



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**FATTORI PREDITTIVI E RISPOSTA AL
TRATTAMENTO DELL'ICTUS
ISCHEMICO IN UNA POPOLAZIONE DI
PAZIENTI ULTRA OTTANTENNI**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:

Carla Satalino

Correlatore: Chiar.ma

Dott.ssa Giovanna Viticchi

A.A. 2021/2022

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Definizione	3
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Fisiopatologia dell'Ictus Ischemico	7
1.3.1. Cenni di vascolarizzazione cerebrale	7
1.3.2. Metabolismo e flusso ematico normale	12
1.3.3. Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale	12
1.3.4. Quadri Clinici (Sindromi Neurovascolari)	15
1.3.5. Segni e sintomi	16
1.4 Eziopatogenesi dell'ictus ischemico	19
1.5 Fattori di rischio	21
1.6 Strategie terapeutiche	23
2. L'ICTUS NELLA POPOLAZIONE ANZIANA	26
2.1. Differenze di genere	26
2.2 Efficacia e sicurezza dei trattamenti	27
SCOPO DELLO STUDIO	30
3. MATERIALI E METODI	31
4. RISULTATI	33
5. DISCUSSIONE	45
6. CONCLUSIONI	47
7. BIBLIOGRAFIA	48

1. INTRODUZIONE

L'ictus ischemico

È ormai noto che l'ictus cerebrale rappresenta uno dei più importanti problemi sanitari nei paesi industrializzati, sia per dimensioni epidemiologiche che per impatto socio-economico. In ogni sede, scientifica e non, viene regolarmente sottolineato come, nel nostro paese, l'ictus costituisca la prima causa di invalidità permanente, la seconda di demenza e la terza di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. Essendo inoltre l'ictus una patologia fortemente correlata all'età, l'andamento demografico occidentale fa prevedere che il peso globale delle malattie cerebrovascolari sia destinato ad aumentare nel tempo.

1.1 Definizione

Secondo la definizione della WHO (World Health Organization), l'ictus (o stroke) è un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, focali o globali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, causato da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo. Le caratteristiche cliniche che permettono la diagnosi clinica di ictus sono: inizio improvviso, perdita di una funzione focale, sintomi e segni che raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore [1].

La durata del deficit neurologico e la presenza di lesioni al neuroimaging permettono di distinguere l'ictus dal TIA (Attacco Ischemico Transitorio), che consiste, invece, in una sindrome clinica in cui il deficit neurologico è completamente risolto in meno di 24 ore. Le manifestazioni cliniche dell'ictus sono estremamente variabili a causa della complessa anatomia del cervello e della sua vascolarizzazione [2].

Classicamente l'ictus viene distinto in ictus ischemico ed ictus emorragico. L'ictus ischemico è il sottotipo prevalente (75-80%) [1] ed è dovuto ad un'occlusione di un vaso che fornisce sangue al territorio cerebrale, con

conseguente riduzione del flusso sanguigno a valle dell'occlusione. Dal momento che il metabolismo del tessuto cerebrale si basa essenzialmente su ossigeno e glucosio e le cellule nervose non dispongono di riserve di glicogeno, tali substrati energetici devono essere forniti tramite un flusso costante [3]. Se tale apporto, per un qualsiasi motivo, non risulta sufficiente, si realizza un quadro di sofferenza tissutale con ischemia. L'ischemia si verifica quando la riduzione del flusso dura diversi secondi e la sintomatologia compare quasi immediatamente, proprio perché i neuroni non hanno riserve di glicogeno da cui ricavare energia [2]. Dopo pochi minuti, se il flusso sanguigno non viene ripristinato, si avrà l'infarto vero e proprio accompagnato da morte del tessuto cerebrale. Viceversa, se il flusso viene ristabilito velocemente, il tessuto cerebrale può riprendersi completamente e la sintomatologia neurologica regredisce in breve tempo [2].

1.2 Epidemiologia

Nonostante i significativi miglioramenti nella prevenzione primaria e nel trattamento acuto negli ultimi decenni, l'ictus cerebrale è ancora una malattia devastante e rappresenta la prima causa di invalidità, la seconda di demenza e la terza di mortalità nei Paesi occidentali, preceduto solo dalle malattie cardiovascolari e dai tumori. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ogni anno 15 milioni di persone soffrono di ictus in tutto il mondo. Di questi, 5 milioni muoiono (in Europa ogni anno si registrano circa 650.000 morti per ictus) e altri 5 milioni rimangono permanentemente disabili. Pertanto, l'ictus è da ritenere una malattia di enorme importanza per la salute pubblica con gravi conseguenze economiche e sociali[4]: nel 35% dei pazienti colpiti da ictus residua infatti una disabilità grave [1].

Nei paesi industrializzati si sta assistendo a un progressivo miglioramento dell'impatto di tale patologia, riconducibile in larga misura alle migliorate cure intensive nelle prime ore dall'accidente cerebrovascolare ed agli sforzi effettuati per ridurre i fattori di rischio modificabili[5, 6]: nella maggior parte

dei Paesi dell'Europa occidentale, la morte per ictus è diminuita del 30-50% tra il 1975 ed il 2005 e ciò si è reso più evidente in paesi come Islanda, Italia, Austria e Germania. Al contrario i cambiamenti globali in senso demografico e di stile di vita stanno determinando un progressivo aumento dell'incidenza di ictus [5]. Come infatti emerso dal recente rapporto "The Burden of Stroke in Europe", prodotto dai ricercatori del King's College di Londra, i quali hanno esaminato dati provenienti da 35 Paesi europei, nonostante la mortalità sia diminuita negli ultimi quindici anni, tutte le previsioni indicano che, entro i prossimi vent'anni, a causa dell'invecchiamento della popolazione, si verificherà un aumento di oltre il 30% del numero totale di casi di ictus. [6]

In Italia, ogni anno si registrano almeno 100.000 nuovi ricoveri dovuti all'ictus cerebrale, un terzo dei quali non sopravvive ad un anno dall'evento acuto, mentre un altro terzo presenta una significativa invalidità. L'ictus ischemico rappresenta l'80% del numero totale degli ictus con una mortalità a 30 giorni del 20% e ad un anno del 30% circa. [7]

L'incidenza degli eventi ischemici a livello cerebrale aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età, raggiungendo il valore massimo negli ultra-ottantacinquenni. Dopo i 55 anni l'incidenza specifica aumenta per ciascuna decade di età: il 75-89% degli ictus avviene infatti dopo i 65 anni. [8] Il tasso di prevalenza è del 6,5%, superiore nei maschi (7,4%), eccetto che per le fasce di età 35-44 anni e oltre gli 85 anni, in cui le donne hanno una prevalenza maggiore. I soggetti neri, afroamericani ed asiatici presentano un rischio maggiore rispetto ai caucasici. In età giovanile (<45 anni) l'incidenza dell'ictus è pari a circa 7/100000/anno. [9]

L'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce circa l'11-15% del totale; la frequenza dell'ictus a genesi cardio-embolica oscilla attorno al 35% e quella degli ictus lacunari è pari a circa il 15%. Negli ultimi anni si è verificata una riduzione della frequenza percentuale dell'ictus su base aterotrombotica, mentre la frequenza percentuale dell'ictus cardio-embolico è aumentata, principalmente a causa del miglioramento delle conoscenze

riguardo i fenomeni cardioembolici, primo tra tutti la fibrillazione atriale, e del potere diagnostico dei devices disponibili. L'infarto maligno cerebrale, accompagnato da un più elevato tasso di mortalità e disabilità residua, rappresenta una percentuale che va dall'1 fino al 10% sul totale degli ictus. [10-11].

Attualmente, quasi un milione di persone sopravvissute all'ictus vive nel nostro Paese con esiti più o meno invalidanti. [7] Numero destinato ad aumentare ulteriormente sia per i cambiamenti della struttura demografica, che vedrà un incremento della fascia di popolazione anziana, sia per l'aumentata sopravvivenza dopo ictus. [12]

Dato l'invecchiamento della popolazione, la demenza post-ictus sembra essere un ulteriore ed importante problema da affrontare, con una incidenza oscillante tra il 7 e il 23% nel primo anno dall'evento acuto. Oltre alla demenza, i pazienti con ictus presentano un aumentato rischio di disturbo cognitivo lieve, la cui prevalenza è compresa tra il 35 e il 47%. Occorre ricordare che soprattutto le lesioni cerebrali silenti di origine vascolare, inclusi gli infarti territoriali, le lacune, ed i microbleeds, contribuiscono in larga misura al deterioramento cognitivo di origine vascolare. Infine, i pazienti con ictus presentano un aumentato rischio di depressione (30-50% dei pazienti nel corso del primo anno) e astenia (35- 92%), entrambi contribuendo a nuocere sulla qualità della vita e sull'autonomia funzionale.

Quasi il 50% degli eventi cerebrovascolari potrebbero essere evitati attraverso l'adozione di stili di vita salutari e un controllo farmacologico nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare globale. Ad esempio, è dimostrato che l'abolizione del fumo assieme ad un'attività fisica quotidiana (almeno 150 minuti a settimana secondo l'OMS) e un'alimentazione ricca di verdura, frutta, cereali integrali, legumi e pesce, e povera di cibi ricchi di grassi saturi, colesterolo, zuccheri semplici e sale, aiuta a mantenere livelli fisiologici di pressione arteriosa, colesterolemia e glicemia. [13]

1.3 Fisiopatologia dell'Ictus Ischemico

1.3.1. Cenni di vascolarizzazione cerebrale

L'irrorazione sanguigna dell'encefalo è fornita da due circoli: un circolo anteriore supportato dalle arterie carotidi interne ed un circolo posteriore che prende origine dalle arterie vertebrali.

Circolo Anteriore

L'arteria carotide interna (ACI) trae origine dall'arteria carotide comune a livello della quarta vertebra cervicale, entra nel neurocranio tramite il canale carotico, scavato nella rocca petrosa dell'osso temporale, e rilascia rami collaterali che irrorano l'ipofisi, la porzione ventrale dell'ipotalamo, e il ganglio semilunare di Gasser. Attraversato il seno cavernoso, a livello della faccia laterale del corpo dello sfenoide, l'ACI rilascia l'arteria oftalmica e dà origine ai suoi rami terminali: l'arteria corioidea anteriore (AChA), arteria cerebrale anteriore (ACA), arteria cerebrale media (ACM), e arteria comunicante posteriore (ACoP). [14]

Arteria Corioidea Anteriore: fornisce apporto vascolare al tratto ottico, al corpo genicolato laterale, al nucleus pallidus, al braccio posteriore della capsula interna, alle radiazioni ottiche e all'ippocampo

Arteria Cerebrale Anteriore: costituisce il più piccolo dei due rami terminali della carotide interna e viene suddivisa in tre segmenti. Il primo segmento A1 (detto pre-comunicante) inizia dall'emergenza dell'ACI a livello dell'estremità mediale della parte iniziale della scissura laterale, decorre antero-medialmente al di sopra del nervo ottico per poi congiungersi alla controlaterale tramite l'Arteria Comunicante Anteriore a livello della scissura interemisferica. Il secondo segmento, A2, prosegue anteriormente nella scissura interemisferica, per poi portarsi superiormente a circondare il profilo anteriore del corpo calloso e proseguire posteriormente, dopo aver staccato l'Arteria Calloso-marginale, nell'ultimo tratto A3. Lungo il suo decorso, l'Arteria Cerebrale Anteriore emette una serie di rami collaterali

irrorando la quasi totalità della faccia mediale e del bordo superiore degli emisferi cerebrali, ad eccezione del lobo occipitale. Le arterie perforanti che emergono a livello del tratto A1 irrorano il braccio anteriore della capsula interna, la porzione anteriore dell'ipotalamo e la parte inferiore della testa del nucleo caudato.

Arteria Cerebrale Media: detta anche arteria Silviana è il ramo terminale di maggior calibro della carotide interna ed è divisa in 4 tratti. Nel suo primo tratto sfenoidale (M1) decorre orizzontalmente, fornendo rami per i gangli della base: si dirige poi supero-posteriormente nella scissura silviana (segmento M2), dividendosi in un tronco superiore ed uno inferiore; questi rami decorrono poi orizzontalmente, circondando l'opercolo frontale, temporale e parietale (segmento M3) diretti verso la corteccia. La porzione M4 è data dai segmenti corticali terminali più sottili che vascolarizzano la corteccia cerebrale. Il territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media comprende l'insula e la maggior parte della superficie esterna degli emisferi cerebrali, eccetto il polo anteriore e il margine superiore (vascolarizzati dall'ACA), il polo posteriore, la III circonvoluzione temporale e quelle successive (vascolarizzati dall'arteria comunicante posteriore).

Arteria Comunicante Posteriore: si anastomizza posteriormente con l'Arteria Cerebrale Posteriore contribuendo all'irrorazione di ippocampo, talamo, braccio posteriore della capsula interna e tronco cerebrale.

Circolo Posteriore

Il circolo posteriore comprende le due arterie vertebrali, l'arteria basilare, impari e mediana, e i loro rami.

Arteria Vertebrale: origina dall'Arteria Succlavia, risale lungo il collo nei fori trasversari delle prime sei vertebre cervicali (C1-C6) ed entra nel cranio attraverso il forame magno. Prosegue poi sulla faccia anteriore del bulbo fino al solco bulbo-pontino, dove si unisce all'arteria controlaterale per formare il

tronco basilare. Viene divisa in 5 segmenti: V0 (ostio); V1 (tratto pre-trasversario, dall'origine fino a C6); V2 (tratto intertrasversario, da C6 a C2); V3 (sotto-occipitale); V4 (tratto intracranico), che penetra nella fossa cranica posteriore attraverso il forame occipitale. Dall'arteria vertebrale emergono le Arterie Spinali Anteriore e Posteriore e l'Arteria Cerebellare Posteriore Inferiore (PICA).

Arteria Basilare: è un vaso impari, mediano, di ampio calibro, formato dall'unione delle due Vertebrali a livello del solco bulbo-pontino, che decorre lungo il solco mediano della superficie ventrale pontina fino a biforcarsi, a livello del solco ponto-mesencefalico, nelle due Arterie Cerebrali Posteriori (ACP). Dal tronco basilare nascono l'Arteria Labirintica, l'Arteria Cerebellare inferiore Anteriore (AICA), l'Arteria Cerebellare Superiore e altri vasi che irrorano le porzioni infero-laterali del ponte e la parte superiore del bulbo.

Arteria Cerebrale Posteriore: decorre lungo la faccia inferiore del lobo temporo-occipitale fino alla congiunzione con l'Arteria Comunicante Posteriore, gira intorno al peduncolo cerebrale e raggiunge la superficie del tentorio, dove vascolarizza i lobi temporale ed occipitale. Costituisce la congiunzione anatomico-funzionale tra circolo anteriore e posteriore del poligono di Willis.

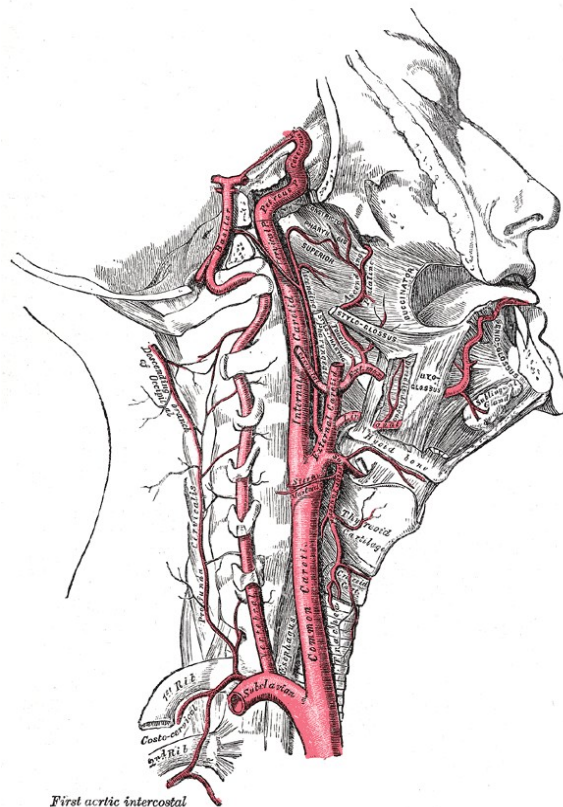


Fig. 1 Arteria carotide interna e Arterie Vertebrali. Lato destro

Henry Vandyke Carter e Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body (See "Libro" section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy, Plate 513

Poligono di Willis

È un importante circolo anastomotico, situato a livello della faccia inferiore dell'encefalo, che circonda il chiasma ottico ed è rappresentato dalla confluenza di tre arterie principali: l'Arteria Basilare, che è formata dalla confluenza delle Arterie Vertebrali destra e sinistra, e le due Arterie Carotidi Interne (destra e sinistra). È costituito dalla parte iniziale delle due arterie cerebrali anteriori (unite dalla comunicante anteriore), dalle due arterie comunicanti posteriori e dalla parte iniziale delle due arterie cerebrali posteriori.

Mette pertanto in comunicazione il circolo anteriore con quello posteriore, permettendo l'equilibratura delle pressioni e probabilmente l'adattamento

della resistenza vascolare arteriolare alle variazioni della pressione sistemica. [15]

Il termine poligono è poco corretto a livello anatomico e dovrebbe essere abbandonato in favore del nome più appropriato, ovvero “circolo”. Ciò deriva dal fatto che la grande variabilità anatomica dell’organismo umano raramente si traduce in forme poligonali del circolo arterioso, che spesso risulta addirittura incompleto per l’assenza dell’Arteria Comunicante Anteriore. Questa vasta anastomosi garantisce dunque un’equa distribuzione del sangue alle strutture encefaliche, con un continuo compenso pressorio tra le Arterie Carotidi e le Arterie Vertebrali. Le anastomosi però non sono sempre in grado di compensare un’eventuale ostruzione di una delle arterie presenti: questo si traduce in una ridotta capacità di prevenire efficacemente l’anossia di una o più parti del territorio di distribuzione vascolare.

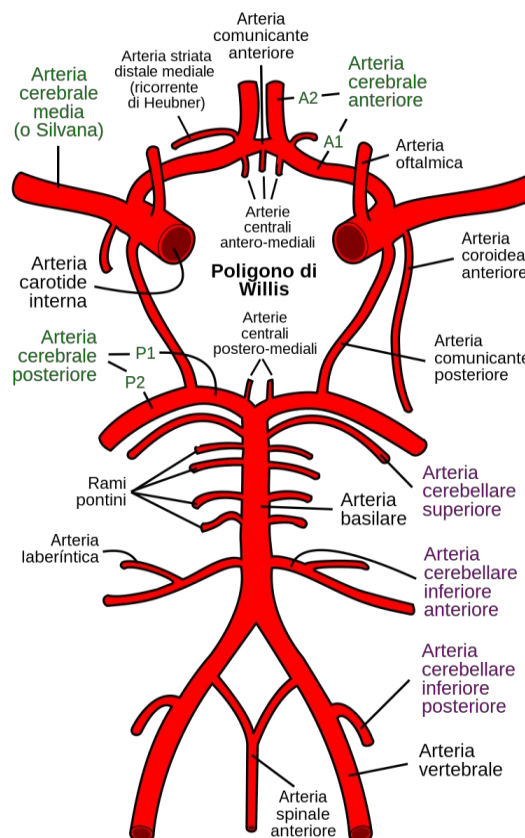


Fig.2 Poligono di Willis

Aracuno - File:Circle of Willis en.svg

1.3.2. Metabolismo e flusso ematico normale

L'encefalo costituisce il 2% della massa corporea, riceve il 20% della gittata cardiaca, è responsabile del 20% del consumo di ossigeno e del 25% del consumo di glucosio. Il metabolismo energetico del tessuto cerebrale, fondamentale per il mantenimento delle sue funzioni specializzate e per la sopravvivenza cerebrale, è strettamente dipendente dall'apporto ematico di ossigeno e di altri substrati metabolici (prevalentemente glucosio), in relazione alle scarse riserve energetiche tissutali. Il flusso ematico cerebrale (FEC) in condizioni normali è pari a circa 50ml/100g/min e può essere mantenuto fino a valori di 20-25ml/100g/min aumentando l'estrazione di ossigeno dal circolo. Quando il flusso ematico si riduce la sopravvivenza del tessuto dipende da intensità e durata dell'ischemia e dalla disponibilità di un circolo collaterale. Per un valore di FEC al di sotto di 20ml/100g/min compaiono alterazione EEG; per valori inferiori a 10ml/100g/min si hanno gravi alterazioni delle funzioni cellulari e morte neuronale. [16]

1.3.3. Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale

La caduta dell'apporto di ossigeno si traduce in uno slittamento verso il regime di glicolisi anaerobia con conseguente rapida disfunzione del rifornimento energetico.

La gravità dell'ischemia causata dall'occlusione o ipoperfusione di un vaso cerebrale, varia nelle diverse zone irrorate da quell'arteria. Alla periferia di tale territorio una serie di anastomosi inter-arteriolarie può almeno in parte compensare l'occlusione arteriosa. Si distinguono una *parte centrale* ("core ischemico") del territorio dell'arteria occlusa ed una *parte periferica* ("penombra"). A livello del core il flusso ematico è quasi totalmente annullato, ed avvengono tutti i cambiamenti metabolici, cellulari ed elettrofisiologici conseguenti all'interruzione dell'apporto di ossigeno e glucosio, che culminano nella morte cellulare. A livello della penombra invece, tali cambiamenti sono meno drammatici e potenzialmente reversibili.

A tale livello le cellule neuronali possono essere solo parzialmente disfunzionanti, pertanto un rapido ripristino di un flusso adeguato può tradursi in un potenziale salvataggio dell'area di penombra ischemica. [16]

I meccanismi di danno ischemico comprendono:

-Edema

-Trombosi microvascolare

-Morte cellulare programmata (apoptosi)

-Infarto con necrosi cellulare

I mediatori dell'infiammazione (p. es., interleuchina-1 β , TNF- α) contribuiscono all'edema e alla trombosi microvascolare. L'edema, se grave o esteso, può determinare un aumento della pressione endocranica. Numerosi fattori possono contribuire alla necrosi cellulare, questi comprendono: perdita delle riserve di adenosina trifosfato (ATP), alterazione dell'omeostasi ionica (compreso l'accumulo di calcio intracellulare), danno perossidativo dei lipidi delle membrane cellulari da parte di radicali liberi (processo mediato dal ferro), neurotossine eccitatorie (p. es., glutammato) e acidosi intracellulare dovuta all'accumulo di lattato. [17]



Fig. 3: TC senza contrasto in un paziente con danno cerebrale ipossico ed edema cerebrale. Notare la perdita della differenziazione della sostanza grigio-bianca e la scomparsa dei solchi.

2017 Elliot K. Fishman, MD.



Fig. 4 Immagine TAC che mostra ictus ischemico (la freccia indica l'area ischemica)

Lucien Monfils derivative work: Suraj - INFARCT.jpg

1.3.4. Quadri Clinici (Sindromi Neurovascolari)

Le manifestazioni cliniche dell'ischemia cerebrale si caratterizzano per un esordio di solito improvviso e acuto di un deficit neurologico (di solito focale), semeiologicamente differente a seconda della sede e del territorio arterioso coinvolto. Il deficit neurologico può essere completo e stabile sin dall'inizio, oppure presentare un andamento evolutivo. In quest'ultimo caso il deficit può dimostrare una tendenza al peggioramento in maniera fluttuante, graduale o progressiva, (che si completa generalmente in 12-24 ore) oppure tende al miglioramento spontaneo. [18]

L'insieme di segni e sintomi differenti in base al territorio arterioso coinvolto costituiscono le sindromi neurovascolari che, secondo la classificazione anatomico-clinica di Bamford, sono suddivise in quattro categorie:

➤ TACI (Sindrome del circolo anteriore totale), sono gli ictus corticali più grossi, nei territori delle arterie cerebrali media e anteriore. Sono gli ictus assolutamente più gravi in quanto sono contemporaneamente sempre presenti tre segni: deficit motorio controlaterale (in genere della faccia e di un arto), emianopsia laterale omonima dovuta a lesione dell'area visiva, ed una disfunzione corticale superiore, che può essere l'afasia o il neglet a seconda dell'emisfero colpito (le lesioni dell'emisfero dominante si traducono in genere in un'afasia, le lesioni dell'emisfero controlaterale in neglet).

➤ PACI (Sindrome del circolo anteriore parziale), sono ictus più piccoli ma sempre del circolo anteriore. Ritroviamo gli stessi segni e sintomi della TACI ma qui non sono tutti presenti, ne abbiamo solo due.

➤ POCI (Sindrome del circolo posteriore), ictus la cui sintomatologia è legata ad una disfunzione del lobo occipitale mediale o delle strutture del troncoencefalo (bulbo, ponte e mesencefalo) o del cervelletto. Quindi la clinica sarà associata ad uno o più di questi sintomi: disfunzione cerebellare con atassia o dismetria, compromissione della vigilanza o della coscienza,

emianopsia laterale omonima, e compromissione sensitiva o motoria controlaterale associata a deficit dei nervi cranici.

➤LACI (Ictus lacunari), il cui termine viene proprio da lacuna in quanto sono lesioni piccole, inferiori ai 15mm. Sono ictus sottocorticali, dovuti alla chiusura di piccoli vasi che irrorano le strutture profonde dell'encefalo, e possono dare deficit sensitivi e/o motori controlaterali.

1.3.5. Segni e sintomi

NIH-STROKE SCALE (NIHSS)

I sintomi ed i segni variano a seconda del territorio cerebrale colpito, tuttavia esistono delle scale che ci permettono di valutare la presenza/assenza dei segni e dei sintomi e di quantificarne la gravità. La Nih Stroke Scale è la scala più usata negli ictus: è abbastanza oggettiva, rapida, riproducibile e ci da informazioni preziosissime in termini diagnostici, terapeutici ma anche prognostici, perché riflette la severità dell'ictus. Sono valutate 11 diverse funzioni e la loro severità di compromissione:

- Coscienza;
- Capacità di rispondere alle domande;
- Sguardo;
- Deficit del campo visivo;
- Deficit del facciale;
- Forza negli arti superiori;
- Forza degli arti inferiori;
- Presenza di disturbo della coordinazione;
- Disturbi della sensibilità;
- Disturbi del linguaggio;
- Neglet.

Durante l'esame neurologico viene fornito un certo numero di punti per ciascuno di questi domini e alla fine viene eseguita la somma di tutti i punteggi ottenuti per ricavarne un parametro oggettivo.

-NIH<12-14: buon outcome nell'80% dei casi

-NIH>20-26: outcome peggiore, con probabilità di ripresa del 20%

National Institutes of Health Stroke Scale

Score = 0 No stroke
 Score = 1-4 Minor stroke
 Score = 5-15 Moderate stroke
 Score = 15-20 Moderate to severe stroke
 Score = 21-42 Severe stroke

National Institutes of Health Stroke Scale score	
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 the month? What is your age?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither question 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 loss 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 5a. Left arm 5b. Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement
6. Motor leg 6a. Left leg 6b. 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
Total score = 0-42.	

Scala di Rankin

La scala di Rankin è una scala di valutazione utilizzata comunemente per misurare il grado di disabilità o dipendenza nelle attività quotidiane nei pazienti affetti da ictus. Fornisce informazioni sul livello di disabilità del paziente, ma può essere utile anche per il follow-up e per fare previsioni prognostiche. È diventata una delle più importanti scale utilizzate per misurare gli outcomes clinici nello stroke.

La scala ha un punteggio da 0 a 6: il punteggio minore è la piena salute, mentre quello più alto indica la morte del paziente.

0	Nessun sintomo
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: non riesce più di svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana
3	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali
5	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante
	TOTALE

1.4 Eziopatogenesi dell'ictus ischemico

L'eziologia dell'ictus, sebbene non abbia un impatto significativo sull'approccio iniziale del trattamento della fase acuta, influenza in modo importante prognosi, outcome e prevenzione secondaria. Nel 1993 venne proposta una classificazione di tipo eziologico, basata su criteri clinici, esami laboratoristici e diagnostica per immagini. Tale classificazione, che prende il nome di "TOAST Classification", prevede la presenza di questi 5 gruppi:

- Ictus da Aterosclerosi delle grosse arterie;
- Ictus da sorgente Cardioembolica;
- Sindrome dei piccoli vasi da occlusioni lacunari;
- Ictus da altra eziologia determinata;
- Ictus da cause non determinate.

La causa più frequente è l'aterosclerosi dei vasi di grosso calibro, che appare al neuroimaging con stenosi importanti (superiori al 50%) o occlusioni di vasi cerebrali di grosso calibro. La storia naturale della placca aterosclerotica prevede: l'accrescimento della placca; fenomeni locali quali ulcerazione, rottura e conseguente formazione di trombi; frammentazione ed emorragia della placca. [16] L'arteria più comunemente colpita è la Cerebrale Media e le sedi più tipicamente interessate sono le biforcazioni, caratterizzate da flusso ematico turbolento e maggiore esposizione a danno endoteliale.

La seconda causa di ictus ischemico per frequenza è il cardioembolismo, la cui causa più comune è la fibrillazione atriale. La FA è la più nota fonte di embolia cerebrale, soprattutto nel paziente anziano, essendo responsabile dell'85% degli ictus dovuti ad aritmie cardiache e di oltre il 50% di tutte le forme cardiogene. Si tratta di un disturbo del ritmo estremamente frequente, la cui incidenza e prevalenza aumentano considerevolmente con l'età. [16] I pazienti con fibrillazione atriale sono esposti ad un rischio di eventi cerebrovascolari 6 volte superiore rispetto ai coetanei con ritmo sinusale, e

questo rischio incrementa considerevolmente se si associano alterazioni valvolari, presenza di trombi intraventricolari, placca a livello dell'arco aortico ed infarto del miocardio.

Al terzo posto per frequenza si trovano gli ictus da occlusioni lacunari, causati dall'occlusione di singoli rami perforanti che emergono ad angolo acuto dai vasi cerebrali principali del poligono di Willis, dal tratto prossimale dell'ACM o dalla Basilare.

**CLASSIFICAZIONE SU BASE
FISIOPATOLOGICA DEI SOTTOTIPI
DELL'ICTUS ISCHEMICO CRITERI DEL
Trial of ORG 10172 in
AcuteStrokeTreatment (TOAST), 1993**

- .Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro
- .Cardioembolia (possibile/probabile)
- .Occlusione dei piccoli vasi
- .Ictus da cause diverse
- .Ictus da cause non determinate

1.5 Fattori di rischio

L'identificazione del rischio cerebrovascolare è uno dei principali obiettivi della prevenzione primaria e costituisce la premessa necessaria per la riduzione dei fattori associati allo sviluppo di un ictus. Questi possono essere distinti in fattori di rischio non modificabili, modificabili e parzialmente modificabili. [1] I fattori modificabili possono essere corretti attraverso strategie di prevenzione primaria e secondaria, come presidi farmacologici o cambiamenti nello stile di vita, i fattori di rischio non modificabili invece non possono essere oggetto di terapie preventive, ma sono utili per la stratificazione del rischio.

Fattori non modificabili

- Età: l'incidenza aumenta proporzionalmente all'aumentare dell'età, la maggior parte degli eventi si verifica infatti dopo i 65 anni;
- Sesso: l'uomo ha una più alta incidenza, fatta eccezione per le fasce d'età tra i 35-44 anni e oltre gli 85 anni dove le donne risultano più colpite;
- Fattori etnici: gli afroamericani sono colpiti il doppio;
- Storia di gravidanza patologica;
- Menopausa precose;
- Familiarità.

Fattori modificabili o parzialmente modificabili

- Ipertensione: il trattamento antipertensivo riduce il rischio di ictus del 32%, indipendentemente dall'età del soggetto e dal grado di ipertensione. Nel paziente anziano fragile il trattamento è indicato se i valori di pressione sistolica superano i 160 mmHg [1];
- Fumo di sigaretta;
- Diabete mellito: aumenta il rischio di ictus fino a 6 volte. Una diagnosi e una terapia mirata, insieme ad un miglior controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale, sono indicati per la riduzione del rischio;

- Ipercolesterolemia: con riferimento ad alti valori di LDL e bassi valori di HDL. Grazie all'utilizzo di statine è possibile ridurre il rischio di ictus del 20/30% [19];
- Fibrillazione atriale: una delle aritmie più frequenti, soprattutto nella popolazione anziana. Associata ad un aumento del rischio di ictus di 5 volte e responsabile di circa l'85% degli ictus a genesi cardio-embolica. [1]
- Placche carotidee;
- Displasia fibromuscolare;
- Terapia ormonale sostitutiva;
- Iperomocisteinemia;
- Alterazioni coagulative;
- Stili di vita: una dieta ricca di grassi saturi, un'eccessiva assunzione di sodio, un abuso di bevande alcoliche e l'inattività fisica rappresentano fattori di rischio aggiuntivi. Uno studio di coorte americano ha evidenziato un rischio di stroke raddoppiato nei pazienti con BMI >30 kg/m², se confrontati con soggetti normopeso e un rischio aumentato del 6% per ogni unità di BMI al di sopra dei 25 kg/m² [20].

1.6 Strategie terapeutiche

L'ictus è un'emergenza medica che richiede il ricovero immediato per poter diagnosticare rapidamente la sede e la natura della lesione, oltre che per prevenire e trattare eventuali complicanze cardiache, respiratorie e metaboliche ed iniziare un appropriato programma riabilitativo il più precocemente possibile [1].

Le strategie di terapia riperfusiva sono principalmente la fibrinolisi e la trombectomia meccanica. Le linee guida internazionali e italiane SPREAD per la gestione del paziente con ictus ischemico prevedono il trattamento entro 4,5h dall'esordio dei sintomi con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA) per via endovenosa e, nel caso di occlusione dei grossi vasi, la terapia endovascolare di ricanalizzazione con sistemi di trombectomia meccanica fino a 6-8 ore dall'esordio del quadro clinico.

Il farmaco usato per la fibrinolisi è l'rtPA, attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante: deriva da un fattore fisiologico dell'omeostasi coagulativa, che catalizza la conversione di plasminogeno in plasmina, favorendo la lisi del coagulo. La dose standard è 0.9 mg/Kg, di cui il 10% somministrato in bolo ed il restante in infusione continua in un'ora. La somministrazione deve essere effettuata presso Centri specializzati e richiede un attento monitoraggio dei parametri vitali e dello stato neurologico . [21]

Non sono previsti, secondo linee-guida ISO-SPREAD, limiti massimi di età; il trattamento va effettuato anche in caso di deficit lievi/in miglioramento ma comunque rilevabili al momento dell'osservazione. Nel determinare l'eleggibilità di un paziente al trattamento fibrinolitico è fondamentale stabilire con precisione l'ora dell'insorgenza dei sintomi, oltre ad escludere quei fattori che controindicano la somministrazione del farmaco in quanto aumentano il rischio di sanguinamento, essendo l'emorragia intracerebrale il principale effetto collaterale. Controindicazioni assolute al trattamento sono emorragie in atto, pregressi ictus emorragici, interventi chirurgici o traumi nelle due settimane precedenti, malattie emorragiche note, neoplasie del SNC

e malformazioni artero-venose. Recentemente, alcuni trial clinici hanno evidenziato un beneficio della terapia fibrinolitica esteso oltre la convenzionale finestra terapeutica delle 4.5 ore. Questi studi si basano sull'utilizzo di procedure di imaging avanzate, quali RMN in diffusione-perfusione o TC perfusionale, allo scopo di individuare l'esistenza di "mismatch" o disaccoppiamento tra core e penombra ischemica, identificando cioè tessuto cerebrale ancora vitale e potenzialmente salvabile da un intervento tempestivo. Ciò consentirebbe quindi di estendere il trattamento fibrinolitico a pazienti il cui orario di esordio dei sintomi non è noto o in caso di ictus al risveglio.

Oggi è noto che, un paziente con occlusione di un vaso extra/intracranico maggiore ha una ridotta possibilità di beneficio dalla fibrinolisi sistemica: per tutte le occlusioni dei grossi vasi arteriosi, alla fibrinolisi va associata la trombectomia, oppure questa è il solo approccio adottato. Questa metodica permette l'asportazione diretta del trombo che occlude il vaso tramite specifici devices che intrappolano il trombo, condotti in sede per via endovascolare. Grazie alla trombectomia è presente un ridotto rischio di emorragie sistemiche ed un ampliamento delle indicazioni: la finestra terapeutica è di 6 ore dall'esordio dei sintomi, si possono trattare i pazienti in terapia con anticoagulante diretto o in terapia con Warfarin e INR > 1,7 e pazienti con recente intervento chirurgico maggiore o trauma importante.

Infine, è possibile utilizzare dei farmaci per contenere il danno e ridurre i rischi di recidiva e di ampliamento della zona di sofferenza, pur senza modificare la capacità di sopravvivenza della zona di penombra. Tale terapia si basa sull'utilizzo di antiaggreganti, in genere aspirina, le cui indicazioni sono: pazienti fuori dalla finestra terapeutica, pazienti in cui non si evidenzia la presenza di mismatch tra la zona centrale e periferica e pazienti con controindicazioni alla rivascolarizzazione farmacologica/endoarteriosa.

In realtà le ultime linee guida hanno ampliato molto le finestre terapeutiche basandosi sulle nuove metodiche di calcolo della penombra e della

perfusione cerebrale. Al momento la finestra terapeutica per la fibrinolisi si è ampliata fino a 9 ore, mentre quella per la trombectomia può arrivare fino a 24 ore.

2. L'ICTUS NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

2.1. Differenze di genere

L'ictus è una delle principali cause di mortalità e morbilità, in particolar modo in età avanzata. La popolazione femminile, godendo di un'aspettativa di vita più lunga rispetto alla controparte maschile, risulta essere più esposta alla probabilità di avere un ictus. E' inoltre interessante notare come l'aumento del rischio di ictus ischemico nelle donne sembri essere indipendente dall'età e dai più classici e frequenti fattori di rischio cardiovascolare. [22] Vale la pena sottolineare infatti come l'impatto di alcuni fattori predittivi specifici del sesso femminile abbiano una rilevanza maggiore nell'insorgenza di ictus ischemico. Tra questi occorre citare: l'utilizzo dei contraccettivi orali, soprattutto se associato a fumo e ipertensione; una menopausa precoce ed i relativi cambiamenti ormonali, correlati ad un aumento del tasso di eventi cardiovascolari e morte cardiovascolare; l'essere portatrici di malattie protrombotiche ereditarie, che mostrano un rischio da 2 a 20 volte maggiore di ictus; l'emigrania; i disturbi ipertensivi durante la gravidanza e l'ovariectomia. [22]

Recenti studi hanno dimostrato che, nonostante la sopravvivenza dopo l'ictus risulti nettamente inferiore nelle donne rispetto agli uomini, esse giovano di più dei trattamenti con trombolitici, antiaggreganti e anticoagulanti. Una possibile spiegazione a questo paradosso sembra essere che le donne siano spesso sottotrattate e abbiano meno possibilità di essere sottoposte ad efficaci e tempestivi trattamenti per l'ictus rispetto alla controparte maschile. [22] Tra le motivazioni a sostegno di questa evidenza vi è il fatto che le donne tendono ad avere sintomi più aspecifici, sono più anziane, più gravi, con più comorbidità, meno indipendenti prima dello stroke e spesso vivono da sole. Questi sono tutti fattori che possono causare un ritardo nel riconoscimento della patologia ed un allungamento del tempo di valutazione prima della terapia, rispetto agli uomini. [23] La comprensione dell'impatto sociale e

delle basi fisiopatologiche di queste differenze, aiuterebbero a migliorare l'outcome delle pazienti. [22]

2.2 Efficacia e sicurezza dei trattamenti

La trombolisi endovenosa e la trombectomia meccanica hanno cambiato significativamente la clinica e la prognosi dell'ictus ischemico, risultando i trattamenti più efficaci per la sua gestione. Recentemente, grazie ai risultati di studi internazionali, la finestra temporale per questi trattamenti è stata estesa a 9 ore dopo l'insorgenza dei sintomi per la trombolisi endovenosa e a 24 ore per la trombectomia meccanica. [24]

Tuttavia, nella pratica clinica, i pazienti più anziani sono spesso trattati in maniera meno aggressiva rispetto ai pazienti più giovani, probabilmente a causa del rischio più elevato di complicanze, inclusa l'emorragia cerebrale, l'infezione e la morte. Diversi studi confermano infatti come l'età avanzata sia un fattore predittivo negativo indipendente.

Un recentissimo studio, pubblicato nel febbraio 2022, ha esplorato le caratteristiche e la gravità dell'ictus ischemico in una coorte di pazienti anziani, confrontando soggetti anziani (75-84 anni) e soggetti grandi anziani (85 anni) e valutando l'efficacia di diversi trattamenti: trombolisi endovenosa, trombolisi endovenosa + trombectomia meccanica, trombectomia meccanica o terapia antiaggregante nella fase iperacuta, e la sicurezza di queste terapie, valutando la mortalità e il rischio di emorragia e infarto. Questo studio è stato condotto in due Stroke Unit (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona e Istituto di ricerca geriatrica INRCA, Ancona), arruolando pazienti di almeno 75 anni che sono giunti al Pronto Soccorso per ictus ischemico acuto in un periodo di 4 anni (01/01/2017-31/12/2020). Per ogni paziente è stata fatta una valutazione clinica e un'angio-TAC cerebrale. I criteri di inclusione sono stati: a) Ictus Ischemico Acuto; b) età ≥ 75 anni; i criteri di esclusione sono stati: a) assenza di dati o dati clinici incompleti; b) emorragia cerebrale alla prima TAC cerebrale; c)

tumori cerebrali o malformazioni artero-venose o altre lesioni cerebrali che avrebbero potuto agire come fattori confondenti. Ogni paziente è stato indirizzato a terapia con trombolisi endovenosa, trombolisi endovenosa + trombectomia meccanica, trombectomia meccanica o terapia anticoagulante secondo le linee guida internazionali. Per ogni paziente sono state considerate tutte le opzioni terapeutiche senza limitazioni, ed indicato il miglior approccio in accordo con le linee guida, la presenza di criteri di ineleggibilità, gli esami clinici, di laboratorio e radiologici. E' stata eseguita una TAC cerebrale 24 ore dopo il trattamento ed in assenza di sanguinamento si è iniziata o continuata la terapia con antiaggregante. Ciascun soggetto è stato valutato clinicamente attraverso il National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e la scala di Rankin modificata (mRS) sia all'ammissione che alla dimissione. La raccolta della storia clinica si è concentrata sulle comorbidità (fibrillazione atriale di nuova insorgenza o preesistente, coronaropatia, OSAS, pregresso ictus ischemico, ipertensione arteriosa, diabete, fumo e dislipidemia). Attraverso una valutazione dei vasi del collo e a seguito dell'Eco Doppler Transcranico, i pazienti sono stati classificati secondo la Classificazione di Bamford in: ictus del circolo anteriore totale (TACS), ictus del circolo anteriore parziale (PACS), ictus lacunare (LACS) e ictus circolatorio posteriore (POCS). I risultati hanno infine mostrato che la trombolisi endovenosa rappresenta un approccio più accessibile e relativamente sicuro per l'ictus ischemico nei pazienti di età più avanzata, più facile della trombectomia meccanica e con un più basso tasso di infarcimento emorragico, assimilabile a quello della terapia antiaggregante e dimostrandosi più efficace di quest'ultima. [24]

Tuttavia, diversi altri studi hanno riportato un esito peggiore nei pazienti di età ≥ 80 anni dopo trombolisi endovenosa, come nello studio CASES. [25] Questi risultati controversi sono probabilmente dovuti alle comorbidità che colpiscono i soggetti anziani e all'alto tasso di complicazioni durante il ricovero (cardiache, polmonari, renali, a seguito di infezioni o riposo a letto prolungato..). [25,26] Inoltre, i risultati degli approcci interventistici possono

variare a seconda dell'età dei pazienti e della condizione anatomica dei vasi cerebrali. Questi aspetti supportano il concetto che, ad esempio, l'età stessa potrebbe essere un fattore indipendente per il fallimento della trombectomia meccanica, in quanto spesso l'inserimento del dispositivo catetere per aspirare il trombo risulta difficile e potrebbe richiedere una modifica del percorso, aumentando così il tempo della procedura, la durata dell'anestesia e la probabilità di sanguinamento post-terapia. [27] La microcircolazione e la macrocircolazione alterate potrebbero quindi essere associate ad una minor risposta adattativa all'ischemia nei pazienti anziani, spiegando così la ridotta efficacia di questi trattamenti in età avanzata. [28]

Infine, studi più ampi sarebbero necessari per ottenere ulteriori informazioni al fine di migliorare il trattamento acuto nell'anziano, anche alla luce del fatto che l'impiego futuro di più moderni ed efficaci devices potrebbe ad esempio senz'altro migliorare i risultati ottenuti dalla trombectomia meccanica, e ridurre il tempo operatorio, le complicanze e la mortalità.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è valutare il diverso impatto e la sicurezza delle varie metodiche di trattamento dell'ictus ischemico (trombectomia, fibrinolisi, antiaggregante) in una popolazione di anziani (di età >80 anni).

Inoltre, altro scopo è quello di individuare la presenza di determinati fattori predittivi in grado di anticipare l'outcome dei pazienti, analizzando una popolazione di soggetti anziani over ottanta anni, affetti da ictus ischemico acuto.

3. MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi con età maggiore di 80 anni in un periodo di tre anni (dal 01 gennaio 2019 al 31 dicembre 2021) affetti da ictus cerebrale ischemico ricoverati presso la Stroke Unit della Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti di Ancona” e presso la Stroke Unit della Neurologia dell’Ospedale INRCA di Ancona.

Variabili raccolte: Per ogni paziente sono state raccolte, quali variabili continue: età, body-mass index (BMI), NIHSS all’ingresso e alla dimissione, mRS all’ingresso e alla dimissione, creatinina e glicemia al momento del ricovero. Abbiamo raccolto quali variabili dicotomiche: sesso, anamnesi positiva per ipertensione, anamnesi positiva per diabete, anamnesi positiva per dislipidemia, anamnesi positiva per pregresso stroke, anamnesi positiva per pregresso infarto del miocardio, anamnesi positiva per scompenso cronico del ventricolo sinistro, anamnesi positiva per fibrillazione atriale non valvolare pre-esistente il ricovero (pNVAF), riscontro di fibrillazione atriale di nuova insorgenza durante il ricovero (nNVAF), OSAS, comparsa di infarcimento emorragico dopo la procedura, presenza di stenosi carotidea ipsilaterale, conta dei leucociti > 11.000 u/mmc al ricovero. Abbiamo dicotomizzato il BMI adottando il cutoff della letteratura di 30 kg/m² ottenendo una variabile binaria. Abbiamo sintetizzato come variabili categoriali il fumo di sigaretta (non fumatori, ex fumatori e fumatori attivi), il tipo di procedura adoperata (fibrinolisi, trombectomia, fibrinolisi e trombectomia, farmaci antiplastrinici e nessun trattamento), la classificazione di Bamford (TACI, PACI, LACI e POCI), il lato dello stroke (destro, sinistro, bilaterale e posteriore). Abbiamo considerato NIHSS e mRS anche come variabili categoriali ordinali. Infine abbiamo generato due variabili dalla differenza dei punteggi: per la differenza di NIHSS alla dimissione e al ricovero abbiamo nominato la variabile delta(NIHSS), per la differenza di mRS alla dimissione e al ricovero abbiamo nominato la variabile delta(mRS).

Analisi statistica: la distribuzione delle variabili categoriali è stata valutata con il test di Kolomogorov-Smirnov. Le variabili a distribuzione normale sono state presentate come media e deviazione standard (DS) e confrontate con il t-test per variabili indipendenti (variabili a due livelli) o con l'ANOVA, analisi di varianza (variabili a più livelli), mentre quelle a distribuzione non-normale sono state presentate come mediana e range interquartile [IQR] e confrontate con il test U di Mann-Whitney (variabili a due livelli) o il test H di Kruskal-Wallis (variabili a più livelli). Il trend tra medie è stato valutato con la metodica "linear trend for factor levels" incluso nelle analisi di varianza. Le variabili dicotomiche sono state presentate come numero assoluto e percentuale, mentre le variabili categoriali sono state presentate con mediana e range interquartile o numero e percentuale. Le variabili dicotomiche e categoriali nominali sono state confrontate con il test del chi-quadro. La correlazione tra le variabili di outcome [delta(mRS) e delta(NIHSS)] è stata analizzata con il test bivariato di Pearson. Sono state ritenute statisticamente significative differenze ad un livello della $p < 0.05$ per un test a due code. L'analisi statistica è stata effettuata con il software SPSS 13.0 per sistemi Windows.

4. RISULTATI

Abbiamo ottenuto un campione di 245 pazienti, costituito per il 41,2% da soggetti di sesso maschile. Le caratteristiche di base del campione sono sintetizzate in Tabella 1. L'analisi bivariata di Pearson ha evidenziato che i determinanti maggiormente associati ad una variazione significativa del delta(NIHSS) sono risultati una anamnesi positiva per infarto del miocardio (-0,166; $p=0,0001$), una evoluzione emorragica (-0,139; $p=0,032$), una stenosi carotidea ipsilaterale >50% (0,161; $p=0,013$) ed il tipo di procedura adoperata (-0,232; $p=0,0001$). L'analisi bivariata di Pearson ha evidenziato che i determinanti maggiormente associati ad una variazione significativa del delta(mRS) sono risultati una anamnesi positiva per dislipidemia ($p=0,153$; $p=0,017$), una evoluzione emorragica (-0,187; $p=0,003$), una stenosi carotidea ipsilaterale >50% ($p=0,238$; $p=0,0001$) ed il tipo di procedura adoperata (0,183; $p=0,004$). La relazione tra tipologia di procedura, delta(NIHSS) e delta(mRS) è mostrata nelle Tabelle 2-5 e nelle Figure 1 e 2. Il trend tra medie del delta(NIHSS) e delta(mRS) è risultato significativo (delta(NIHSS): $p<0,0001$; delta(mRS): $p<0,0001$).

Al confronto con il test di Mann-Whitney, la presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50% influenzava in maniera significativa sia il delta(NIHSS) (no stenosi: 5 [3]; stenosi: 2 [3], $p=0,013$, Figura 3) che il delta(mRS) (no stenosi: -1 [2]; stenosi: 0 [2], $p=0,0001$, Figura 4). I pazienti con evoluzione emorragica post-procedura hanno mostrato un delta(NIHSS) minore, indicativo di un minor miglioramento clinico dello stroke (senza infarcimento emorragico: 3 [5], con infarcimento emorragico: 1 [3]; $p=0,032$, Figura 4) ed un delta(mRS) maggiore, indicativo di maggiore disabilità alla dimissione (senza infarcimento emorragico: 0 [2], con infarcimento emorragico: 2 [1]; $p=0,003$, Figura 5). Una anamnesi positiva per infarto miocardico acuto (IMA) risultava associata con un **maggior** delta(NIHSS) indicativo di un minor miglioramento clinico dello stroke (pregresso IMA: 3 [4], non pregresso IMA: 0 [2]; $p=0,010$), mentre questo dato non modificava in maniera significativa il delta(mRS). Al test di Mann-Whitney, una storia

di dislipidemia non è risultata associata a valori differenti di delta(mRS) e delta(NIHSS), suggerendo una associazione casuale al test di Pearson.

Tabella 1: Caratteristiche generali del campione

<i>Caratteristiche generali</i>	
Età (media, \pm SD), anni	85,7 (\pm 4,53)
Sesso maschile (n, %)	41,2 (101)
BMI (media, \pm SD), kg/m ²	25,4 (\pm 4,07)
BMI patologico (n, %)	66 (26,9%)
<i>Caratteristiche dello stroke</i>	
NIHSS al ricovero (mediana, [IQR])	7 [12]
NIHSS alla dimissione (mediana, [IQR])	3 [9]
Delta NIHSS (mediana, [IQR])	2 [4]
mRS al ricovero (mediana, [IQR])	3 [0]
mRS alla dimissione (mediana, [IQR])	3 [4]
Delta mRS (mediana, [IQR])	0 [1]
Classificazione di Bamford:	
• TACI (n, %)	• 77 (31,4%)
• PACI (n, %)	• 91 (37,1%)
• LACI (n, %)	• 36 (14,7%)
• POCI (n, %)	• 41 (16,7%)
Lato Stroke:	
• Sinistro (n, %)	• 123 (50,2%)

<ul style="list-style-type: none"> • Destro (n, %) • Bilaterale (n, %) • Basilare (n, %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 103 (42,0%) • 14 (5,7%) • 5 (2,0%)
<i>Procedure e complicanze periprocedurali</i>	
Procedura Effettuata: <ul style="list-style-type: none"> • Fibrinolisi (n, %) • Fibrinolisi e Trombectomia (n, %) • Trombectomia (n, %) • Antiaggreganti (n, %) • Nessuna procedura (n, %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 91 (37,1%) • 18 (7,3%) • 18 (7,3%) • 113 (46,1%) • 5 (2,0%)
Infarcimento Emorragico (n, %)	46 (18,8%)
<i>Caratteristiche ecodoppler</i>	
Stenosi Carotidea Controlaterale (n, %)	45 (18,4%)
Stenosi Carotidea Ipsilaterale (n, %)	25 (10,2%)
<i>Esami di laboratorio all'ingresso</i>	
Creatinina (media, \pm SD), mg/dl	1,15 (\pm 0,64)
Glicemia (media, \pm SD), mg/dl	136 (\pm 82,6)
WBC > 11.000 u/mmc (n, %)	39 (15,9%)
<i>Comorbidità</i>	
Ipertensione (n, %)	182 (74,3%)
Diabete mellito di tipo 2 (n, %)	61 (24,9%)
Dislipidemia (n, %)	119 (48,6%)

Fibrillazione atriale pre-esistente (n, %)	64 (26,1%)
Fibrillazione atriale di nuova insorgenza (n, %)	48 (19,6%)
Fumo di sigaretta:	
• Mai fumato (n, %)	• 148 (60,4%)
• Fumatore (n, %)	• 27 (11,0%)
• Ex-fumatore (n, %)	• 70 (28,6%)
Pregresso stroke (n, %)	47 (19,1%)
Pregresso infarto del miocardio (n, %)	40 (16,3%)
OSAS (n, %)	5 (2,0%)
Scompenso cardiaco cronico (n, %)	34 (14,0%)

Tabella 2: differenze nel delta NIHSS a seconda della procedura eseguita (ANOVA)

	Delta (NIHSS)
Fibrinolisi (media, 95%CI)	3,81 (2,27 - 5,35)
Trombectomia (media, 95%CI)	3,87 (1,23 - 6,52)
Fibrinolisi e Trombectomia (media, 95%CI)	4,59 (1,78 - 7,39)
Antiplastinici (media, 95%CI)	1,09 (0,45 - 1,74)
Nessun trattamento (media, 95%CI)	-2,33 (-16,9 - 12,2)

Tabella 3: differenze nel delta NIHSS a seconda della procedura eseguita

(ANOVA – confronto)

Procedura (I)	Procedura (J)	Differenza tra medie (I-J)	p	95%CI
Fibrinolisi e Trombectomia	Fibrinolisi	0,770	0,596	-2,10 – 3,65
	Trombectomia	0,713	0,712	-3,08 – 4,50
	Antipiastrinici	3,49	0,016	0,65 – 6,32
	Nessun trattamento	6,92	0,047	0,98 – 13,7
Fibrinolisi	Trombectomia	-0,61	0,967	-3,01 – 2,89
	Fibrinolisi e Trombectomia	-0,77	0,596	-3,65 – 2,10
	Antipiastrinici	2,71	0,001	1,17 – 4,25
	Nessun Trattamento	6,14	0,049	-0,25 – 12,5
Trombectomia	Fibrinolisi	0,61	0,967	-2,89 – 3,01
	Fibrinolisi e Trombectomia	-0,71	0,712	-4,50 – 3,08
	Antipiastrinici	2,77	0,049	-0,13 – 5,68
	Nessun Trattamento	6,20	0,046	-0,64 – 13,06

Tabella 4: differenze nel delta mRS a seconda della procedura eseguita

(ANOVA)

	Delta (mRS)
Fibrinolisi (media, 95%CI)	-1,13 (-1,56 – -0,697)
Trombectomia (media, 95%CI)	-0,11 (-0,944 – 0,723)
Fibrinolisi e Trombectomia (media, 95%CI)	0,67 (-0,313 – 1,64)
Antipiastrinici (media, 95%CI)	-0,44 (-0,70 – -0,18)
Nessun trattamento (media, 95%CI)	0,33 (-1,10 – 1,76)

Tabella 5: differenze nel delta mRS a seconda della procedura eseguita

(ANOVA – confronto)

Procedura (I)	Procedura (J)	Differenza tra medie (I-J)	p	95%CI
Fibrinolisi e Trombectomia	Fibrinolisi	1,79	0,001	0,911 – 2,68
	Trombectomia	0,77	0,182	-0,368 – 1,92
	Antipiastrinici	1,10	0,013	0,237 – 1,98
	Nessun trattamento	0,33	0,760	-1,81 – 2,48
Fibrinolisi	Trombectomia	-1,02	0,024	-1,90 – -0,13
	Fibrinolisi e Trombectomia	-1,79	0,001	-2,68 – -0,911
	Antipiastrinici	0,689	0,005	-1,17 – -0,20
	Nessun Trattamento	1,46	0,154	-3,48 – 0,55
Trombectomia	Fibrinolisi	-1,02	0,024	-1,90 – -0,134
	Fibrinolisi e Trombectomia	-1,79	0,001	-2,68 – -0,911
	Antipiastrinici	0,69	0,005	-1,17 – -0,205
	Nessun Trattamento	-1,46	0,154	-3,48 – 0,552

Figura 1: Delta (NIHSS) a seconda della procedura effettuata

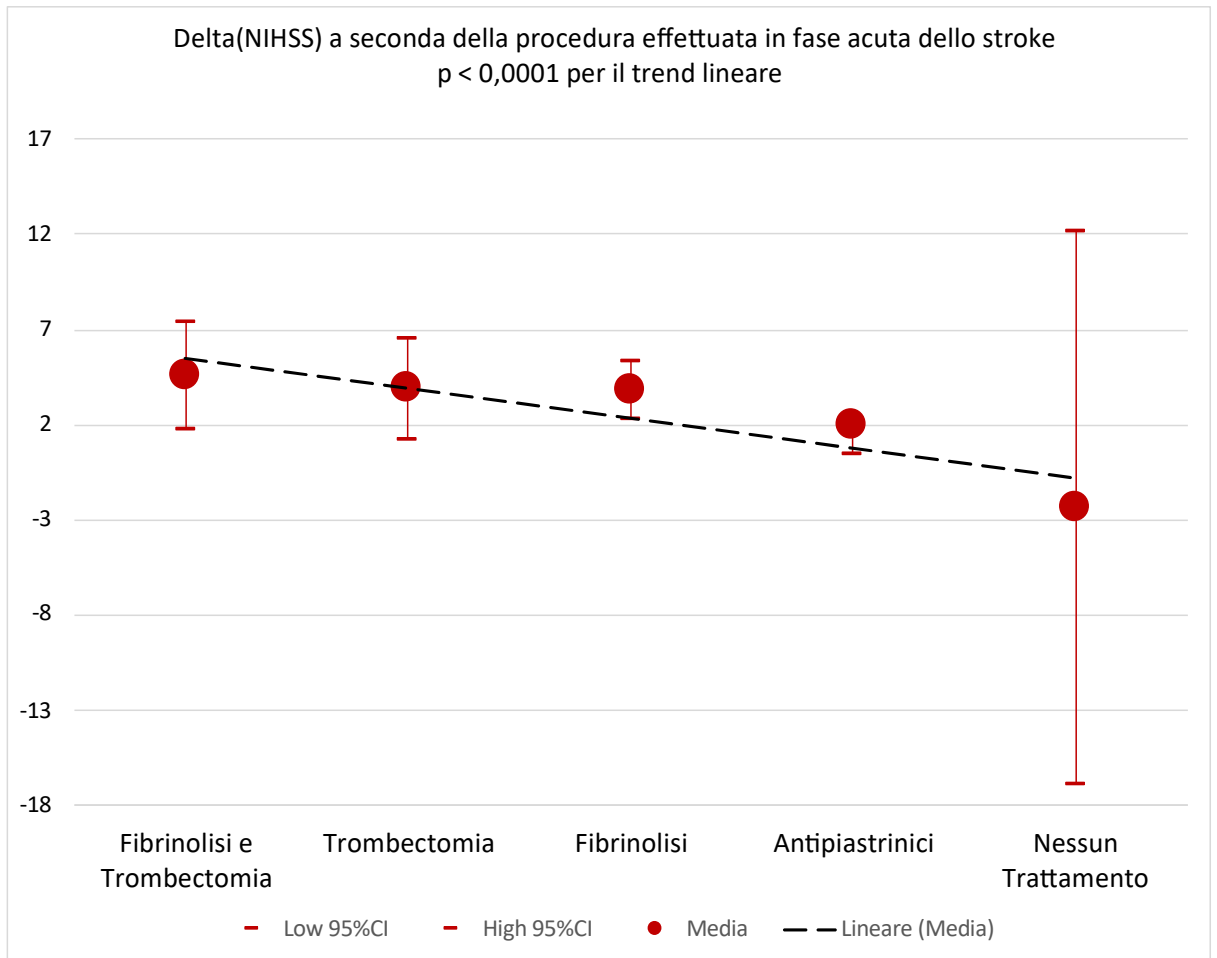


Figura 2: Delta (mRS) a seconda della procedura effettuata

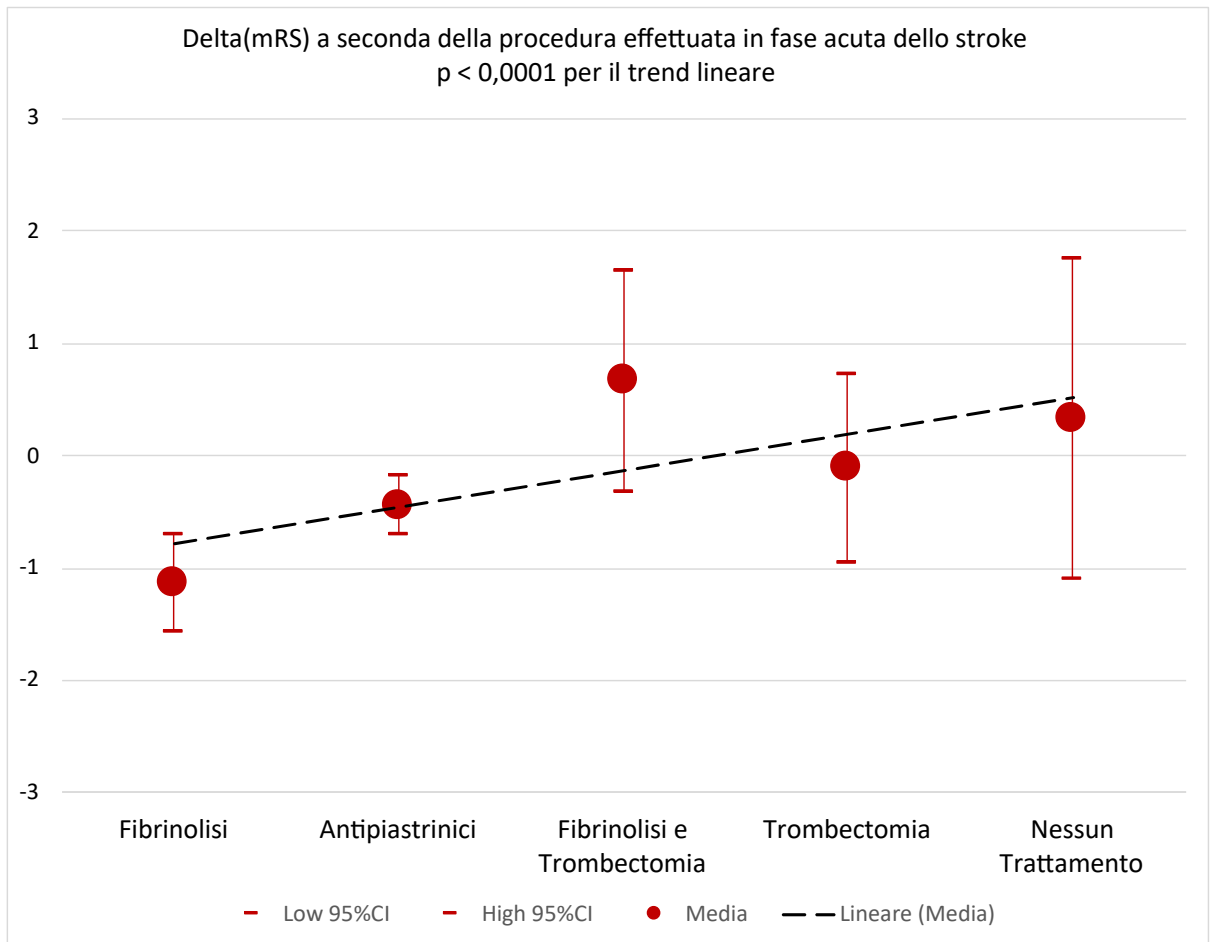


Figura 3: Differenza in Delta(NIHSS) a seconda della presenza di stenosi carotidea ipsilaterale >50%

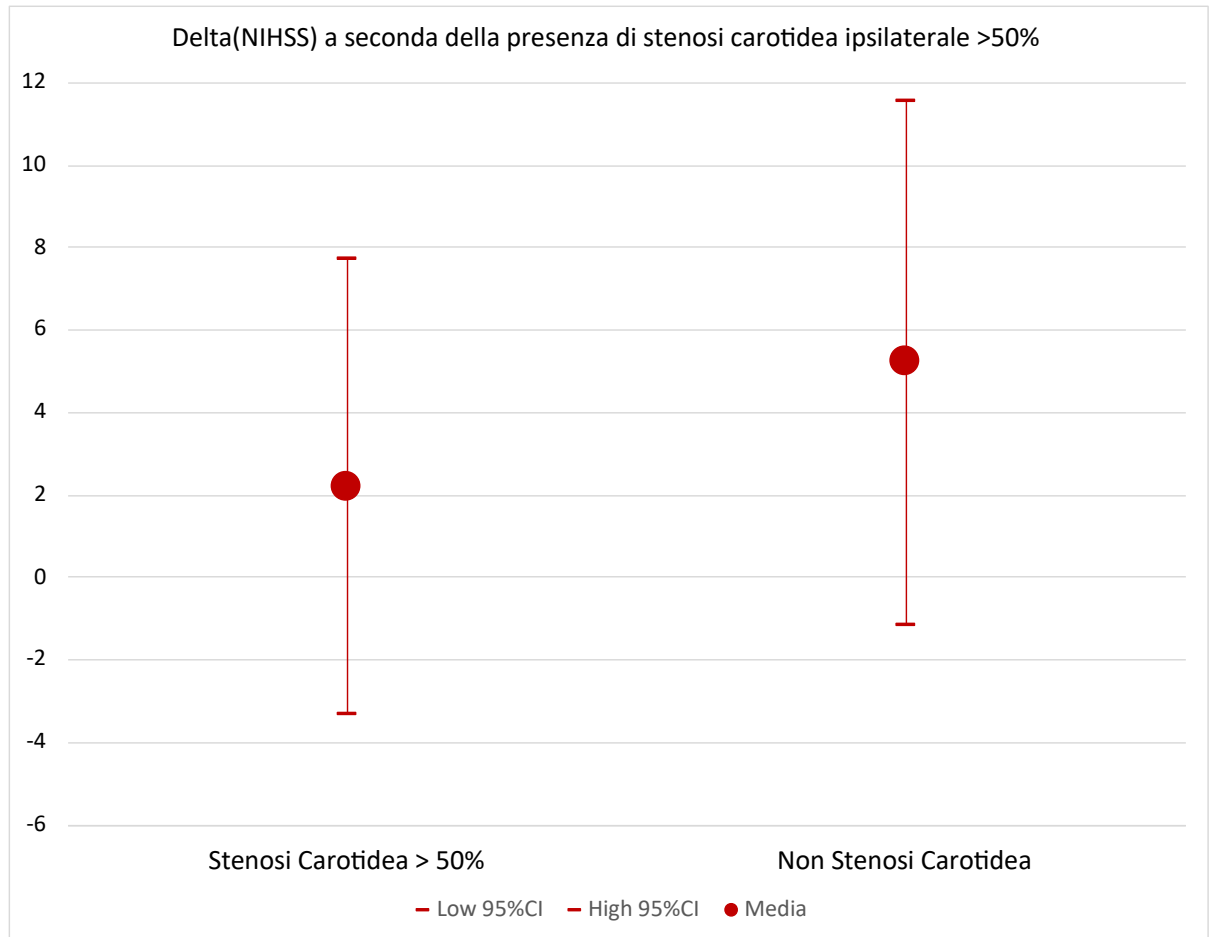


Figura 4: Differenza in Delta(mRS) a seconda della presenza di stenosi carotidea ipsilaterale >50%

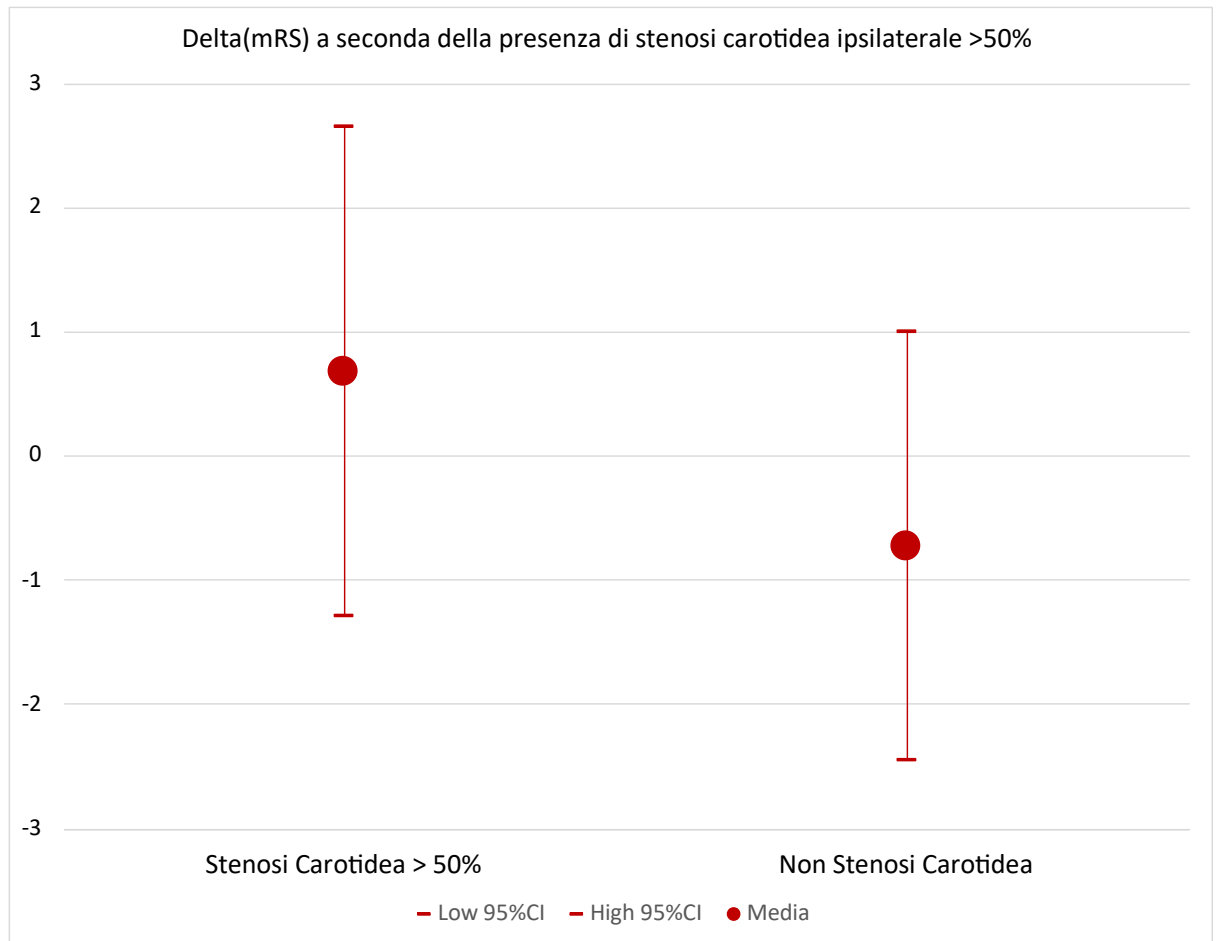


Figura 5: Differenza in Delta(NIHSS) a seconda della presenza di infarcimento emorragico

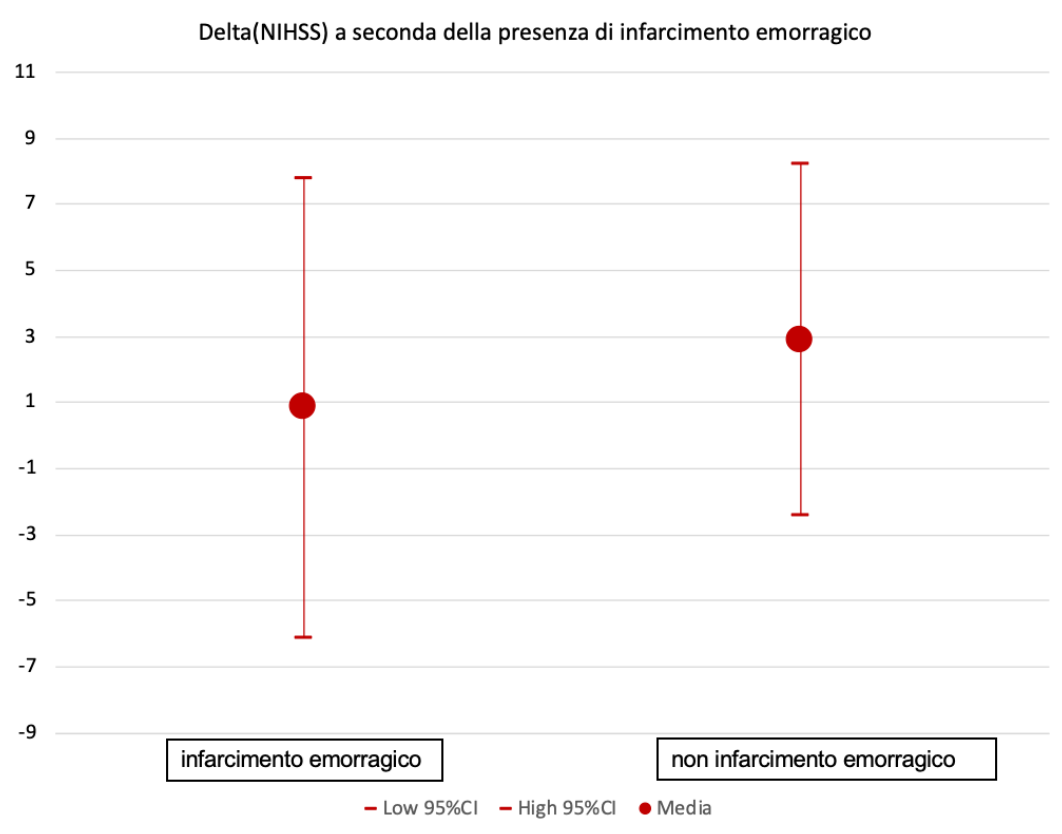
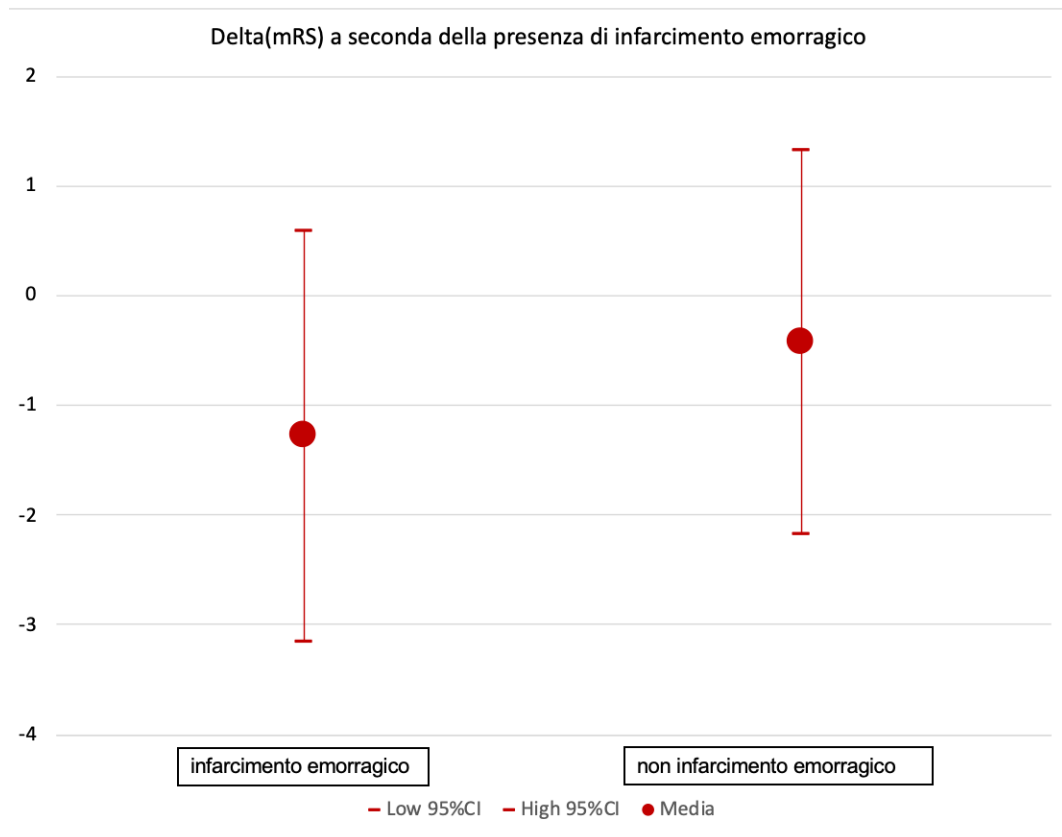


Figura 6: Differenza in Delta(mRS) a seconda della presenza di infarcimento emorragico



5. DISCUSSIONE

I risultati del presente studio dimostrano innanzitutto come l'ictus ischemico nella popolazione anziana colpisca maggiormente i soggetti di sesso femminile, al pari dei dati già presenti in letteratura. [22] Da tutti i dati esaminati emergono poi alcuni importanti risultati.

I determinanti risultati associati ad una variazione significativa del delta (NIHSS), calcolato come differenza tra punteggio in entrata ed in uscita sono stati: un'anamnesi positiva per infarto del miocardio, che è risultato essere quindi un fattore predittivo negativo dell'outcome dei pazienti, avendo mostrato una minor variazione del NIHSS; la presenza di infarcimento emorragico a seguito della procedura eseguita, che allo stesso modo ha mostrato un minor delta(NIHSS) tra ingresso e uscita, peggiorando la prognosi dei pazienti, ma anche allo stesso tempo un maggior delta(mRS), indicativo di maggior disabilità alla dimissione; ed infine la presenza di stenosi carotidea ipsilaterale >50% che ha influenzato sia il delta (NIHSS) evidenziando un minor miglioramento clinico alla dimissione, indice di peggior outcome, sia il delta(mRS), dimostrando quindi che i pazienti che presentavano una stenosi carotidea >50% sono risultati avere un maggior grado di disabilità alla dimissione.

Per quanto riguarda le procedure terapeutiche eseguite, dai dati statistici è emerso che l'impiego di fibrinolisi + trombectomia è stata la procedura che ha influenzato maggiormente la differenza di delta(NIHSS), risultata infatti la più notevole, e mostrando quindi un maggior miglioramento clinico dei pazienti. Tale procedura è stata messa a confronto con la fibrinolisi, la trombectomia, gli antiplastrinici e nessun trattamento eseguito, e ha evidenziato statisticamente una più grande differenza di outcome (sulla base del delta(NIHSS)), in particolar modo rispetto agli antiplastrinici e a nessun trattamento eseguito.

Emerge quindi che la combinazione di fibrinolisi + trombectomia risulterebbe essere il trattamento più efficace e sicuro per l'ictus ischemico

nei pazienti anziani, in particolar modo rispetto all'utilizzo di antiplatefici e/o all'assenza di trattamento.

Relativamente al delta(mRS) a seconda della procedura effettuata, la fibrinolisi + trombolisi risulterebbe avere un maggior vantaggio in termini di miglioramento clinico e minor disabilità alla dimissione, seguita subito dopo dal non praticare nessun trattamento. Entrambe queste metodiche presentano infatti un più piccolo delta(mRS) rispetto alle altre terapie. La sola fibrinolisi sembra infine essere associata a un peggior outcome in termini di punteggio mRS.

6. CONCLUSIONI

L'ictus ischemico è una patologia estremamente grave e disabilitante ed ha senza dubbio un impatto maggiore sulla popolazione anziana, nella quale si associa più frequentemente ad un outcome sfavorevole e ad una minore risposta al trattamento.

Complici di questa risultanza sono primariamente le comorbilità che affliggono i soggetti anziani e grandi anziani e la presenza di alcuni fattori predittivi che nel presente studio si è andati ad individuare. E' infatti emerso che un'anamnesi patologica positiva per infarto del miocardio, assieme alla presenza di stenosi carotidea ipsilaterale >50% e all'infarcimento emorragico post terapia, sono i principali determinanti di un esito più sfavorevole dei pazienti a seguito di ictus ischemico.

Tra i vari trattamenti analizzati è invece emerso che la combinazione di fibrinolisi + trombectomia sembrerebbe essere la più efficace e sicura ed associata ad un outcome migliore e ad una più veloce ripresa post evento acuto.

E' bene, infine, concludere affermando che saranno necessari ulteriori studi per convalidare questi risultati e per dare così più sostegno a questa tesi.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Gensini G, Zaninelli A, Carolei A. et al. SPREAD - Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e Sintesi VIII edizione. 2016
- [2] Kasper, D. et al. Harrison - Principi di Medicina Interna. (McGraw-Hill)
- [3] Bergamasco, B. & Mutani, R. La Neurologia di Bergamini. (Libreria cortina Torino)
- [4] The Internet Stroke Center. An independent web resource for information about stroke care and research. <http://www.strokecenter.org/>
- [5] V. L. Feigin, C. M. Lawes, D. A. Bennett, and C. S. Anderson, 'Stroke Epidemiology: A Review of Population-Based Studies of Incidence, Prevalence, and Case-Fatality in the Late 20th Century', *Lancet Neurol*, 2 (2003), 43-53
- [6] Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003
- [7] Sacco S, Stracci F, Cerone D, Ricci S, Carolei A. Epidemiology of stroke in Italy. *Int J Stroke* 2011 Jun;6(3): 219-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21557809/>
- [8] A. Di Carlo, M. Baldereschi, C. Gandolfo, L. Candelise, A. Ghetti, S. Maggi, E. Scafato, P. Carbonin, L. Amaducci, and D. Inzitari, 'Stroke in an Elderly Population: Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging', *Cerebrovasc Dis*, 16 (2003), 141-50.
- [9] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* (2014) 129: e28–92. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- [10] W. Hacke, S. Schwab, M. Horn, M. Spranger, M. De Georgia, and R. von Kummer, 'Malignant' Middle Cerebral Artery Territory Infarction: Clinical Course and Prognostic Signs', *Arch Neurol*, 53 (1996), 309-15.
- [11] T. Heinsius, J. Bogousslavsky, and G. Van Melle, 'Large Infarcts in the Middle Cerebral Artery Territory. Etiology and Outcome Patterns', *Neurology*, 50 (1998), 341-50.
- [12] S. Kinlay, 'Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment', *Circulation*, 124 (2011), e494-6.

- [13] Rapporto sull'Ictus in Italia. una fotografia su prevenzione, percorsi di cura e prospettive. <https://www.osservatorioictusitalia.it/wp-content/uploads/2018/12/Rapporto-2018-sullictus-in-Italia.pdf>
- [14] Giuseppe Anastasi, Silvano Capitani, Maria L. Carnazza, et al., Trattato di anatomia umana, 4a ed., vol. 3, 3 voll. Milano: edi-ermes, 2006.
- [15] Hendrikse J, van Raamt AF, van der Graaf Y et al. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. *Radiology* 2005; 235:184-89
- [16] Corrado Angelini, Leontino Battistin - Neurologia Clinica
- [17] Ji Y. Chong, MD, Weill Cornell Medical College
- [18] Fazio-Loeb, Neurologia, 5a ed., vol. 2, 2 voll. SEU, 2019.
- [19] Amarenco, Pierre, et al. «Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis». *Stroke*, vol. 35, n. 12, dicembre 2004, pagg. 2902–09. DOI.org (Crossref), doi:10.1161/01.STR.0000147965.52712.f.
- [20] Kurth, Tobias, et al. «Body Mass Index and the Risk of Stroke in Men». *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n. 22, dicembre 2002, pag. 2557. DOI.org (Crossref), doi:10.1001/archinte.162.22.2557
- [21] Linee guida ISO-SPREAD VIII (luglio 2016)
- [22] Falsetti Lorenzo, Viticchi Giovanna, Buratti Laura, Balucani Clotilde, Marra Alberto M, Silvestrini Mauro. FROM HEAD TO TOE: SEX AND GENDER DIFFERENCES IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CEREBRAL DISEASE
- [23] Marialuisa Zedde - La patologia cerebrovascolare e il genere: differenze nella prevalenza, fattori di rischio e outcome.
- [24] Giovanna Viticchi¹ · Eleonora Potente² · Lorenzo Falsetti³ · Marco Burattini¹ · Marco Bartolini¹ · Laura Buratti¹ · Giuseppe Pelliccioni² · Mauro Silvestrini¹ - Efficacy and safety of reperfusion treatments in middle-old and oldest-old stroke patients
- [25] Sylaja PN, Cote R, Buchan AM et al (2006) Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:826–829. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086595>
- [26] Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N et al (2016) Charlson comorbidity index as a predictor of in-hospital death in acute ischemic stroke among very old patients: a single-cohort perspective study. *Neurol Sci* 37:1443–1448. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2602->

[27] Tajima Y, Hayasaka M, Ebihara K et al (2017) Thrombectomy in octogenarians in the era of stent retriever: is an age limit necessary? *J Neuroendovasc Ther* 26:e186–e188. <https://doi.org/10.5797/jnet.oa.2017-0031>

[28] Charidimou A, Frosch MP, Al-Shahi Salman R et al (2019) Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke* 14:956–971. <https://doi.org/10.1177/1747493019855888>

Ringraziamenti

Vorrei dedicare questo spazio a tutti coloro che, con il loro instancabile supporto, hanno contribuito al raggiungimento di questo traguardo e alla realizzazione di questa tesi.

In primis un ringraziamento speciale va al mio relatore, il Prof. Silvestrini, il cui affabile e cortese modo di fare e le preziose conoscenze trasmesse durante il percorso, sono e saranno sempre per me di grande ispirazione. Ringrazio la Dott.ssa Giovanna Viticchi, nonché mia correlatrice, per la sua immensa pazienza e l'indispensabile aiuto ricevuto per la stesura di questa tesi. Ed un grazie speciale anche alla Dott.ssa Silvia Paolucci, per i suoi preziosissimi consigli.

Ringrazio infinitamente gli amici meravigliosi che questa Università mi ha permesso di conoscere: Annachiara, Camilla, Elena, Giorgia. Con voi ho condiviso tutto sin dal primo anno e non posso che sentirmi grata per avervi conosciuto. Siete state il gruppo studio perfetto e allo stesso tempo le amiche che tutti avrebbero desiderato. Terrò per sempre nel cuore tutti i ricordi che ho con voi.

Allo stesso modo ringrazio tutti i compagni di corso che durante questi anni ho conosciuto e frequentato. Sarebbe impossibile citarvi tutti, ma ognuno di voi ha lasciato un'impronta speciale dentro di me e ha contribuito a formare quella che oggi sono ora.

Un grazie speciale lo voglio dedicare a Lucia e Vanessa, con le quali ho condiviso casa per la maggior parte di questi anni ad Ancona. Conoscete il lato più profondo di me e se ripenso a tutto questo percorso, siete le persone con cui ho trascorso più tempo e con cui sono cresciuta.

Un grazie di cuore va alle mie migliori amiche: Arianna, Clarissa e Giovanna. Vi conosco ormai da oltre 15 anni. Siete sempre state il mio punto di riferimento più grande ed il mio porto sicuro in ogni momento. Grazie infinitamente per essermi sempre accanto. Vi voglio bene.

Mi sembra doveroso inoltre ringraziare Mario, Chaima e tutto lo staff e gli amici del Little Italy. Nell'ultimo anno ho trascorso letteralmente ogni sera con voi. Grazie per aver condiviso assieme a me la fine di questo mio percorso (e per avermi sopportata e supportata sino all'ultimo), siete stati unici e indispensabili.

Grazie a Pino, senza il quale quest'ultimo anno non sarebbe stato lo stesso. Ti ringrazio di cuore per l'infinita comprensione, pazienza, supporto e incoraggiamento. Grazie per aver messo amore in ogni cosa che hai fatto per me e per avermi fatta sorridere ogni giorno. Sei un compagno meraviglioso.

Un grazie speciale voglio dedicarlo poi a Sara. Sei stata molto più che una compagna di studio. Ringraziarti non basta per esprimere quanto sei stata per me un supporto fondamentale durante questi anni di Università. Ricorderò per sempre ogni giornata e nottata trascorsa insieme per raggiungere faticosamente questo traguardo. Senza di te sarebbe stato tutto più difficile. Grazie per essere stata la spalla migliore che potessi avere.

Ringrazio di cuore Giulia, mia sorella. Sei sempre stata la mia più grande ispirazione. Grazie per essere sempre stata dalla mia parte e per avermi protetta in ogni situazione. Non sai quanto imparo da te. Ti voglio un bene immenso.

Infine, il ringraziamento più grande va a mamma e papà, la cui incrollabile fiducia in me è stata la mia forza più grande in tutti questi

anni. Grazie per avermi dato tutto e per avermi fatta diventare la persona che sono adesso. Senza di voi non sarei qui ora. Vi amo immensamente.