



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Stroke ischemico in una popolazione
giovanile VS popolazione anziana:
caratteristiche a confronto**

Relatore: Chiar.mo
Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:
Giulia Grasseti

Correlatore: Chiar.ma
Giovanna Viticchi

A.A. 2022/2023

1. Introduzione

1.1 Definizione

2. Fisiopatologia ictus ischemico:

2.1 Cenni di vascolarizzazione cerebrale,

2.2 Metabolismo energetico e flusso ematico cerebrale

2.3 Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale

2.4 Quadri clinici

2.5 Segni e sintomi

3. Epidemiologia e Fattori di rischio

4. Eziopatogenesi ictus ischemico

5. Valutazione e diagnosi

5.1 Neuroimaging

6. Strategie terapeutiche

6.1 Terapia in acuto

6.2 Prevenzione secondaria

6.2.1 Stile di vita

6.2.2 Ipertensione arteriosa

6.2.3 Dislipidemia

6.2.4 Diabete

6.2.5 OSAS

6.2.6 Terapia farmacologica

7. Outcomes

8. Scopo dello studio

9. Materiali e metodi

10. Risultati

11. Discussione

12. Conclusioni

13. Bibliografia

1. INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale, (stroke) è una patologia che ha un enorme impatto sulla popolazione mondiale, rappresentando la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità (la prima nella popolazione anziana). La sua importanza è legata sia alla sua notevole estensione epidemiologica sia alla sua rilevanza dal punto di vista sanitario, oltre che sociale ed economico.

Nonostante sia l'incidenza sia la prevalenza dello stroke aumentino entrambe con l'età, non è una patologia esclusiva dell'anziano, ma è presente, seppur con numeri minori, anche nei giovani adulti [1].

1.1 Definizione

L'OMS (Organizzazione Mondiale Sanità) definisce l'ictus come “una improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto non attribuibile ad altra causa apparente se non vasculopatia cerebrale”.

Le caratteristiche 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. Il limite di 24 ore ci permette di distinguerlo da un TIA (attacco ischemico transitorio), sindrome caratterizzata da una improvvisa comparsa di un deficit focale cerebrale o retinico attribuibile ad ischemia, di durata inferiore alle 24 ore [1] e che non lascia reliquati radiologici.

Questo stesso limite temporale risulta però arbitrario: infatti la maggior parte dei TIA si risolve in meno di un'ora; se si evidenzia una lesione al neuroimaging si parla sempre di stroke. Esiste inoltre una differenza qualitativa in termini di eziologia e prognosi tra TIA ed ictus ischemico lieve.

Per via della grande complessità della vascolarizzazione cerebrale le manifestazioni cliniche dell'ictus hanno un'ampia variabilità.

L'ictus viene distinto in due sottotipi: l'ictus ischemico, il più comune (80% degli stroke) causato da un'ischemia in un territorio vascolare dell'encefalo, e ictus emorragico, causato invece da un'emorragia: le emorragie intraparenchimali costituiscono meno del 20% dei casi e le emorragie subaracnoidee meno del 5% del totale [1].

2 FISIOPATOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO.

2.1 Cenni di vascolarizzazione cerebrale.

L'irrorazione dell'encefalo è assicurata da un doppio sistema di circolazione arteriosa: uno anteriore, o dell'arteria carotide interna, e uno posteriore, o vertebro-basilare. [2]

Circolo anteriore:

L'arteria carotide interna (ACI) origina nella regione del collo dall'arteria carotide comune all'altezza della 4° vertebra cervicale; l'ACI sale verso la base del cranio in posizione profonda, addossata alla parete dell'orofaringe e della rinofaringe, accompagnata lungo questo tratto dalla vena giugulare interna (lateralmente all'ACI), dal nervo vago (situato nell'angolo posteriore tra ACI e vena giugulare interna) e dal tronco simpatico interposto tra il ganglio cervicale medio e il superiore. L'ACI penetra nel neurocranio, nella rocca petrosa dell'osso temporale, attraverso il canale carotico, percorrendolo in senso postero-anteriore e latero-mediale, dal basso verso l'alto. Nel suo tratto intrapetroso dà rami collaterali al Ganglio di Gasser, all'ipofisi e alla parte ventrale dell'ipotalamo. All'altezza dell'apice della rocca petrosa, L'ACI continua nel suo tratto intracranico, a livello della faccia laterale dell'osso sfenoide, percorrendo il seno cavernoso, uscendo dal quale l'ACI stessa dà origine all'arteria oftalmica e ai suoi rami terminali: l'arteria corioidea anteriore (AChA), l'arteria cerebrale anteriore (ACA), l'arteria cerebrale media (ACM) e l'arteria comunicante posteriore (ACoP).

Arteria Corioidea Anteriore: contribuisce all'irrorazione del tratto ottico, del corpo genicolato laterale, del globus pallidus, del braccio posteriore della capsula interna, delle radiazioni ottiche e dell'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 e irroro il chiasma ottico, l'ippocampo, il talamo, il braccio posteriore della capsula interna e il peduncolo cerebrale.

Circolo Posteriore:

Il circolo posteriore (o sistema arterioso vertebro-basilare) è costituito dalle due arterie vertebrali (destra e sinistra), dalla cui confluenza origina l'arteria basilare (vaso impari mediano), e dai rami provenienti da queste tre arterie.

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 9 tronco basilare. Viene divisa in 5 segmenti: V0 (ostio); V1 (tratto pretrasversario, 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).

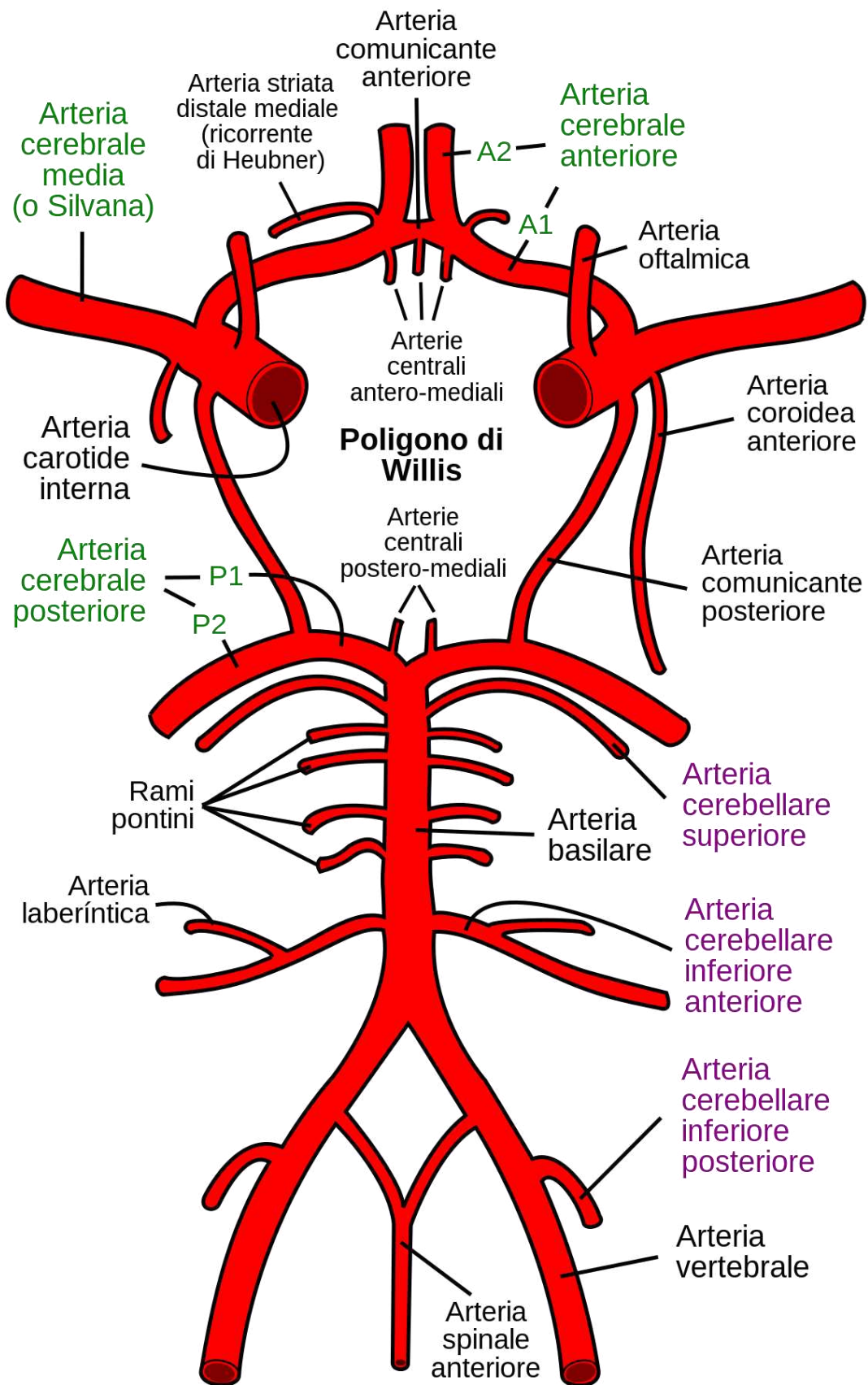
Arteria basilare: si estende dal solco bulbo-pontino, decorrendo lungo il solco mediano della superficie ventrale pontina, fino al solco ponto-mesencefalico dove si biforca nelle due Arterie Cerebrali Posteriori (ACP). I rami collaterali dell'arteria basilare sono le arterie cerebellari inferiori anteriori (AICA), l'arteria uditiva interna (o labirintica), i rami pontini e le arterie cerebellari posteriori.

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.

Circolo arterioso di Willis

Il circolo arterioso di Willis, detto anche poligono o eptagono di Willis, è un importante anello anastomotico situato nella cisterna interpeduncolare, in rapporto con la faccia inferiore dell'encefalo. Esso è fornito, in avanti, dal tratto iniziale delle due arterie cerebrali anteriori e dall'arteria comunicante anteriore che le collega, sui lati, dalle arterie comunicanti posteriori, ciascuna delle quali raggiunge l'arteria cerebrale posteriore omolaterale, mentre posteriormente è completato dal tratto iniziale delle 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.[3] 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 a volte 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.



2.2 Metabolismo energetico e flusso ematico cerebrale:

L'encefalo costituisce il 2% della massa corporea, riceve il 15% della portata cardiaca, è responsabile del 20% del consumo di ossigeno e del 25% del consumo totale di glucosio: il cervello estrae circa il 50% dell'ossigeno e circa il 10% del glucosio arteriosi. A causa delle sue alte necessità energetiche, l'energia prodotta viene subito utilizzata, per cui la sopravvivenza del tessuto cerebrale è strettamente dipendente dal continuo apporto dei substrati energetici per via ematica.

In un cervello adulto, in condizioni normali, il consumo di ossigeno è di circa 170 mmol/g/min e l'utilizzo del glucosio di circa 30 mmol/g/min.

La circolazione cerebrale possiede un fondamentale meccanismo denominato autoregolazione, che consiste nella capacità di mantenere il flusso relativamente costante in condizioni di variabilità della pressione arteriosa sistemica o di pressione di perfusione cerebrale. Come tutti i meccanismi di compenso anche l'autoregolazione possiede dei limiti, rappresentati da valori di pressione arteriosa media tra 60 e 140 mmHg, rispettivamente per il limite inferiore e il limite superiore. Tali limiti possono essere modificati temporaneamente o permanentemente da diversi fattori intrinseci ed estrinseci come l'ipertensione sistemica, l'attività del sistema parasimpatico, la pressione parziale di CO₂ (PaCO₂), l'ipertensione endocranica, gli agenti farmacologici.

Il meccanismo principale di autoregolazione è rappresentato dalle variazioni delle resistenze vascolari locali: quindi ad una riduzione della pressione di perfusione corrisponde una riduzione delle resistenze vascolari.

Se la perfusione si abbassa ulteriormente, come accade distalmente ad un vaso stenotico o occluso, si arriva ad una vasodilatazione massimale, raggiungendo il limite inferiore dell'autoregolazione: da questo punto in poi il flusso ematico cerebrale diventa pressione-dipendente, così che, per ulteriori riduzioni della pressione di perfusione, il flusso decresce e il parenchima di quell'area va incontro a oligoemia.

Alla riduzione di flusso il tessuto cerebrale, per mantenere invariato il proprio metabolismo ossidativo, risponde con una maggiore estrazione di ossigeno dal compartimento vasale.

A livelli normali il flusso ematico cerebrale (CBF = cerebral blood flow) è di 55 ml /100 mg/min e può essere mantenuto fino a valori di 20-25ml/100g/min, tramite l'aumento di estrazione di ossigeno dal circolo [4].

2.3 Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale:

L'ischemia cerebrale focale interrompe l'apporto di ossigeno e glucosio in una determinata zona del cervello, risultando nell'impossibilità di quest'area di ricostituire le scorte energetiche tramite il metabolismo ossidativo. Si possono instaurare in queste situazioni due meccanismi di compenso limitati e a breve durata, ovvero la rifosforilazione dell'ADP attraverso la fosfocreatina, e se l'interruzione di flusso ematico non è totale, il cervello può ottenere ATP tramite glicolisi anaerobica.

Essendo questi meccanismi compensatori scarsamente efficaci, la zona ischemica resta velocemente priva di ATP. Nel tessuto cerebrale sano i $\frac{3}{4}$ dell'ATP disponibili nei neuroni vengono utilizzati per la funzione della pompa Na^+/K^+ -ATPasi, fondamentale per il mantenimento del potenziale di membrana a riposo delle stesse cellule neuronali. Venendo meno la funzione della pompa Na^+/K^+ -ATPasi i neuroni colpiti vanno incontro a un riequilibrio di gradienti ionici che porta a edema citotossico e acidosi tissutale. Queste alterazioni rimangono per un breve periodo di tempo reversibili, dopo di che diventano irreversibili e anche il successivo ripristino del flusso ematico non può evitare la necrosi tissutale.

In seguito all'occlusione di un'arteria cerebrale, il flusso di sangue a valle diminuisce, ma non in maniera uniforme in tutta l'area di pertinenza dell'arteria: nella parte centrale (core ischemico) del territorio irrorato il flusso è quasi completamente annullato, a differenza della parte periferica (zona di penombra) nella quale il sangue può fluire grazie alla presenza di anastomosi inter-arteriolari, permettendo di compensare, almeno in parte, l'occlusione arteriosa. Il core andrà quindi inevitabilmente incontro a quei processi precedentemente descritti fino all'irreversibile necrosi tissutale, mentre nella zona di penombra le alterazioni sono ancora potenzialmente reversibili.

Nella zona di penombra infatti il flusso è diminuito ma conservato e questo permette una produzione di ATP per il funzionamento della pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasi}$. 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.

Le principali alterazioni biochimiche del danno ischemico sono (oltre alla perdita delle riserve di ATP precedentemente descritta): il rilascio di amminoacidi eccitatori (glutammato), la formazione di radicali liberi (che determinano un danno perossidativo dei lipidi delle membrane cellulari), l'acidosi (principalmente dovuta all'acido lattico generato durante la glicolisi anaerobica) e l'aumento del calcio intracellulare (associato alle alterazioni elettrolitiche a carico della membrana neuronale precedentemente trattate).

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 è un'importante complicanza dell'ischemia, e può essere: citotossico (dato dallo spostamento di acqua dallo spazio extra a quello intracellulare, per via delle alterazioni ioniche a carico della membrana neuronale), che insorge già nei primi minuti e colpisce più le zone centrali, oppure può essere vasogenico, determinato dalla vasodilatazione e dall'alterazione della BEE, che si manifesta a distanza di alcune ore e solitamente è più evidente nelle zone periferiche e in seguito a riperfusione.

2.4 Quadri clinici:

I sintomi dell'ischemia cerebrale possono essere transitori, durare da secondi a minuti, o possono persistere per periodi di tempo più lunghi.

Lo stroke ischemico è caratterizzato da un improvviso e acuto inizio di segni e sintomi neurologici, generalmente deficit focali, che si differenziano in base alla sede e all'entità del territorio arterioso coinvolto.

Il deficit neurologico può essere completo e permanere stabile sin dal suo esordio, 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 [4].

L'identificazione corretta della sede lesionale ha importanti risvolti prognostici e terapeutici ed è utile per la scelta degli esami strumentali necessari nel singolo caso.

L'associazione di segni e sintomi in relazione al territorio arterioso colpito costituiscono le sindromi neurovascolari che sono divise in 4 gruppi dalla classificazione anatomico funzionale di Bamford:

- TACI (sindrome completa del circolo anteriore) deve comprendere tutti e tre i seguenti segni:
 - emiplegia controlaterale alla lesione
 - emianopsia controlaterale alla lesione
 - disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o agnosia visuo-spaziale o altri disturbi delle funzioni simboliche)

- PACI (sindrome parziale del circolo anteriore) presenta solo 2 dei 3 elementi caratteristici della TACI, o con una disfunzione cerebrale superiore isolata, o con un deficit motorio/sensoriale più ristretto di quelli classificati come LACI (es confinato ad un solo arto).
Deve avere 2 su 3 delle seguenti caratteristiche, o disfasia/neglect isolato:
 - Disfunzione cerebrale superiore (es disfasia)
 - Difetto omonimo del campo visivo
 - Deficit ipsilaterale motorio/sensoriale di almeno due aree (faccia, arto superiore e arto inferiore);

- POCI (sindrome del circolo posteriore) presenta uno dei seguenti segni:
 - paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
 - deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
 - paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
 - disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)
 - emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale.

I casi con disturbi di funzione corticale ed uno dei punti sopra considerati devono essere considerati POCS.

- LACI (ictus lacunari): sono lesioni piccole, inferiori ai 15 mm di diametro. Sono ictus sottocorticali, dovuti alla chiusura di piccoli vasi che irrorano le strutture profonde dell'encefalo; non devono manifestare perdita di funzioni corticali superiori (es afasia o neglect) e possono manifestarsi con una di queste caratteristiche:
 - Ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore;
 - Ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore;
 - Ictus sensitivo-motorio
 - Emiparesi atassica include la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-crurale con atassia omolaterale.

2.5 Segni e sintomi.

NIHSS

Durante l'esame neurologico è di fondamentale importanza l'utilizzo di scale di gravità per quantificare l'entità dei deficit neurologici e la scala NIHSS è la più utilizzata nella valutazione dell'ictus.

Questa scala è veloce, oggettiva, e riproducibile, ed è importante non solo per le informazioni diagnostiche e le indicazioni terapeutiche, ma anche da un punto di vista prognostico, essendo espressione della gravità dello stesso stroke. Inoltre la sua praticità permette di rivalutare il paziente durante la degenza e alla dimissione per descrivere in una delle maniere più oggettive i possibili miglioramenti o peggioramenti dello stato clinico del paziente.

La NIH Stroke Scale si basa sulla valutazione di 11 funzioni neurologiche, ognuna delle quali può assumere da un punteggio minimo ad uno massimo in base alla gravità della sua compromissione.

Le funzioni prese in considerazione sono:

1. Livello di coscienza: valutato come vigilanza, orientamento e comprensione ed esecuzione di ordini semplici
2. Sguardo
3. Campo visivo
4. Paralisi facciale
5. Motilità degli arti superiori: viene assegnato un punteggio ad ogni arto in base al suo livello di motilità
6. Motilità arti inferiori
7. Atassia degli arti
8. Sensibilità
9. Linguaggio
10. Disartria
11. Inattenzione

Table 1 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:	0 = Both answers correct
What is the month?	1 = Answers 1 question correctly
What is your age?	2 = Answers 2 questions correctly
1c. Level of consciousness commands:	0 = Performs both tasks correctly
Open and close your eyes	1 = Performs 1 task correctly
Grip and release your hand	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 1 or both sides
5. Motor arm	0 = No drift
5a. Left arm	1 = Drift
5b. Right arm	2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement
6. Motor leg	0 = No drift
6a. Left leg	1 = Drift
6b. Right leg	2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7. Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in 1 limb 2 = Present in 2 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	

Adapted from National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and

Scala di Rankin

La scala di Rankin è una scala di valutazione utilizzata comunemente per misurare il grado di disabilità o di dipendenza nelle attività quotidiane (ADL) di persone che hanno subito un ictus o un altro evento con esito di disabilità neurologica. 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 va da un punteggio di 0, che indica un'ottima salute, al punteggio di 6 che corrisponde all'exitus 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

3. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO.

Nonostante gli importanti miglioramenti riguardo la prevenzione primaria, il percorso diagnostico e le strategie terapeutiche, lo stroke rimane la seconda causa di mortalità e la prima causa di disabilità.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ogni anno, in tutto il mondo, sono colpiti da ictus 15 milioni di persone, dei quali: 1/3 va incontro a exitus (sono registrate circa 650'000 morti/ anno in Europa per ictus) e 1/3 rimane permanentemente disabile.

Complessivamente, dal 1990 al 2013 l'incidenza dell'ictus ischemico (standardizzata per età) si è ridotta, passando da 128 a 114/100.000/anno. Dal 2000 al 2010 l'incidenza dell'ictus ischemico si è ridotta significativamente nei soggetti di età ≥ 60 anni soprattutto grazie al controllo dei fattori di rischio, mentre è rimasta sostanzialmente imm modificata in quelli di età compresa tra i 45 ed i 59 anni.

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus: alcuni di questi non possono essere modificati ma costituiscono tuttavia importanti indicatori per definire le classi di rischio.

Si può agire invece nei confronti dei fattori modificabili con strategie non farmacologiche e/o farmacologiche: il loro riconoscimento costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus [1].

Tra i fattori non modificabili abbiamo:

- età
- fattori genetici
- fattori etnici

- storia di gravidanza complicata (ad esempio legata a preeclampsia o altri disordini ipertensivi)
- menopausa precoce.

Tra i fattori modificabili abbiamo invece:

- Ipertensione arteriosa
- Fibrillazione atriale
- Altre cardiopatie (come infarto miocardico acuto, cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale, placche dell'arco aortico)
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Diabete mellito
- Dislipidemia
- Obesità
- Iperomocisteinemia
- Stenosi carotidea
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcool
- Ridotta attività fisica
- Dieta

L'età costituisce il principale fattore di rischio: l'incidenza di ictus aumenta con l'età e, a partire dai 55 anni, raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica di fatto dopo i 65 anni. [1]

Lo studio "the Burden of stroke" che ha esaminato dati provenienti da 35 paesi diversi, ha affermato che nonostante siano migliorate le strategie terapeutiche e le modalità di cura, a causa dell'incremento progressivo dell'età media della popolazione, ci sarà un aumento, in totale, del 30% degli ictus [5].

L'ictus nei giovani adulti è molto meno comune rispetto all'ictus che insorge nei più anziani, costituendo approssimativamente circa il 10-15% tra i 18 e i 50 anni.

Studi recenti hanno inoltre dimostrato che il numero di stroke nella popolazione adulta più giovane sta aumentando insieme ai fattori di rischio che più comunemente sono associati allo stroke nell'anziano.

Infatti, nello stroke dei giovani adulti i fattori di rischio non sono esclusivi degli stessi ma si sovrappongono in parte a quelli degli adulti più anziani, nonostante nelle due diverse categorie varino le percentuali di contributo degli stessi fattori di rischio nei confronti dell'ictus ischemico [6].

Riguardo lo stroke nei giovani adulti, sono stati pubblicati diversi studi, ma i dati sono contraddittori. Il confronto tra i vari studi è infatti difficile per una serie di ragioni, come la metodologia utilizzata negli stessi, i gruppi di età considerati, i criteri diagnostici, le scale temporali e variabilità nella patologia stessa; questa difficoltà nel confrontare i vari dati si evince anche dal fatto che le percentuali di incidenza siano differenti di Paese in Paese, variando da un minimo del 5% a un massimo del 20% [7].

Ad esempio, nello studio di Groppo del 2011, è stata riportata un'incidenza grezza di stroke di 12.1 casi su 100'000 tra i giovani italiani [8]

Dallo studio fatto sull'Helsinki Young Stroke Registry, l'incidenza era di 10,8 su 100'000, e aumentava esponenzialmente con l'età; in questo studio lo stroke risulta nei pazienti <30 più comune nelle donne, mentre tra i 45 e i 49 anni più frequente negli uomini; in questi pazienti i tradizionali fattori di rischio dell'ictus aumentavano >44 anni: tra questi i più comuni identificati sono la dislipidemia seguita da fumo, ipertensione e obesità [9].

Tra i pazienti più giovani ci sono alcuni fattori di rischio strettamente riferibili al genere femminile, tra cui l'utilizzo della pillola anticoncezionale, la gravidanza e l'emigrania con aura; in quest'ultimo caso il rischio di stroke è ulteriormente aumentato con la compresenza di fumo di tabacco e utilizzo della pillola contraccettiva.

Lo stroke in gravidanza non è frequente ma è possibile, rappresentando la gravidanza stessa uno stato pro-trombotico temporaneo, al quale si possono aggiungere le manifestazioni ipertensive tipiche della stesso stato gravidico [9].

L'ictus è un evento comune nei giovani adulti affetti da anemia falciforme: circa $\frac{1}{4}$ di questi pazienti ha infatti un ictus entro i 45 anni; nei soggetti con anemia falciforme si assiste a un progressivo aumento di frequenza dello stroke emorragico con il passare degli anni, rispetto a quello ischemico che risulta invece più frequente nei pazienti più giovani. I fattori che in un soggetto affetto da anemia falciforme contribuiscono ad aumentare il rischio di stroke sono ipertensione, leucocitosi, OSAS e ridotti livelli di emoglobina [10].

In generale sono fattori di rischio gli stati di ipercoagulabilità e le trombofilie ereditarie, come la mutazione del fattore V di Leiden, la mutazione del gene G20210A della protrombina (associato a stroke tra i 15 e 42, rimanendo un fattore di rischio non comune), il deficit di antitrombina III (il quale si pensa sia presente dal 5% al 8% dei casi di stroke nei giovani adulti) [9].

Oltre a questi, un'altra patologia correlata con il rischio di insorgenza di ictus è la sindrome da anticorpi antifosfolipidi: infatti si stima che dal 10% al 20% delle persone <50 anni che abbiano avuto uno stroke abbia questa patologia [11]; quest'ultima è una manifestazione frequente nei soggetti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES): i pazienti con LES hanno infatti un rischio raddoppiato di stroke e quest'ultimo è più frequente in questi pazienti in età più giovane (<30-39) [12].

Nonostante la grande variabilità di fattori di rischio ascrivibili all'ictus nei giovani adulti, la causa principale di stroke in questo gruppo di pazienti è la dissezione dell'arteria carotide o dell'arteria vertebrale, con un'incidenza di circa 2.6 casi ogni 100.000 abitanti all'anno: d'altra parte più della metà dei pazienti con dissezione arteriosa sviluppa un TIA o uno stroke.

La dissezione cervico-cerebrale ha un'incidenza di circa il 15.4% e questa sale fino al 18.6% nei pazienti con età inferiore ai 45 anni [9].

La dissezione di arteria cervicale è in più della metà dei casi spontanea, mentre solo nel 40% dei casi viene identificato un trauma precedente [8]. Oltre al trauma, possiamo avere tra i fattori associati alla dissezione anche l'iperomocisteinemia, la Sindrome di Ehlers Danlos, e arteriopatie sottostanti [13].

Una lacerazione nella tonaca intima del vaso arterioso è l'evento iniziale più frequente nelle dissecazioni di arterie cervicali: infatti dopo quest'evento il sangue passa sotto la tonaca intima, nel cosiddetto falso lume, creando un ematoma intramurale, il cui effetto sul territorio a valle dipende dalla sua localizzazione: se sub-intimale porta spesso a stenosi del vaso e/o occlusione, se sub-avventizia porta invece alla formazione di uno pseudo aneurisma. Il sito di dissezione in se è trombogenico, in relazione alla stenosi arteriosa e al flusso turbolento che determina [14].

4 .EZIOPATOGENESI DELL'ICTUS ISCHEMICO.

L'eziologia dello stroke ha un impatto significativo sulla prognosi, outcome e prevenzione secondaria.

Nel 1993 è stata redatta la classificazione TOAST, che aveva come scopo principale l'indagare l'efficacia dell'anticoagulante danaparoid per il trattamento di vari tipi di stroke ischemici. Nonostante lo studio sul danaparoid sia fallito, la classificazione TOAST è stata utilizzata per altri scopi, come quelli di identificare fattori di rischio e nuovi markers genetici. Questo sistema fu basato principalmente su caratteristiche cliniche e altre informazioni derivanti da esami strumentali, come ecocardiografia, neurosonografia e neuroimaging [15].

La TOAST Classification suddivide le cause di ictus in 5 gruppi:

- 1) Ictus da Aterosclerosi delle grandi arterie
- 2) Ictus di origine cardioembolica
- 3) Ictus da occlusione delle piccole arterie
- 4) Ictus da altre cause determinate
- 5) Ictus da causa indeterminata

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 progressione naturale di una placca aterosclerotica, sostenuta dai classici fattori di rischio cardiovascolare, è caratterizzata dall'accrescimento della placca stessa e il successivo possibile sviluppo di fenomeni di ulcerazione, rottura e formazione di trombi e possibile frammentazione ed emorragia di placca. L'arteria più comunemente colpita è la Cerebrale Media e le sedi più tipicamente interessate sono le biforcazioni, essendo caratterizzate da un flusso ematico turbolento e da una maggiore esposizione al danno endoteliale.

La seconda causa di stroke, in ordine di frequenza, è il cardioembolismo, che trova come sua causa principale la fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale è un disturbo del ritmo molto frequente, la cui incidenza e prevalenza aumentano con l'aumentare dell'età, ed è la più nota causa 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 [16].

I pazienti con FA sono esposti a un rischio di eventi cerebrovascolari 6 volte superiore rispetto ai coetanei con ritmo sinusale e questo rischio incrementa ulteriormente se si associano alterazioni valvolari, presenza di trombi intraventricolari, placche a livello dell'arco aortico ed infarto del miocardio.

Al terzo posto per frequenza si trovano gli ictus 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.

Gli stroke classificati come da origine indeterminata secondo la TOAST vengono definiti "criptogenici", ovvero stroke non attribuibili a cause certe di cardioembolismo, aterosclerosi dei grossi vasi o patologia dei piccoli vasi, a dispetto di una valutazione vascolare, cardiaca e sierologica standard.

La categoria di ictus ad origine indeterminata nella classificazione TOAST, include anche pazienti con potenziali cause di cardioembolismo meno consolidate, come il forame ovale pervio, l'ateroma dell'arco aortico e la stenosi della valvola mitrale.

Un limite di questa classificazione è che in questa categoria ad origine indeterminata vengono inclusi anche pazienti con due o più cause ugualmente plausibili e pazienti cui non è stata fatta una valutazione diagnostica completa [17].

All'interno della categoria degli ictus criptogenici c'è infatti un sottogruppo definito come "stroke embolico da causa indeterminata" (ESUS) che evidenzia la possibilità che la maggior parte degli stroke a causa indeterminata siano probabilmente embolici ad origine non stabilita. Il concetto di ESUS inoltre implica che sia stata fatta un'accurata indagine diagnostica, non richiesto nella classificazione TOAST per quanto riguarda lo stroke ad origine indeterminata.

I criteri per definire un ictus come ESUS sono che sia uno stroke diagnosticato alla TC o alla RM che non sia lacunare, in assenza di aterosclerosi intra o extracranica che determini una stenosi $\geq 50\%$ nell'arteria coinvolta nell'ischemia, senza una causa cardioembolica maggiore e in assenza di altre cause di ictus identificate (come arterite, dissezione, emicrania, vasospasmo, abuso di sostanze).

5. VALUTAZIONE E DIAGNOSI

Nel precedente paragrafo è stato fatto riferimento alla valutazione diagnostica completa necessaria sia per comprendere l'eziopatogenesi dello stroke, sia per inquadrare nella maniera più completa possibile il paziente in termini prognostici, di outcome e della terapia da intraprendere per la prevenzione secondaria.

La valutazione standard di un paziente con stroke ischemico include:

- un'anamnesi completa, volta a raccogliere più informazioni possibili riguardo eventuali fattori di rischio, comorbidità ed eventi ischemici acuti pregressi del paziente;
- un attento esame obiettivo generale e in particolare neurologico, avvalendosi di scale di valutazione, come la NIHSS, per valutare nella maniera più oggettiva possibile la gravità del quadro del paziente;
- lo studio neuroradiologico per determinare la localizzazione e la topografia della lesione;
- lo studio dei vasi arteriosi con imaging (come un ecocolor-doppler dei tronchi sovra aortici), per visualizzare eventuali stenosi significative o altre alterazioni;
- una valutazione cardiologica completa per determinare la causa più probabile dello stroke;
- test di laboratorio che includano valutazione dell'emocromo, degli enzimi cardiaci e della troponina, tempo di protrombina, INR e a PTT [18].

5.1 Neuroimaging.

Naturalmente nella fase acuta dello stroke viene data la priorità alla diagnosi e alla localizzazione della lesione, mediante le tecniche di neuro-imaging, per poi decidere la terapia migliore per il paziente.

Tutti i pazienti con sintomi da stroke devono essere sottoposti a indagini di neuroimaging urgenti con una TC cerebrale senza contrasto o con una RM encefalo, innanzitutto per scartare la presenza di lesioni non ischemiche del sistema nervoso centrale e per differenziare uno stroke ischemico da uno emorragico [18].

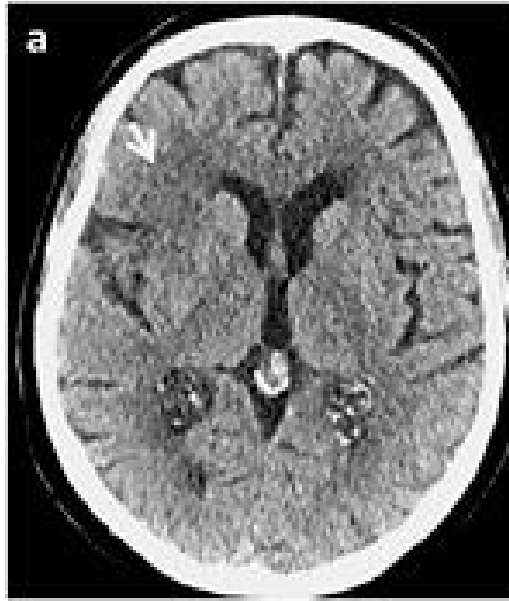
La RM encefalo ha una risoluzione migliore rispetto a una TC senza contrasto, ma quest'ultima è più veloce, più accessibile, meno costosa e può essere utilizzata in pazienti con device impiantati (come i pacemakers) e in persone che soffrono di claustrofobia.

La TC senza contrasto, in emergenza, fornisce le informazioni necessarie per prendere le decisioni sulla gestione dell'emergenza [1], nonostante la RM sia più sensibile nel riconoscere lesioni ischemiche più piccole [19].

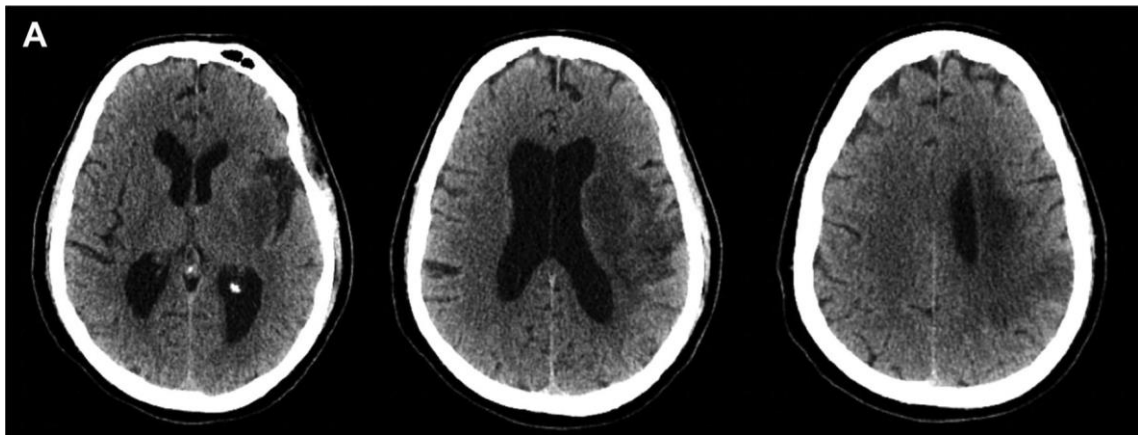
Nei pazienti con età inferiore ai 55 anni la RM dell'encefalo fornisce un minor tasso di diagnosi errate rispetto alla TC senza contrasto, per via di una minor prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari e una più alta prevalenza di manifestazioni patologiche a livello del sistema nervoso centrale che mimano la sintomatologia dell'ictus, in questo gruppo di pazienti più giovani. [20, 21]

Nei pazienti eleggibili alla terapia trombolitica per via endovenosa con r-tPA o al trattamento endovascolare è raccomandato completare l'imaging cerebrale con uno studio di imaging vascolare non invasivo prima dell'inizio del trattamento. L'esame dovrebbe essere effettuato il più rapidamente possibile senza, comunque, ritardare l'inizio della terapia.

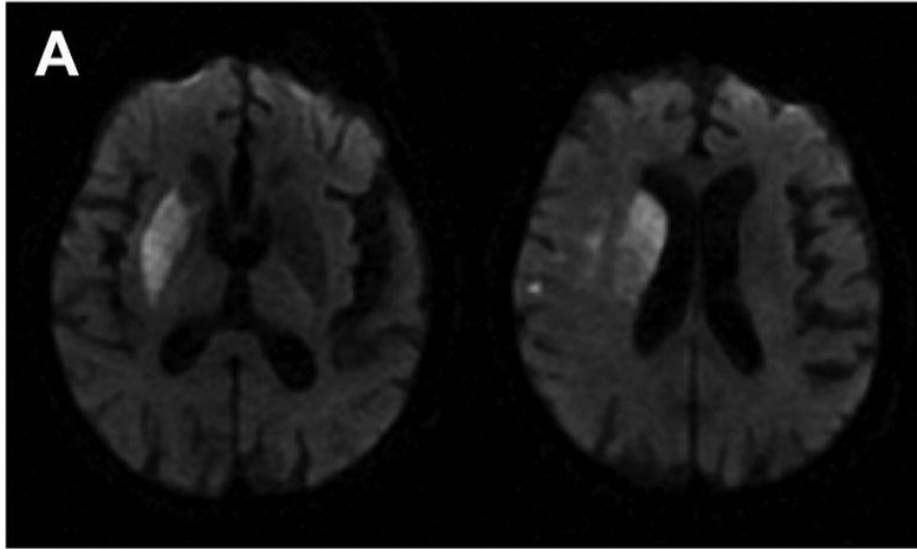
Durante la gestione del paziente in seguito alla messa in atto della strategia terapeutica opportuna, la TC e la RM sono utili per il monitoraggio della lesione ischemica in fase subacuta (e cronica poi), essendo in grado di descrivere l'entità e l'estensione della sofferenza cerebrale, l'eventuale presenza di patologie collaterali e di un infarcimento emorragico, tutte informazioni importanti per la prognosi e l'eventuale necessaria riabilitazione del paziente. [1]



TC in stroke: il paziente presentava un esordio acuto di sintomi con emiparesi sinistra e neglect; l' NIHSS score era di 13. L TC effettuata 3,5h dopo l'esordio dei sintomi ha evidenziato una lieve ipodensità (indicate dalla freccia bianca) nella parte anteriore del territorio dell'ACM [19].



A) Le immagini TC mostrano un infarto acuto del territorio dell'ACM sinistra che coinvolge la corteccia insulare sinistra, il ganglio basale e i lobi frontale posteriore e parietale anteriore [22].



- (A)** Paziente di sesso femminile, di 96 anni, con storia di sostituzione della valvola aortica in trattamento con Coumadin, che presentava un esordio clinico con emiparesi sinistra. LA RM assiale in diffusione mostra infarto di materia grigia e corteccia , tipiche dell'infarto del territorio dell'ACM.

6. STRATEGIE TERAPEUTICHE

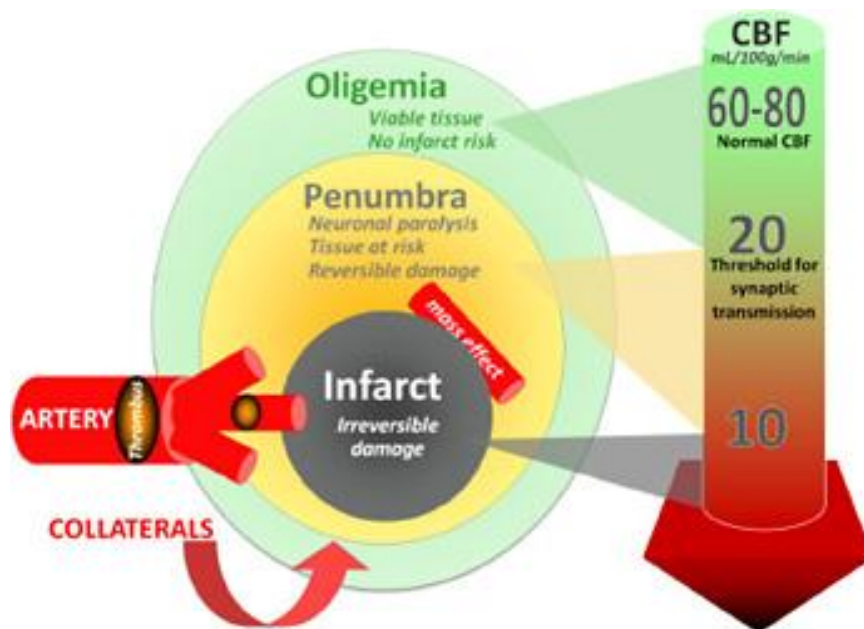
6.1 Terapia in acuto

L'ictus è una emergenza medica che richiede sempre il ricovero immediato del paziente, perché solo con le indagini eseguibili in regime di ricovero si possono diagnosticare rapidamente sede e natura del danno cerebrale, oltre che prevenire e curare le eventuali complicanze cardiache, respiratorie e metaboliche ed iniziare precocemente un appropriato programma riabilitativo, laddove richiesto [1].

Il principio guida del trattamento dello stroke ischemico è il “time is brain” e le variabili che influenzano l'entità della lesione ischemica cerebrale sono:

- 1) Il tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la riperfusione;
- 2) La presenza di circoli collaterali compreso un intatto circolo di Willis;
- 3) La zona di penombra ischemica che circonda la zona infartuata.

La sopravvivenza della zona di penombra dipende sia dalla severità sia dalla durata dell'ischemia: se il flusso sanguigno viene ristabilito rapidamente, parte del tessuto ischemico può essere salvato [23].



[22]

L'obiettivo immediato della terapia di riperfusione dell'ictus ischemico è quindi il ripristino del flusso ematico alle regioni che sono ischemiche ma non ancora infartate, mentre l'obiettivo a lungo termine è quello di ridurre la disabilità e la mortalità correlate allo stroke.

Le principali opzioni per la terapia di riperfusione sono la fibrinolisi e la trombectomia meccanica.

Per quanto riguarda la fibrinolisi, il farmaco utilizzato è l'r-tPA, l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante: esso deriva da un fattore fisiologico dell'omeostasi coagulativa, che catalizza la conversione del plasminogeno in plasmina, favorendo così la lisi del coagulo. Secondo le Linee Guida SPREAD il trattamento endovenoso con r-tPA va effettuato ad un dosaggio di 0,9 mg/kg (con dose massima di 90 mg) , somministrandone il 10% in bolo e la restante quota in infusione di 60 minuti: questo è il trattamento raccomandato da effettuare il più precocemente possibile e al massimo entro le 4,5 ore dall'esordio di un ictus ischemico [1].

Non ci sono limiti di gravità e di età e la fibrinolisi entro le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandata in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento. Possono beneficiare della fibrinolisi anche i pazienti con stroke al risveglio, avvenuto più di 4,5 ore dopo rispetto all'ultima volta in cui sono stati visti in salute, o in coloro che non hanno un orario di inizio dei sintomi stabilito, in caso la lesione ischemica cerebrale venisse osservata in diffusione alla RM ma senza una iperintensità corrispondente in FLAIR: questo mismatch (diffusione positiva/FLAIR negativa) correla con uno stroke insorto da 4,5 ore o meno [24].

E' quindi di fondamentale importanza ai fini terapeutici stabilire il tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, nonostante le ultime linee guida abbiano ampliato di molto le finestre terapeutiche, basandosi sulle nuove tecniche che permettono di individuare la zona di penombra e di perfusione cerebrale: il tempo massimo di intervento per la fibrinolisi è arrivato alle 9 ore, mentre per quanto riguarda la trombectomia fino alle 24 ore.

Bisogna però escludere i fattori che rendono il trattamento fibrinolitico controindicato, avendo quest'ultimo come maggior effetto collaterale l'emorragia intracerebrale.

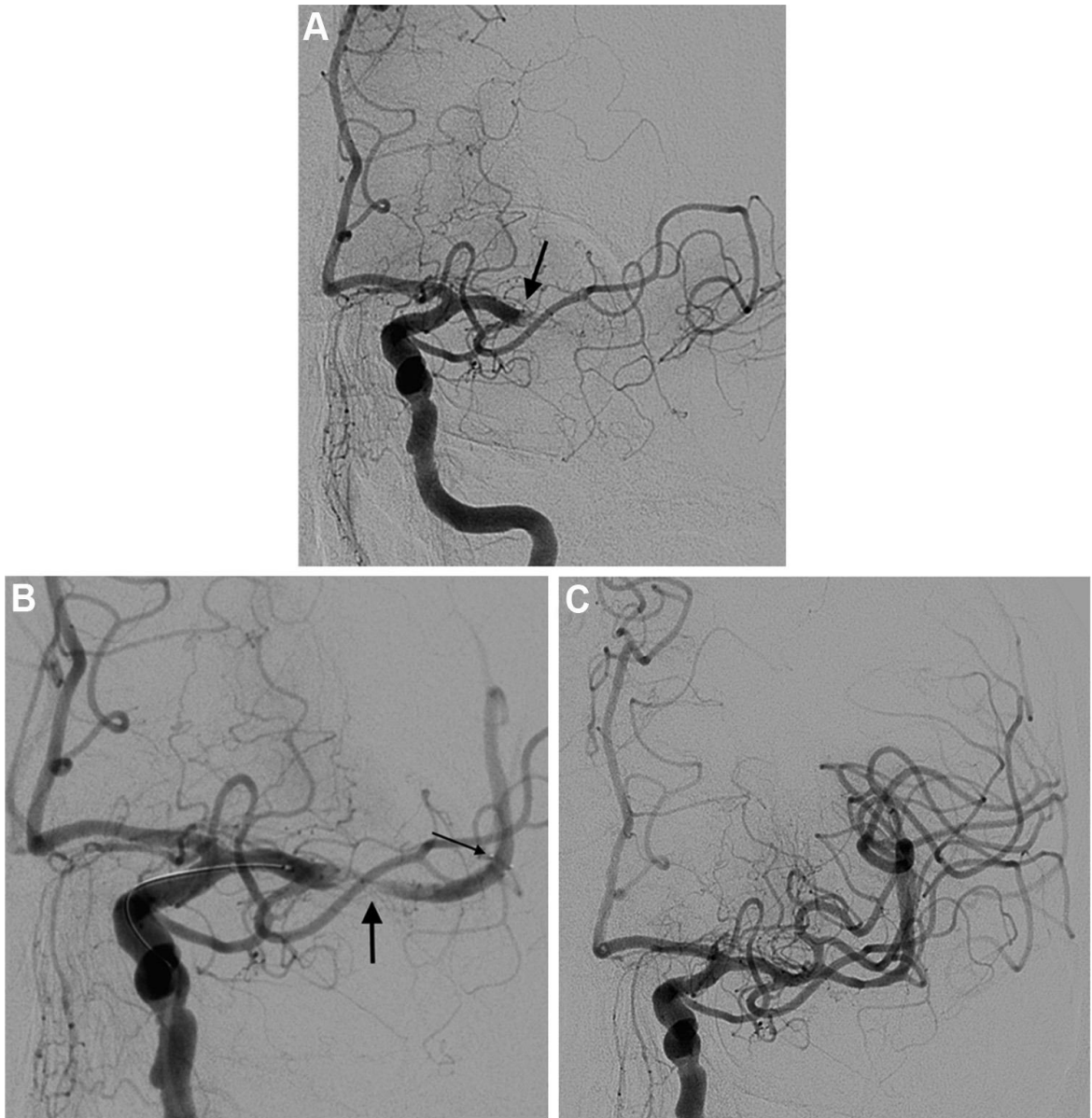
Tra le controindicazioni assolute al trattamento abbiamo: emorragie in atto, pregressi ictus emorragici, interventi chirurgici o traumi nelle due settimane precedenti, malattie emorragiche note, neoplasie del SNC e malformazioni artero-venose.

Per i pazienti con occlusione di vasi extra/intracranici maggiori, la possibilità di trarre beneficio dalla fibrinolisi sistemica si riduce notevolmente, per cui in tutte le occlusioni dei grossi vasi arteriosi, (come la carotide interna intracranica, l'arteria cerebrale media nei tratti M1, M2, l'arteria cerebrale anteriore nel tratto A1) alla fibrinolisi va associata la trombectomia. La fibrinolisi infatti, in caso di occlusione di grossi vasi arteriosi, non permette il raggiungimento di alte percentuali di ricanalizzazione ma va comunque sempre effettuata prima della trombectomia se non sussistono controindicazioni.

La trombectomia è una tecnica che consente l'asportazione diretta del trombo che occlude l'arteria attraverso dei device specifici inseriti a livello endovascolare.

Questa tecnica presenta un minor rischio di complicanze emorragiche e permette un ampliamento delle indicazioni: la finestra terapeutica è infatti estesa alle 6 ore e inoltre, possono giovare del suo utilizzo anche pazienti con ictus ischemico e intervento di chirurgia maggiore o trauma maggiore non cranico recente e pazienti in terapia anticoagulante orale con INR >1,7: in entrambi i casi con una previa valutazione del rapporto rischio/beneficio [1]

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 farmacologia/endoarteriosa.



- A) occlusione acuta dell'arteria cerebrale media (freccia)
- B) posizionamento di stent con immediato ripristino del flusso (la freccia più piccola rappresenta il limite distale del device, il trombo è compresso sulla parete del vaso, indicato dalla freccia più grande;
- C) canalizzazione efficace dell'arteria [23]

6.2 PREVENZIONE SECONDARIA.

6.2.1 Stile di vita

Come precedentemente trattato, i fattori di rischio giocano un ruolo importante nell'eziopatogenesi dello stroke e il loro controllo o la loro rimozione hanno un'importanza notevole non solo nella prevenzione primaria ma anche secondaria.

Ancor prima di parlare di terapia farmacologia, la modifica del proprio stile di vita verso uno più sano, includendo una dieta salutare, attività fisica regolare e la perdita di peso nei pazienti in sovrappeso o obesi, potrebbe avere dei benefici considerevoli per quanto riguarda la pressione arteriosa, l'assetto lipidico e quindi sulla recidiva di stroke.

Inoltre l'obesità è un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico, persino dopo aver migliorato l'attività fisica e la dieta.

La dieta mediterranea ha dimostrato di ridurre il rischio di stroke di circa il 30%; in generale, una dieta cui si aderisce per lunghi periodi di tempo, che abbia un alto introito di nutrienti vegetali, con un basso apporto di sale e una limitata assunzione di grassi saturi e zuccheri semplici, ha verosimilmente degli effetti benefici sul sistema cardiovascolare. Anche il fumo di tabacco è incluso tra i fattori di rischio modificabili, e il suo utilizzo dovrebbe essere scoraggiato: l'abbandono dell'abitudine tabagica comporta una riduzione significativa del rischio di stroke [24].

Nelle modifiche dello stile di vita va compresa anche la riduzione dell'assunzione di alcol: infatti i forti bevitori (coloro che bevono più di due bicchieri al giorno) o coloro che assumono più di 4 bicchieri in unica seduta, ovvero in un intervallo di tempo di qualche ora, possono avere un aumento del rischio di recidiva. I forti bevitori con storia di stroke o TIA dovrebbero interrompere l'assunzione di alcol. [25]

E' quindi fondamentale che i pazienti vengano educati da questo punto di vista, con un approccio multidisciplinare, al fine di controllare al meglio questi fattori di rischio comportamentali.

6.2.2 Ipertensione arteriosa

L'ottimizzazione dei valori pressori porta ad alti benefici nel ridurre il rischio di stroke. Lo studio PROGRESS ha dimostrato che la terapia antipertensiva con Perindopril, ha portato a una riduzione della pressione arteriosa media di 9/4 mmHg e una riduzione del 4% del rischio assoluto di recidiva di stroke, con percentuali di riduzione simili tra pazienti con storia di ipertensione e non.

Lo studio SPS3 ha dimostrato che la riduzione di recidiva di ictus è maggiore in pazienti con una pressione sistolica di 130 mmHg rispetto a coloro che hanno questo valore compreso tra i 130 e i 139 mmHg [24].

Secondo le linee guida AHA/ASA la terapia antipertensiva dovrebbe essere iniziata nei pazienti non trattati, che hanno una pressione sistolica superiore > 140 mmHg o una diastolica > 90 mmHg. Nei pazienti con stroke lacunare il target di pressione sistolica dovrebbe essere inferiore ai 130 mmHg.

Naturalmente vengono raccomandate le modifiche dello stile di vita per contribuire alla riduzione della pressione arteriosa [25].

6.3.3 Dislipidemia

Il trattamento della dislipidemia è un altro dei target nella prevenzione secondaria dello stroke: lo studio The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) ha dimostrato l'efficacia dell'utilizzo delle statine nei pazienti con TIA o stroke nei 6 mesi precedenti e senza evidenza di una possibile origine cardioembolica. Da questo studio è risultato che in un periodo di 5 anni l'atorvastatina ha ridotto il rischio di recidiva di stroke dal 13.1% al 11.2%: le statine sono infatti diventate la colonna portante della terapia antidislipidemia dopo uno stroke o un TIA. [24]

6.2.4 Diabete

Anche il diabete è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare, infatti tra i pazienti diabetici il rischio di eventi cardiovascolari è triplicato rispetto ai non diabetici e in combinazione con altri fattori di rischio, la possibilità di avere un evento cardiovascolare aumenta esponenzialmente rispetto ai pazienti con gli stessi altri fattori di rischio ma in assenza di diabete. Un precoce e intensivo controllo della glicemia ha benefici duraturi sugli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e i risultati di un abbassamento intensivo della glicemia a lungo termine nei pazienti con DM2 sostiene il precoce riconoscimento del diabete come maniera più efficace di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e anche di stroke. In particolare i pazienti con diabete mellito hanno molto spesso altri fattori di rischio che dovrebbero essere controllati intensivamente. [24]

6.2.5 OSAS

Una polisonnografia è raccomandata in coloro che hanno storia di stroke o di TIA, dato che queste categorie di pazienti presentano apnee del sonno dal 50% al 75% dei casi, in molti casi non diagnosticate. Tra i sintomi della Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) possiamo riscontrare: sonnolenza diurna, russamento rumoroso, testimonianze di interruzione della respirazione o risvegli per gasping o soffocamento [25].

6.2.6 Terapia farmacologica

I farmaci antiaggreganti sono indicati quando lo stroke non è di origine cardioembolica: gli antiaggreganti modificano il rischio di futuri ictus ischemici e riducono il tasso di mortalità in acuto e a lungo termine [26].

Gli antiaggreganti più utilizzati sono l'aspirina e il clopidogrel e hanno dimostrato un'efficacia ottima in termini di prevenzione dello stroke.

L'acido acetilsalicilico (aspirina) è un inibitore irreversibile della ciclossigenasi-1 (COX-1), l'enzima coinvolto nella trasformazione dell'acido arachidonico in trombossano, che agisce come attivatore piastrinico, oltre che come vasodilatatore [27].

Secondo le linee guida nei pazienti che hanno avuto un TIA o uno stroke non cardioembolico è raccomandato il trattamento antiaggregante con ASA, con un dosaggio dai 100 ai 375 mg (nel trattamento prolungato il dosaggio raccomandato è di 100 mg) [1]; è stato provato che questo trattamento antiaggregante, per un lungo periodo di tempo, aiuta a ridurre di circa il 20-25% il rischio di eventi cardiovascolari maggiori come l'ictus ischemico, l'infarto del miocardio e anche la morte, in pazienti con malattia aterotrombotica con rischio alto o intermedio [27].

Nei pazienti trattati con alteplase è raccomandato ritardare la somministrazione di aspirina di 24 ore.

Non tutti i pazienti però rispondono all'aspirina: il fallimento di questo trattamento può manifestarsi in forma di recidiva di evento cardiovascolare, come un TIA, uno stroke o un infarto acuto del miocardio, oppure avere dimostrazione biochimica, con elevati livelli di TXA2 e la rapida formazione di tappi piastrinici.

Il clopidogrel è invece un inibitore irreversibile di P2Y12, inibendone il legame all'ADP ed impedendo la conseguente attivazione del complesso glicoproteico IIb/IIIa, coinvolto nell'interazione con il fibrinogeno e nella stabilizzazione del tappo piastrinico. [26]

Anche il clopidogrel può essere utilizzato nel trattamento dell'ictus ad origine non cardioembolica, ad un dosaggio di 75 mg/die nel lungo termine (il dosaggio varia tra i 300 e i 600 mg nel trattamento acuto).

Lo studio MATCH, su 7600 pazienti con recente TIA o ictus ischemico e precedenti eventi ischemici miocardici, cerebrali, periferici o diabete, ha dimostrato che l'associazione di ASA 75 mg e clopidogrel 75 mg vs clopidogrel 75 mg da solo, riduce in misura non significativa gli eventi ischemici e determina dopo tre mesi di terapia un aumento delle complicanze emorragiche maggiori e a rischio per la vita. [28]

Analogamente, lo studio SPS3, condotto su pazienti con ictus lacunare recente, non ha mostrato un vantaggio derivante dalla terapia protratta di combinazione clopidogrel 75 mg + ASA 325 mg rispetto a solo ASA 325 mg e le complicanze emorragiche maggiori sono risultate significativamente aumentate con la doppia terapia.

La doppia antiaggregazione è però indicata in pazienti con TIA o ictus minore di origine aterotrombotica, giudicati ad alto rischio di recidive (come per la presenza di microemboli derivanti da placca carotidea osservati al doppler transcranico, o per la presenza di documentata stenosi intracranica): consiste in un trattamento per 1-3 mesi con ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg.

La durata della doppia terapia antiaggregante oltre i 90 giorni dall'esordio clinico non è raccomandata nella prevenzione di recidive di stroke, perché determina un aumento dei rischi emorragici [1].

Nei pazienti con fibrillazione atriale e origine cardioembolica in generale, i farmaci che più influiscono sulla riduzione del rischio di stroke sono gli anticoagulanti.

Tra gli anticoagulanti il warfarin, utilizzato nella prevenzione dello stroke da FA, è associato a una riduzione del 60%-70% del rischio relativo di stroke.

Ormai però i NAO (nuovi anticoagulanti orali) sono stati approvati specificatamente per la profilassi tromboembolica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Questa classe di farmaci infatti, quando comparata con il warfarin, ha dimostrato un'efficacia paragonabile nel prevenire l'ictus ischemico, e inoltre è stata associata a un più basso rischio di emorragia intracranica rispetto allo stesso warfarin [24].

Le linee guida danno quindi indicazione all'utilizzo dei NAO per la loro uguale efficacia e maggior sicurezza rispetto agli anticoagulanti AVK: la decisione è indipendente dal risultato di CHA2DS2-VASc e di HAS-BLED e interessa tutti i pazienti compresi quelli già in trattamento con antiaggreganti piastrinici e AVK.

In caso di pazienti con grave insufficienza renale, con una clearance della creatinina < 30 mL/min, è raccomandata la terapia anticoagulante orale con AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3 [1]. Nei pazienti con valvole cardiache meccaniche è controindicato l'utilizzo di NAO, mentre è indicato il trattamento con warfarin.

Oltre alla terapia farmacologica, è possibile intervenire con la prevenzione secondaria sulle stenosi carotidee: una stenosi carotidea è sintomatica quando l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato negli ultimi 3 mesi, secondo le ultime revisioni ISO-SPREAD.

Nelle stenosi sintomatiche maggiori o uguali del 70% è raccomandata l'endoarteriectomia carotidea (se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus è inferiore al 6%), mentre non è raccomandata nella stenosi sintomatica inferiore al 50% o nella occlusione cronica o nella near occlusion della carotide interna.

Tra questi due range di stenosi, ovvero nella stenosi sintomatica compresa tra il 50% e il 69%, l'intervento è raccomandato sempre se il rischio perioperatorio, fino a 1 mese dall'intervento, di morte o di ictus è inferiore al 6%, nel paziente con almeno una delle seguenti condizioni :

- ischemia recente (< 2 mesi dal sintomo)
- sintomo cerebrale e non oculare
- placca ulcerata – vulnerabile
- sesso maschile
- assenza di diabete

Nel caso quindi ci fosse indicazione a endoarteriectomia, è raccomandato che questa venga eseguita entro le prime due settimane dall'evento ischemico [1].

7. OUTCOMES

Come si evince dai capitoli precedenti, tra lo stroke nei giovani adulti e negli adulti più anziani c'è un'importante differenza sia da un punto di vista epidemiologico, di incidenza e prevalenza, sia da un punto di vista di fattori di rischio: i principali fattori di rischio della popolazione più adulta, esclusa l'età, (ipertensione, obesità, dislipidemia, diabete, precedenti eventi ischemici, osas, fumo di tabacco ,ecc) sono rappresentati anche nella popolazione più giovane, ma in quest'ultima ci sono altre eziologie (come prima fra tutte la dissecazione dell'arteria vertebrale o carotide) e fattori di rischio (come sindrome da anticorpi antifosfolipidi, emicrania, uso della pillola anticoncezionale, gravidanza, ecc..) peculiari dell'età più giovane.

Naturalmente con l'età cresce anche la probabilità che i pazienti presentino più comorbidità e fattori di rischio, e questo può influire anche sull'outcome dello stroke.

Gli outcome nei giovani pazienti con stroke sono generalmente favorevoli con un alto tasso di buoni esiti funzionali a tre mesi e una più bassa mortalità a breve termine rispetto ai pazienti più anziani. Lo Swiss Young Stroke Study [29] ha evidenziato che in una popolazione di pazienti con età compresa tra i 16 e i 55 anni, più di un terzo dei pazienti ha avuto un esito sfavorevole che correlava con la severità iniziale dello stroke e la presenza di diabete mellito [29].

Inoltre i giovani pazienti con ictus ischemico potrebbero affrontare delle sfide psicologiche e problematiche riguardo il loro futuro e il rischio di recidiva di stroke durante il loro periodo di vita "attivo", riferito all'attività lavorativa, sociale e familiare, avendo comunque, in generale, un'aspettativa di vita maggiore rispetto ai più anziani.

Diversi studi si sono focalizzati sui problemi a lungo termine nei giovani pazienti con stroke, e hanno sottolineato una eterogeneità e complessità di problemi percepiti dai giovani pazienti, come la fatigue, il deterioramento cognitivo, la paura di una recidiva di ictus, ansia, depressione, disfunzioni sessuali, la perdita del posto di lavoro, la riduzione di mobilità e dei ruoli sociali, una immagine negativa del proprio corpo e un deterioramento dell'autostima [30].

Lo stroke in età giovanile potrebbe avere un impatto multidimensionale sulla qualità di vita legata alla salute (HRQoL). Tuttavia la variabilità della HRQoL nella popolazione più giovane dopo stroke rimane ancora non spiegata: le molte review e studi forniscono prevalentemente informazioni riguardo l'eziologia, i fattori di rischio e la prognosi dell'ictus ischemico nei giovani adulti e la maggior parte dei risultati sulle conseguenze dello stroke ischemico provengono da studi condotti su popolazioni più anziane [30].

L'incidenza di scarsi esiti funzionali nei giovani adulti al momento della dimissione è generalmente bassa. Lo stato funzionale favorevole e la bassa gravità dello stroke sono fattori che contribuiscono significativamente all'ottenere esiti migliori sul lungo termine. Nonostante l'NIHSS sia stata identificata come un predittore di buoni outcomes clinici nel giovane, nessuno studio prospettico ha esaminato l'impatto dell'NIHSS iniziale sull'HRQoL dopo lo stroke. Alcuni studi prospettici sui pazienti con ictus hanno riscontrato che la scala Rankin (mRS) è un miglior indicatore della qualità di vita sul follow up a lungo termine rispetto ad altre scale.

E' fondamentale ottenere risultati sugli esiti funzionali a lungo termine dei giovani adulti post stroke per via della loro lunga aspettativa di vita; infatti i giovani adulti con disabilità vivono più a lungo rispetto ai più anziani e la loro qualità di vita non è legata solamente all'indipendenza nello svolgere le attività quotidiane: ottenere outcomes ottimali a lungo termine nei giovani pazienti è fondamentale anche per il ruolo sociale che ricoprono e per le loro esigenze familiari e lavorative e personali [30].

8. SCOPO DELLO STUDIO.

Lo scopo del seguente studio è quello di analizzare le differenze eziologiche e di prevalenza di fattori di rischio tra una popolazione più giovane e una più anziana di pazienti con ictus ischemico, oltre a valutare le differenze di outcome associate alla differenza di età tra le categorie di pazienti.

9. MATERIALI E METODI.

Sono stati raccolti tutti i pazienti consecutivi affetti da ictus ischemico e ricoverati nella stroke unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2022 al 31 dicembre 2022.

I criteri di inclusione erano: pazienti con ictus ischemico con età inferiore ai 79 anni, ricoverati nella stroke unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

Per ogni paziente sono stati raccolti: età, sesso, tipologia di procedura (fibrinolisi; trombectomia meccanica; fibrinolisi e trombectomia meccanica; antiaggreganti piastrinici; anticoagulanti; nessuna procedura), precedente attacco ischemico transitorio, sede dello stroke (TACI; LACI; PACI; POCI), lato dello stroke (destro; sinistro; bilaterale), lo score NIHSS al ricovero e alla dimissione, lo score mRS al ricovero e alla dimissione, la comparsa di infarcimento emorragico durante il ricovero, la presenza di stenosi carotidea >50% ipsilaterale, la presenza di stenosi carotidea >50% controlaterale, la presenza di una fibrillazione atriale pre-esistente (pNVAF), la comparsa di fibrillazione atriale durante il ricovero (nNVAF), la creatininemia al ricovero, la glicemia al ricovero, la presenza di WBC > 11.000 u/mmc al ricovero il numero assoluto di neutrofili, il numero assoluto di linfociti, una storia di scompenso cardiaco (CHF), di ipertensione arteriosa sistemica, di diabete mellito di tipo 2, di fumo di sigaretta (non fumatori; attuali fumatori; ex fumatori), di OSAS, una storia di pregresso stroke (pregresso stroke; pregresso TIA), una storia di sindrome coronarica acuta, l'utilizzo domiciliare di farmaci antiplastrinici, l'utilizzo di anticoagulanti, lo stato maritale (coniugato; non coniugato; vedovo) e la terapia alla dimissione (Aspirina; Clopidogrel; DOACs; Eparina; Aspirina e

Clopidogrel; Nessuna; Ticlopidina; Warfarin; Aspirina e Ticagrelor; Aspirina e DOACs; Aspirina e Warfarin; Aspirina, Clopidogrel e DOACs).

Analisi Statistica

Tutte le variabili continue sono state testate per normalità con il test di Kolomogorov-Smirnov. Le variabili a distribuzione normale sono state presentate nella tesi come media e deviazione standard (SD) e confrontate con il t-test (due livelli) o con l'analisi di varianza (più di due livelli).

Sono state trattate come variabili continue: età, lo score NIHSS al ricovero e alla dimissione, lo score mRS al ricovero e alla dimissione, la creatininemia al ricovero, la glicemia al ricovero, ricovero il numero assoluto di neutrofili ed il numero assoluto di linfociti. Le variabili a distribuzione non-normale sono state presentate nella tesi come mediana e range interquartile ([IQR]) e confrontate con i test non parametrici U Mann-Whitney (due livelli) o H di Kruskal-Wallis (più di due livelli).

Sono state trattate come variabili categoriali o dicotomiche: sesso, tipologia di procedura (fibrinolisi; fibrinolisi e trombectomia meccanica; trombectomia meccanica; antiaggreganti piastrinici; nessuna procedura), precedente attacco ischemico transitorio, sede dello stroke (TACI; LACI; PACI; POCI), lato dello stroke (destro; sinistro; bilaterale), la comparsa di infarcimento emorragico durante il ricovero, la presenza di stenosi carotidea ipsilaterale, la presenza di stenosi carotidea controlaterale, la presenza di una fibrillazione atriale pre-esistente (pNVAf), la comparsa di fibrillazione atriale durante il ricovero (nNVAf), la presenza di WBC > 11.000 u/mmc al , una storia di scompenso cardiaco (CHF), di ipertensione arteriosa sistemica, di diabete mellito di tipo 2, di fumo di sigaretta (non fumatori; attuali fumatori; ex fumatori), di OSAS, una storia di pregresso stroke, una storia di sindrome coronarica acuta, l'utilizzo domiciliare di farmaci antiplastrinici, l'utilizzo di anticoagulanti, lo stato maritale (coniugato; non coniugato) e la terapia alla dimissione (aspirina; clopidogrel; anticoagulanti orali diretti; eparina; aspirina e clopidogrel; ticlopidina; warfarin; antiplastrinici ed anticoagulanti; nessun farmaco).

La variabile età è stata ricodificata come variabile categoriale (< 65 anni; 65-75 anni; >75 anni). Le variabili categoriali e dicotomiche sono state presentate come numero assoluto e percentuale e confrontate con il test del chi-quadro.

L'associazione tra variabili è stata inizialmente esplorata con il test bivariato di Pearson, successivamente abbiamo approfondito la relazione tra variabili con il test più adeguato a seconda della tipologia di variabili associate (chi-quadro, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis H test, t-test, analisi di varianza). Il trend tra variabili multilivello è stato analizzato con lo studio polinomiale dell'analisi di varianza.

Al fine di approfondire le relazioni tra variabili, è stato adoperato un modello multivariato generalizzato lineare per variabili ripetute che ha considerato mRS al ricovero e alla dimissione quali variabili ripetute di outcome, le variabili selezionate dall'analisi bivariata ed associate ad entrambi gli outcome quali variabili indipendenti, considerando il sesso quale covariata.

Sono state ritenute significative le differenze per un livello di $p < 0,05$ nei test a due code. L'analisi statistica è stata condotta con il software SPSS 13.0 per sistemi Windows.

10. RISULTATI

Sono stati arruolati 223 pazienti consecutivi (età media 65,24 \pm 10,77 anni; sesso maschile: 62,1%). Le caratteristiche di base della coorte sono sintetizzate in Tabella 1.

Tabella 1: caratteristiche di base del campione

<i>Caratteristiche demografiche</i>	
Età (media \pm SD), anni	65,24 \pm 10,77
Sesso Maschile (n, %)	136 (62,1%)
Stato maritale (n, %)	
• Non Coniugato	• 54 (24,7%)
• Coniugato	• 147 (67,1%)
• Vedovo	• 18 (8,1%)
<i>Misure di outcome</i>	
NIHSS al ricovero (mediana, [IQR])	5 [12]
NIHSS alla dimissione (mediana, [IQR])	2 [5]
mRS al ricovero (mediana, [IQR])	0 [1]
mRS alla dimissione (mediana, [IQR])	2 [2]

<i>Caratteristiche dello stroke, complicanze e trattamento intraospedaliero</i>	
Tipologia di procedura eseguita (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinolisi • Trombectomia • Fibrinolisi e Trombectomia • Antiaggreganti • Anticoagulanti • Nessuna Terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • 37 (16,9%) • 32 (14,6%) • 43 (19,6%) • 75 (34,2%) • 1 (0,5%) • 31 (14,2%)
Attacco ischemico transitorio (n, %)	..
Sede dello stroke (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • TACI • PACI • LACI • POCI 	<ul style="list-style-type: none"> • 51 (23,3%) • 77 (35,2%) • 57 (26,0%) • 34 (15,5%)
Lato dello stroke (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • Destro • Sinistro • Bilaterale 	<ul style="list-style-type: none"> • 94 (42,9%) • 116 (53,0%) • 9 (4,1%)
Infarcimento emorragico (n, %)	13 (6,0%)
<i>Caratteristiche ecodoppler</i>	
Stenosi carotidea ipsilaterale >50% (n, %)	38 (17,4%)
Stenosi carotidea controlaterale >50% (n, %)	18 (8,2%)
Dissecazione carotidea (n, %)	8 (3,7%)
<i>Caratteristiche di laboratorio</i>	
Globuli bianchi >11.000 u/mmc (n, %)	70 (32,0%)

Neutrofili *10 ³ (mediana, [IQR]), u/mmc	6,14 [3,93]
Linfociti*10 ³ (mediana, [IQR]), u/mmc	1,64 [1,23]
Creatinina (mediana, [IQR]), mg/dl	0,88 [0,33]
Glicemia (mediana, [IQR]), mg/dl	114,0 [40]
<i>Comorbidità e fattori di rischio cardiovascolare</i>	
Fibrillazione atriale pre-esistente (n, %)	25 (11,4%)
Fibrillazione atriale new-onset (n, %)	25 (11,4%)
Scompenso cardiaco (n, %)	26 (11,9%)
Ipertensione (n, %)	154 (70,3%)
Diabete mellito di tipo 2 (n, %)	52 (23,7%)
Dislipidemia (n, %)	146 (66,7%)
Fumo (n, %)	
• Non fumatore	• 89 (40,6%)
• Fumatore	• 66 (30,1%)
• Ex-Fumatore	• 64 (29,2%)
Pregresso stroke o TIA (n, %)	
• Stroke	• 22 (10,1%)
• TIA	• 6 (2,8%)
Pregressa sindrome coronarica acuta (n, %)	20 (9,1%)
OSAS (n, %)	12 (5,5%)
<i>Terapie farmacologiche precedenti (n, %)</i>	
Antiaggreganti piastrinici (n, %)	67 (30,6%)
Anticoagulanti (n, %)	23 (10,5%)
<i>Terapie farmacologiche alla dimissione (n, %)</i>	
Terapia alla dimissione (n, %)	
• Acido acetilsalicilico	• 96 (45,3%)
• Clopidogrel	• 18 (8,5%)
• DOACs	• 18 (8,5%)

• Eparina a basso peso molecolare	• 5 (2,4%)
• Aspirina e Clopidogrel	• 54 (24,5%)
• Nessun Trattamento	• 9 (4,2%)
• Warfarin	• 6 (2,8%)
• Aspirina e Ticagrelor	• 3 (1,4%)
• Aspirina e DOACs	• 1 (0,5%)
• Aspirina e Warfarin	• 1 (0,5%)
• Aspirina, Clopidogrel e DOACs	• 1 (0,5%)

L'analisi bivariata di Pearson, il test del chi-quadro ed i test non-parametrici hanno evidenziato come risultassero maggiormente associati all'età:

- mRS al ricovero ($p=0,0001$), mRS alla dimissione ($p=0,0001$), la sede dello stroke ($p=0,045$), la comparsa di una fibrillazione atriale "new onset" durante il ricovero ($p=0,0001$), l'ipertensione ($p=0,0001$), il diabete mellito di tipo 2 ($p=0,0001$) e l'utilizzo di farmaci antiplastrinici al momento del ricovero ($p=0,0001$).

Le stesse analisi hanno evidenziato come risultassero maggiormente associati al modified Rankin Score al momento del ricovero e alla dimissione:

- l'età ($p=0,0001$), il tipo di procedura ($p=0,0001$), il sito dello stroke ($p=0,0001$), la comparsa di un infarcimento emorragico post-procedura ($p=0,0001$), la presenza di una fibrillazione atriale pre-esistente ($p=0,0001$) e di nuova insorgenza ($p=0,0001$), una storia di scompenso cardiaco ($p=0,0001$), $WBC > 11.000$ u/mmc al momento del ricovero ($p=0,0001$), la glicemia ($p=0,0001$) e la creatininemia ($p=0,0001$) al momento del ricovero, un pregresso stroke/TIA ($p=0,0001$), l'ipertensione ($p=0,0001$), il diabete mellito ($p=0,0001$) e la dislipidemia ($p=0,0001$).

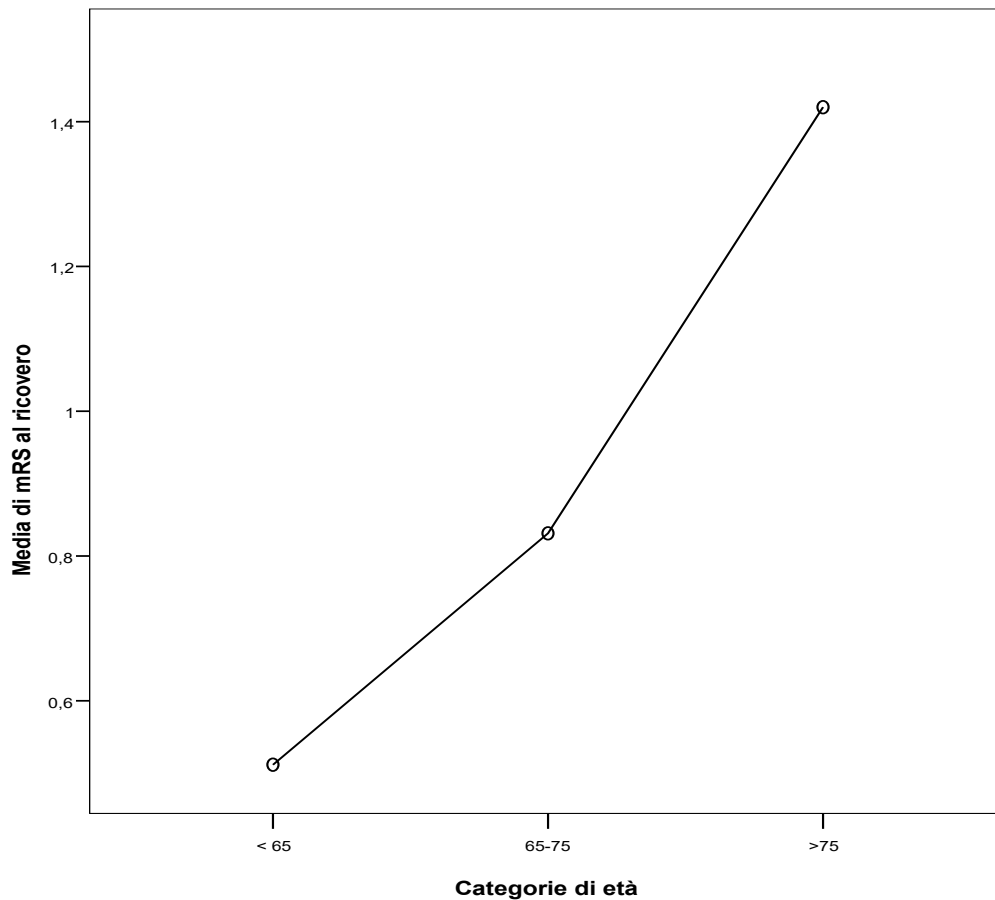
Misure di outcome

Abbiamo pertanto confrontato le variabili di outcome (NIHSS al ricovero, NIHSS alla dimissione, mRS al ricovero e mRS alla dimissione) con il test H di Kruskal-Wallis, come sintetizzato in Tabella 2 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 2: Differenza tra età nei principali outcomes analizzati durante lo studio

	Intera Coorte	Età < 65 anni	Età 65-75 anni	Età >75 anni	p
NIHSS ricovero	5 [12]	5 [14]	5 [12]	5 [12]	0,957
NIHSS dimissione	2 [5]	2 [5]	1 [3]	3 [6]	0,177
mRS ricovero	0 [1]	0 [1]	1 [1]	2 [2]	0,0001
mRS dimissione	2 [2]	1 [0]	2 [2]	3 [3]	0,017

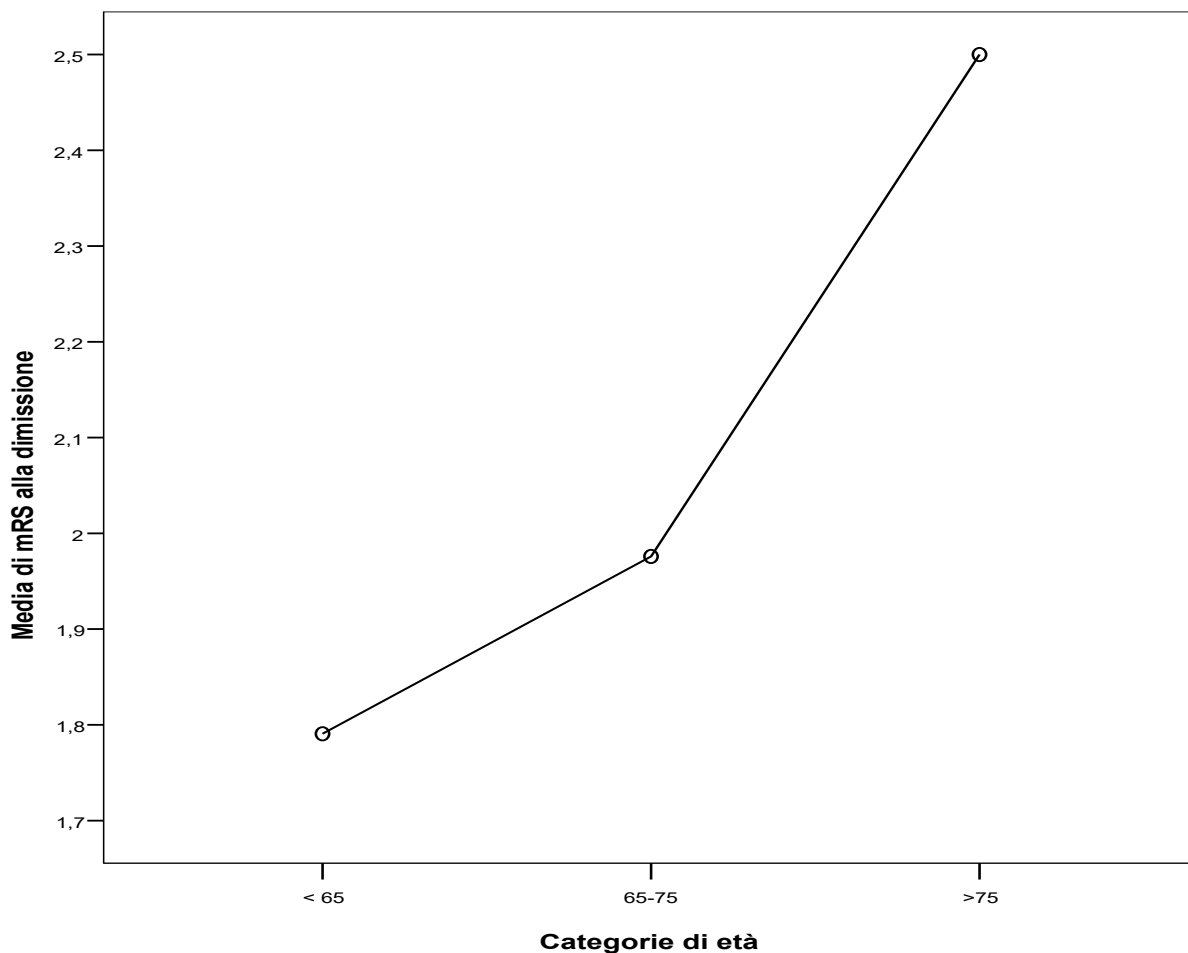
Figura 1: Differenza tra fasce di età nell'outcome mRS al ricovero



In particolare, nel contesto dell'outcome mRS al ricovero (Figura 1) abbiamo osservato un significativo trend lineare tra categorie di età ($p < 0,0001$), che conferma l'andamento osservato nel grafico mostrato.

Analogamente, anche nel nel contesto dell'outcome mRS alla dimissione abbiamo osservato un significativo trend lineare tra categorie di età ($p < 0,0001$) che conferma l'andamento osservato nel grafico mostrato (Figura 2).

Figura 2: Differenza tra fasce di età nell'outcome mRS alla dimissione



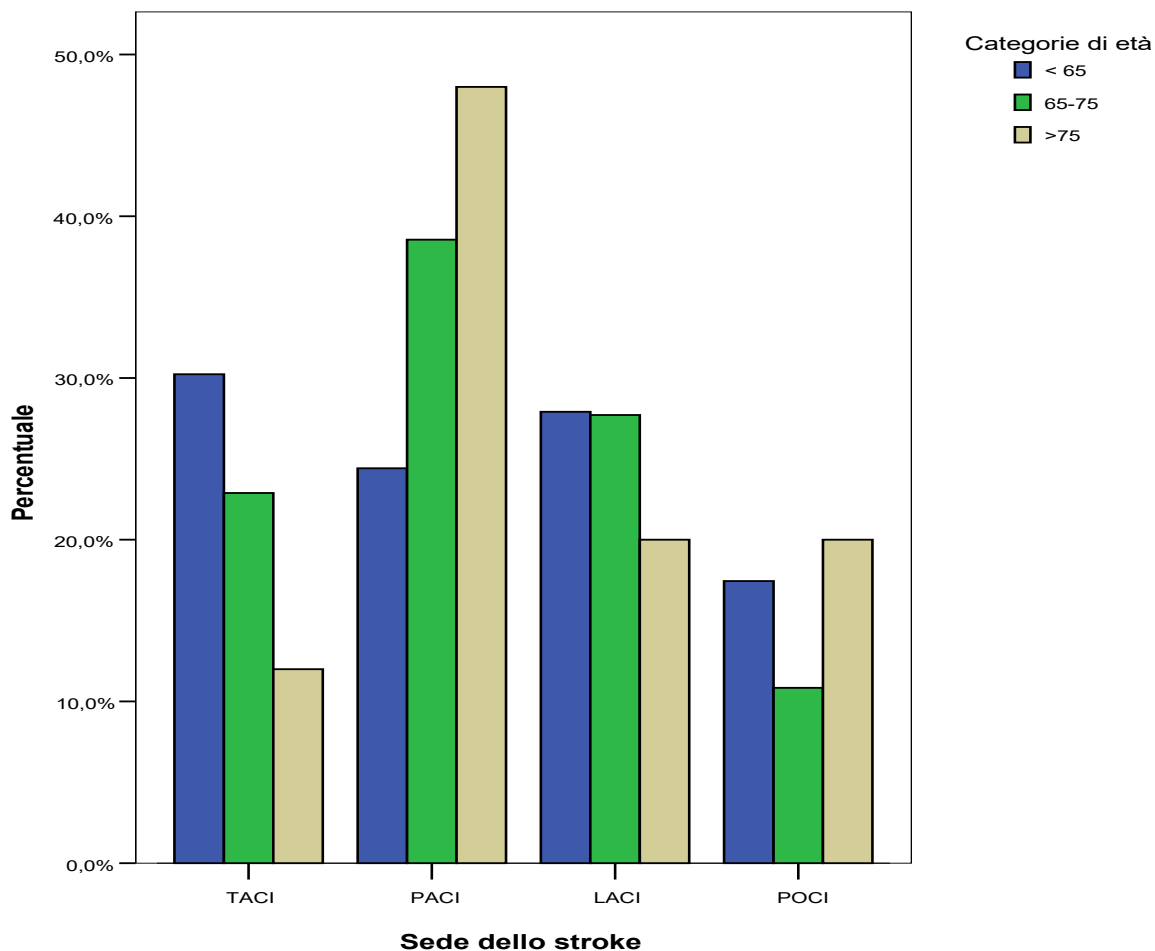
Sede dello stroke

La sede dello stroke è risultata significativamente differente a seconda delle classi di età adoperate nello studio, come mostrato in Tabella 3 e Figura 3 ($p=0,045$, test del chi quadro).

Tabella 3: Differenza tra età nella sede dello stroke al momento del ricovero

	Intera Coorte	Età < 65 anni	Età 65-75 anni	Età >75 anni	p
TACI (n, %)	51 (23,3%)	26 (30,2%)	19 (22,9%)	6 (12,0%)	0,045
PACI (n, %)	77 (35,2%)	21 (24,4%)	32 (38,6%)	24 (48,0%)	
LACI (n, %)	57 (26,0%)	24 (27,9%)	23 (27,7%)	10 (20,0%)	
POCI (n, %)	34 (15,5%)	15 (17,4%)	9 (10,8%)	10 (20,0%)	

Figura 3: Differenza tra età nella sede dello stroke al momento del ricovero



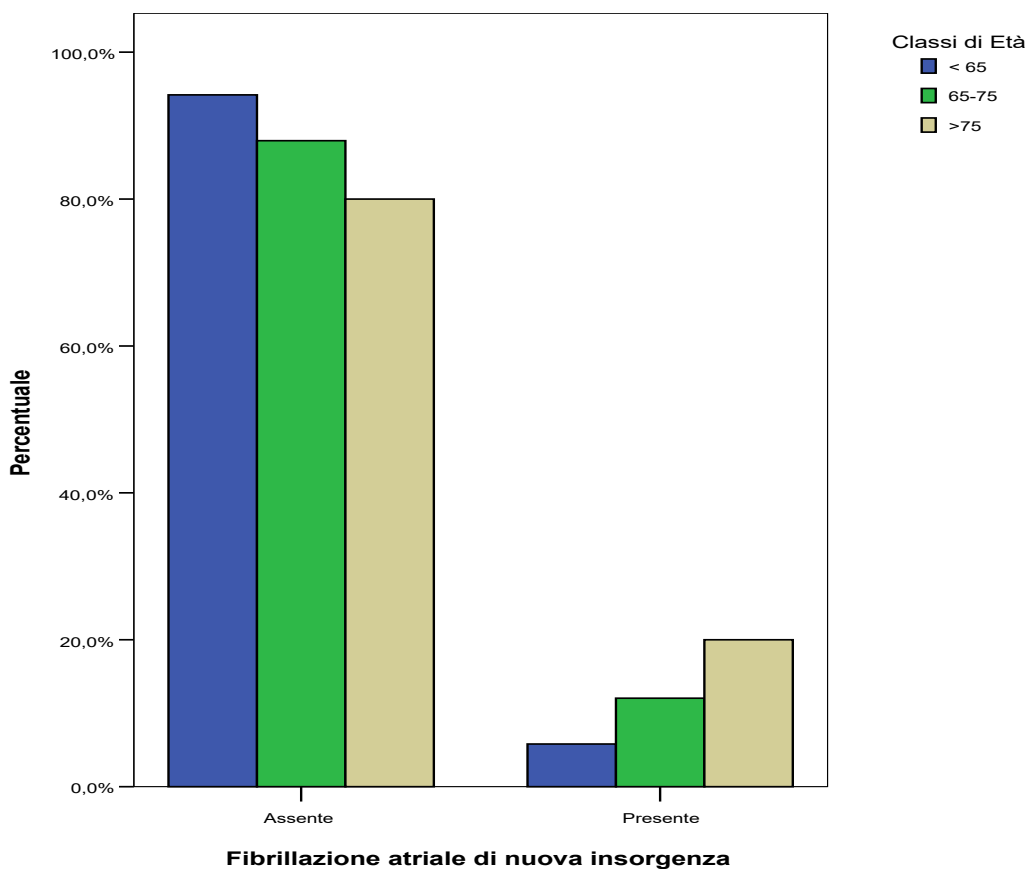
Fibrillazione atriale di nuova insorgenza

L'insorgenza durante il ricovero di una fibrillazione atriale di nuova insorgenza ("new-onset") è risultata statisticamente differente tra categorie di età ($p=0,042$, test del chi-quadro), come mostrato in Tabella 4 e Figura 4.

Tabella 4: Differenza tra età nell'insorgenza di fibrillazione atriale "new-onset" durante il ricovero

	Intera Coorte	Età < 65 anni	Età 65-75 anni	Età >75 anni	p
nNVAF (n, %)	25 (11,4%)	5 (5,8%)	10 (12,0%)	10 (20,0%)	0,042

Figura 4: Differenza tra età nella prevalenza di fibrillazione atriale “new-onset”



Fattori di rischio cardiovascolari e trattamenti farmacologici

Dei fattori di rischio cardiovascolari analizzati, il diabete mellito di tipo 2 ($p=0,0001$, test del chi-quadro), l'ipertensione ($p=0,001$, test del chi-quadro) e la dislipidemia ($p=0,032$, test del chi-quadro) hanno mostrato una distribuzione statisticamente differente tra le tre categorie di età, come mostrato in Tabella 5 e nelle Figura 5, Figura 6 e Figura 7.

L'utilizzo – prima del ricovero – di farmaci antiaggreganti piastrinici è risultato statisticamente differente tra le categorie di età analizzate nel corrente studio, come evidenziato in Tabella 4 e Figura 8.

Tabella 4: Differenza tra età nei fattori di rischio cardiovascolari e nell'utilizzo di farmaci antiplastrinici a seconda delle categorie di età

	Intera Coorte	Età < 65 anni	Età 65-75 anni	Età >75 anni	p
Ipertensione (n, %)	154 (70,3%)	49 (57,0%)	63 (75,9%)	8 (84,0%)	0,001
Diabete (n, %)	52 (23,7%)	9 (10,5%)	23 (27,7%)	20 (40,0%)	0,0001
Dislipidemia (n, %)	146 (66,7%)	49 (57,0 %)	58 (69,9%)	39 (78,0%)	0,032
Fumo (n, %)					0,221
• Si	• 66	• 33 (38,4%)	• 23	• 10	
• Ex	(30,1%)	• 21 (24,4%)	(27,7%)	(20,0%)	
	• 64		• 25	• 18	
	(29,2%)		(30,1%)	(36,0%)	
Antiplastrinici (n, %)	67 (30,6%)	16 (18,6%)	26 (31,3%)	25 (50,0%)	0,001

Figura 5: Differenza tra età nella prevalenza di ipertensione arteriosa sistemica nella coorte analizzata

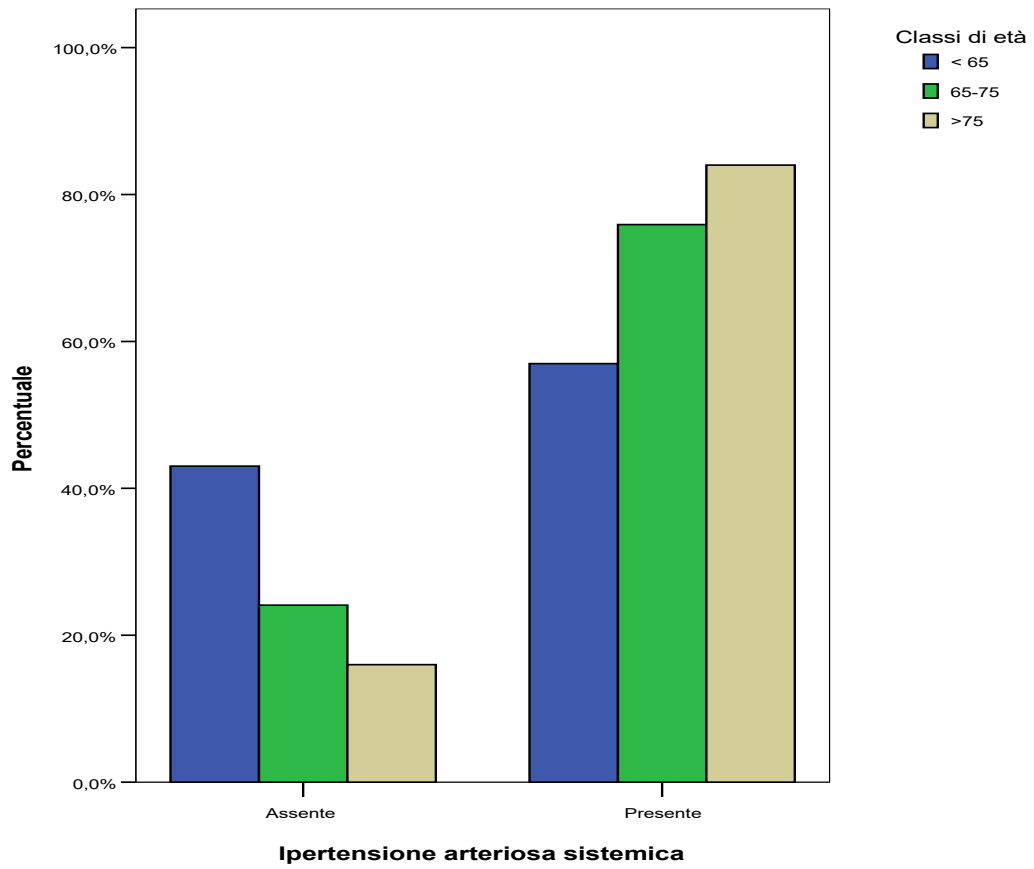


Figura 6: Differenza tra età nella prevalenza di diabete mellito nella coorte analizzata

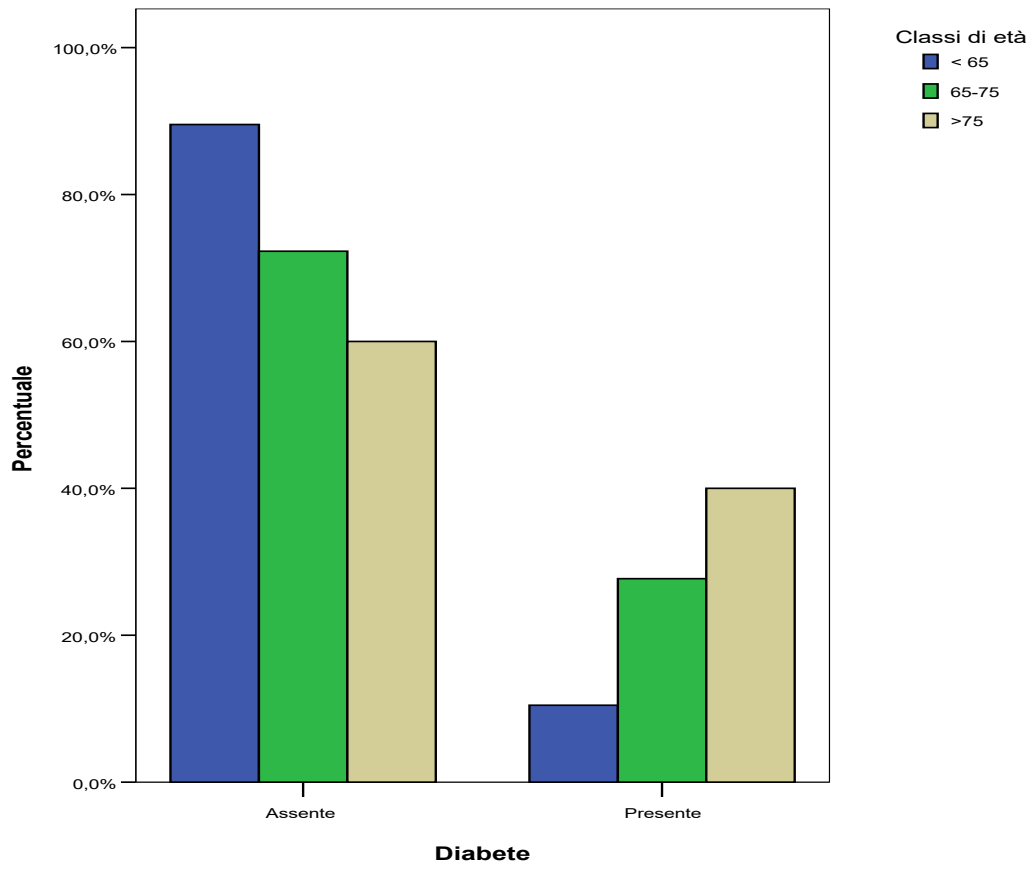


Figura 7: Differenza tra età nella prevalenza di dislipidemia nella coorte analizzata

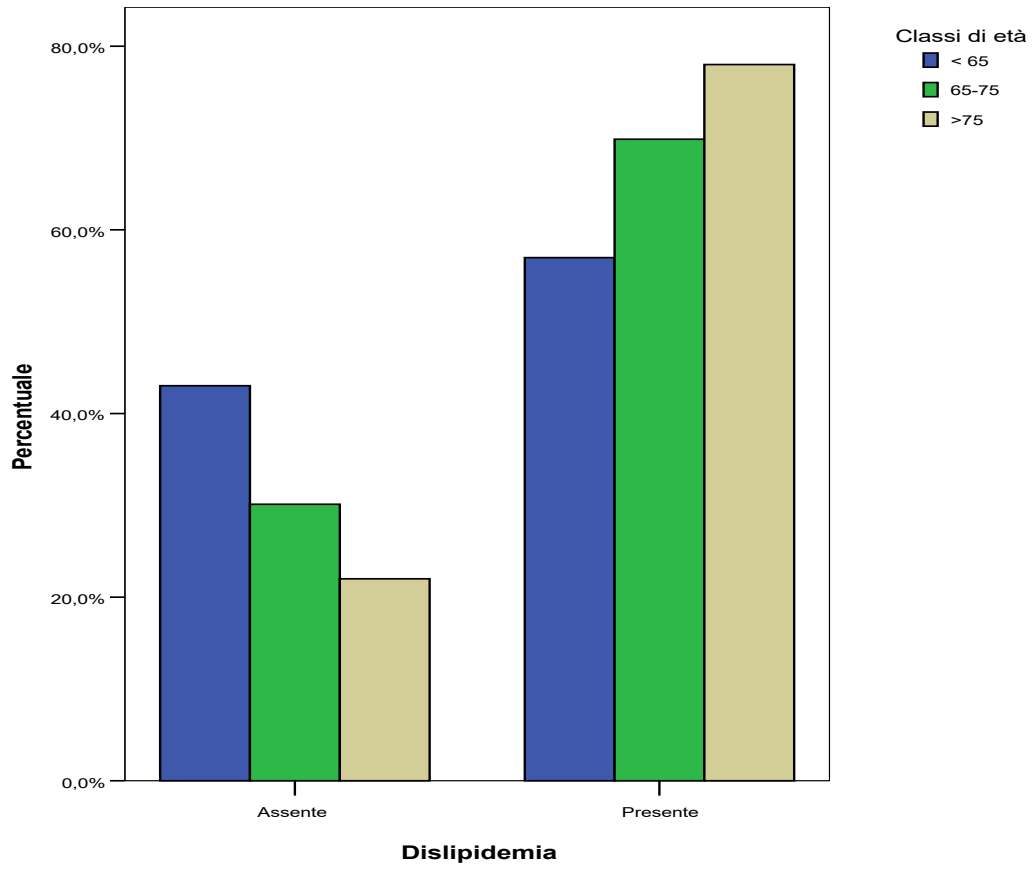
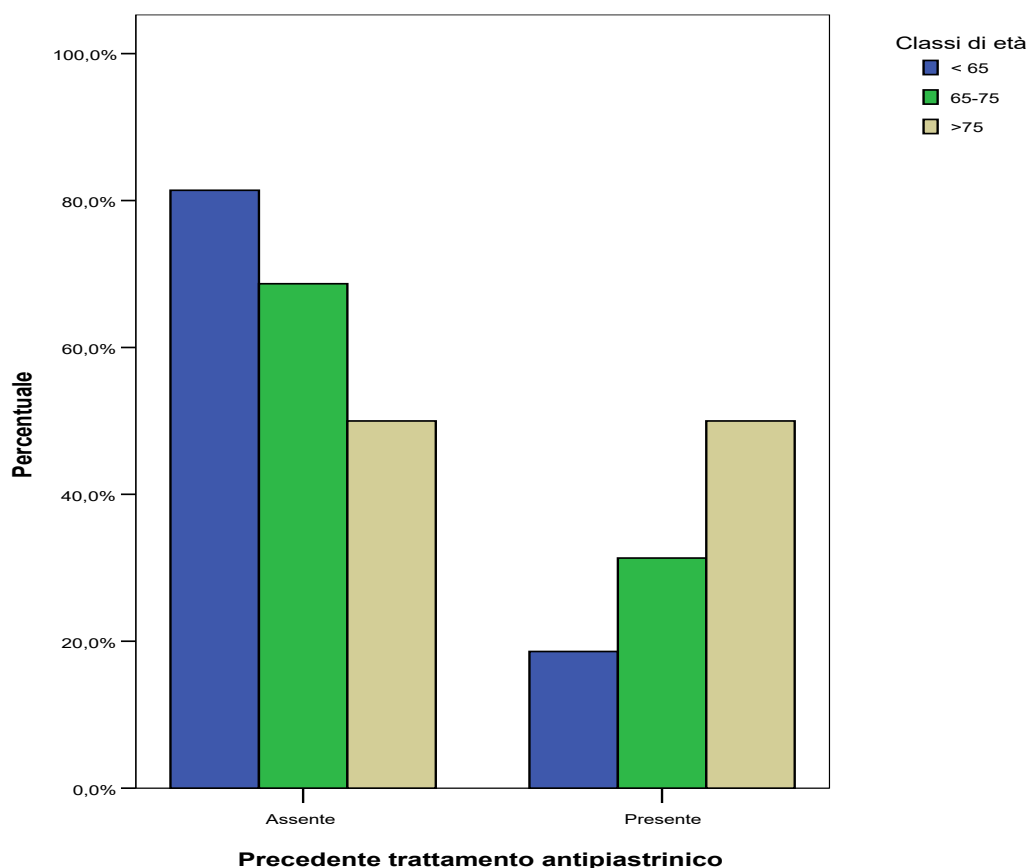


Figura 8: Differenza tra età nella prevalenza di un precedente trattamento antiplastrinico nella coorte analizzata



Infine, abbiamo sfruttato un modello generalizzato lineare multivariato per variabili ripetute che considerava mRS al ricovero e alla dimissione quali variabili dipendenti, l'età, la procedura effettuata, il sito dello stroke, l'ipertensione, il diabete e la dislipidemia, l'infarcimento emorragico, WBC > 11.000 u/mmc al ricovero, un pregresso stroke/TIA, lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale pre-esistente e "new-onset", la creatinina al ricovero, glicemia al ricovero quali variabili indipendenti ed il sesso quale covariata.

Le variabili che sembrano contribuire più significativamente alla varianza del mRS tra ricovero e dimissione in tale modello e all'interno del soggetto (*within subjects effects*) sono il tipo di procedura ($p=0,021$), il sito dello stroke ($p=0,0001$), la comparsa di un infarcimento emorragico durante il ricovero ($p=0,037$), il diabete ($p=0,031$), la

dislipidemia ($p=0,050$), la fibrillazione atriale “new onset” ($p=0,001$), WBC >11.000 u/mmc al ricovero ($p=0,0002$) e la glicemia al ricovero ($p=0,005$).

Al contrario, fattori come età ($p=0,0001$), tipo di procedura ($p=0,034$), sito dello stroke ($p=0,0001$), lo scompenso cardiaco cronico ($p=0,032$) e la creatinina al ricovero ($p=0,0004$) sembrano contribuire alle differenze osservate tra soggetti differenti all'interno del modello multivariato (*between subjects effects*).

In particolare, in tale modello si sottolinea come l'età sia associata ad una differenza statisticamente significativa di mRS al ricovero e alla dimissione, come mostrato in Tabella 5 e Figura 8.

Il modello multivariato, inoltre, evidenzia come la presenza di diabete, il tipo di procedura, il sito dello stroke, la comparsa di un infarcimento emorragico durante il ricovero, il diabete, WBC >11.000 u/mmc al ricovero e la glicemia al ricovero siano associati a (i) una differenza statisticamente significativa del mRS al ricovero e alla dimissione ma soprattutto a (ii) una differente traiettoria del valore di mRS dipendente dalla presenza da ognuno dei fattori sopraelencati, che appaiono indipendenti. Nelle Figure 9 e 10 si mostra questo ruolo portando l'esempio del diabete e dei WBC >11.000 u/mmc al momento del ricovero.

Tabella 5: differenze nella media del mRS tra ricovero e dimissione nelle varie classi di età al modello GLM/Multivariato.

Classi di età		Media mRS	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
< 65	Ricovero	0,960217	0,422009	1,498424223
	Dimissione	2,272057	1,510105	3,034009354
65-75	Ricovero	1,015474	0,492313	1,538635245
	Dimissione	2,335791	1,59514	3,076441188
>75	Ricovero	1,615905	1,069924	2,161885355
	Dimissione	3,141675	2,368718	3,914631194

Figura 8: differenze nella media del mRS tra ricovero e dimissione nelle varie classi di età al modello GLM/Multivariato.

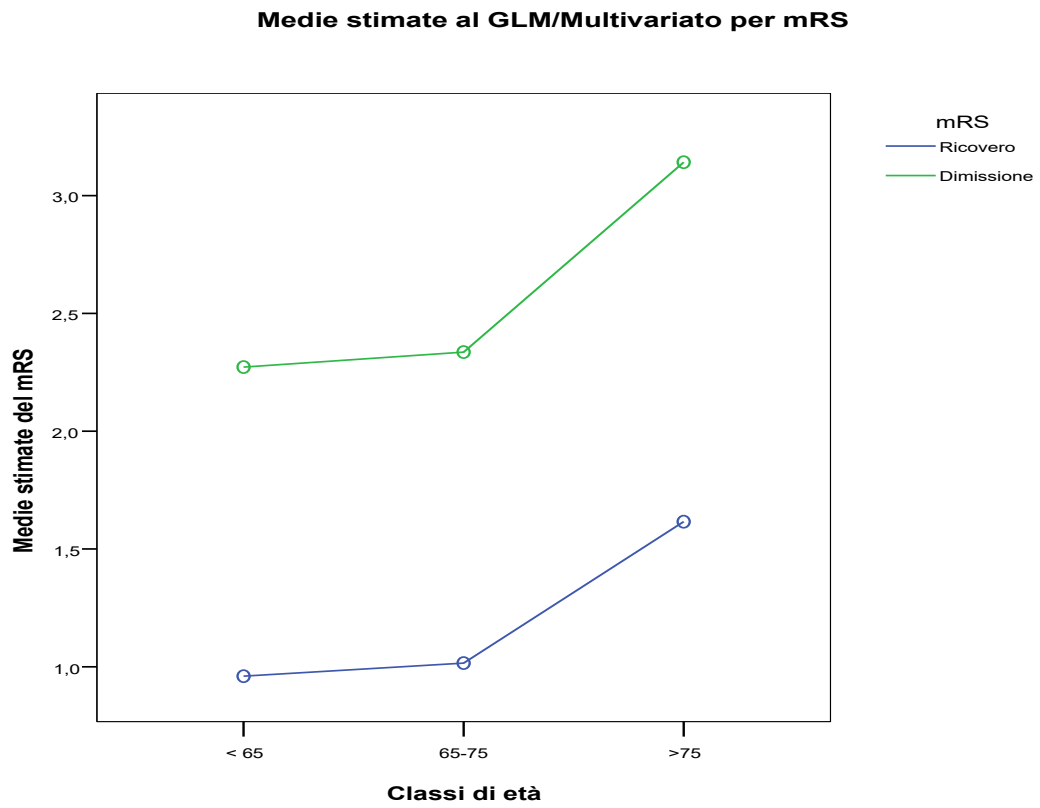


Figura 9: differenze nella media del mRS tra ricovero e dimissione a seconda della presenza del diabete al modello GLM/Multivariato.

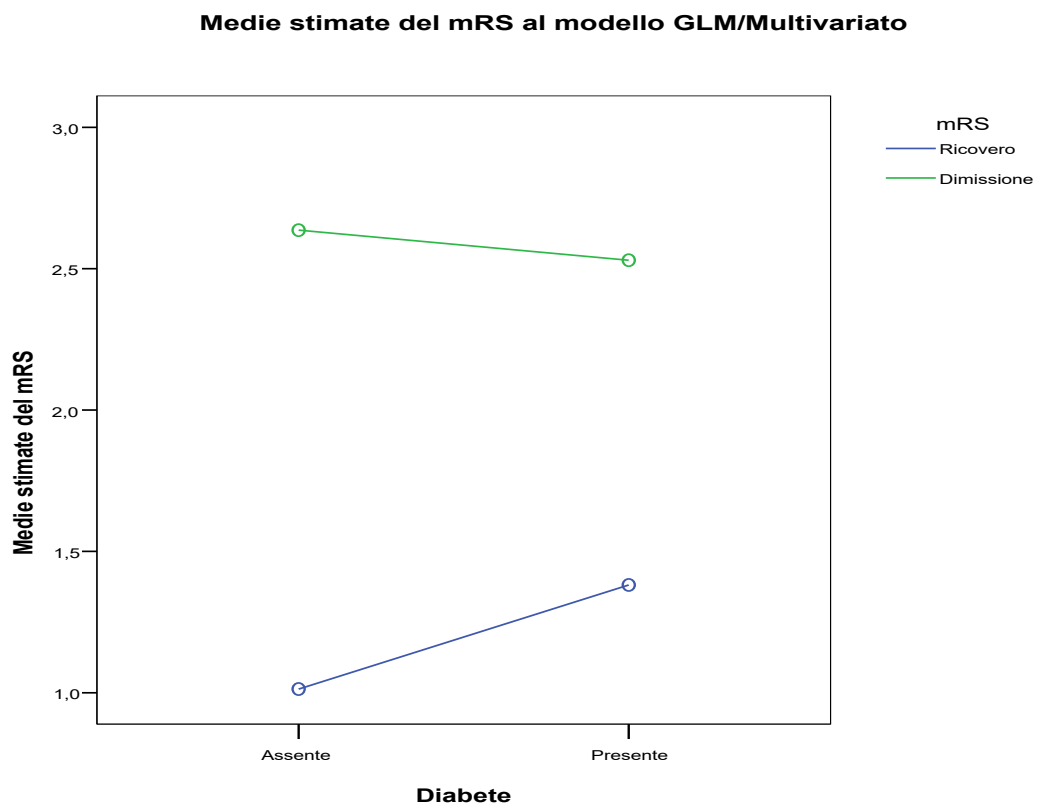
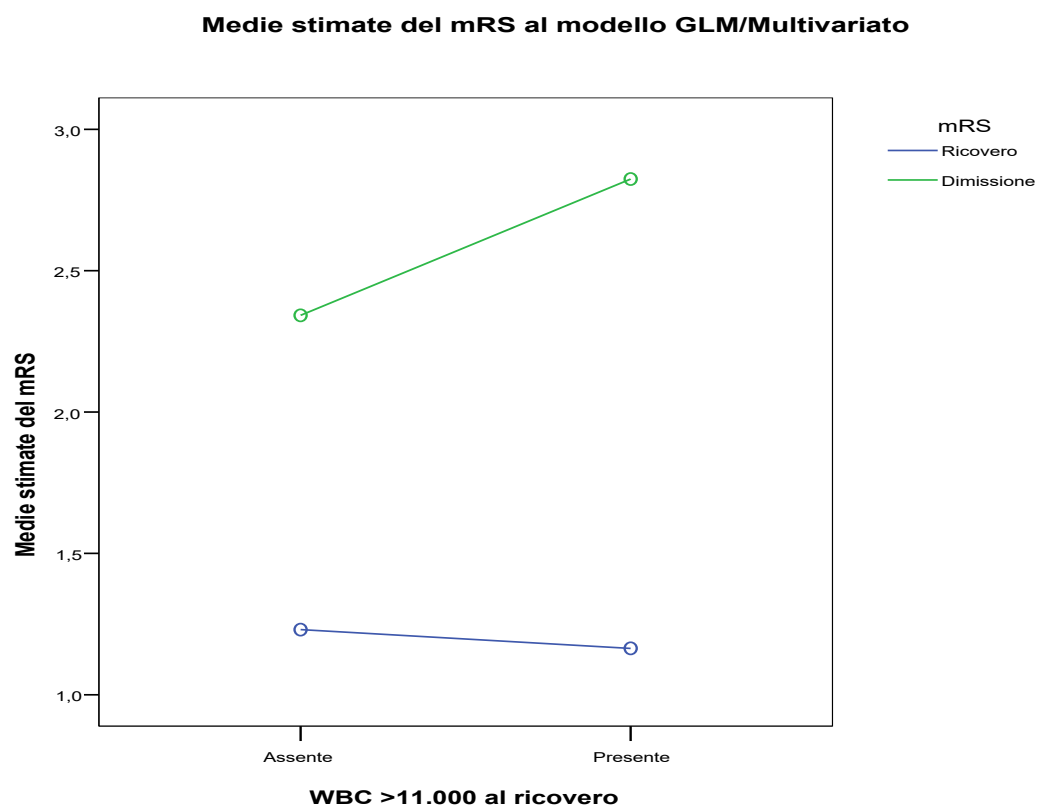


Figura 10: differenze nella media del mRS tra ricovero e dimissione a seconda della presenza di WBC >11.000 u/mmc al modello GLM/Multivariato.



11. DISCUSSIONE.

I risultati di questo studio mostrano alcune differenze significative presenti tra la popolazione più giovane e quella più anziana.

All'interno di queste differenze, collochiamo quindi tra i determinanti più associati all'età, l'mRS al momento del ricovero e l'mRS al momento della dimissione, che assumono entrambi dei trend lineari tra categorie di età, conformi ai grafici in Figura 1 e in Figura 2; la sede dello stroke, (nella quale spicca la percentuale di PACI tra i pazienti con età superiore ai 75 anni come riportato nella Figura 3 e in Tabella 3); l'insorgenza durante il ricovero di fibrillazione atriale "new onset" che ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di età, con un 5,8% nella categoria di età minore ai 65 anni a un 20% in quella sopra i 75 anni, come mostrato in Tabella 4 e Figura 4; tra i fattori di rischio cardiovascolari considerati, quelli risultati associati all'età in maniera statisticamente significativa sono il diabete mellito di tipo 2, che rappresenta un 40% all'interno della categoria sopra i 75 anni di età, l'ipertensione, la cui percentuale di prevalenza aumenta all'aumentare dell'età di ogni categoria come descritto in Tabella 4 e la dislipidemia, rappresentata da alte percentuali in tutte e tre le categorie, con un aumento però progressivo, all'aumentare dell'età.

Una differenza statisticamente significativa tra le varie classi di età è risultata anche nella valutazione dell'utilizzo di farmaci antiaggreganti prima dello stroke, con un 50% all'interno della categoria più anziana, ovvero quella con età maggiore ai 75 anni, come rappresentato in Tabella 4 e in Figura 8.

Tramite l'utilizzo del modello generalizzato lineare a variabili ripetute, le variabili indipendenti che hanno contribuito significativamente alla varianza dello score mRS tra ricovero e dimissione, all'interno del soggetto, sono risultate: il tipo di procedura, il sito dello stroke, la comparsa di infarcimento emorragico, il diabete, la comparsa di fibrillazione atriale "new onset", WBC >11.000 u/mmc al ricovero e la glicemia al ricovero; le differenze invece tra soggetti nel modello multivariato sono state determinate più significativamente dall'età, il tipo di procedura, la sede dello stroke, lo scompenso cardiaco cronico e la creatinina al ricovero. Questo modello ci ha permesso di evidenziare inoltre l'associazione tra età e una differenza statisticamente significativa tra mRS al ricovero alla dimissione.

Sempre grazie all'utilizzo del modello multivariato, si evidenzia che fattori come il diabete, il tipo di procedura, il sito dello stroke, l'infarcimento, i WBC >11.000 al ricovero e la glicemia al ricovero, sono associati a una differente traiettoria del valore mRS dipendente dalla presenza di ognuno di questi stessi fattori, che risultano indipendenti.

12. CONCLUSIONI.

L'ictus ischemico è una patologia molto grave che ha un impatto nel determinare esiti di disabilità, che aumentano progressivamente all'aumentare dell'età.

In particolare a questi outcome sfavorevoli sono associati il tipo di procedura effettuata, il diabete, il sito dello stroke, l'infarcimento emorragico e i valori di WBC e di glicemia al ricovero.

All'interno delle differenze tra una popolazione più giovane rispetto a una più anziana, i fattori che si associano più significativamente all'età dei pazienti, oltre agli esiti di disabilità misurati con la scala mRS tra ricovero e dimissione, sono la sede dello stroke, la comparsa di fibrillazione atriale "New onset", il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia.

Risulta quindi fondamentale agire su questi principali fattori di rischio sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, ovviamente andando ad agire tempestivamente e con la procedura adatta in acuto, impostando poi l'eventuale terapia farmacologica per la prevenzione secondaria.

E' bene concludere affermando che saranno necessari ulteriori studi per convalidare questi risultati e dare più sostegno alla tesi sostenuta.

13. 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] Giuseppe Anastasi, Silvano Capitani, Maria L. Carnazza, et al., Trattato di anatomia umana, 4a ed., vol. 3, 3 voll. Milano: edi-ermes, 2006
- [3] 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
- [4] Fazio-Loeb, Neurologia, 5a ed., vol. 2, 2 voll. SEU, 2019
- [5] 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:10.016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816343
- [6] George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke.* 2020 Mar;51(3):729-735. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32078487; PMCID: PMC7112557.
- [7] Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Feb 24;11:157-64. doi: 10.2147/VHRM.S53203. PMID: 25750539; PMCID: PMC4348138.
- [8] Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. *Neurol Sci.* 2012 Feb;33(1):53-8. doi: 10.1007/s10072-011-0654-9. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695657.
- [9] Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246709.
- [10] Verduzco LA, Nathan DG. Sick cell disease and stroke. *Blood.* 2009 Dec 10;114(25):5117-25. doi: 10.1182/blood-2009-05-220921. PMID: 19797523.

- [11] Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jun;10(6):315-25. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72. Epub 2014 Apr 29. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):612. PMID: 24776923.
- [12] Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, Arkema EV. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open*. 2015 Dec 16;1(1):e000168. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000168. PMID: 26719816; PMCID: PMC4692049.
- [13] Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):668-78. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
- [14] Keser Z, Chiang CC, Benson JC, Pezzini A, Lanzino G. Cervical Artery Dissections: Etiopathogenesis and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2022 Sep 2;18:685-700. doi: 10.2147/VHRM.S362844. PMID: 36082197; PMCID: PMC9447449.
- [15] Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jun;18(6):452-6. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22268862; PMCID: PMC6493455.
- [16] Corrado Angelini, Leontino Battistin - *Neurologia Clinica*
- [17] Cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS) Authors: Shyam Prabhakaran, MD, MS Mitchell SV Elkind, MD, MS, FAAN Section Editor: Scott E Kasner, MD Deputy Editor: John F Dashe, MD, PhD,
- [18] Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528-36. PMID: 25884860.
- [19] Marwan El-Koussy, Gerhard Schroth, Caspar Brekenfeld, Marcel Arnold; Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 1 November 2014; 72 (5-6): 309–316.
- [20] Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1085-96. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70251-9. PMID: 20965437

- [21] Bhattacharya P, Nagaraja N, Rajamani K, Madhavan R, Santhakumar S, Chaturvedi S. Early use of MRI improves diagnostic accuracy in young adults with stroke. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):62-4. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.002. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23157972.
- [22] Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov;57(6):1093-1108. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.007. PMID: 31582037; PMCID: PMC7040961.
- [23] Papanagiotou P, White CJ. Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Feb 22;9(4):307-317. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.014. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26803425.
- [24] Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Aug 7;11:437-50. doi: 10.2147/VHRM.S63791. PMID: 26300647; PMCID: PMC4536764.
- [25] Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):436-440. PMID: 29094912.
- [26] Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, Redgrave J, Majid A, Bell SM. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2022 Oct;56(10):1159-1173. doi: 10.1177/10600280211073009. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35094598; PMCID: PMC9393649.
- [27] Florescu C, Mustafa ER, Târtea EA, Florescu DR, Albu VC. Antiplatelet therapy in secondary ischemic stroke prevention - a short review. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(2):383-387. PMID: 31658310.
- [28] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9431):331337.
- [29] Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, Lyrer P, Engelter ST, Bonati L, Gensicke H, Traenka C, Tettenborn B, Weder B, Fischer U, Galimanis A, Jung S, Luedi R, De Marchis GM, Weck A, Cereda CW, Baumgartner R, Bassetti CL, Mattle HP, Nedeltchev K, Arnold M. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke

Study (SYSS). *J Neurol.* 2015 Sep;262(9):2025-32. doi: 10.1007/s00415-015-7805-5. Epub 2015 Jun 12. Erratum in: *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):199-200. PMID: 26067218.

[30] Gurková E, Štureková L, Mandysová P, Šaňák D. Factors affecting the quality of life after ischemic stroke in young adults: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes.* 2023 Jan 19;21(1):4. doi: 10.1186/s12955-023-02090-5. PMID: 36653785; PMCID: PMC9850784.