

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**



**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

**Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro**

**CLINICA NEUROLOGICA**

**Direttore: Ch.mo Prof. Maurizio Corbetta**

**TESI DI LAUREA**

**TIME IS BRAIN: APPLICAZIONE DI UN NUOVO MODELLO  
ORGANIZZATIVO DELL'ICTUS DAL TERRITORIO ALLA  
STROKE UNIT**

**RELATORE: Chiar.ma Prof.ssa Annachiara Cagnin**

**CORRELATORI: Dott. Vito Cianci**

**Dott. Claudio Barachini**

**Dott. Stefano Mozzetta**

**LAUREANDO: Nicola Munari**

*Anno accademico 2022/2023*



## Indice

ABSTRACT.....	2
1. ICTUS.....	6
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.2 FISIOPATOLOGIA DELLO STROKE.....	6
1.3 CLASSIFICAZIONE.....	7
1.3.1 TOAST E INTEGRAZIONI.....	7
1.3.2 CLASSIFICAZIONE PER LOCALIZZAZIONE.....	12
1.4 DIAGNOSI DI STROKE ISCHEMICO IN REGIME DI URGENZA.....	13
1.5 SCALE DI VALUTAZIONE.....	15
2. TRATTAMENTI DI RIPERFUSIONE DELL'ICTUS ACUTO.....	18
2.1 TROMBOLISI.....	18
2.2 TROMBECTOMIA.....	19
2.3 TRATTAMENTI ESTESI.....	19
2.3.1 Studio WAKE UP.....	19
2.3.2 Studio EXTEND.....	19
2.3.3 STUDI DAWN E DEFUSE -3.....	20
2.4 MODELLI ORGANIZZATIVI OSPEDALIERI PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO PRECOCE DELL'ICTUS ISCHEMICO: TIME IS BRAIN.....	20
3. MONITORAGGIO DEL NUOVO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELL'ICTUS ISCHEMICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (PDTA 2022). ....	23
3.1 SCOPO DELLO STUDIO.....	33
3.2 MATERIALI E METODI.....	33
3.2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO.....	33
3.2.2 VALUTAZIONE CLINICA.....	33
3.2.3 MISURE DI SICUREZZA.....	34
3.2.4 MISURE DI ESITO.....	34
3.3 ANALISI STATISTICA.....	35
4. RISULTATI.....	36
5. DISCUSSIONE.....	40
6. CONCLUSIONE.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Secondo le linee guida europee (European Stroke Organization) le strutture ospedaliere coinvolte nella cura dei pazienti affetti da ictus devono fornire, quando indicato, il trattamento con trombolisi entro 60 minuti dall'ingresso in P.S. e portare il paziente in sala angiografica per l'esecuzione della trombectomia entro 120 minuti. Questi standard non dipendono solo dalla capacità di risposta dei professionisti coinvolti, ma anche da limiti logistici e organizzativi delle strutture ospedaliere. Da giugno 2022 in Azienda Ospedaliera di Padova è in vigore un nuovo percorso diagnostico, terapeutico assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente con ictus ischemico al fine di rispettare le linee guida internazionali, superando la complessità logistica e organizzativa del nostro Ospedale, adottando la prenotifica dal territorio al PS del codice ictus e la preallerta di tutti gli attori coinvolti nella gestione dell'emergenza cerebrovascolare. Abbiamo confrontato il periodo di monitoraggio dall'adozione del PDTA (giugno-dicembre 2022) allo stesso periodo dell'anno precedente.

### **MATERIALI E METODI**

Sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (punteggio di NIHSS d'esordio e alla dimissione, della scala mRS pre-evento e a 3 mesi), i parametri di percorso, ovvero l'orario di entrata in PS (door) e l'orario della TC (door to TC), della trombolisi (door to needle), della puntura femorale (door to groin), della ricanalizzazione (door to reperfusion). Abbiamo inoltre valutato la mortalità e l'incidenza di complicanze quali emorragie intracraniche. Infine, è stata analizzata la capacità predittiva delle variabili cliniche e di percorso nell'influenzare l'outcome, inteso sia come sopravvivenza che come disabilità residua.

### **RISULTATI**

Il numero dei pazienti nel gruppo reclutato nel 2021 è stato 62, quello del 2022 è stato 127. Entrambi i gruppi sono risultati comparabili per caratteristiche demografiche, punteggio mRS pre evento e percentuale di ictus da LVO, il

punteggio NIHSS all'esordio è risultato statisticamente più basso nel 2022 ( $p < 0.001$ ). Nel 2022 è risultata una diminuzione di tutti i tempi in analisi (Door to TC -27%, Door to Needle -38%, Door to Groin -10%, Door to Reperfusion -17%), statisticamente significativa per tutte le variabili ( $p < 0.001$ ) ad eccezione del Door to TC ( $p = 0.293$ ). Nel 2022 è risultato un miglioramento statisticamente significativo degli outcomes funzionali sia alla dimissione che a 3 mesi : nel 2021 il 35% dei aveva un punteggio mRS 0-1 (outcome ottimo) a 3 mesi e il 53% un mRS 0-2 (outcome buono), nel 2022 rispettivamente il 58% e il 69% dei pazienti ( $p = 0.007$  per l'outcome ottimo e  $p = 0.059$  per l'outcome buono) . La mortalità è passata dal 24% nel 2021 al 12% nel 2022. Non ci sono differenze significative in termini di incidenza di emorragie cerebrali sintomatiche e non sintomatiche. Il punteggio NIHSS prediceva l'outcome funzionale.

## DISCUSSIONE

In base alla nostra analisi, l'adozione del PDTA ha ottenuto una riduzione significativa nei tempi di diagnosi e trattamento dell'ictus ischemico acuto, e un aumento del numero dei trattamenti, ad una riduzione della mortalità e degli outcome funzionali a 3 mesi.

Tale dato può essere giustificato dal maggior numero dei pazienti candidati a trattamento e dalla precocità della valutazione in PS e neurologica rispetto all'esordio.

## BACKGROUND

According to European guidelines (European Stroke Organization), hospital facilities involved in the care of stroke patients must provide, when indicated, thrombolysis treatment within 60 minutes of entry to the H.P. and bring the patient to the angiography room for thrombectomy to be performed within 120 minutes. These standards depend not only on the responsiveness of the professionals involved, but also on logistical and organizational limitations of hospital facilities. As of June 2022, a new diagnostic, therapeutic and care pathway (PDTA) for the management of the patient with ischemic stroke is in force in the Azienda Ospedaliera di Padova in order to comply with international guidelines, overcoming the logistical and organizational complexity of our Hospital, adopting pre-notification from the territory to the PS of the stroke code and pre-alerting all the actors involved in the management of the cerebrovascular emergency. We compared the monitoring period from the adoption of the PDTA (June-December 2022) to the same period in the previous year.

## MATERIALS AND METHODS

Patients' demographic and clinical characteristics (onset and discharge NIHSS score, pre-event and 3-month mRS scale score), pathway parameters, i.e., time of entry to the PS (door) and time of CT (door to CT), thrombolysis (door to needle), femoral puncture (door to groin), recanalization (door to reperfusion) were assessed. We also evaluated mortality and incidence of complications such as intracranial hemorrhage. Finally, the predictive ability of clinical and pathway variables in influencing outcome, understood as both survival and residual disability, was analyzed.

## RESULTS

The number of patients in the recruited group in 2021 was 62, that in 2022 was 127. Both groups were comparable in demographic characteristics, pre-event mRS score, and stroke rate from LVO; the initial NIHSS score was statistically lower in 2022 ( $p < 0.001$ ). In 2022, a significant decrease in all times under analysis resulted (Door

to CT -27%, Door to Needle -38%, Door to Groin -10%, Door to Reperfusion - 17%), statistically significant for every parameter (  $p < 0,001$ ) but Door to TC ( $p=0.293$ ). In 2022, there was significant improvement in functional outcomes both at discharge and at 3 months : in 2021, 35% of those had a 0-1 mRS score at 3 months and 53% had a 0-2 mRS score, in 2022 58% and 69% of patients, respectively ( $p=0.007$  for mRS 0-1 and  $p=0.059$  for mRS 0-2). Mortality decreased from 24% in 2021 to 12% in 2022. There were no significant differences in incidence of symptomatic and nonsymptomatic brain hemorrhage. The NIHSS score predicted functional outcome.

## DISCUSSION

Based on our analysis, the adoption of PDTA achieved a significant reduction in the time to diagnosis and treatment of acute ischemic stroke, and an increase in the number of treatments, at a reduction in mortality and functional outcomes at 3 months.

This finding can be justified by the greater number of patients who are candidates for treatment and the earliness of PS and neurological evaluation compared with onset.

## **1. ICTUS**

### **1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA**

Si definisce ictus ischemico un deficit neurologico ad esordio acuto che si verifica in conseguenza di una riduzione della perfusione del parenchima cerebrale coinvolto fino al conseguente infarto.

Secondo l'attuale definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'ictus è caratterizzato da "segni clinici a rapida insorgenza di un disturbo focale (o globale) della funzione cerebrale, con sintomi che durano 24 ore o più o che portano alla morte, senza una causa apparente diversa dall'origine vascolare" (1).

Tuttavia, le lesioni ischemiche possono essere rilevate già dopo 45 minuti di ipoperfusione. (2)

Lo stroke è la prima causa di disabilità negli adulti e tra le prime per mortalità nei paesi sviluppati nei quali raggiunge un'incidenza totale tra 85 e 94 casi ogni 100000 persone, che salgono a circa 1200 ogni 100000 negli over 75. L'85% dei decessi per ictus avviene nei paesi non sviluppati, nei quali è presente anche l'87% dei DALYs (disability-adjusted life year) correlati allo stroke.

I sistemi di classificazione esistenti per le malattie cerebrovascolari si basano principalmente sulle caratteristiche temporali dei sintomi (ad esempio: completi, in evoluzione, transitori), sulla sindrome dei deficit clinici, sulla localizzazione dedotta e sull'eziologia dell'ictus. (3) (4) (5)

### **1.2 FISIOPATOLOGIA DELLO STROKE**

La mancanza di flusso in un'arteria cerebrale può essere spesso compensata da un sistema collaterale, soprattutto tra vertebrali e carotidee attraverso l'anastomosi del Willis e tra le arterie principali degli emisferi cerebrali.

Il grado e la severità dell'ischemia determinano l'entità della lesione cerebrale: più grave è l'ischemia più grave sarà il danno cerebrale.

Se l'ischemia è lieve, il danno procede lentamente; pertanto, anche se la perfusione è ridotta al 40% del normale, la perdita completa del tessuto cerebrale avviene in un range temporale che va da 3 a 6 ore.



Tuttavia, se l'ischemia grave ha una durata di più di 15-30 min, l'intero parenchima interessato andrà in necrosi.

Se i tessuti non sono ancora irreversibilmente danneggiati, il ripristino tempestivo del flusso sanguigno può ridurre o far regredire il danno, andando ad agire sulle zone di penombra, moderatamente ischemiche, che spesso circondano aree di grave ischemia. I meccanismi della lesione ischemica includono:

- Edema causato da mediatori dell'inflammatione come IL1B TNF alfa;
- Trombosi all'interno dei vasi cerebrali, come conseguenza dell'inflammatione;
- Apoptosi;
- Necrosi cellulare (perdita ATP, perdita equilibrio ionico, danno dei ROS alle membrane, neurotossine e acidosi per accumulo di lattato);
- Stroke finale. (6)

### 1.3 CLASSIFICAZIONE

#### 1.3.1 TOAST E INTEGRAZIONI

La classificazione dei sottotipi di ictus ischemico è stata oggetto di notevoli studi, ma le definizioni sono difficili da formulare e la loro applicazione per la diagnosi in un singolo paziente è spesso problematica. In passato, le classificazioni si sono basate principalmente sui profili dei fattori di rischio, sulle caratteristiche cliniche dell'ictus e sui risultati degli studi di imaging cerebrale (tomografia computerizzata [TC] o risonanza magnetica [RM]).(7)

Tuttavia, le caratteristiche cliniche e di imaging cerebrale si sovrappongono e non sono specifiche per nessun particolare sottotipo di ictus ischemico. Uno studio pubblicato da Bamford (8) ha recentemente riferito che gli esiti e la probabilità di ictus ricorrente differiscono notevolmente in base al sottotipo di ictus.

Gli infarti emisferici di grandi dimensioni, solitamente dovuti all'occlusione della carotide interna o dell'arteria cerebrale media prossimale, hanno la prognosi peggiore.

Bamford et al hanno classificato gli ictus sulla base di caratteristiche cliniche che prevedevano le dimensioni e la sede della lesione ischemica, ma non hanno considerato la potenziale eziologia dell'ictus. Altri ricercatori hanno notato che l'eziologia dell'ictus influenza la prognosi: la mortalità è più alta tra i pazienti con lesioni aterosclerotiche delle grandi arterie rispetto ai pazienti con lacune (9).

Gli ictus ricorrenti sono più probabili tra i pazienti con ictus cardioembolico che tra quelli con ictus di altre cause (10-11). Anche la mortalità a 1 mese dopo un ictus cardioembolico è più alta rispetto a quella degli ictus di altre eziologie (12-13).

La determinazione della causa dell'ictus influenza le scelte di gestione. Di conseguenza, è importante una classificazione del sottotipo di ictus che sia univoca, pratica e facile da applicare a tutti i pazienti. L'approccio attuale alla cura dell'ictus è quello di istituire un trattamento il più rapidamente possibile, che in molti casi viene iniziato prima che possa essere completata un'ampia e lunga valutazione della probabile eziologia.

La diagnosi di sottotipo di ictus ischemico è inizialmente basata sui reperti clinici e può essere confermata in seguito, quando sono disponibili i risultati di una valutazione di laboratorio.

Pertanto, l'obiettivo è sviluppare un sistema diagnostico che possa essere utilizzato sia al momento della valutazione iniziale e dell'inizio del trattamento, sia dopo il completamento degli esami diagnostici. Questa procedura, tuttavia, non è stata ampiamente utilizzata nelle classificazioni esistenti dei sottotipi di ictus. (8-13) (14-19).

Per il Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), uno studio randomizzato, controllato con placebo e in cieco sull'eparina a basso peso molecolare somministrata ai pazienti entro 24 ore dall'ictus, è stato sviluppato un sistema per la diagnosi del sottotipo di ictus ischemico che utilizza componenti degli schemi diagnostici esistenti.

Il sistema di classificazione TOAST comprende cinque categorie:

- 1) aterosclerosi delle grandi arterie;
- 2) cardioembolia;
- 3) occlusione delle piccole arterie (lacune);
- 4) ictus di altra eziologia determinata;
- 5) ictus di eziologia non determinata.

Le diagnosi si basano sulle caratteristiche cliniche e sui dati raccolti da esami quali imaging cerebrale (TC/MRI), imaging cardiaco (ecocardiografia, ecc.), imaging duplex delle arterie extracraniche, arteriografia e valutazioni di laboratorio. Il medico può applicare i risultati clinici e di imaging durante la prima valutazione del paziente e considerare i risultati di altri esami diagnostici in un secondo momento. Una parte importante della classificazione è la capacità del medico di classificare una specifica diagnosi di sottotipo come probabile o possibile in base al grado di certezza.

Si parla di diagnosi "probabile" quando i reperti clinici, i dati di neuroimaging e i risultati degli studi diagnostici sono coerenti con un sottotipo e sono state escluse altre eziologie. Si parla di diagnosi "possibile" quando i reperti clinici e i dati di neuroimaging suggeriscono un sottotipo specifico, ma non vengono eseguiti altri studi. Poiché molti pazienti avranno un numero limitato di esami diagnostici, le sottocategorie probabile e possibile consentono al medico di formulare una diagnosi di sottogruppo il più precisa possibile.

#### *Aterosclerosi delle grandi arterie*

Questi pazienti presentano risultati clinici e di imaging cerebrale di stenosi o occlusione significativa (>50%) di un'arteria cerebrale principale o di un ramo dell'arteria corticale, presumibilmente a causa dell'aterosclerosi. I reperti clinici includono quelli di una compromissione della corteccia cerebrale (afasia, neglect, coinvolgimento motorio limitato, ecc.) o di una disfunzione del tronco cerebrale o del cervelletto. Un'anamnesi di claudicatio intermittens, di attacchi ischemici transitori (TIA) nello stesso territorio vascolare, di bruciore carotideo o di

diminuzione delle pulsazioni contribuisce a sostenere la diagnosi clinica. Le lesioni corticali o cerebellari e gli infarti del tronco cerebrale o dell'emisfero sottocorticale di diametro superiore a 1,5 cm alla TC o alla RM sono considerati di potenziale origine aterosclerotica delle grandi arterie. È necessaria l'evidenza mediante duplex o arteriografia di una stenosi superiore al 50% di un'arteria intracranica o extracranica appropriata. Gli studi diagnostici devono escludere potenziali fonti di embolia cardiogena. La diagnosi di ictus secondario ad aterosclerosi delle grandi arterie non può essere fatta se gli studi duplex o arteriografici sono normali o mostrano solo cambiamenti minimi.

#### *Eziologia cardioembolica*

Questa categoria comprende pazienti con occlusioni arteriose presumibilmente dovute a un embolo proveniente dal cuore. Le fonti cardiache sono suddivise in gruppi ad alto e medio rischio in base all'evidenza della loro propensione relativa all'embolia. Per una diagnosi possibile o probabile di ictus cardioembolico è necessario identificare almeno una fonte cardiaca di embolo. I risultati clinici e di imaging cerebrale sono simili a quelli descritti per l'aterosclerosi delle grandi arterie. L'evidenza di un precedente TIA o ictus in più di un territorio vascolare o di un'embolia sistemica supporta una diagnosi clinica di ictus cardiogeno. Le potenziali fonti aterosclerotiche delle grandi arterie di trombosi o embolia devono essere eliminate. Un ictus in un paziente con una fonte cardiaca di embolia a medio rischio e nessun'altra causa di ictus è classificato come possibile ictus cardioembolico.

#### *Occlusione della piccola arteria (lacuna)*

Questa categoria comprende i pazienti i cui ictus sono spesso etichettati come infarti lacunari in altre classificazioni 18. Il paziente deve presentare una delle sindromi lacunari cliniche tradizionali e non deve avere evidenza di disfunzione corticale cerebrale. Il neuroimaging (TC o RM) deve rilevare una lesione profonda con un diametro inferiore a 1,5 cm, e concomitanti segni di malattia dei piccoli vasi.

#### *Ictus acuto di altra eziologia determinata*

Questa categoria comprende pazienti con cause rare di ictus, come vasculopatie non aterosclerotiche, stati di ipercoagulazione o disturbi ematologici. I pazienti di questo gruppo devono presentare reperti clinici e di TC o RM di un ictus ischemico acuto, indipendentemente dalle dimensioni o dalla sede. Gli studi diagnostici, come gli esami del sangue o l'arteriografia, dovrebbero rivelare una di queste cause insolite di ictus. Le fonti cardiache di embolia e l'aterosclerosi delle grandi arterie devono essere escluse da altri studi.

#### *Ictus di eziologia indeterminata*

In molti casi, la causa dell'ictus non può essere determinata con un certo grado di sicurezza. In alcuni pazienti non è possibile determinare un'eziologia probabile nonostante una valutazione approfondita. In altri, la causa non viene individuata ma la valutazione è stata sommaria. In questa categoria rientrano anche i pazienti con due o più cause potenziali di ictus, tanto che il medico non è in grado di formulare una diagnosi definitiva. Per esempio, un paziente con una fonte di embolia cardiaca a medio rischio che ha anche un'altra possibile causa di ictus sarebbe classificato come ictus a eziologia indeterminata. Altri esempi sono un paziente con fibrillazione atriale e una stenosi omolaterale del 50% o un paziente con una sindrome lacunare tradizionale e una stenosi carotidea omolaterale del 50%. (7)

La classificazione TOAST è molto attendibile anche nel predire l'outcome dello stroke ischemico, poiché è stato dimostrato come la probabilità di sopravvivenza dipenda dall'eziologia: la sopravvivenza a 5 anni era maggiore nei pazienti con accidente cerebrovascolare dovuto ad occlusione delle arterie di piccolo calibro e minore se dovuto a cardioembolia. (20)

La classificazione TOAST è dipendente dai risultati della TAC e dalle caratteristiche cliniche del paziente, due variabili non sempre determinabili a livello assoluto.

Per migliorarla, sono state implementate altre classificazioni:

- Il Causative Classification System (CCS) aggiornato si basa sulla valutazione clinica, sull'imaging cerebrale, sull'indagine vascolare extracranica e intracranica, sulla valutazione cardiaca e sul workup per le cause comuni di ictus.

Permette la suddivisione della cardioembolia in gruppi ad alto e basso rischio, rivede la definizione convenzionale di lacune e suddivide la categoria TOAST "indeterminata" in diverse sottocategorie (sconosciuta, valutazione incompleta, ictus non classificato ed embolia criptogenetica). (21)

### 1.3.2 CLASSIFICAZIONE PER LOCALIZZAZIONE

#### *Circolazione anteriore*

Comprende i territori riforniti dalle arterie cerebrali anteriore e media, che sono rami dell'arteria carotide interna. Il primo ramo della carotide interna è l'arteria oftalmica.

La malattia trombo-embolica carotidea dovuta all'aterosclerosi carotidea può quindi portare all' "amaurosis fugax" (perdita monoculare transitoria della vista) nell'occhio interessato. Un'occlusione completa prossimale dell'arteria cerebrale media causa tipicamente un'emiparesi controlaterale e una perdita emisensoriale, un difetto del campo visivo, un'eminegligenza e un'afasia, se interessa l'emisfero dominante.

Il coinvolgimento della divisione superiore dell'arteria cerebrale media produce emiplegia controlaterale, perdita emisensoriale e, sul lato dominante, un'afasia non fluente (di Broca).

L'interessamento della divisione inferiore produce spesso un'emianopsia controlaterale e, se è sinistra, un'afasia fluente (di Wernicke). Se sono coinvolti rami più distali, il territorio del deficit neurologico diventa più limitato (l'estremo è la sindrome della "mano corticale" dovuta all'infarto della corteccia sensomotoria primaria).

#### *Circolazione vertebro basilare*

Le arterie vertebrali destra e sinistra si uniscono per formare l'arteria basilare, che si divide per formare le arterie cerebrali posteriori. Queste riforniscono la corteccia occipitale, per cui l'infarto porta all'emianopsia. Gli ictus del territorio vertebro-basilare rappresentano una sfida diagnostica a causa del gran numero di sindromi cliniche che possono presentarsi. Per esempio, l'ischemia del tronco encefalico può

portare a segni "incrociati", mentre l'ischemia della basilare può provocare emiparesi bilaterale, perdita del sensorio, disturbi visivi e sindrome "locked-in".

#### *Occlusioni di piccoli vasi*

I piccoli infarti sottocorticali, molte volte asintomatici, causati dall'occlusione di piccole arterie perforanti, quando si verificano in aree cerebrali eloquenti producono "sindromi lacunari". Le sindromi lacunari più comuni (e le corrispondenti sedi di infarto) sono l'ictus motorio puro (arto posteriore della capsula interna), l'ictus sensoriale puro (talamo laterale), l'ictus sensomotorio (regione talamo-capsulare), la sindrome della disartria-mano maldestra e l'emiparesi atassica (capsula interna posteriore, centrum semiovale).

#### 1.4 DIAGNOSI DI STROKE ISCHEMICO IN REGIME DI URGENZA

La diagnosi di ictus ischemico è suggerita da improvvisi deficit neurologici riferibili ad uno specifico territorio arterioso. L'ictus ischemico entra in diagnosi differenziale con deficit neurologici focali non di causa ischemica (stroke mimics):

- Ipoglicemia
- Crisi epilettiche e Paralisi di Todd, transitorio dopo una crisi epilettica
- Alterazioni elettrolitiche
- Lesioni espansive
- Lesioni infiammatorie cerebrali
- Encefaliti o ascessi cerebrali
- Aura emicranica, anche se rara

Nella valutazione in urgenza del paziente con sospetto stroke ischemico è pertanto necessario eseguire:

- Esame clinico neurologico
- Esami ematochimici comprensivi di glucosio, emocromo, ionemia, funzionalità renale ed epatica

- Neuroimaging (primo livello: TC encefalo; secondo livello: angioTC dei vasi cerebroafferenti, TC di perfusione, RM encefalo e angioRM intracranica) (6).

### 1.4.1 Neuroimaging

#### *TC encefalo:*

La TC encefalo è il primo esame da eseguire in urgenza in caso di ictus, in primo luogo al fine di escludere nell'immediato un'emorragia intracranica. In caso di ictus ischemico la TC per un ictus ischemico è di solito negativa durante le prime ore, possono tuttavia valutarsi segni indiretti quali l'eliminazione dei solchi o del nastro corticale insulare, la perdita della giunzione grigio-bianca tra la corteccia e la sostanza bianca e il segno denso dell'arteria cerebrale media. Entro 6-12 ore dall'ischemia, gli infarti di dimensioni medio-grandi iniziano a diventare visibili come ipodensità.

#### *RM encefalo:*

La risonanza magnetica cerebrale è un esame più sensibile nella valutazione di un'alterazione parenchimale compatibile con ischemica cerebrale (6). Le sequenze pesate in diffusione (ADC/DWI) rilevano l'ischemia recente già a 20 minuti dall'esordio dei sintomi. Pertanto il mismatch tra le sequenze in diffusione e FLAIR è utilizzato in caso di ictus ischemico non databile per l'inclusione nei protocolli di trattamento entro la finestra delle 4.5 ore, secondo lo studio WAKE-UP (22). E' possibile eseguire anche sequenze di studio dei vasi cerebrali intracranici: tale metodica risulta meno sensibile dell'angio-TC nella valutazione delle steno-occlusioni e impiega maggiore tempo pertanto si preferisce in urgenza l'utilizzo di quest'ultima

#### *Angiografia*

E' la metodica gold standard dei vasi cerebrali perché risulta la più sensibile nello studio delle steno-occlusioni dei vasi cerebroafferenti. La procedura risulta però invasiva necessitando di un accesso femorale e l'introduzione di un catetere, e deve



essere eseguita in una sala dedicata (sala angiografica) da personale esperto (neuroradiologo interventista). Pertanto in emergenza è preferibile eseguire uno studio di angioTC, essendo questo eseguibile con rapidità nello stesso momento dell'esecuzione della TC encefalo basale.

### *AngioTC*

Questa tecnica è la più usata in emergenza poiché valuta, attraverso un mezzo di contrasto iodato, in maniera altamente sensibile la possibile stenosi o occlusioni di un vaso cerebro afferente. E' un esame a basso costo e rapida esecuzione, di solito ben tollerato dai pazienti (rare sono le reazioni allergiche al mezzo di contrasto).

### *TC di perfusione*

Questa metodica di TC, eseguita con infusione di mdc iodato, attraverso la stima dei parametri di perfusione cerebrale, chiamati cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MMT) e il time to peak (TTP) consente di differenziare il tessuto cerebrale ischemico salvabile (la penombra ischemica) dal cervello infartuato irrevocabilmente danneggiato (il nucleo dell'infarto). Questa tecnica è ampiamente utilizzata nella diagnostica dell'ictus ischemico acuto, in particolare nella valutazione della candidatura del paziente a protocolli estesi di riperfusione.

## 1.5 SCALE DI VALUTAZIONE

### **1.5.1 NIH Stroke Scale (NIHSS)**

NIHSS è una scala valutativa di un sospetto stroke utile nella quantificazione della severità dei sintomi in emergenza e nel monitoraggio nella fase acuta e subacuta. E' composta da 15 item che valutano lo stato di coscienza, l'orientamento e l'esecuzione di ordini semplici, la motilità oculare, il campo visivo, il settimo nervo cranico e la sua funzionalità, la capacità motoria, la sensibilità, la dismetria, l'eloquio, l'eventuale disartria e l'emeleggenza visiva e tattile (23). L'NIHSS risulta utile anche nella localizzazione dell'ischemia, è utilizzata nel monitoraggio a distanza dei pazienti per valutarne l'outcome. (24,25) (39,40)

1a—Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b—Level of consciousness questions: What is your age? What is the month?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither questions correctly
1c—Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly
2—Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3—Visual	0 = No visual lost 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4—Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides
5—Motor arm Left arm Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
6—Motor leg Left leg Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7—Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs
8—Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe-to-total sensory loss
9—Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute; global aphasia
10—Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11—Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Score = 0–42	

Tabella 1: Scala NIHSS

### 1.5.2 modified Ranking Scale (mRS)

L'mRS valuta la disabilità misurando l'indipendenza funzionale. E' ampiamente utilizzata per l'inclusione dei paziente nei trattamenti avanzati che si basano sul grado di disabilità pregressa e negli studi clinici come outcome di esito.

0	No symptoms
1	No significant disability, despite symptoms Able to perform all usual duties and activities
2	Slight disability Unable to perform all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability Requires some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability Unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability Bedridden, incontinent, and requires constant nursing care and attention
6	Dead

*Tabella II: scala mRS*

## 2. TRATTAMENTI DI RIPERFUSIONE DELL'ICTUS ACUTO

### 2.1 TROMBOLISI

Il trattamento con agenti trombolitici (r tPA) è indicato per i pazienti con sospetto stroke ischemico fino a 4,5 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Il farmaco approvato attualmente e indicato nelle linee guida internazionali è l'Alteplase, alla dose è 0,9 mg/kg EV (dose massima 90 mg). Lo schema di trattamento prevede un bolo equivalente al 10% con iniezione EV rapida in un 1 minuto e il resto in infusione costante nell'arco di 60 minuti. Eventuali complicanze emorragiche devono essere gestite in modo tempestivo e radicale.

<b>Inclusion criteria</b>
Clinical diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurologic deficit
Onset of symptoms <4.5 hours before beginning treatment; if the exact time of stroke onset is not known, it is defined as the last time the patient was known to be normal or at neurologic baseline
Age $\geq$ 18 years
<b>Exclusion criteria</b>
<b>Patient history</b> Ischemic stroke or severe head trauma in the previous three months Previous intracranial hemorrhage Intra-axial intracranial neoplasm Gastrointestinal malignancy Gastrointestinal hemorrhage in the previous 21 days Intracranial or intraspinal surgery within the prior three months
<b>Clinical</b> Symptoms suggestive of subarachnoid hemorrhage Persistent blood pressure elevation (systolic $\geq$ 185 mmHg or diastolic $\geq$ 110 mmHg) Active internal bleeding Presentation consistent with infective endocarditis Stroke known or suspected to be associated with aortic arch dissection

Tabella III: criteri di inclusione ed esclusione alla trombolisi nello stroke ischemico acuto

## 2.2 TROMBECTOMIA

I trattamenti di riperfusione meccanica consistono nella rimozione intra-arteriosa diretta angiograficamente di un trombo o di un embolo mediante un dispositivo di stent retriever. Questo regime di trattamento rappresenta lo standard di cura per l'ictus ischemico conseguente ad occlusione recente di un grosso vaso nella circolazione anteriore nei pazienti, secondo le linee guida attuali, con esordio dei sintomi entro le 6 ore, NIHSS >6 e ASPECT score >6.

Va precisato che il trattamento di riperfusione meccanico non rappresenta un'alternativa alla somministrazione endovenosa del farmaco tPA ricombinante, il quale deve essere utilizzato entro 4,5 ore dall'inizio dei sintomi dell'ictus ischemico acuto in pazienti idonei. Il trattamento combinato di trombolisi e trombectomia meccanica si è dimostrato superiore rispetto alla trombectomia primaria (6)

## 2.3 TRATTAMENTI ESTESI

### 2.3.1 Studio WAKE UP

Lo studio WAKE UP, nei pazienti con ictus acuto con un'epoca di insorgenza sconosciuta, ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di alteplase per via endovenosa in caso di mismatch tra immagini pesate in diffusione e FLAIR nella regione dell'ischemia, supponendo l'esordio dell'ictus entro 4,5 ore. I dati di tale protocollo permettono pertanto il trattamento con trombolisi dei pazienti con ictus ischemico non databile (22)

### 2.3.2 Studio EXTEND

Lo studio EXTEND fornisce ulteriori prove a sostegno dell'idea che la vitalità dei tessuti sulla diagnostica per immagini fisiologica dovrebbe essere utilizzata per la selezione della terapia di riperfusione oltre la finestra di 4,5 ore o quando il tempo di insorgenza è incerto. EXTEND offre una finestra temporale più lunga (fino a 9 ore) per l'intervento. Nei casi di stroke non databile viene calcolata l'ora di

insorgenza stimando il mid point of sleep, ovvero la metà del tempo tra l'addormentamento in benessere e il risveglio. (26)

### 2.3.3 STUDI DAWN E DEFUSE -3

Gli studi DAWN e DEFUSE-3 hanno dimostrato un beneficio chiaro della TEV fino a 24 ore dall'inizio dei sintomi nei pazienti affetti da ictus ischemico ed occlusione di arteria cerebrale media nel tratto M1, avendo dimostrato sulla base di immagini TC di perfusione la presenza di zona di penombra significativa rispetto al core necrotico (27, 28).

### 2.4 MODELLI ORGANIZZATIVI OSPEDALIERI PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO PRECOCE DELL'ICTUS ISCHEMICO: TIME IS BRAIN

Il beneficio dei trattamenti in pazienti con ictus ischemico acuto è fortemente dipendente dal tempo. Per questo, le linee guida italiane e internazionali oltre a proporre le indicazioni dei trattamenti stessi, raccomandano dei modelli di organizzazione dei percorsi diagnostici, terapeutici assistenziali della cura dell'ictus ischemico acuti volti a ridurre al meglio i tempi di diagnosi e monitoraggio.

Il primo studio europeo proponente un modello di organizzazione ospedaliera con lo scopo di ridurre il door to needle (DTN) in altri centri è stato quello che ha promosso dal gruppo di Helsinki, il cui risultato è stato l'ottenimento di un DNT mediano di 20 minuti (29). Il modello di Helsinki è stato applicato con successo al Royal Melbourne Hospital ottenendo un DNT mediano di 25 minuti e al Christchurch Hospital (New Zealand) ottenendo un DNT mediano di 34 minuti (30,31). Questi successi hanno stimolato numerosi studi su singoli centri che hanno fornito evidenza di miglioramenti nella riduzione del DNT. Molti di questi studi hanno sviluppato più di una strategia per ridurre il DNT (32-37). Altri centri hanno usato un solo intervento per ridurre il DNT, come iniziare la trombolisi nell'area della TAC (38), pre-notificare l'arrivo del paziente con ictus (39,40), utilizzare il test point-of-care per la determinazione del valore INR (41) o creare un protocollo di triage (42). È stata effettuata un'analisi di quattro strategie in un singolo centro per determinare l'effetto di ciascuna strategia sul DNT (43). Le quattro strategie analizzate erano la pre-notifica da parte del Servizio Medico di Emergenza con

attivazione a chiamata singola dello stroke team, la pre-registrazione del paziente, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC, la somministrazione della trombolisi nella sala TAC. La pre-notifica ha comportato una riduzione del DNT mediano di 11 minuti, la pre-registrazione del paziente ha comportato una riduzione del DNT mediano di 13 minuti, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 20 minuti, mentre la somministrazione della trombolisi nella sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 18 minuti. Il “Target: Stroke” è un’iniziativa organizzata dall’AHA/ASA per il miglioramento della qualità lanciata nel gennaio 2010 per aumentare la percentuale di pazienti trattati con trombolisi ev che raggiungono il DNT raccomandato dalle linee guida (44). L’obiettivo iniziale del programma era di raggiungere un  $DNT \leq 60$  minuti in almeno il 50% dei pazienti con ictus ischemico acuto. Il “Target: Stroke” ha individuato dieci strategie di intervento: 1) pre-notifica dell’ospedale ricevente quando l’ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in PS (entro 10 minuti) e la notifica dello stroke team (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale; 4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell’ospedale, NIHSS score, ecc); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TAC entro 25 minuti dall’arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell’esame radiologico entro 45 minuti dall’arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l’arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell’agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l’agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso o nella sala TAC); 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l’ictus e protocolli efficaci nell’aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DTN (incontri frequenti per rivedere i

processi intra ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate). Uno studio, che ha incluso 1030 ospedali partecipanti all'iniziativa "Target: Stroke", ha condotto un'analisi di confronto tra 27319 pazienti reclutati durante il periodo precedente all'iniziativa (dal 2003 al 2009) e 43850 pazienti reclutati durante il periodo dell'iniziativa (dal 2010 al 2013) trattati con trombolisi ev per ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi (in accordo con la raccomandazione di livello di evidenza A secondo le linee guida AHA/ASA) (45). Il DNT e i risultati clinici sono migliorati significativamente durante il periodo dell'iniziativa rispetto al periodo precedente. In particolare, la quota di pazienti con un DNT  $\leq 60$  minuti è passata dal 29.5% (IC 95%: 26.0%-27.1% al 53.3%; al 41.3% (IC 95%: 40.8%-41.7%) ( $p < 0.001$ ); il tasso di mortalità intra-ospedaliera è passato dal 9.93% al 8.25% (OR: 0.81, 95% IC: 0.77-0.86;  $p < 0.001$ ); il tasso di dimissione a domicilio dal 37.6% al 42.7% (OR: 1.23, IC 95%: 1.18-1.27;  $p < 0.001$ ) e il tasso di indipendenza funzionale alla dimissione dal 42.2% al 45.4% (OR: 1.14, IC 95%: 1.09-1.20;  $p < 0.001$ ); anche il tasso di emorragia cerebrale sintomatica si è ridotto dal 5.68% al 4.68% (OR: 0.81, IC 95%: 0.75-0.88;  $p < 0.001$ ). Gli stessi risultati clinici sono significativamente migliori anche dopo aver incluso i pazienti trattati con r-TPA entro 4.5 ore dell'esordio dei sintomi. È in corso la terza fase dell'iniziativa "Target: Stroke" che ha modificato l'obiettivo principale legato alla quota di pazienti trattati con trombolisi ev entro 60 minuti dall'arrivo in ospedale, portandola dal 75% (promossa nella seconda fase) all'85%. È attualmente in corso anche lo studio Reduction of Inhospital Delays in Stroke Thrombolysis (SITS-WATCH) che compara centri SITS-WATCH che seguono 15 strategie di intervento per ridurre il DNT e centri controllo non SITS-WATCH. L'obiettivo primario è rappresentato da una riduzione assoluta del DNT di almeno 20 minuti, mentre l'obiettivo secondario è rappresentato da una riduzione significativa della proporzione dei centri con un DNT mediano  $\leq 40$  minuti.



### 3. MONITORAGGIO DEL NUOVO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELL'ICTUS ISCHEMICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (PDTA 2022).

Basato sulle raccomandazioni delle linee guida internazionali e italiane, da giugno 2022 è in vigore il nuovo PDTA presso l'AOPD per il trattamento dell'ictus in fase acuta con lo scopo di migliorare i tempi di diagnosi e accesso ai trattamenti di ripercussione, nel tentativo di ridurre i limiti conseguenti alla logistica complicata e alla difficile organizzazione dei diversi servizi, in un ospedale di vecchia concezione e dislocato nel centro cittadino. Di seguito si riporta il PDTA nelle sue parti e il relativo algoritmo operativo

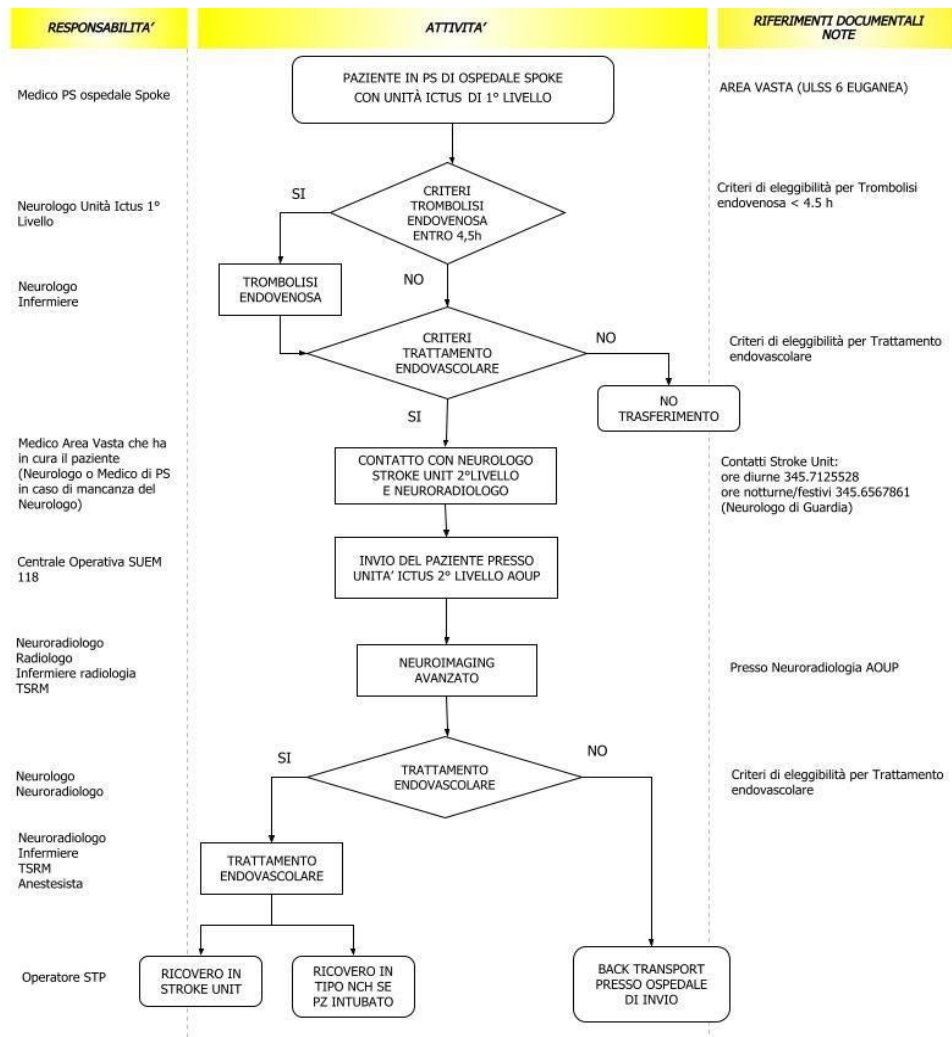


Figura 1: algoritmo PDTA 2022

## PDTA: MODALITÀ OPERATIVA

Gli aspetti assistenziali di tipo organizzativo prevedono due distinte fasi:

- fase pre-ospedaliera
- fase ospedaliera

### *FASE PRE-OSPEDALIERA*

La gestione del paziente con sospetto ictus, nella fase pre-ospedaliera consta di due punti cardine:

- il ruolo della Centrale Operativa (CO) del SUEM nella ricezione della chiamata e nella gestione dell'intervento nel territorio;
- l'intervento del mezzo di soccorso e l'ospedalizzazione mirata.

La richiesta telefonica di soccorso viene gestita seguendo i protocolli operativi della CO di coordinamento provinciale del SUEM 118 di Padova. Nel corso dell'intervista telefonica è importante che il personale di CO raccolga dal paziente e dai familiari le informazioni utili ad una precoce individuazione dei sintomi dell'ictus e alla precisa determinazione temporale della loro insorgenza; a tale riguardo è importante annotare l'ora in cui vengono riferite condizioni di benessere per l'ultima volta. Tali informazioni dovranno essere finalizzate a promuovere una ospedalizzazione precoce e l'attivazione "mirata" del Pronto Soccorso e del reparto di destinazione finale.

Nel caso il paziente si rivolga in prima istanza al Medico di Medicina Generale o di Continuità Assistenziale è opportuno che questi invitino il paziente a contattare direttamente il 118 (senza effettuazione della visita a domicilio).

L'INTERVISTA TELEFONICA (Tab. n. 1) dell'operatore della CO SUEM deve essere eseguita valutando in particolare i seguenti fattori:

- alterazioni della mimica facciale
- deficit motori/sensitivi degli arti superiori e/o inferiori
- alterazioni del linguaggio
- alterazioni della marcia/incoordinazione

- deficit del campo visivo
- tempo preciso di insorgenza dei sintomi (o ultima volta visto in benessere)
- età del paziente

Si è verificata improvvisa debolezza o ridotta sensibilità/intorpidimento di faccia, braccio, gamba?	SI	NO
È comparso improvvisamente uno stato confusionale?	SI	NO
Ha difficoltà a parlare o a comprendere?	SI	NO
Si è verificata improvvisa difficoltà a camminare, perdita di equilibrio o della coordinazione?	SI	NO
Si è verificata difficoltà persistente a vedere con uno o entrambi gli occhi?	SI	NO

*Tabella IV: questionario telefonico SUEM 118 in caso di sospetto ictus*

La presenza di almeno una risposta affermativa è indicativa di sospetto evento cerebrovascolare acuto.

L'intervento NON prevede l'attivazione del percorso in oggetto quando alla chiamata sono evidenti i seguenti criteri di esclusione della rivascolarizzazione:

1. pazienti in fase terminale;
2. grave disabilità in quadro evolutivo di malattia cronica in stadio avanzato;
3. pazienti allettati con disabilità e deterioramento cognitivo avanzato noto.

In caso di riscontro di segni suggestivi di ictus, l'operatore della CO:

- attribuisce un codice di gravità presunta "Giallo" ed invia un mezzo di soccorso con infermiere;
- in presenza di riferita alterazione dei parametri vitali, attribuisce un codice di gravità presunta "Rosso" ed invia un mezzo di soccorso con medico.

Il personale del mezzo di soccorso, giunto a contatto con il paziente, esegue la valutazione primaria e, se necessario, mette in atto il trattamento d'emergenza per la salvaguardia delle funzioni vitali.

Il personale dei mezzi di soccorso non medicalizzati deve:

- escludere condizioni di rischio per la sopravvivenza del paziente, richiedendo se necessario il supporto dei mezzi ALS;
- rilevare eventuali traumi;
- raccogliere i dati per una migliore definizione anamnestica dei sintomi riferiti alla CO del 118;
- rilevare le eventuali terapie in atto, in particolare gli anti-trombotici (anticoagulanti ed antiaggreganti);
- particolare attenzione deve essere dedicata all'orario di esordio dei sintomi (nel caso di ictus al risveglio o orario non noto, si valuti l'ultima volta del paziente visto in benessere) anche con l'aiuto dei familiari del paziente;
- eseguire l'inquadramento diagnostico (ABC, misurazione PA, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione O<sub>2</sub>, test rapido della glicemia);
- valutare il quadro clinico neurologico secondo la GCS e la Cincinnati Prehospital Stroke Scale (Tab. n. 2);
- valutare l'eventuale disabilità pre-ictus, in particolare le condizioni di funzionalità e indipendenza mRS (Tab. n. 3);
- non è indicato alcun intervento terapeutico domiciliare specifico, a parte le normali procedure:
  - protezione delle vie aeree,
  - somministrazione di O<sub>2</sub>,
  - posizionamento via venosa e somministrazione di cristalloidi,
  - correzione dell'ipoglicemia,
  - protezione degli arti eventualmente paralizzati.

Segni (localizzazione)	Segni (indicazione)	Normale	Anormale
deficit facciale	fai mostrare i denti al paziente e fallo sorridere	i due lati del volto si muovono allo stesso modo	una parte del volto non si muove bene come l'altra

alterazioni delle braccia	il paziente chiude gli occhi e distende le braccia per 10 secondi	entrambe le braccia si muovono bene	un braccio non si muove o cade rispetto all'altro
alterazioni del linguaggio	fai recitare al paziente una filastrocca come "non puoi insegnare trucchi nuovi ad un cane vecchio"	il paziente usa correttamente le parole e non si inceppa	il paziente si inceppa, usa parole inappropriate o non è in grado di parlare

Tabella V: : Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)

Se uno di questi segni è anormale la probabilità di ictus è del 72%.

**(box 1) Riconoscere i segni di stroke**

**Tale 3. Cincinnati Prehospital Stroke Scale**

**Facial Droop**  
 Normal: Both sides of face move equally  
 Abnormal: One side of face does not move at all

**Arm Drift**  
 Normal: Both arms move equally or not at all  
 Abnormal: One arm drifts compared to the other

**Speech**  
 Normal: Patient uses correct words with no slurring  
 Abnormal: Slurred or inappropriate words or mute

From: Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brodt T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. Ann Emerg Med 1999 Apr;33(4):373-8.



**C. P. S. S. < 1'**      **1 segno + = 72% probabilità ICTUS**      **3 segni + = 85% probabilità ICTUS**



Figura 2: segni di un ipotetico stroke

L'utilizzo della scala mRS sul territorio va presa in considerazione per ottimizzare l'identificazione del paziente potenziale candidato a trombolisi.

In caso di intervento con mezzo ALS il medico attua i provvedimenti del caso, decidendo in coordinamento con la CO la destinazione del paziente. Si ricorda che è bene evitare:

- la somministrazione di ipotensivi, specie quelli ad azione rapida
- la somministrazione di soluzioni glucosate, a meno di ipoglicemia
- la somministrazione di sedativi se non strettamente necessaria
- l'infusione di eccessive quantità di liquidi
- la somministrazione di glucocorticoidi
- la somministrazione di benzodiazepine in caso di crisi convulsiva singola a risoluzione spontanea.

### *Trasporto primario*

Dopo la prima valutazione del paziente basata sulla CPSS (presenza di almeno 1 segno) e sulla mRS (punteggio <4), l'equipe sul posto contatta la CO del 118 e conferma la presenza o meno dei segni neurologici, il tempo di insorgenza e il grado di disabilità preesistente del paziente.

In caso di sospetto ictus tempo-dipendente, e cioè:

1. disturbo neurologico di nuova insorgenza entro le 4,5 ore
2. sospetto stroke al risveglio o non databile
3. disturbo neurologico acuto oltre le 4,5 ore ed entro le 24 ore con CPSS =1 (>1 se deficit mimica facciale) e mRS <4

il paziente viene trasportato, su indicazione della CO del 118, al PS dell'ospedale di riferimento (Hub o Spoke) sede di Unità Ictus di 1° o 2° livello (AOUP), nel più breve tempo possibile per diminuire l'impatto dell'ischemia cerebrale sulla morte neuronale ("time is brain").

In dettaglio, per quanto riguarda il trasporto primario dei pazienti dei distretti degli ospedali periferici (spoke):

- I pazienti provenienti dal territorio di Cittadella vengono trasportati all'ospedale di Cittadella 24/7.

- I pazienti provenienti dal territorio di Camposampiero vengono trasportati all'ospedale di Camposampiero dalle ore 8 alle ore 16 dal Lunedì al Venerdì, e dalle ore 8 alle ore 12 il Sabato; nei restanti orari vengono invece trasportati direttamente all'ospedale di Cittadella.
- I pazienti provenienti dai territori di Schiavonia e Piove di Sacco, durante le ore 08:00-20:00, vengono inviati rispettivamente a Schiavonia e Piove di Sacco, mentre nelle ore 20:00-08:00 vengono centralizzati in AOUP (via Giustiniani).
- I pazienti provenienti dal territorio di Abano Terme vengono inviati nei due presidi ospedalieri di AOUP a seconda dell'accoglimento settimanale.

In caso di paziente con compromissione delle funzioni vitali, oltre a quanto previsto dai precedenti punti, la CO decide la destinazione del paziente tenendo conto anche della disponibilità dei posti letto di Terapia Intensiva e dei tempi di percorrenza.

In caso di paziente che si presenta in un PS con sospetto ictus, ma che non rientra nei criteri di trattamento trombolitico, l'accoglimento è garantito dall'ospedale a cui il paziente si è presentato o, se non idoneo, dall'ospedale per acuti di competenza territoriale.

La CO avvisa immediatamente il PS di destinazione del rientro in codice ictus (pre-notifica).

#### *FASE OSPEDALIERA*

Il percorso intraospedaliero del paziente con ictus in fase acuta è definito dagli specifici percorsi assistenziali intra-aziendali a cui si rimanda.

Nel caso in cui il paziente nel PS Spoke rientri nei criteri di inclusione per il trattamento endovascolare (Tabella 4), si prende in considerazione l'opportunità dell'invio presso un'Unità Ictus di 2° livello (trasporto secondario). Tale scenario si realizza nel caso in cui:

1. sia stato avviato il trattamento trombolitico sistemico, ma sia prospettabile un trattamento endovascolare per il riscontro di un LVO;

2. non sia stato possibile eseguire la trombolisi per via endovenosa, ma vi siano indicazioni al trattamento endovascolare.

- Non esiste limite d'età per il trattamento endovascolare (per l'ictus in età pediatrica percorsi ad hoc in centri di riferimento).
- Diagnosi clinica di ictus ischemico che causa un deficit neurologico misurabile.
- Diagnosi strumentale o mini-invasiva di occlusione di un vaso di grosso calibro intra e/o extracranico (carotide interna, arteria cerebrale media tratti M1, M2 prossimale, arteria cerebrale anteriore tratto A1, arteria cerebrale posteriore tratto P1, arteria basilare, arteria vertebrale dominante).
- ASPECTS all'esame TC basale  $\geq 6$ .
- Insorgenza dell'Ictus  $< 6$ h per stroke anteriore,  $< 12$ h per stroke post (consigliato entro 6 h).
- Trattamento secondario a rtPA (bridging): Paziente trattato con r-tPA e.v. ( $< 4,5$  h) con deficit moderato-grave (NIHSS  $\geq 6$ ) o fluttuante e/o invalidante, con mRS pre-ictus  $< 2$  e con dimostrata occlusione di un'arteria cerebrale maggiore (LVO).
- Esordio  $< 4,5$  h ma con controindicazioni alla trombolisi sistemica (trombectomia primaria), con dimostrata occlusione di un'arteria cerebrale maggiore (LVO) e mRS pre-ictus  $< 2$ .
- Esordio  $> 4,5$   $< 6$ h con deficit moderato-grave (es. NIHSS  $\geq 6$ ) o fluttuante e/o invalidante e prognosi in disabilità a lungo termine, con dimostrata occlusione di un'arteria cerebrale maggiore (LVO) e mRS pre-ictus  $< 2$ .
- Esordio dei sintomi non noto o maggiore a 6h fino a 24 h con dimostrazione RM o TC di tessuto di penombra ischemica secondo i criteri sopra riportati.
- Consenso informato da parte del paziente o di un parente (se possibile e indicato).

*Tabella VI: indicazioni alla trombolisi*

Il neurologo dell'ospedale stroke chiamato in consulenza dal medico di PS, (o direttamente il medico di PS in caso di mancanza del consulente neurologo), deve



fornire al neurologo del centro Hub tutte le informazioni cliniche necessarie alla valutazione del caso (età, mRS, ora d'esordio dei sintomi, NIHSS, livello di vigilanza, parametri vitali, ECG, esami ematochimici, comorbidità, terapia in atto) contattando il numero 345.7125528 (neurologo della Stroke Unit), o, di notte, il numero 345.6567861 (neurologo di guardia) che coordinerà il percorso con il neuroradiologo in servizio.

Il team del centro Hub, anche mediante Telemedicina/Teleconsulto, verifica l'indicazione alla terapia endovascolare e decide se attivare la procedura di trasferimento. In caso di possibilità/necessità di terapia endovascolare, provvederà ad informare il medico rianimatore dedicato dell'arrivo del paziente e dell'attivazione della sala angiografica. Nel caso di paziente intubato è prioritario accertarsi della disponibilità della sala angiografica prima di attivare il trasporto.

Il contatto con il neurologo del centro Hub è **INDISPENSABILE** anche per la verifica della disponibilità del posto letto (solitamente in Stroke Unit o in Neurochirurgia TIPO).

In caso di indisponibilità del posto letto in Stroke Unit, si provvede a spostare un paziente stabilizzato della Stroke Unit secondo disponibilità per accogliere il paziente appena trattato .

In caso di mancanza del posto letto in Neurochirurgia TIPO, è compito della CO 118 indicare una TI alternativa.

#### *Trasporto secondario*

Nel caso sia necessario trasferire il paziente presso l'Unità Ictus di 2° livello competente per territorio, vengono applicate le modalità previste dalla DGR 440/2013, dal Protocollo Operativo Provinciale del SUEM 118 e dai protocolli specifici predisposti per ogni presidio ospedaliero, in particolare per quanto riguarda la scelta del medico che deve assistere il paziente durante il trasporto.

Il trasporto del paziente al centro Hub è organizzato dal medico del PS del centro Spoke e può avvenire con l'infusione di trombolitico in corso.

Al seguito del paziente deve essere trasmessa chiara e completa documentazione clinica relativa a quanto fatto durante la permanenza in Ospedale, comprendente le immagini su supporto digitale.

La CO provinciale deve essere tempestivamente informata dal medico che ha in carico il paziente della necessità di effettuare il trasferimento anche prima della conferma definitiva dello stesso, in modo da poter prevedere per tempo ogni necessità organizzativa di propria competenza. Qualora il centro Hub di riferimento per la terapia endovascolare sia già impegnato o non sia nelle condizioni di poter accogliere il paziente, la CO 118 contatta il team di un altro centro Hub (centro Hub endovascolare secondario). (46)

Il paziente viene inviato direttamente all'U.O. erogante la prestazione necessaria senza transitare dal Pronto Soccorso, salvo accordi differenti tra le parti (medico che ha in carico il paziente, reparto di destinazione e medico di PS).

Questo PDTA differisce da quello del 2021 per i seguenti punti:

- 1) prima non vi era obbligo di prenotifica al PS dal territorio, con conseguente attivazione della catena dell'ictus una volta valutato il paziente in Area Rossa dal Collega Urgentista
- 2) il neurologo veniva avvertito solo quando il paziente era stato prima valutato dal collega del Pronto Soccorso e inviato in TC
- 3) la trombolisi si eseguiva esclusivamente in area rossa
- 4) l'angioTC veniva eseguita in neuroradiologia dopo la valutazione del neurologo e dopo aver eseguito la trombolisi

Queste problematiche sono state risolte nel PDTA 2022 seguendo le linee ISOSPREAD riportate nel capitolo precedente.

### 3.1 SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio osservazionale retrospettivo ha il compito di valutare il miglioramento della gestione del paziente con diagnosi di ictus ischemico e sottoposto a trattamento, e l'outcome relativo dopo l'introduzione del PDTA 2022 per la nuova gestione di questi pazienti.

### 3.2 MATERIALI E METODI

#### 3.2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di ictus ischemico sottoposti a trattamento con trombolisi e/o trattamento endovascolare transitati in Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Sono stati valutati gli ingressi nella sede Centrale o nella sede dell'Ospedale Sant'Antonio nel periodo Giugno-Dicembre 2021 e nel periodo Giugno-Dicembre 2022, ovvero il periodo di monitoraggio dopo l'entrata in vigore del nuovo PDTA.

Il primo gruppo (gruppo A) è costituito da 62 pazienti entrati in Pronto Soccorso dell'AOPD tra Giugno e Dicembre 2021 con una diagnosi di stroke avvenuta in Pronto Soccorso; il secondo gruppo (gruppo B) ha coinvolto 127 pazienti con le stesse caratteristiche nel periodo tra Giugno e Dicembre 2022. E' stata inoltre valutata la percentuale di occlusione di un grosso vaso (LVO) nel gruppo A e gruppo B.

#### 3.2.2 VALUTAZIONE CLINICA

Utilizzando l'applicativo Galileo sono state recuperate le cartelle informatizzate dei pazienti analizzati e le relative valutazioni iniziali all'entrata in Pronto Soccorso. Queste comprendevano l'esame obiettivo, la TAC e la quantificazione redatta dal neurologo della Stroke Unit di qualsiasi deficit neurologico con l'uso della National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). I pazienti sono stati valutati applicando

questo score all'ingresso in pronto soccorso e alla dimissione. E' stata utilizzata la scala mRS pre evento e come misura di outcome (vedi capitolo successivo).

E' stata analizzata in maniera dicotomica la presenza o meno di occlusione dei grossi vasi (LVO), ovvero un'occlusione dell'arteria cerebrale anteriore, media, posteriore oppure dell'arteria basilare. Un'ulteriore variabile analizzata è stata il tipo di trattamento: trombolisi, trombectomia o la combinazione delle prime due.

### 3.2.3 MISURE DI SICUREZZA

Sono stati presi come riferimento gli endpoint di sicurezza presenti in letteratura, ( ECASS (47)) la mortalità complessiva al giorno 90, qualunque tipo di emorragia intracranica (ICH), presenza di emorragia intracranica sintomatica (sICH). L'emorragia intracranica sintomatica è stata definita come qualsiasi presenza di sangue apparentemente extravascolare nel cervello o all'interno del cranio che è stata associata a un deterioramento clinico o che ha portato alla morte e che è stata identificata come la causa predominante del deterioramento neurologico. (47)

La mortalità a 3 mesi è stata indagata attraverso l'utilizzo di Galileo sulla base delle visite di controllo di follow-up, di ulteriori ipotetici ricoveri per ictus o per altre patologie. Per confermare la diagnosi di decesso è stato fatto un controllo finale sul database SSI, che registra tutti i decessi dei pazienti e gli accessi nei reparti dell'AOPD.

### 3.2.4 MISURE DI ESITO

Per misurare l'outcome alla dimissione sono state utilizzate le scale NIHSS e mRS riprendendo da Galileo le lettere di dimissione.

Nei casi in cui non fosse presente un punteggio nella lettera dimissione si è cercato di attribuire un punteggio NIHSS e mRS in base all'esame obiettivo neurologico.

L'endpoint primario analizzato è l'mRS a 3 mesi che indicava la disabilità del paziente al controllo neurologico dopo 90 giorni.

Si è deciso di suddividere l'mRS a 3 mesi in outcome eccellente (OE: punteggio da 0 a 1), buono (OB: punteggio da 0 a 2) o sfavorevole (OS: punteggio maggiore di 2). Successivamente è stata valutata come variabile dicotomica attribuendo un punteggio di 1 per l'OE o OB, oppure 0 se presentavano mRS maggiori di questi.

### 3.3 ANALISI STATISTICA

È stata realizzata una statistica descrittiva per:

- analizzare le caratteristiche al baseline della popolazione dei pazienti con ictus ischemico transitati nel PS dell'AOPD;
- valutare le tempistiche di diagnosi e tipo di trattamento (door to TC, door to Needle, door to Groin e door to Reperfusion);
- esaminare i relativi outcome alla dimissione e ai controlli a distanza di 3 mesi.

Nell'analisi univariata è stato utilizzato il test di Wilcoxon signed-rank per verificare l'ipotesi che la popolazione del 2021 e del 2022 fossero comparabili per ciascuna variabile: i parametri età, mRS prima dell'evento e tasso di LVO rendono sovrapponibili le due popolazioni.

E' stata condotta un'analisi multivariata per valutare l'indipendenza di ciascuna variabile rispetto alle due misure di outcome considerate OB (mRS 0-2) e OE (mRS 0-1).

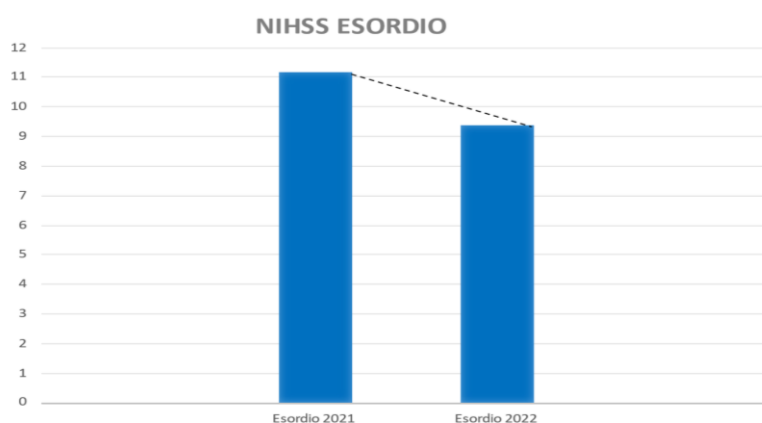
Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il software Jamovi e R (48-51)

#### 4. RISULTATI

La popolazione presa in esame nel 2021 è formata da un totale di 62 pazienti, di cui 34 uomini e 28 donne, con un'età media di 74 anni in un range che va tra i 61 e gli 87 anni. La popolazione del 2022 è composta da 127 pazienti, di cui 74 uomini e 53 donne, con un'età media di 71 anni in un range tra 57 e 85 anni.

Nel 2021 l'mRS prima dell'evento aveva un valore medio di 0.35 con una deviazione standard di 0.9 (mediana 0), molto simile al valore medio di 0.39 del 2022 (mediana 0), che presentava un valore di deviazione standard identico.

Il punteggio NIHSS all'esordio nel 2021 era in media di 11.16 punti con una deviazione standard di 6.7; nel 2022 questo valore era di 9.4 (deviazione standard di 6.3), in un range tra 3.1 e 15.7, una diminuzione statisticamente significativa. ( $p < 0.001$ )



*Figura 3: valori di NIHSS all' esordio nei due gruppi di pazienti (pre e post PDTA)*

Nel 2021 le occlusioni dei grossi vasi sono state 50 su 62 pazienti (80%); nel 2022 106 su 127 pazienti (83%). Le trombolisi nel 2021 sono state 41 su 62 pazienti, nel 2022 si è arrivati a 108 trombolisi (di cui 51 in TC = 47%) su 127 pazienti trattati, un aumento statisticamente significativo ( $p = 0,002$ ). Il trattamento endovascolare è

stato attuato in 39 pazienti nel 2021 e in 36 nel 2022. Sedici pazienti nel 2021 e 16 pazienti nel 2022 sono stati trattati con la terapia combinata.

L'analisi dei tempi valutata attraverso le misure sopracitate ha mostrato un Door to TC medio di 38 minuti nel 2021 e un valore medio di 28 minuti nel 2022, con una riduzione del 27% circa. Anche i restanti parametri di tempo ( door to needle, door to groin e door to reperfusion) sono diminuiti tra il 2021 e il 2022 rispettivamente del 38%, del 10% e del 17%. All'analisi con test di Wilcoxon la riduzione di tutti i parametri di tempo è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) ad eccezione del door to TC ( $p = 0.293$ ).

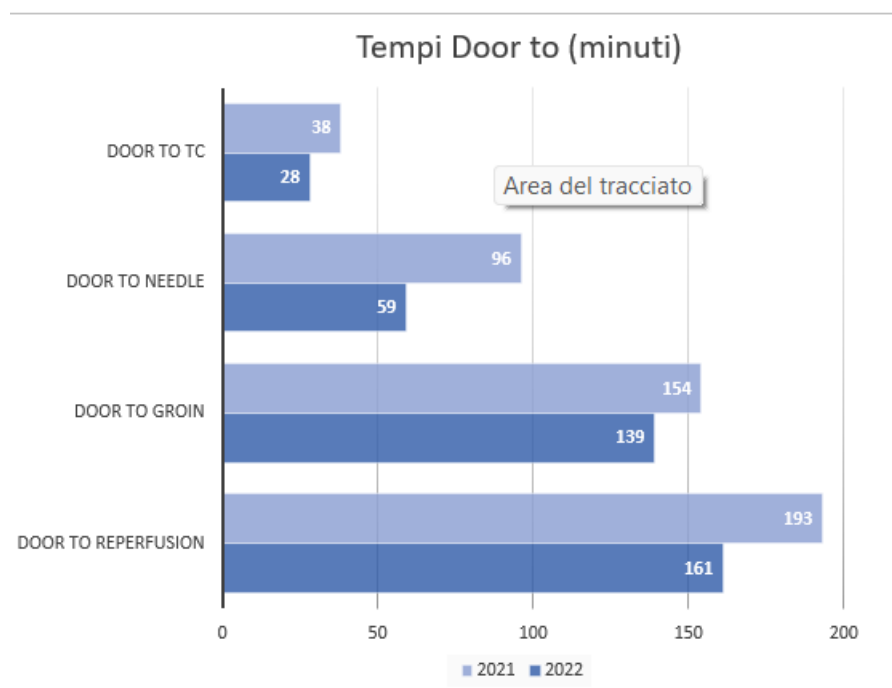


Figura 4: tempi Door to TC, door to Needle, door to Groin, door to Reperfusion

Il valore medio di NIHSS alla dimissione nel 2021 era di 6.2 con una deviazione standard di 6.5; nel 2022 il valore alla dimissione è stato più basso raggiungendo un valore medio di 3.6 (DS di 4.9).

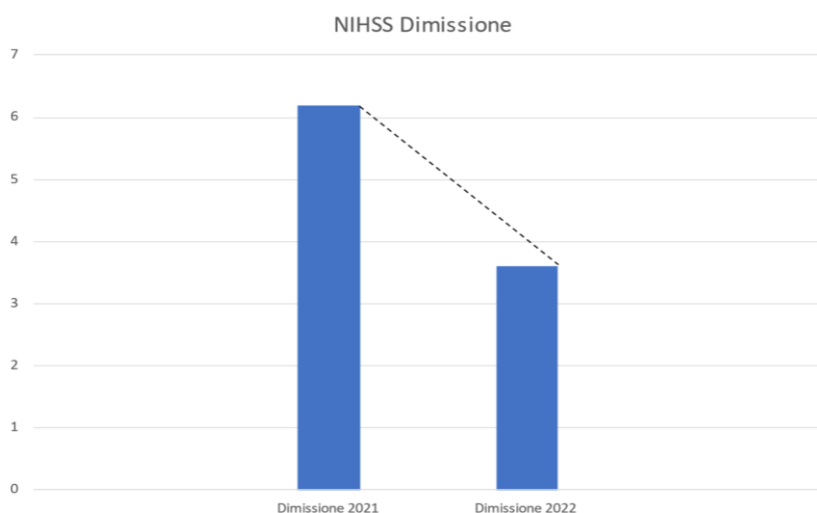


Figura 5: NIHSS alla dimissione nei due gruppi di pazienti (pre e post PDTA)

Il valore medio della scala modificata di Rankin (mRS) a 3 mesi era di 2 (mediana 2) nel 2021 e di 1.9 di valore medio (mediana 1) nel 2022. Nel 2021 il 35% dei pazienti ha avuto un OE; nel 2022 questo dato è arrivato al 58%, risultando un aumento statisticamente significativo ( $p=0.007$ ). Un OB era presente nel 53% dei pazienti nel 2021, nel 2022 nel 69%, ai limiti della significatività statistica ( $p=0.059$ ).

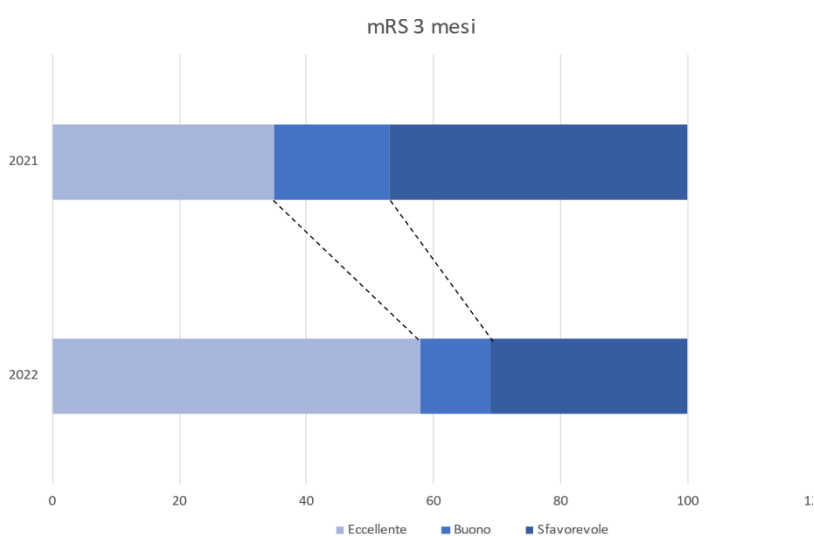


Figura 6: Andamento mRS a 3 mesi classificato come eccellente, buono e sfavorevole



Si riporta in figura lo shift dell'mRS a 3 mesi tra il 2021 e il 2022. era distribuito in questo modo tra i pazienti: mRS 0→4%; mRS 1→ 11%; mRS 2→18%; mRS 3→ 5%; mRS 4→ 15%; mRS 5→ 3%; mRS 6→ 24 %.

L'mRS a 3 mesi nel 2022 ha presentato la seguente distribuzione: mRS 0→ 31 %; mRS 1→ 27 %; mRS 2→ 11%; mRS 3→ 6%; mRS 4→ 10%; mRS 5→ 3%; mRS 6→ 12%.

La mortalità a 3 mesi era del 24% nel 2021, mentre nel 2022 la mortalità si è dimezzata al 12%. Le ICH nel 2021 sono state 8 mentre le emorragie sintomatiche 5 su 62 pazienti (rispettivamente 13% e 8 %). Nel 2022 le ICH e le sICH sono state 7 ciascuna su 127 pazienti trattati (5% in entrambi i casi).

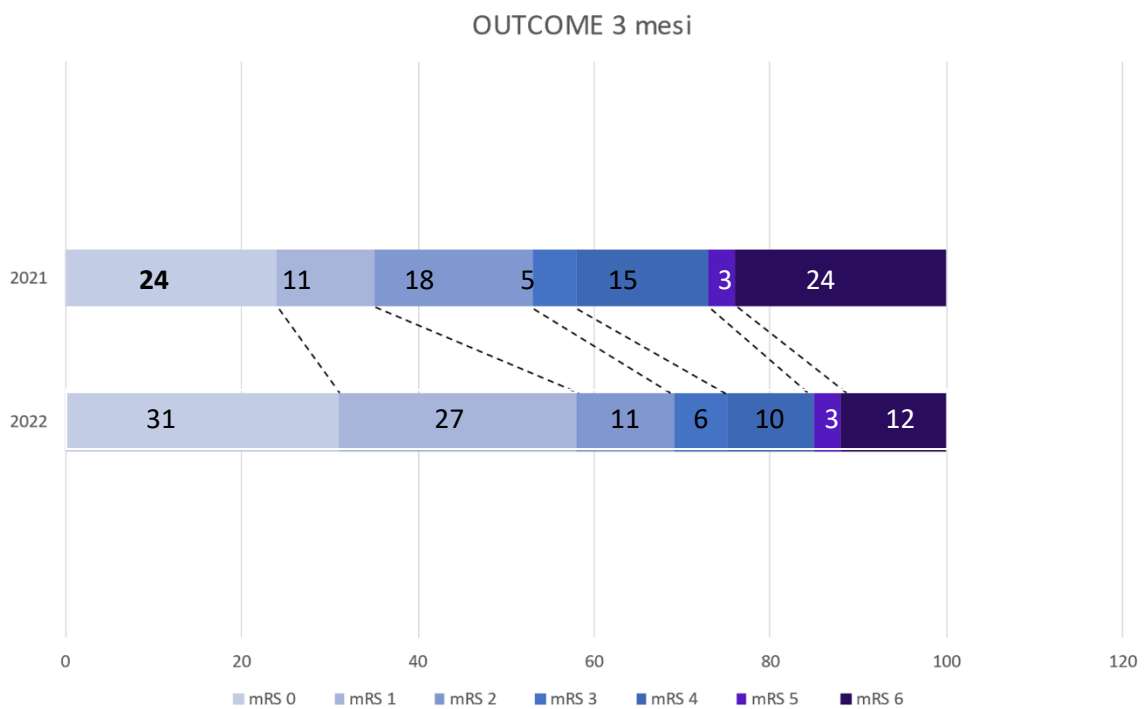


Figura 7: Outcome a 3 mesi

Nell'appendice sono state riportate le tabelle con i risultati dell'analisi completa.

## 5. DISCUSSIONE

Secondo le linee guida ISOSPREAD aggiornate al 2022, la gestione clinica del paziente con sospetto ictus ischemico presenta alcune innovazioni come la prenotifica e l'avviso a tutte le componenti della catena dell'ictus: 118, medico urgentista, neurologo, neuroradiologo interventista, anestesista, servizio trasporto interno e medicina di laboratorio. A questi si aggiungono sistemi che rendono rapidi il triage e i test di laboratorio in PS, rapidità dell'imaging cerebrale, algoritmi specifici e score di valutazione della disabilità neurologica (NIHSS e mRS). L'acquisizione e l'interpretazione degli studi di imaging cerebrale deve essere rapida (TAC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo). L'agente trombolitico dovrebbe essere già preparato prima dello studio di imaging cerebrale ed essere infuso in sala TC. Tutto questo sistema dovrebbe rendere più rapida la gestione del paziente e renderlo eleggibile al trattamento con più facilità rispetto a prima, essendo il tempo una variabile presente tra le indicazioni e le controindicazioni della terapia.

L'introduzione del nuovo PDTA 2022 ha cercato di riportare nell'AOPD i vari miglioramenti richiesti nell'ISOSPREAD e questo studio ne ha valutato i risultati e gli ipotetici miglioramenti.

Il gruppo pre e il gruppo post-PDTA sono risultati comparabili per età, mRS pre esordio e tasso di LVO. Sono stati esaminati i parametri clinici all'esordio attraverso il NIHSS e la velocità di diagnosi e trattamento attraverso i vari tempi door to TC, door to Needle, door to Groin e Door to reperfusion. Sono stati infine valutati l'outcome alla dimissione (NIHSS) e l'outcome a 3 mesi attraverso la scala modificata di Rankin.

La prima differenza consiste nella diminuzione statisticamente significativa del valore del NIHSS all'esordio. L'analisi di questo dato, più che suggerire una riduzione della gravità dell'ictus valutato presso l'AOPD nel 2022 rispetto al 2021, dimostra come l'anticipo della presa in carico del paziente con malattia cerebrovascolare acuta porti ad un guadagno sia in termini di numero di pazienti candidabili al trattamento, sia in termini di disabilità risparmiata. La valutazione

clinica precoce all'ingresso del paziente in Area Rossa, da parte del neurologo vascolare pre-allertato, è infatti una delle principali novità dell'adozione del PDTA del 2022 rispetto al 2021, quando questa e la conseguente stima dell'NIHSS venivano eseguite di prassi dopo l'esito della TC encefalo. La riduzione dell'NIHSS all'esordio è nostro parere l'espressione dell'anticipo di tale stima, e ha avuto la conseguenza di ampliare il numero dei pazienti candidabili a trattamento all'interno delle finestre temporali terapeutiche (127 nel 2022 rispetto ai 62 del 2021) e avviare le terapie di riperfusione prima dell'evoluzione più severa dell'ischemia cerebrale. Questo dato è supportato dall'analisi multivariata che ha difatti dimostrato come l'NIHSS all'esordio, e quindi la presa in carico precoce del paziente, sia l'unica variabile indipendente rispetto all'outcome a 3 mesi.

A tal proposito, è nostro parere come l'analisi di questo studio riveli il ruolo essenziale della prenotifica nel beneficio conseguente all'adozione del nuovo PDTA. Essendo stata introdotta solo nel Giugno 2022 il tasso di prenotifica nel periodo esaminato raggiunge un valore di poco inferiore al 75%. Questo dato non soddisfa quindi i presupposti dell'adozione del PDTA, e risulta sia conseguenza della non ottimale applicazione del protocollo, sia e soprattutto per la scarsa sensibilizzazione del cittadino nel riconoscere i sintomi dell'ictus ischemico e la mancata prontezza nell'allertare correttamente i soccorsi. Dovrà essere cura della nostra Azienda, oltre al miglioramento della gestione interna, anche l'opera di sensibilizzazione del cittadino al fine di ridurre il mancato riconoscimento dei sintomi e l'arrivo in autonomia in PS.

Un altro dato poco soddisfacente è il numero di trombolisi somministrate in sala TC, pari al 47%, che corrisponde ad una non ottimale applicazione del protocollo nei primi mesi dall'entrata in vigore. Nonostante la diminuzione del door to needle sia significativa ( $p < 0.001$ ), il parametro delle trombolisi in TC ci suggerisce un ampio margine di miglioramento da questo punto di vista.

Riguardo i tempi, dall'introduzione del PDTA, il nostro studio dimostra una diminuzione di tutti i parametri considerati Door to TC, Door to Needle, Door to Groin e Door to Reperfusion. L'analisi statistica ha rilevato una differenza significativa ( $p < 0.001$ ) in quasi tutte le riduzioni temporali ad eccezione del Door to TC. Questo dato può essere spiegato dal fatto che già nel 2021 il paziente con

sospetto stroke veniva inviato celermente in sala TC (attigua al PS), spesso senza la valutazione del neurologo, non determinando quindi un significativo rallentamento della catena. Comunque il trend di riduzione di questo parametro temporale dimostra che l'organizzazione garantita dal nuovo PDTA ha contribuito ad un miglioramento sostanziale della gestione interna del paziente e dei relativi trasporti tra i diversi reparti ospedalieri.

Un altro aspetto essenziale, la cui importanza viene spesso sottostimata, risiede nel trasporto del paziente, che appare essenziale per una gestione rapida del sospetto ictus. Progressivamente si sta assistendo ad un miglioramento sempre maggiore dei vari tempi di passaggio da un reparto all'altro, indispensabili per un corretto trattamento di questo tipo di pazienti.

Relativamente agli outcome di funzionalità emerge una riduzione del punteggio NIHSS alla dimissione e dell'outcome a 3 mesi, valutato secondo la scala modificata di Rankin. Tale miglioramento è espresso in maniera rilevante secondo l'mRS shift illustrato in Figura 7.

L'analisi delle singole variabili OE e OB a 3 mesi ha dimostrato un guadagno significativo dell'outcome ECCELLENTE (  $p=0.007$  2022 vs 2021) e ai limiti della significatività per l'outcome BUONO ( $p=0.059$ ). Riguardo la mortalità a 3 mesi emerge una diminuzione da un 24 % nel 2021 ad un 12% nel 2022.

## 6. CONCLUSIONE

L'adozione del PDTA ha migliorato nettamente la gestione dell'ictus ischemico come testimoniato dall'abbassamento dei tempi di diagnosi e trattamento, sia in termini di risparmio di disabilità che di aumento del numero di pazienti trattati. I dati del nostro studio suggeriscono tuttavia alcuni aspetti da migliorare all'interno dell'ospedale e sul territorio, come il basso numero di trombolisi in sala TC, la difficoltà logistica di un ospedale organizzato a padiglioni e la percentuale non ancora ottimale di prenotifica. Rimane quindi la necessità di una organizzazione interna più rapida ed efficace e una maggior consapevolezza della cittadinanza sull'argomento attraverso campagne di sensibilizzazione cittadina.

Questo PDTA è un esempio di come l'impegno dei vari specialisti in un percorso dedicato riesca a superare il problema dell'organizzazione dell'ospedale a padiglioni. Nonostante quindi i limiti esposti e i vari aspetti che saranno da migliorare, riteniamo raggiunto l'obiettivo primario dietro il difficile lavoro che ha portato all'adozione dell'attuale PDTA, ovvero la cura del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO) definition of Stroke - Public Health. Accessed July 27, 2022. <https://www.publichealth.com.ng/tag/world-health-organization-who-definition-of-stroke/>
2. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of Acute Ischemic Stroke. *ENE*. 2014;72(5-6):309-316. doi:10.1159/000362719
3. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990; 21: 637–676. Crossref Medline Google Scholar
4. A classification and outline of cerebrovascular diseases, II. Stroke. 1975; 6: 564–616. Crossref Medline Google Scholar
5. Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Disease of the Advisory Council of the National Institute on Neurological Disease and Blindness. A classification of and outline of cerebrovascular diseases. *Neurology*. 1958; 8: 395–434. Medline Google Scholar
6. Chong J, Ischemic Stroke, <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/stroke/ischemic-stroke>, 2022
7. Adams, H. P.; Bendixen, B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.; Marsh, E. E. (1993). *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* , 24(1), 35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
8. Weisberg LA: Diagnostic classification of stroke, especially lacunes. *Stroke* 1988;19:1071-1073
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526
10. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Philips SJ, O'Fallon WM: Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 1991;22:1236-1241
11. Koller RL: Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation. *Neurology* 1982;32:283-285
12. Sage JI, van Uitert RL: Risk of recurrent stroke in atrial fibrillation and nonvalvular heart disease. *Stroke* 1983;14:668-676
13. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I: Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1983;14:530-536

14. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092
15. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein R, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL: The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology* 1978;28: 754-762 30. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, Wolf PA: The Pilot Stroke Data Bank: Definitions, design and data. *Stroke* 1984;15:740-746
16. Gross CR, Kase CA, Mohr JP, Cunningham SC, Baker WE: Stroke in south Alabama: Incidence and diagnostic features. A population based study. *Stroke* 1984;15:249-255
17. Spitzer K, Becker V, Thie A, Kunze K: The Hamburg Stroke Data Bank: Goals, design and preliminary results. *J Neurol* 1989;236: 139-144
18. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV: Stroke-1989: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989;20: 1407-1431
19. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, Little JR, Marler JR, Millikan CH, Petito CK, Price TR, Raichle ME, Robertson JT, Thiele B, Walker MD, Zimmerman RA: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21:637-676
20. Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke*. 2020;51(9):2778-2785. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029972
21. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Li Neurosci Ther*. 2012;18(6):452-456. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
22. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379:611–622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355
23. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-870. doi:10.1161/01.str.20.7.864
24. Rangaraju S, Jovin TG, Frankel M, et al. Neurologic Examination at 24 to 48 Hours Predicts Functional Outcomes in Basilar Artery Occlusion Stroke. *Stroke*. 2016;47(10):2534-2540. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014567
25. Rangaraju S, Frankel M, Jovin TG. Prognostic Value of the 24-Hour Neurological Examination in Anterior Circulation Ischemic Stroke: A post hoc Analysis of Two Randomized Controlled Stroke Trials. *Interv Neurol*. 2016;4(3-4):120-129. doi:10.1159/000443801

26. Leira E, Muir EXTEND Trial K. *Stroke* (2019) 50(9) 2637-2639
27. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; **378**(1): 11– 21.
28. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; **378**(8): 708– 18.
29. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:306-313.
30. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81:1071-6.
31. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, Griffiths M, Hurrell M, Dixon D, Weaver J, Meretoja A, Fink JN. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With "Real-World" Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. *Front Neurol*. 2018;9:290.
32. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, Panagos P, Lee JM. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis. *Stroke* 2012;43:3395-3398.
33. Zinkstok SM, Beenen LF, Luitse JS, Majoie CB, Nederkoorn PJ, Roos YB. Thrombolysis in Stroke within 30 Minutes: Results of the Acute Brain Care Intervention Study. *PLoS One*. 2016;11:e0166668.
34. Tai YJ, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B. Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Int Med J* 2012;42:1316-1324.
35. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, et al. Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke* 2014;45:504-508.
36. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD, Vilneff RL, Bugbee E, Zerna C, Newcommon N, Lang E, Knox D, Smith EE. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.
37. Busby L, Owada K, Dhungana S, Zimmermann S, Coppola V, Ruban R, Horn C, Rochestie D, Khaldi A, Hormes JT, Gupta R. CODE FAST: a quality improvement initiative to reduce door-to-needle times. *J Neurointerv Surg* 2016;8:661-664.
38. Thortveit ET, Bøe MG, Ljøstad U, Mygland A, Tveiten A. Organizational changes aiming to reduce iv tPA door-to-needle time. *Acta Neurol Scand* 2014;130:248-252.



39. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for IV t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1331-1335.
40. Casolla B, Bodenant M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel E, Leys D, Goldstein P. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2013;260:635-639.
41. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011;69:581-586.
42. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
43. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.
44. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke*. 2011;42:2983-9.
45. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632-1640.
46. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), trattamento dell'ictus in fase acuta, direzione sanitaria ULSS 6 euganea, 2022.
47. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9
48. The jamovi project (2022). *jamovi*. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
49. R Core Team (2021). *R: A Language and environment for statistical computing*. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

50. Ewen Harrison and Tom Drake and Riinu Ots (2019). *finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling*. [R package]. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=finalfit>.

51. Serdar Balci (2022). *ClinicoPath jamovi Module* doi:10.5281/zenodo.3997188. [R package]. Retrieved from <https://github.com/sbalci/ClinicoPathJamoviModule>.

APPENDICE

**Valori di riferimento e confronto pre e post PDTA**

	Et à	NIHSS esordio	door_to_ TC (min)	Door to needle (min)	Door to groin (min)	Door to reperfusion (min)
N	62	62	60	39	34	33
	127	126	107	36	35	
	7					
Mancanti	0	0	2	23	28	29
	0	0	1	20	91	92
Mediana	78	10.0	27.0	77	153	184
	.5					
	74	7	26.0	50	119	142
Minimo	40	0	1	37	60	74
	23	0	4	22	58	69
Massimo	90	24	185	340	256	307
	95	25	184	217	780	834
Shapiro- Wilk W	0.90	0.93	0.746	0.683	0.979	0.964
	4	1				
	0.94	0.92	0.611	0.803	0.462	0.452
	1	3				
Shapiro- Wilk p	<.00	0.00	<.001	<.001	0.744	0.330
	1	2				
	<.00	<.00	<.001	<.001	<.001	<.001
	1	1				

### Dati demografici pre-evento

	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
Età, median (IQR)	78.5 (65.0 to 83.8)	74.0 (63.5 to 82.0)	75.0 (65.0 to 83.0)	0.294
mRS_pre_bin 0	52 (83.9)	105 (82.7)	157 (83.1)	1.000
>=1	10 (16.1)	22 (17.3)	32 (16.9)	

### Parametri clinici

	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
NIHSS_esordio, median (IQR)	10.0 (5.0 to 18.0)	7.0 (4.0 to 14.5)	8.0 (5.0 to 15.0)	<b>0.095</b>
LVO 0	12 (19.4)	21 (16.5)	33 (17.5)	0.783
1	50 (80.6)	106 (83.5)	156 (82.5)	

**Trattamento in acuto**

		<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
door_to_TC, median (IQR)		27.0 (16.0 to 42.8)	26.0 (19.0 to 32.0)	26.0 (18.0 to 32.8)	0.293
Lisi	NO	23 (37.1)	20 (15.7)	43 (22.8)	<b>0.002</b>
	SI	39 (62.9)	107 (84.3)	146 (77.2)	
door_to_needle median (IQR)		77.0 (62.5 to 100.0)	50.0 (34.5 to 70.0)	56.0 (40.0 to 81.0)	<b>&lt;0.001</b>
EVT	NO	27 (43.5)	91 (71.7)	118 (62.4)	<b>&lt;0.001</b>
	SI	35 (56.5)	36 (28.3)	71 (37.6)	
door_to_groin, median (IQR)		152.5 (130.0 to 177.8)	119.0 (84.5 to 137.5)	132.5 (107.8 to 158.0)	<b>0.001</b>
door_to_reperfusion, median (IQR)		184.0 (160.0 to 222.0)	142.0 (109.5 to 161.5)	160.0 (135.5 to 192.5)	<b>&lt;0.001</b>

**Outcome funzionale a 3 mesi**

		<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
mRS_3_mesi_eccellent e	0	40 (64.5)	54 (42.5)	94 (49.7)	<b>0.007</b>
	1	22 (35.5)	73 (57.5)	95 (50.3)	
mRS_3_mesi_buono	0	29 (46.8)	40 (31.5)	69 (36.5)	<b>0.059</b>
	1	33 (53.2)	87 (68.5)	120 (63.5)	

**Analisi multivariata per mRS a 3 mesi: 0-2**

Misure di Adattamento del Modello

<b>Modello</b>	<b>Devianza</b>	<b>AIC</b>	<b>R<sup>2</sup><sub>McF</sub></b>
1	176	184	0.291

<b>Predittore</b>	<b>Stima</b>	<b>SE</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
Intercettare	2.483	0.6079	4.084	< .001
NIHSS_esordio	-0.230	0.0375	-6.152	< <b>0.001</b>
Lisi:				
SI – NO	0.658	0.5426	1.213	0.225
EVT:				
SI – NO	0.155	0.5317	0.291	0.771

### Analisi multivariata per mRS a 3 mesi: 0-1

Misure di Adattamento del Modello

Modello	Devianza	AI C	R <sup>2</sup> <sub>McF</sub>
1	217	22	0.17
		5	1

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
Intercettare	1.19	0.553	2.15	0.031	3.30	1.115	9.780
	5	9	7		3		
NIHSS_esordio	-	0.034	-	<.001	0.83	0.778	0.890
	0.18	1	5.37		2		
	4		9				
Lisi:							
SI – NO	0.51	0.522	0.98	0.324	1.67	0.602	4.658
	5	1	7		4		
EVT:							
SI – NO	0.55	0.513	1.07	0.282	1.73	0.635	4.756
	3	7	6		8		

Misure di Adattamento del  
Modello

<b>Model lo</b>	<b>Devian za</b>	<b>AI C</b>	<b>R<sup>2</sup><sub>Mc</sub> F</b>
1	130	13 8	0.28 6

<b>Predittore</b>	<b>Stima</b>	<b>SE</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>	<b>Odds - Ratio</b>	<b>95% Intervallo di Fiducia</b>	
						<b>Inferio re</b>	<b>Superio re</b>
Intercettare	3.230 34	0.560 93	5.75 9	<.00 1	25.28 8	8.423	75.925
NIHSS_esor dio	- 0.230 89	0.044 90	- 5.14 2	<.00 1	0.794	0.727	0.867
door_to_nec dle	- 0.001 06	0.004 31	- 0.24 5	0.80 6	0.999	0.991	1.007
EVT: SI – NO	0.119 16	0.608 60	0.19 6	0.84 5	1.127	0.342	3.714



### Verifiche delle Ipotesi

#### Statistiche di Collinearità

	VIF	Tolleranza
NIHSS_esordio	1.43	0.698
door_to_needle	1.03	0.974
EVT	1.46	0.686

#### Analisi multivariata per mRS a 3 mesi 0-1 (ottimo) dopo trombolisi

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
Intercettare	1.697	0.43193	3.9286	<.001	5.457	2.340	12.723
NIHSS_esordio	-0.181	0.04014	-4.4981	< <b>0.001</b>	0.835	0.772	0.903
door_to_needle	1.99e-4	0.00389	0.0512	0.959	1.000	0.993	1.008
EVT:							
SI – NO	0.410	0.57806	0.7084	0.479	1.506	0.485	4.676

### Verifiche delle Ipotesi

Statistiche di Collinearità

	<b>VI F</b>	<b>Tollera nza</b>
NIHSS_esor dio	1.4 7	0.681
door_to_nee dle	1.0 2	0.977
EVT	1.4 8	0.676

### Analisi multivariata per mRS a 3 mesi 0-2 (buono) dopo EVT

<b>Predittore</b>	<b>Stima</b>	<b>SE</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>	<b>Odds - Ratio</b>	<b>95% Intervallo di Fiducia</b>	
						<b>Inferio re</b>	<b>Superio re</b>
Intercettare	3.895 91	1.407 68	2.76 8	0.00 6	49.20 1	3.117	776.57 9
NIHSS_esor dio	- 0.247 63	0.063 23	- 3.91 6	<b>&lt;.00</b> <b>1</b>	0.781	0.690	0.884
door_to_groi n	- 0.006 60	0.005 99	- 1.10 2	0.27 0	0.993	0.982	1.005
Lisi: SI – NO	0.477 74	0.639 30	0.74 7	0.45 5	1.612	0.461	5.645

### *Verifiche delle Ipotesi*

Statistiche di Collinearità

	<b>VI</b>	<b>Tollera</b>
	<b>F</b>	<b>nza</b>
NIHSS_esor	1.3	0.764
dio	1	
door_to_gro	1.1	0.848
in	8	
Lisi	1.1	0.845
	8	

### **Analisi multivariata per mRS a 3 mesi 0-1 dopo EVT**

Misure di Adattamento del  
Modello

<b>Model</b>	<b>Devian</b>	<b>AI</b>	<b>R<sup>2</sup><sub>Mc</sub></b>
<b>lo</b>	<b>za</b>	<b>C</b>	<b>F</b>
1	67.6	75.	0.26
		6	8

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds - Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferio re	Superio re
Intercettare	4.205 74	1.582 60	2.65 7	0.00 8	67.07 0	3.016	1491.5 59
NIHSS_esor dio	- 0.256 87	0.065 88	- 3.89 9	< <b>0.0</b> <b>01</b>	0.773	0.680	0.880
door_to_groi n	- 0.009 97	0.007 05	- 1.41 5	0.15 7	0.990	0.976	1.004
Lisi:							
SI – NO	0.307 74	0.657 00	0.46 8	0.63 9	1.360	0.375	4.930

### *Verifiche delle Ipotesi*

#### Statistiche di Collinearità

	VI F	Tollera nza
NIHSS_esor dio	1.3 7	0.729
door_to_groi in	1.3 0	0.770
Lisi	1.1 5	0.871

