

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED
Direttore: Prof. Roberto Vettor

Istituto di Anestesia e Rianimazione
Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

***ICTUS ISCHEMICO: DAL TERRITORIO ALLA
SALA ANGIOGRAFICA. RUOLO DEL SUEM 118
DOPO L'INTRODUZIONE DEL NUOVO
PERCORSO ASSISTENZIALE***

Relatore: Prof. Michele Carron

Correlatore: Dott. Giacomo Miazzo

Laureando: Vittorio Pigato

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Definizione e classificazione	5
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Eziopatogenesi	10
1.4 Clinica	15
1.5 Diagnosi	22
1.5.1 Diagnosi clinica	22
1.5.2 Diagnosi di laboratorio	23
1.5.3 Diagnosi di imaging	24
1.6 Trattamento	30
1.6.1 Trattamento in fase acuta	30
1.6.2 Trattamento in fase subacuta	33
1.6.3 Trattamento in cronico	33
1.7 Prognosi	34
1.7.1 Fattori prognostici generali	35
1.7.2 Fattori prognostici pretrattamento	36
1.7.3 Fattori prognostici post-trattamento	36
1.7.4 Misure di <i>outcome</i> clinico	38
2. OBIETTIVI	40
3. MATERIALI E METODI	41
3.1 Criteri di inclusione del campione	41
3.2 Gestione ictus in acuto nel periodo precedente a Giugno 2022 ...	44
3.3 Gestione ictus in acuto nel periodo successiva a Giugno 2022 ...	45
3.3.1 Fase Pre-Ospedaliera	46
3.3.2 Fase Ospedaliera	53

3.4 Metodo statistico	54
4. RISULTATI	55
4.1 Analisi popolazione generale	55
4.1.1 Sub-analisi popolazione generale post protocollo	58
4.2 Analisi sottopopolazioni secondo trattamento	62
4.2.1 Analisi pazienti sottoposti a trombolisi	62
4.2.2 Analisi pazienti sottoposti a trombectomia	63
4.2.3 Analisi pazienti sottoposti a trombolisi e trombectomia	63
4.2.4 Analisi comparativa tra sottopopolazioni	64
5. DISCUSSIONE	67
6. CONCLUSIONI	72
7. BIBLIOGRAFIA	73

RIASSUNTO

Background. L'ictus è una patologia neurologica acuta caratterizzata dall'occlusione di uno o più vasi cerebrali e il conseguente infarto di una porzione di tessuto cerebrale. Si contraddistingue da una prevalenza in aumento, un alto grado di mortalità e disabilità *time-dependent* oltre ad un forte impatto socioeconomico. Per tali motivi è e sarà sempre più fondamentale agire in maniera protocollata e tempestiva, trasversalmente a tutte le fasi e i protagonisti della gestione del paziente, per ridurre i tempi di trattamento e migliorare gli *outcome* clinici, come ci spiega la numerosa letteratura a riguardo. Un esempio è appunto il nuovo Percorso Assistenziale (PA) dell'ictus ischemico dell'Azienda Ospedale Università Padova (AOPD) risalente a Giugno 2022 che coinvolge tutta la gestione del paziente con presunto *stroke* dalla chiamata al 118, che riveste un ruolo centrale in tutto il protocollo, fino al trattamento riperfusivo, trombolitico o endovascolare che sia.

Obiettivi dello studio. Lo studio effettuato ha come obiettivo principale quello di valutare l'efficacia del PA di cui sopra nel contrarre i tempi di presa in carico, diagnosi e trattamento dei pazienti e quindi di migliorarne la prognosi. Come obiettivo secondario si ha quello di costruire un database che permetta analisi anche future del protocollo così da valutare i suoi punti di forza e quelli di debolezza per possibili miglioramenti mirati.

Materiali e metodi. Lo studio, di tipo non interventistico retrospettivo longitudinale, comprende l'analisi di un campione di pazienti ricoverati con *stroke* in AOPD in un periodo precedente l'avvio del PA (semestre Giugno-Novembre 2021) e in un periodo successivo (semestre Giugno-Novembre 2022). Si sono valutati i tempi cruciali correlati alla prognosi nei due campioni e si sono analizzate le differenze in termini di significatività statistica. Lo stesso confronto è stato realizzato in una sub-analisi tra i pazienti del campione del 2022 per i quali è stato attivato il protocollo mediante la pre-notifica del 118 al PS e quelli in cui ciò non è avvenuto.

Risultati. L'analisi statistica dei dati raccolti ha prodotto diversi risultati utili a dimostrare l'efficacia del nuovo PA e della centralità in quest'ultimo della pre-notifica da parte del Servizio di Urgenza ed Emergenza Medica 118 (SUEM). I tempi fondamentali di gestione dei pazienti con ictus ischemico diminuiscono in modo statisticamente significativo e rilevante dal punto di vista prognostico in seguito all'avvio del nuovo PA specie nei pazienti in cui viene effettuata la pre-notifica. Sembra quindi dire che l'ipotesi principale dello studio sia dimostrata. Inoltre, la creazione di un database dettagliato permette di studiare i diversi step del PA e analizzarne i punti di forza e quelli di debolezza. I punti di forza principali sono il continuo aggiornamento del modello di accoglimento *Hub and Spoke*, la pre-notifica, l'utilizzo di scale di valutazione clinica rapide, la consulenza neurologica in PS e la trombolisi sistemica in sede di TC. I principali punti di debolezza sono invece i problemi di comunicazione tra i servizi, la logistica delle strutture, le mancate pre-notifiche da parte del personale 118 volontario, la mancanza della TC in PS centrale dell'AOUP e i tempi di preparazione del paziente in sala angiografica. Queste analisi permettono una continua rivalutazione del protocollo in toto e possibili miglioramenti futuri.

Conclusioni. Da questo studio emerge che il nuovo PA esaminato è un modello d'intervento utile a ridurre i tempi di trattamento del paziente con ictus ischemico migliorandone la prognosi che è appunto tempo-dipendente. Tale PA multidisciplinare e multifasico ha il vantaggio di permettere un monitoraggio nel tempo della gestione dell'ictus e possibili miglioramenti delle sue criticità, per far fronte ad un problema clinico di grande importanza sul piano epidemiologico e socioeconomico.

ABSTRACT

Background. Stroke is a neurologic acute disease characterized by the occlusion of one or more cerebral vessels and the subsequent infarction of cerebral parenchyma. It has an increasing prevalence, a high grade of mortality, a time-dependent disability, and a high social-economic impact. For these reasons it is and will be more and more fundamental to act in a protocolled and fast way, through all the phases and leading actors of patient management, to reduce treatment times and improve clinical *outcomes*, as literature tells us largely. An example of this is the new care pathway of ischemic stroke by AOPD (June 2022) which involves all the management of the patient with suspected stroke from the call to the emergency operative central, which has a central role, till the reperfusion treatment (systemic or endovascular).

Objectives of the study. The purpose of the study is to evaluate the efficacy of the protocol described above in shortening times of the taking charge, diagnosis and treatment of patients and so improving their prognosis. The secondary purpose is to create a database that could permit even future analysis of this protocol to underline its functioning and non-functioning part to make targeted improvements.

Materials and methods. This observational retrospective study comprehends the analysis of a patients group hospitalized for stroke in AOPD between June and November 2021 before the new care pathway and of another homogeneous between June and November 2022 after its introduction. Principal prognosis-related times have been evaluated in the two groups and the significance of differences between them has been analyzed.

Results. The statistical analysis of the collected data has produced several useful results to demonstrate the effectiveness of the new PA and the centrality in the latter of the pre-notification by the Emergency and Medical Emergency Service 118 (SUEM). The fundamental management times of patients with ischemic

stroke decrease statistically and prognostically significant because of the new protocol and the activation of pre-notification. It can therefore be said that work's main hypothesis is proven. In addition, the creation of a detailed database allows us to study the different steps of the path and analyze the strong points and the weak ones. Among the first ones, there are the continuous updating of the Hub and Spoke reception model, the pre-notification, the use of rapid clinical evaluation scales, the neurological consultation in PS and the systemic thrombolysis in CT; among the second ones, there are the problems of communication between services, the logistics of the facilities, the lack of pre-notification by voluntary 118 staff, the lack of TC in central PS, and the preparation times of the patient in the angiography room. These analyses allow a continuous re-evaluation of the protocol in its entirety and possible future improvements.

Conclusions. From this study, it emerges that the new PA is a useful tool to reduce the treatment time of patients with ischemic stroke and to improve their precisely time-dependent prognosis. This multidisciplinary and multiphase protocol has the advantage of allowing monitoring over time of the management of this pathology and any improvements in its criticality, to cope with a clinical problem of great importance also in a socio-economic key.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione e classificazione

Con il termine ictus si identifica un gruppo di patologie acute neurologiche caratterizzate da improvvisa interruzione focale del flusso ematico cerebrale che causa morte cellulare, sofferenza tissutale e conseguenti deficit neurologici. Tale relazione tra deficit neurologici specifici e i vasi sanguigni coinvolti, studiata mediante autopsie prima e immagini poi, ha permesso quindi di dare una definizione vascolare all'ictus. L'ictus (in latino "colpo") è conosciuto anche come ischemia/attacco cerebrale, accidente/insulto cerebrovascolare, apoplessia o colpo apoplettico.

La definizione attuale di ictus è quella dell'American Heart Association (AHA) e dell'American Stroke Association (ASA) del 2013 che riprende quella della World Health Organization (WHO) del 1970 "*rapidly developed clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin*" ma include anche infarti ed emorragie cerebrali silenti clinicamente ma dimostrati radiologicamente [1, 2].

L'*International Classification of Disease* (ICD 11), aggiornato a Febbraio 2022, divide gli accidenti cardiovascolari in:

A. Emorragia intracranica:

- Emorragia intracerebrale,
ulteriormente classificata in base all' eziologia in:
 - > emorragia primaria, senza lesioni sottostanti dovuta ad angiopatie amiloidi o ipertensione;
 - > emorragia secondaria, dovuta a trombosi venosa profonda, malformazioni vascolari, tumori o coagulopatie;e in base alla loro localizzazione in:
 - > emorragia dei gangli basali;
 - > emorragia pontina;

- > emorragia globale;
- > emorragia cerebellare.
- Emorragia subaracnoidea
- Emorragia epidurale non traumatica
- Emorragia subdurale non traumatica

B. Ischemia cerebrale:

- *Transient Ischemic Attack* (TIA)
- *Stroke* ischemico cerebrale, a sua volta avente diverse classificazioni basate sulla fisiopatogenesi e fenotipo che consentono una corretta selezione dei pazienti per studi epidemiologici, decisioni terapeutiche e predizioni prognostiche [3].

L'ictus va differenziato dal TIA, ovvero attacco ischemico transitorio, il quale è definito da AHA e AKA (2009) in tal modo: "*a transient episode of neurological dysfunction caused by focal brain, spinal cord or retinal ischemia, without acute infarction*".

1.2 Epidemiologia

L'ictus costituisce un problema molto importante dal punto di vista di aspettativa e qualità di vita, economico e psico-sociale.

A livello mondiale rappresenta la seconda causa di morte e la terza per disabilità: ogni anno infatti vengono colpite circa 15 milioni di persone, di cui 5 vanno incontro a decesso e altre 5 ad invalidità permanente.

Considerando anche i TIA, quindi le patologie cerebrovascolari (CVD) nel loro complesso, gli avanzamenti della prevenzione primaria (riduzione dei fattori di rischio [4,5], quali fumo e ipertensione arteriosa [6]) hanno portato ad una riduzione dell'incidenza (eccetto che per alcuni paesi asiatici il cui trend è in spaventevole aumento). In ogni caso, l'aumento della speranza di vita e l'aumento di obesità [7] e diabete mellito [8] potrebbe invertire questo trend. Inoltre, lo sviluppo del codice dell'ictus e l'avvento della trombectomia hanno ridotto la mortalità dei pazienti con *stroke* ischemico, con il conseguente aumento di prevalenza totale dello *stroke* [9]. Attualmente, il tasso d'incidenza pura di CVD mondiale varia dai minimi di 60/100000 in Arabia Saudita [10] ai 786/100000 a Cuba con una mediana di 149,5/100000, in uno studio di persone aventi 65 anni o più [11]. Le regioni con più alta incidenza sono quella caraibica e quella europea mentre in Africa si registra la più bassa. Generalmente, sia per quanto riguarda il tasso d'incidenza pura che per quello aggiustato sulla popolazione, gli uomini, a causa della più alta concentrazione di fattori di rischio vascolare, presentano valori medi più alti [12].

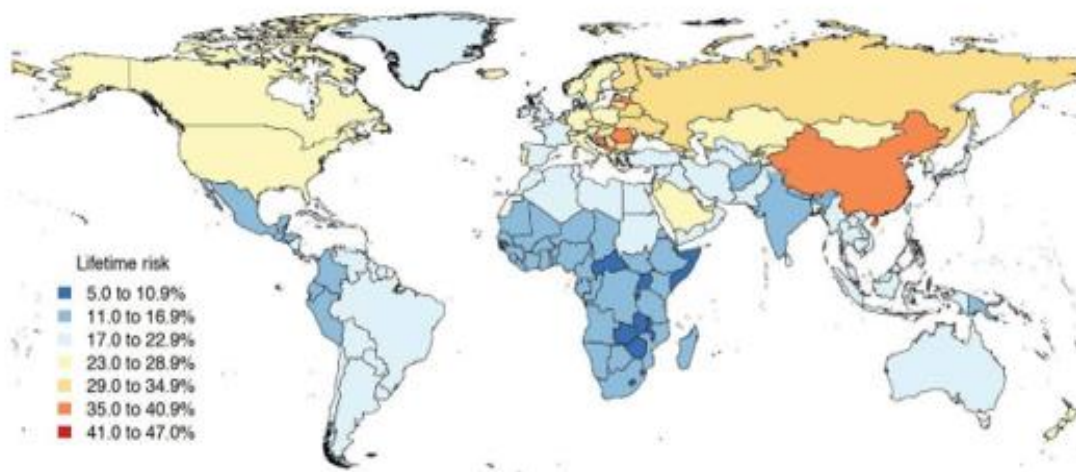


Figura 1. Incidenza dell'ictus nel mondo: il rischio *life-time* di ictus (in%), per entrambi i sessi nel 2016 [13].

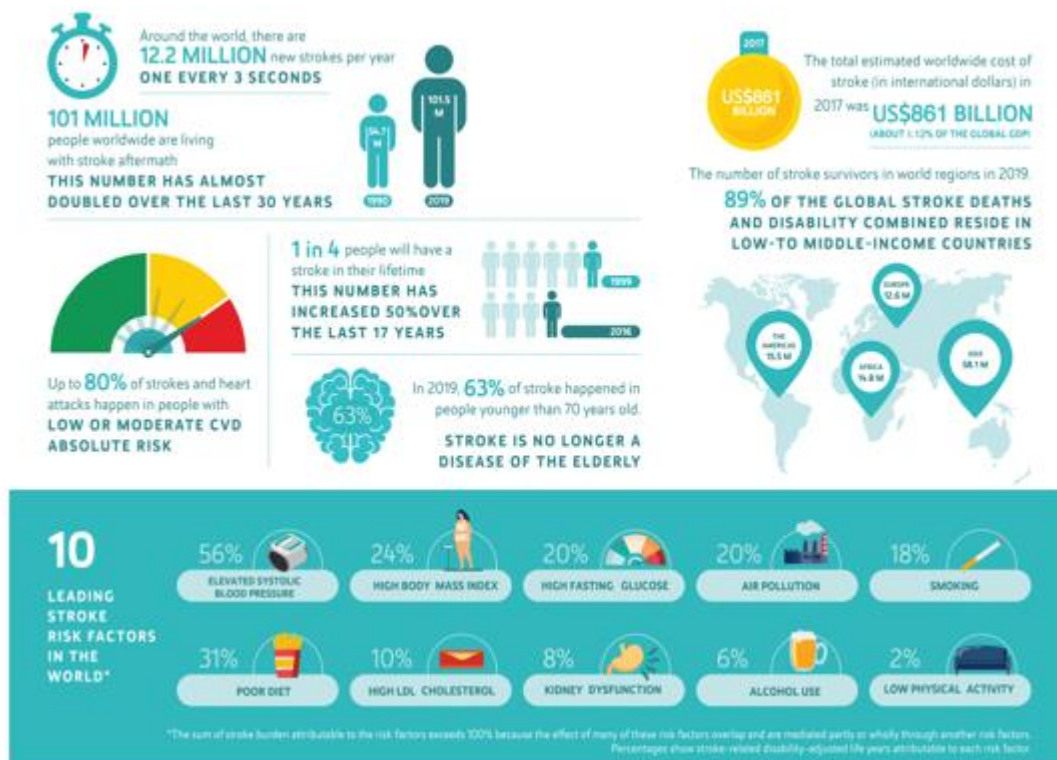


Figura 2. Infografica dell'ictus: incidenza, prevalenza, costi, distribuzione geografica e fattori di rischio [14].

A livello europeo l'ictus rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di disabilità. La prevalenza dello *stroke*, in aumento per questioni demografiche sopracitate, si attesta sul 9,2% mentre l'incidenza su 191.9 per 100000 persone all'anno ed è pressoché stabile [15]. In Italia costituisce la terza causa di morte e la prima di disabilità assoluta: colpisce ogni anno 185.000 persone, di cui 150.000 i nuovi casi e 35.000 quelli che si ripetono dopo il primo episodio. L'incidenza è età-dipendente: fino ai 45 anni è bassa, poi si eleva progressivamente fino ad impennarsi attorno ai 70 anni. Di fatti il 75% dei casi avvengono oltre i 65 anni.

Per quanto riguarda l'evoluzione della patologia il 15% circa dei primi casi di ictus vanno incontro a exitus nel giro di un mese ed il 10% nel giro di un anno. All'interno del 75% rimanente, circa un terzo permane con un grado di disabilità elevata tale da non renderli autonomi, un altro terzo con una disabilità lieve o moderata che permette il rientro a domicilio in maniera parzialmente autonoma e l'ultimo terzo in totale indipendenza.

L'impatto economico è altrettanto importante da considerare in quanto i costi non sono solamente quelli della fase di gestione acuta ma anche quelli derivanti dall'invalidità post-ictus per le strutture assistenziali, la perdita del lavoro e l'impegno della famiglia. La spesa d'invalidità permanente delle persone che superano la fase acuta si stima essere intorno ai 100000 euro. Il costo stimato globale per l'ictus supera i 721 bilioni di \$. Nel 2021 approssimativamente il 34% della spesa mondiale per la salute è stata spenta per l'ictus. I costi comprendono quelli diretti come cure ospedaliere, servizi di dottori e altre professioni mediche, strumentazione, medicine e riabilitazione e quelli indiretti o non medici (13,8%) come perdita di produttività e costi dei caregiver [16].

1.3 Eziopatogenesi

L'ictus è una patologia ad eziologia multifattoriale i cui fattori di rischio vanno a concorrere verso la formazione nei vasi cerebrali di trombi ed emboli, nel caso dell'ictus ischemico, od ostruzioni ab extrinseco, nel caso dell'ictus emorragico.

I fattori di rischio modificabili, fondamentali per attuare le procedure di prevenzione primaria, sono:

- Ipertensione (il più importante, all'aumento dei valori medi di pressione arteriosa corrisponde un aumento lineare del rischio di ictus)
- Fumo di sigaretta (raddoppia il rischio di insorgenza di ictus con un rapporto lineare tra la quantità di sigarette consumate per giorno e la frequenza di eventi cerebrovascolari acuti)
- Dislipidemia (il rischio di ictus ischemico ed in particolare il sottotipo aterotrombotico aumenta con livelli elevati di colesterolo e col diminuire del colesterolo HDL)
- Diabete (raddoppia il rischio di eventi cerebrovascolari acuti, con particolare effetto nei pazienti giovani)
- Insulino-resistenza
- Obesità addominale
- Consumo di alcol (a qualsiasi dose per l'ictus emorragico, mentre per l'ictus ischemico protettivo a basse dosi e fattori di rischio se in eccesso)
- Carenza di attività fisica (poiché aumenta il rischio di patologie cerebrovascolari anche per un conseguente ridotto controllo sulla glicemia e sui valori pressori)
- Dieta ad alto rischio (p. es., ad alto contenuto di grassi saturi, grassi trans, sale e calorie; la dieta mediterranea ha invece ruolo protettivo)
- Stress psicosociale (p. es., depressione)

- Disturbi cardiaci (in particolare disturbi che predispongono a emboli, come infarto miocardico acuto, endocardite infettiva, cardiomiopatia atriale, fibrillazione atriale e PFO)
- Trombofilia (solo ictus su base trombotica, ad es. da pillola estroprogestinica)
- Aneurismi intracranici (solo emorragia subaracnoidea)
- Uso di alcune droghe (p. es., eroina, ecstasy, cocaina e anfetamine)
- Vasculiti di origine reumatologica
- Patologie infettive (come AIDS ed endocardite)

I fattori di rischio non modificabili comprendono:

- Pregresso ictus
- Età avanzata (l'incidenza dell'ictus raddoppia per ogni decade sopra i 55 anni)
- Sesso maschile (fino alla sesta-settima decade di vita, poi l'incidenza nel sesso femminile aumenta anche per la maggior longevità)
- Etnia afroamericana ed ispanica (rischio tra 2 e 4 volte più alto di ictus)
- Anamnesi familiare positiva per ictus (rischio aumentato del 30%, con maggior rilevanza nel sesso femminile e con insorgenza prima dei 65 anni)
- Fattori genetici (alcune varianti di loci genici sono state correlate ad un aumento del rischio)

[17]

L'ictus emorragico può essere causato da un'emorragia intraparenchimale o da un'emorragia subaracnoidea. L'emorragia cerebrale intraparenchimale viene classicamente distinta in una forma "tipica", la più frequente, causata da rottura dei

piccoli vasi cerebrali profondi conseguente principalmente all'ipertensione arteriosa e tipica del soggetto anziano, ed una forma atipica, spesso secondaria a malformazioni vascolari intracerebrali o a patologie quali l'amiloidosi cerebrale.

L'emorragia subaracnoidea, tipica del soggetto giovane, è di norma causata dalla rottura di un aneurisma cerebrale, vale a dire una dilatazione sacciforme della parete di un vaso cerebrale.

Questa rappresenta soltanto il 15% dei casi di ictus cerebrale. Quando un'arteria si rompe, le cellule cerebrali soffrono non solo perché non ricevono più sangue, ma anche perché il sangue, sotto pressione, comprime il tessuto cerebrale circostante.

Per quanto riguarda lo *stroke* ischemico (85% dei casi), esso è caratterizzato da un deficit nell'apporto di sangue e di ossigeno al cervello dovuto ad atero-trombosi delle grandi arterie, cardio-embolismo, occlusione dei piccoli vasi o altre cause minori, secondo la classificazione TOAST menzionata sopra.

Qualunque sia la patogenesi, possono essere coinvolte sia le arterie cerebrali del circolo anteriore (rami dell'arteria carotide interna) sia quelle del circolo posteriore (rami delle arterie vertebrali e basilare) [2].

La circolazione anteriore rappresenta un territorio appartenente alle arterie carotidi e fornisce sangue a 4/5 del parenchima cerebrale [18]. Le due arterie carotidi comuni, originanti dall'arco aortico, si dividono in carotidi interna ed esterna. La carotide interna entra nel cranio e penetra il seno cavernoso e subito fuori da esso origina l'arteria oftalmica e poi le altre quattro branche terminali: l'arteria cerebrale anteriore (ACA), l'arteria cerebrale media (MCA), l'arteria coroidale e l'arteria comunicante posteriore.

La circolazione posteriore invece vascolarizza il quinto rimanente del parenchima cerebrale ed è rappresentata dal sistema vertebro-basilare. Le arterie vertebrali (VA) originano dalle arterie succlavie, passano attraverso il forame magno e si uniscono poi a formare l'arteria basilare a livello bulbo-pontino. Le arterie cerebellari postero-inferiori sono rami collaterali del tratto intracranico delle arterie vertebrali. Per finire l'arteria basilare corre lungo la linea mediana, forma bilateralmente le due arterie cerebellari superiori (SCA) e le arterie cerebellari antero-inferiori (AICA) e quindi si biforca nelle due arterie cerebrali posteriori (PCA) [19].

Il circolo di Willis consiste quindi nelle due ACA, nell'arteria comunicante anteriore, nelle due arterie comunicanti posteriori e nelle due PCA.

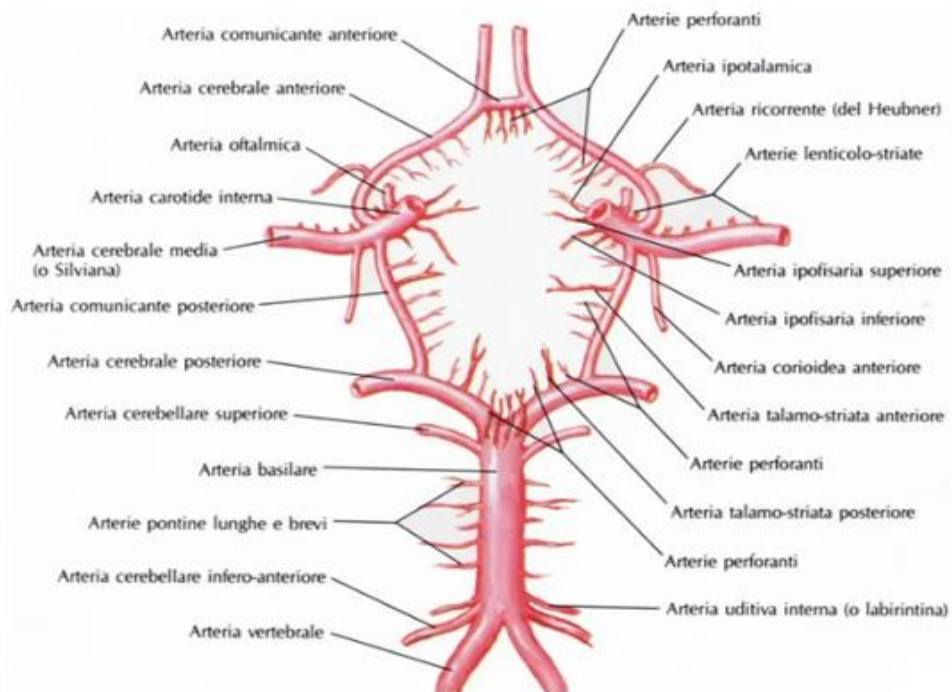


Figura 3. Circolo di Willis [20].

Il cervello riceve il 20% della portata cardiaca e il flusso cerebrale tipicamente si assesta sui 50 ml/100g/min. Quando il flusso scende sotto i 20mL/100g/min appaiono dei cambiamenti all'elettroencefalogramma mentre la morte neuronale si sviluppa sotto i 10mL/100g/min [21]. Tra i 10 e i 20 mL/100g/min le funzioni cellulari sono abolite e la probabilità di incorrere in un infarto completo dipendono dalla durata dell'ischemia [22]. Il flusso sanguigno cerebrale può autoregolarsi rimanendo costante ad una pressione arteriosa media di 60-150 mmHg. Questa autoregolazione si basa sulla variazione di P_{CO2}, su fattori miogenici che mediano vasocostrizione o vasodilatazione e sulla modulazione nervosa del tono vascolare [23]. Quando dunque, per le cause sopra riportate, il normale apporto di ossigeno diminuisce, aumenta l'OEF (*Oxygen Extraction Fraction*) e quindi il cervello estrae dal sangue una percentuale superiore al normale di O₂.

Ulteriori diminuzioni del flusso sanguigno portano a diversi danni cellulari irreversibili per molteplici meccanismi fino all'ischemia, il danneggiamento delle fibre mieliniche e la creazione di disconnessioni funzionali anche in regioni lontane dall'area ischemica [18].

Viene quindi creata un'area ischemica chiamata core composta di tessuto necrotico non recuperabile attorno alla quale è invece possibile evidenziare una regione chiamata penombra ischemica potenzialmente reversibile tramite una precoce rivascolarizzazione che stabilisca un adeguato flusso sanguigno [18, 24]. Attorno a questa c'è invece la cosiddetta area di oligoemia benigna, caratterizzata da moderata ipoperfusione, assenza di danni strutturali o funzionali e spontaneo recupero. Ogni minuto di *stroke* non trattato vengono distrutti 1,9 milioni di neuroni, 14 bilioni di sinapsi e 12 km di fibre mieliniche; la presenza della penombra ischemica permette l'intervento per ridurre queste cifre. Ciò spiega il concetto di "*Time is brain*" riferito all'ictus.

In ogni caso, la patogenesi dell'ictus non si esaurisce ai semplici effetti locali dell'ischemia ma coinvolge anche il fenomeno della diaschisi cerebrale, per il quale lesioni cerebrali possono generare alterazioni funzionali non accoppiate a deficit neuro-vascolari da ipoperfusione.

1.4 Clinica

L'ictus si può manifestare con vari segni e sintomi ma presenta delle caratteristiche costanti che ne permettono la diagnosi clinica:

- inizio improvviso e rapido (min/sec)
- perdita di una funzione focale, dipendente dal territorio cerebro-vascolare interessato
- persistenza del deficit per più di 24h

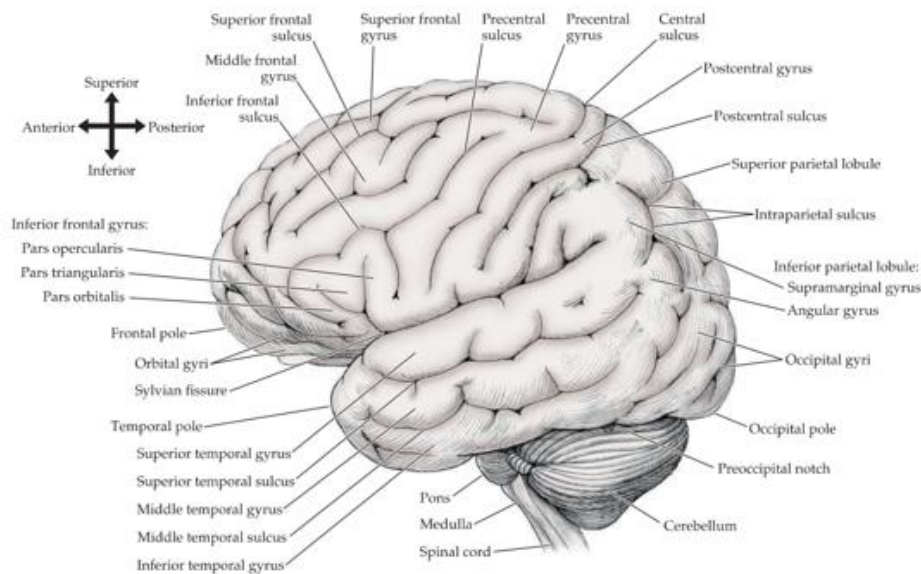


Figura 4. Anatomia della corteccia cerebrale. [25]

Nel caso dell'ictus ischemico la sintomatologia acuta dipende dalla funzione del territorio cerebrale irrorato dall'arteria occlusa (i principali territori sono indicati nell'immagine a pagina seguente) e va a costituire delle sindromi ben definite.

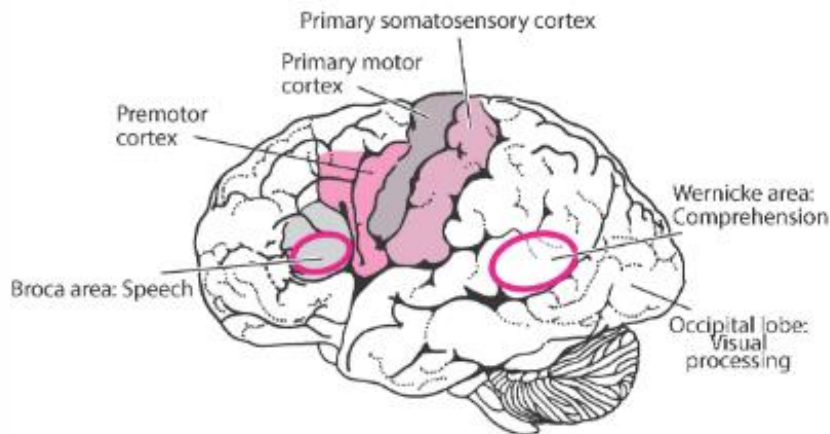


Figura 5. Anatomia funzionale della corteccia cerebrale.

Sindromi della circolazione anteriore

- Ictus dell'arteria carotide interna e dell'arteria cerebrale media

L'occlusione acuta di queste due arterie principali causa manifestazioni cliniche che si sovrappongono:

- severa emiparesi controlaterale
- emi-ipoestesia ed emianopsia omonima omolaterale
- afasia e aprassia (se viene coinvolto l'emisfero dominante)
- anosognosia e neglect (se viene coinvolto l'emisfero non dominante).

- Ictus dell'arteria cerebrale anteriore

Lo *stroke* di questa regione è caratterizzato da:

- sintomi motori e sensitivi a livello dell'arto inferiore controlaterale
- disordini comportamentali come abulia, apatia e afasia transcorticale motoria [26,27].

- Ictus dell'arteria corioidea anteriore

La clinica correlata alla sua ostruzione è caratterizzata dall'assenza di afasia, neglect e deficit cognitivi e dalla presenza di:

- emiparesi
- emi-ipoestesia controlaterale
- emianopsia omonima [26].

Sindromi della circolazione posteriore

- Ictus dell'arteria vertebrale:

Una delle sue classiche manifestazioni è la sindrome di Wallenberg dovuta all'infarto della

porzione laterale del bulbo encefalico. Essa è associata a:

- vertigini, nistagmo e vomito per il coinvolgimento dei nuclei vestibolari;
- alterazioni sensoriali, ptosi, miosi, enoftalmo (sindrome di Horner) e atassia degli arti

omolaterale;

- perdita della sensibilità termica e dolorifica controlaterale;
- disartria, disfagia, raucedine [28].

Un'altra sua manifestazione è la "sindrome midollare mediale" consistente in:

- emiparesi ed emi-ipoestesia controlaterale;
- paralisi della lingua omolaterale [26].

- Ictus dell'arteria basilare

L'occlusione del suo tratto craniale causa la "sindrome dell'apice della basilare", consistente in:

- disturbi della vista, allucinazioni, mutismo e sonnolenza
- infarto cerebellare con atassia isolaterale, disartria e nistagmo se sono coinvolti anche i rami collaterali delle arterie vertebrali e basilare (SCA, AICA, PICA)
- sindrome da emiplegia alternante da infarto del tronco encefalico con coinvolgimento dei nervi cranici o dei peduncoli cerebellari isolaterali e sintomi sensitivo-motori controlaterali [26,27].

- Ictus dell'arteria cerebrale posteriore

1. infarto profondo della PCA prossimale: sindrome talamica (anestesia controlaterale, lieve emiparesi, coreoatetosi della mano, parestesia dolorosa), sindrome mesencefalica (oftalmoplegia isolaterale ed emiparesi/atassia controlaterale);
2. infarto superficiale dei rami corticali temporale ed occipitale della PCA: emianopsia omonima, alessia, anomia e agnosia visiva se coinvolto l'emisfero dominante [26, 28].
3. sindrome da ictus bilaterale: risultato di più ictus consecutivi, si manifesta con cecità corticale a cui si può aggiungere allucinazioni visive, scotomi, deficit mnesici e prosopagnosia.

- Ictus lacunare

Tale tipologia di *stroke* è causata dall'occlusione delle arterie penetranti derivanti dalle arterie cerebrali medie (arterie lenticolo-striate), dall'arteria coroidale anteriore e dall'arteria cerebrale posteriore (branche talamo-perforanti e talamo-genicolate). Questo piccolo ictus (< 1,5 cm), si presenta clinicamente con:

- emiparesi motoria pura/ atassica/ disartria e disordini motori della mano (da lesioni pontine e capsulari interne);
- ictus sensoriale puro (da coinvolgimento talamico) [30,31].

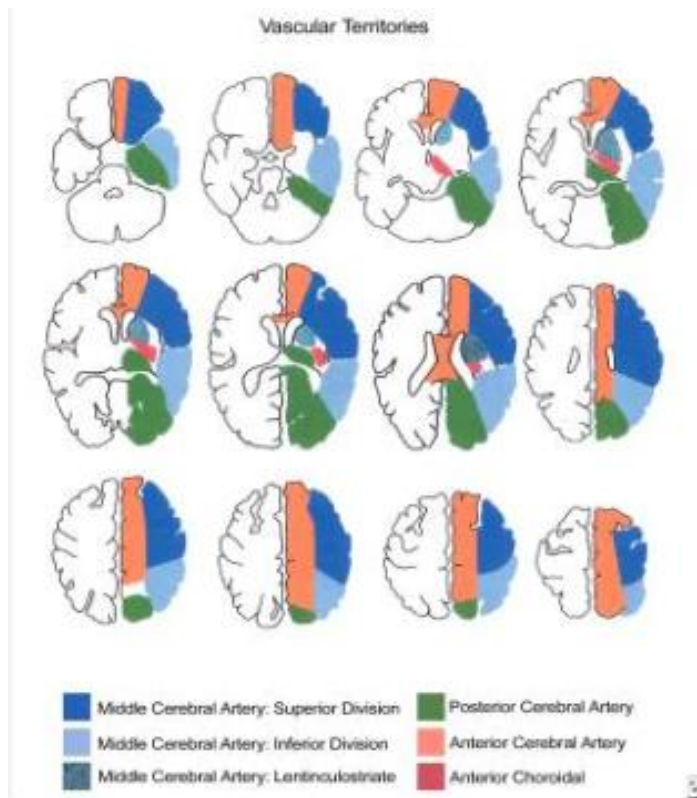


Figura 6. Irrorazione territoriale della circolazione anteriore e posteriore.

In ogni caso studi recenti ed emergenti evidenze dimostrano che l'approccio topografico classico presenta importanti limitazioni. Infatti, i danni da ictus non sono solamente collegati alle aree cerebrali primariamente coinvolte dall'ischemia, ma anche dai deficit funzionali derivanti dalle alterazioni della connettomica che si vengono a creare, illustrata nell'immagine sottostante [31,32].



Figura 7. Ricostruzione tridimensionale della connettomica cerebrale in RM. [33]

Questo spiega come alcuni pazienti afasici mostrino anche deficit di memoria spaziale e verbale o come altri con neglect sinistro abbiano anche deficit motori sinistri e di memoria spaziale. Vengono dunque spiegate manifestazioni cliniche dipendenti dal coinvolgimento di aree cerebrali geograficamente distanti dall'area colpita ma funzionalmente interconnesse tramite reti neurali complesse.

Lo *stroke* può anche manifestarsi con disturbi sistemici o autonomici (p. es., ipertensione, febbre, perdita del tono posturale con caduta).

Altre manifestazioni, anziché i deficit neurologici, spesso suggeriscono il tipo di ictus. Per esempio,

- Una cefalea improvvisa suggerisce un ictus emorragico, se particolarmente forte e associata a rigidità nucale indirizza verso un'emorragia subaracnoidea.
- Un'alterazione dello stato di coscienza o il coma, spesso in associazione a cefalea, nausea e vomito, suggeriscono un aumento della pressione endocranica che può verificarsi da 48 a 72 h dopo un esteso ictus ischemico

e più precocemente in molti ictus emorragici e può evolvere in un' ernia cerebrale fatale.

Oltre alla clinica in acuto, l'ictus può anche essere responsabile di alcune complicanze che comprendono insonnia, confusione, depressione, incontinenza, atelettasia, polmonite e disfagia che può portare a disidratazione, aspirazione o denutrizione. L'immobilità che consegue all'evento nella maggior parte dei casi può portare a malattia tromboembolica, decondizionamento, sarcopenia, infezioni delle vie urinarie, ulcere da pressione, e retrazioni.

Le normali funzioni giornaliere (tra cui la possibilità di camminare, vedere, sentire, ricordare, pensare e parlare) possono essere diminuite favorendo un rapido calo del Performance Status del paziente.

1.5 Diagnosi

La precoce esamina delle persone con segni di *stroke* può ridurre la loro disabilità e aiutare a prevenire ricorrenze e ciò spiega l'importanza di una diagnosi accurata e tempestiva.

1.5.1 Diagnosi clinica

La più comune manifestazione è il "*wake up stroke*", nel quale l'esordio non è noto poiché è avvenuto durante il sonno e la consapevolezza dei sintomi da parte del paziente avviene solo al momento del risveglio. Le più comuni manifestazioni sono deficit del linguaggio e debolezza unilaterale. Nonostante a volte sia difficile, è cruciale definire il tempo d'esordio per determinare se un paziente rispetti o no i criteri per la trombolisi. Anche nei casi di sintomi aspecifici, l'anamnesi e l'esame obiettivo dovrebbero svelare l'esistenza della patologia.

Solamente invece attraverso il neuro-imaging è possibile distinguere tra ictus emorragico e ictus ischemico nonostante nel primo caso i pazienti abbiano più spesso una pressione arteriosa diastolica maggiore di 110mmHg, vomito e mal di testa [34]. Nel caso infatti dell'emorragia subaracnoidea, l'80% dei casi esordisce con una improvvisa e severa cefalea e fino al 40% ha dei precedenti mal di testa come sintomo sentinella. Altri sintomi possono essere quelli neurologici focali, fotofobia, vomito, meningismo, alterazione dello stato di coscienza e convulsioni [34,35]. In questi pazienti la fundoscopia dovrebbe permettere di identificare l'emorragia intraoculare.

Uno score clinico che si utilizza nella maggior parte dei casi alla prima valutazione del paziente è il *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) che, oltre ad aver valore diagnostico, ha anche un importante valore prognostico.

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 II. NIHSS

1.5.2 Diagnosi di laboratorio

- Glu
- SatO2%
- Na, K, P, Cl, Mg, Ca
- Creat, eGFR, N, Urea, BUN, esame urine completo
- Emocromo
- Tpn, BNP
- PT, PTT, INR

Questi processi diagnostici ambiscono ad identificare eventuali controindicazioni alla terapia trombolitica, diagnosticare comorbidità ed effettuare diagnosi differenziale.

1.5.3 Diagnosi di imaging

Le tecniche di imaging per l'ictus sono numerose e permettono di ottenere sia una rapida valutazione della patologia in acuto, sia una caratterizzazione più accurata dell'eziologia e del sito di occlusione, oltre che di monitorare l'evoluzione del danno parenchimale [36]. Esistono 3 categorie di imaging:

- Imaging parenchimale: TC, RM;
- Imaging vascolare: angio-TC, angio-RM, Ecocolordoppler dei Tronchi Sovra-aortici (TSA) ed Ecocolordoppler Transcranico;
- Imaging perfusionale: TC perfusionale, RM perfusionale, PET e SPECT.

Diviene essenziale effettuare questi test all'interno della finestra temporale per la terapia trombolitica per valutare l'assenza di emorragia e valutare le modificazioni post ischemiche.

TC (Tomografia Computerizzata)

Questo metodo, senza mdc, permette una rapida diagnosi differenziale tra *stroke* ischemico ed emorragico.

Nel primo caso la lesione può non esser visibile all'esordio ma diventa sempre più evidente come area ipodensa nelle successive 24h [37].

Si possono però vedere segni precoci di ischemia che includono:

- perdita di differenziazione tra sostanza bianca e sostanza grigia a livello insulare;
- appiattimento del solco emisferico;
- iper-densità dell'arteria cerebrale media dovuta ad occlusione embolica;
- ipo-densità precoce con contorni sfumati coinvolgente i gangli basali o i lobi corticali/ subcorticali.

Nel secondo caso appare immediatamente una lesione iperdensa, a volte accompagnata da compressione ventricolare e spostamento della linea mediana, che poi va incontro a graduale riassorbimento fino a che appare uno spot marcatamente

ipodenso [36]. Se è sospettata un'emorragia subaracnoidea diventa il test di scelta in quanto dimostra una sensibilità vicino al 100% nell'identificarla nelle prime 72h [34]. Se la TC fosse negativa ci si dovrebbe sottoporre a puntura lombare con analisi della bilirubina.

Usando la TC, è inoltre possibile calcolare lo score ASPECTS, usato nei pazienti aventi ictus da occlusione dell'ACM (*"Alberta Stroke Program Early CT Score"*) o in quelli da ictus posteriore lo score pc-ASPECTS. Entrambi sono basati su punteggio topografico che valuta il coinvolgimento di 10 aree a due diversi livelli (corona radiata e gangli della base) per il quale ogni area affetta sottrae 1 punto allo score iniziale.

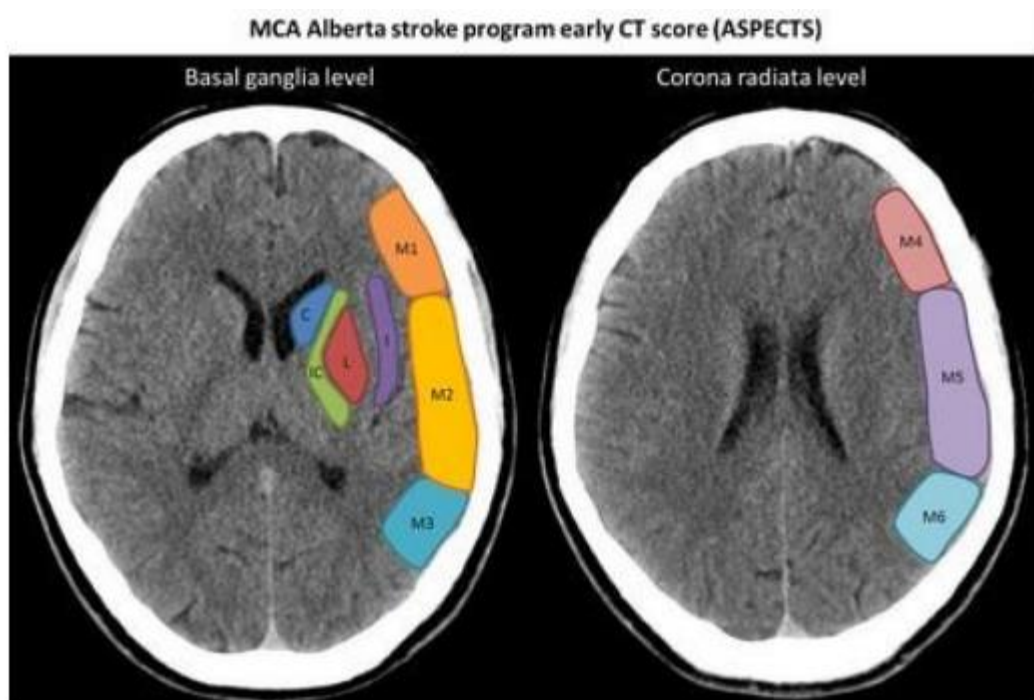


Figura 7. Territori vascolari valutati nello score ASPECT. C: Caudato, IC: capsula interna; L: nucleo lentiforme; I: Corteccia insulare; M1: corteccia MCA anteriore; M2: corteccia MCA laterale al nastro insulare; M3: corteccia MCA posteriore; M4: Territorio superiore MCA anteriore; M5: Territorio superiore MCA laterale; M6: Territorio superiore MCA posteriore. [38]

Posterior circulation Acute stroke prognosis early CT score (pc-ASPECTS)

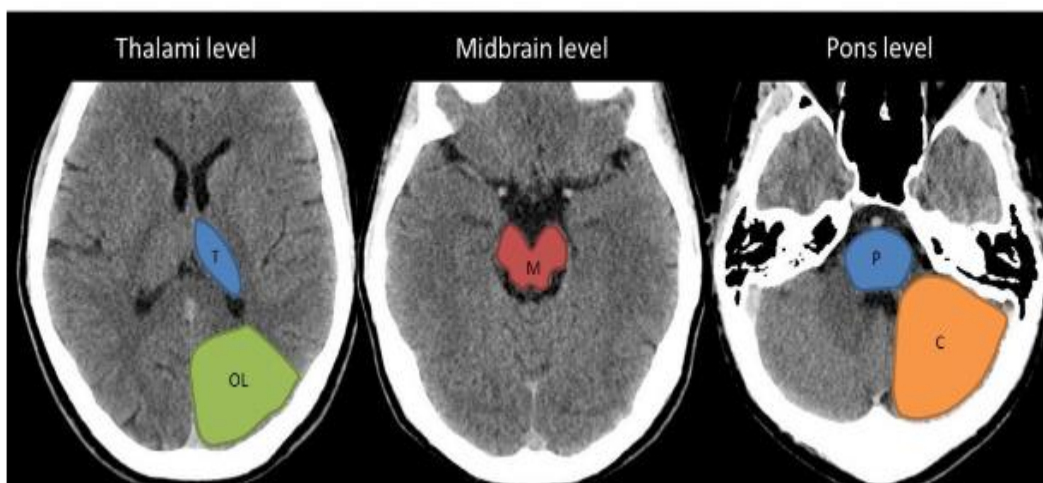


Figura 8. Territori vascolari valutati nello score pcASPECT. T: Talamo; OL: lobo occipitale, M: mesencefalo; R: Ponte; C: Emisfero cerebellare.

Durante la prima settimana post-*stroke*, la TC mostra edema e ipo-densità dell'aria affetta.

Nella fase subacuta da uno a tre settimane, può presentarsi nel 50% dei casi il fenomeno della nebbia: la corteccia riacquisisce una densità para fisiologica per la migrazione di macrofagi e leucociti, la riduzione dell'edema e l'angiogenesi e ciò può creare confusione diagnostica [39].

Oltre le tre settimane (fase cronica) si osserva una importante ipo-densità focale con dilatazione omolaterale del solco e dei ventricoli [36].

RM (Risonanza Magnetica)

Le principali sequenze RM utilizzate per l'ictus sono:

- FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*): sequenza pesata in T2 con soppressione del segnale del liquor, aumenta significativamente sensibilità e specificità della RM [40];
- DWI (*Diffusion-Weighted Imaging*) e ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*): entrambe misurano il moto browniano delle molecole d'acqua in un Voxel di tessuto ma nella prima l'area ischemica risulta iperintensa

mentre nella seconda ipointensa. La sequenza DWI va utilizzata nei pazienti con sospetto di infarto posteriore o sindrome vestibolare acuta [41].

La RM ha una sensibilità maggiore ed una risoluzione migliore della TC senza contrasto, ma la TC è più veloce, economica e disponibile [42].

AngioTC

Questa tecnica d'imaging, grazie all'uso di mdc, fornisce buoni dettagli morfologici e studia i tronchi sovra-aortici fino all'arco aortico. Ha una grande sensibilità nell'identificare stenosi/occlusioni dei vasi cerebrali.

AngioRM

Questo esame utilizza la tecnica *Time of Flight* (TOF) per visualizzare all'interno dei vasi senza la necessità di somministrare il mezzo di contrasto. Riesce a fornire molte informazioni accurate dal punto di vista eziopatogenetico [36].

Ecocolordoppler dei Tronchi Sovra-aortici ed Ecocolordoppler Transcranico

Con queste tecniche si realizza uno studio vascolare veloce, economico, ripetibile o continuativo, anche a letto del paziente. Permettono di visualizzare le caratteristiche morfologiche dei vasi e la presenza di placche aterosclerotiche [43].

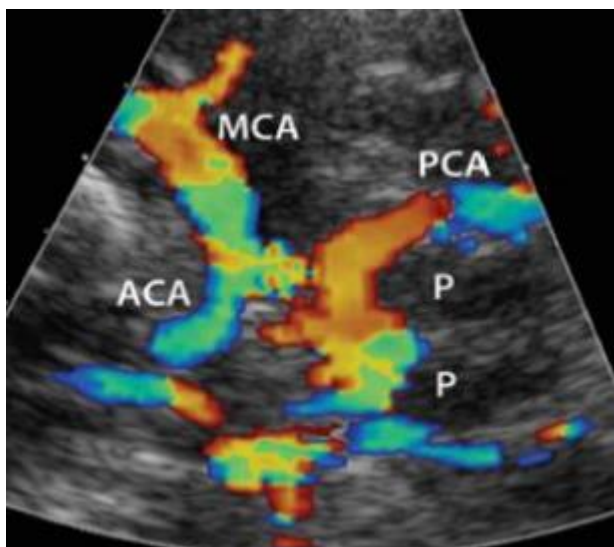


Figura 9. Eco-Doppler transcranico che valuta il Circolo di Willis. ACA: Arteria cerebrale anteriore; PCA: arteria cerebrale posteriore; MCA: arteria cerebrale media; P: Arteria comunicante posteriore.

TC perfusionale

Per identificare la penombra ischemica e il core ischemico e valutare l'eleggibilità al trattamento endovascolare nei pazienti con occlusione dei grandi vasi viene utilizzata la TC perfusionale (TCp). Si definisce il core l'area di tessuto cerebrale avente una riduzione maggiore del 70% di flusso sanguigno comparato all'emisfero controlaterale sano mentre la penombra ischemica è identificata dal mismatch tra il flusso sanguigno cerebrale e il volume sanguigno cerebrale. [44]

RM perfusionale

Anche questa tecnica permette di ottenere mappe della perfusione cerebrale e il mismatch tra queste (*Perfusion Weighted Imaging, PWI*) e quelle ottenute dalla DWI può essere utilizzato per selezionare i pazienti che potrebbero avere un *outcome* favorevole dopo la terapia riperfusiva tra le 3 e le 6h dai sintomi d'esordio.

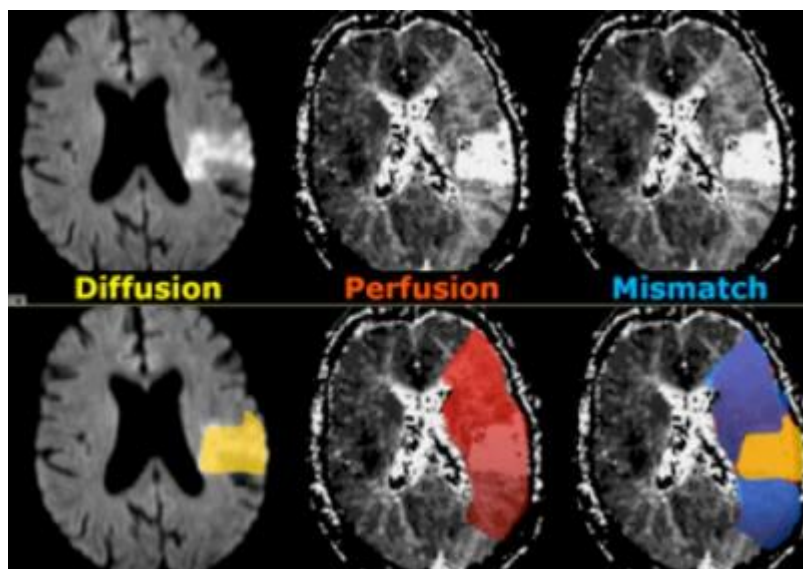


Figura 10. Valutazione del mismatch di perfusione/diffusione con la tecnica di RM perfusiva in un ictus ischemico.

PET (Positron Emission Tomography)

Rappresenta il *Gold Standard* per gli studi di perfusione e permette la distinzione delle tre zone di core dell'ictus, penombra ischemica e oligoemia. [45]

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Fornisce informazioni simili a quelle della PET ma ha minori costi. [46]

1.6 Trattamento

L'ictus è una patologia acuta e progressiva nella quale un trattamento tempestivo è cruciale per prevenire complicanze cliniche neurologiche e non.

1.6.1 Trattamento in fase acuta

Secondo le linee guida AHA il trattamento acuto include:

- utilizzo di sistemi di supporto alla respirazione ed assistenza ventilatoria, nel caso di pazienti con diminuzione del livello di coscienza o aventi disfunzione a livello bulbare che causa compromissione del riflesso respirazione;
- supplementazione di ossigeno, nel caso di pazienti aventi $\text{SatO}_2 < 94\%$;
- farmaci per la correzione di ipotensione e ipoperfusione, nei pazienti eleggibili per il trattamento trombolitico endovena dovrebbero mantenere una pressione arteriosa sistolica $< 185\text{mmHg}$ ed una pressione arteriosa diastolica $< 100\text{mmHg}$;
- farmaci antipiretici e ricerca eziologica in caso di pazienti con $T \geq 38^\circ\text{C}$
- correzione dell'eventuale ipoglicemia. [47]

Secondo le linee guida italiane per la gestione ictus (linee guida SPREAD) del 2016, il paziente dovrebbe anche essere ricoverato in una *Stroke Unit* dove personale altamente specializzato può assisterlo.

Stroke ischemico

Per quanto riguarda lo *stroke* ischemico, il primo step terapeutico consiste nella rivascolarizzazione e limitazione del danno neuronale secondario tramite due procedure: la trombolisi intravenosa (IVT) e la trombectomia meccanica (MT).

- Trombolisi intravenosa

Tale trattamento (che ha rivoluzionato la gestione dell'ictus in toto) si realizza iniettando un agente trombolitico (ricombinante tPA-streptochinasi, come Alteplase 0,9 mg/kg) per dissolvere rapidamente l'ostruzione convertendo il plasminogeno in plasmina, la quale può idrolizzare la fibrina e il fibrinogeno.

Permette la ricanalizzazione del vaso occluso e il ripristino del flusso cerebrale al livello della penombra ischemica [48]. Il risultato è un miglioramento dell'*outcome* di almeno il 30% se somministrato entro le prime 3h dall'esordio, tempo esteso a 4,5h da alcune linee guida più recenti [49]. Nonostante l'incidenza di trasformazione emorragica, questo trattamento riduce significativamente la mortalità e la disabilità a 3 mesi. Il 69% dei pazienti con ictus non sono eleggibili per questo trattamento poiché non si sa l'ora di esordio dei sintomi ma tutti quelli che lo sono, anche se considerabili per la trombectomia meccanica, dovrebbero ricevere secondo le linee guide AHA il trattamento trombolitico. Le indicazioni per il trattamento della IVT sono:

- età \geq 18 anni
- ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, del visus e/o di neglect
- esordio dei sintomi entro 4.5 h
- durata dei sintomi \geq 30 min

Le controindicazioni principali invece sono:

- emorragia cerebrale (post TC o sospetto clinico con TC negativa)
- somministrazione di eparina ev nelle precedenti 48h con aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
- diatesi emorragica nota (es. ipopiastrinemia)
- sanguinamento grave in atto o recente
- patologie con aumentato rischio emorragico (neoplasia, grave epatopatia, retinopatia emorragica, malattia ulcerosa del tratto GI)
- massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare) recenti (< 10 gg)

-Trombectomia meccanica

L'introduzione di tale trattamento ha fornito ai clinici una risorsa terapeutica più importante poichè costituisce il *Gold Standard* di cure per i pazienti con ictus ischemico da occlusione dei grandi vasi avendo dimostrato di essere, in aggiunta alla IVT, superiore alla sola IVT [50].

I criteri per la MT che la rendono effettuabile solamente nel 4-10% dei casi, sono [51]:

- età \geq 18 anni
- scala di Rankin modificata (mRS) pre-ictus = 0/1
- occlusione dell'ACI o del segmento 1 della ACM
- ASPECTS \geq 6
- NIHSS \geq 6
- tempo passato dall'esordio $<$ 6h, anche se le nuove linee guida stanno progressivamente allungando tale intervallo fino a 16 o 24h per quanto riguarda la cosiddetta "trombectomia extend" [52,53].

Da segnalare che nei soggetti riceventi MT non è stato osservato un aumento nel numero delle emorragie intracraniche sintomatiche [51].

Stroke emorragico

Per quanto riguarda invece lo *stroke* emorragico, il trattamento in acuto differisce a seconda della causa dello spandimento emorragico ma rimane sempre vitale agire il più precocemente possibile.

Per le emorragie dette tipiche è necessario attuare trattamenti farmacologici aggressivi al fine di ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica, costituenti la causa scatenante, al di sotto dei 140 mmHg entro le prime ore dall'esordio dei sintomi. Possono anche essere utilizzati farmaci antiedemigeni per ridurre la pressione intracranica e l'effetto compressivo dell'ematoma sul parenchima cerebrale sano. Risulta possibile in determinate circostanze porre un'indicazione neurochirurgica per l'evacuazione dell'ematoma cerebrale, al fine di ridurre la pressione intracranica e salvaguardare il tessuto cerebrale.

Nel caso invece di emorragie conseguenti alla rottura di lesioni vascolari quali aneurismi o malformazioni arterovenose cerebrali, si interviene per via chirurgica o endovascolare, così da ridurre il rischio di ri-sanguinamento. Tale rischio è particolarmente elevato nelle prime ore dall'esordio dei sintomi, motivo per il quale tali interventi dovrebbero essere effettuati entro le 48h dall'evento emorragico.

1.6.2 Trattamento in fase subacuta

Il secondo step di trattamento, corrispondente alla fase subacuta, prevede uno stretto monitoraggio clinico e strumentale che permette la diagnosi e la gestione di possibili complicanze neurologiche e sistemiche, quali vasospasmo, iponatremia ed idrocefalo, oltre ad un approccio farmacologico o chirurgico per la prevenzione secondaria di nuovi eventi precoci o ritardati.

1.6.3 Trattamento in cronico

Il terzo step di trattamento prevede la gestione del paziente in cronico e quindi un percorso di riabilitazione con assistenza continua appena le condizioni del paziente lo permettano [54]. La riabilitazione è il più comune e *cost-effective* trattamento di cura.

1.7 Prognosi

L'ictus è una delle principali cause globali di disabilità e morte: la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità e morte combinate nel mondo secondo la *World Stroke Organization* (WSO). Secondo la *Global Burden of Diseases Injuries and Risk Factors Study* (GBD) classifica l'ictus come la seconda causa di *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) nelle persone oltre i 50 anni [55].

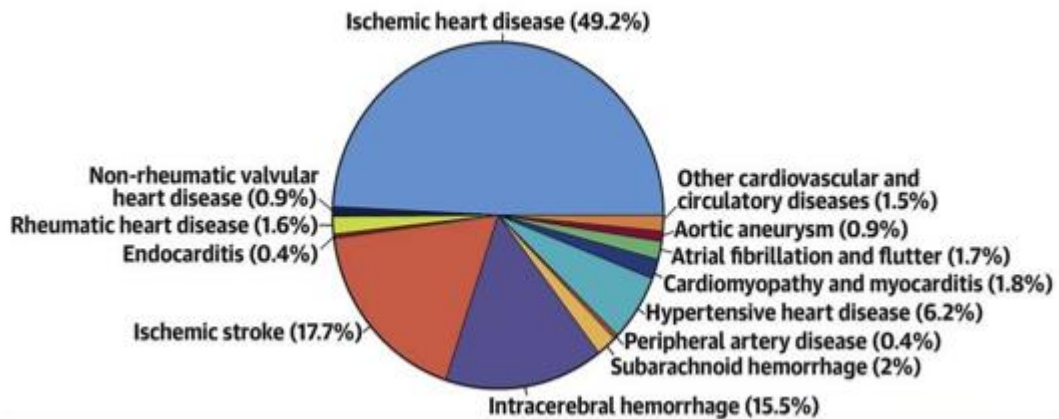


Figura 10. Percentuale di decessi per malattie cardiovascolari per causa nel 2019 [56].

Come si evince dal grafico sopra, l'ictus nel suo complesso costituisce più del 35% delle cause di morte da patologia cardiovascolare, la maggiore causa globale di mortalità prematura.

Il tasso di mortalità standardizzato per età è in trend di diminuzione nell'ultimo ventennio, dimostrando l'efficacia dei trattamenti in acuto e di prevenzione delle recidive nei confronti di entrambi i tipi di *stroke* nonostante il progressivo invecchiamento della popolazione.

La prognosi dell'ictus è influenzata da vari fattori che sono stati categorizzati in:

1. fattori prognostici generali
2. fattori prognostici pretrattamento
3. fattori prognostici post-trattamento

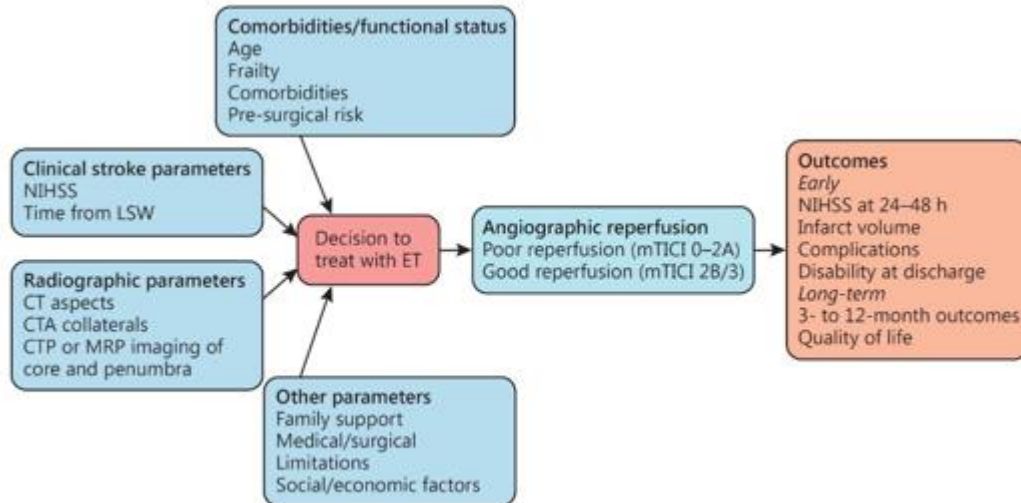


Figura 11. Parametri valutati nel processo decisionale nella selezione dei pazienti con *stroke* per la terapia endovascolare [57].

1.7.1 Fattori prognostici generali

Il numero totale di DALYs ictus-correlati dovuti a fattori di rischio è aumentato in maniera sostanziale nelle ultime tre decadi [58]. Questo fenomeno sembra essere causato dall'aumento dell'esposizione a diversi importanti fattori di rischio come ipertensione, inquinamento da particolato, alto BMI, alta glicemia, scarsa attività fisica, fumo e alcol [59,60]. Anche i fattori socio-economici possono influenzare l'*outcome*: l'impatto dello *stroke* è maggiore in paesi di basso reddito a causa degli standard di cura più bassi e della bassa consapevolezza sociale di tale patologia [61].

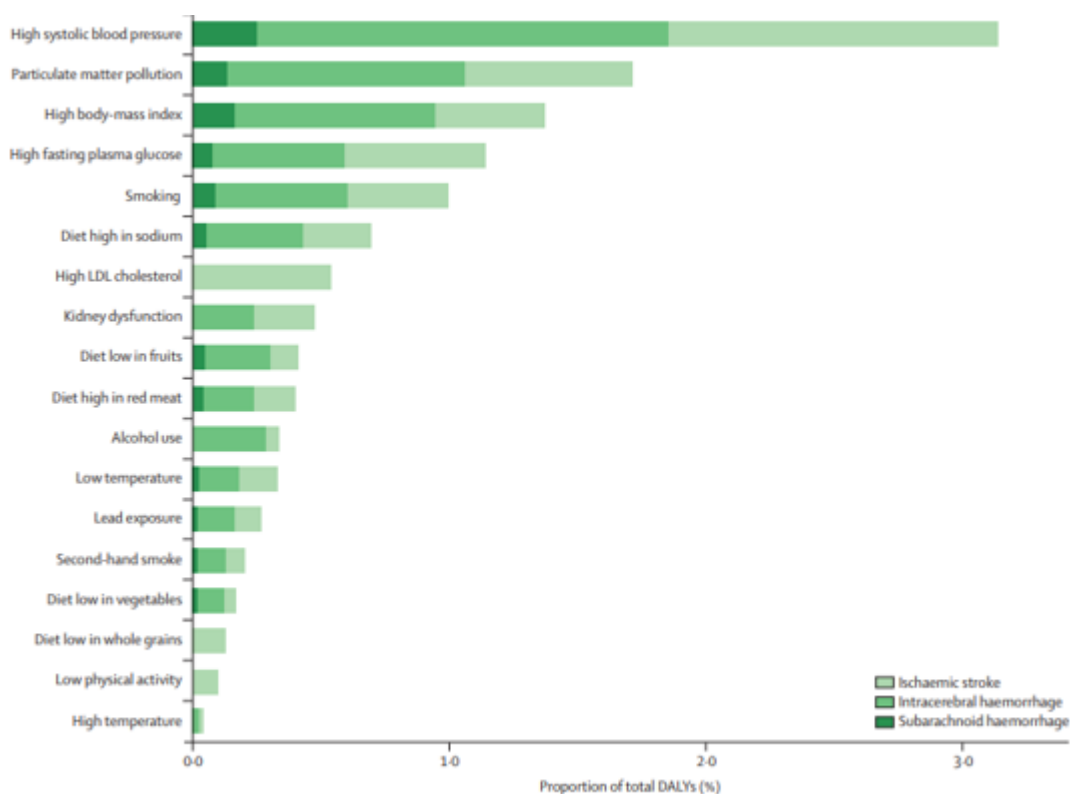


Tabella III. Percentuale sul totale di DALYs attribuibili ai fattori di rischio suddivisi per tipologia di ictus [58].

1.7.2 Fattori prognostici pretrattamento

I principali fattori di questo gruppo sono: età, stato funzionale, comorbidità, glicemia, NIHSS, ASPECT (con volume del core ischemico). Questi fattori vanno poi a comporre diversi score che dovrebbero essere utilizzati solo come tool aggiuntivi al giudizio clinico e non come sostituti.

1.7.3 Fattori prognostici post-trattamento

La prognosi a 90 giorni dopo la trombectomia meccanica è fortemente influenzata da numerose variabili cliniche:

- *Door to Imaging, Door to Needle e Door to Groin*

Questi 3 indici, rispettivamente indicanti il tempo intercorso tra l'accesso del paziente in PS e l'esecuzione della TC/RM, della trombolisi e della trombectomia, esplicano il concetto "*Time is Brain*", per il quale le

tempistiche di trattamento influenzano in maniera importantissima il grado di ischemia tissutale e deficit funzionale cerebrale conseguente, determinando la prognosi in maniera diretta.

Per tale motivo, l'obiettivo principale di tutte le strutture e di tutti i professionisti coinvolti nella gestione del paziente con *stroke* è quello di velocizzare il più possibile i vari step del percorso assistenziale permettendo una continuità tra le varie figure che collaborano. Solo in questo modo si può pensare di migliorare drasticamente l'*outcome* clinico di tale patologia, motivo che ha spinto l'AOPD a introdurre il nuovo PA di cui è oggetto questa tesi.

- TICI (*Thrombolysis In Cerebral Infarction scale*), che valuta il grado di ricanalizzazione da una riperfusione completa (TICI 3) ad una nulla (TICI 0) [62].

Grade 0:	<u>No Perfusion</u> . No antegrade flow beyond the point of occlusion.
Grade 1:	<u>Penetration With Minimal Perfusion</u> . The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run.
Grade 2:	<u>Partial Perfusion</u> . The contrast material passes beyond the obstruction and opacifies the arterial bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast into the vessel distal to the obstruction and/or its rate of clearance from the distal bed are perceptibly slower than its entry into and/or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel, eg, the opposite cerebral artery or the arterial bed proximal to the obstruction.
Grade 2a:	Only partial filling (<2/3) of the entire vascular territory is visualized.
Grade 2b:	Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal.
Grade 3:	<u>Complete Perfusion</u> . Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as into the obstruction <i>and</i> clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the opposite cerebral artery.

Tabella IV. TICI.

- Esame neurologico di follow-up
- NIHSS alle 24h
- Volume di infarto finale
- Complicanze procedurali
- Complicanze post-*stroke* (sepsi acuta, infezione urinaria, polmonite, infarto cardiaco)
- Riabilitazione

1.7.4 Misure di *outcome* clinico

La scala di Rankin modificata (mRS) valuta la disabilità di un paziente post-ictus misurando l'indipendenza funzionale in maniera semplice ma valida [63]. Essa è una delle scale più largamente utilizzate per valutare l'*outcome* di un paziente con ictus trattato.

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 V. mRS

Per valutare però in maniera più accurata l'*outcome* clinico, si utilizza lo *Stroke Impact Scale* (SIS) che considera numerosi fattori come: mobilità, memoria, fattori psicologici, linguaggio, attività giornaliera, coordinazione, attività sociali e qualità di vita. Va da 0 a 100 punti, dove 0 corrisponde a nessun recupero mentre 100 a recupero completo.

L'accuratezza prognostica di qualsiasi di questi score pre e post-intervento è moderata e per migliorarla sono sempre necessari da considerare variabili radiografiche e cliniche non valutate precedentemente.

Oltre a morte e disabilità, l'ictus, sempre con una frequenza dipendente dai fattori sopra elencati, può essere causa anche di:

- declino cognitivo
- depressione
- sindrome da ipomobilità con conseguenti decondizionamento, sarcopenia, TVP, ulcere da pressione, retrazioni muscolo-tendinee

- disfagia e conseguenti disidratazione, denutrizione e/o polmoniti ab ingestis
- incontinenza urinaria con conseguente necessità di cateterizzazione e infezioni urinarie ricorrenti
- incontinenza fecale/ stipsi

2. OBIETTIVI

Lo studio effettuato ha come obiettivo principale analizzare l'efficacia dell'introduzione del nuovo Percorso Assistenziale dell'AOPD [64] di gestione del paziente con ictus ischemico, in vigore dal Giugno 2022. Il PA è diretto a ridurre i tempi di presa in carico, alla diagnosi tempestiva e alla gestione terapeutica a partire dal territorio fino al trattamento riperfusivo, con particolare attenzione al ruolo del SUEM 118 nell'attivazione di tale percorso.

Viene dunque analizzato ogni singolo step del protocollo confrontando le tempistiche “*Door to Imaging*”, “*Door to Groin*” e “*Door to Needle*” con le corrispondenti tempistiche prima dell'attivazione del PA, dal momento che esse correlano direttamente con l'accuratezza diagnostica e la prognosi dello *stroke*.

Si intende quindi valutare l'impatto del nuovo PA, che è un protocollo malattia-specifico, di tipo multidisciplinare applicato trasversalmente ai diversi servizi che si occupano della gestione del paziente con ictus.

In particolare si intende analizzare il ruolo dell'innovazione organizzativa rappresentata dalla pre-notifica da parte del 118 che media lo scambio di essenziali informazioni, clinico-gestionali, tra i professionisti del primo intervento territoriale e quelli del PS e dei servizi ospedalieri dell'AOUP, allo scopo di ridurre i tempi di intervento, ottimizzare le risorse e migliorare gli outcome del paziente con ictus.

Lo studio ha come obiettivo secondario quello di valutare i punti di forza e quelli di debolezza del PA in maniera tale ottimizzare gli step meno funzionanti, considerando che la prevalenza della patologia è in aumento ed in futuro saranno necessari interventi sempre più organizzati ed efficaci per diminuire l'impatto anche socio-economico di questa patologia.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Criteri di inclusione del campione

In questo lavoro è stata studiata una popolazione costituita da pazienti afferiti in PS AOPD con sospetto diagnostico di ictus, poi confermato come *stroke* di origine ischemica e trattato di conseguenza, provenienti da Padova e i comuni limitrofi secondo quanto previsto dal protocollo operativo, nel periodo subito successivo all'attivazione del nuovo PA (semestre Giugno - Novembre 2022) e in quello corrispondente di un anno prima (semestre Giugno - Novembre 2021).

A partire dal 2010 infatti, con l'istituzione della "Rete ospedaliera integrata per la gestione e il trattamento dell'ictus in fase acuta nella Provincia di Padova", è stato definito un modello organizzativo a rete basato su 3 livelli, il quale stabilisce l'afferenza dei pazienti con ictus nel territorio. Tale modello di tipo "*Hub and Spoke*" si è poi evoluto nel tempo fino all'attuale configurazione:

- Unità ictus di 2° livello (AOPD con l'Ospedale di via Giustiniani e l'Ospedale di Sant'Antonio): *Stroke Units* con una Struttura Complessa (SC) di Neuroradiologia, una SC di Neurochirurgia e una guardia medica sulle 24h nelle quali si effettuano trombolisi sistemica e trombectomia meccanica.
- Unità ictus di 1° livello (Cittadella, Camposampiero, Schiavonia, Piove di Sacco): strutture aventi la guardia medica sulle 12h o 24h nelle quali si effettua la trombolisi sistemica ma non il trattamento endovascolare.
- Presidi ospedalieri con aree dedicate all'ictus: strutture non aventi né la guardia medica sulle 12h né la possibilità di effettuare alcun trattamento riperfusivo.

Sono stati presi in considerazione i pazienti afferiti al PS AOPD nel periodo Giugno-Novembre di 2 anni consecutivi (2021 e 2022) per rendere più omogenei i due campioni di popolazione in quanto l'ictus ha una prevalenza con variabilità stagionale e quindi selezionare periodi dell'anno differenti avrebbe potuto produrre differenze di numerosità del campione. Nel 2021 i dati si riferiscono ad un gruppo di 46 pazienti aventi età media 76 e divisi equamente tra maschi e femmine mentre nel 2022 i pazienti presi in considerazione sono 74, di cui 45 maschi e 29 femmine,

di età media pari a 73. I due campioni sono sovrapponibili e confrontabili nelle analisi successive.

E' da sottolineare il fatto che sono stati analizzati solo i pazienti, in entrambi i campioni, afferenti al PS dell'Ospedale di via Giustiniani e non a quello dell'Ospedale di Sant'Antonio per un problema di reperimento dati. Nonostante ciò le analisi sono significative e confrontabili con altre analoghe precedenti o successive in quanto queste suddivise per ospedale di accoglimento (polo di via Giustiniani e Sant'Antonio) che hanno organizzazioni logistiche, strutturali e di personale differenti, che influenzano inevitabilmente il protocollo e le tempistiche, con possibili bias di disomogeneità dei campioni.

Di questi due campioni di pazienti, tramite l'applicazione Galileo (eHealth) sono stati raccolti i dati orari relativi all'accesso in PS, alla TC, alla trombolisi e alla trombectomia che hanno permesso di calcolare i tempi *Door to Imaging* (dall'accesso in PS alla TC/AngioTC), *Door to Needle* (dall'accesso in PS alla trombolisi sistemica) e *Door to Groin* (dall'accesso in PS alla trattamento endovascolare, intesa come l'ora di accesso in sala angiografica).

Si è valutato quindi per quali pazienti nel 2022 è stata attivata la pre-notifica e per quali no, stratificando il secondo campione. Infatti, nonostante il nuovo PA in vigore, tra i 74 pazienti del campione del 2022 per circa un terzo (23) di essi non è stata effettuata la pre-notifica in quanto o sono arrivati con mezzi propri direttamente in PS o, a causa di quadri clinici ibridi o difficili da interpretare (magari da personale non specializzato come i volontari delle ambulanze), non sono stati identificati come sospetto *stroke*. In tali casi la mancanza della pre-notifica impediva la pronta attivazione di tutto il percorso previsto dal nuovo protocollo.

Le analisi statistiche sono state realizzate non solo nel confronto tra i 4 sottocampioni di pazienti sopraccitati (pre e post PA, con o senza pre-notifica) ma anche tra i sottogruppi dei pazienti a seconda del trattamento ricevuto: trombolisi, trombectomia o entrambe (nel caso in cui la prima non sia stata terapeutica e sia stata necessaria la seconda). Analizzando la numerosità dei singoli sottogruppi in relazione al campione totale, si nota un'importante diminuzione dei casi sottoposti a trombectomia meccanica, come trattamento di prima o seconda battuta, dal 2021 al 2022, a scapito di quelli che hanno effettuato la trombolisi. Questo si spiega con la pandemia Covid per la quale molti pazienti erano riluttanti a recarsi in ospedale

e sottovalutavano i sintomi, e solo dopo qualche ora se i sintomi rimanevano invariati o addirittura peggioravano, si recavano in PS con un ritardo tale da non essere idonei alla trombolisi ma solo alla trombectomia.

3.2 Gestione ictus in acuto nel periodo precedente a Giugno 2022

Prima dell'attivazione del Percorso Assistenziale oggetto di studio di questa tesi, l'ultimo documento ufficiale che regolamentava la gestione in acuto dello *stroke* nella Provincia di Padova è la delibera da parte della Giunta Regionale del 30 Dicembre 2009 dell'Istituzione della rete integrata per la gestione e il trattamento dell'ictus in fase acuta nella Regione Veneto. Tale provvedimento stabiliva che ciascun SUEM provinciale doveva attivare un percorso specifico, realizzato con il concorso dei reparti interessati e validato dal servizio di Coordinamento regionale Emergenze Urgenze (CREU), per il paziente con sospetto ictus ischemico indirizzato al ricovero presso l'Unità Ictus dove poter realizzare la trombolisi. Lo scopo principale di tale delibera era quello di abbattere i tempi di gestione per poter trattare con terapia riperfusiva tutti i pazienti rientranti nei criteri di inclusione al trattamento mediante trombolisi sistemica o terapia interventistica neuro-vascolare. Tale protocollo prevede una fase pre-ospedaliera in cui la Centrale Operativa (CO) del SUEM riceve la chiamata e gestisce l'intervento sul territorio col mezzo di soccorso e l'ospedalizzazione mirata ed una fase ospedaliera in cui il presidio ospedaliero di destinazione varia:

- Unità di Ictus 1°livello o 2°livello: se insorgenza entro le 3h ed età inferiore a 80 anni, dove AOPD e Ospedale S. Antonio (OSA) si alternano nei turni di accoglimento per la trombolisi.
- Aree dedicate all'ictus: se insorgenza oltre le 3h o incerta o età superiore a 80 anni

In entrambi i casi, se presente compromissione delle funzioni vitali, la destinazione deve tener conto anche dei posti letto in Terapia Intensiva e dei tempi di percorrenza.

Segue il *back transport*, nel quale il paziente, a condizioni cliniche stabilizzate, viene inviato presso l'area dedicata all'ictus della struttura inviante o di competenza territoriale.

3.3 Gestione ictus in acuto successiva a Giugno 2022

Nel Giugno 2022 inizia la sperimentazione del nuovo Percorso Assistenziale dell'AOPD dell'ictus ischemico. Tale protocollo definisce:

- I criteri e le modalità operative di gestione dei pazienti candidati al trattamento trombolitico sistemico alla luce delle più recenti evidenze scientifiche ed in accordo all'ultima revisione delle linee guida italiane ISO-SPREAD, europee ESO e americane AHA.
- I criteri e le modalità operative di gestione dei pazienti candidati a procedure di rivascolarizzazione precoce mediante trattamento endovascolare.
- Le modalità organizzative di riferimento tra centro *Hub* e centri *Spoke* e i criteri di accesso alle *Stroke Unit* di II livello per garantire al paziente ricoverato in altro ospedale dell'area vasta una rivascolarizzazione precoce dopo ictus.

Il nuovo PA si applica a tutti i soggetti adulti affetti da ictus afferenti all'AOPD e coinvolge tutti i professionisti che intervengono nella diagnosi, trattamento e assistenza del paziente, relativamente ad ogni specifico setting. La sua applicazione mira ad ottenere i seguenti risultati:

- miglioramento del percorso organizzativo nella fase intraospedaliera;
- riduzione dei tempi di trasporto intraospedalieri per l'impostazione dell'appropriato iter diagnostico-terapeutico, con particolare riguardo alla finestra terapeutica per la trombolisi sistemica ed avvio a procedure endovascolari;
- ottimizzazione, monitoraggio e condivisione dei livelli di qualità ed umanizzazione delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito e la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati;
- miglioramento degli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti;
- miglioramento degli aspetti formativi del personale.

Inoltre è in corso di stesura un corrispondente PA relativo all'intera ULSS6 che regola la gestione dell'ictus in tutto il territorio euganeo tramite sempre il modello "*Hub and Spoke*" sotto riportato.

AZIENDA ULSS	CENTRO HUB DI RIFERIMENTO ENDOVASCOLARE	UNITA' ICTUS	HUB ENDOVASCOLARE SECONDARIO
6 EUGANEA	Azienda Ospedale Università di Padova	Cittadella	Vicenza
		Schiavonia	Rovigo
		Piove di Sacco	Mestre

Tabella VI. Modello di organizzazione territoriale per la gestione dell'ictus nell'ULSS6.

3.3.1 Fase Pre-Ospedaliera

Due sono i punti cardine di questa fase:

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

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 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

Questionario telefonico del SUEM 118 in caso di sospetto di ictus (American Stroke Association)		
Si è verificata improvvisa debolezza o ridotta sensibilità/intorpidimento di faccia, braccio, gamba?	SI	NO
È comparso improvvisamente 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 VII. Questionario telefonico del SUEM 118 in caso di sospetto ictus.

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

Le persone anziane sono predisposte all'insorgenza di ictus a causa della presenza concomitante di patologie favorenti come l'ipertensione arteriosa, il diabete o le aritmie cardiache. L'assunzione di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva o dislipidemie possono favorire l'insorgenza di questa patologia neurologica così come l'assunzione di sostanze stupefacenti che favoriscono l'ipoperfusione cerebrale. Divengono quindi condizioni da indagare all'anamnesi in quanto fattori di rischio.

Fattori confondenti che possono manifestarsi similmente allo *stroke*:

- intossicazione da monossido di carbonio;
- ipoglicemia;
- intossicazione etilica.

L'intervento NON deve essere classificato come sospetto ictus 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.

PAROLE CHIAVE	
Formicolio ad un lato del corpo – Ha la bocca storta - Ha mal di testa e sente un intorpidimento generale – Improvvisamente non vede più - Mi guarda con gli occhi sbarrati e non riesce a parlare – Non riesce a muovere una parte del corpo – Parla con la bocca impastata - Mi gira la testa	
A	Risponde se lo chiamate? Aprire gli occhi se lo chiamate? Parla?
B	Respira? Come respira? Sente rumori mentre respira? Ha un respiro veloce o affannoso? (Respiro sabbuffante/russante)
C	È molto sudato? Suda freddo? È molto pallido? Grigiastro? È più scuro/violaceo in viso rispetto al solito?
N	Si è verificata improvvisa paralisi/debolezza/formicolio a faccia, braccio, gamba? È comparso improvvisamente stato confusionale? Ha la bocca storta? Fa fatica a parlare? Fa fatica a comprendere? Ha difficoltà a camminare? Vede male da uno o entrambi gli occhi? Ha o ha avuto vomito a getto? Lamenta mal di testa di insorgenza improvvisa e intenso? Ha o ha avuto convulsioni?
APP	Quanti anni ha? Maschio o femmina? Era con lui/lei quando è iniziata la sintomatologia? Se SÌ: Da che ora è iniziata la sintomatologia che mi sta riferendo? Se NO (Se chiamante conosce utente): Quando l'ha visto l'ultima volta? Cosa stava facendo quando è insorto il segno/sintomo?
APR	Ha qualche malattia nota? (Diabete, cardiopatia, vasculopatie, ipertensione arteriosa) Ha mai avuto un Ictus/TIA (o sintomatologia analoga) prima d'ora? Ha avuto traumi recenti? Assume farmaci?

Tabella VIII. Intervista anamnestica e sintomatologica (valutazione *Airway Breathing Circulation Neurologic, ABCN*) del SUEM 118 per sospetto ictus [65].

ASSEGNAZIONE CODICE COLORE	
ROSSO	Compromissione di A e/o B e/o C e/o N Più persone intossicate nello stesso luogo con sintomi rilevanti Assunzione di sostanze potenzialmente letali Evento in azienda a rischio di incidente rilevante
GIALLO	Assenza di informazioni verificabili da terza persona chiamante Assunzione di farmaci/sostanze o intossicazione con sintomi, senza compromissione di A e/o B e/o C e/o N
VERDE	<i>In questo problema non si ritiene opportuno assegnare questo codice colore</i>
BIANCO	<i>In questo problema non si ritiene opportuno assegnare questo codice colore</i>
MMG-CA	Evidente stato di ebbrezza alcolica con lieve alterazione del sensorio, se accompagnato
CONSIGLIO	Contattare il Centro Anti Veleni in caso di assunzione di sostanza non potenzialmente letale in assenza di sintomatologia

Tabella IX. Codici colore di priorità emergenziale con relative indicazioni in caso di sospetto ictus [65].

In caso di riscontro di segni suggestivi di ictus, come esemplificato dalle due tabelle sopra, l'operatore della CO:

- attribuirà un codice di gravità presunta “Giallo” ed invierà un mezzo di soccorso con infermiere;
- in presenza di riferita alterazione dei parametri vitali, attribuirà un codice di gravità presunta “Rosso” ed invierà un mezzo di soccorso con medico.

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 e porre il paziente in posizione laterale di sicurezza;
- 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 (*Airway-Breathing-Circulation*, misurazione pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione O₂, test rapido della glicemia);
- valutare il quadro clinico neurologico secondo la *Glasgow Coma Scale* (GCS) e la *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS), sotto riportata:

Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)			
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 X. CPSS.

Seguendo tale scala se uno di questi segni è anormale la probabilità di ictus è del 72%, se sono 3 anormali la probabilità sale a 85%;

- valutare l’eventuale disabilità pre-ictus, in particolare le condizioni di funzionalità e indipendenza tramite la scala mRS, presa in considerazione per ottimizzare

l'identificazione del paziente potenziale candidato a trombolisi e relativa centralizzazione.

– effettuare interventi terapeutici domiciliari specifici:

- protezione delle vie aeree,
- somministrazione di O₂,
- posizionamento via venosa e somministrazione di cristalloidi,
- protezione degli arti eventualmente paralizzati.

In caso di intervento con mezzo di soccorso avanzato (ALS) il medico attuerà 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.

Dopo la prima valutazione clinica del paziente, se CPSS =1 (>1 se deficit mimica facciale) e mRS <4, l'equipe sul posto contatterà la CO del 118 e confermerà la presenza o meno dei segni neurologici, il tempo di insorgenza e il grado di disabilità preesistente del paziente.

Sulla base delle informazioni cliniche ricevute, la CO del 118 indicherà il presidio ospedaliero di destinazione, riferendosi alle competenze territoriali:

1. disturbo neurologico di nuova insorgenza entro le 4,5 ore: trasporto immediato del paziente all'Unità Ictus di 1° o 2° livello di competenza per il trattamento trombolitico;
2. sospetto *stroke* al risveglio o non databile: trasporto immediato del paziente all'Unità Ictus di 1° o 2° livello di competenza per il trattamento di trombolisi sistemica

se le neuroimmagini avanzate consentono di datare l'esordio dell'evento almeno entro le 4,5 ore (RM DWI - FLAIR) o tra 4,5 e 9h qualora RM DWI e PWI, o TCp, definiscano una zona di mismatch tissutale - tessuto ischemico in penombra salvabile.

3. disturbo neurologico acuto oltre le 4,5 ore ed entro le 24 ore: trasporto immediato del paziente all'Unità Ictus di 1° o 2° livello di competenza, allertando il PS che il paziente è un possibile candidato al trattamento riperfusivo;

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

In dettaglio, per quanto riguarda il trasporto primario dei pazienti con sospetto *stroke* verso gli ospedali periferici della provincia di Padova:

- 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 (Ospedale di via Giustiniani).
- I pazienti provenienti dal territorio di Abano Terme vengono inviati nei due presidi ospedalieri di AOUP a seconda dell'accoglimento settimanale.

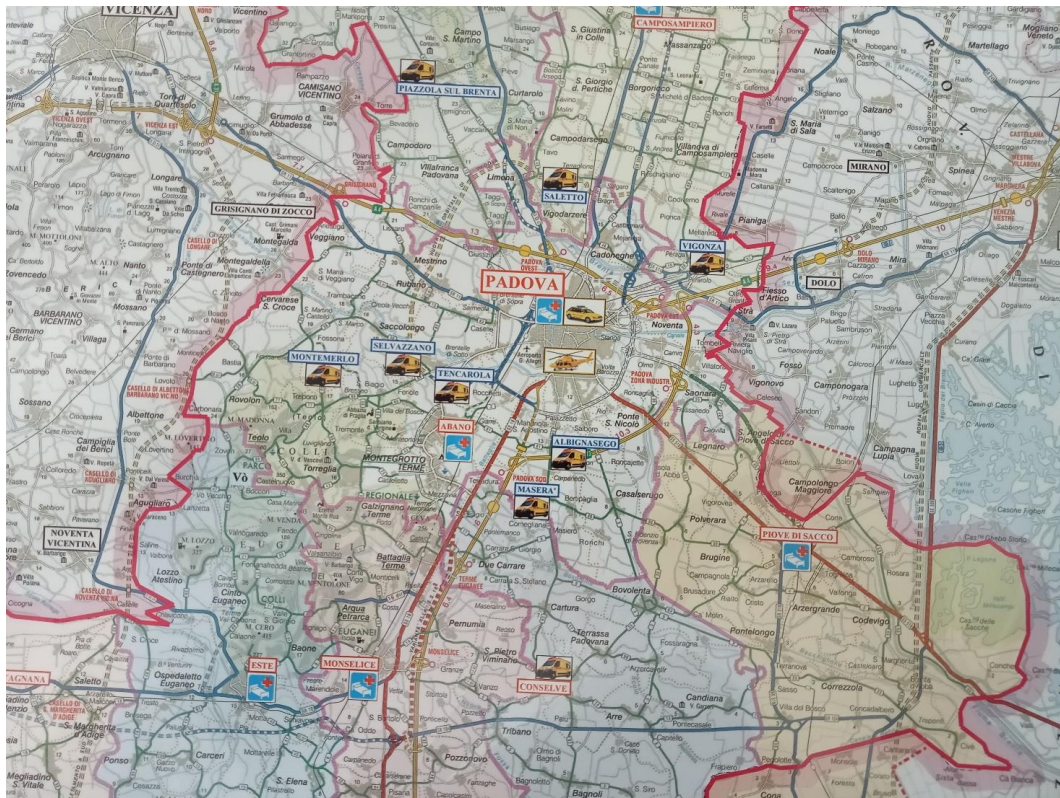


Figura 12. Territorio ULSS6 (all'interno del contorno rosa) e territorio di pertinenza AOPD per il trattamento trombolitico dell'ictus (all'interno del contorno viola chiaro).

Per i casi che prevedono il trasporto del paziente in AOPD la CO avviserà immediatamente del rientro in codice ictus (pre-notifica) chiamando su linea dedicata 118 il PS centrale o il PS OSA a seconda dell'accoglimento settimanale fornendo le informazioni cliniche raccolte dal mezzo di soccorso sul target.

La pre-notifica costituisce la novità più impattante del nuovo PA: a differenza di prima, essa ha un carattere di mandatorietà per cui, ogniqualvolta c'è un sospetto ictus, deve esser avvertito immediatamente il PS che riceverà il paziente, in maniera tale che questo possa preallertare il neurologo per una consulenza direttamente in PS ed eventualmente effettuare la trombolisi già in sede di TC. La pre-notifica ha quindi la funzione di informare e preparare all'azione tutte le figure che intervengono nel percorso di cura del paziente con ictus per velocizzare i tempi e quindi migliorare la prognosi. Anche prima del nuovo protocollo esisteva la pre-notifica ma, non essendo seguita da un percorso intraospedaliero finalizzato alla presa in carico in toto del paziente (fondamentale in caso di patologie tempo-

dipendenti come l'ictus), perdeva gran parte della sua utilità e veniva quindi fatta sempre meno frequentemente e proficuamente.

È compito poi del personale del PS allertare contemporaneamente il *Team* dedicato alla valutazione e al trattamento del paziente che comprende, in ordine temporale: Neurologo, STP, Radiologia e Neuroradiologia.

3.3.2 Fase Ospedaliera

Questa fase si articola partire dall'accesso del paziente tramite ambulanza in PS fino al suo ricovero in *Stroke* Unit o alla sua dimissione. Il paziente arriva in PS in Area Rossa e viene preso in carico dal personale medico e infermieristico e riceve tutte le prime valutazioni e cure di base. Il paziente così stabilizzato viene valutato dal neurologo preallertato dal medico del PS che conferma l'eventuale ictus, si orienta sulla sua potenziale localizzazione, dimensione e tempo d'esordio in base a E.O. ed anamnesi. Viene allertato il Servizio Trasporto Persone che si occupa di spostare il paziente dal PS alla Radiologia su un'apposita barella pesa-persone in modo tale che venga calcolato precisamente il dosaggio del trombolitico. Lì viene effettuata la TC cerebrale in bianco per escludere eventi emorragici ed eventualmente si procede alla trombolisi intravenosa con il neurologo presente. Il fatto di fare la trombolisi direttamente in TC costituisce un'altra importante novità di questo PA assieme alla consulenza del neurologo già in PS. Se necessario viene contattato il neuroradiologo per l'eventuale AngioTC/TC-Perfusion e l'STP per il trasporto del paziente in Neuroradiologia tramite ambulanza interna. Durante tutto il percorso il neurologo di guardia segue il paziente e nei momenti più rilevanti clinicamente (come all'arrivo in PS e prima del trattamento trombolitico) valuta l'evoluzione del suo stato neurologico tramite il mRS. In seguito, il paziente verrà ricoverato presso l'area *Stroke* Unit della Neurologia; se invece non è risultato idoneo al trattamento riperfusivo, come nel caso di un TIA o di un ictus insorto da tempo, seguirà un altro percorso.

3.4 Metodo statistico

Inizialmente è stata eseguita una descrizione della popolazione generale. Sono state considerate due gruppi di variabili, variabili demografiche (limitate a sesso ed età) e variabili procedurali (T1, T2, T3, T4). Le variabili sono espresse con numero assoluto e percentuale o mediana e distanza interquartile (*Interquartile Range*, IQR).

Successivamente è stato effettuato un confronto tra i due gruppi di pazienti, uno pre-protocollo ed uno post-protocollo. I test statistici utilizzati sono stati:

- Test chi quadrato, per le variabili categoriche
- Test di Mann-Whitney, per le variabili continue. Questo test viene utilizzato quando le assunzioni per effettuare il test di Student non sono soddisfatte ovvero quando la distribuzione della variabile oggetto di studio non è normale oppure le dimensioni campionarie sono ridotte (cioè meno di 30 casi in almeno un campione)

Infine, è stato effettuato un confronto tra i due gruppi di pazienti del post-protocollo, uno con notifica del SUEM-118 ed uno senza notifica. I test statistici utilizzati sono stati gli stessi:

- Test chi quadrato, per le variabili categoriche
- Test di Mann-Whitney, per le variabili continue.

Le analisi sono state ripetute per singola procedura, trombolisi, trombectomia, trombolisi-trombectomia.

È stata eseguita poi una regressione logistica per testare l'associazione fra una variabile dipendente (T1.vs.GS e T3.vs.GS) ed una variabile indipendente (notifica del Suem 118). Sono stati calcolati: Odds Ratio (OR) con 95% intervallo di confidenza (CI) (*Lower-L95%CI value* e *Upper-U95%CI value*). L'analisi statistica è stata eseguita con "R" (*R Development Core Team*), vR4.0.3 *for Windows*. Alcuni grafici sono stati ricavati con il *software* Graphpad v.8. Si è considerata significativa una $p < 0.05$.

4. RISULTATI

L'analisi statistica ha prodotto alcuni risultati statisticamente significativi, sia considerando l'intero campione dei pazienti, sia i sotto-campioni stratificati in base al trattamento/ trattamenti ricevuti.

4.1 Analisi popolazione generale

Nell'ambito dell'analisi di confronto tra i pazienti gestiti prima del protocollo (Pre PA) e quelli gestiti successivamente (Post PA) si evincono 3 informazioni fondamentali.

Nel gruppo post-protocollo la mediana del tempo compreso fra l'esecuzione della TC e il trattamento trombolitico o endovascolare (T2) è significativamente diminuita, così come la mediana dei cosiddetti *Door to Needle* e *Door to Groin*.

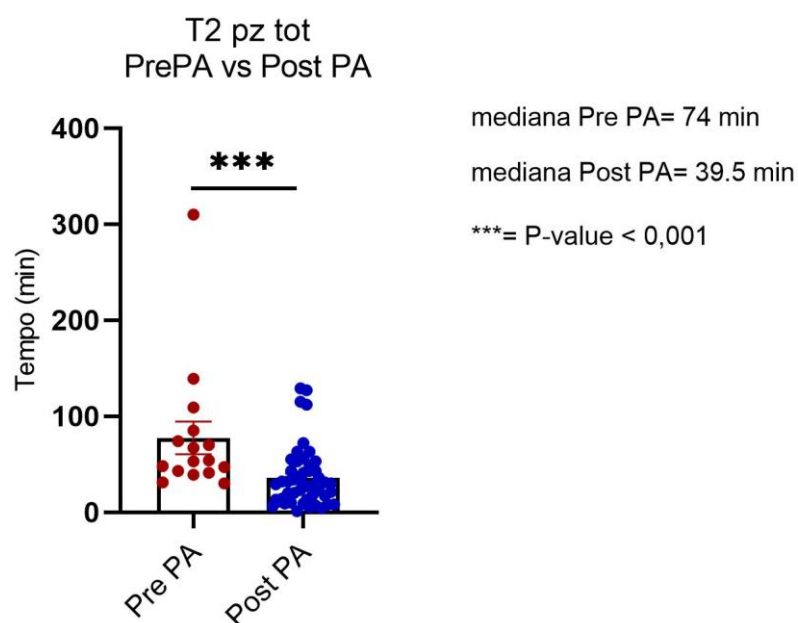


Figura 14. T2 pre PA vs. T2 post PA: 74 [54, 116] vs. 39.5 [20.2, 63] ***= P value<0.001.

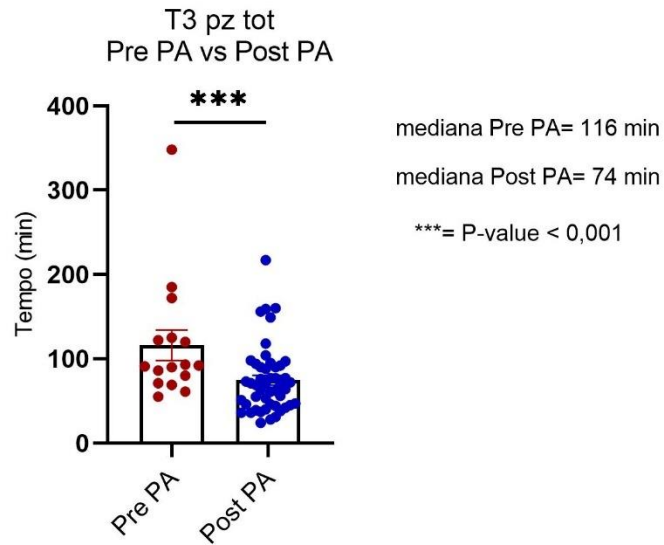


Figura 15. T3 pre PA vs. T3 post PA: 116 [91, 172] vs. 74 [53, 101.7] ***= P value<0.001. (T3= *Door to Needle*, *Door to Groin*)

Il risultato più rilevante è l'aumento della percentuale dei pazienti nei quali il tempo *Door to Needle* risulta minore di 60 minuti e il tempo *Door to Groin* minore di 90, che sono tempistiche considerate come *Gold Standard*: complessivamente si è passati dall' 11.1% al 41.9% di pazienti che rispettavano tale condizione.

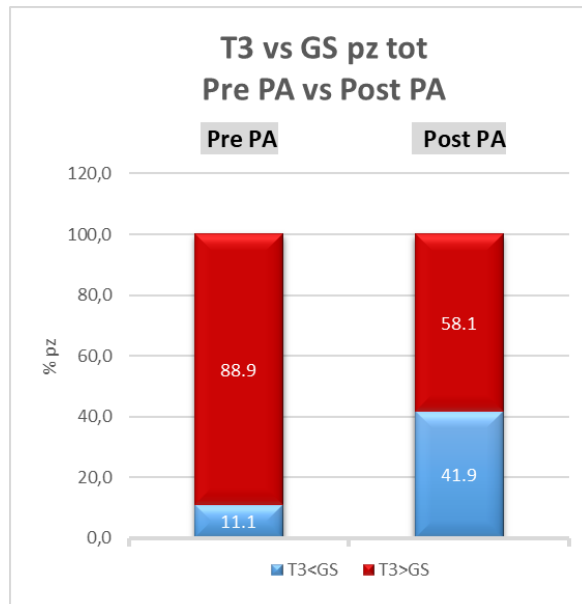


Figura 17. T3<GS Pre PA vs T3<GS Post PA: 11.1% vs 41.9% ***= P value < 0.001.

Per quanto riguarda il tempo *Door to Imaging* invece non si sono rilevate diminuzioni della mediana del totale dei pazienti dal 2021 al 2022 e ancor meno aumenti della percentuale dei tempi sotto il *Gold Standard*.

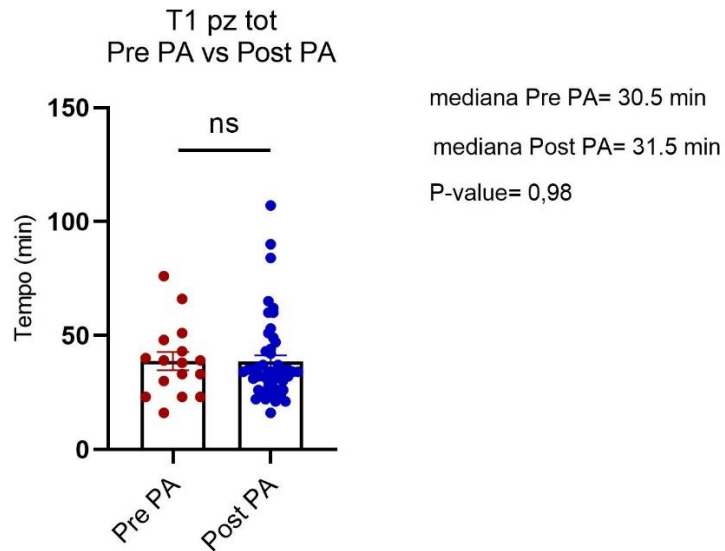


Figura 13. T1 pre PA vs T1 post PA: 30.5 [24.5 - 42.2] vs 31.5 [26 - 37] ns= *P value* non significativo (>0.05). (T1= *Door to Imaging*)

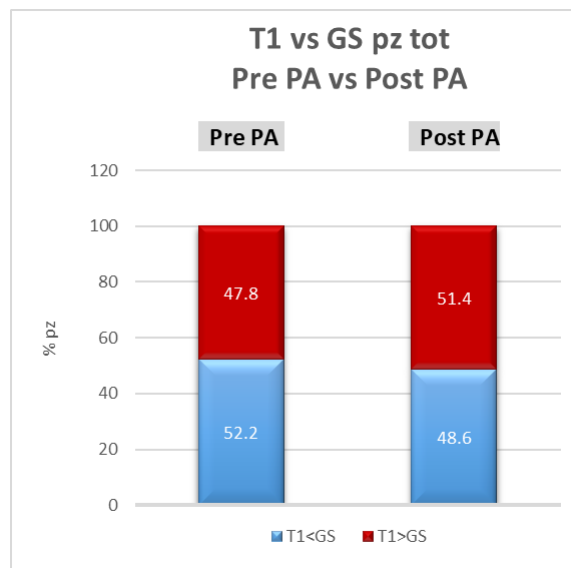


Figura 16. T1<GS Pre PA vs T1<GS Post PA: 52.2% vs 48.6% ns= *P value* non significativo (>0.005).

Un'analisi a parte è quella che studia, all'interno del gruppo dei pazienti che hanno effettuato la trombectomia meccanica (anche dopo eventuale trombolisi non risolutiva), il tempo che intercorre tra l'accesso in sala angiografica e l'effettivo inizio della procedura tramite puntura femorale. I risultati, T4 pre PA vs. T4 post PA: 23.00 [13.00, 32.50] vs. 26.00 [17.25, 30.00] $p=0.791$, non mostrano alcuna variazione significativa tra il campione del 2021 e quello del 2022.

4.1.1 Sub-analisi popolazione generale post-protocollo

Riferendoci invece alla sub-analisi del 2022 tra i pazienti inseriti nel nuovo PA con attivazione della pre-notifica (Sì Prenot) e senza (No Prenot), ricaviamo altri importanti dati.

Nei pazienti con pre-notifica la mediana del tempo *Door to Imaging* è inferiore di 6 min ($P\text{ value} = 0.014$) pari al 17.1 % in meno mentre la mediana del tempo *Door to Needle/Groin* è inferiore di 23 min ($P\text{ value} = 0.005$) pari al 25%.

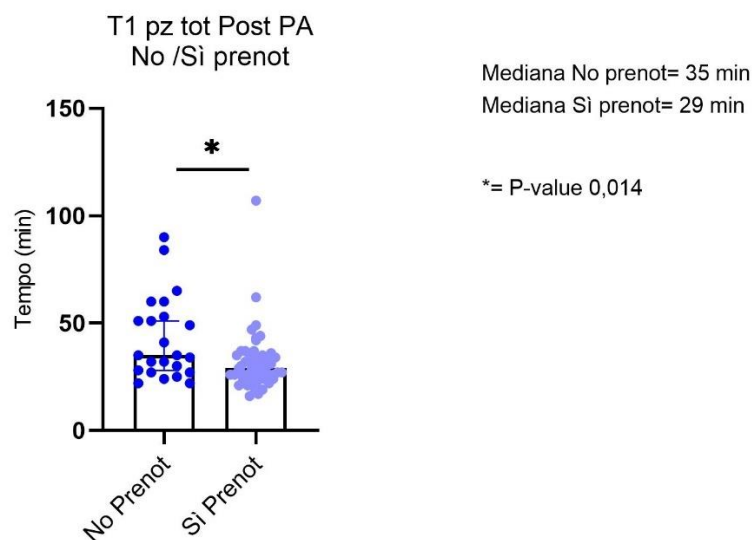


Figura 18. T1 No Prenot vs T1 Sì Prenot: 35 [27.5 – 52] vs 29 [25 – 34.5] $* = P\text{ value} < 0.05$ (0.014).

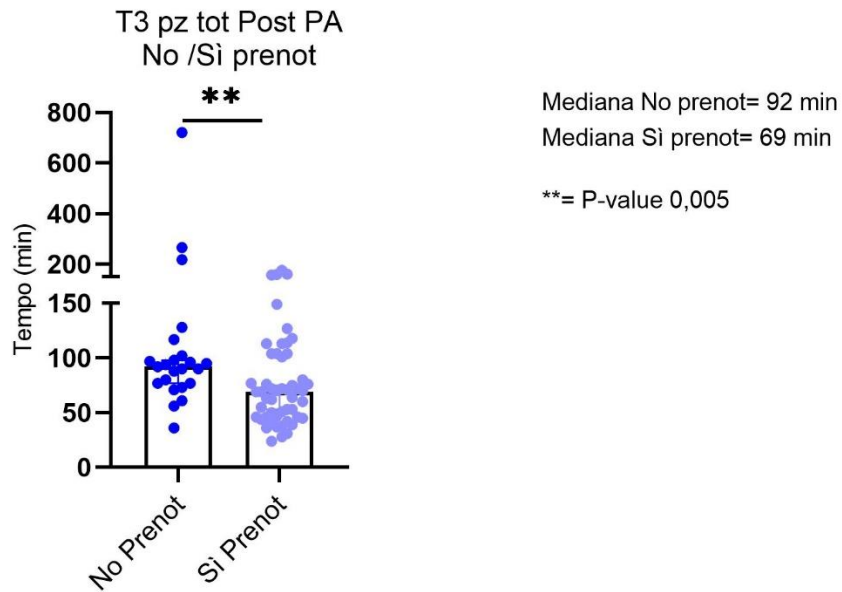


Figura 19. T1 No Prenot. vs T1 Sì Prenot.: 92 [77 – 100] vs 69 [46 – 102.5] **= *P value* < 0.05 (0.005).

La percentuale di pazienti i cui tempi *Door to Imaging* e *Door to Needle/Groin* erano minori dei valori *Gold Standard* è significativamente aumentata (rispettivamente si è passati dal 34.8% al 54.9% e dal 13% al 54.9%).

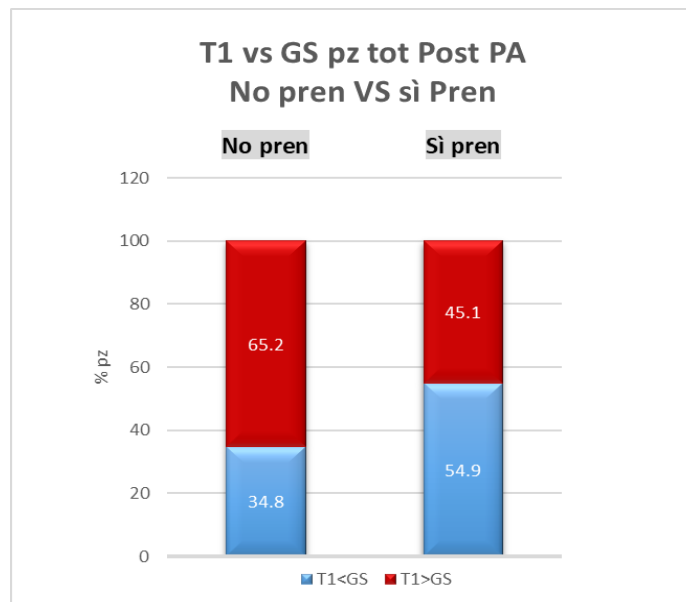


Figura 20. T1<GS No Pren vs T1<GS Sì Pren: 34.8% vs 54.9% ns= *P value* non significativo (>0.005).

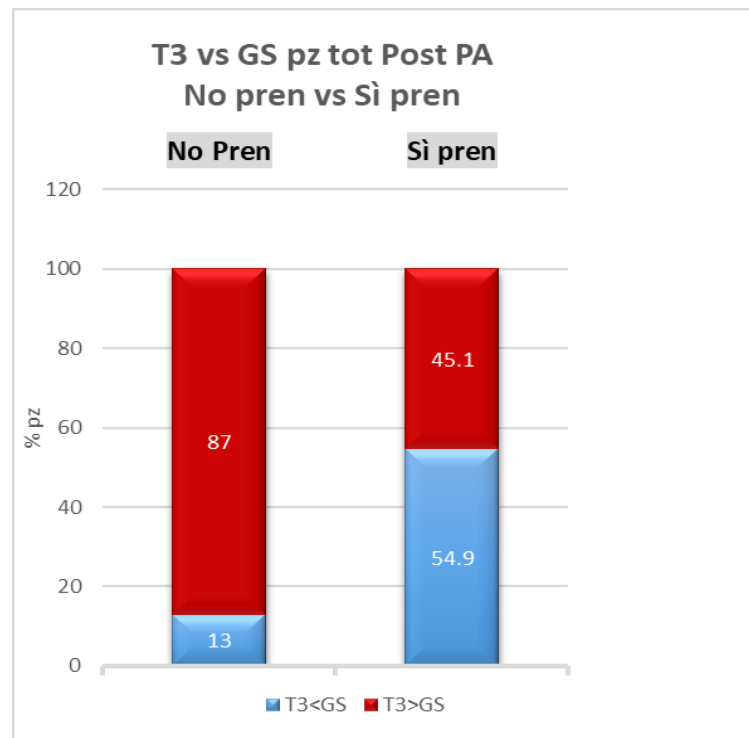


Figura 21. T1 < GS No Pren vs T1 < GS Sì Pren: 13% vs 54.9% **= P value < 0.05 (0.001).

L'analisi di regressione logistica di T1 vs GS che ha incluso le variabili età, sesso e pre-notifica, mostra un OR (95% CI) di 0.327 [0.109 - 0.978], con P value = 0.0455: la pre-notifica riduce del 68% il rischio di non rispettare i tempi considerati ideali per l'imaging.

L'analisi di regressione logistica di T3 vs GS che ha incluso le variabili età, sesso e pre-notifica, mostra un OR (95% CI) di 0.0951 [0.0236- 0.384], con P value = 0.009: la pre-notifica riduce del 90.5% il rischio di non rispettare i tempi ideali per il trattamento riperfusivo.

Un altro dato importante da osservare è il fatto che il tempo compreso tra la TC e il trattamento riperfusivo non ha subito importanti diminuzioni dovute alla pre-notifica all'interno del gruppo del 2022, sottolineando come questa impatti in maniera pressoché unica sul tempo *Door to Imaging*.

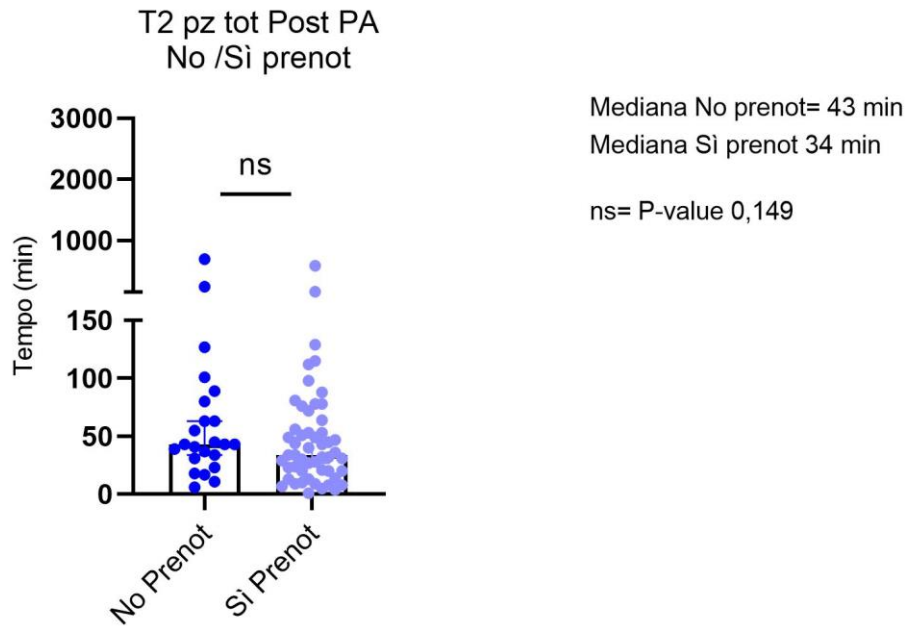


Figura 18. T1 No Prenot. Vs T1 Si prenot.: 43 [32.5 – 71.5] vs 34 [20 – 54.5] ns= *P value* > 0.05 (0.1).

Inoltre, analogamente all'analisi principale, all'interno del gruppo dei pazienti che hanno effettuato la trombectomia meccanica (anche dopo la trombolisi), è stato confrontato T4 nei due campioni. I risultati, T4 pre PA vs. T4 post PA: 24.00 [17.00, 28.50] vs. 30.00 [22.50, 33.00] $p=0.354$, non mostrano alcuna variazione significativa tra il campione con la pre-notifica e quello senza la pre-notifica.

4.2 Analisi sottopopolazioni secondo trattamento

Prendendo invece in considerazione i dati relativi alle singole sottopopolazioni per trattamento, ovvero trombolisi, trombectomia e trombolisi + trombectomia, si ottengono altri risultati interessanti.

4.2.1 Analisi pazienti sottoposti a trombolisi

	Tot	Pre PA	Post PA	P value
N.°	64	16	48	
Mediana T3		91.5 [77.7 – 122.7]	69.5 [45.7 - 90.5]	0.004
T3<GS (%)		1 (6.2)	19 (39.6)	0.013
	Tot Post PA	No Prenotifica	Si Prenotifica	
N.°	48	16	32	
Mediana T3		89.0 [72.5 – 94.2]	54.0 [41.5 – 73.0]	0.009
T3<GS (%)		2 (12.5)	17 (53.1)	0.011

Tabella XII. Analisi di *Door to Needle* (T3) e del suo confronto con il *Gold Standard* (GS) con relativi *P value* nei pazienti del 2021 prima del protocollo (Pre PA) e del 2022 dopo l'introduzione del protocollo (Post PA) trattati con trombolisi endovenosa (IVT).

I risultati della tabella sopra mostrano una riduzione statisticamente significativa della mediana *Door to Needle* e di un aumento della percentuale di pazienti eseguenti a trombolisi entro i tempi GS (60 min). Questo risultato vale sia per l'analisi principale (Pre PA vs Post PA) che per la sub-analisi indagante la pre-notifica.

4.2.2 Analisi pazienti sottoposti a trombectomia

	Tot	Pre PA	Post PA	P value
N.°	26	14	12	
Mediana T3		112.0 [101.2 – 180.2]	99.0 [69.0 – 114.7]	0.042
T3<GS (%)		0 (0.0)	5 (41.7)	0.012
	Tot Post PA	No Prenotifica	Sì Prenotifica	
N.°	12	3	9	
Mediana T3		102.0 [99 – 109.5]	76.0 [60.0 – 114.0]	0.011
T3<GS (%)		0 (0.0)	5 (55.6)	0.205

Tabella XII. Analisi di *Door to Groin* (T3) e del suo confronto con il *Gold Standard* (GS) con relativi *P value* nei pazienti del 2021 prima del protocollo (Pre PA) e del 2022 dopo l'introduzione del protocollo (Post PA) trattati con trattamento endovascolare (MT).

I risultati sopra esposti mostrano una riduzione statisticamente significativa della mediana *Door to Groin* e di un aumento della percentuale di pazienti eseguenti l'intervento di trombectomia meccanica entro i tempi GS (90 min). Questo risultato vale solo per l'analisi principale (Pre PA vs Post PA) poiché per la sub-analisi indagante la pre-notifica tale differenza non ha significatività statistica.

4.2.3 Analisi pazienti sottoposti a trombolisi e trombectomia

	Tot	Pre PA	Post PA	P value
N.°	30	16	14	
Mediana T3		121.0 [98.5 – 286.5]	90.5 [72.7 – 113.0]	0.045
T3<GS (%)		4 (25.0)	7 (50.0)	0.264
	Tot Post PA	No Prenotifica	Sì Prenotifica	
N.°	14	4	10	
Mediana T3		196.5 [116.0 – 379.0]	77.5 [70.5 – 103.2]	0.028
T3<GS (%)		1 (25.0)	6 (60.0)	0.559

Tabella XIII. Analisi di *Door to Needle/Groin* (T3) e del suo confronto con il *Gold Standard* (GS) con relativi *P value* nei pazienti del 2021 prima del protocollo (Pre PA) e del 2022 dopo l'introduzione del protocollo (Post PA) trattati con trombolisi e trombectomia (IVT+MT).

I risultati riportati sopra mostrano una riduzione statisticamente significativa della mediana *Door to Groin*. Questo risultato vale sia per l'analisi principale (Pre PA vs Post PA) che per la sub-analisi indagante la pre-notifica. Non è invece rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra le percentuali di pazienti aventi tempistiche *Door to Groin* minori di quella considerata GS.

4.2.4 Analisi comparativa tra sottopopolazioni

Sia dall'analisi principale che dalla sub-analisi del 2022 si evince che la significatività della diminuzione dei tempi non si mantiene costante nei sottocampioni di pazienti divisi per trattamento ricevuto. Il miglioramento delle tempistiche infatti tende a diminuire andando dai pazienti che hanno effettuato la trombolisi, a quelli che hanno effettuato il trattamento endovascolare fino a coloro che hanno dovuto sottoporsi ad entrambe: la causa di ciò si imputa al progressivo aumento dei fattori esterni al protocollo che possono inficiare il risultato agendo a livello dei vari step del protocollo. Ciò si può notare dalle due tabelle sotto riportate che analizzano T3 e T3 < GS (%), i dati in assoluto più rappresentativi dell'efficacia del protocollo, nei gruppi di pazienti stratificati per trattamento ricevuto: la prima tabella si riferisce al confronto prima e dopo l'introduzione del nuovo PA e la seconda a quello post protocollo con e senza pre-notifica.

	Tot	Pre PA	Post PA	P value
Pazienti totali	120	46	74	
	Mediana T3	116.0 [91.0- 172.0]	74.0 [53.0- 101.7]	<0.001
	T3<GS (%)	5 (11.1)	31 (41.9)	<0.001
Pazienti IVT	64	16	48	
	Mediana T3	91.5 [77.7- 122.7]	69.5 [45.7- 90.5]	0.004
	T3<GS (%)	1 (6.2)	19 (39.6)	0.013
Pazienti MT	26	14	12	
	Mediana T3	112.0 [101.2- 180.2]	99.0 [69.0- 114.7]	0.042
	T3<GS (%)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.012
Pazienti IVT+MT	30	16	14	
	Mediana T3	121.0 [98.5- 286.5]	90.50 [72.7- 113.0]	0.045
	T3<GS (%)	4 (25.0)	7 (50.0)	0.264

Tabella XIV. Analisi di *Door to Needle/Groin* (T3) e del suo confronto con il *Gold Standard* (GS) con relativi *P value* nei pazienti del 2021 prima del protocollo (Pre PA) e del 2022 dopo l'introduzione del protocollo (Post PA) trattati con trombolisi endovenosa (IVT), trattamento endovascolare (MT) o entrambi (IVT+MT).

	Tot	Post PA NO prenotifica	Post PA Sì Prenotifica	P value
Pazienti totali	74	23	51	
	Mediana T3	92.0 [77.0- 100.0]	69.0 [46.0- 102.5]	0.005
	T3<GS (%)	3 (13.0)	28 (54.9)	0.001
Pazienti IVT	48	16	32	
	Mediana T3	89.0 [72.5- 94.2]	54.0 [41.5- 73.0]	0.009
	T3<GS (%)	2 (12.5)	17 (53.1)	0.011
Pazienti MT	12	3	9	
	Mediana T3	102.0 [99- 109.5]	76.0 [60.0- 114.0]	0.518
	T3<GS (%)	0 (0.0)	5 (55.6)	0.205
Pazienti IVT+MT	14	4	10	
	Mediana T3	196.5 [116.0- 379.0]	77.5 [70.5- 103.2]	0.028
	T3<GS (%)	1 (25.0)	6 (60.0)	0.559

Tabella XV. Analisi di *Door to Needle/Groin* (T3) e del suo confronto con il *Gold Standard* (GS) con relativi *P value* nei pazienti del 2022 (Post PA) con e senza pre-notifica trattati con trombolisi endovenosa (IVT), trattamento endovascolare (MT) o entrambi (IVT+MT).

Oltre all'evidente progressivo calo di significatività dimostrato dall'aumento del *P value*, un altro dato che conferma la tendenza sopra descritta nell'analisi principale si evince confrontando le variazioni della mediana di T3: nel gruppo facente la trombolisi i tempi si riducono di 22 min, pari al 24%, mentre in quello facente il trattamento endovascolare di 13 min, pari all'11.6%. Allo stesso modo accade nella sub-analisi riguardante la pre-notifica in cui i pazienti che fanno la trombolisi registrano una diminuzione dei tempi mediani T3 di 35 min, pari al 39.3%, mentre quelli che effettuano la trombectomia di 36 min, pari al 25.5%.

5. DISCUSSIONE

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'efficacia del PA nel ridurre i tempi di gestione del paziente con ictus ischemico.

I principali risultati statisticamente significativi dello studio sono la riduzione dei tempi *Door to Needle* e *Door to Groin*. Non sono ridotti invece i tempi *Door to Imaging*.

Una spiegazione possibile della mancata riduzione dei tempi di *Door to Imaging* è che nel confronto tra i due campioni sono stati esclusi in pazienti con TIA perché, non essendo sottoposti ad alcun trattamento riperfusivo non seguono l'intero percorso del PA. La coorte del 2021 era composta da un maggior numero di pazienti con TIA che - a causa dei sintomi remittenti o lievi - determinano spesso ritardi diagnostici che a loro volta allungano i tempi *Door to Imaging*. Escludendoli, il campione del 2021 ha evidenziato una mediana della tempistica inferiore che si avvicina così al valore della mediana corrispondente del 2022.

La riduzione dei tempi *Door to Needle* e *Door to Groin* sia nel campione totale che nei sotto-campioni per trattamento indica che il nuovo PA multidisciplinare garantisce un trattamento più rapido del paziente. La riduzione dei tempi dopo l'introduzione del PA viene confermata dall'aumentata percentuale di pazienti che ricevono un trattamento entro i tempi considerati *Gold Standard* per la trombolisi e la trombectomia, in particolare se implementato dalla pre-notifica da parte del 118 al PS. La pre-notifica permette che le fasi del percorso vengano organizzate in modo sinergico e prioritario rispetto ad altre problematiche dei reparti implicati nella gestione dell'ictus. La riduzione dei tempi può essere spiegata anche dal fatto che ogni unità operativa coinvolta è stata sensibilizzata a eseguire nei tempi previsti i propri compiti tramite *report* quotidiani sui tempi degli interventi eseguiti e *audit* per analizzare casi particolarmente critici.

La riduzione dei tempi *Door to Imaging* risulta invece significativamente ridotta nella sub-analisi statistica Post PA che indaga il ruolo della pre-notifica. Questa riduzione determinano anche la riduzione dei tempi *Door to Needle* e *Door to Groin* che tendono maggiormente al *Gold Standard*.

L'analisi di regressione logistica conferma il ruolo cruciale della pre-notifica nell'attivare e organizzare tempestivamente tutte le fasi dell'intervento del PA. La pre-notifica da parte del 118 al PS allerta i professionisti prima dell'arrivo del paziente in PS, e fluidifica in questo modo il successivo percorso intraospedaliero, assumendo così un ruolo rilevante sul piano diagnostico e logistico-gestionale. Infatti, i pazienti che arrivano in PS autonomamente o senza un sospetto stroke sono esposti a ritardo diagnostico e terapeutico.

La maggiore riduzione dei tempi per l'intervento di trombolisi rispetto a quello di trombectomia con/senza trombolisi potrebbe essere spiegato dal maggior numero di personale e di unità operative coinvolte per la trombectomia. Va sottolineato che entrambi i tipi di intervento hanno complessità e tempi diversi fra loro e non sono comprimibili indefinitamente.

L'obiettivo secondario dello studio consiste nell'analizzare i punti di forza e quelli di debolezza del PA 'step by step'.

Innanzitutto, i risultati mostrano l'impatto positivo dello strumento della pre-notifica, che viene utilizzato in alte dopo l'attivazione del PA. Lo strumento della pre-notifica mostra però una criticità in quanto non sempre viene utilizzato dal personale volontario delle ambulanze. Questo personale, per la complessità diagnostica dei casi su cui interviene, talora può non riconoscere una condizione di sospetto *stroke* e non attiva così il protocollo per un'ottimale gestione clinica del paziente.

Per effettuare la pre-notifica con accuratezza diagnostica si è rivelato fondamentale l'uso di scale di valutazione neurologica (quali ABCN, GCS, CPSS, mRS e NIHSS) che vengono utilizzate anche e soprattutto nella fase intraospedaliera a scopo di monitoraggio clinico. Queste scale, di facile esecuzione, permettono un inquadramento rapido del paziente e una trasmissione precisa di informazioni tra i professionisti coinvolti nel percorso. Va sottolineato che queste scale di valutazione si applicano in uno scenario in graduale cambiamento per quanto concerne i criteri diagnostici e terapeutici che attribuiscono una rilevanza minore a criteri anagrafici come l'età e maggiore ad altri come lo stato di salute generale e le comorbidità.

Un altro punto di forza del PA è rappresentato dalla consulenza del neurologo in PS e la somministrazione del farmaco per la trombolisi sistemica in sede di TC. In

queste fasi si rilevano due criticità: a) il grande numero di accessi con un sovraccarico di lavoro in PS; b) l'assenza della TC in PS centrale. Questi due limiti sono in relazione con i problemi logistici e strutturali dell'Ospedale di via Giustiniani e contribuiscono ad allungare il tempo *Door to Imaging*.

Un altro punto debole è rappresentato dalla necessità di preparare il paziente per la trombectomia in sala angiografica, fatto che può determinare un ritardo nella ri-perfusione.

Altri due punti di forza sono: a) il modello di accoglienza territoriale *Hub & Spoke* che consente una gestione dei casi modulata sulle capacità di accoglienza delle strutture della rete territoriale; b) la disponibilità di un registro aggiornato delle tempistiche del PA che permette successivi studi di valutazione dell'efficienza (come il presente studio) con lo scopo di implementare le modifiche migliorative.

Punti di debolezza sono infine quelli rappresentati dalla comunicazione tra le diverse unità operative coinvolte, specie nella prima fase del percorso, e devono coordinare i loro interventi senza creare intasamenti ed attese potenzialmente pericolose per il paziente. Sono stati effettuati *audit* funzionali a comprendere le cause di queste criticità ed agevolare la multidisciplinarietà necessaria alla piena realizzazione del PA.

Questo lavoro ha quindi l'obiettivo complessivo di permettere un accorciamento dei tempi di gestione dei pazienti con ictus. L'accorciamento dei tempi non è fine a sé stesso ma mira a ridurre il tempo di ipoperfusione cerebrale da cui dipende lo status neurologico e funzionale post-ictus del paziente, misurato con scale di valutazione quali mRS e NIHSS.

Il concetto "*Time is brain*" per il quale la prognosi dello stroke è tempo-dipendente si ritrova in studi della letteratura che analizzano l'impatto clinico finale dei percorsi assistenziali extra ed intra-ospedalieri.

Questi studi mostrano una significativa correlazione positiva tra i fattori logistico-organizzativi dei protocolli e il miglioramento clinico post-trattamento. Essi rappresentano un rilevante innovazione in quanto, nonostante molte strutture ospedaliere utilizzino PA per l'ictus, solo recentemente sono emerse evidenze scientifiche che ne dimostrino l'efficacia in termini clinici.

In particolare, qui sono presi in considerazione, mediante ricerca in PubMed (Mesh-terms: “Stroke Clinical Pathways” and “RCT” or “Meta-Analysis”) due studi controllati randomizzati (RCT) effettuati in Italia e una metanalisi internazionale.

Il primo studio [66] è un RCT multicentrico effettuato in 14 ospedali: in 7 è stato applicato il PA da parte del personale dedicato formato appositamente e in altri 7 sono stati invece utilizzati schemi di cura usuale (TAU). Lo scopo era valutare differenze in termini di qualità delle cure erogate e *outcome* clinici dei pazienti. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità a 7gg (OR: 95% CI = 0.10 [0.01 - 0.95]). Lo studio ha descritto, come *end-point* secondari, una implementazione dei protocolli terapeutici, un’appropriatezza maggiore nell’uso di procedure diagnostico-terapeutiche *evidence-based* e minori tassi di complicanze, nuovi ricoveri e ospedalizzazioni espressi come maggior probabilità di tornare allo status funzionale quotidiano pre-ictus (OR 95% CI = 0.42 [0.18 - 0.98]).

Il secondo studio [67] ha valutato l’efficienza e la riproducibilità di un PA multidisciplinare, che integra i servizi 118, PS e Stroke Unit della Regione Lazio, confrontando i servizi d’emergenza attrezzati e preparati ad applicarlo (gruppo d’intervento) e quelli no (gruppo di controllo). Sono stati rilevati miglioramenti significativi per quanto riguarda l’*end-point* primario: la proporzione di pazienti con stroke confermato afferiti alla *Stroke Unit* era del 13.1% del gruppo di controllo e del 24.4% del gruppo d’intervento nell’analisi *Intention to Treat (ITT)* (RR (95% CI) = 2.01 [0.79-4.00]); del 13.8% e del 43.2% rispettivamente nell’analisi *Per protocol (PP)* (RR (95% CI) = 3.21 [1.62-4.98]). Anche l’endpoint secondario, ossia la proporzione di pazienti idonei che hanno effettuato la trombolisi, è stato raggiunto in quanto sono state riscontrati, rispettivamente nelle due analisi ITT e PP, aumenti percentuali da 1.7% a 8.6% (p= 0.02) e da 1.9% a 15.1% (p= 0.001).

Infine, un’ampia metanalisi [68] di 51 studi (3 RCT, 13 sperimentali e 35 osservazionali) che ha incluso un totale di 8467 pazienti ha mostrato una correlazione positiva tra l’applicazione di *Workflow Improvements* (nell’ambito di un PA extra ed intra-ospedalieri), la riduzione del tempo *Door to Groin* e il miglioramento dell’outcome clinico dei pazienti, misurato con mRS 0-2 a 90gg. La media ponderata della differenza del tempo *Door to Groin* nei due gruppi (95% CI) è 26 min [19-33] (p <0,001) e negli studi con simultanei interventi di miglioramento

in diverse fasi dei PA è 50 min [31-69] ($p < 0,001$). I pazienti del gruppo d'intervento hanno mostrato un'aumentata probabilità di outcome favorevole (RR (95% CI) = 1.39 [1.15-1.66] ($p < 0,001$)).

Sulla base degli studi citati è quindi plausibile che anche il PA dell'AOPD possa, mediante la contrazione delle tempistiche d'intervento analizzate nello studio, migliorare la prognosi dei pazienti con ictus ischemico.

6. CONCLUSIONI

Questo studio, alla luce dei suoi risultati, mostra che il nuovo PA dell'AOPD per l'ictus ischemico è uno strumento efficiente, soprattutto se associato alla pre-notifica del 118, per la riduzione dei tempi di gestione extra/intra-ospedaliera di una patologia acuta fortemente tempo dipendente.

Sembra quindi rispettato l'obiettivo primario per il quale è stato creato il PA: la creazione di un percorso standardizzato di cure che ha lo scopo di migliorare l'*outcome* clinico dei pazienti.

Tale protocollo, in atto dal Giugno 2022, mostra, attraverso l'analisi statistica effettuata in questo studio, il miglioramento delle 3 tempistiche d'intervento nella gestioni dei casi territorio-ospedale (*Door to Imaging, Door to Needle, Door to Groin*), grazie ai suoi punti di forza tra cui l'attivazione della pre-notifica del 118, rispetto a quando il protocollo non era stato ancora attivato. A Maggio 2023 il PA dell'AOPD ha ottenuto un importante riconoscimento internazionale quale l'ESO (European Stroke Organization) Angels Awards che premia gli ospedali con i migliori percorsi per l'ictus.

Il PA mostra tuttavia alcune criticità negli step del percorso dovute alla sua recente introduzione che richiedono continue azioni di monitoraggio e ottimizzazione. L'analisi delle criticità potrebbe permettere un'armonizzazione degli interventi nelle diverse fasi in un'ottica di sinergia multidisciplinare.

Ulteriori studi con raccolta di dati per tempi più estesi e valutazioni di outcome clinici potrebbero fornire nuove informazioni sul miglioramento della gestione di una tra le patologie acute più gravi e diffuse nel contesto dell'emergenza extra/intra-ospedaliera.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH: The Definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017 Jan; 110(1): 9-12
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al.: An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013 Jul; 44(7): 2064–89.
3. ICD-11 [Internet] [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://icd.who.int/en>
4. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al.: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925-33.
5. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB: Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. *Stroke* 2017; 48: 544-50.
6. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
7. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377-96.
8. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
9. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al.: Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54.
10. Al Banna M, Baldawi H, Kadhim A, Humaidan H, Whitford DL: Stroke in Bahrain: rising incidence, multiple risk factors, and suboptimal care. *Int J Stroke* 2015; 10: 615-8.
11. Llibre-Guerra JC, Valhuerdi Cepero A, Fernández Concepción O, Llibre-Guerra JJ, Gutiérrez RF, Llibre-Rodríguez JJ: Stroke incidence and risk factors in Havana and Matanzas, Cuba. *Neurologia* 2015; 30: 488-95.
12. F. Purroy, N. Montalà: Epidemiology of stroke in the last decade: a systematic review. *Rev Neurol* 2021; 73: 321-336.

13. Howard G, Feigin V.: Advances in population studies 2007. *Stroke* 2008 Feb; 39(2): 283-5.
14. Feigin et al. : The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):255-265.
15. Prevalence and incidence of ictus in Europe: systematic review and meta-analysis Á. Soto 1,2,3,4, F. Guillén-Grima 5,6,7, G. Morales 4,8, S. Muñoz 3,4,8, I. Aguinaga-Ontoso 5,6, R. Fuentes-Aspe 3,9.
16. Rochmah TN, Rahmawati IT, Dahlui M, Budiarto W, Bilqis N. Economic Burden of Stroke Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):7552.
17. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al: Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374 (14):1321–1331.
18. Angelini C, Battistin L: *Neurologia clinica. II. Esculapio*; 2014. 846 p.
19. Frank Netter. *Netter’s Atlas of Human Anatomy. VI. Saunders.* 2014
20. Anastasi Giuseppe et al. *Anatomia umana. Vol. III. Edi-Ermes*; 2010.
21. Nogueira RC, Beishon L, Bor-Seng-Shu E, Panerai RB, Robinson TG. Cerebral Autoregulation in Ischemic Stroke: From Pathophysiology to Clinical Concepts. *Brain Sci.* 2021; Apr 16;11(4):511.
22. Ropper AH, Samuels MA, Klein J, Prasad S.: *Adams and Victor’s Principles of Neurology.*; 2019.
23. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 15; 21(20):E7609.
24. Saver JL: Time is brain--quantified. *Stroke* 2006; Jan; 37(1): 263–6.
25. Blumenfeld H: *Neuroanatomy through clinical cases. OUP USA.* 2010.
26. Caplan Louis R: *Caplan’s stroke. A clinical approach. IV. Saunders Elsevier*; 2009.
27. Angelini C, Battistin L: *Neurologia clinica. II. Esculapio*; 2014. 455 p.
28. Gasca-González OO, Pérez-Cruz JC, Baldoncini M, Macías-Duvignau MA, Delgado-Reyes L: Neuroanatomical basis of Wallenberg syndrome. *Cir Cir.* 2020; 88(3): 376–82.
29. Benke T, Dazinger F, Pechlaner R, Willeit K, Clausen J, Knoflach M. Lesion: topography of posterior cerebral artery infarcts. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15; 428: 117585.
30. Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982 Aug; 32(8):871–6. 36. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans--a systematic review. *Brain Pathol.* 2012 Sep;22(5):583–91. 101

31. Bisogno AL, Favaretto C, Zangrossi A, Monai E, Facchini S, De Pellegrin S, et al: A low-dimensional structure of neurological impairment in stroke. *Brain Commun.* 2021 Jun 3;3(2):119.
32. Corbetta M, Siegel JS, Shulman GL: On the low dimensionality of behavioral deficits and alterations of brain network connectivity after focal injury. *Cortex.* 2018 Oct;107:229–37.
33. O'Donnell & Westin: fMRI-DTI modeling via landmark distance atlases for prediction and detection of fiber tracts 2011. *Neuroimage* 2012 Mar;60(1):456-70.
34. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-1737.
35. Moore SA, Rabinstein AA, Stewart MW, David Freeman W: Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(7):757-768.
36. Angelini C, Battistin L. *Neurologia clinica. II. Esculapio*; 2014. 792 p.
37. Caplan Louis R. *Caplan's stroke. A clinical approach. III.* Saunders Elsevier; 2009.
38. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al: Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Sep;22(8):1534
39. Braileanu M, Weinberg BD, Hu R, Hoch MJ: Appearance of cerebral infarct fogging on CT perfusion. *Radiol Case Rep.* 2019 Jul;14(7):889–93.
40. Seung-Hoon Lee: *Stroke revisited: diagnosis and treatment of ischemic stroke.* Springer 2017;
41. Munich SA, Shakir HJ, Snyder KV: Role of CT perfusion in acute stroke management. *Cor et Vasa.* 2016 Apr 1;58(2):215–24.
42. Yew KS, Cheng EM: Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 2015;91(8):528-536.
43. Boespflug O: The Doppler test: its practical importance in the study of lesions of the supra-aortic trunks. *Phlebologie* 1978 Dec; 31(4):343–53.
44. Yu W, Jiang WJ: A Simple Imaging Guide for Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: From Time Window to Perfusion Mismatch and Beyond. *Front Neurol.* 2019;10:502.
45. Heiss WD: PET imaging in ischemic cerebrovascular disease: current status and future directions. *Neurosci Bull.* 2014 Aug 19;30(5):713–32.
46. Masdeu JC, Brass LM: SPECT imaging of stroke. *J Neuroimaging.* 1995 Jul;5 Suppl 1:S14-22.

47. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46-e99.
48. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al: Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 Jun 23; 379(9834):2364–72.
49. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-1587.
50. Herpich F, Rincon F: Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med.* 2020; 48(11):1654-1663.
51. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al: Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
52. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e99.
53. Ragoschke-Schumm A, Walter S: DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe.* 2018; 58(Suppl 1):20-23.
54. Angelini C, Battistin L. *Neurologia clinica. II. Esculapio*; 2014. 858 p.
55. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222.
56. Roth et al: Histone Deacetylase 9 Activates IKK to Regulate Atherosclerotic Plaque Vulnerability. *Circ Res.* 2020 Aug 28;127(6):811-82.
57. Raza et al: Insight into the transcription factors regulating Ischemic stroke and glioma in response to shared stimuli. *Epub* 2023 Apr 11.; 92:102-127.
58. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
59. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-1249.
60. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1135-1159.

61. Cossi MJ, Preux PM, Chabriat H, Gobron C, Houinato D: Knowledge of stroke among an urban population in Cotonou (Benin). *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):172-178.
62. Higashida RT, Furlan AJ: Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34(8):e109-e137.
63. Kasner SE: Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*. 2006;5(7):603-612.
64. Percorso Assistenziale della gestione del paziente con ictus ischemico AOPD
65. DiRE, Dispatch Regionale Emergenze della Regione Veneto
66. Panella M, Marchisio S, Brambilla R, Vanhaecht K, Di Stanislao F: A cluster randomized trial to assess the effect of clinical pathways for patients with stroke: results of the clinical pathways for effective and appropriate care study. *BMC Med* 2012 Jul 10;10:71.
67. De Luca A, Toni D, Lauria L, Sacchetti ML, Giorgi Rossi P, Ferri M, Puca E, Prencipe M, Guasticchi G; IMPLimentazione Percorso Clinico Assistenziale ICTus Acuto (IMPLICA) Study Group: An emergency clinical pathway for stroke patients--results of a cluster randomised trial. *BMC Health Serv Res*. 2009 Jan 21;9:14.
68. Janssen PM, Venema E, Dippel D: Effect of Workflow Improvements in Endovascular Stroke Treatment. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):665-674.