

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1. Epidemiologia dell'ictus	1
1.2. Cause di emorragia subaracnoidea	1
1.2.1. Aneurismi non rotti.....	2
1.2.2. Aneurismi rotti	4
1.3. Presentazione clinica dell'emorragia subaracnoidea	5
1.4. Diagnosi	7
1.5. Trattamento	9
1.6. Complicanze.....	13
1.6.1. Trattamento delle complicanze.....	14
1.7. Degenza in <i>Stroke Unit</i>.....	16
2. MATERIALI E METODI	19
2.1. Criteri di inclusione nello studio.....	19
2.2. Raccolta dati	19
2.3. Analisi statistica.....	22
3. RISULTATI.....	23
3.1. Casistica totale.....	23
3.2. Ricoveri in <i>Stroke Unit</i>.....	25
3.3. Risultati dell'analisi statistica	30
4. DISCUSSIONE.....	34
4.1. Casistica totale.....	34
4.2. Ricoveri in <i>Stroke Unit</i>.....	35
4.3. Limiti dello studio	36
5. CONCLUSIONE	37
6. BIBLIOGRAFIA.....	39

1. INTRODUZIONE

1.1. Epidemiologia dell'ictus

L'ictus si definisce come un disturbo caratterizzato da segni e sintomi neurologici su base vascolare. Ne esistono di 3 tipi: ictus ischemico, ictus emorragico e ictus da emorragia subaracnoidea.

Secondo il report del Global Burden of Disease Collaborators [1], nel 2019 l'ictus cerebrale era la seconda causa di morte (11,6% [C.I. 10,8-12,2] delle morti totali) e la terza causa di morte e disabilità combinate (5,7% [C.I. 5,1-6,2] del totale di DALYs). DALY è un'abbreviazione per "*disability-adjusted life year*" (anno di vita corretto per disabilità). È una misura universale che consente a ricercatori e responsabili delle politiche di confrontare popolazioni molto diverse e condizioni di salute nel tempo. I DALY sono uguali alla somma degli anni di vita persi (*years of life lost*: YLLs) e degli anni vissuti con disabilità (*years lived with disability*: YLDs).

L'ictus ischemico rappresentava il 62,4% di tutti gli ictus incidenti, l'emorragia cerebrale il 27,9% e l'emorragia subaracnoidea (ESA) il 9,7%.

1.2. Cause di emorragia subaracnoidea

L'emorragia subaracnoidea (ESA) è causata dal versamento di sangue nello spazio subaracnoideo, che normalmente contiene liquido cefalo-rachidiano e corrisponde a quello spazio compreso tra le due componenti della leptomeninge: l'aracnoide (più superficiale) e la pia madre (più profonda). In base alla causa, può essere classificata in due tipi principali:

- *Traumatica* (20%)
- *Non traumatica o spontanea* (80%)

Nell'85% dei casi è dovuta alla rottura di un aneurisma, nel 10% è idiopatica e nel restante 5% è secondaria a cause rare come malformazioni arterovenose (MAV), vasculiti, neoplasie, fistole artero-

venose durali, dissecazione arteriosa carotidea o vertebrale (anche nel contesto di malattie dei tessuti connettivo-elastici come la sindrome di Marfan, di Ehlers-Danlos, di Loeyes-Dietz, coagulopatie o uso di sostanze simpaticomimetiche come la cocaina o la metamfetamina) [2].

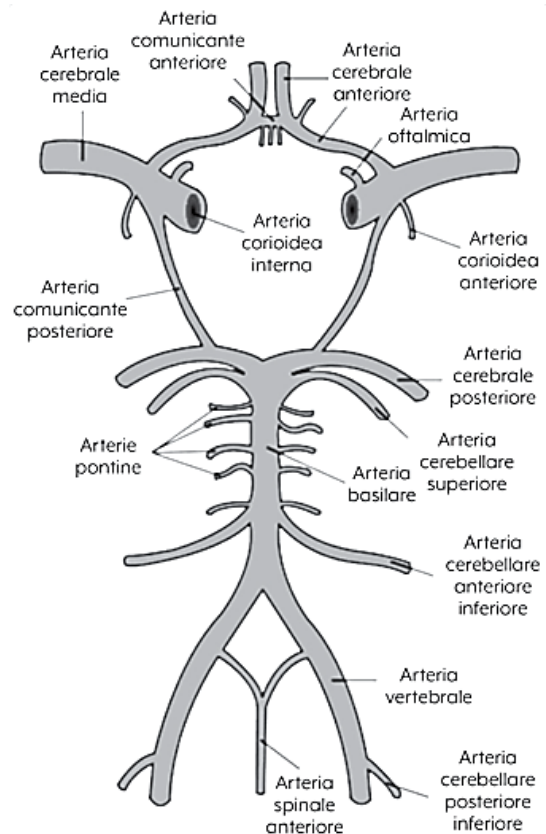
1.2.1. Aneurismi non rotti

Gli aneurismi sono delle dilatazioni anomale della parete di un vaso arterioso. Si formano per stress emodinamico, che si verifica tipicamente ai punti di ramificazione del vaso o dove si formano degli angoli bruschi. In queste regioni il flusso di sangue imprime sulla parete una forza tangenziale elevata (*Wall Shear Stress: WSS*) che a lungo andare causa una disfunzione endoteliale. Dal punto di vista fisiopatologico possiamo riconoscere due componenti principali nella creazione dell'aneurisma [3]:

1. Migrazione delle cellule muscolari lisce nell'intima e trasformazione in un fenotipo dalla ridotta capacità di sintesi del collagene e di contrattilità. Nelle fasi avanzate della formazione dell'aneurisma, molte cellule vanno in apoptosi e si verifica anche un assottigliamento della tonaca media.
2. Invasione dei macrofagi con rilascio di citochine infiammatorie e metalloproteasi che danneggiano la matrice extracellulare.

Secondo una metanalisi del 2011 [4], il 3,2 % (C.I. 1,9-5,2) della popolazione mondiale è portatore di un aneurisma cerebrale, ma raramente cresce fino a causare sintomi da compressione o va incontro a rottura.

Fig. 1 Circolo di Willis



In base alla forma possono essere classificati in fusiformi, sacculari o dissecanti e possono essere mono o plurilobati. Questi ultimi a maggiore rischio di rottura [5].

Secondo uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti, in Canada e in Europa [6] gli aneurismi cerebrali non rotti in pazienti senza storia di ESA, in ordine di frequenza, sono localizzati su:

- 1) Arteria Carotide Interna (*Internal Carotid Artery: ICA*) – 41,7%
- 2) Arteria Cerebrale Media (*Middle Cerebral Artery: MCA*) – 22,7%
- 3) Arteria Comunicante Posteriore (*Pcom*) – 13,9 %
- 4) Arteria Comunicante Anteriore (*Anterior Communicating Artery: Acom*) – 10,0 %
- 5) Arteria Cerebrale posteriore (*Posterior Cerebral Artery: PCA*) – 6,6%
- 6) Arteria basilare 5,1%

I fattori di rischio associati allo sviluppo di un aneurisma sono:

- Sesso femminile
- Età avanzata (picco a 60-79 anni)
- Aterosclerosi
- Fumo
- Tumore cerebrale
- Malattia del rene policistico
- Storia familiare di aneurismi cerebrali

In particolare, per quanto riguarda la familiarità, sono state individuate una serie di caratteristiche ricorrenti [7]:

- L'arteria cerebrale media è la sede più frequente;
- Gli aneurismi tendono a rompersi a dimensioni minori;
- L'ESA si verifica ad un'età inferiore rispetto ai pazienti con aneurismi sporadici;
- Maggior rischio di avere uno scarso outcome.

Comunque, uno studio di coorte condotto su gemelli mono e dizigoti [8], ha evidenziato una scarsa concordanza e quindi come l'ESA sia prevalentemente di

origine non genetica. Svolgono, invece, un ruolo importante, i fattori di rischio ambientali.

1.2.2. Aneurismi rotti

La maggior parte degli aneurismi cerebrali rimangono silenti per tutta la vita e solo una percentuale molto bassa (< 1%) diventano sintomatici in seguito ad una rottura. Il rischio varia in base alle dimensioni, alla localizzazione dell'aneurisma e all'età dei pazienti [9-10].

I fattori di rischio associati alla crescita [11] e alla rottura [12] degli aneurismi cerebrali sono stati classificati nello score PHASES (Tab. 1-2):

Tab. 1 Valori PHASES assegnati ai fattori di rischio

Componente	Punti	
Popolazione	Nordamericano o Europeo (tranne Finlandese)	0
	Giapponese	3
	Finlandese	5
Ipertensione	No	0
	Si	1
Età	< 70	0
	≥ 70	1
Dimensioni dell'aneurisma	< 7,0 mm	0
	7,0 – 9,9 mm	1
	10,0 – 19,9 mm	6
	≥ 20 mm	10
Precedente ESA da un altro aneurisma?	No	0
	Si	1
Localizzazione dell'aneurisma	ICA	0
	MCA	2
	ACA/Pcom/PCA	4

Tab 2. Correlazione tra il punteggio PHASES e il rischio di rottura a 5 anni e crescita a 2,7 anni espressi in percentuale

Score	Rischio di rottura a 5 anni (%)	Rischio di crescita a 2,7 anni (%)
0-1		7
≤ 2	0,4	8
3	0,7	
4	0,9	14
5	1,3	18
6	1,7	
7	2,4	
8	3,2	
9	4,3	
10	5,3	
11	7,2	
≥ 12	17,8	

I due più importanti fattori di rischio non modificabili sono la localizzazione e la dimensione dell'aneurisma; quelli modificabili sono il fumo, l'ipertensione e il consumo eccessivo di alcool. A questo proposito è importante evidenziare che negli ultimi anni c'è stata una riduzione dell'incidenza delle ESA, possibilmente correlata a interventi di salute pubblica e modificazioni dello stile di vita che hanno favorito un maggiore controllo dei fattori di rischio cardiovascolare [13].

1.3. Presentazione clinica dell'emorragia subaracnoidea [14]

Il sintomo d'esordio più caratteristico per una diagnosi di ESA è la cefalea improvvisa "a scoppio" o "a colpo di tuono", che raggiunge il picco di intensità in pochi secondi e viene spesso riportata dal paziente come il mal di testa più forte che abbia mai provato. È presente nell'85-100% dei casi di ESA e può essere il solo sintomo in circa 1/3 dei pazienti. Nel giro di minuti od ore, il dolore tende a concentrarsi a livello occipitale e nucale o del rachide, man mano che il sangue cola lungo gli spazi subaracnoidei più bassi. Può durare fino a 12 settimane, ma in caso di sanguinamenti modesti anche poche ore. Dal 10 al 43% dei pazienti con ESA può aver sofferto di un precedente lieve sanguinamento, causato dalla fissurazione

dell'aneurisma, che si è manifestato con una cefalea meno intensa e di breve durata chiamata "cefalea sentinella", al quale poi segue un sanguinamento maggiore [15].

Il vomito in genere è presente sin dall'inizio della cefalea. La rigidità nucale, invece, non è un segno precoce e si manifesta dopo 3-12 ore dall'esordio dell'ESA, indipendentemente dalla gravità.

Alterazioni dello stato di coscienza all'esordio, o poco dopo l'esordio dell'ESA, sono molto frequenti. In particolare, si hanno letargia e confusione in circa un terzo dei casi, perdita di coscienza transitoria in un altro terzo e coma in circa il 17% dei pazienti.

Le crisi epilettiche si possono manifestare sin dalla prima giornata in circa il 10% dei pazienti con ESA, mentre nel 30% dei casi si possono avere crisi a partire da 6 mesi dall'esordio dell'ESA.

Segni e sintomi neurologici focali si riscontrano in circa il 20% dei casi e talora consentono di localizzare l'aneurisma. Infatti, gli aneurismi dell'arteria comunicante anteriore possono dare origine a sintomi frontali come ipostenia bilaterale degli arti inferiori, riflessi plantari in estensione bilateralmente, incontinenza sfinterica e abulia. Gli aneurismi dell'arteria coroidea anteriore e dell'arteria cerebrale media possono presentarsi con emiparesi, afasia o neglect visuo-spaziale, mentre gli aneurismi dell'arteria peri-callosa e quelli del tratto distale dell'arteria cerebrale anteriore possono dare origine a una monoparesi dell'arto inferiore. Gli aneurismi dell'arteria comunicante posteriore e, meno frequentemente, della biforcazione carotidea, dell'apice dell'arteria basilare, dell'arteria cerebrale posteriore e dell'arteria cerebellare posteriore, possono determinare una paralisi compressiva del III nervo cranico con midriasi unilaterale e perdita del riflesso fotomotore diretto e consensuale, a fronte di una motilità oculare estrinseca normale. Può verificarsi anche una paralisi bilaterale del VI nervo cranico in caso di ipertensione endocranica. Una sindrome di Parinaud (miosi fissa, paresi dello sguardo verso il basso e della convergenza) è di solito espressione di un idrocefalo che, dilatando l'acquedotto di Silvio, causa una disfunzione dell'area pretettale.

Emorragie retiniche e preretiniche (subialoidee) si verificano in circa il 20% dei casi di ESA e in circa il 4% dei casi le preretiniche si estendono al corpo vitreo (sindrome di Terson). Sono un indice prognostico negativo perché si associano ad ESA molto estese.

In base allo stato di coscienza e alla presenza o meno di segni focali, si può quantificare la gravità clinica con la scala di Hunt-Hess (Tab. 3): punteggi elevati sono indicativi di una condizione grave e predicono mortalità e rischio di complicanze neurologiche.

Tab 3. Scala di Hunt-Hess

Grado	Descrizione	Sopravvivenza (%)
0	Aneurisma silente	-
1	Asintomatico o cefalea e rigidità lieve	70%
1a	Deficit neurologici focali in assenza di segni meningei	
2	Deficit dei nervi cranici, cefalea moderata-severa, rigidità nucale	60%
3	Stato confusionale/sopore, deficit neurologici focali lievi	50%
4	Stupor, emiparesi moderata-grave, rigidità	40%
5	Coma, postura in decerebrazione	10%

Dal grado 1 al 3 si può subito ricorrere all'intervento chirurgico, mentre per i gradi 4 e 5 è necessaria prima la stabilizzazione e il passaggio al grado 3.

1.4. Diagnosi [16]

In caso si sospetto clinico, il primo esame da eseguire è la TC cerebrale che, se effettuata entro 24-48 ore, è in grado, nel 95% dei casi, di evidenziare sangue (iperdenso) generalmente a distribuzione simmetrica nelle cisterne della base, nelle scissure di Silvio e nei solchi corticali. Con il passare del tempo il sangue viene eliminato dallo spazio subaracnoideo e la sensibilità si riduce al 50% dopo 7 giorni [17]. In base a come compare alla TC, l'ESA può essere classificata in 4 gradi

secondo la scala Fisher e, nella variante modificata (Tab. 4), ad ogni grado aumenta progressivamente il rischio di vasospasmo [18-19].

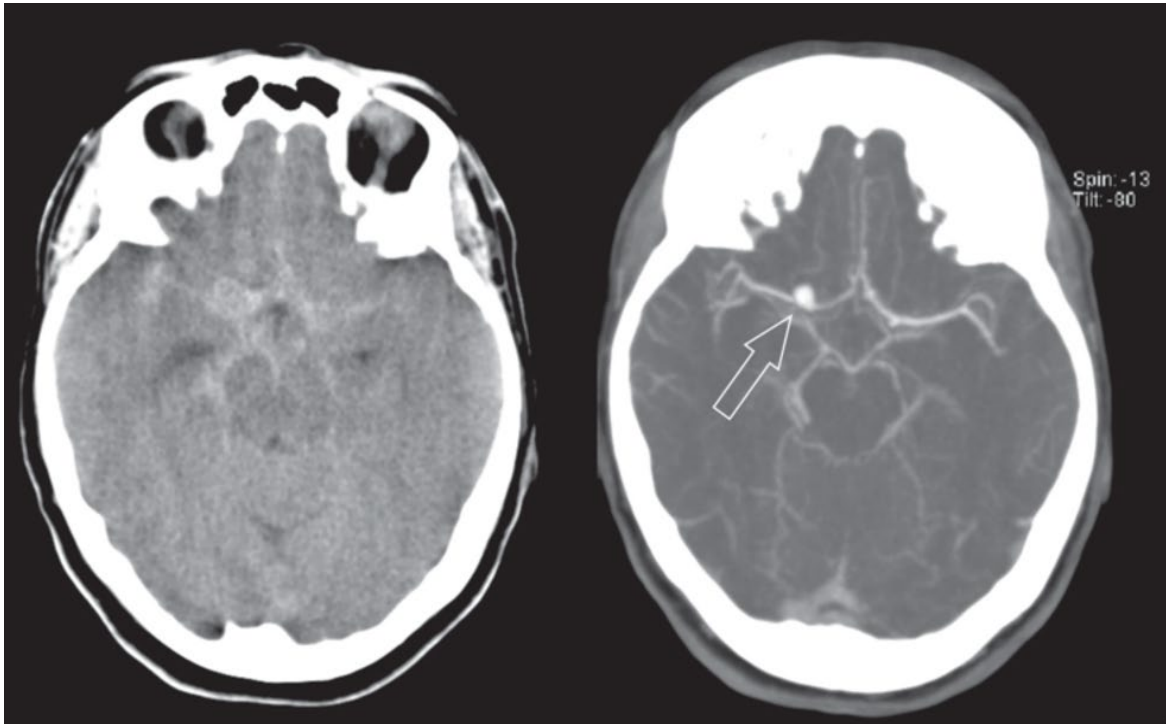
Tab. 4 Scala Fisher modificata

Grado	Caratteristiche dell'immagine TC	Probabilità di ischemia cerebrale ritardata (%)
1	Strato sottile (<1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei in assenza di sangue nei ventricoli	12
2	Strato sottile (<1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei e presenza di sangue in entrambi i ventricoli	21
3	Strato spesso (>1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei in assenza di sangue nei ventricoli	19
4	Strato spesso (>1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei e presenza di sangue in entrambi i ventricoli	40

In fase acuta, in presenza di TC non diagnostica, ma forte sospetto clinico di ESA, l'indagine diagnostica successiva è la puntura lombare: l'esame spettrofotometrico del sovrantante del liquor dopo centrifugazione consente di effettuare una diagnosi di ESA, evidenziando la caratteristica xantocromia (colore giallastro dovuto alla presenza di bilirubina), che diventa positiva dopo circa 12 ore dal sanguinamento e rimane tale fino a 2 settimane.

L'angioTC e l'angioRM possono essere molto utili in caso di dubbio, ma poi un'angiografia andrà eseguita comunque, sia in caso di negatività di questi accertamenti o per scopi terapeutici. L'angiografia per catetere consente di studiare la sede, la dimensione, l'orientamento dell'aneurisma, la presenza di eventuali trombi o calcificazioni intraluminale, il rapporto con i vasi vicini, la presenza di eventuali altri aneurismi e consente di trattare l'aneurisma mediante tecniche endovascolari.

Fig. 2 Emorragia subaracnoidea: la TC (a sinistra) mostra emorragia subaracnoidea in sede biemisferica, prevalente a livello del chiasma ottico e delle cisterne della base. L'angioTC (a destra) mostra la presenza di un aneurisma della biforcazione dell'ACM destra. Da Berardelli A, Cruccu G et al.: La Neurologia della Sapienza. 2022, Società editrice Esculapio, pp 318. ISBN: 978-88-9385-301-9



Infine, per la diagnosi e il monitoraggio del vasospasmo, la tecnica diagnostica più appropriata è il doppler transcranico, che non è invasiva e può essere effettuata al letto del paziente.

1.5. Trattamento

La gestione precoce dell'ESA si basa sulla stabilizzazione cardiorespiratoria e neurologica, prevenzione delle complicanze e pianificazione della cura definitiva.

Il trattamento definitivo può essere fondamentalmente di due tipi: microchirurgico ed endovascolare, entrambi eseguiti in anestesia generale. A volte possono anche essere combinati.

Il *clipping* chirurgico richiede una craniectomia. Il cervello viene delicatamente spostato per visualizzare l'aneurisma, poi viene posizionata una piccola clip a livello del collo dell'aneurisma per bloccare il flusso di sangue al suo interno ed escluderlo

dalla circolazione. Le clip sono fatte di titanio e rimangono permanentemente sull'arteria. Fatto ciò, si prosegue con un controllo con mezzo di contrasto al verde indocianina per accertare l'avvenuta esclusione dal circolo.

Il trattamento endovascolare è effettuato dai radiologi interventisti e viene effettuata mediante un catetere ad accesso transfemorale. L'accesso arterioso viene ottenuto attraverso la puntura dell'arteria femorale con la tecnica Seldinger, e un introduttore arterioso viene inserito e assicurato con un punto di sutura. Si introduce poi il catetere guida che viene indirizzato nei vasi con l'aiuto di un filo guida.

L'occlusione dell'aneurisma può essere ottenuta mediante diverse tecniche, che possono anche essere utilizzate insieme. Le principali sono:

- *Coiling endovascolare*

Tramite guida angiografica diretta, le spirali vengono introdotte all'interno del lume dell'aneurisma e favoriscono la formazione di un trombo. Possono essere di varie forme, (elicoidali, sferiche), lunghezze, diametri, consistenza e design. Solitamente le ultime spirali sono elicoidali per permettere un miglior riempimento dell'aneurisma residuo.

Il posizionamento delle spirali può essere facilitato mediante la tecnica *balloon assisted coiling (BAC)*, che consiste nell'uso di un palloncino che viene gonfiato attraverso il collo dell'aneurisma fino a quando non sono state distribuite abbastanza spirali per creare una massa stabile all'interno della sacca aneurismatica. Successivamente il palloncino viene sgonfiato e rimosso.

Una rara complicanza del *coiling* è rappresentata dalla migrazione delle spirali, soprattutto per aneurismi di calibro inferiore e spirali di piccole dimensioni [20].

- *Coiling endovascolare assistito da stent (SAC)*

Per trattare gli aneurismi che hanno un colletto particolarmente ampio (> 4 mm) [21] può essere complicato raggiungere la completa occlusione con solo l'utilizzo delle spirali. In questi casi, insieme alle spirali, si può utilizzare uno *stent*, ovvero una protesi endovascolare metallica costituita da maglie di diversa forma, che rinforza la parete del vaso e aiuta la compattazione delle

spirali. Lo *stent*, inoltre, reindirizza il flusso di sangue lungo l'arteria riducendo allo stesso tempo l'afflusso nella sacca aneurismatica – e quindi il rischio di rottura – e funge da *scaffold* per la riepitelizzazione della parete arteriosa.

Gli *stent* possono essere utilizzati da soli o in combinazione con un secondo *stent* in una configurazione a forma di Y, soprattutto quando il sacco aneurismatico è perfettamente al centro di una biforcazione.

Lo *stent* può essere di tipo *balloon expandable* (una volta collocato viene espanso in modo da aderire alla parete dell'arteria mediante il gonfiaggio di un palloncino al suo interno), oppure si possono impiegare i più recenti *stent* auto-espandibili (*barrel stent*) realizzati con biomateriali a memoria di forma, che sono anche i più utilizzati, grazie alla loro capacità di seguire la curvatura del vaso di interesse.

- *Stent a diversione di flusso (flow diverter)*

Si tratta di *stent* caratterizzati da una bassa porosità, il cui scopo è la riduzione dello scambio emodinamico tra la sacca aneurismatica e il vaso; in tal modo si favorisce la formazione di neointima a livello endoluminale e la trombosi dell'aneurisma. La differenza principale con il *coiling* è che, mentre questo determina un'occlusione immediata, i *flow diverter* esercitano un'azione occludente prolungata nel tempo [22].

Sia l'uso della *SAC* che degli *stent flow diverter* è associato a un rischio maggiore di formazione di trombi rispetto al *coiling* tradizionale, rendendo necessaria la doppia terapia antiaggregante. Il loro utilizzo negli aneurismi rotti è associato ad un rischio maggiore di complicanze emorragiche, in particolare correlate alla ventricolostomia. Di conseguenza queste tecniche dovrebbero essere evitate nella fase acuta ogni qualvolta un aneurisma rotto possa essere trattato (anche parzialmente per fissare il sito della rottura) mediante *coiling* primaria o clipping [23].

- *Flow disruption*

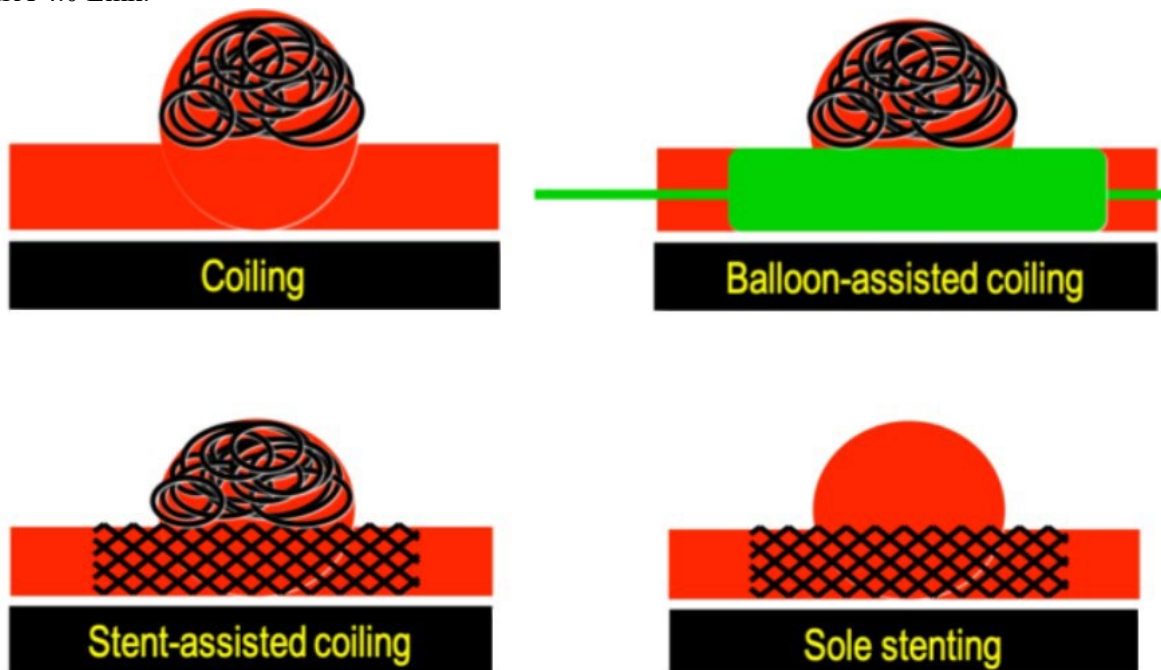
È una tecnica molto recente che consiste nel posizionare una rete protesica all'interno della sacca aneurismatica stessa, creando stasi e quindi favorendo

la trombosi. Rispetto agli *stent* ha il vantaggio di non necessitare della doppia terapia antiaggregante e, secondo i primi studi, sembra avere un'efficacia paragonabile alle altre tecniche endovascolari nel trattamento degli aneurismi a largo colletto localizzati alle biforcazioni [24].

- *Agenti embolizzanti liquidi*

Vengono poco utilizzati ma rappresentano comunque un'opzione per gli aneurismi più piccoli. Sono principalmente composti polimerici liquidi (es. Onyx ®, Glubran 2 ®) inizialmente progettati per il trattamento endovascolare delle malformazioni arterovenose (MAV) e poi adattati anche a quello degli aneurismi cerebrali [25]. Possono essere usati anche in associazione alle spirali.

Fig. 3 Tecniche endovascolari diverse per trattare un aneurisma intracranico. A seconda delle dimensioni, dell'anatomia e della posizione dell'aneurisma sul vaso principale, possono essere utilizzate varie strategie di coiling e stenting. Fonte: Wikimedia Commons. DocJBrigham, CC BY-SA 4.0 Link.



Ad oggi, le tecniche endovascolari rappresentano il trattamento principale delle emorragie subaracnoidee. Le ultime evidenze mettono in luce come, nonostante con il *clipping* ci sia un rischio inferiore di risanguinamento e una percentuale superiore di occlusione completa dell'aneurisma rispetto al *coiling*, quest'ultimo è associato

ad un tasso nettamente più basso di outcome negativi ad un anno e una frequenza inferiore di vasospasmo, ischemia cerebrale e complicanze post operatorie [26].

1.6. Complicanze

L'emorragia subaracnoidea è una condizione associata ad un elevato tasso di mortalità e disabilità e la presenza di complicanze ne peggiora ulteriormente la prognosi. Le principali sono:

- *Risanguinamento*

Se l'aneurisma non viene trattato esiste un rischio del 20% nei primi 14 giorni che si verifichi un nuovo sanguinamento, che aumenta al 40% dopo 180 giorni. È responsabile di circa il 30% delle prognosi sfavorevoli per mortalità e morbosità.

- *Vasospasmo*

È la complicanza neurologica più frequente, si verifica in circa la metà dei pazienti ed è sintomatico nel 20-30% dei casi, manifestandosi con una riduzione del livello di coscienza. Ha un picco di frequenza a 7-10 giorni dall'ESA e può causare danni da ischemia cerebrale ritardata, che si definisce come una riduzione di 2 punti nel Glasgow Coma Scale per almeno un'ora che non può essere attribuito ad altre cause [27].

Il doppler transcranico consente di monitorare il paziente, l'angiografia ci consente di confermare la diagnosi ed eventualmente iniziare il trattamento.

- *Idrocefalo*

Ci sono due tipi di idrocefalo che si possono verificare in seguito ad un'emorragia subaracnoidea: acuto e cronico. L'idrocefalo acuto si verifica prima del 7° giorno dall'esordio dell'ESA ed è causato dall'ostruzione del flusso di liquor dai coaguli di sangue. Si verifica tra il 15 e il 58,4% dei casi e quasi il 70% degli idrocefali acuti, diventano cronici [28]. Clinicamente si manifesta con i segni di aumento della pressione endocranica, come papilledema ed alterazioni del sensorio.

L'idrocefalo cronico si verifica dopo il 30° giorno ed è dovuto alla compromissione del normale riassorbimento di liquor dallo spazio subaracnoideo. Si verifica tra il 4,3 e il 37% dei casi dopo ESA.

La diagnosi si basa su una tomografia computerizzata (TC), che mostra ventricolomegalia ed altri segni caratteristici di un eccesso del volume del liquor.

- *Crisi epilettiche*

Si possono verificare all'esordio o entro le prime 24 ore nel 3-18% dei casi, mentre il 6-15% sviluppa epilessia. Il rischio è maggiore in caso di ematomi intracerebrali, vasospasmo, ipertensione, risanguinamento, idrocefalo.

- *Complicanze internistiche:*

- *Iperglicemia*

Peggiora l'acidosi, porta alla produzione di radicali liberi e ha un effetto cerebrovascolare diretto che peggiora l'ischemia.

- *Squilibri elettrolitici (iponatremia, ipernatremia, ipokaliemia, ipomagnesemia)*

Tra essi ha un ruolo di spicco l'iponatremia, che è fortemente associata al vasospasmo e potrebbe anche essere anche un suo agente scatenante. È fondamentale distinguere i casi in cui sia dovuta a una sindrome da deplezione cerebrale di sali con ipovolemia e da una sindrome da inappropriata secrezione di ADH, in quanto il trattamento è sostanzialmente opposto: abbondante somministrazione di sodio e fluidi nel primo caso e restrizione idrica nel secondo.

- *Aritmie*

- *Edema polmonare cardiogeno e neurogeno*

- *Disfunzione pituitaria*

1.6.1. Trattamento delle complicanze

Una grande quota di complicanze delle emorragie subaracnoidee è legata a problemi internistici; pertanto, stabilizzare il quadro cardiorespiratorio e l'equilibrio

idroelettrolitico risulta essere il primo passo fondamentale per garantire il miglior recupero possibile. È importante fare attenzione anche all'iperglicemia, che si manifesta nel 30% dei casi ed è un fattore prognostico negativo indipendente [29]. Quando presente, anche in pazienti non diabetici, è necessario iniziare una terapia insulinica.

In merito alle complicanze specifiche dell'emorragia subaracnoidea, distinguiamo:

- Vasospasmo

L'elevazione della pressione, l'espansione del volume ematico e l'emodiluizione (*triple therapy*) non rappresenta più un'opzione per ridurre il vasospasmo ed espone il paziente al rischio di scompenso cardiaco, disturbi elettrolitici e sanguinamento di aneurismi non trattati [30]. Altre soluzioni possono essere l'angioplastica con palloncino o, più comunemente, la somministrazione di nimodipina orale o in infusione endovenosa/intra-arteriosa. La nimodipina viene utilizzata anche per la prevenzione del vasospasmo stesso, alla dose di 60 mg per 6 volte al giorno [31].

È stato visto che il rischio di vasospasmo è significativamente minore nelle ESA trattate con *coiling* rispetto a quelle trattate con *clipping* [32], a fronte, però, di un rischio superiore di risanguinamento e una percentuale inferiore di aneurismi completamente occlusi

- Idrocefalo

Lo standard per il trattamento dell'idrocefalo è rappresentato dal drenaggio ventricolare esterno, che riduce la pressione endocranica migliorando la sintomatologia e la pressione di perfusione cerebrale. Nella maggior parte dei casi viene mantenuto solo per alcuni giorni, quando, però, il paziente diventa continuamente dipendente dal drenaggio, è necessaria la conversione al trattamento permanente tramite la derivazione ventricolo-peritoneale o, se il peritoneo non è indicato come sede di impianto, l'atrio destro o la pleura.

In generale, l'intervento migliora il quadro clinico nel 50-80% dei casi, ma aumenta il rischio di risanguinamento e comporta complicanze infettive nel 5-10% [30].

- Crisi epilettiche

Una crisi epilettica post-ESA può essere trattata con Lorazepam, 1,2 mg IV. L'epilessia post-ESA può essere trattata con fenitoina (dose di carico 1 g IV, poi mantenimento a 100 mg PO/NG/IV TID) o levetiracetam (Keppra®, dose iniziale 500 mg PO/NG BID, può essere aumentata a 1500 mg). Per convenzione il paziente che ha sviluppato epilessia post-ESA deve continuare la terapia anticonvulsivante per almeno 6 mesi.

Sempre più studi dimostrano come il trattamento profilattico non sia vantaggioso [33].

1.7. Degenza in *Stroke Unit*

È ormai noto da tempo come i pazienti con ictus (e in questo studio, più precisamente, con ESA) abbiano degli outcome migliori, quando trattati in centri specializzati nella gestione delle malattie cerebrovascolari come sono, appunto, le *Stroke Unit*. *Stroke Unit* è un termine utilizzato per descrivere la cura specializzata che i pazienti ricevono in ospedale sotto la gestione di un team multidisciplinare specializzato nella gestione dell'ictus, comprensivo di personale medico, infermieristico e altri professionisti della salute. Una recente revisione sistematica [34] afferma come le persone che hanno subito un ictus hanno maggiore probabilità di sopravvivenza, tornare a casa e riacquistare l'indipendenza, se ricevono cure specializzate in ospedale.

In Italia, nel decreto ministeriale 70/2015 (adottato nel PDTA della Regione Marche per la gestione dell'ictus in fase acuta nel 2016), vengono stabiliti gli standard delle Unità ospedaliere per il trattamento dei pazienti con ictus e le strutture dedicate alla gestione dei pazienti con ictus cerebrale acuto, prevedendo due livelli:

- *Stroke Unit* di I livello o areastroke

Sono necessarie per rispondere diffusamente, a livello territoriale, al fabbisogno di ricovero e cura della maggior parte dei pazienti con ictus cerebrale. Si caratterizzano per la presenza, in area di degenza specializzata per pazienti con ictus, dei seguenti standard:

- Competenze multidisciplinari incluse o presenti nella struttura;

- Un neurologo dedicato e personale infermieristico dedicato;
- Almeno un posto letto con monitoraggio continuo;
- Riabilitazione precoce (fisioterapia, logopedia, terapia occupazionale);
- Terapia fibrinolitica endovenosa;
- Pronta disponibilità neurochirurgica (anche in altra sede con supporto tecnologico telediagnostico);
- Disponibilità h.24 di Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale e/o angio-TC con apparecchio volumetrico multistrato ad almeno 16 strati e/o Risonanza magnetica (RM) encefalo, Risonanza magnetica con immagini pesate in diffusione (RM DWI), angio-RM;
- Diagnostica neurosonologica epiaortica e intracranica, ecodoppler dei tronchi sovra-aortici (TSA) ed ecocardiografia;
- Collegamento operativo con le *Stroke Unit* di II livello per invio immagini e consultazione collegamento operativo (protocolli condivisi di valutazione del danno e della disabilità, di indicatori di processo riabilitativo e di esito) con il territorio e con una o più strutture riabilitative.

- *Stroke Unit* di II livello

La *Stroke Unit* di II livello deve trattare almeno 500 casi/anno di ictus e, oltre a quanto previsto per le *Stroke Unit* di I livello, deve garantire i seguenti standard:

- Personale dedicato h.24;
- Neuroradiologia h.24 con TC volumetrica multistrato a 64 strati, con programmi di ricostruzione angiografica e perfusionale. Apparecchio da 1,5 Tesla per Risonanza magnetica (RM), Risonanza magnetica con immagini pesate in diffusione (RM DWI), Risonanza magnetica con immagini pesate in perfusione (RM-PWI) e angio-RM con pacchetto a rapida effettuazione;
- Interventistica endovascolare con camera con angiografo digitale con arco a C e con Flat Panel h.24;

- Neurochirurgia h.24;
- Chirurgia vascolare h.24;
- Angiografia cerebrale;
- Fibrinolisi intra-arteriosa (urgenza), trombectomia meccanica (urgenza), stent extra- e intracranico;
- Embolizzazione di malformazioni artero-venose, aneurismi, endoarteriectomia (urgenza);
- Craniotomia decompressiva;
- Clipping degli aneurismi.

La *Stroke Unit* della AOU della Marche, oggetto di questo studio, è un centro di II livello.

In conclusione, la *Stroke Unit* rappresenta l'ambiente più idoneo per la degenza dei pazienti che hanno subito un ictus e non hanno un rischio elevato di complicanze.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Criteri di inclusione nello studio

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di ESA per rottura spontanea di aneurisma, che sono stati trattati dalla Neuroradiologia Interventistica della AOU delle Marche dal 1° gennaio 2020 al 31° dicembre 2023.

2.2. Raccolta dati

Per ognuno di questi pazienti sono stati registrati i seguenti dati:

- Sesso
- Età
- Localizzazione dell'aneurisma
- Diametro massimo dell'aneurisma
- Tipo di trattamento

La raccolta dati è avvenuta mediante la consultazione dei referti delle embolizzazioni.

In particolare, per quanto riguarda la localizzazione, gli aneurismi sono stati classificati nel modo che segue:

- Sifone carotideo
- Arteria comunicante anteriore
- Arteria cerebrale anteriore
- Arteria cerebrale media
- Circolo posteriore (art. cerebrale posteriore, comunicante posteriore, vertebrale, basilare, cerebellare postero inferiore – PICA, cerebellare anteriore inferiore – AICA).

Relativamente al tipo di trattamento, i pazienti sono stati classificati in base alle varie tecniche endovascolari (*coiling*, *stent assisted coiling (SAC)*, *stent flow diverter*, agenti embolizzanti liquidi) utilizzate singolarmente o in combinazione

tra loro. Un'ulteriore categoria è stata considerata per quei pazienti che sono stati trattati con *clipping* chirurgico.

In seguito, è stata individuata una sottoclasse di pazienti costituita da tutti quelli che, dopo il trattamento, sono stati ricoverati nella Stroke Unit della Clinica di Neurologia. Per ognuno di questi pazienti sono stati registrati i seguenti dati:

- Durata della degenza
- Grado della Scala Fisher modificata (mFS)
- Punteggio Rankin modificato
- Complicanze

La Scala Fisher modificata (Tab. 4), è uno strumento di valutazione diagnostica basato sulle immagini della TC. In base alla quantità di sangue presente negli spazi subaracnoidei e nei ventricoli, classifica l'ESA in 4 gradi e ad ogni grado aumenta progressivamente il rischio di vasospasmo.

Tab. 4 Scala Fisher modificata

Grado	Caratteristiche dell'immagine TC	Probabilità di ischemia cerebrale ritardata (%)
1	Strato sottile (<1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei in assenza di sangue nei ventricoli	12
2	Strato sottile (<1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei e presenza di sangue in entrambi i ventricoli	21
3	Strato spesso (>1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei in assenza di sangue nei ventricoli	19
4	Strato spesso (>1 mm) di sangue negli spazi subaracnoidei e presenza di sangue in entrambi i ventricoli	40

La Scala Rankin modificata (*modified Rankin Scale: mRS*) misura la disabilità in acuto post-ictus (Tab. 5) ed è stata misurata sulla base del referto dell'esame obiettivo neurologico ad un mese dal trattamento.

Tab. 5 Scala Rankin modificata

0	Nessuna sintomatologia.
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività quotidiane (ADL) ¹ e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: non riesce più a svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana senza assistenza.
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 assistenza né di badare alle proprie necessità corporee senza assistenza.
5	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante
6	Decesso

1. *Activities of Daily Living* (ADL) è un indice che viene calcolato sulla base della dipendenza o indipendenza del paziente in funzioni che riguardano la sua vita quotidiana come farsi il bagno, vestirsi, camminare, alimentarsi, controllo dell'alvo e della minzione.

Le complicanze sono state suddivise nelle seguenti categorie:

- Vasospasmo (sono stati inclusi solo i casi che ha necessitato almeno un trattamento con iniezione intra-arteriosa di Nimodipina – Nimotop®)
- Risanguinamento
- Idrocefalo (sono stati inclusi solo i casi che hanno necessitato l'introduzione di un drenaggio ventricolare esterno – DVE)
- Alterazioni elettrolitico-metaboliche (ipokaliemia, iponatremia, ipernatremia, iperglicemia)
- Complicanze cardiopolmonari (es. aritmie)
- Crisi epilettiche
- Complicanze infettive

Tutti i dati relativi ad esse sono stati estrapolati dalle lettere di dimissione dalla *Stroke Unit* e comprendono tutte le complicanze insorte durante la degenza in

questo reparto e negli altri dove, subito dopo il trattamento, i pazienti possono essere stati ricoverati per un periodo più o meno lungo. In particolare, i reparti in questione sono: Medicina Interna, D'Urgenza e Subintensiva, Clinica di Neurochirurgia Oncologica e D'Urgenza, Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore.

Nell'insieme di queste complicanze è stato individuato un sottogruppo di "complicanze gravi", in cui rientrano tutti i casi di risanguinamento, vasospasmo che ha necessitato iniezione intra-arteriosa di Nimotop®, idrocefalo trattato con DVE e stato di male epilettico.

2.3. Analisi statistica

Con i dati a disposizione, lo studio statistico si concentra sulla relazione tra cinque parametri principali:

1. Età
2. Dimensione dell'aneurisma
3. mRS
4. grado Fisher modificato
5. Complicanze gravi

Per valutare la relazione tra le diverse coppie di variabili, è stato applicato un test t di Student a due code o un test esatto di Fisher nei casi in cui la dimensione del campione è troppo piccola per avere risultati rilevanti. Il livello di significatività α è stato impostato a 0,05.

3. RISULTATI

3.1. Casistica totale

Tra il 1° gennaio 2020 e il 31 dicembre 2023, sono stati trattati 129 pazienti per ESA da rottura spontanea di aneurisma. Di questi 93 sono donne e 35 sono uomini (Fig. 4). L'età varia tra 23,4 e 91,2 anni, con una media di 61,6 anni (Fig. 5).

Fig. 4 Distribuzione in base al sesso

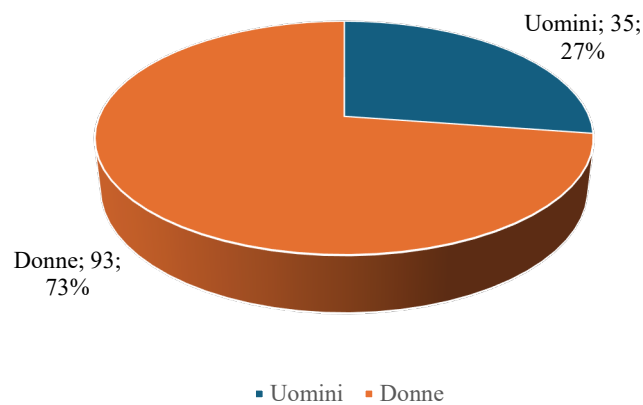
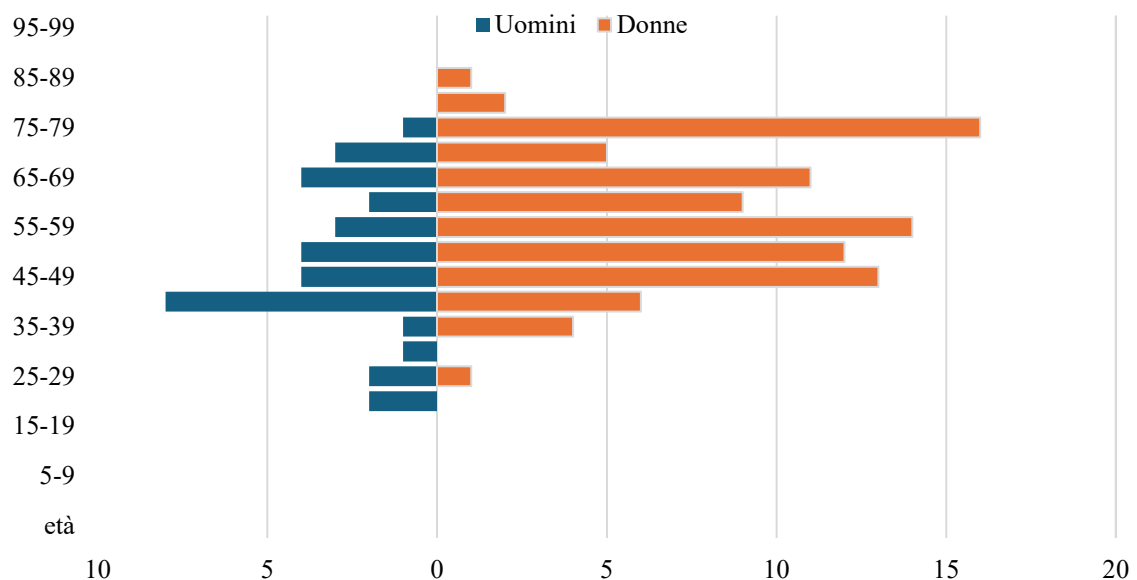


Fig. 5 Distribuzione in base all'età

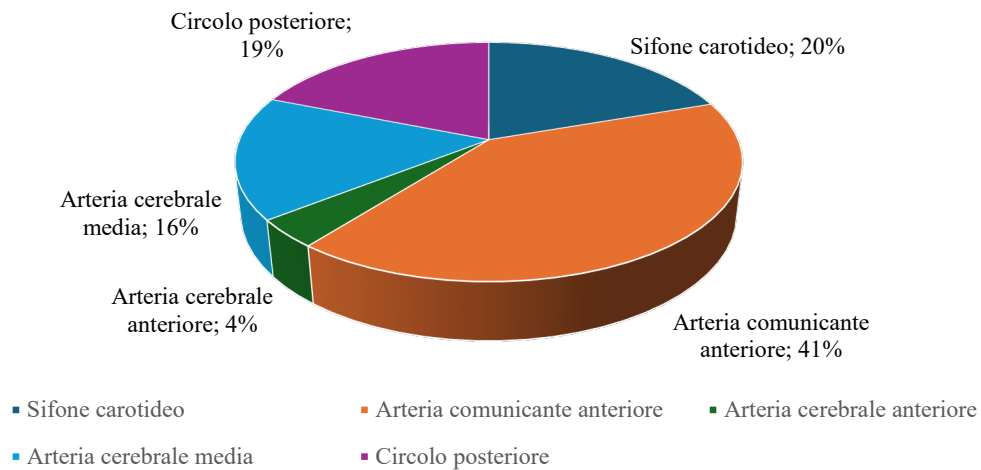


Relativamente alla sede degli aneurismi rotti, i dati sono riportati nella Tab. 6 e illustrati nel grafico alla Fig. 6. In 3 casi, si è verificata la presenza di aneurismi multipli e le singole localizzazioni sono state considerate separatamente.

Tab. 6 Frequenza numerica della localizzazione degli aneurismi rotti

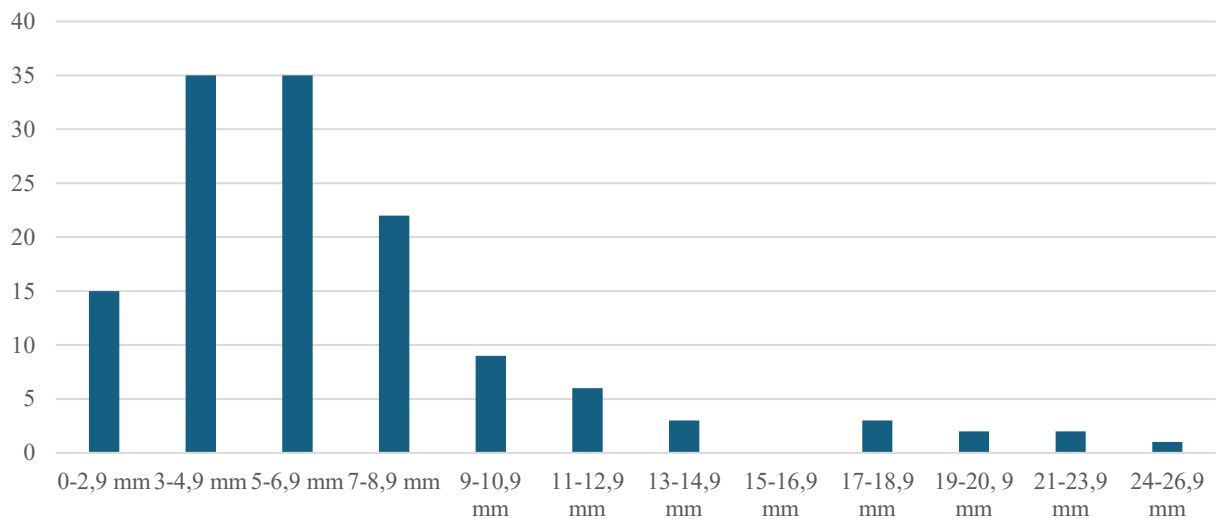
Localizzazione	Frequenza (n.)
Sifone carotideo	26
Arteria comunicante anteriore	54
Arteria cerebrale anteriore	5
Arteria cerebrale media	22
Circolo posteriore	25

Fig.6 Frequenza percentuale della localizzazione degli aneurismi



Per quanto concerne le dimensioni massime degli aneurismi, i dati sono illustrati nella Fig. 7.

Fig. 7 Frequenza dei diametri massimi misurati in range in ordine crescente

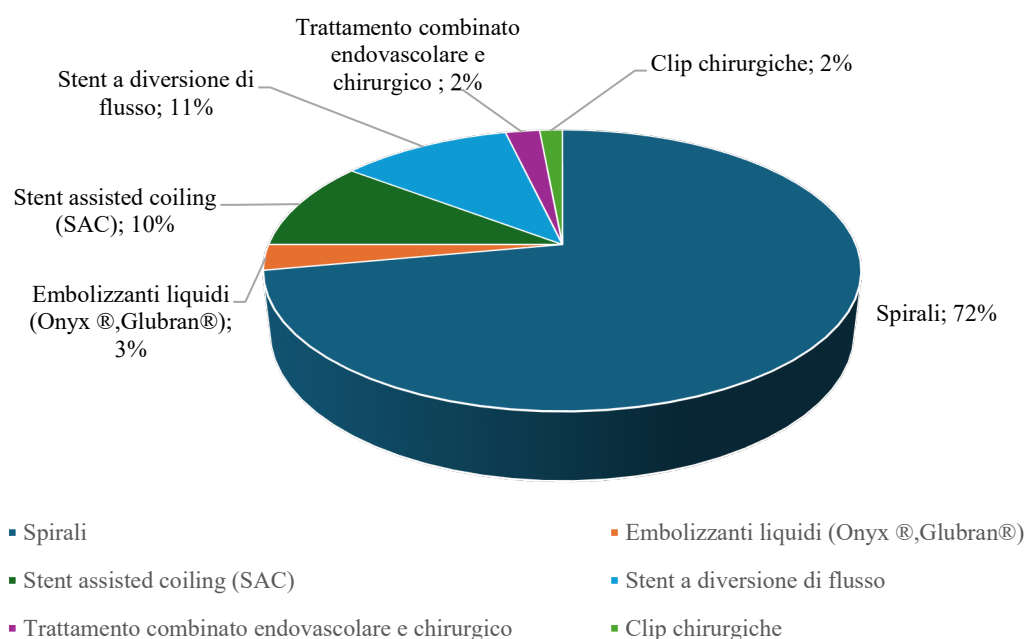


I dati relativi ai trattamenti sono riportati nella Tab. 7 ed illustrati nel grafico alla Fig. 8. In 7 hanno ricevuto più di un trattamento per la presenza di un altro aneurisma, o per garantire la completa esclusione dal circolo di aneurismi che sono risultati essere ancora parzialmente pervi ai controlli successivi.

Tab. 7 Elenco dei trattamenti e relativa frequenza

Tipo di trattamento	Frequenza (n.)
Spirali	98
Embolizzanti liquidi (Onyx ®, Glubran ®)	4
Stent assisted coiling (SAC)	14
Stent a diversione di flusso	15
Trattamento combinato endovascolare e chirurgico	3
Clip chirurgiche	2

Fig. 8 Frequenza percentuale dei trattamenti



3.2. Ricoveri in *Stroke Unit*

Di tutti i 129 pazienti trattati per ESA, 42 sono stati ricoverati in *Stroke Unit* con una degenza media pari a 25 giorni. Il numero totale degli accessi è pari a 46, di cui 4 sono stati temporaneamente ricoverati in altri reparti in relazione a complicanze che hanno richiesto un'assistenza specifica; in seguito, hanno fatto un secondo

accesso in *Stroke*. 25 sono donne e 17 sono uomini (Fig. 9). L'età varia tra 24,6 e 79,7 anni, con una media di 55,9 anni (Fig. 10).

Fig. 9 Distribuzione in base al sesso dei pazienti ricoverati in *Stroke*

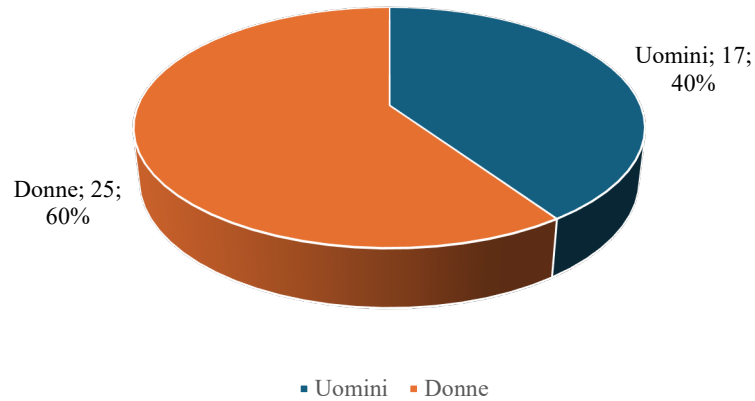
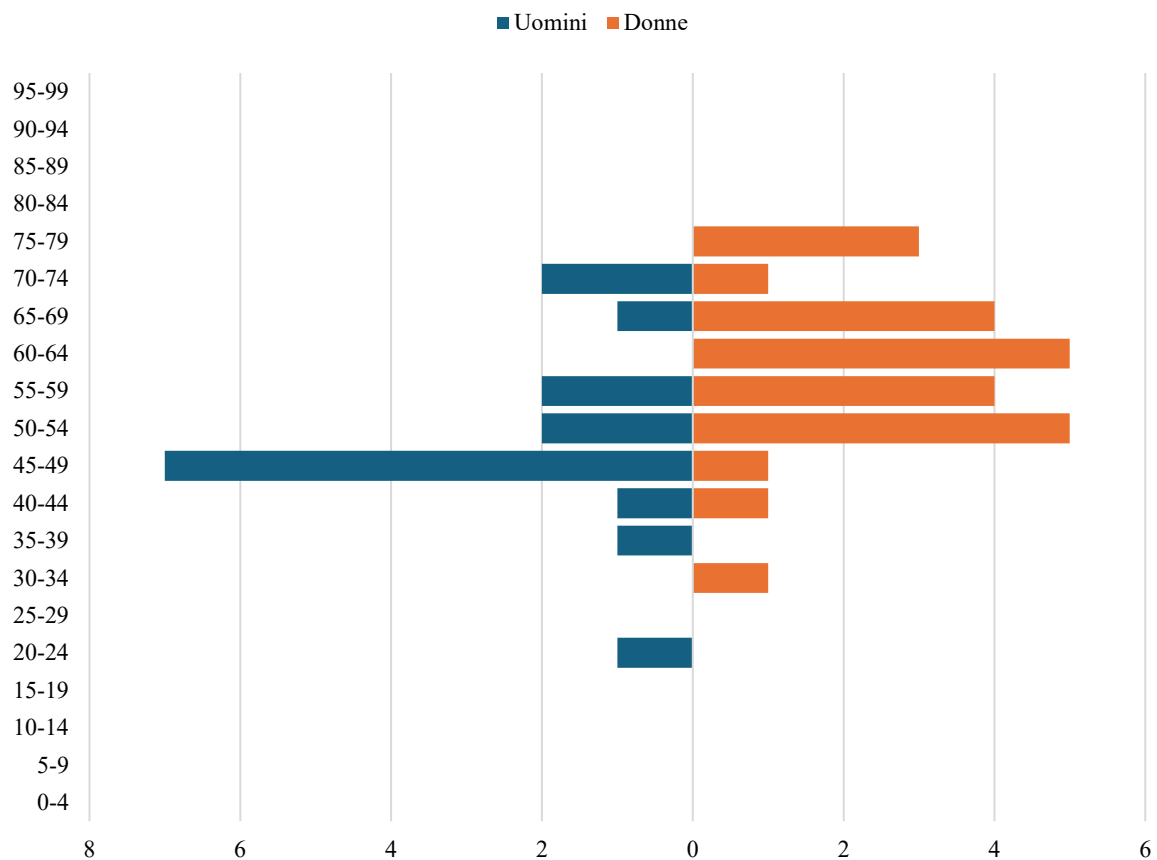
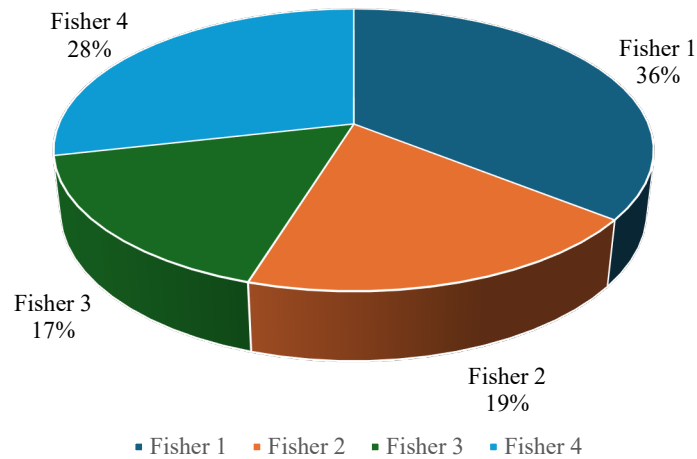


Fig. 10 Distribuzione in base all'età dei pazienti ricoverati in *Stroke*



In quanto alla valutazione dell'ESA secondo la Scala Fisher modificata, i dati sono rappresentati nella Fig. 11.

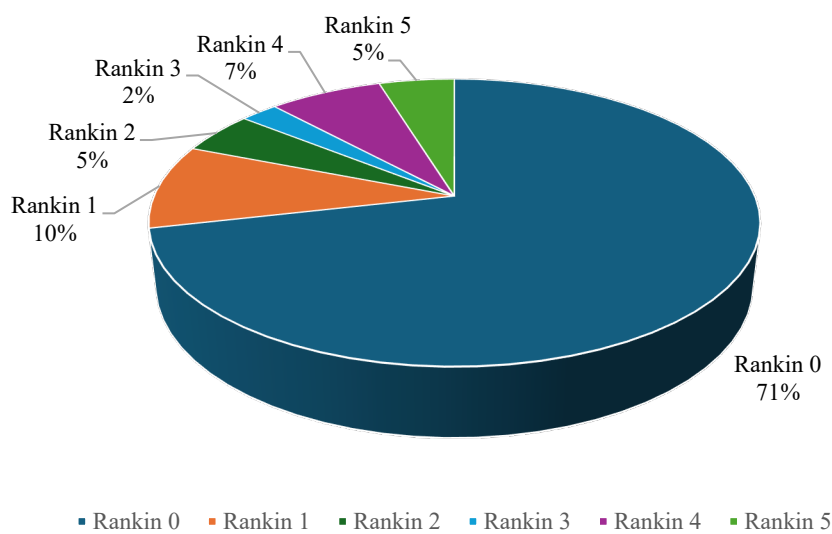
Fig. 11 Distribuzione dei gradi Fisher nei pazienti ricoverati in *Stroke*



Grado Fisher	Fisher 1	Fisher 2	Fisher 3	Fisher 4
Frequenza (n.)	15	8	7	12

La valutazione del grado di disabilità secondo la Scala Rankin modificata, è mostrata nella Fig. 12. Il punteggio Rankin medio è pari a 0,9.

Fig. 12 Distribuzione dei gradi Rankin modificati nei pazienti ricoverati in *Stroke*



Score Rankin	Rankin 0	Rankin 1	Rankin 2	Rankin 3	Rankin 4	Rankin 5	Rankin 6
Frequenza (n.)	30	4	2	1	3	2	0

I dati riguardo la sede degli aneurismi, la localizzazione e le tecniche utilizzate per questo sottogruppo di pazienti, sono riassunti nei grafici sottostanti (Fig 13-14-15).

Fig. 13 Frequenza numerica e percentuale della localizzazione degli aneurismi dei pazienti ricoverati in *Stroke*

Localizzazione	Sifone carotideo	Arteria comunicante ant.	Arteria cerebrale ant.	Arteria cerebrale media	Circolo posteriore
Frequenza (n.)	8	19	1	6	8

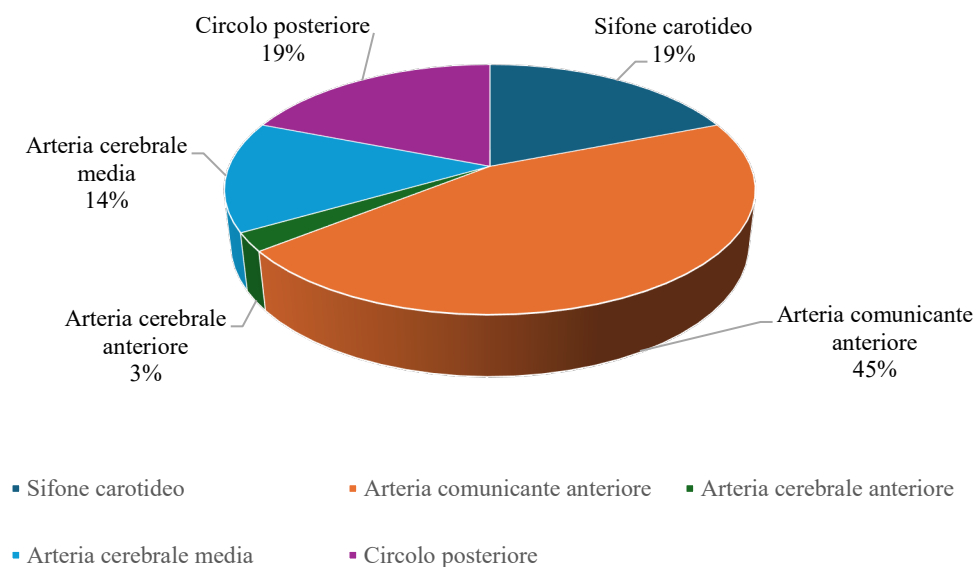


Fig. 14 Frequenza dei diametri massimi degli aneurismi dei pazienti ricoverati in *Stroke* in range in ordine crescente

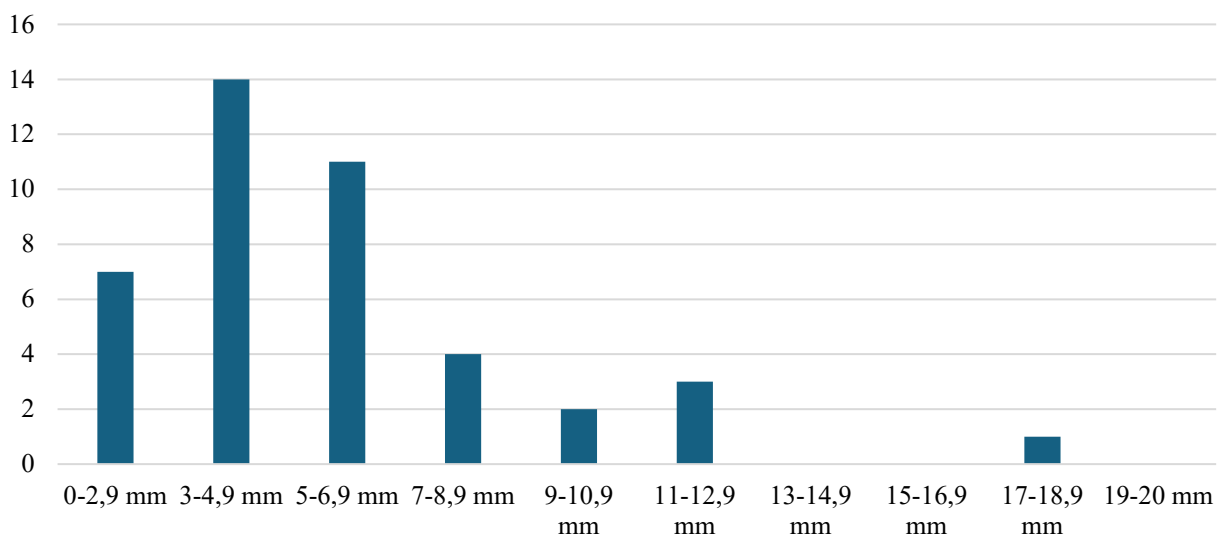
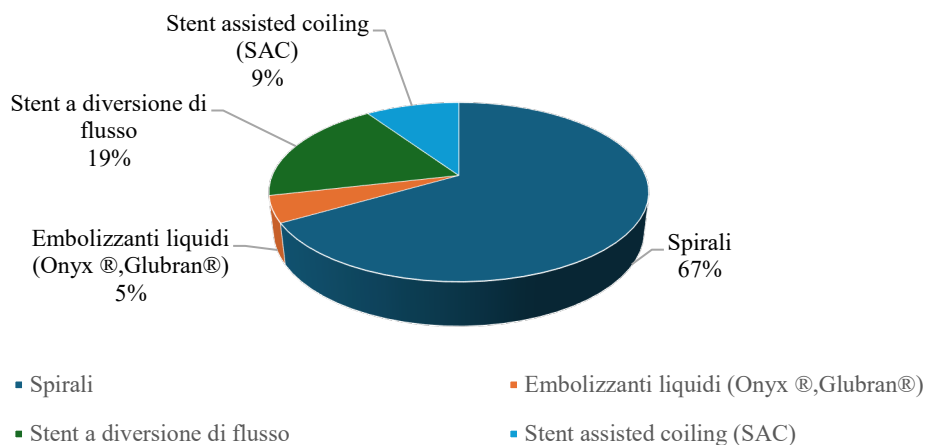


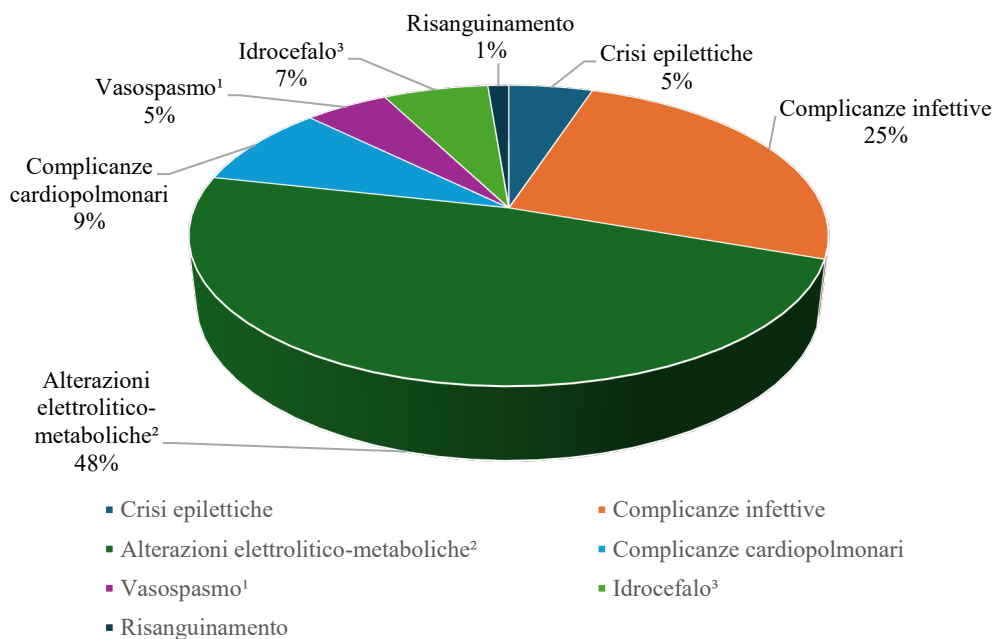
Fig. 15 Frequenza numerica e percentuale dei trattamenti a cui sono stati sottoposti i pazienti ricoverati in *Stroke*

Trattamento	Spirali	Embolizzanti liquidi (Onyx®, Glubran®)	Stent assisted coiling (SAC)	Stent a diversione di flusso
Frequenza (n.)	28	2	8	4



Per quanto riguarda le complicanze insorte nel sottogruppo dei pazienti ricoverati in *Stroke*, i dati sono illustrati nella Fig. 16.

Fig. 16 Frequenza percentuale delle principali complicanze nel sottogruppo *Stroke*



¹ Vasospasmo che ha richiesto una iniezione intravascolare di Nimodipina – Nimotop®

² Ipokaliemia, iponatremia, ipernatremia, iperglicemia

³ Idrocefalo trattato con DVE

Le complicanze gravi rappresentano il 15% del totale (Tab. 8).

Tab. 8 Frequenza numerica delle complicanze gravi

Compl. gravi	Stato di male	Vasospasmo ¹	Idrocefalo ³	Risanguinamento
Frequenza (n.)	1	4	5	1

3.3. Risultati dell'analisi statistica

In primo luogo, con un Test t di Student a due code, è stata studiata la relazione individuale tra la dimensione dell'aneurisma e l'età con il grado Fisher modificato, con l'insorgenza di complicanze gravi e con il punteggio Rankin modificato (Tab. 9).

Tab. 9 Risultati del Test t di Student

	Complicanze gravi		
	No	Si	
Dimensione aneurisma	5.16 ± 3.5	6.09 ± 3.42	p = 0.4359
Età	56.84 ± 13.72	53.36 ± 6.55	p = 0.4266
Tot	31	11	

	mRS		
	0-2	3-5	
Dimensione aneurisma	5.40 ± 3.41	5.43 ± 3.26	p = 0.9839
Età	55.23 ± 12.65	59.43 ± 10.26	p = 0.4153
Tot	35	7	

	mFisher		
	1-2	3-4	
Dimensione aneurisma	5.78 ± 3.73	4.95 ± 2.86	p = 0.5958
Età	55.00 ± 13.84	57.05 ± 10.32	p = 0.4280
Tot	23	19	

Dato il livello di significatività $\alpha = 0,05$, nessuna di queste relazioni risulta statisticamente significativa. Si può concludere che, nel campione preso in esame in questo studio, l'età o le dimensioni dell'aneurisma non hanno un rapporto rilevante con l'insorgenza di complicanze gravi, il punteggio Rankin modificato o il grado Fisher modificato.

In seguito, con il test esatto di Fisher è stata studiata la relazione tra il grado Fisher modificato e l'insorgenza di complicanze gravi. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante (Tab. 10).

Tab. 10 Relazione tra Fisher modificato e complicanze gravi (test esatto di Fisher)

	Compl. gravi no	Compl. gravi si	Totale marginale di riga
mFisher 1-2	21	2	23
mFisher 3-4	10	9	19
Totale marginale di colonna	31	11	42 (Totale)

Il *p-value* in questo caso è pari a 0,0114, quindi la relazione tra la quantità di sangue visibile all'esordio dell'ESA alle immagini TC correla significativamente con l'insorgenza di complicanze gravi.

Sulla base di questo risultato, è stata studiata anche la relazione tra il grado Fisher modificato e il punteggio Rankin modificato (Tab. 11)

Tab. 11 Relazione tra Fisher modificato e mRS (test esatto di Fisher)

	mRS 0-2	mRS 3-5	Totale marginale di riga
mFisher 1-2	22	1	23
mFisher 3-4	13	6	19
Totale marginale di colonna	35	7	42 (Totale)

Il *p-value* è pari a 0,0341 e anche in questo caso troviamo una correlazione statisticamente significativa.

I risultati, quindi, confermano ciò che ci si può aspettare da un paziente con un grado di Fisher più alto: maggiore è il sangue visibile alle immagini TC e maggiore è il rischio che sia esposto a complicanze gravi e abbia un outcome clinico peggiore.

Più nel dettaglio, per ciò che concerne le complicanze, è stata studiata anche la relazione tra il grado Fisher modificato e l'insorgenza di un vasospasmo che abbia richiesto l'iniezione intra-arteriosa di Nimotop® (Tab. 12). Infatti, una complicanza diretta dell'ESA è il danno al microcircolo e ci aspetteremmo di osservare una relazione statisticamente significativa tra i due eventi.

Tab. 12 Relazione tra Fisher modificato e iniezione intra-arteriosa di Nimotop® (test esatto di Fisher)

	-	Nimotop	Totale marginale di riga
mFisher 1-2	23	0	23
mFisher 3-4	15	4	19
Totale marginale di colonna	38	4	42 (Totale)

Il *p-value* è pari a 0,0346, quindi i dati confermano l'ipotesi.

A conferma della relazione significativa tra grado Fisher modificato e punteggio Rankin modificato o complicanze gravi, è stato studiato il rapporto tra queste ultime due variabili (Tab. 13).

Tab. 13 Relazione tra punteggio Rankin modificato e insorgenza di complicanze gravi (test esatto di Fisher)

	mRS 0-2	mRS 3-5	Totale marginale di riga
Compl. gravi no	28	3	31
Compl. gravi si	7	4	11
Totale marginale di colonna	35	7	42 (Totale)

Il *p-value* è pari a 0,0635, quindi c'è una correlazione ma non si raggiunge il limite di significatività.

In ultimo, è stata studiata la relazione tra l'età e le dimensioni degli aneurismi nel gruppo dei pazienti ricoverati in *Stroke* e nel gruppo dei pazienti che, dopo il trattamento, non hanno fatto accessi in questo reparto.

Sono stati eseguiti due test t di Student a due code (Tab. 14) e i risultati mostrano che c'è una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Sia per l'età (*p-value* = 0,0013) che per le dimensioni degli aneurismi (*p-value* = 0,0237).

Tab. 14 Relazione tra età e dimensioni degli aneurismi nel gruppo dei pazienti ricoverati in *Stroke Unit (Stroke si)* e in quello dei non ricoverati in questo reparto (*Stroke no*)

Gruppo	<i>Stroke si</i>		<i>Stroke no</i>
Età	Media ¹	55,9	64,4
	D.S.	12,3	14,3
Dimensioni dell'aneurisma	Media ²	5,405	7,268
	D.S.	3,350	4,735
Totale (n.)	42		87

¹ Differenza tra le medie = -8,5 (I.C. 95%)

² Differenza tra le medie = - 1,863 (I.C. 95%)

4. DISCUSSIONE

4.1. Casistica totale

Questo studio osservazionale retrospettivo riporta dati relativi a 129 pazienti trattati per ESA da rottura spontanea di aneurisma dalla Neuroradiologia Interventistica della AOU delle Marche. Per ognuno di essi sono stati registrati: sesso, età, dimensione dell'aneurisma, localizzazione e tipo di trattamento.

Dallo studio si può vedere come, in linea con le evidenze [4-11-12], gli aneurismi cerebrali siano una condizione più frequente nel genere femminile rispetto al genere maschile (Fig. 4), che tendono a manifestarsi ad un'età più avanzata (Fig. 5) e che quelli localizzati sull'arteria comunicante anteriore sono a più elevato rischio di rottura, rappresentando l'ampia maggioranza degli aneurismi trattati (Fig. 6).

Al giorno d'oggi il trattamento endovascolare rappresenta l'avanguardia della terapia per le ESA da rottura spontanea di aneurisma. In particolare, tra le tecniche più frequentemente utilizzate, abbiamo il *coiling* endovascolare, che consiste nell'occlusione dell'aneurisma tramite spirali che vengono introdotte all'interno del lume dell'aneurisma, sotto guida angiografica diretta, e favoriscono la formazione di un trombo. L'efficacia del *coiling* è ormai da tempo dimostrata [28]: l'uso delle spirali ha un tasso nettamente più basso di outcome negativi ad un anno e una frequenza inferiore di vasospasmo, ischemia cerebrale e complicanze post operatorie rispetto alle clip chirurgiche. In questo studio possiamo vedere come il *coiling* sia, effettivamente, la tecnica più utilizzata (Fig. 8).

Per quanto riguarda le dimensioni dell'aneurisma, i dati mostrano come quelli più frequentemente trattati abbiamo un diametro inferiore ai 10 mm, in particolare abbiamo un picco tra 3 e 6,9 mm (Fig. 7).

4.2. Ricoveri in *Stroke Unit*

Di questi 129 pazienti, in seguito al trattamento, 42 sono stati ricoverati nella *Stroke Unit* della Clinica di Neurologia. Per questo sottogruppo di pazienti, sono stati registrati anche altri dati: durata della degenza, grado Fisher modificato, punteggio Rankin modificato a un mese e insorgenza di complicanze.

In questo sottogruppo si è pressoché mantenuta la distribuzione del sesso (Fig. 9), della localizzazione dell'aneurisma (Fig. 13) e del tipo di trattamento utilizzato (Fig. 15) rispetto alla casistica totale.

Considerando la parte restante del campione – quella dei pazienti che non sono stati ricoverati in *Stroke* – e confrontando l'età e le dimensioni degli aneurismi (Tab. 14), si rendono evidenti delle differenze statisticamente significative: chi viene ricoverato in questo reparto tende ad essere più giovane e ad avere aneurismi più piccoli rispetto a chi viene ricoverato in altri reparti.

La durata della degenza media è pari a 25 giorni, ma il significato di questa misurazione ha dei limiti dovuti al fatto che la degenza in questo reparto è altamente dipendente dallo sviluppo di complicanze. Pertanto, un paziente potrebbe essere stato ricoverato per pochi giorni perché ha avuto un ottimo recupero o perché, ad esempio, poco dopo ha sviluppato complicanze che ne hanno giustificato il trasferimento nella Clinica di Anestesia e Rianimazione o in un altro reparto.

Il grado Fisher modificato, che indica la quantità di sangue presente sulle immagini TC alla diagnosi di ESA, mostra una maggioranza di gradi 1 (Fig.11), seguiti in ordine di frequenza dai gradi 4, 2 e 3. Questo parametro si è dimostrato statisticamente significativo nel correlare sia con l'insorgenza di complicanze gravi che con l'outcome clinico (Tab. 10-11). Anche, nello specifico, con lo sviluppo di vasospasmo che ha richiesto un trattamento intra-arterioso con Nimotop® (Tab. 12), confermando l'importanza dello score evidenziata in letteratura [18-19].

La valutazione del punteggio Rankin modificato a un mese mostra come la maggior parte dei pazienti ricoverati in *Stroke* abbia un ottimo outcome clinico, data la prevalenza di punteggi 0 (Fig. 12) e la media pari a 0,9. Questo dato è probabilmente influenzato dalla selezione del sottogruppo *Stroke*, che è prevalentemente costituito da pazienti che non vanno incontro a complicanze gravi. Infatti, la correlazione tra mRS e l'insorgenza di complicanze gravi (Tab. 13) non è statisticamente significativa, anche se il *p-value* supera di poco il limite di significatività. Ciò a dimostrazione del fatto che per alcuni pazienti sono effettivamente insorte delle complicanze gravi, ma la frequenza è troppo bassa per essere rilevante.

Per ciò che concerne le complicanze, quelle più frequenti sono state le alterazioni elettrolitico-metaboliche (Fig. 16). Ma solo le più importanti dal punto di vista clinico, ovvero quelle che sono state raggruppate nell'insieme "complicanze gravi", sono state considerate nell'analisi statistica.

4.3. Limiti dello studio

I limiti principali di questo studio sono:

- Bias di selezione

I risultati riguardo l'outcome clinico e l'insorgenza di complicanze del sottogruppo dei pazienti ricoverati in *Stroke Unit*, non sono rappresentativi del campione iniziale. In linea generale, in questo reparto, vengono ricoverati pazienti che non svilupperanno complicanze e non avranno bisogno del supporto di una terapia intensiva.

- Non significatività del periodo di degenza

La durata della degenza non è correlata con l'outcome clinico.

- Campione ristretto

5. CONCLUSIONE

Le emorragie subaracnoidee rappresentano circa il 10% di tutti gli ictus e costituiscono una causa di morte e disabilità molto importante. L'80% di esse sono spontanee e causate dalla rottura di aneurismi cerebrali, che rappresentano delle aree in cui la parete del vaso arterioso si è indebolita ed è andata incontro a dilatazione.

Negli anni recenti si sono sempre più sviluppate tecniche di trattamento endovascolari, di pertinenza della radiologia interventistica, che rappresentano ad oggi una valida alternativa alla terapia microchirurgica, permettendo di trattare anche quegli aneurismi più difficilmente raggiungibili in sala operatoria e, parallelamente, migliorare il decorso post-operatorio. In particolare, gli studi più recenti mettono in luce come l'uso delle spirali abbia un tasso nettamente più basso di outcome negativi ad un anno e una frequenza inferiore di vasospasmo, ischemia cerebrale e complicanze post operatorie rispetto alle clip chirurgiche [28].

Nella AOU delle Marche, grazie alla presenza di un reparto avanzato di Neuroradiologia Interventistica e anche all'esperienza del personale medico, l'embolizzazione rappresenta il trattamento principale per i pazienti con emorragia subaracnoidea, in linea con le ultime evidenze.

Il decorso post-operatorio può cambiare da paziente a paziente e dipende da molte variabili, tra cui le condizioni cliniche, l'insorgenza di complicanze e la presenza di comorbidità. In linea generale, dopo l'operazione, i pazienti vengono ricoverati nei reparti di Neurochirurgia, Anestesia e Rianimazione, Medicina Sub-Intensiva o nella Clinica di Neurologia, in particolare nella *Stroke Unit*. A volte, soprattutto per i non residenti nella Regione Marche, il ricovero può avvenire anche in strutture esterne.

Le *Stroke Unit*, centri specializzati nella gestione delle malattie cerebrovascolari, rappresentano l'ambiente più idoneo per la degenza dei pazienti che hanno subito un ictus e non hanno un rischio elevato di complicanze.

In questo studio osservazionale retrospettivo vengono illustrati tutti i dati che riguardano il trattamento endovascolare di 129 pazienti, ma solo di un sottogruppo di 42 si è andato a cercare l'outcome clinico e l'insorgenza di complicanze.

I risultati confermano e dimostrano la necessità che i pazienti con ESA ricevano queste cure specializzate, ma nel futuro dovranno essere eseguiti altri studi che comprendano un campione più ampio e approfondiscano la storia clinica di ogni paziente.

6. BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
2. Berardelli A, Cruccu G et al.: *La Neurologia della Sapienza*. 2022, Società editrice Esculapio, pp 315-316. ISBN: 978-88-9385-301-9
3. Sakaki T, Kohmura E, Kishiguchi T, Yuguchi T, Yamashita T, Hayakawa T. Loss and apoptosis of smooth muscle cells in intracranial aneurysms. Studies with in situ DNA end labeling and antibody against single-stranded DNA. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(5):469-74; discussion 474-5. doi: 10.1007/BF01808885. PMID: 9204118.
4. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):626-36. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0. PMID: 21641282.
5. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology.* 1998 Nov;40(11):755-60. doi: 10.1007/s002340050679. PMID: 9860129.
6. Unruptured intracranial aneurysms risk of rupture and risks of surgical intervention. International study of Unruptured intracranial aneurysms investigators. *N Engl J Med.* 1998;339:1725-33
7. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van Duyn CM, Greebe P, Ramos LM, van Gijn J. Familial subarachnoid hemorrhage: distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol.* 1995 Dec;38(6):929-34. doi: 10.1002/ana.410380614. PMID: 8526466.
8. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skytthe A, Haapanen A, de Faire U, Pedersen NL, Christensen K, Koskenvuo M, Kaprio J;

- GenomEUtwin Project. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2458-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.586420. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847318.
9. UCAS Japan Investigators; Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2474-82. doi: 10.1056/NEJMoa1113260. PMID: 22738097.
 10. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3. PMID: 12867109.
 11. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, Wermer MJ, van Walderveen MA, terBrugge KG, Agid R, Rinkel GJ. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015 May;46(5):1221-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008198. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25757900.
 12. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290159.
 13. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
14. Berardelli A, Cruccu G et al.: *La Neurologia della Sapienza*. 2022, Società editrice Esculapio, pp 316-321. ISBN: 978-88-9385-301-9
 15. Polmear A. Sentinel Headaches in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: What is the True Incidence? A Systematic Review. *Cephalalgia*. 2003;23(10):935-941. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x
 16. Berardelli A, Cruccu G et al.: *La Neurologia della Sapienza*. 2022, Società editrice Esculapio, pp 318-319. ISBN: 978-88-9385-301-9
 17. Bambakidis N, Selman W. Subarachnoid hemorrhage. In: Suarez JI, editor. *Critical care neurology and neurosurgery*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004. p. 365–77
 18. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2012-20. doi: 10.1161/hs0901.095677. PMID: 11546890.
 19. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):21-7; discussion 21-7. doi: 10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c. PMID: 16823296.
 20. Abdalkader M, Piotin M, Chen M, Ortega-Gutierrez S, Samaniego E, Weill A, Norbash AM, Nguyen TN. Coil migration during or after endovascular coiling of cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2020 May;12(5):505-511. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015278. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31662464.
 21. Khattak YJ, Sibaie AA, Anwar M, Sayani R. Stents and Stent Mimickers in Endovascular Management of Wide-neck Intracranial Aneurysms. *Cureus*. 2018 Oct 5;10(10):e3420. doi: 10.7759/cureus.3420. PMID: 30542634; PMCID: PMC6284878.

22. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):34-40. doi: 10.3174/ajnr.A2421. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21148256; PMCID: PMC7964968.
23. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke*. 2023 Dec;54(12):e516. PMID: 37212182.
24. Dmytriw AA, Diestro JDB, Dibas M, Phan K, Sweid A, Cuellar-Saenz HH, Lay SV, Guenego A, Renieri L, Al Balushi A, Sundararajan SH, Carnevale J, Saliou G, Möhlenbruch M, Vranic JE, Harker P, Rabinov JD, Lylyk I, Foreman PM, Vachhani JA, Župančić V, Hafeez MU, Rutledge C, Waqas M, Tutino VM, Abbas R, Inoue Y, Capirossi C, Ren Y, Schirmer CM, Piano M, Kühn AL, Michelozzi C, Elens S, Regenhardt RW, Ghozy S, Alotaibi NM, Tjoumakaris S, Starke RM, Lubicz B, Panni P, Puri AS, Pero G, Griessenauer CJ, Ulfert C, Asadi H, Brooks M, Maingard J, Jhamb A, Siddiqui A, Ducruet AF, Albuquerque FC, Kan P, Kalousek V, Lylyk P, Savardekar A, Boddu S, Knopman J, Limbucci N, Chen KS, Aziz-Sultan MA, Stapleton CJ, Jabbour P, Cognard C, Patel AB, Adeeb N. International Study of Intracranial Aneurysm Treatment Using Woven EndoBridge: Results of the WorldWideWEB Consortium. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):e47-e49. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037609. Epub 2021 Dec 17. Erratum in: *Stroke*. 2022 Mar;53(3):e128. PMID: 34915737; PMCID: PMC8792251.
25. Karadeli HH, Kuram E. Single Component Polymers, Polymer Blends, and Polymer Composites for Interventional Endovascular Embolization of

- Intracranial Aneurysms. *Macromol Biosci*. 2023 Nov 22:e2300432. doi: 10.1002/mabi.202300432. Epub ahead of print. PMID: 37992206.
26. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20798370.
27. Bhattacharjee S, Rakesh D, Ramnatha R, Manas P. Subarachnoid Hemorrhage and Hydrocephalus. *Neurol India*. 2021 Nov-Dec;69(Supplement):S429-S433. doi: 10.4103/0028-3886.332266. PMID: 35102999.
28. de Liyis BG, Surya SC, Tini K. Effectivity and safety of endovascular coiling versus microsurgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024 Jan;236:108058. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.108058. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38056041.
29. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1132-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000090466.68866.02. PMID: 14581680.
30. Berardelli A, Cruccu G et al.: *La Neurologia della Sapienza*. 2022, Società editrice Esculapio, pp 320. ISBN: 978-88-9385-301-9
31. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JJ, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi:

- 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke*. 2023 Dec;54(12):e516. PMID: 37212182.
32. Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2519-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.579383. Epub 2010 Sep 2. PMID: 20813994.
33. Harrigan M, Deveikis J: *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique*. 2018, Humana Press, pp 650. ISBN 978-3-319-66777-5
34. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 11;2013(9):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 23;4:CD000197. PMID: 24026639; PMCID: PMC6474318.