si possono prevenire con la mobilizzazione passiva del paziente ogni 2-3 ore da parte del personale infermieristico e tramite l'utilizzo di materassini antidecubito.[1]

2. *Controllo della pressione arteriosa*: la pressione arteriosa andrebbe ridotta nel caso in cui i valori pressori superano i 220/120 mmHg in presenza di ipertensione maligna, o se i valori pressori sono maggiori di 185/110 mmHg ed è prevista l'effettuazione di trombolisi. Infatti una moderata ipertensione non è dannosa, in quanto il flusso cerebrale, attraverso i circoli collaterali, nel corso di ictus ischemico, può essere mantenuto da valori pressori più elevati.[7]

3. *Controllo della temperatura corporea*: la febbre dev'essere trattata con antipiretici e applicazione di impacchi freddi, in quanto dannosa e peggiorativa del danno ischemico. Al contrario, studi sperimentali in modelli animali, hanno dimostrato un effetto protettivo dell'ipotermia, la quale è in grado di ridurre il fabbisogno di ossigeno del cervello, e quindi la discrepanza fra apporto ematico e richiesta energetica. Tuttavia non è entrata nell'uso a causa della difficoltà della sua applicazione.[7]

4. *Controllo delle infezioni*: Infezioni specie urinarie e polmonari sono frequenti nei pazienti con ictus cerebrale in fase acuta. Esse possono compromettere sia le condizioni generali del paziente, sia gli organi ed apparati in cui si localizzano. Inoltre, è verosimile che la febbre peggiori il danno ischemico cerebrale. Infine, è noto che le infezioni favoriscono una condizione ematica procoagulativa, attraverso fenomeni di attivazione leucocitaria, di rilascio di citochine, di iperfibrinogenemia. Per tutti questi motivi è indicato un attento controllo delle complicanze infettive fin dal loro primo manifestarsi. [1]

5. *Controllo della glicemia*: la glicemia va monitorata e tenuta al di sotto di 180 mg/dl (10,0 mmol/L), poiché l'iperglicemia peggiora la prognosi dell'ictus ischemico.[7]

6. *Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP)*: l'immobilità a letto associata allo stato ipercoagulativo che spesso accompagna l'ictus ischemico, sono fattori predisponenti la TVP e la sua possibile evoluzione ad embolia polmonare. Per la

prevenzione si può utilizzare l'eparina sottocute (non frazionata a basso peso molecolare), oppure gambali a compressione pneumatica, calze elastiche, la posizione rialzata degli arti inferiori e la mobilizzazione precoce del paziente.

1.3 Attacco ischemico transitorio (TIA)

La definizione classica di TIA è un deficit neurologico focale improvviso che dura meno di 24 ore, si presume sia di origine vascolare e che sia limitato ad un'area del cervello o dell'occhio perfusa da una specifica arteria. I sintomi tipici includono emiparesi, emiparestesia, disartria, disfasia, diplopia, intorpidimento circumorale, cecità monoculare, i TIA vengono spesso chiamati ministrokes o colpi di avvertimento in quanto si risolvono rapidamente [15]. La maggior parte degli Autori sostiene che il deficit neurologico si risolva nel 50% dei casi entro un'ora, e nel 90 % dei casi entro 4 ore. Perciò un paziente che manifesta sintomi da più di 4 ore difficilmente andrà in contro a una remissione completa dei sintomi[1].

La vecchia definizione si basa sul presupposto che, i TIA siano causati da un'ischemia cerebrale che si risolve così rapidamente da provocare solo sintomi transitori e non permanenti di danno cerebrale, al contrario l'ictus ischemico causa lesioni permanenti al parenchima cerebrale; tuttavia, la somiglianza fra queste due sindromi, ha reso difficile la differenziazione, perciò per distinguerli si è ricorsi a un criterio arbitrario quale la durata dei sintomi. Il criterio delle 24 ore è basato sull'assunzione che se la sindrome persiste per più di 24 ore, dovrebbe essere rilevabile una lesione cerebrale a livello microscopico. Anche grazie all'introduzione di indagini strumentali come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), si è capito che ictus e TIA sono entrambi condizioni gravi che riguardano l'ischemia cerebrale, ambedue sono indicatori di disabilità attuale o imminente rischio di morte, tuttavia i TIA offrono una maggiore opportunità per iniziare un trattamento che può prevenire la possibile insorgenza di un infarto cerebrale, infatti, dopo un primo TIA, il 10-20% dei pazienti manifesta un ictus nei successivi 90 giorni, e nel 50% di questi pazienti l'ictus si verifica da 24 a 48 ore dopo il TIA. In conclusione, lo sviluppo di sintomi di ischemia cerebrale acuta costituisce un'emergenza medica. I sintomi transitori non escludono la possibilità di un infarto cerebrale associato. Una ridefinizione di TIA può sottolineare la necessità di un'azione urgente quando un paziente ha sintomi di ischemia cerebrale acuta[15].

La diagnosi di TIA, così come quella dell'ictus ischemico, non richiede uno studio con

le neuroimmagini (che può risultare negativo), poiché la diagnosi viene posta sulla base della clinica, ma TC o RM vanno comunque eseguite allo scopo di diagnosi differenziale e di escludere l'emorragia cerebrale o altre patologie che possono simulare il TIA o l'ictus.

Il quadro clinico varia a seconda che l'evento ischemico riguardi il territorio carotideo o il territorio vertebro-basilare. L'attacco ischemico transitorio a livello carotideo può manifestarsi con disturbi del visus dell'occhio omolaterale alla carotide interessata: perdita repentina del visus (amaurosis fugax), spesso riferita come un velo scuro che cala dall'alto o che sale dal basso, meno frequentemente come una luce intensa. Può succedere che il paziente non provi a chiudere alternativamente i due occhi, e quindi che riferisca come amaurosi, ciò che in verità è un'eminanopsia laterale omonima (dell'emicampo corrispondente all'occhio ritenuto sofferente), che può essere sì dovuto a un deficit transitorio del circolo carotideo, ma è più frequentemente attribuibile ad ischemia vertebro-basilare. Il sintomo più comune del TIA carotideo è l'ipostenia di un arto, accompagnata dalla sensazione di pesantezza o impaccio motorio di un arto, o in varia combinazione di emifaccia, arto superiore o inferiore, fino al coinvolgimento di un intero emisoma, sempre controlaterale all'emisfero colpito[1]. In circa un terzo dei casi, si possono manifestare disturbi sensitivi, come parestesie, ipoestesie, con la medesima collocazione dei deficit motori, con i quali possono coesistere. La cefalea può precedere o concomitare nel 30% dei casi. In una discreta percentuale di pazienti, viene riferita un'afasia transitoria, di Broca, di Wernicke, o globale, insieme con un eventuale deficit focale sensitivo-motorio, o emianopsia laterale omonima.

Tabella 1 - “sintomi neurologici più frequenti in corso di TIA”[1]

Sintomo	%
Ipostenia unilaterale (debolezza, pesantezza, impaccio)	50
Disturbi sensitivi unilaterali (ipoestesia, parestesia)	35
Disartria	23
Amaurosi transitoria unilaterale	18
Afasia	18
Disturbo della coordinazione (atassia)	12
Vertigine	5
Emianopsia laterale omonima	5
diplopia	5

Il TIA vertebro-basilare, generalmente si presenta con vertigini, diplopia verticale o orizzontale, disartria, atassia, deficit motori e sensitivi di un arto o più arti, fino ad una tetraparesi talora con emianopsia laterale omonima. La cefalea è più frequente rispetto ai TIA carotidei. Sintomi da non considerare come espressione di TIA, se compaiono isolatamente, sono: disartria, disfagia, diplopia, acufeni, vertigini, e soprattutto episodi di perdita di coscienza, stati confusionali, fenomeni lipotimici o pre-sincopali. [1]

1.4 Emorragia cerebrale

L'emorragia intracerebrale è un'evenienza spesso grave, che può far seguito a traumi dell'encefalo oppure manifestarsi in maniera spontanea sotto forma di ictus emorragico, generalmente in seguito alla rottura spontanea di un vaso o di una malformazione vascolare. Il versamento può rimanere circoscritto e raccolto, oppure espandersi infiltrando diffusamente il tessuto nervoso, potendo arrivare fino agli spazi subaracnoidei (emorragia cerebro-meningea) o nel sistema ventricolare (emorragia intraventricolare). L'emorragia cerebrale spontanea rappresenta circa il 15% della totalità degli ictus; la mortalità acuta è più alta rispetto alle forme ischemiche,

raggiungendo il 47,75% per tutte le fasce d'età; in circa il 50% dei sopravvissuti residuano esiti permanenti più o meno gravemente invalidanti, solo il 20% riacquista indipendenza funzionale dopo sei mesi. Come per l'ictus ischemico, l'incidenza aumenta all'aumentare dell'età e dopo i 55 anni raddoppia ogni decade fino ad 80 anni; l'età media di insorgenza è leggermente inferiore a quella dell'ictus ischemico. Clinicamente è indistinguibile dall'ictus ischemico e si caratterizza per l'insorgenza improvvisa di un deficit neurologico focale, spesso con perdita di coscienza. L'ictus emorragico può essere suddiviso in base alla sede della lesione in: ictus "a sede tipica", "profonda", a sede "atipica" e "lobare". L'emorragia "a sede tipica" è ritenuta essere strettamente correlata con l'ipertensione, questo legame è stato suggerito da osservazioni epidemiologiche, cliniche ed autoptiche, e riguarda soprattutto i nuclei della base per rottura di un ramo dell'arteria lenticolo-striata[1]. L'emorragia "a sede atipica" o "lobare", colpisce in ordine di frequenza: lobo parietale, lobo occipitale, lobo frontale, lobo temporale, (se estesa, può coinvolgere più lobi).

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche variano in rapporto alla sede e all'estensione della lesione. Tipicamente, la sintomatologia compare all'improvviso, in un soggetto in piena attività, con peggioramento rapido e progressivo, manifestandosi con l'insorgenza di un deficit neurologico focale, che tende a peggiorare, accompagnato da disturbi della coscienza e sintomi dell'ipertensione endocranica, come cefalea e vomito. L'assenza di questi ultimi due sintomi non deve mai portare ad escludere la diagnosi di ictus emorragico, essendo che esso potrebbe svilupparsi ed evolvere in maniera del tutto asintomatica. La durata del sanguinamento è generalmente nell'ordine di decine di minuti e, occasionalmente, l'espansione della raccolta ematica può proseguire per parecchie ore, anche in assenza di malformazioni vascolari o di un'anomalia evidente della coagulazione. *L'emorragia a sede tipica* è la più frequente in assoluto, nel 40% dei casi ha sede *putaminale, putamino-pallidale o claustrale* e solitamente determina il coinvolgimento della capsula interna. Esordisce bruscamente con un deficit sensitivo-motorio facio-brachio-crurale controlaterale e una deviazione del capo e degli occhi verso il lato della lesione emisferica. Nel 30% dei casi il quadro evolve, più o meno rapidamente, in uno stato di coma. Nel giro di minuti od ore, i sanguinamenti di grosse dimensioni provocano una compressione del tronco cerebrale, con deterioramento della coscienza ad andamento ingravescente (sindrome da deterioramento rostro-caudale), a prognosi quasi sempre infausta. Le lesioni di

dimensioni più piccole (1-2 centimetri di diametro) hanno un'evoluzione meno severa: il deficit motorio è costante, i disturbi della coscienza sono transitori o addirittura assenti, e si evidenziano con più facilità eventuali disturbi sensitivi, del campo visivo e delle funzioni nervose superiori. La prognosi a lungo termine è determinata soprattutto dagli esiti motori. [1] Nelle emorragie massive e nei rari casi in cui l'emorragia è limitata al nucleo caudato, l'invasione ventricolare è costante e i segni associati all'emiparesi controlaterale e alla paralisi transitoria dello sguardo verso il lato opposto alla lesione, possono essere cefalea, vomito, rigidità nucale. *L'Emorragia talamica* (10-20% dei casi) è caratterizzata da una emi-ipoestesia controlaterale alla lesione e spesso da un'emianopsia laterale omonima, afasia (per lesione a sinistra) o emidisattenzione (per lesione destra) con tendenza alla regressione. Il resto del quadro clinico è condizionato dal coinvolgimento delle strutture adiacenti e include un'emiplegia in caso di interessamento della capsula interna e alterazioni oculomotorie o pupillari in caso di estensione mesencefalica. A distanza di tempo è frequente l'insorgenza di una tipica sindrome talamica con iperpatia. Meno frequenti sono le *emorragie pontine* (circa 5% dei casi) che causano un quadro di tetraplegia, pupille miotiche, coma con prognosi infausta (i sanguinamenti di piccole dimensioni possono dare luogo ad una sindrome alterna, senza disturbi di coscienza, o alterazioni della motilità oculare coniugata, o a paralisi dei nervi cranici, mentre lesioni del piede del ponte possono provocare un'emiplegia o una paraplegia), *l'emorragia cerebellare* (circa 10% dei casi) che si verifica generalmente a livello del nucleo dentato e le manifestazioni iniziali sono: disturbi dell'equilibrio rapidamente progressivi, cefalea, vomito, disartria e disfagia e le *emorragie intraventricolari primitive* (rare). *L'emorragia a sede atipica o lobare o ematoma intracerebrale* rappresenta il 20% delle emorragie primarie. La raccolta ematica si sviluppa al confine fra la neocorteccia e la sostanza bianca, soprattutto a livello parietale, occipitale, frontale e temporale. La sintomatologia è differente in base alla sede, all'estensione e alla velocità di espansione dell'ematoma, la cui prognosi è generalmente migliore di quella delle emorragie profonde. L'esordio è abitualmente ictale, ma non è infrequente un andamento bifasico, con un esordio acuto seguito da una fase di stazionarietà ed infine un nuovo peggioramento.[1]

Diagnosi

Nessun criterio clinico riesce a differenziare in modo adeguato un'emorragia intracerebrale da un'ischemia cerebrale focale. La comparsa improvvisa di un'emiplegia associata a cefalea violenta, vomito, deviazione dello sguardo e del capo controlaterale e soprattutto turbe della coscienza ingravescenti, depongono per un'emorragia profonda; tuttavia, un quadro simile potrebbe essere provocato anche dall'occlusione massiva dell'arteria cerebrale media. D'altra parte, un deficit neurologico lieve o tendente alla regressione, abituale espressione di un'ischemia, può essere provocato da un sanguinamento di piccole dimensioni, limitato ad una area circoscritta della sostanza bianca, al ponte o, più raramente, ai nuclei della base. Perciò, è fondamentale sottolineare che soltanto la TC, senza mezzo di contrasto, permette di ottenere una diagnosi differenziale certa tra ictus ischemico ed ictus emorragico.

Esami strumentali

La TC senza mezzo di contrasto ha una sensibilità e specificità vicina al 100% per la diagnosi di emorragia intracerebrale, che appare come una lesione spontaneamente iperdensa, dai contorni netti, che può comprimere le strutture adiacenti o estendersi al sistema ventricolare o agli spazi subaracnoidei. La TC permette, inoltre, di visualizzare la formazione dell'edema perilesionale nei giorni successivi. La RM rappresenta l'esame di scelta nella diagnosi di emorragia in fase subacuta o cronica, in particolare se la lesione è situata in fossa posteriore o vi sono dubbi sulla sua natura, in quanto riesce ad evidenziare, con particolare sensibilità, la presenza di prodotti di degradazione dell'emoglobina; in fase acuta, invece, è meno precisa della TC poiché non permette di differenziare con certezza una lesione focale emorragica da una ischemica, specie se la lesione è di piccole dimensioni.[1]

Prognosi

La letteratura scientifica per quanto riguarda l'ictus emorragico evidenzia per tutte le fasce d'età un tasso di mortalità globale del 47,65%. Circa il 30% dei soggetti muore entro un mese dall'esordio; metà dei decessi si verifica durante i primi giorni (sanguinamenti più massivi) ed è dovuta a cause neurologiche (deterioramento rostro-caudale); la restante metà è legata alle complicazioni infettive, cardiache, respiratorie, frequenti nei pazienti più gravemente colpiti ed avviene più tardivamente (tra il 10° ed il 30° giorno). La recidiva è rara in caso di emorragia primitiva, più frequente in caso di emorragia secondaria, specie se la causa è una malformazione vascolare. Lo stato di coscienza all'inizio e l'estensione della lesione sono i più affidabili predittori di mortalità o di invalidità grave. A parità di livello di coscienza e di dimensioni della lesione, l'invasione ventricolare sembra essere associata ad una peggiore evoluzione; al contrario, la sede della lesione non ha valore predittivo indipendente. [1]

Terapia dell'ictus emorragico

Consiste nell'applicare i presidi terapeutici descritti nel paragrafo del trattamento comune a tutti gli ictus acuti. A differenza dell'ictus ischemico, però, l'ipertensione arteriosa va trattata in maniera più aggressiva. In caso di alterazione della coagulazione indotta da terapia dicumarolica, va somministrata vitamina K per via parenterale e, eventualmente plasma fresco o concentrati di fattore VII. Se l'emorragia si manifesta in corso di trombolisi occorre interrompere l'infusione del farmaco, sospendere gli antiaggreganti, somministrare plasma fresco o sangue in toto, o concentrati di piastrine. La terapia chirurgica, che consiste nello «svuotamento» dell'emorragia utilizzando diverse tecniche (approccio craniotomico diretto trans-corticale; aspirazione con ago-cannula inserito manualmente o con tecnica stereotassica, intervento endoscopico, rimozione del coagulo mediante puntura stereotassica e lavaggio con Urochinasi o r-tPA), ha certamente un solido razionale, basato sui benefici che possono derivare dalla riduzione della pressione intracranica in generale e della pressione sul tessuto sano che circonda la lesione emorragica. Occorre però ricordare che le emorragie di dimensioni non molto grandi, hanno un'evoluzione spontanea favorevole in termini di sopravvivenza ed invalidità. In linea di massima si può affermare che le emorragie piccole (volume inferiore a 10 mL) non vanno operate, mentre, in ogni caso, le emorragie di grandi dimensioni, con alterazione della

coscienza, hanno comunque una prognosi infausta, anche se operate. Le emorragie cerebellari, di diametro superiore a 3 cm o in presenza di segni di compressione tronco-encefalica, vanno invece operate. Le emorragie lobari grandi (volume = o > 50 mL) in soggetti non anziani, in condizioni di peggioramento clinico progressivo vanno evacuate. Negli altri casi non vi sono precise indicazioni, anche perché mancano studi controllati randomizzati, peraltro molto difficili da organizzare in considerazione delle caratteristiche di estrema gravità ed acuzie della patologia. [1]

2 Gestione dello Stroke Acuto nell'Area Metropolitana Genovese

2.1 Centralizzazione presso l'Ospedale Policlinico San Martino (GE)

Il percorso pre-ospedaliero di centralizzazione dello stroke acuto nell'area metropolitana di Genova è articolato in due momenti: gestione della richiesta di soccorso presso la Centrale Operativa del 118 (CO118) e gestione dell'intervento sul territorio dei mezzi di soccorso. È compito del *Calltaker* presso la CO118 identificare precocemente i casi di sospetto stroke utilizzando il *Medical Priority Dispatch System* (MPDS). [17]

Il Medical Priority Dispatch System (MPDS), originariamente sviluppato dal Dr. Jeff Clawson e ora controllato dalla National Academy of Emergency Dispatch (EMD) è un protocollo di approccio alla gestione della qualità delle attività di emergenza medica. Il protocollo MPDS è progettato per standardizzare e codificare il funzionamento di EMD, ottimizzando al contempo il supporto sicuro ed efficace della vita del paziente e la risposta del sistema dei servizi di emergenza medica. Il protocollo MPDS utilizza un sistema di interrogazione e determinazione dei sintomi della durata che consente al *Calltaker* di dare la priorità alla risposta del sistema in base alle configurazioni di risposta definite dall'utente. La sua peculiarità si traduce in:

- Accuratezza, efficienza e professionalità migliorate dell'interrogazione del chiamante
- Tempo di risposta "zero-minuti" per avviare il supporto salvavita
- Migliore facilità d'uso e minimizzazione di potenziali errori attraverso l'applicazione di una grafica intuitiva
- Eliminazione di potenziali errori ed omissioni attraverso l'uso di domande con script e istruzioni pre-arrivo[18]

In caso di sospetto stroke il *Calltaker* dovrà definire il livello di evidenza (CHIARA, DECISA, PARZIALE, NESSUNA), tramite l'apposito “strumento ictus”: il CT ha il compito di fare un rapido test sul paziente prima che arrivino i soccorritori. Deve chiedere a chi ha chiamato la CO118 di avvicinarsi al paziente quanto basta per chiedergli di fare tre cose:

1) Gli chieda di sorridere -> Aspettare. Il sorriso era lo stesso ad entrambi i lati della bocca?

Sorriso normale – 0 punti

Differenza leggera nel sorriso (possibile differenza) – 1 punto

Solo un lato della bocca o del viso mostra un sorriso (differenza evidente) o non è in grado di eseguire la richiesta – 3 punti

2) Gli chieda di alzare entrambe le braccia sopra la testa -> Aspettare. Che cosa è stato in grado di fare?

Entrambe le braccia alzate ugualmente – 0 punti

Un braccio più alto dell'altro (entrambe le braccia sollevate, ma a differente altezza) – 1 punto

Solo un braccio alzato o non è in grado di eseguire la richiesta (sollevare le braccia) – 3 punti

3) Gli chieda di dire: “Il lupo perde il pelo, ma non il vizio” -> Aspettare. È stato in grado di ripetere la frase correttamente? Le parole erano biascicate, confuse o incomprensibili?

Dette correttamente – 0 punti

Parlata biascicata – 3 punti

Parlata confusa o incomprensibile o non è in grado di eseguire la richiesta (parlare) – 3 punti

Sommando i punteggi assegnati a ciascuna risposta si avrà:

Punteggio ≥ 3 Evidenza Chiara
Punteggio = 2 Evidenza Decisa
Punteggio = 1 Evidenza Parziale
Punteggio = 0 Evidenza Nessuna

Inoltre il CT dovrà determinare il tempo di insorgenza dei sintomi, assegnare il codice di priorità all'evento, inviare i mezzi di soccorso e avvisare sempre il Medico della Centrale Operativa del 118 del sospetto stroke. [17]

Altri compiti spettano al *Dispatcher* che, in caso di sospetto stroke da parte del *Calltaker*, dovrà inviare i mezzi di soccorso secondo il seguente schema:

- Insorgenza < 6 ore o Sconosciuta: Automedica e Ambulanza
- Insorgenza ≥ 6 ore: Ambulanza

Il *Dispatcher* dovrà inoltre informare i mezzi inviati del sospetto stroke e supportare il Medico dell'Automedica per la destinazione del paziente. In caso di presenza sul posto della sola ambulanza il *Dispatcher* dovrà ricevere sospetto o conferma di stroke (è possibile utilizzare/riutilizzare lo “strumento ictus” del MPDS per definire/ridefinire il livello di evidenza), ricevere conferma del tempo di insorgenza della sintomatologia, informare il Medico della CO118 della conferma/sospetto dello stroke e indirizzare il paziente agli ospedali seguendo le indicazioni del protocollo. Il Medico della Centrale Operativa del 118 dovrà annotare sul registro dedicato i casi di sospetto stroke completando tutti i campi presenti; in caso di conferma da parte dei mezzi di soccorso dovrà attivare il percorso intraospedaliero dello stroke chiamando il Neurologo di guardia e il Triage dell'ospedale ricevente comunicando ad entrambi le seguenti informazioni: stato di ictus acuto probabile/certo, sesso ed età del paziente, tempo presunto di insorgenza della sintomatologia, tempo stimato di arrivo e se presente l'Automedica il punteggio della scala RACE [17].

2.2 Criteri di destinazione dei pazienti

In presenza della sola Ambulanza il paziente dovrà essere inviato sempre al DEA più vicino (San Martino, Galliera o Villa Scassi); in presenza dell'Automedica il Medico dell'Automedica una volta preso in carico il paziente dovrà:

- Confermare il sospetto stroke tramite la Cincinnati Prehospital Stroke Scale
- Determinare il tempo di insorgenza della sintomatologia
- Determinare il punteggio della scala RACE
- Valutare i parametri vitali
- Effettuare un controllo glicemico
- Effettuare un ECG a 12 derivazioni

Qualora le valutazioni effettuate corrispondano a tutti i seguenti criteri:

1. Punteggio CPSS superiore o uguale a 1
2. Tempo di insorgenza della sintomatologia inferiore a 6 ore o sconosciuta
3. Punteggio scala RACE superiore o uguale a 5

il paziente dovrà essere destinato al Pronto Soccorso dell'Ospedale Policlinico San Martino; in tutti gli altri casi il paziente dovrà essere destinato al Pronto Soccorso del DEA competente territorialmente (Galliera, Villa Scassi). [17]

Centralizzazioni secondarie

Il trasferimento verso l'Ospedale San Martino deve avvenire rapidamente tramite il Servizio 118 con Ambulanza e Automedica se immediatamente disponibile. Se l'Automedica non è immediatamente disponibile il trasferimento verrà effettuato dal personale dell'Ospedale inviante con il supporto di un'ambulanza inviata dalla CO118. In caso di richiesta di trasporto deve essere comunicato al Medico della CO118 il tempo di insorgenza dei sintomi e il punteggio della scala RACE. [17]

3 Materiali e metodi

La valutazione del: “*Protocollo di Centralizzazione dello Stroke Acuto dell’Area Metropolitana Genovese presso il servizio di Emergenza Sanitaria 118*” ha preso in considerazione un campione di 284 pazienti che sono stati assistiti nel periodo di 6 mesi compreso tra settembre 2019 e febbraio 2020, presentanti diagnosi di stroke probabile o certa.

I dati presi in studio sono stati forniti dal servizio di Emergenza Sanitaria 118 in maniera anonima identificati con un numero seriale progressivo. L’indagine si è sviluppata considerando solo i pazienti ricoverati all’Ospedale Policlinico San Martino (campione di 194 pazienti), per i quali sono stati raccolti, sempre in maniera anonima, attraverso una codifica numerica anonima della cartella, dati epidemiologici (età, sesso), evidenza di stroke, tempo di insorgenza della sintomatologia, tempo di arrivo in ospedale e km idealmente percorsi, DEA territoriale di competenza, valore della scala RACE; dati anamnestici (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, Parkinson, fumo, fibrillazione atriale); visita neurologica all’ingresso in ospedale (presenza o meno di afasia, disartria, cefalea, vertigine) esame obiettivo di settore cranico, arti superiori, arti inferiori; stato neurologico; valore della scala NIHSS; indagini strumentali (ECG, EEG, TC cerebrale senza mezzo di contrasto, TC cerebrale con mezzo di contrasto, RM cerebrale senza mezzo di contrasto); terapia all’accesso in Pronto Soccorso e diagnosi alla dimissione definitiva; considerando come outcome del paziente la condizione di vivo o deceduto al momento della dimissione.

Al fine di eseguire una valutazione statistica, le diagnosi sono state classificate in: ictus ischemico, ictus emorragico, TIA e “Altro” (paziente con diagnosi non conclusiva di ictus ischemico/emorragico o un’altra condizione patologica).

Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)

La CPSS, proposta da Kothari et al (1999), è uno strumento di screening semplice, riproducibile, facile da usare e da insegnare, per questo motivo è consigliato durante il Triage[19]. In particolare è una scala breve e pratica, sviluppata estraendo 3 dei 15 sintomi dalla scala NIHSS, che rappresenta il gold standard per la valutazione della gravità dell’ictus. La CPSS valuta la paralisi facciale, la debolezza asimmetrica delle braccia e i disturbi del linguaggio. Ogni elemento può essere valutato come normale o meno; se uno dei tre è anormale si sospetta che il paziente abbia un ictus. Questa scala presenta una sensibilità generale dell’ 82,46% e una specificità del 56,95%.[19]

La caduta del viso viene testata facendo sorridere il paziente e mostrare i denti. Se il sorriso è asimmetrico o non si muove allo stesso modo dell'altro lato, questo è considerato anormale.

La deriva del braccio viene testata chiedendo al paziente di chiudere gli occhi ed estendere entrambe le braccia davanti al corpo con i palmi rivolti verso l'alto per 10 secondi. Se un braccio non si muove come l'altro o se un braccio si sposta verso il basso rispetto all'altro, questo è considerato anormale.

Il discorso anormale viene testato facendo dire al paziente "il lupo perde il pelo ma non il vizio". Se il paziente biascia le parole, usa parole errate o non è in grado di parlare, questo è considerato anormale.[20]

Se uno qualsiasi di questi 3 segni risulta anormale, la probabilità di un ictus è del 72%.

Scala RACE: Rapid Arterial Occlusion Evaluation

La scala di valutazione dell'occlusione arteriosa rapida (RACE) è stata creata per l'individuazione di un'occlusione dei grossi vasi (*Large Vessel Occlusion, LVO*) pre-ospedaliero. La scala RACE è uno strumento semplice che può valutare accuratamente la gravità dell'ictus e identificare i pazienti con un ictus acuto.

Un punteggio con la scala RACE ≥ 5 ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 68%, per il rilevamento della LVO.[21]

Tabella 2- Scala RACE[21]

Scala RACE	0	1	2
Paralisi facciale	Assente	Lieve	Moderata
Funzione motoria AASS	Normale o lieve	Moderata	Severa
Funzione motoria AAI	Normale o lieve	Moderata	Severa
Deviazione di capo e occhi	Assente	Presente	-
Afasia (se emiparesi destra)	Esegue entrambe le attività correttamente	Esegue un'attività correttamente	Non esegue nessuna attività
Agnosia (se emiparesi sinistra)	Il paziente riconosce il suo braccio o la sua menomazione	Non riconosce il suo braccio o la menomazione	Non riconosce il suo braccio né la menomazione

Scala NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

La NIHSS è una scala di 15 item utilizzata per misurare la gravità dell'ictus. È stata originariamente sviluppata nel 1989 e ora è uno strumento largamente utilizzato, per misurare l'outcome negli studi sull'ictus trattati con l'attivatore tissutale del plasminogeno [22]. Secondo le linee guida del 2019, per il trattamento precoce dei pazienti con ictus ischemico acuto, è raccomandata per individuare i pazienti candidati alla terapia medica fibrinolitica e quelli a rischio di complicanze, come l'emorragia intracerebrale[16]. È uno strumento valido e affidabile per misurare la gravità dell'ictus, utile sia nella pratica clinica che nella ricerca, può essere usato in persone con deficit linguistici e cognitivi. È importante sottolineare che questa scala è veloce da somministrare, richiede circa 10 minuti, ed è necessaria un'attrezzatura minima (un oggetto appuntito per il test sensoriale). La forte capacità della NIHSS nel predire gli esiti a seguito di un ictus, aiuta i medici a fornire informazione accurate ai pazienti, a stabilire obiettivi realistici per la terapia e pianificare la dimissione[22].

Tabella 3- Scala NIHSS[16]

Oggetto testato	Titolo	Risposte e punteggi
1A	Livello di coscienza	Alert – 0 punti Disorientato - 1 punto Soporoso – 2 punti Coma – 3 punti
1B	Domande di orientamento	Risposte entrambe corrette – 0 punti Una risposta corretta – 1 punto
1C	Risposta ai comandi	Esegue entrambe le attività correttamente – 0 punti Esegue un'attività correttamente – 1 punto Non esegue nessuna attività correttamente – 2 punti
2	Sguardo	Sguardo indifferente attivo – 0 punti Paralisi dello sguardo parziale – 1 punto Paralisi dello sguardo completa – 2 punti
3	Campo visivo	Nessun difetto del campo visivo – 0 punti Emianopsia parziale – 1 punto Emianopsia completa – 2 punti Emianopsia bilaterale – 3 punti
4	Movimento facciale	Normale – 0 punti Debolezza facciale minore – 1 punto Debolezza facciale parziale – 2 punti Completa paralisi unilaterale – 3 punti
5	Funzione motoria AASS a. Sinistra b. Destra	Funzione motoria indifferente attiva – 0 punti Deviazione prima di 10 secondi – 1 punto Caduta prima di 10 secondi – 2 punti Nessuno sforzo contro gravità – 3 punti Nessun movimento – 4 punti
6	Funzione motoria AAII a. Sinistra b. Destra	Funzione motoria indifferente attiva – 0 punti Deviazione prima di 5 secondi – 1 punto Caduta prima di 5 secondi – 2 punti Nessuno sforzo contro gravità – 3 punti Nessun movimento – 4 punti
7	Sensorio	Nessuna perdita del sensorio – 0 punti Lieve perdita del sensorio – 1 punto Severa perdita del sensorio – 2 punti
8	Atassia degli arti	No atassia – 0 punti Atassia a un arto – 1 punto Atassia a due arti – 2 punti
9	Linguaggio	Normale – 0 punti Lieve afasia – 1 punto Severa afasia – 2 punti Afasia globale – 3 punti
10	Articolazione del linguaggio	Normale – 0 punti Lieve disartria – 1 punto Severa disartria – 2 punti
11	Dissociazione o disattenzione	Assente – 0 punti Perdita lieve (1 modalità sensoriale persa) – 1 punto Perdita severa (2 modalità sensoriali perse) – 2 punti

Tutti i dati sono stati inseriti in un database di Lavoro di Microsoft Excel. Per tutte le analisi statistiche è stato utilizzato il software STATISTICA. Il confronto delle variabili quantitative tra 2 gruppi di pazienti è stato fatto mediante il test non parametrico U di Mann-Whitney. Le correlazioni sono state valutate mediante il Coefficiente di Correlazione non parametrico per Ranghi di Spearman.

In tutti i test statistici un valore di $p > 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

4 Risultati

Il campione in studio è formato da 194 pazienti, con età mediana 80 anni (range 28-99), 112 femmine (57%) e 82 maschi (43%).

Sulla base della CPSS, utilizzata dalla CO118, viene attribuita una classe di *Evidenza*, i cui risultati sono presentati in Tabella 4. Ai fini dell'analisi statistica, dato che i pazienti con Evidenza Decisa sono 2, si è deciso di inserirli con quelli con Evidenza Chiara. È da notare come a 54 pazienti non sia stato possibile attribuire una classe di *Evidenza*, definiti con evidenza mancante, la cui spiegazione va ricercata nella impossibilità da parte del *Calltaker*, per la situazione contingente o per l'incapacità da parte del chiamante di dare dati sufficienti, a definire un punteggio.

Tabella 4 – Tipo di Evidenza secondo la CPSS nei pazienti ospedalizzati presso l'Ospedale Policlinico San Martino secondo il Protocollo di Centralizzazione dello Stroke Acuto nell'Area Metropolitana Genovese

<u>CPSS</u>	<u>Numero Pazienti</u>	<u>Età Mediana (Range)</u>	<u>Gender (F/M)</u>
Evidenza Chiara + Decisa	110	80 anni (28-99)	73/37
Evidenza Parziale	25	80 anni (58-95)	13/12
Evidenza Nessuna	5	81 anni (70-90)	2/3
Evidenza Mancante	54	77 anni (35-97)	24/30
Campione Totale	194	80 anni (28-99)	112/82

Nella tabella 5 sono riassunte, suddivise sulla base dell'evidenza valutata dal CT, le varie diagnosi.

Tabella 5- CPSS e diagnosi finale in base al tipo di Evidenza

<u>CPSS</u>	<u>Ictus Ischemico</u>	<u>Ictus Emorragico</u>	<u>TIA</u>	<u>“Altro”</u>
Evidenza Chiara + Decisa	60	27	18	5
Evidenza Parziale	16	1	4	4
Evidenza Nessuna	2	0	1	2
Evidenza Mancante	28	7	9	10
Campione Totale	106	35	32	21

L'analisi statistica dei dati ha permesso di evidenziare come sia presente una significativa correlazione tra la CPSS registrata dal CT e la RACE valutata dal medico dell'automedica ($p=0,03$ Spearman Correlation test) e come i punteggi RACE e NIHSS siano altamente concordanti tra di loro ($p < 0,00001$, Spearman Correlation test). Come atteso, vi era una significativa correlazione statistica tra l'outcome del paziente e la diagnosi finale ($p=0,0003$, Spearman correlation test), e tra la diagnosi finale e i punteggi di RACE e NIHSS ($p=0,00002$ e $p < 0,00001$, rispettivamente; Spearman correlation test).

Per quanto riguarda la valutazione dell'outcome, nella Tabella 6 viene riportata la distribuzione dei decessi basata sulla CPSS riportata dal CT.

Tabella 6 – Deceduti in ospedale e dimessi suddivisi in base al tipo di evidenza

<u>CPSS</u>	<u>Deceduti in Ospedale</u>	<u>Dimessi</u>
Evidenza Chiara + Decisa	14	96
Evidenza Parziale	3	22
Evidenza Nessuna	0	5
Evidenza Mancante	13	41
Campione Totale	30	164

Studi precedenti hanno dimostrato come i punteggi della scala RACE ≥ 5 abbiano miglior valore predittivo e pertanto vi è l'indicazione che i pazienti con tali punteggi siano direttamente riferiti a un centro Ictus con capacità endovascolari [16]. Sulla base di questo criterio, in Tabella 7 sono riportate le caratteristiche dei pazienti suddivisi sul punteggio della scala RACE (≥ 5 ; < 5 od assente), mentre in Tabella 8 sono riportate sulla base della scala di NIHSS, valutazione eseguita all'arrivo in PS, segnando come cut off il valore ≤ 4 - > 4 , indicato come in grado di individuare i pazienti a più alto rischio.

Tabella 7 – Scala RACE: caratteristiche demografiche ed outcome

<u>RACE</u>	<u>Numero Pazienti</u>	<u>Età Mediana (Range)</u>	<u>Gender (F/M)</u>	<u>Deceduti</u>
≥5	70	80 anni (51-99)	44/26	15
<5	88	80 anni (28-94)	47/41	9
Mancante	36	80 anni (35-99)	21/15	6
Campione Totale	194	80 anni (28-99)	112/82	30

Tabella 8 –Scala NIHSS: caratteristiche demografiche ed outcome

<u>NIHSS</u>	<u>Numero Pazienti</u>	<u>Età Mediana (Range)</u>	<u>Gender (F/M)</u>	<u>Deceduti in Ospedale</u>
>4	128	80 anni (28-99)	76/52	26
≤4	66	80 anni (42-99)	36/30	4
Campione Totale	194	80 anni (28-99)	112/82	30

Suddividendo i pazienti sulla base della diagnosi finale si può osservare come la distribuzione dei decessi per patologia (12,26% di decessi nel gruppo affetto da ictus ischemico ed 37,14% nel gruppo con ictus emorragico), sia in linea ai dati riportati in letteratura di 14% e 39%, rispettivamente. I dati stratificati per diagnosi sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9 – Mortalità per diagnosi finale

<u>Diagnosi</u>	<u>Numero Pazienti</u>	<u>Deceduti in Ospedale</u>	<u>Età Mediana (Range)</u>	<u>Gender (F/M)</u>
Ictus Ischemico	106	13 (12,26%)	84 anni (65-94)	6/7
Ictus Emorragico	35	13 (37,14%)	80 anni (60-91)	5/8
TIA	32	0	0	0
“Altro”	21	4	82 anni (73-93)	1/3
Campione Totale	194	30	81 anni (60-93)	12/18

Infine, considerando solo i dati inerenti ai pazienti che vedevano come riferimento territoriale l'Ospedale San Martino e che pertanto vi sarebbero giunti sia a seguito di una centralizzazione per protocollo o per competenza (107 pazienti), la valutazione inerente al tempo passato tra la chiamata presso il 118 e l'arrivo del paziente al pronto soccorso ha evidenziato una marcata differenza statistica tra la tempistica correlata all'invio dell'automedica rispetto all'invio della sola ambulanza (nei casi in cui da protocollo l'automedica non era indicata) ($p < 0,00001$, Mann-Whitney U-test; vedi Fig. 7).

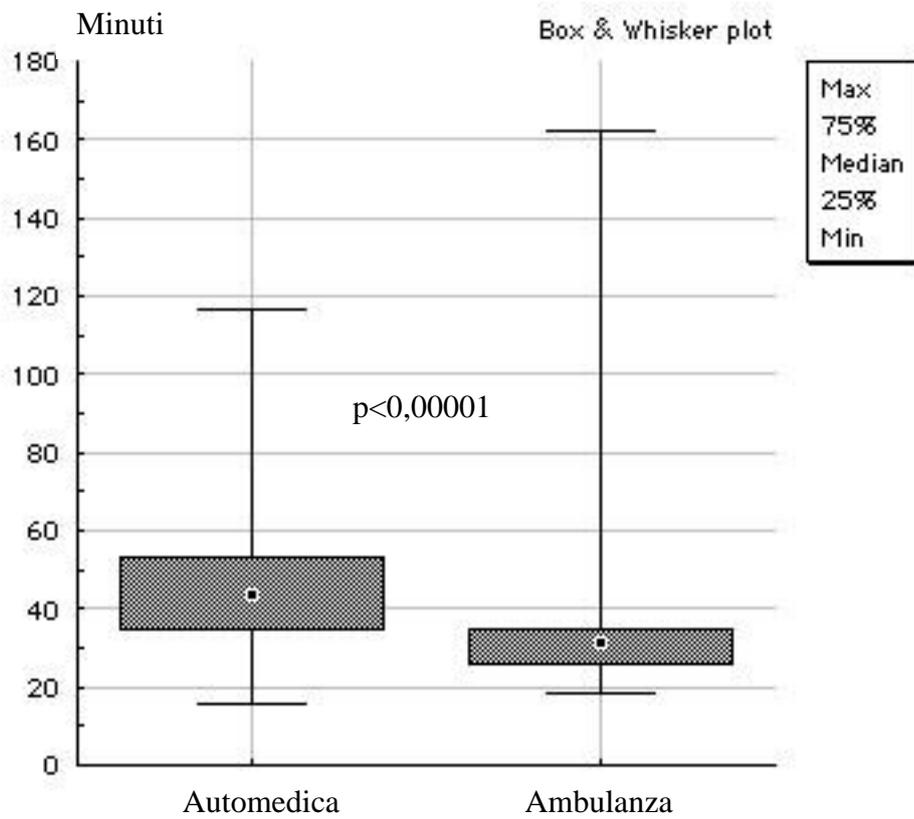


Fig. 7: Differenza tra il tempo passato tra la chiamata presso il 118 e l'arrivo del paziente a seconda del mezzo inviato per i pazienti afferenti al riferimento territoriale dell'AO San Martino

5 Conclusioni

I dati raccolti nei primi sei mesi dalla messa in atto del protocollo di *Centralizzazione dello Stroke Acuto* hanno evidenziato come il sistema riesca ad evidenziare ed a correttamente stratificare i pazienti con quadro clinico di ictus, permettendo un precoce riconoscimento della condizione in ambito preospedaliero. La correlazione tra la stratificazione effettuata dal CT a mezzo della CPSS ed il punteggio RACE registrato dal personale dell'Automedica supporta l'uso del CPSS come mezzo per identificare i pazienti e per gestire al meglio le risorse sul territorio, mentre la forte correlazione tra la scala RACE effettuata sul territorio e quella NIHSS effettuata dal Neurologo in ambiente ospedaliero, ne conferma la efficacia. Dati che poi vengono ulteriormente confermati dalla correlazione tra queste due scale e sia con la diagnosi che con l'outcome finali. In merito a quest'ultimo dato, i nostri risultati sono in linea con quelli della letteratura, come anche si confermano le forti relazioni tra dati anamnestici di patologie aritmiche cardiache o di ipertensione e la tipologia di danno cerebrale.

Cosa invece emerge è la netta differenza di tempistica di arrivo in PS quando, come da protocollo, veniva inviata l'automedica. Esclusi i casi in cui il paziente si presentava in coma (codice rosso), si può desumere dai dati tra i vari punteggi, che l'invio dell'automedica non abbia aggiunto un aumento della qualità diagnostica od un miglioramento della stratificazione dei pazienti in rispetto alla destinazione e pertanto alle potenzialità terapeutiche, ma bensì possa avere indirettamente rallentato l'invio del paziente presso una potenziale terapia. Non avendo dati sui pazienti inviati ai DEA di pertinenza, quando l'automedica non era indicata e non veniva pertanto svolta una centralizzazione dei pazienti, non ci è possibile valutare l'outcome di questi pazienti.

6 Ringraziamenti

Vorrei dedicare questo spazio a tutte le persone che hanno contribuito al raggiungimento di questo traguardo, e senza le quali tutto ciò non sarebbe stato possibile.

Un ringraziamento speciale va al Prof. Torre, relatore di questa tesi, oltre che per l'aiuto fornitomi in questi mesi, per la disponibilità e precisione dimostratemi durante tutto il periodo di stesura. Estendo il ringraziamento anche ad Andrea Ragazzini, il quale è sempre stato disponibile nel fornirmi aiuto e insegnamenti.

Ringrazio tutta la mia famiglia che mi ha sempre supportato e sopportato in tutti i momenti.

Vorrei ringraziare in particolare i miei genitori, Giancarlo e Fiorenza, per i loro saggi consigli, per la loro pazienza, per avermi sostenuto in ogni momento di questi lunghi sei anni. Senza di voi non sarei riuscito ad arrivare fino a qui, non smetterò mai di ringraziarvi per tutto quello che fate per me.

A mia sorella, Elisabetta, che, nonostante qualche incomprensione fraterna, mi è sempre stata vicina e pronta ad aiutarmi nel momento del bisogno.

Ringrazio Elena, fidanzata, compagna di studi e amica, che ha reso la mia vita migliore e, con la sua dolcezza e pazienza, mi è sempre stata vicino rendendo questi anni più leggeri e spensierati.

Grazie ai miei amici, che mi hanno incoraggiato e hanno sempre creduto in me, capaci di tirarmi su il morale anche nei momenti meno facili. Grazie a Giovanni amico sincero e compagno di studi formidabile.

7 Bibliografia

- [1] Fazio-Loeb, *Neurologia*, 5^a ed., vol. 2, 2 voll. SEU, 2019.
- [2] «Louis R Caplan Mds. Etiology, classification, and epidemiology of stroke - UpToDate».
https://www.uptodate.com/contents/search?search=Louis%20R%20Caplan%20Mds.%20Etiology,%20classification,%20and%20epidemiology%20of%20stroke&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm= (consultato apr. 13, 2021).
- [3] F. Purroy *et al.*, «Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, n. 6, pagg. 596–603, giu. 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304005.
- [4] Carlo *et al.*, «Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group», *Int. J. Epidemiol.*, vol. 26, n. 5, pagg. 995–1002, ott. 1997, doi: 10.1093/ije/26.5.995.
- [5] Giuseppe Anastasi, Silvano Capitani, Maria L. Carnazza, *et al.*, *Trattato di anatomia umana*, 4^a ed., vol. 3, 3 voll. Milano: edi-ermes, 2006.
- [6] Fazio-Loeb, *Neurologia*, 5^a ed., vol. 1, 2 voll. SEU, 2019.
- [7] Harrison - Fauci - Braunwald - Kasper - Hauser - Longo - Jameson - Loscalzo, *Harrison 2021 - Principi di Medicina Interna*, 20^a ed., vol. 2, 2 voll. Casa Editrice Ambrosiana, 2021.
- [8] B. T. Hawkins e T. P. Davis, «The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease», *Pharmacol. Rev.*, vol. 57, n. 2, pagg. 173–185, giu. 2005, doi: 10.1124/pr.57.2.4.
- [9] S. K. Sanganalmath, P. Gopal, J. R. Parker, R. K. Downs, J. C. Parker, e B. Dawn, «Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities», *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 426, n. 1, pagg. 111–127, feb. 2017, doi: 10.1007/s11010-016-2885-9.
- [10] T.-K. Lee *et al.*, «Time-course pattern of neuronal loss and gliosis in gerbil hippocampi following mild, severe, or lethal transient global cerebral ischemia», *Neural Regen. Res.*, vol. 14, n. 8, pagg. 1394–1403, ago. 2019, doi: 10.4103/1673-5374.253524.
- [11] A. M. Owen, «Using functional magnetic resonance imaging and

electroencephalography to detect consciousness after severe brain injury», *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 127, pagg. 277–293, 2015, doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00018-0.

[12] S. Nagel, M. Papadakis, L. Hoyte, e A. M. Buchan, «Therapeutic hypothermia in experimental models of focal and global cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage», *Expert Rev. Neurother.*, vol. 8, n. 8, pagg. 1255–1268, ago. 2008, doi: 10.1586/14737175.8.8.1255.

[13] J.-C. Baron, «Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke», *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 14, n. 6, pagg. 325–337, giu. 2018, doi: 10.1038/s41582-018-0002-2.

[14] T. Neumann-Haefelin *et al.*, «Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke», *Stroke*, vol. 30, n. 8, pagg. 1591–1597, ago. 1999, doi: 10.1161/01.str.30.8.1591.

[15] G. W. Albers *et al.*, «Transient ischemic attack--proposal for a new definition», *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, n. 21, pagg. 1713–1716, nov. 2002, doi: 10.1056/NEJMs020987.

[16] «Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association | Stroke». https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (consultato giu. 07, 2021).

[17] «PRO0063 - CENTRALIZZAZIONE DELLO STROKE ACUTO».

[18] «Medical Priority Dispatch System - IAED». <https://www.emergencydispatch.org/what-we-do/emergency-priority-dispatch-system/medical-protocol> (consultato giu. 07, 2021).

[19] A. De Luca, M. Mariani, M. Riccardi, e G. Damiani, «The role of the Cincinnati Prehospital Stroke Scale in the emergency department: evidence from a systematic review and meta-analysis», *Open Access Emerg. Med. OAEM*, vol. 11, pagg. 147–159, lug. 2019, doi: 10.2147/OAEM.S178544.

[20] «ACLS stroke protocol step 1 | ACLS-Algorithms.com», *Learn & Master ACLS/PALS*. <https://acls-algorithms.com/adult-stroke-algorithm/acls-stroke-protocol-step-1/> (consultato giu. 08, 2021).

[21] N. Pérez de la Ossa *et al.*, «Design and validation of a prehospital stroke scale

to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale», *Stroke*, vol. 45, n. 1, pagg. 87–91, gen. 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003071.

[22] L. K. Kwah e J. Diong, «National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)», *J. Physiother.*, vol. 60, n. 1, pag. 61, mar. 2014, doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.