

INDICE

1 Introduzione	3
1.1 Ictus ischemico	3
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Fisiopatologia dell'ictus ischemico	8
1.3.1. Cenni di vascolarizzazione cerebrale	8
1.3.2. Metabolismo e flusso ematico cerebrale	12
1.3.3. Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale	13
1.3.4. Quadri Clinici – Classificazione di Bamford	14
1.3.5. Eziopatogenesi dell'ictus ischemico – TOAST Classification	16
1.4 Clinica dell'ictus	19
1.5 Diagnosi	22
1.5.1. Area ischemica – Imaging ed evoluzione temporale	24
1.6 Trattamento	27
1.6.1. Efficacia e sicurezza dei trattamenti	29
2 L'ictus nell'anziano	32
2.1 Fattori di rischio	34
2.2 Differenze di genere	42
3 Scopo dello studio	45
4 Materiali e metodi	46
5 Risultati	48
6 Discussione	69

7 Conclusioni	71
8 Bibliografia	72

1 Introduzione

1.1 Ictus ischemico

L'ictus (o stroke) è la patologia neurologica più importante in termini di incidenza, ed è una delle principali cause di ricovero ospedaliero.

Rappresenta infatti uno dei problemi sanitari di più grande rilievo nei paesi industrializzati, sia per dimensioni epidemiologiche che per impatto socio-economico. Nel nostro paese l'ictus costituisce la prima causa di invalidità permanente, la seconda di demenza e la terza di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. [1] Essendo inoltre l'ictus una patologia fortemente correlata all'età, l'andamento demografico occidentale fa prevedere che il peso globale delle malattie cerebrovascolari sia destinato ad aumentare nel tempo.

L'ictus cerebrale viene definito come una sindrome clinica caratterizzata dalla comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale, talora globale, che persiste per più di 24 ore o porta a morte, che è causato da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo. Le caratteristiche cliniche che permettono la diagnosi clinica di ictus sono: inizio improvviso, perdita di una funzione focale, sintomi e segni che raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore. [1]

Il limite temporale di 24 ore è arbitrario e permette di distinguere l'ictus dal TIA (Attacco Ischemico Transitorio). Quest'ultimo è caratterizzato da una sindrome clinica il cui deficit neurologico è completamente risolto in meno di 24 ore e non lascia reliquati radiologici.

L'ictus è un'entità nosografica complessa, si distinguono due tipologie: ictus ischemico ed ictus emorragico, a cui si associa l'entità dell'emorragia subaracnoidea.

L'Ictus ischemico o infarto cerebrale è il sottotipo principale: costituisce da solo circa l'80% del totale dei casi. È causato da una ischemia in un territorio vascolare dell'encefalo. [1].

L'ischemia è determinata da una compromissione del flusso ematico nei tessuti del SNC, il quale richiede un costante apporto di glucosio e ossigeno: infatti, nonostante l'encefalo

rappresenti solamente l'1-2% del peso corporeo, riceve approssimativamente il 15% della gittata cardiaca ed è responsabile del 20% del consumo corporeo totale di ossigeno. [2]

L'ischemia cerebrale ha origine dalla riduzione o dalla cessazione del flusso ematico in un'area localizzata del cervello, conseguentemente all'occlusione di un'arteria cerebrale o all'ipoperfusione. Quando l'ischemia persiste, segue l'infarto del territorio del vaso compromesso. La localizzazione, le dimensioni, la forma dell'infarto e l'estensione del danno tissutale che ne deriva sono influenzate dalla durata dell'ischemia e dall'adeguatezza dei circoli collaterali. La fonte maggiore di flusso collaterale è il circolo di Willis. [2]

Nella zona di transizione tra il tessuto necrotico e l'encefalo normale, si forma una zona di tessuto, denominata penombra ischemica, danneggiata in modo reversibile, in quanto funzionalmente compromessa, ma strutturalmente ancora integra.

I deficit prodotti dallo stroke vengono determinati dalla distribuzione anatomica della lesione piuttosto che dalla causa sottostante. I sintomi neurologici attribuibili all'area danneggiata spesso si sviluppano rapidamente, nel giro di minuti, e possono continuare a svilupparsi con il passare delle ore. Si può riscontare un miglioramento dei sintomi, associato al recupero nella penombra ischemica. In generale si assiste spesso ad un lento miglioramento nel corso di alcuni mesi. Poiché gli ictus sono frequentemente associati a una malattia cardiovascolare, molti dei fattori di rischio, sia generici sia comportamentali, sono condivisi dalle due malattie.[2]

1.2 Epidemiologia

L'ictus ischemico rappresenta una delle condizioni cliniche più rilevanti in termini individuali e sociali: è considerato infatti la prima causa di invalidità, la seconda di demenza e la terza di mortalità nei Paesi occidentali, preceduto solo dalle malattie cardiovascolari e dai tumori.

In Italia, ogni anno si registrano almeno 100.000 nuovi ricoveri dovuti all'ictus cerebrale, un terzo dei quali non sopravvive ad un anno dall'evento acuto, mentre un altro terzo presenta una significativa invalidità. L'ictus ischemico rappresenta l'80% del numero totale degli ictus con una mortalità a 30 giorni del 20% e ad un anno del 30% circa. [3]

Il peso dell'ictus è elevato ed è probabile che aumenti nei prossimi decenni in seguito alle transizioni demografiche ed epidemiologiche nelle popolazioni.[4] Infatti, a causa dell'invecchiamento della popolazione, il numero assoluto di ictus dovrebbe aumentare drasticamente nei prossimi anni: entro il 2025, 1,5 milioni di europei subiranno un ictus ogni anno. Oltre alla prognosi vitale, i pazienti colpiti da ictus sono anche ad aumentato rischio di scarso esito entro il primo anno dell'evento, tra cui riospedalizzazione (33%), evento ricorrente (dal 7 al 13%), demenza (dal 7 al 23%), lieve disturbo cognitivo (dal 35 al 47%), depressione (dal 30 al 50%) e affaticamento (dal 35% al 92%), tutti fattori che contribuiscono a influenzare la qualità della vita correlata alla salute. [5]

L'incidenza è relazionata all'aumento della sopravvivenza e alla crescita progressiva della ricorrenza nelle fasce d'età avanzate.

Il suo onere (in termini di numero assoluto di casi) è aumentato sostanzialmente negli ultimi trenta anni. La maggior parte del carico globale di ictus, dei decessi e degli anni di vita aggiustati per disabilità (DALY) è nei paesi a basso e medio-basso reddito. A livello globale, il numero totale di DALY correlati all'ictus a causa di fattori di rischio è aumentato notevolmente (di 33,5 milioni, da 91,5 milioni nel 1990 a 125 milioni nel 2019), con tendenze divergenti nei paesi ad alto reddito della Banca Mondiale e nei paesi a basso reddito verso i paesi a reddito medio-alto: una diminuzione relativamente piccola nel gruppo ad alto reddito e grandi aumenti nei gruppi a basso reddito e medio-alto. Il grande aumento del carico globale di ictus è stato probabilmente dovuto non solo alla

crescita e all'invecchiamento della popolazione, ma anche a causa del sostanziale aumento dell'esposizione a diversi importanti fattori di rischio. [6]

L'incidenza dell'ictus nei paesi a basso e medio reddito supera quella nei paesi ad alto reddito. Questi paesi a basso e medio reddito hanno anche una maggiore mortalità e un'età più giovane di insorgenza dell'ictus, fattori che contribuiscono a un elevato carico di ictus. Gli indicatori macroeconomici dello stato socioeconomico, come la spesa sanitaria, sembrano essere inversamente associati all'incidenza dell'ictus. Tuttavia, vi sono spesso ampi gradienti socioeconomici tra le regioni, ad esempio tra le regioni urbane e rurali. [7]

Il maggiore onere standardizzato per età dell'ictus nei paesi a basso reddito, rispetto ai paesi ad alto reddito, potrebbe anche riguardare una sanità acuta più scarsa per l'ictus, scarsa consapevolezza dell'ictus, e una maggiore prevalenza o effetto di alcuni fattori di rischio (ad esempio, uso del tabacco, cattiva alimentazione, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari, cardiopatie reumatiche, dislipidemia e obesità), che evidenzia l'inadeguatezza degli sforzi di prevenzione primaria in questi contesti.

Secondo l'OMS, efficaci strategie di prevenzione dell'ictus includono la riduzione del rischio associato a ipertensione, iperlipidemia, diabete, fumo, ridotta attività fisica, dieta scorretta e obesità addominale (alto indice di massa corporea [BMI]). [6]

In questo contesto è prioritario promuovere sani stili di vita, considerato che gli studi epidemiologici condotti in questi anni hanno dimostrato la reversibilità del rischio, ossia che, riducendo i fattori di rischio, è possibile ritardare o ridurre il numero di eventi che si verificano nella popolazione.

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

Un'analisi condotta dall'Istituto Superiore di Sanità ha rivelato, infatti, che la prevalenza di condizioni di rischio è risultata maggiore nelle persone con scolarità più bassa (elementari e medie) rispetto a coloro che avevano scolarità superiore (diploma o laurea). Un motivo in più questo per sottolineare quanto sia importante implementare una corretta informazione.

Fattori di rischio modificabili per l'ictus ischemico:

- ipertensione arteriosa
- cardiopatie:
 - alterazioni del ritmo (fibrillazione atriale)
 - difetti di pompa (precedente infarto miocardico, scompenso cardiaco)
 - malattia coronarica
 - malformazioni cardiache (forame ovale patente, aneurisma del setto)
- condizioni metaboliche:
 - diabete mellito
 - iperomocisteinemia
 - iperuricemia
 - ipercolesterolemia
 - sindrome dismetabolica
 - obesità
- compromissione dei vasi arteriosi afferenti al cervello:
 - stenosi carotidea asintomatica
 - placche dell'arco aortico
 - occlusione di una carotide (sviluppatasi sia in acuto che in un periodo di tempo più lungo)
- abitudini voluttuarie e di vita:
 - fumo di sigaretta
 - consumo di alcool
 - uso di cocaina
- malattie concomitanti:
 - arteriopatie ostruttive degli arti inferiori
 - collagenopatie
 - sindrome degli anticorpi antifosfolipidi
 - infezioni
 - condizioni trombotiche
 - anemie severe
 - sindrome delle apnee ostruttive del sonno
 - broncopneumopatie con incremento della viscosità ematica
 - emicrania
- terapie farmacologiche:
 - trattamenti estro-progestinici
 - terapie ormonali sostitutive
 - trattamenti chemioterapici

Figura 1: fattori di rischio modificabili per ictus ischemico

1.3 Fisiopatologia dell'Ictus Ischemico

1.3.1. Cenni di vascolarizzazione cerebrale

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

Circolo Anteriore

L'arteria carotide interna (ACI) trae origine dall'arteria carotide comune a livello della quarta vertebra cervicale, entra nel neurocranio tramite il canale carotico, scavato nella rocca petrosa dell'osso temporale, e rilascia rami collaterali che irrorano l'ipofisi, la porzione ventrale dell'ipotalamo, e il ganglio semilunare di Gasser. Attraversato il seno cavernoso, a livello della faccia laterale del corpo dello sfenoide, l'ACI rilascia l'arteria oftalmica e dà origine ai suoi rami terminali: l'arteria corioidea anteriore (AChA), arteria cerebrale anteriore (ACA), arteria cerebrale media (ACM), e arteria comunicante posteriore (ACoP). [9]

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

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

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

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

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

Circolo Posteriore

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

Arteria Vertebrale: origina dall'Arteria Succlavia, risale lungo il collo nei fori trasversari delle prime sei vertebre cervicali (C1-C6) ed entra nel cranio attraverso il forame magno. Prosegue poi sulla faccia anteriore del bulbo fino al solco bulbo-pontino, dove si unisce all'arteria controlaterale per formare il tronco basilare. Viene divisa in 5 segmenti: V0 (ostio); V1 (tratto 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: è un vaso impari, mediano, di ampio calibro, formato dall'unione delle due Vertebrali a livello del solco bulbo-pontino, che decorre lungo il solco mediano della superficie ventrale pontina fino a biforcarsi, a livello del solco ponto-mesencefalico, nelle due Arterie Cerebrali Posteriori (ACP). Dal tronco basilare nascono l'Arteria Labirintica, l'Arteria Cerebellare inferiore Anteriore (AICA), l'Arteria Cerebellare Superiore e altri vasi che irrorano le porzioni infero-laterali del ponte e la parte superiore del bulbo.

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

Poligono di Willis

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

Mette pertanto in comunicazione il circolo anteriore con quello posteriore, permettendo l'equilibratura delle pressioni e probabilmente l'adattamento della resistenza vascolare arteriolare alle variazioni della pressione sistemica. [10]

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 talvolta 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.

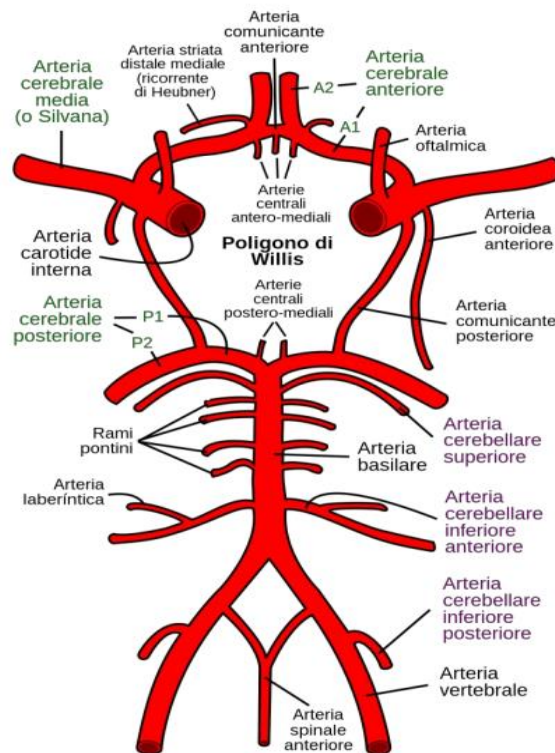


Figura 2 Poligono di Willis

1.3.2. Metabolismo e flusso ematico cerebrale

L'encefalo costituisce il 2% della massa corporea, riceve il 20% della gittata cardiaca, è responsabile del 20% del consumo di ossigeno e del 25% del consumo di glucosio. Il metabolismo energetico del tessuto cerebrale, fondamentale per il mantenimento delle sue funzioni specializzate e per la sopravvivenza cerebrale, è strettamente dipendente dall'apporto ematico di ossigeno e di altri substrati metabolici (prevalentemente glucosio), in relazione alle scarse riserve energetiche tissutali. [2]

Quando il flusso ematico verso una regione encefalica è eccessivamente ridotto, la sopravvivenza del tessuto a rischio dipende dalla disponibilità di circoli collaterali, dalla durata dell'ischemia e dall'entità e velocità di riduzione del flusso. Questi fattori determineranno l'esatto sito anatomico, l'estensione della lesione e il deficit clinico. [2]

Il flusso ematico cerebrale (FEC) in condizioni normali è pari a circa 50ml/100g/min e può essere mantenuto fino a valori di 20-25ml/100g/min aumentando l'estrazione di ossigeno dal circolo.

Per un valore di FEC al di sotto di 20ml/100g/min compaiono alterazione EEG; per valori inferiori a 10ml/100g/min si hanno gravi alterazioni delle funzioni cellulari e morte neuronale. [11]

1.3.3. Fisiopatologia dell'ipossia-ischemia tissutale

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

La gravità dell'ischemia causata dall'occlusione o ipoperfusione di un vaso cerebrale, varia nelle diverse zone irrorate da quell'arteria. Alla periferia di tale territorio una serie di anastomosi inter-arteriolarie può almeno in parte compensare l'occlusione arteriosa.

Si distinguono una parte centrale ("core ischemico") del territorio dell'arteria occlusa ed una parte periferica ("penombra"). A livello del core il flusso ematico è quasi totalmente annullato, ed avvengono tutti i cambiamenti metabolici, cellulari ed elettrofisiologici conseguenti all'interruzione dell'apporto di ossigeno e glucosio, che culminano nella morte cellulare. A livello della penombra invece, tali cambiamenti sono meno drammatici e potenzialmente reversibili.

A tale livello le cellule neuronali possono essere solo parzialmente disfunzionanti, pertanto un rapido ripristino di un flusso adeguato può tradursi in un potenziale salvataggio dell'area di penombra ischemica. [11]

1.3.4. Quadri Clinici – Classificazione di Bamford

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

I quadri clinici conseguenti ad ischemia cerebrale possono dunque differire per tipologia e gravità, a seconda del ramo arterioso coinvolto, e quindi della localizzazione e dell'estensione delle regioni compromesse.

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

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

➤ **PACI (Sindrome del circolo anteriore parziale)**, sono ictus più piccoli ma sempre del circolo anteriore. Ritroviamo gli stessi segni e sintomi della TACI; tendenzialmente ci sono solo due dei tre sintomi sopracitati.

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

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

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

1.3.5. Eziopatogenesi dell'ictus ischemico – TOAST Classification

Nella pratica clinica è utilizzata la classificazione TOAST per differenziare i più frequenti meccanismi causali. L'eziologia dell'ictus infatti, sebbene non abbia un impatto significativo sull'approccio iniziale del trattamento della fase acuta, influenza in modo importante prognosi, outcome e prevenzione secondaria.

Tale classificazione prevede cinque raggruppamenti:

- 1) **Ictus su base aterotrombotica** (25%);
- 2) **Ictus su base cardioembolica** (20%);
- 3) **Ictus di tipo lacunare** (25%);
- 4) **Ictus da altra eziologia** (5%): immunitarie, ematologiche, infiammatorie, emodinamiche (dissezioni carotidee, scompenso cardiaco, occlusione carotidea...);
- 5) **Ictus da eziologia non determinata** (25%).

Gli ictus su base aterotrombotica sono attribuiti a trombosi dei vasi di grande e medio calibro, sia vasi intracranici che le arterie del collo: frequentemente si realizzano su stenosi arteriose da placche aterosclerotiche ulcerate, che possono dar luogo ad emboli destinati all'occlusione dei vasi più distali. La crescita in volume delle placche in tempi brevi è favorita dall'insorgenza di un'emorragia all'interno della placca con necrosi, deposizione di calcio e infiltrazione di cellule dette "foam cells". L'arteria più comunemente colpita da occlusione è la Cerebrale Media e le sedi più tipicamente interessate da stenosi sono le biforcazioni, come la biforcazione carotidea, caratterizzate da flusso ematico turbolento e maggiore esposizione a danno endoteliale. [11]

Gli ictus su base cardioembolica sono legati alla presenza di emboli che hanno origine dal cuore o dall'arco aortico. La causa più comune di cardioembolismo è la fibrillazione atriale. Altre condizioni cardiache alla base dell'embolia sono le valvulopatie (stenosi mitralica di origine reumatica, protesi meccaniche valvolari), l'infarto miocardico recente, le endocarditi, la cardiomiopatia dilatativa, i tumori cardiaci, le cardiopatie congenite in età pediatrica, lo shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale pervio (PFO). Infine, sono da citare come possibili cause alcune manovre diagnostiche o

terapeutiche, quali la cateterizzazione cardiaca, il bypass coronarico, la cardioversione, la valvuloplastica o il trapianto cardiaco.

La FA è la più nota fonte di embolia cerebrale, soprattutto nel paziente anziano, essendo responsabile dell'85% degli ictus dovuti ad aritmie cardiache e di oltre il 50% di tutte le forme cardiogene. Si tratta di un disturbo del ritmo cardiaco estremamente frequente, la cui incidenza e prevalenza aumentano considerevolmente con l'età. [11]

Gli ictus di tipo lacunare tipicamente interessano i piccoli vasi o le arteriole perforanti, dove si realizza un deposito di fibrina, la lipoalinosi e la formazione di microaneurismi.

La genesi emodinamica dell'ischemia cerebrale è conseguente ad un deficit di pompa cardiaca con ipotensione acuta o persistente (ad esempio per infarto del miocardio, scompenso cardiaco, tamponamento cardiaco); tale condizione si ripercuote su tutto il parenchima cerebrale. In alcuni casi, l'effetto può essere più evidente su alcuni distretti per la presenza di stenosi dei vasi afferenti a livello carotideo o vertebrale e per la limitata possibilità di compenso del poligono di Willis, per anomalia strutturale dei suoi componenti. Le condizioni che determinano una compromissione della pressione di perfusione cerebrale sono responsabili di sofferenza diffusa a carico della sostanza bianca.

La compromissione di vasi arteriosi afferenti al cervello è rilevante nella genesi dell'ictus ischemico. La stenosi carotidea asintomatica è correlata ad un rischio di ictus significativo solo per una riduzione del calibro superiore al 60-70% (il rischio è più elevato in caso di placche instabili, con trombi freschi e mobili ed elevato rischio di embolizzazione). L'ostruzione di una carotide esprime un potenziale rischio di ictus, che si verifica con meccanismi diversi a seconda del tempo di realizzazione: in caso di occlusioni acute, come può verificarsi quando una carotide si disseca in seguito ad un trauma o per una trombosi che si realizza su una placca ulcerata, l'ictus è immediato; nel caso di chiusura lenta, invece, è condizionato dall'efficienza dei meccanismi di compensazione emodinamica del poligono di Willis.

Tra le cause ematologiche, la più frequente è l'anemia a cellule falciformi, in relazione ad una condizione di iperviscosità, con rischio di occlusione dei piccoli vasi. Anche la

porpora trombotica trombocitopenica determina microtrombi multipli con impegno del microcircolo.

Tra le cause autoimmuni, sono da citare le vasculiti attribuibili a diverse malattie, quali LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Behçet, sarcoidosi, arterite di Takayasu. Tali malattie interessano vasi di grandezza differente, determinando quindi ischemie a carico sia del microcircolo che dei vasi maggiori.

L'uso di droghe può determinare la comparsa di ictus. I meccanismi sono multifattoriali ed includono il vasospasmo da cocaina, l'embolizzazione da parte di sostanze iniettate endovena, le vasculiti, le variazioni brusche della pressione arteriosa, le alterazioni della coagulazione, le aritmie cardiache, il deficit di pompa cardiaca, le infezioni sistemiche.

Fra i meccanismi patogenetici dell'ictus, in rari casi la genesi è attribuibile all'emicrania, soprattutto se associata ad aura in donne giovani che fanno uso di contraccettivi orali e sono fumatrici. L'infarto emicranico privilegia regioni corticali e l'arteria cerebrale posteriore.

Anche le infezioni possono avere un ruolo significativo nella genesi dell'ictus, attraverso due tipi di meccanismi: un'arterite responsabile di danno ischemico oppure gli ascessi come potenziale fonte di emboli settici. Esempi significativi sono la sifilide, le infezioni tubercolari e quelle fungine.

Nell'ambito delle terapie farmacologiche, sono da considerare come cause potenziali alcuni trattamenti estro-progestinici e alcuni trattamenti chemioterapici.

1.4 Clinica dell'ictus

I sintomi ed i segni variano a seconda del territorio cerebrale colpito, tuttavia esistono delle scale che ci permettono di valutare la presenza/assenza dei segni e dei sintomi e di quantificarne la gravità.

La **NIHSS** (National Institutes of Health Stroke Scale) è la scala più usata nella pratica clinica in quanto oggettiva, rapida e riproducibile. Indica la presenza oltre che la gravità dell'ictus: è quindi utilizzata sia in termini diagnostici, terapeutici ma anche prognostici.

Sono valutate diverse funzioni e la loro severità di compromissione:

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

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

NIHSS < 14: buon outcome nel 80% dei casi

NIHSS > 20: outcome peggiore, con probabilità di ripresa del 20%.

National Institutes of Health Stroke Scale

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

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

Stroke Scale	Stroke Severity
0	No Stroke
1-4	Minor Stroke
5-15	Moderate Stroke
15-20	Moderate/Severe Stroke
21-42	Severe Stroke

Figure 3 e 4: NIHSS

Scala di Rankin

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

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

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

Figura 5: Rankin Scale

1.5 Diagnosi

La procedura diagnostica nel primo approccio ad un paziente per il quale si sospetta un ictus è basata sugli elementi fondamentali dell'indagine clinica in neurologia:

- Anamnesi accurata per definire se i sintomi sono attribuibili ad un ictus e per valutare la loro evoluzione. Definizione delle condizioni in grado di causare o favorire la malattia cerebrovascolare acuta;
- Esame neurologico per verificare i segni di interessamento del sistema nervoso. Valutazione della gravità della sindrome cerebrovascolare acuta attraverso la scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).
- Indagini ematochimiche per valutare le condizioni metaboliche, ematologiche, coagulative e gli indicatori di flogosi;
- Neuroimaging (TC cerebrale) per documentare la natura, la sede, l'estensione del danno encefalico e la sua evoluzione. Il primo esame da richiedere quando si sospetta un ictus è una TC cerebrale per distinguere se è ischemico o emorragico, differenza essenziale per la gestione terapeutica successiva;
- Accertamenti cardiovascolari per indagare su eventuali alterazioni del ritmo (ECG), delle strutture cardiache o della funzionalità della pompa cardiaca (EcoCG transtoracico o transesofageo) e sull'ostruzione dei vasi afferenti al cervello (EcoDoppler);
- Esplorazione del circolo cerebrale attraverso indagini di secondo livello quali il Doppler transcranico, l'angiografia mediante tomografia computerizzata (angio-TC) o risonanza magnetica (RM). In casi selezionati, quando è ipotizzabile un trattamento endovascolare dell'occlusione arteriosa, può essere necessaria un'angiografia cerebrale con cateterismo selettivo.



Figura 6: TC senza contrasto in un paziente con danno cerebrale ipossico ed edema cerebrale. Notare la perdita della differenziazione della sostanza grigio-bianca e la scomparsa dei solchi.

2017 Elliot K. Fishman, MD.



Figura 7: Immagine TC che mostra ictus ischemico (la freccia indica l'area ischemica)

Lucien Monfils derivative work: Suraj - INFARCT.jpg

1.5.1 Area ischemica – Imaging ed evoluzione temporale

Nell'area ischemica si distinguono:

- **Infarct core:** è la zona più critica, che è andata maggiormente incontro ad ischemia.
- **Zona di penombra ischemica:** zona circostante al core ischemico; questa è in genere molto più grande della centrale di infarto. E' danneggiata in modo reversibile: funzionalmente compromessa, ma strutturalmente ancora integra; è potenzialmente recuperabile dopo riperfusione.

Se invece non viene ripristinata la perfusione sarà gradualmente interessata dall'infarto. Le dimensioni della penombra dipendono dal tempo di ischemia e dall'efficienza dei circoli collaterali. Il cervello è caratterizzato dalla capacità di modificarsi plasticamente, può adattarsi al danno ed ha quindi una capacità di recupero.

L'imaging è molto utile per individuare del tessuto ischemico potenzialmente reversibile. Tramite la **risonanza magnetica funzionale** (fMRI), si possono valutare parametri morfologici, ma anche:

1. Volume ematico cerebrale (CVB): quantità di sangue contenuta in una certa zona in un dato momento.
2. Flusso ematico cerebrale (CBF): volume di sangue che arriva in un'area nell'unità tempo.
3. Tempo medio di transito (MTT): tempo di transito del sangue in una certa area.

Nel core ischemico, vi è riduzione del flusso ematico cerebrale ($< 12 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$), e quindi anche del volume ematico. In quest'area la situazione è irreversibile: vi è blocco metabolico, danno alle membrane cellulari, infarto.

Nella zona di penombra, Il flusso ematico è ridotto rispetto al normale (compreso tra $12\text{-}20 \text{ mL}/100\text{g}/\text{min}$); c'è però aumento del volume di sangue locale, in quanto l'aumento del metabolismo in questa sede determina maggiore produzione di CO_2 che stimola la vasodilatazione; riduzione del tempo di transito per cui il sangue persiste nell'area per più

tempo e c'è maggior estrazione dell'ossigeno. Lo scambio di ossigeno, glucosio e ioni viene mantenuto, l'ischemia è reversibile.

L'efficacia di tale compenso è temporalmente limitata: se non si interviene subito, il core ischemico si amplia ed ingloba tutta la penombra; le due aree divengono, così, sovrapponibili in poche ore dall'insorgenza dell'ictus. Se viene subito ricanalizzato, si può salvare le aree di penombra ischemica, migliorando nettamente l'esito e la prognosi a lungo termine.

Dal punto di vista clinico non si può capire l'estensione delle varie aree; la fMRI ha consentito la distinzione tra le due zone: è da questa che nasce il concetto di "penombra", e quindi anche la capacità di definire l'entità del recupero funzionale possibile dopo terapia adeguata

Un altro fattore importante nel determinare l'esito di uno stroke ischemico è la presenza di circoli collaterali, che possono provenire dallo stesso emisfero o dal controlaterale.

Non è possibile prevedere l'efficienza dei circoli collaterali, ogni soggetto ha diversa attitudine al compenso tramite questi. In genere un paziente normoteso, normocolesterolemico che va incontro ad ictus ha un outcome migliore rispetto ad un iperteso da lungo termine, diabetico non trattato, ipercolesterolemico, che avrà un sistema vascolare alterato; quest'ultimo avrà una prognosi peggiore a parità di dimensioni iniziali della lesione ischemica, a causa della minor attitudine di compenso da parte dei circoli collaterali. Inoltre, si consideri che i collaterali si attivano, in genere, in caso di necessità, cioè in una condizione di ipoafflusso cronico, ad esempio da stenosi carotidea. Un soggetto con ictus aterotrombotico solitamente è in grado di resistere più a lungo al tempo di ischemia di un cardio-embolico, in quanto il primo di solito ha avuto il tempo di attivare circoli collaterali.

Quindi, nell'ambito di uno stesso evento, i pazienti possono avere una storia diversa. Non tutti i pazienti hanno la stessa predisposizione allo sviluppo rapido dell'ictus: si distinguono i slow-progressor e fast-progressor.

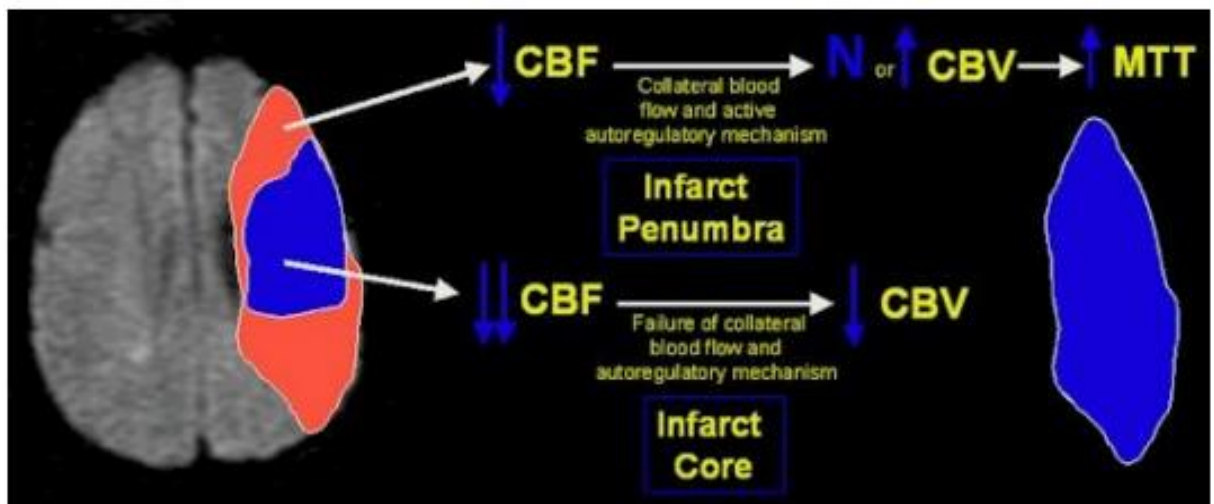


Figura 8: Core ischemico e penombra ischemica

La penombra ischemica definita quattro decenni fa è stata il principale campo di battaglia dell'ictus ischemico. L'evoluzione del concetto di penombra ischemica ha fornito informazioni per lo sviluppo di strumenti diagnostici nonché approcci terapeutici per l'ictus ischemico, come la terapia trombolitica rt-PA e la trombectomia meccanica.

Sono state sviluppate tecniche di imaging cerebrale multimodali che forniscono una guida per definire la penombra ischemica per la terapia di riperfusione nella pratica clinica.

Tuttavia, la natura dinamica della penombra ischemica implica che il nucleo dell'infarto, se non viene sottoposto a riperfusione, si espanda verso la penombra nel tempo, dettando finestre terapeutiche relativamente brevi. [13]

Data la diversa velocità di progressione del nucleo dell'infarto tra gli individui, è stata recentemente proposta una finestra terapeutica su misura per ciascun paziente. Studi recenti hanno dimostrato che le terapie di riperfusione sono benefiche nei pazienti con penombra ischemica persistente, oltre le finestre temporali convenzionali. Di conseguenza, la mappatura della penombra è diventata cruciale nelle impostazioni di emergenza per guidare la terapia personalizzata. [14]

1.6 Trattamento

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

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

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

Non sono previsti, secondo linee-guida ISO-SPREAD, limiti massimi di età e di gravità; è raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile. Il trattamento va quindi effettuato anche in caso di deficit lievi/in miglioramento ma comunque rilevabili al momento dell'osservazione. [1]

Nel determinare l'eleggibilità di un paziente al trattamento fibrinolitico è fondamentale stabilire con precisione l'ora dell'insorgenza dei sintomi, oltre ad escludere quei fattori che controindicano la somministrazione del farmaco in quanto aumentano il rischio di sanguinamento, essendo l'emorragia intracerebrale il principale effetto collaterale. Controindicazioni assolute al trattamento sono emorragie in atto, pregressi ictus emorragici, interventi chirurgici o traumi nelle due settimane precedenti, malattie emorragiche note, neoplasie del SNC e malformazioni artero-venose.

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

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

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

Le ultime linee guida hanno ampliato notevolmente le finestre terapeutiche basandosi sulle nuove metodiche di calcolo della penombra e della perfusione cerebrale. Al momento la finestra terapeutica per la fibrinolisi si è ampliata fino a 9 ore, mentre quella per la trombectomia può arrivare fino a 24 ore.

1.6.1. Efficacia e sicurezza dei trattamenti

La trombolisi endovenosa e la trombectomia meccanica hanno cambiato significativamente la clinica e la prognosi dell'ictus ischemico, risultando i trattamenti più efficaci per la sua gestione.

Recentemente, grazie ai risultati di studi internazionali, la finestra temporale per questi trattamenti è stata estesa a 9 ore dopo l'insorgenza dei sintomi per la trombolisi endovenosa e a 24 ore per la trombectomia meccanica. Inoltre, le linee guida non stabiliscono limiti basati sull'età dei pazienti [15]

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

Uno studio recente, pubblicato nel febbraio 2022, ha esplorato le caratteristiche e la gravità dell'ictus ischemico in una coorte di pazienti anziani, confrontando soggetti anziani (75-84 anni) e soggetti grandi anziani (85 anni) e valutando l'efficacia di diversi trattamenti: trombolisi endovenosa, trombolisi endovenosa + trombectomia meccanica, trombectomia meccanica o terapia antiaggregante nella fase iperacuta, e la sicurezza di queste terapie, valutando la mortalità e il rischio di emorragia e infarto.

Questo studio è stato condotto in due Stroke Unit (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona e Istituto di ricerca geriatrica INRCA, Ancona), arruolando pazienti di almeno 75 anni che sono giunti al Pronto Soccorso per ictus ischemico acuto in un periodo di 4 anni (01/01/2017- 31/12/2020). Per ogni paziente è stata fatta una valutazione clinica e un'angio-TAC cerebrale. I criteri di inclusione sono stati: a) Ictus Ischemico Acuto; b) età ≥ 75 anni; i criteri di esclusione sono stati: a) assenza di dati o dati clinici incompleti; b) emorragia cerebrale alla prima TAC cerebrale; c) 28 tumori cerebrali o malformazioni artero-venose o altre lesioni cerebrali che avrebbero potuto agire come fattori confondenti.

Ogni paziente è stato indirizzato a terapia con trombolisi endovenosa, trombolisi endovenosa + trombectomia meccanica, trombectomia meccanica o terapia

anticoagulante secondo le linee guida internazionali. Per ogni paziente sono state considerate tutte le opzioni terapeutiche senza limitazioni, ed indicato il miglior approccio in accordo con le linee guida, la presenza di criteri di ineleggibilità, gli esami clinici, di laboratorio e radiologici. È stata eseguita una TC cerebrale 24 ore dopo il trattamento ed in assenza di sanguinamento si è iniziata o continuata la terapia con antiaggregante. Ciascun soggetto è stato valutato clinicamente attraverso il National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e la scala di Rankin modificata (mRS) sia all'ammissione che alla dimissione. La raccolta della storia clinica si è concentrata sulle comorbidità (fibrillazione atriale di nuova insorgenza o preesistente, coronaropatia, OSAS, pregresso ictus ischemico, ipertensione arteriosa, diabete, fumo e dislipidemia). Attraverso una valutazione dei vasi del collo e a seguito dell'Eco Doppler Transcranico, i pazienti sono stati classificati secondo la Classificazione di Bamford in ictus del circolo anteriore totale (TACS), ictus del circolo anteriore parziale (PACS), ictus lacunare (LACS) e ictus circolatorio posteriore (POCS).

I risultati hanno infine mostrato che la trombolisi endovenosa rappresenti un approccio più accessibile e relativamente sicuro per l'ictus ischemico nei pazienti di età più avanzata, più facile della trombectomia meccanica e con un più basso tasso di infarcimento emorragico, assimilabile a quello della terapia antiaggregante e dimostrandosi più efficace di quest'ultima.

Tuttavia, diversi altri studi hanno riportato un esito peggiore nei pazienti di età ≥ 80 anni dopo trombolisi endovenosa, come nello studio CASES. [16] Questi risultati controversi sono probabilmente dovuti alle comorbidità che colpiscono i soggetti anziani e all'alto tasso di complicazioni durante il ricovero (cardiache, polmonari, renali, a seguito di infezioni o riposo a letto prolungato.). [16,17]

Questi risultati possono essere variamente interpretati. Le persone anziane presentano diverse caratteristiche che potrebbero aumentare il rischio di complicanze, come il deterioramento cognitivo, l'aumento della fragilità dei vasi cerebrali con ridotta estensione della penombra, l'aumento dell'estensione della leucoaraiosi, l'angiopatia amiloide e la ridotta riserva neurologica. La presenza variabile di tutti questi elementi potrebbe influenzare le diverse conseguenze cliniche dovute all'ictus ischemico acuto.

Inoltre, i risultati degli approcci interventistici possono variare a seconda dell'età dei pazienti o dello stato anatomico dei vasi cerebrali. Negli anziani, la navigazione del dispositivo catetere per aspirare il trombo è spesso difficile e può richiedere un cambiamento nel percorso di avvicinamento, aumentando così il tempo di trombectomia meccanica, la durata dell'anestesia e la probabilità di sanguinamento post-procedurale. Questi aspetti supportano il concetto che l'età stessa potrebbe essere un fattore indipendente per il fallimento della trombectomia meccanica. [15]

La microcircolazione e la macrocircolazione alterate potrebbero quindi essere associate ad una minor risposta adattativa all'ischemia nei pazienti anziani, spiegando così la ridotta efficacia di questi trattamenti in età avanzata.

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

2 L'ictus nell'anziano

Il carico sanitario dell'ictus ischemico è elevato e continuerà ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione.

L'invecchiamento e la crescita della popolazione hanno portato ad un aumento del numero assoluto di ictus, soprattutto negli anziani, che si prevede aumenterà drammaticamente nei prossimi anni. Il miglioramento del trattamento dell'ictus ha determinato un aumento dei sopravvissuti allo stroke, il quale ha contribuito a un aumento degli eventi ricorrenti. [18] Infatti l'aumento dell'incidenza dell'ictus è da associare sia all'invecchiamento della popolazione sia al miglioramento dei tassi di sopravvivenza.

Il primo ictus in assoluto ha ancora un forte effetto sulla sopravvivenza e sulla funzione delle persone anziane. [19]

L'ictus è considerato una malattia causata dall'esposizione a lungo termine a fattori di rischio legati allo stile di vita. Questi fattori di rischio influenzano il primo evento di ictus e poi gli eventi di ictus ricorrenti, che comportano rischi più significativi per disabilità più gravi. Poiché l'ictus è considerato una malattia causata dall'esposizione a lungo termine a fattori di rischio legati allo stile di vita, la modifica di questi fattori di rischio influenzerà fortemente l'evento ictus e il livello di disabilità correlato all'ictus.

È stato riconosciuto che i fattori di rischio per l'ictus ischemico consistono in fattori di rischio modificabili e non modificabili, con sesso, età, etnia e razza come fattori non modificabili e ipertensione, dislipidemia, diabete mellito e fumo come fattori di rischio modificabili.

L'età può essere infatti considerata come un fattore di rischio non modificabile per tutti i pazienti con ictus ischemico e predittore indipendente di ictus ricorrenti. L'ictus è una malattia correlata all'invecchiamento, con un'incidenza che aumenta drammaticamente con l'età. Con l'invecchiamento, la microcircolazione cerebrale e la macrocircolazione subiscono cambiamenti strutturali e funzionali.

Per ogni 10 anni successivi dopo i 55 anni, il tasso di ictus è più che raddoppiato sia per gli uomini che per le donne. Infatti, oltre il 50% di tutti gli ictus compaiono in pazienti di

età superiore ai 75 anni e l'88% dei decessi per ictus si verifica in pazienti di età superiore ai 65 anni.

La variabile che differenzia l'ictus ischemico ricorrente dal primo ictus ischemico in assoluto è il numero di fattori di rischio presenti. I pazienti con ictus ischemico ricorrente hanno più fattori di rischio rispetto ai pazienti che soffrono di ictus per la prima volta. Si afferma che l'ictus è il risultato dell'esposizione a lungo termine a fattori di rischio coesistenti.

L'età e il numero di fattori di rischio sono correlati a ictus ischemici ricorrenti. [20] I fattori di rischio interagiscono in modo fattoriale e il rischio di ictus aumenta più che proporzionalmente al numero dei fattori presenti, anche quando il rischio attribuibile a ciascuno di essi sia limitato (purchè statisticamente significativo). [1]

Alla luce del fatto che l'ictus rappresenta la principale causa di disabilità, visto l'invecchiamento della popolazione e l'alta incidenza di ictus tra gli anziani, si evidenzia l'importanza degli interventi di prevenzione primaria e secondaria.

L'età non dovrebbe essere considerata un ostacolo per la fornitura di interventi ottimali di prevenzione secondaria. Le evidenze disponibili supportano un beneficio derivato simile e talvolta superiore dalle misure secondarie di ictus preventivo negli anziani rispetto a quello osservato nei pazienti più giovani. [21]

2.1 Fattori di rischio

I fattori di rischio per ictus vengono distinti in non modificabili e modificabili. [22]

I fattori di rischio non modificabili comprendono l'età (l'incidenza dell'ictus raddoppia per ogni decade di età dopo i 55 anni), il sesso (l'ictus è più frequente nel sesso maschile fino alla sesta-settima decade di vita, poi aumenta l'incidenza nel sesso femminile anche a causa della maggiore longevità), l'etnia (gli afroamericani e gli ispanici hanno un rischio tra 2 e 4 volte più alto di ictus), i fattori genetici (alcune varianti di specifici loci genici sono state riconosciute come correlate ad aumentato rischio di ictus). [22]

Una storia familiare positiva aumenta globalmente il rischio di ictus di circa il 30%, con maggiore rilevanza nel sesso femminile e nel caso di insorgenza in età inferiore ai 65 anni.

L'identificazione dei fattori di rischio modificabili è di vitale importanza per attuare le misure di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus, attraverso interventi farmacologici e modifiche dello stile di vita.

In questo studio si considerano quali fattori di rischio l'età, il peso (BMI), il fumo, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la fibrillazione atriale, la dislipidemia, un pregresso ictus e infarto miocardico acuto, le OSAS.

L'**ipertensione arteriosa** rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile per l'ictus: all'aumento dei valori medi di pressione arteriosa corrisponde un aumento lineare del rischio di ictus.

La riduzione della pressione arteriosa sistemica, sia per mezzo di agenti farmacologici che con modifiche allo stile di vita, ha dimostrato ridurre il rischio di ictus nei pazienti ipertesi. [1]

L'impatto dell'ipertensione sulla circolazione cerebrale è quindi di profonda importanza per il campo dell'ictus: la sua presenza è correlata ad oltre due terzi di tutti gli stroke; l'associazione è presente in tutte le aree del mondo, riguarda entrambi i sessi, tutti i sottotipi di ictus ischemico, fatali e non fatali. I disordini ipertensivi promuovono l'ictus

tramite un aumentato shear stress, disfunzione endoteliale, rigidità delle arterie di grande calibro e malattia dei piccoli vasi, causando ipoperfusione, perdita dell'autoregolazione del microcircolo e aumento localizzato della permeabilità vasale. [23].

L'ipertensione peggiora anche l'esito dell'ictus. I pazienti con ipertensione preesistente hanno piccole quantità di tessuto recuperabile (penombra) e stroke più grandi rispetto ai pazienti normotesi. Uno dei meccanismi principali attraverso cui lo stroke risulta essere maggiore nell'ipertensione è la relativa mancanza di tessuto recuperabile negli stati ipertensivi, dovuto a circoli collaterali scadenti. Sebbene esistano diversi sistemi collaterali all'interno della vascolarizzazione cerebrale, i collaterali piali o anastomosi leptomeningee (LMA) sembrano essere i più importanti per l'esito dell'ictus. In particolare, i collaterali piali sostengono il flusso verso la penombra e sono quindi un forte predittore di ricanalizzazione, riperfusione e esito clinico favorevole. Quando questi sono alterati si ha una insufficiente risposta all'ischemia acuta.

L'ipertensione promuove anche la malattia cerebrale dei piccoli vasi attraverso diversi meccanismi, tra cui l'ipoperfusione, la diminuzione della capacità di autoregolazione e l'aumento localizzato della permeabilità della barriera emato-encefalica. La malattia cerebrale dei piccoli vasi (CSVD) aumenta significativamente il rischio di un ictus futuro ed è una delle principali cause di infarto lacunare, demenza vascolare e deterioramento cognitivo e motorio.

La CSVD ipertensiva colpisce tutti i piccoli vasi cerebrali, comprese le arteriole, i capillari e le venule; la maggior parte dei dati disponibili sono nelle piccole arteriole perforanti. L'ictus lacunare comprende circa il 25% del totale dell'ictus ischemico; quindi, trovare un trattamento per la CSVD ipertensiva assume una grande importanza per ridurre il carico di ictus.

La preeclampsia è un disturbo ipertensivo della gravidanza caratterizzato da ipertensione de novo dopo la ventesima settimana di gestazione con evidenza di danno d'organo. La preeclampsia complica fino al 10% delle gravidanze in tutto il mondo ed è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità materna e fetale. Rispetto alla gravidanza normale, la preeclampsia è caratterizzata da aumento della resistenza vascolare periferica e ipertensione, disfunzione endoteliale, ipercoagulazione e aumento della rigidità

vascolare. Sebbene la preeclampsia sia definita come un disturbo della gravidanza, le sue conseguenze sono di vasta portata e possono estendersi per decenni negli anni postpartum. La preeclampsia è un importante fattore di rischio per future malattie cardiovascolari e cerebrovascolari tra cui ipertensione, insufficienza cardiaca e ictus. La preeclampsia aumenta il rischio di ictus 4-5 volte rispetto alla gravidanza normale. È importante sottolineare che le donne precedentemente preeclamptiche possono sviluppare deterioramento cognitivo e lesioni alle strutture cerebrali profonde già nei loro 30 anni, suggerendo che la preeclampsia predispone il cervello al deterioramento cognitivo ad esordio precoce e al danno della sostanza bianca (WML). [23]

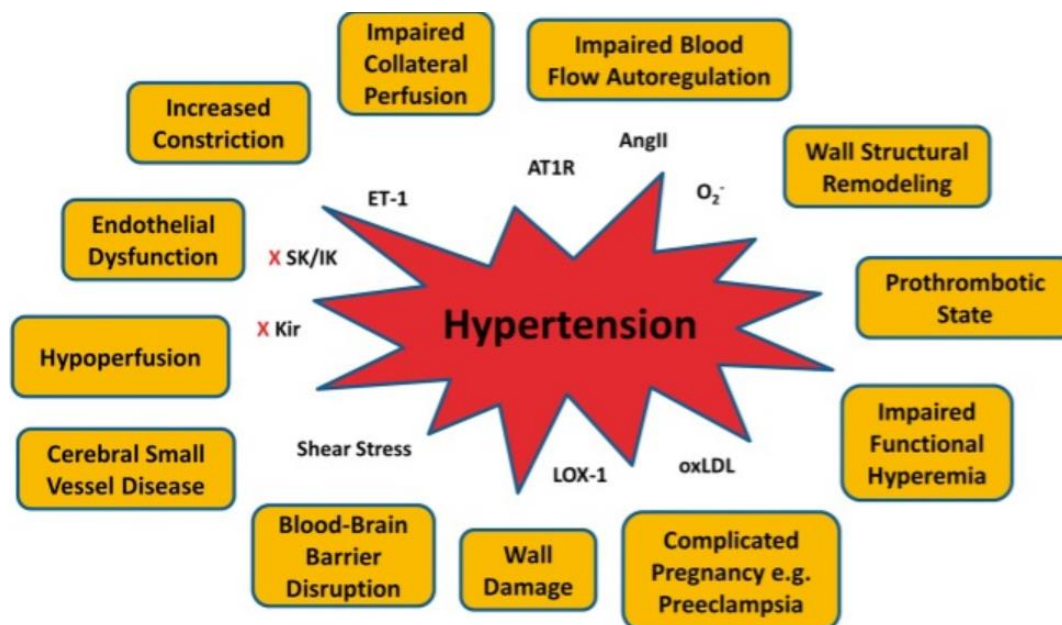


Figura 9, mostra i potenziali impatti dell'ipertensione sulla circolazione che possono aumentare la possibilità di ictus futuro e/o peggiorare gli esiti dell'ictus

È raccomandato quindi effettuare uno screening regolare per il riconoscimento dell'ipertensione arteriosa sia sistolica che diastolica e instaurare un appropriato trattamento, che includa le modificazioni dello stile di vita. Il trattamento antipertensivo riduce il rischio di ictus del 32%, indipendentemente dall'età del soggetto e dal grado di ipertensione.

Il **Diabete** costituisce un noto fattore di rischio per ictus ischemico: circa un terzo dei pazienti con stroke è affetto da diabete.

Esso causa varie modificazioni micro e macrovascolari associate ad outcome sfavorevoli dopo l'evento: deficit neurologici, prolungamento della degenza, riospedalizzazione, ricorrenza di ictus e morte.

L'alterazione del microcircolo cerebrale è anche evidente negli adulti con prediabete, più predisposti ad ictus lacunari rispetto alla popolazione generale. La microvascolarizzazione è coinvolta nella regolazione di molti processi cerebrali che quando sono compromessi predispongono a ictus lacunare ed emorragico, disfunzione cognitiva e depressione. I principali fattori della disfunzione microvascolare cerebrale correlata al diabete sono l'iperglicemia, l'obesità e l'insulino-resistenza e l'ipertensione.

Per migliorare la prognosi post-ictus negli individui diabetici sono necessari l'adottamento di uno stile di vita sano e la somministrazione di ipoglicemizzanti orali e/o terapia insulinica. [24], [25].

La **fibrillazione atriale** è una delle aritmie più frequenti, soprattutto nella popolazione anziana.

La presenza di FA determina un aumento di cinque volte della probabilità di avere un ictus, che si caratterizza per la particolare severità sia in termini di mortalità che di disabilità residua. In particolare, il sottotipo più comunemente associato è l'ictus cardioembolico. L'entità del rischio può essere calcolata con il CHA2DS2-VASc score.

Gli ictus ischemici causati da fibrillazione atriale possono essere prevenuti con una profilassi ottimale a base di anticoagulanti orali.

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare è raccomandato stratificare il rischio di ictus con il punteggio CHA2DS2-VASc. Il CHA2DS2-VASc score identifica anche i pazienti con FA con basso rischio ischemico e che non necessitano di trattamento antitrombotico. [26]

In particolare, le correnti linee guida statunitensi stabiliscono che:

- La terapia anticoagulante orale a lungo termine è raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con un punteggio CHA2DS2-VASc ≥ 2 negli uomini e ≥ 3 nelle donne e può essere tenuta in considerazione per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e un punteggio CHA2DS2-VASc ≥ 1 negli uomini e ≥ 2 nelle donne.
- La terapia non è raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e un punteggio CHA2DS2-VASc di 0 negli uomini e di 1 nelle donne.

La valutazione della migliore condotta deve tener conto del bilancio fra il rischio di emboli e di effetti secondari del trattamento preventivo. In particolare, l'HAS-BLED score è lo strumento prognostico più utilizzato per stabilire il rischio di sanguinamento e individua le condizioni che, se modificate, riducono questo rischio [27].

I nuovi anticoagulanti orali (NAO, o anticoagulanti orali diretti, DOACs) sono efficaci quanto il Warfarin nella prevenzione di ictus ischemico nei pazienti con FA non valvolare e sono più sicuri, in quanto meno associati all'emorragia cerebrale. [26]

Anche il timing di inizio della terapia anticoagulante dopo l'ictus deve essere stabilito in base al rischio di sanguinamento. [28]

Fattori da valutare	Punteggio
Storia di scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, disfunzione ventricolare sinistra	1
Iperensione	1
Età: - superiore a 75 anni - compresa fra 65 e 74 anni	2 1
Diabete mellito	1
Ictus o TIA o patologia tromboembolica	2
Sesso (femminile)	1
Patologia vascolare (precedente infarto del miocardio, arteriopatia periferica, placca aortica)	1

Figura 10, CHA2DS2-VASc score

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, nota anche come **OSAS** (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), è una condizione caratterizzata da pause nella respirazione durante il sonno, dovute all'ostruzione parziale o totale delle prime vie aeree. Il primo caso determina ipopnea, cioè ridotto passaggio del flusso dell'aria, mentre il secondo si associa ad apnea, cioè alla sospensione temporanea dei movimenti respiratori e all'interruzione completa del flusso aereo, per un tempo superiore ai 15 secondi.

Nonostante l'OSAS sia frequente nella popolazione, è stimato che il 75- 80% di casi sia misconosciuto. [29]

L'OSAS rappresenta un fattore di rischio indipendente per ictus ischemico, motivo per cui la diagnosi e il trattamento della sindrome sono raccomandati nei pazienti con stroke. [30]

L'OSAS è rilevante importanza nell'ictus perché è correlata a fattori di rischio cardiovascolare, come sovrappeso, età avanzata, alcol e fumo. È un fattore di rischio indipendente per l'ictus ed è associato a una prognosi funzionale peggiore in questo gruppo di pazienti. La differenza di prevalenza tra la popolazione generale e i pazienti colpiti da ictus è fino a dieci volte maggiore; quindi la presenza di OSAS predispone allo sviluppo di ictus, in particolare ischemico. Anche le lesioni cerebrali silenti, osservate radiologicamente, sono maggiori nei pazienti OSAS. Queste lesioni spiegano una percentuale di casi di ictus senza fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

Sono caratterizzate da cambiamenti molecolari, cellulari e autonomici che causano ripercussioni cardiovascolari, soprattutto a livello cerebrale. In particolare, si possono osservare stress ossidativo, alterazioni della pressione arteriosa e del flusso ematico cerebrale, ipercoagulabilità e disordini del ritmo cardiaco. [31]

La presenza di apnee del sonno nei soggetti con stroke aumenta anche il rischio di morte precoce. [32]

Il trattamento CPAP ha dimostrato di avere un impatto positivo sulla qualità del sonno e sulla fisiopatologia OSAS. È necessario stabilire strategie volte alla rilevazione e al trattamento tempestivo per ridurre le conseguenze dell'OSAS nelle malattie cardiovascolari, principalmente nell'ictus ischemico. [31]

L'indice di massa corporea (o body mass index, **BMI**) è la stima del grasso corporeo, basata su altezza e peso di uomini e donne in età adulta.

Nell'anziano, il BMI è influenzato da vari fattori, tra cui le modificazioni biologiche correlate con l'età, lo stato di salute, lo stile di vita e i fattori socioeconomici.

Per entrambi i sessi, il BMI inizia a diminuire dopo i 70-75 anni, come conseguenza della diminuzione del peso corporeo. Se anche la statura diminuisce, come spesso avviene in età avanzata, la diminuzione del BMI risulta inferiore a quella che si avrebbe in soggetti la cui statura si mantiene stabile.

Un altro limite del BMI è la mancata distinzione tra uomini e donne: normalmente le donne hanno più grasso rispetto agli uomini, che invece presentano una massa magra maggiore. La distribuzione di grasso "a mela", tipicamente maschile (detta anche androide, centrale e viscerale), si associa ad una maggiore presenza di tessuto adiposo nella regione addominale, toracica, dorsale. La distribuzione di grasso "a pera", tipicamente femminile (ginoide, sottocutanea), si caratterizza, invece, per la presenza delle masse adipose nella metà inferiore dell'addome, nelle regioni glutee e in quelle femorali. [33]

Elevati valori di BMI costituiscono un fattore di rischio indipendente per stroke: sovrappeso e obesità sono associati a un'elevata incidenza di ictus totale e ischemico in entrambi i sessi e la correlazione è mediata da ipertensione, diabete e cardiopatie. [34]

Il rischio di ictus ischemico ed in particolare il sottotipo aterotrombotico aumenta con livelli elevati di **colesterolo** e diminuisce all'aumentare del colesterolo HDL. Il trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante con statine o con i farmaci anti-PCSK9, riduce il rischio di ictus ischemico senza aumentare il tasso di emorragie cerebrali.

La sedentarietà correla con diversi effetti negativi sulla salute, incluso un aumentato rischio di ictus. I soggetti che praticano regolarmente l'attività fisica hanno un ridotto

rischio di sviluppare patologie cerebrovascolari, probabilmente anche grazie alla riduzione dei valori di pressione arteriosa ed al miglior controllo del diabete.

Per quanto concerne la dieta, è noto che un aumentato importo di sale aumenta il rischio di ictus attraverso l'effetto sui valori di pressione arteriosa. Inoltre, la dieta mediterranea così come una dieta ricca in frutta e vegetali ha un effetto protettivo.

L'assunzione di alcol ha un effetto diverso a seconda del tipo di ictus. Per quanto concerne la forma ischemica, una moderata assunzione di alcol ha dimostrato un effetto protettivo mentre l'assunzione di elevate quantità di alcol ne aumenta il rischio. Invece, il rischio di ictus emorragico aumenta con l'assunzione di qualsiasi quantità di alcol.

Il **fumo** di sigarette raddoppia il rischio di insorgenza di ictus con un rapporto lineare tra la quantità di sigarette consumate per giorno e la frequenza di eventi cerebrovascolari acuti. Smettere di fumare riduce il rischio di ictus, eliminando l'effetto negativo del tabacco dopo un periodo di 2-4 anni. [32]

Il ruolo della medicina generale, attraverso pratiche di intervento diretto o di opportunità, è fondamentale nella prevenzione primaria dell'ictus, attraverso la diffusione di stili di vita sani (cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcol, promozione dell'attività fisica e di sane abitudini dietetiche) e l'individuazione dei principali fattori di rischio nelle fasce di età più esposte, attraverso il controllo della pressione arteriosa, della glicemia e dei lipidi e l'individuazione della fibrillazione atriale. [1]

2.2 Differenze di genere

L'ictus è una delle principali cause di mortalità e morbilità, in particolar modo in età avanzata. La popolazione femminile, godendo di un'aspettativa di vita più lunga rispetto alla controparte maschile, risulta essere più esposta alla probabilità di avere un ictus.

È inoltre interessante notare come l'aumento del rischio di ictus ischemico nelle donne sembri essere indipendente dall'età e dai più classici e frequenti fattori di rischio cardiovascolare. [35]

Occorre sottolineare infatti come l'impatto di alcuni fattori predittivi specifici del sesso femminile abbiano una rilevanza maggiore nell'insorgenza di ictus ischemico. Tra questi si possono citare:

- l'utilizzo dei contraccettivi orali, soprattutto se associato a fumo e ipertensione;
- una menopausa precoce ed i relativi cambiamenti ormonali, correlati ad un aumento del tasso di eventi cardiovascolari e morte cardiovascolare;
- l'essere portatrici di malattie protrombotiche ereditarie, che mostrano un rischio da 2 a 20 volte maggiore di ictus;
- l'emigrania;
- i disturbi ipertensivi durante la gravidanza e l'ovariectomia, mentre al contrario l'isterectomia ha dimostrato avere un ruolo protettivo.

Recenti studi hanno dimostrato che, nonostante la sopravvivenza dopo l'ictus risulti nettamente inferiore nelle donne rispetto agli uomini, esse giovano di più dei trattamenti con trombolitici, antiaggreganti e anticoagulanti. Una possibile spiegazione a questo paradosso sembra essere che le donne siano spesso sottotrattate e abbiano meno possibilità di essere sottoposte ad efficaci e tempestivi trattamenti per l'ictus rispetto alla controparte maschile.

Le donne che ricevono la trombolisi sono di solito più anziane degli uomini. Le linee guida internazionali suggeriscono che i pazienti con una forma grave di ictus devono essere trattati con cautela. Le donne più spesso degli uomini sono affette da forme gravi di ictus, con coma o punteggi NIHSS superiori a 22 alla presentazione.

Altri studi hanno sottolineato che a volte le donne hanno notevoli difficoltà ad avere accesso al trattamento con r-tPA a causa di un tempo di attesa più lungo al pronto soccorso o sono trattate globalmente con approcci meno aggressivi.

In effetti, diversi rapporti hanno dimostrato che le donne hanno una probabilità ridotta del 30% di ricevere trombolisi rispetto agli uomini.

Le donne presentano un maggiore ritardo nell'arrivo in ospedale e, per questo motivo, erano più spesso al di fuori della finestra temporale terapeutica rispetto agli uomini. Gli autori hanno ipotizzato che, poiché le donne sono spesso più anziane degli uomini quando sono colpite da ictus, hanno maggiori probabilità di vivere da sole perché vedove o non sposate, portando a ritardi nell'attivazione del sistema di emergenza. Inoltre, alcuni studi hanno sottolineato che le donne tendono a presentarsi più frequentemente rispetto agli uomini con sintomi di ictus insoliti, come dolore toracico o difficoltà respiratorie, e con afasia, portando potenzialmente a ritardo diagnostico. [35]

La trombolisi sembra essere più efficace nelle donne che negli uomini. Diversi studi sulla valutazione precoce dell'ictus ischemico acuto dopo terapia trombolitica hanno mostrato che le donne avevano maggiori probabilità di avere un esito favorevole a 72 ore e un maggiore miglioramento del punteggio NIHSS rispetto agli uomini.

Quando non trattate con r-tPA, le donne hanno un esito funzionale peggiore, con una maggiore probabilità di morte e dipendenza funzionale a 6 mesi.

Le donne sono inclini a sperimentare sintomi di ictus significativamente più gravi e sono più anziane degli uomini quando si verifica l'ictus. Questi due aspetti non riducono il beneficio complessivo della trombolisi nelle donne e anzi, si può ipotizzare che i benefici legati al trattamento possano essere maggiori di quelli ottenibili negli uomini.

Le donne hanno caratteristiche fisiche che teoricamente possono predire una buona risposta alla trombolisi: hanno vasi più piccoli di diametro e coaguli. Inoltre, sono spesso colpiti da ictus cardioembolici, che in genere hanno una migliore risposta clinica alla trombolisi, probabilmente a causa della natura ricca di fibrina del coagulo embolico (al contrario dell'occlusione trombotica caratterizzata dall'aggregazione piastrinica). Inoltre, le donne hanno spesso una diversa attività di fibrinolisi naturale. Riguardo a questo

problema, Kent ha proposto il concetto di "nullificazione": il risultato peggiore delle donne dopo l'ictus è bilanciato ("nullificato") dal maggior beneficio di r-tPA.

Un numero crescente di prove indica che l'ictus nelle donne è un grave problema di salute e il suo impatto sociale, in relazione al costante aumento dell'aspettativa di vita, è destinato ad aumentare drasticamente. Per quanto riguarda il trattamento acuto, molti studi hanno supportato risultati contrastanti sulle differenze di genere nel ritardo pre e in ospedale, sulla probabilità di ricevere trombolisi e sulla frequenza delle complicanze.

Un aspetto che viene costantemente riportato in letteratura, tuttavia, è che le donne che presentano ictus acuto hanno meno probabilità rispetto agli uomini di ricevere un trattamento tempestivo e appropriato.

Sebbene la conoscenza dei diversi aspetti epidemiologici, fisiopatologici e terapeutici legati all'ictus nelle donne sia stata sostanzialmente migliorata negli ultimi decenni, esistono ancora lacune culturali che ostacolano un approccio appropriato nelle donne. Per questo motivo, c'è la necessità di espandere la cultura e la sensibilità sull'ictus nelle donne al fine di migliorare le strategie di trattamento ed eventualmente gli esiti clinici. [35]

3. Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio è valutare l'impatto dei fattori di rischio vascolare nell'insorgenza dell'ictus ischemico in una popolazione di anziani, di età maggiore di 80 anni. In particolare, si vogliono indagare i fattori di rischio predittori di outcome, in grado di anticipare l'evento ictus ischemico nella popolazione esaminata.

4 Materiali e metodi

Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi con età maggiore di 80 anni, nel periodo dal 01 gennaio 2022 al 31 dicembre 2022, affetti da ictus cerebrale ischemico e ricoverati presso la Stroke Unit della Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti di Ancona”.

Per ogni paziente sono stati raccolti: età, sesso, tipologia di procedura (fibrinolisi; fibrinolisi e trombectomia meccanica; trombectomia meccanica; antiaggreganti piastrinici; nessuna procedura), 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 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 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 (stroke; TIA), una storia di sindrome coronarica acuta, l'utilizzo domiciliare di farmaci antiplastrinici, l'utilizzo domiciliare di anticoagulanti, lo stato maritale (coniugato; non coniugato; vedovo) e la terapia alla dimissione (aspirina; clopidogrel; anticoagulanti orali diretti; eparina; aspirina e clopidogrel; ticlopidina; warfarin; antiplastrinici ed anticoagulanti; nessun farmaco).

Analisi Statistica

Tutte le variabili continue sono state testate per normalità con il test di Kolmogorov-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 ricovero, 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).

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.

Infine, è stato adoperato un modello generalizzato lineare per variabili ripetute che ha considerato NIHSS 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 ed età e sesso quali covariate.

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.

5 Risultati

Sono stati arruolati 121 pazienti consecutivi (età media 84,74 ±4,79 anni; sesso maschile: 43%). Le caratteristiche di base della coorte sono sintetizzate in Tabella 1.

Tabella 1: caratteristiche di base del campione

<i>Caratteristiche demografiche</i>	
Età (media ±SD), anni	84,74 ±4,79
Sesso Maschile (n, %)	52 (43%)
Stato maritale (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Non Coniugato • Coniugato • Vedovo 	<ul style="list-style-type: none"> • 11 (9,1%) • 64 (52,9%) • 46 (38,0%)
<i>Misure di outcome</i>	
NIHSS al ricovero (mediana, [IQR])	10 [14]
NIHSS alla dimissione (mediana, [IQR])	5 [12]
mRS al ricovero (mediana, [IQR])	1 [1]
mRS alla dimissione (mediana, [IQR])	3 [2]
<i>Caratteristiche dello stroke, complicanze e trattamento intraospedaliero</i>	
Tipologia di procedura eseguita (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinolisi 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 (17,4%)

<ul style="list-style-type: none"> • Trombectomia • Fibrinolisi e Trombectomia • Antiaggreganti • Nessuna terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 (15,7%) • 34 (28,1%) • 28 (23,1%) • 19 (15,7%)
Attacco ischemico transitorio (n, %)	6 (5%)
Sede dello stroke (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • TACI • PACI • LACI • POCI 	<ul style="list-style-type: none"> • 53 (44,2%) • 35 (29,2%) • 17 (14,2%) • 15 (12,5%)
Lato dello stroke (n, %):	
<ul style="list-style-type: none"> • Destro • Sinistro • Bilaterale 	<ul style="list-style-type: none"> • 59 (48,8%) • 55 (45,5%) • 7 (5,8%)
Infarcimento emorragico (n, %)	19 (15,7%)
<i>Caratteristiche ecodoppler</i>	
Stenosi carotidea ipsilaterale >50% (n, %)	24 (20,2%)
Stenosi carotidea controlaterale >50% (n, %)	12 (10,0%)
<i>Caratteristiche di laboratorio</i>	

Globuli bianchi >11.000 u/mmc (n, %)	39 (32,2%)
Neutrofili *10 ³ (mediana, [IQR]), u/mmc	7,03 [4,32]
Linfociti*10 ³ (mediana, [IQR]), u/mmc	1,21 [0,92]
Creatinina (mediana, [IQR]), mg/dl	0,88 [0]
Glicemia (mediana, [IQR]), mg/dl	120,0 [46]
<i>Comorbidità</i>	
Fibrillazione atriale pre-esistente (n, %)	38 (31,4%)
Fibrillazione atriale new-onset (n, %)	44 (36,7%)
Scompenso cardiaco (n, %)	29 (24,2%)
Ipertensione (n, %)	99 (81,8%)
Diabete mellito di tipo 2 (n, %)	29 (24,0%)
Dislipidemia (n, %)	56 (46,3%)
Fumo (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Non fumatore • Fumatore • Ex-Fumatore 	<ul style="list-style-type: none"> • 74 (61,2%) • 12 (9,9%) • 35 (28,9%)
Pregresso stroke o TIA (n, %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Stroke 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 (12,4%)

• TIA	• 2 (1,7%)
Pregressa sindrome coronarica acuta (n, %)	16 (13,2%)
OSAS (n, %)	4 (3,3%)
<i>Terapie farmacologiche precedenti (n, %)</i>	
Antiaggreganti piastrinici (n, %)	51 (42,1 %)
Anticoagulanti (n, %)	31 (25,6%)
<i>Terapie farmacologiche alla dimissione (n, %)</i>	
Terapia alla dimissione (n, %)	
• Acido acetilsalicilico	• 56 (51,4%)
• Clopidogrel	• 9 (8,3%)
• DOACs	• 17 (15,6%)
• Eparina a basso peso molecolare	• 5 (4,6%)
• Aspirina e Clopidrogrel	• 12 (11,0%)
• Warfarin	• 3 (2,8%)
• Anticoagulanti ed antiplastrinici	• 1 (0,9%)
• Nessuna	• 6 (5,5%)

L'analisi bivariata di Pearson ha evidenziato come risultassero maggiormente associati ai rispettivi outcomes clinici:

- *NIHSS al ricovero*: il tipo di procedura adottata ($p=0,0001$), il sito dello stroke ($p=0,0001$), la presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale $>50\%$ ($p=0,0001$), un numero di WBC > 11.000 u/mmc al momento del ricovero ($p=0,0001$) ed il numero di neutrofili al ricovero ($p=0,0001$).
- *NIHSS alla dimissione*: il sito dello stroke ($p=0,0001$), la comparsa di infarcimento emorragico ($p=0,0001$), la presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale $>50\%$ ($p=0,0001$) ed il numero di neutrofili al ricovero ($p=0,0001$).
- *mRS al ricovero*: non abbiamo osservato una correlazione significativa con le variabili raccolte, verosimilmente in relazione alla bassa varianza di questo dato.
- *mRS alla dimissione*: NIHSS al ricovero ($p=0,0001$) e alla dimissione ($p=0,0001$), mRS al ricovero ($p=0,0001$), la comparsa di un infarcimento emorragico ($p=0,0001$), un numero di WBC >11.000 u/mmc al momento del ricovero ($p=0,0001$), il numero di neutrofili al ricovero ($p=0,0001$).

NIHSS al ricovero

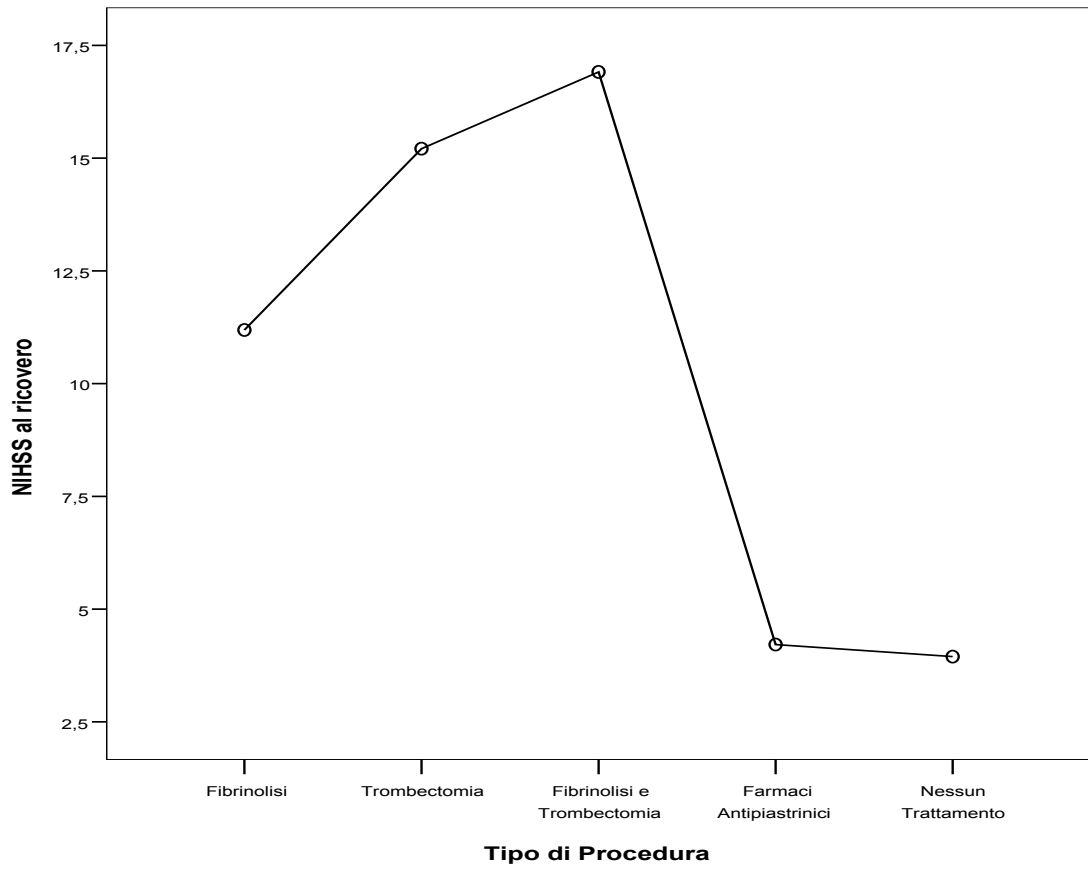
- Il tipo di procedura adottato si associa ad un differente NIHSS al ricovero, con una differenza che risulta statisticamente significativa al test H di Kruskal-Wallis ($p=0,0001$), come mostrato nella Tabella 2 e nella Figura 11.

Tabella 2: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda del trattamento scelto

Procedura (I)	Procedura (J)	(I-J)	p	95% CI	
				Lower	Upper
Fibrinolisi	Trombectomia	-4,02005	0,016	-7,30288	-0,73722
	Fibrinolisi e Trombectomia	-5,72129	0,0001	-8,59893	-2,84365
	Antiaggreganti	6,97619	0,0001	3,98314	9,969241

	Nessun Trattamento	7,243108	0,0001	3,96028	10,52594
Trombectomia	Fibrinolisi	4,02005	0,016	0,737222	7,302878
	Fibrinolisi e Trombectomia	-1,70124	0,258	-4,67103	1,268555
	Antiaggreganti	10,99624	0,0001	7,914488	14,07799
	Nessun Trattamento	11,26316	0,0001	7,89926	14,62706
Fibrinolisi e Trombectomia	Fibrinolisi	5,721289	0,0001	2,843646	8,598931
	Trombectomia	1,701238	0,258	-1,26856	4,671032
	Antiaggreganti	12,69748	0,0001	10,05153	15,34343
	Nessun Trattamento	12,9644	0,0001	9,994603	15,93419
Antiaggreganti	Fibrinolisi	-6,97619	0,0001	-9,96924	-3,98314
	Trombectomia	-10,9962	0,0001	-14,078	-7,91449
	Fibrinolisi e Trombectomia	-12,6975	0,0001	-15,3434	-10,0515
	Nessun Trattamento	0,266917	0,864	-2,81483	3,348669
Nessun Trattamento	Fibrinolisi	-7,24311	0,0001	-10,5259	-3,96028
	Trombectomia	-11,2632	0,0001	-14,6271	-7,89926
	Fibrinolisi e Trombectomia	-12,9644	0,0001	-15,9342	-9,9946
	Antiaggreganti Piastrinici	-0,26692	0,864	-3,34867	2,814835

Figura 11: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda del trattamento scelto

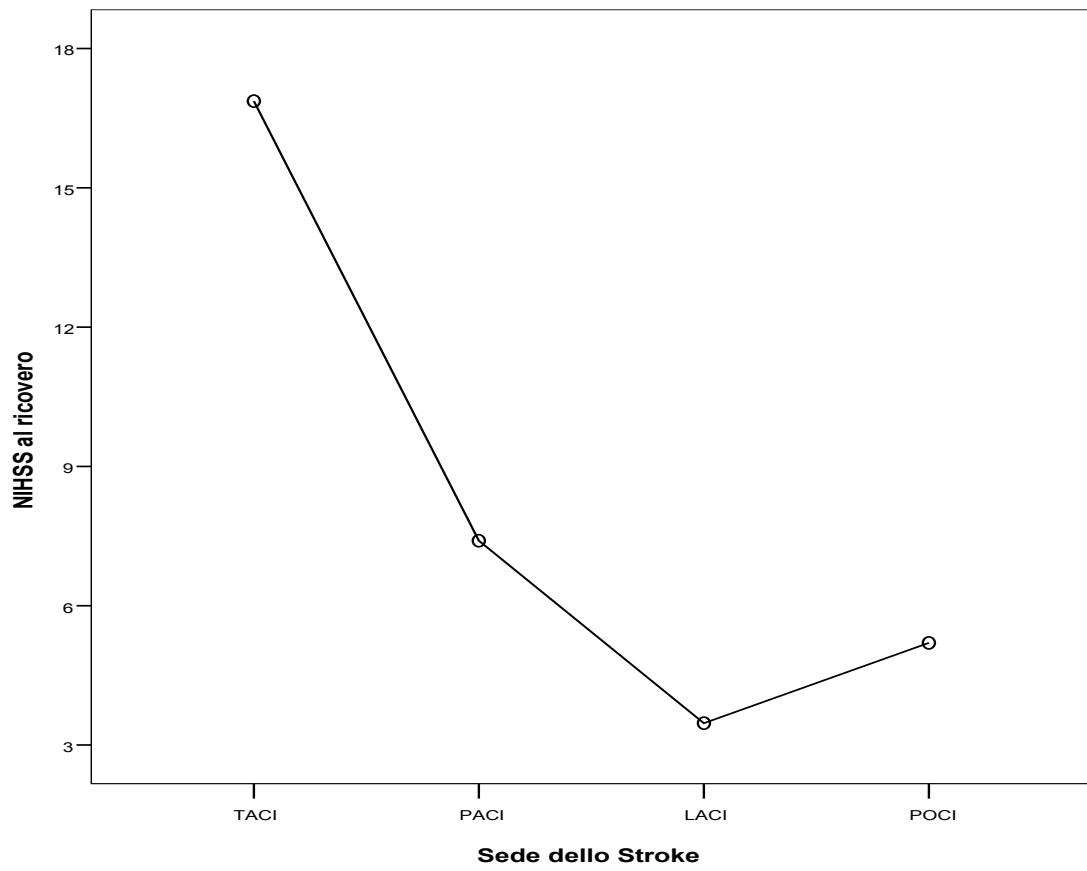


Anche il sito dello stroke si associa ad un differente NIHSS al ricovero, con una differenza che risulta statisticamente significativa al test H di Kruskal-Wallis ($p=0,0001$), come mostrato nella Tabella 3 e nella Figura 12.

Tabella 3: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda della sede dello stroke

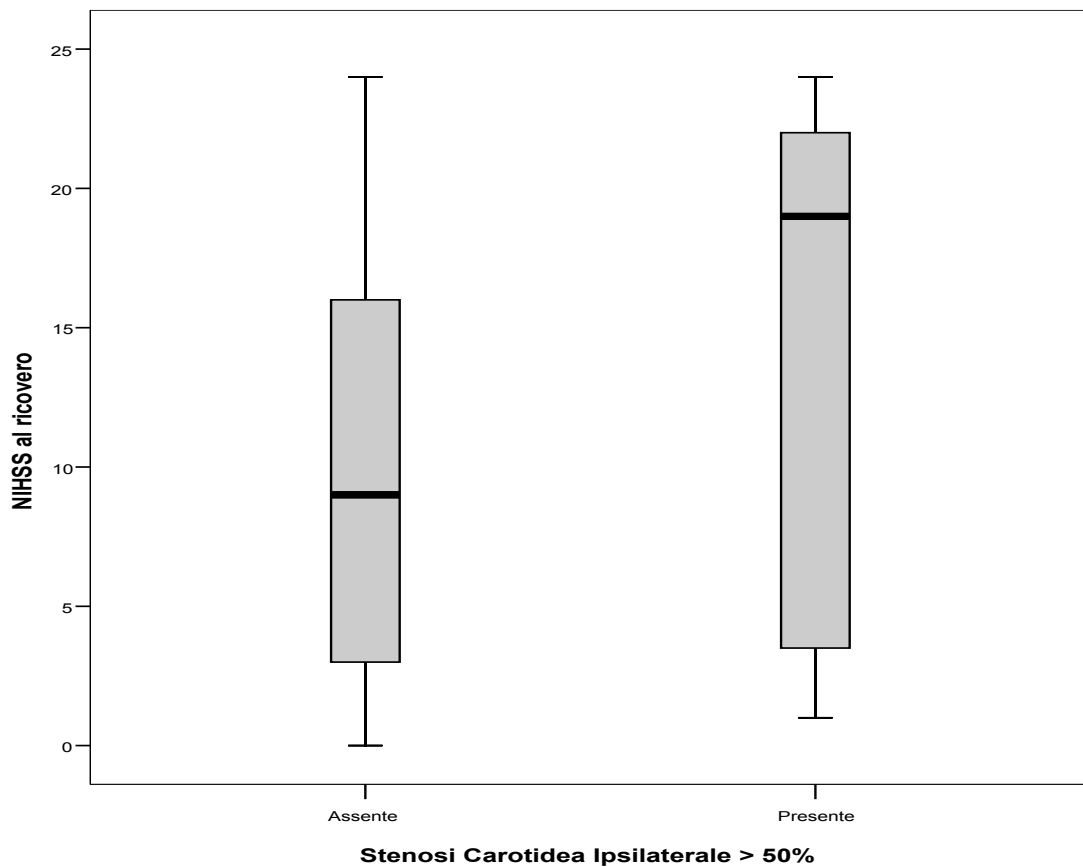
(I) Stroke Site	(J) Stroke Site	(I-J)	p	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
TACI	PACI	9,467925	0,0001	7,233835	11,70201
	LACI	13,39734	0,0001	10,53831	16,25636
	POCI	11,66792	0,0001	8,668057	14,66779
PACI	TACI	-9,46792	0,0001	-11,702	-7,23383
	LACI	3,929412	0,011	0,897096	6,961727
	POCI	2,2	0,171	-0,96546	5,365458
LACI	TACI	-13,3973	0,0001	-16,2564	-10,5383
	PACI	-3,92941	0,011	-6,96173	-0,8971
	POCI	-1,72941	0,347	-5,363	1,90418
POCI	TACI	-11,6679	0,0001	-14,6678	-8,66806
	PACI	-2,2	0,171	-5,36546	0,965458
	LACI	1,729412	0,347	-1,90418	5,363003

Figura 12: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda della sede dello stroke



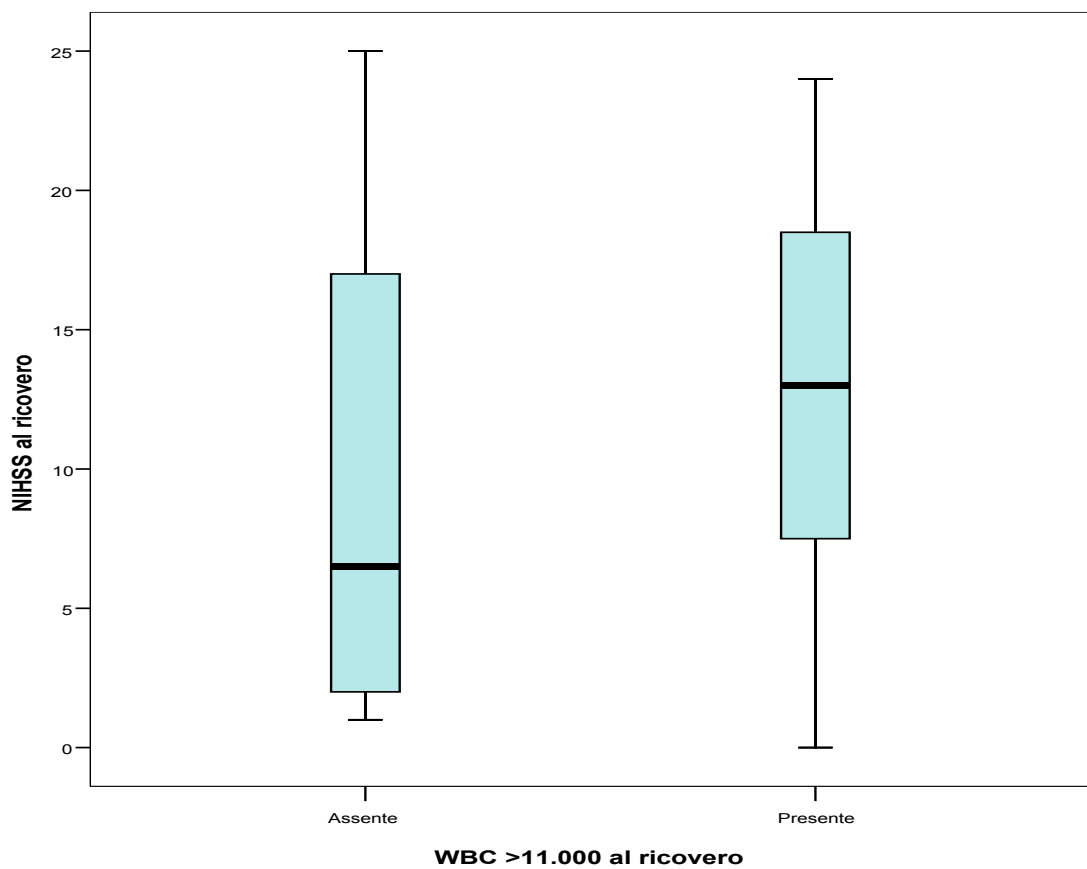
La presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50% è risultata associata ad un differente NIHSS al ricovero. Difatti, i pazienti che mostravano una stenosi carotidea ipsilaterale >50% si presentavano con un NIHSS significativamente più elevato ($14,21 \pm 8,92$) rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica ($9,65 \pm 6,91$; $p=0,008$ al t-test e al test U di Mann-Whitney), come mostrato in Figura 13.

Figura 13: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda della presenza di stenosi carotidea ipsilaterale > 50%



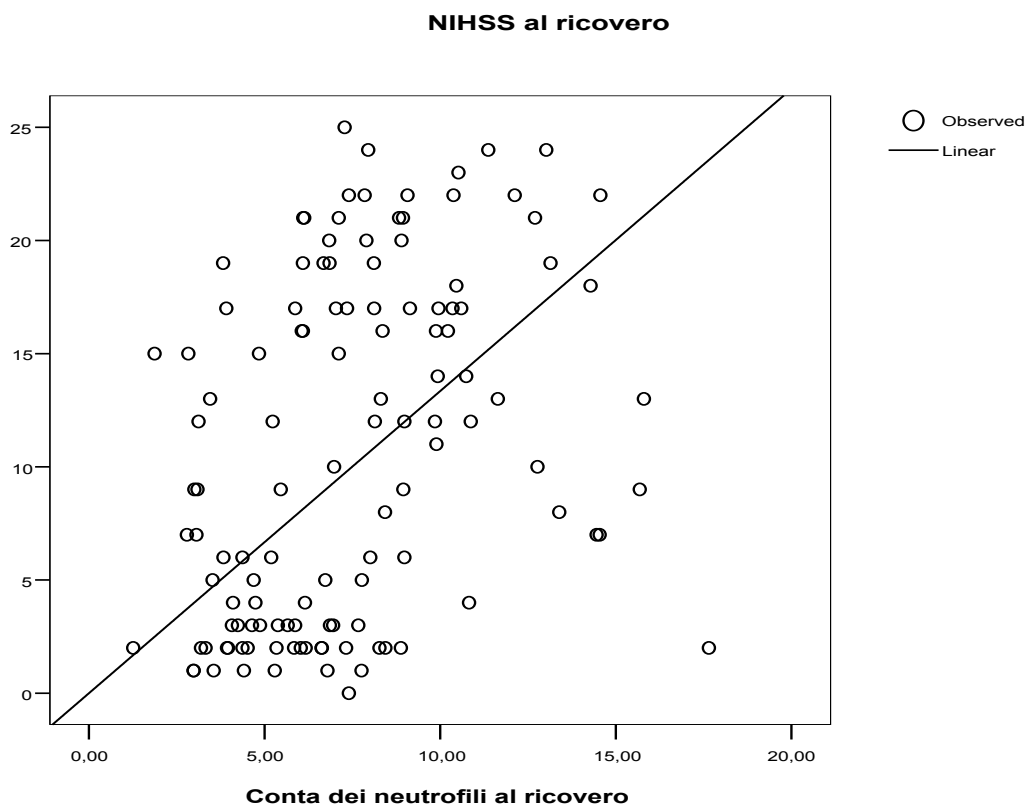
La presenza di $WBC > 11.000$ u/mmc è risultata associata ad un differente NIHSS al ricovero. Difatti, i pazienti che mostravano $WBC > 11.000$ u/mmc si presentavano con un NIHSS al ricovero significativamente più elevato ($13,15 \pm 7,16$) rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica ($9,50 \pm 7,55$; $p=0,013$ al t-test e al test U di Mann-Whitney), come mostrato in Figura 14.

Figura 14: Differenze nella media di NIHSS al ricovero a seconda della presenza $WBC > 11.000$ u/mmc al ricovero



Il rapporto tra la conta dei neutrofili e lo score NIHSS al ricovero è stato esplorato mediante retta di regressione, che ha mostrato un rapporto lineare tra le due grandezze ($r^2= 0,691$; $p=0,0001$), come mostrato in Figura 15.

Figura 15: Relazione tra NIHSS al ricovero e conta dei neutrofili al ricovero



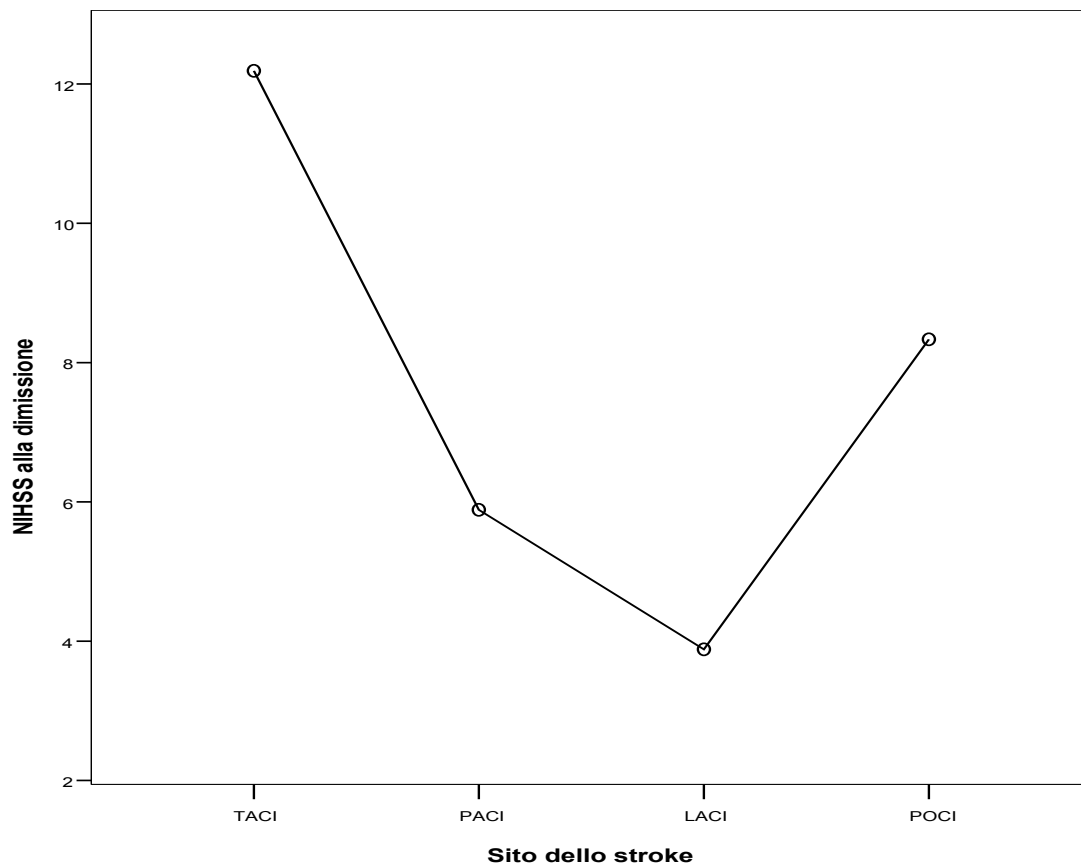
NIHSS alla dimissione

Il sito dello stroke si associa ad un differente NIHSS alla dimissione, con una differenza che risulta statisticamente significativa al test H di Kruskal-Wallis ($p=0,0001$), come mostrato nella Tabella 4 e nella Figura 16.

Tabella 4: Differenze nella media di NIHSS alla dimissione a seconda della sede dello stroke

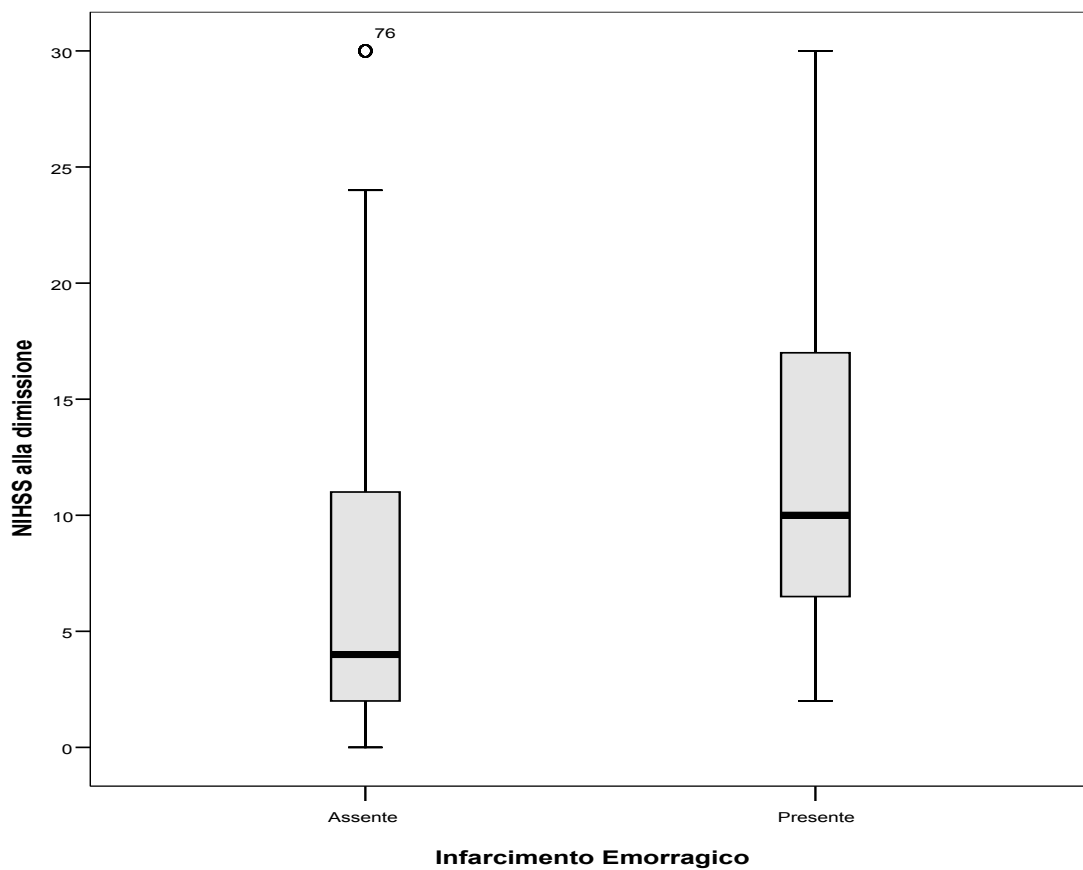
(I) Stroke Site	(J) Stroke Site	(I-J)	p	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
TACI	PACI	6,302965	0,001	2,536477	10,06945
	LACI	8,306326	0,0001	3,48625	13,1264
	POCI	3,855346	0,133	-1,20218	8,912872
PACI	TACI	-6,30296	0,001	-10,0695	-2,53648
	LACI	2,003361	0,439	-3,10887	7,115592
	POCI	-2,44762	0,365	-7,78432	2,889079
LACI	TACI	-8,30633	0,0001	-13,1264	-3,48625
	PACI	-2,00336	0,439	-7,11559	3,108869
	POCI	-4,45098	0,153	-10,5769	1,674951
POCI	TACI	-3,85535	0,134	-8,91287	1,20218
	PACI	2,447619	0,365	-2,88908	7,784317
	LACI	4,45098	0,153	-1,67495	10,57691

Figura 16: Differenze nella media di NIHSS alla dimissione a seconda della sede dello stroke



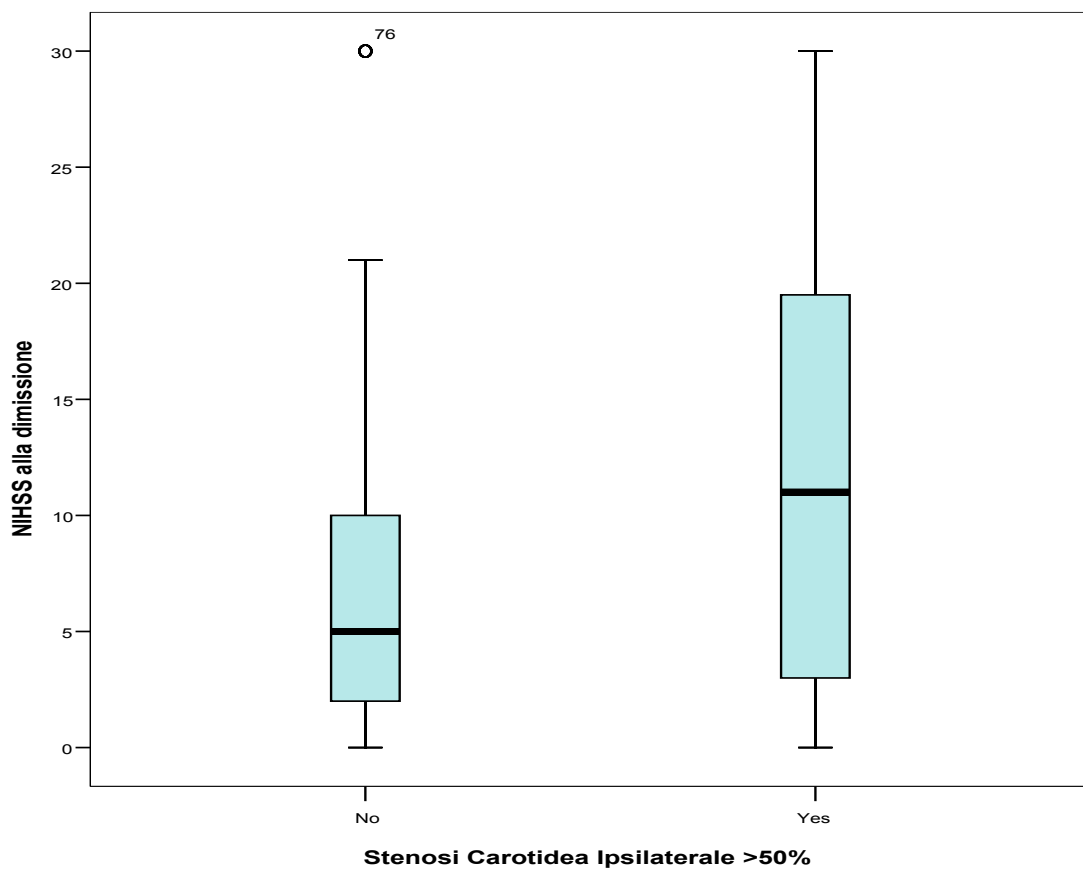
La comparsa di un infarcimento emorragico post-procedura è risultato associata ad un differente NIHSS alla dimissione. Difatti, i pazienti che mostravano un infarcimento emorragico dopo la procedura si presentavano con un NIHSS alla dimissione significativamente più elevato (10 [12]) rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica (4 [9]; $p=0,009$ al test U di Mann-Whitney), come mostrato in Figura 17.

Figura 17: Differenze nella media di NIHSS alla dimissione a seconda della presenza di infarcimento emorragico post-procedura



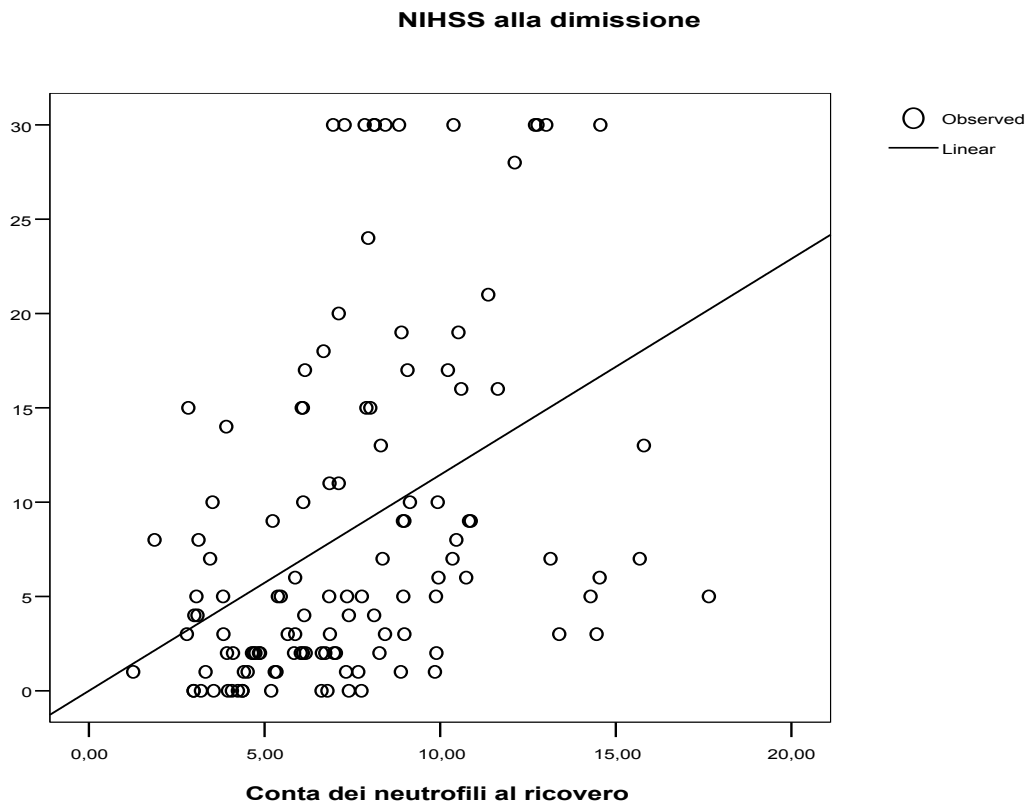
La presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50% è risultata associata ad un differente NIHSS alla dimissione. Difatti, i pazienti che mostravano una stenosi carotidea ipsilaterale >50% venivano dimessi con un NIHSS significativamente più elevato (11 [17]) rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica (5 [8]; $p=0,018$ al test U di Mann-Whitney), come mostrato in Figura 18.

Figura 18: Differenze nella media di NIHSS alla dimissione a seconda della presenza di stenosi carotidea ipsilaterale > 50%



Il rapporto tra la conta dei neutrofili e lo score NIHSS alla dimissione è stato esplorato mediante retta di regressione, che ha mostrato un rapporto lineare tra le due grandezze ($r^2= 0,548$; $p=0,0001$), come mostrato in Figura 19.

Figura 19: Relazione tra NIHSS alla dimissione e conta dei neutrofili al ricovero



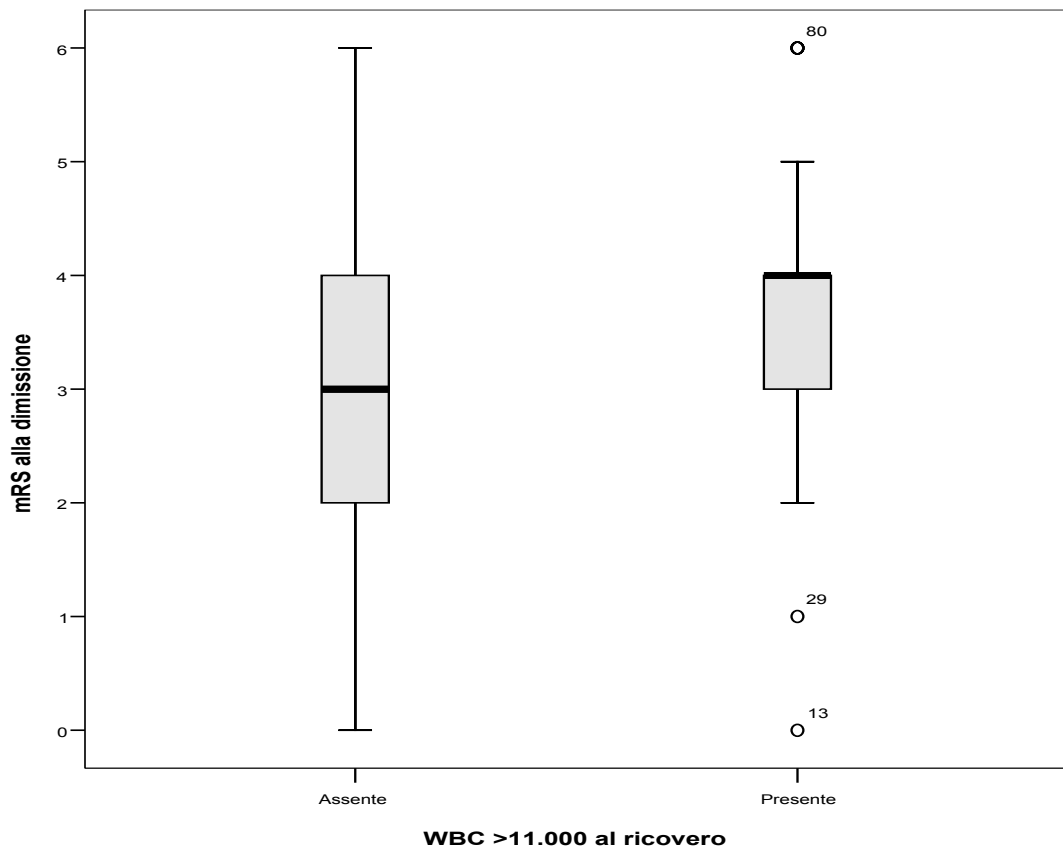
mRS alla dimissione

Lo score mRS alla dimissione è risultato associato sia con lo score NIHSS al ricovero, con cui ha una relazione lineare ($r^2=0,705$, $p<0,0001$), che con lo score NIHSS alla dimissione, con cui ha mostrato una relazione lineare ($r^2=0,730$, $p<0,0001$).

La comparsa di un infarcimento emorragico post-procedurale è risultata associata ad un mRS alla dimissione significativamente più elevato (4 [1]), rispetto al valore di mRS ottenuto in assenza di tale caratteristica (2 [2]; $p<0,0001$; test U di Mann-Whitney).

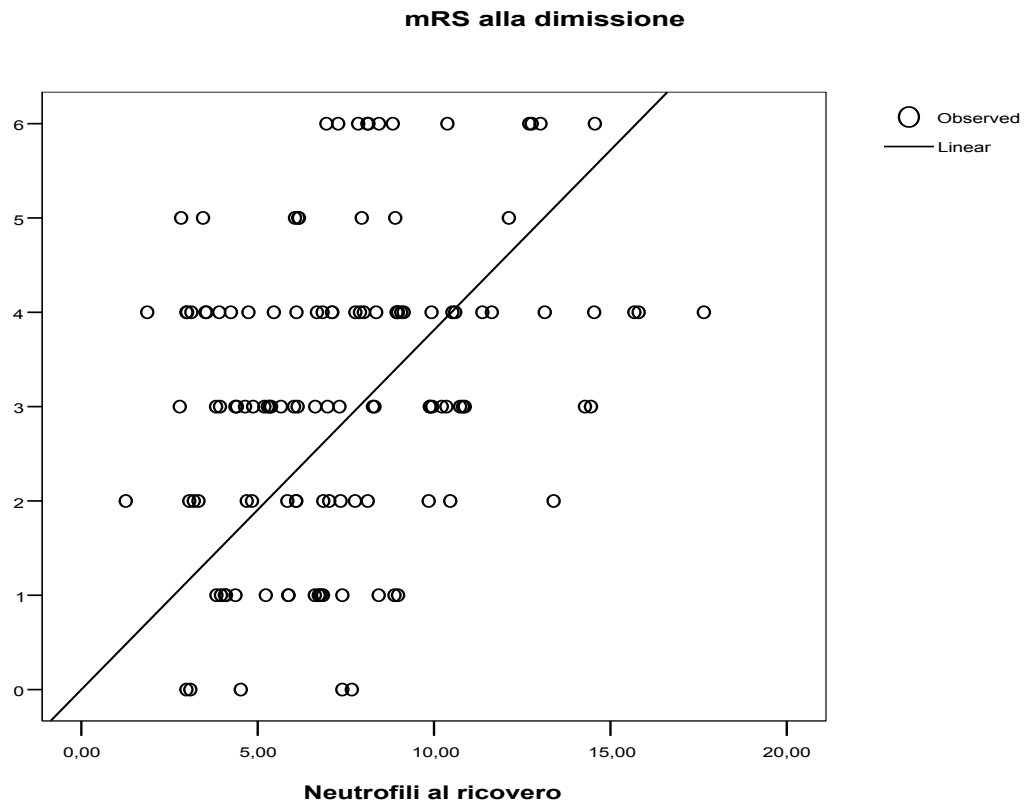
La presenza di una conta di WBC >11.000 u/mmc al momento del ricovero è risultata associata ad un mRS alla dimissione significativamente più elevato (4 [1]) rispetto al valore di mRS ottenuto in assenza di tale caratteristica (3[2]; $p<0,0001$; test U di Mann-Whitney), come mostrato in Figura 20.

Figura 20. Differenze nella media di mRS al ricovero a seconda della presenza WBC > 11.000 u/mmc al ricovero



Lo score mRS alla dimissione ha mostrato una relazione lineare con la conta dei neutrofili al ricovero ($r^2=0,767$, $p<0,0001$), come mostrato in Figura 21.

Figura 21. Relazione tra mRS alla dimissione e conta dei neutrofili al ricovero



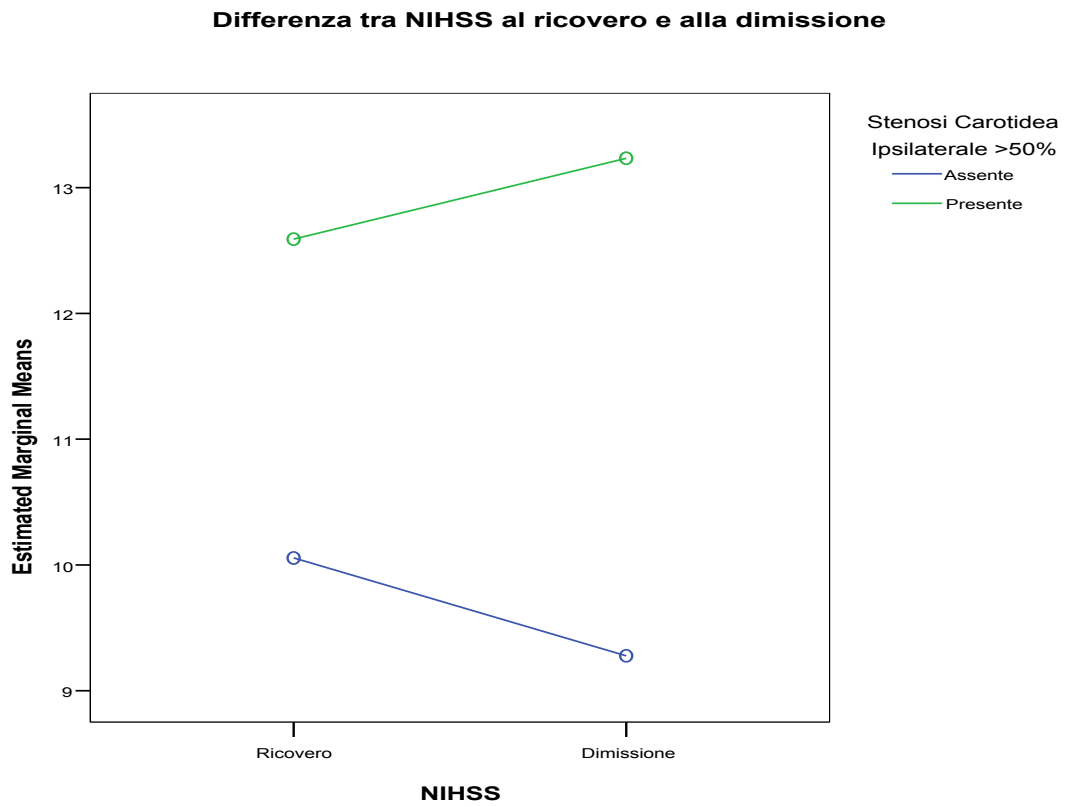
Infine, abbiamo sfruttato un modello multivariato generalizzato lineare multivariato per variabili ripetute che considerava NIHSS al ricovero e alla dimissione quali variabili dipendenti, la procedura effettuata, l'infarcimento emorragico, la stenosi carotidea ipsilaterale >50% e WBC >11.000 u/mmc al ricovero quali variabili indipendenti, età e sesso come covariate.

Le due variabili che sembrano contribuire più significativamente alla varianza dell'NIHSS tra ricovero e dimissione in tale modello e all'interno del soggetto (within subjects effects) sono il tipo di procedura ($p=0,001$) e l'infarcimento emorragico ($p=0,038$).

Al contrario, fattori come età ($p=0,020$), stenosi carotidea ipsilaterale >50% ($p=0,020$) ed il tipo procedura effettuata ($p=0,0001$) sembrano contribuire alle differenze osservate tra soggetti differenti all'interno del modello multivariato (between subjects effects).

In particolare, in tale modello si sottolinea come la presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50% sia associata a (i) una differenza statisticamente significativa di NIHSS al ricovero e alla dimissione ma soprattutto si sottolinea (ii) una differente traiettoria del valore di NIHSS dipendente dalla presenza della stenosi carotidea ipsilaterale >50% che risulta indipendente dalle altre variabili, compreso il tipo di procedura effettuata, come mostrato in Figura 22.

Figura 22: differenze tra NIHSS al ricovero e alla dimissione in pazienti con e senza stenosi carotidea ipsilaterale >50%



6 Discussione

Dai risultati ottenuti si evince una profonda relazione tra le variabili prese in considerazione, determinando i rispettivi outcomes clinici esaminati.

Infatti possiamo valutare i determinanti in relazione alla NIHSS, sia al ricovero sia alla dimissione, scala utilizzata per indicare la presenza oltre che la gravità dell'ictus. La scala NIHSS si è dimostrata eccellente nel predire l'outcome e gli esiti dei pazienti colpiti da ictus.

La NIHSS al ricovero risulta maggiormente associata al tipo di procedura adottata: dai dati statistici è emerso che l'impiego di fibrinolisi e trombectomia si associa ad NIHSS più elevati; si associa inoltre al sito dello stroke: si può notare come NIHSS maggiori al ricovero siano correlati principalmente ai TACI; i pazienti che mostravano una stenosi carotidea ipsilaterale >50% si presentavano con un NIHSS significativamente più elevato rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica; i pazienti che mostravano WBC > 11.000 u/mmc si presentavano con un NIHSS al ricovero significativamente più elevato rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica; il numero di neutrofili al ricovero denotano un rapporto lineare con NIHSS al ricovero.

La NIHSS alla dimissione risulta maggiormente associato al sito dello stroke: in particolare modo NIHSS maggiori alla dimissione risultano correlati a TACI; alla comparsa di infarcimento emorragico: i pazienti che mostravano un infarcimento emorragico dopo la procedura si presentavano con un NIHSS alla dimissione significativamente più elevato rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica; alla presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50%: i pazienti che mostravano una stenosi carotidea ipsilaterale >50% venivano dimessi con un NIHSS significativamente più elevato rispetto ai pazienti che non mostravano tale caratteristica; al numero di neutrofili al ricovero, con cui si denota un trend lineare.

Si è voluto analizzare l'impatto di queste determinanti anche in relazione alla mRS, scala utilizzata per valutare la disabilità o dipendenza nelle attività quotidiane nei pazienti che hanno subito un ictus.

È interessante notare come per la mRS *al ricovero* non si sia osservata nessuna correlazione significativa con le variabili raccolte. Mentre la mRS alla dimissione risulta maggiormente associata alla scala NIHSS al ricovero, con cui mostra una relazione lineare, ed alla NIHSS alla dimissione, con cui mostra una relazione lineare; alla mRS al ricovero; alla comparsa di un infarcimento emorragico: la comparsa di un infarcimento emorragico post-procedurale è risultata associata ad un mRS alla dimissione significativamente più elevato, rispetto al valore di mRS ottenuto in assenza di tale caratteristica; ad un numero di WBC >11.000 u/mmc al momento del ricovero: la presenza di una conta di WBC >11.000 u/mmc al momento del ricovero è risultata associata ad un mRS alla dimissione significativamente più elevato rispetto al valore di mRS ottenuto in assenza di tale caratteristica, al numero di neutrofilo al ricovero, con cui si denota una relazione lineare.

Infine, si può affermare che le due le due variabili che sembrano contribuire più significativamente alla varianza dell'NIHSS tra ricovero e dimissione nel modello multivariato e all'interno del soggetto (within subjects effects) sono il tipo di procedura e l'infarcimento emorragico.

Al contrario, fattori come età, stenosi carotidea ipsilaterale >50% ed il tipo procedura effettuata sembrano contribuire alle differenze osservate tra soggetti differenti all'interno del modello multivariato (between subjects effects).

In particolare, in tale modello si sottolinea come la presenza di una stenosi carotidea ipsilaterale >50% sia associata non solo ad una differenza statisticamente significativa di NIHSS al ricovero e alla dimissione ma soprattutto si può notare una differente traiettoria del valore di NIHSS dipendente dalla presenza della stenosi carotidea ipsilaterale >50% che risulta indipendente dalle altre variabili. Dunque, si può sottolineare come la stenosi carotidea ipsilaterale >50% possa essere considerata un fattore di rischio predittore di outcome, in grado di anticipare l'evento ictus ischemico nella popolazione esaminata.

7 Conclusioni

L'ictus ischemico è una delle principali priorità di salute pubblica e diventerà una sfida sempre più rilevante per i neurologi del futuro. È una patologia estremamente grave e disabilitante, con un impatto sicuramente maggiore sulla popolazione anziana, nella quale si associa più frequentemente ad un outcome sfavorevole e ad una minore risposta al trattamento.

Occorre sottolineare come i fattori di rischio vascolare giochino un ruolo di primaria importanza nell'insorgenza dell'ictus ischemico nei soggetti anziani e grandi anziani. Nel presente studio si sono individuati anche fattori di rischio predittori di outcome, in grado di anticipare l'evento ictus ischemico nella popolazione esaminata.

È infatti emerso che l'età, il tipo di procedura effettuata, l'infarcimento emorragico, la stenosi carotidea ipsilaterale >50% e WBC >11.000 u/mmc al ricovero sono i principali determinanti dell'esito dei pazienti a seguito di ictus ischemico.

In particolar modo, si può considerare la stenosi carotidea ipsilaterale >50% come predittore di outcome indipendente.

Concludendo, si ribadisce l'importanza della prevenzione primaria e secondaria sui fattori di rischio, considerando che l'età non costituisce un limite al trattamento, ed andando ad agire tempestivamente e con la procedura adatta in acuto.

8 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] Abbas A.K., Aster J.C., Kumar V., Robbins e Cotran- Le basi patologiche delle malattie 9° ed. Milano: Edra S.p.A.; 2015
- [3] Sacco S, Stracci F, Cerone D, Ricci S, Carolei A. Epidemiology of stroke in Italy. *Int J Stroke* 2011 Jun;6(3): 219-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21557809/>
- [4] Valery L Feigin , Carlene M M Lawes, Derrick A Bennett, Craig S Anderson. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003 Jan;2(1):43-53. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00266-7.
- [5] Yannick Béjot , Henri Bailly , Jérôme Durier , Maurice Giroud. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
- [6] 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.
- [7] Amanda G Thrift , Simin Arabshahi. Is stroke incidence in low- to middle-income countries driven by economics? *Int J Stroke.* 2012 Jun;7(4):307-8. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00819.x.
- [8] Rapporto sull'Ictus in Italia. una fotografia su prevenzione, percorsi di cura e prospettive. <https://www.osservatorioictusitalia.it/wpcontent/uploads/2018/12/Rapporto-2018-sullictus-in-Italia.pdf>
- [9] Giuseppe Anastasi, Silvano Capitani, Maria L. Carnazza, et al., Trattato di anatomia umana, 4a ed., vol. 3, 3 voll. Milano: edi-ermes, 2010.

- [10] 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
- [11] Corrado Angelini, Leontino Battistin - *Neurologia Clinica*
- [12] Fazio-Loeb, *Neurologia*, 5a ed., vol. 2, 2 voll. SEU, 2019.
- [13] Shao-Hua Yang, Ran Liu. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res.* 2021 Dec;12(6):937-945. doi: 10.1007/s12975-021-00916-2. Epub 2021 Jul 5.
- [14] Lucie Chalet, Timothé Boutelier, Thomas Christen, Dorian Ragueneas, Justine Debatisse, Omer Faruk Eker, Guillaume Becker, Norbert Nighoghossian, Tae-Hee Cho, Emmanuelle Canet-Soulas, Laura Mechtouff. Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 9;9:861913. doi: 10.3389/fcvm.2022.861913. eCollection 2022.
- [15] Giovanna Viticchi, Eleonora Potente, Lorenzo Falsetti, Marco Burattini, Marco Bartolini, Laura Buratti, Giuseppe Pelliccioni, Mauro Silvestrini. Efficacy and safety of reperfusion treatments in middle-old and oldest-old stroke patients
- [16] Sylaja PN, Cote R, Buchan AM et al (2006) Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:826–829. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086595>
- [17] Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N et al (2016) Charlson comorbidity index as a predictor of in-hospital death in acute ischemic stroke among very old patients: a single-cohort perspective study. *Neurol Sci* 37:1443–1448. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2602-50>
- [18] Yannick Béjot, Henri Bailly, Mathilde Graber, Lucie Garnier, Annabel Laville, Lucile Dubourget, Nathalie Mielle, Corinne Chevalier, Jérôme Durier, Maurice Giroud. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1-2):78-85. doi: 10.1159/000492820. Epub 2019 Jan 2.

- [19] Antonio Di Carlo, Marzia Baldereschi, Carlo Gandolfo, Livia Candelise, Augusto Ghetti, Stefania Maggi, Emanuele Scafato, Pierugo Carbonin, Luigi Amaducci, Domenico Inzitari; ILSA Working Group. Stroke in an elderly population: incidence and impact on survival and daily function. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Cerebrovasc Dis.* 2003;16(2):141-50. doi: 10.1159/000070594.
- [20] Cep Juli, Henhen Heryaman, Arnengsih, Eng-Tat Ang, Irma Ruslina Defi, Uni Gamayani, Nur Atik. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke. *Eur J Med Res.* 2022 Aug 2;27(1):138. doi: 10.1186/s40001-022-00768-y.
- [21] Ahmed Alhusban, Susan C Fagan. Secondary prevention of stroke in the elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Jun;9(3):143-52. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.002. Epub 2011 May 12.
- [22] Società Italiana di Neurologia www.neuro.it
- [23] Marilyn J Cipolla, David S Liebeskind, Siu-Lung Chan. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Dec;38(12):2129-2149. doi: 10.1177/0271678X18800589. Epub 2018 Sep 10.
- [24] Thomas T van Sloten, Sanaz Sedaghat, Mercedes R Carnethon, Lenore J Launer, Coen D A Stehouwer. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X. Epub 2020 Mar 2.
- [25] Rong Chen, Bruce Ovbiagele, Wuwei Feng. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr;351(4):380-6. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
- [26] Aamodt A.H., Atar D., Russell D., Sandset P.M., Tveit A., «Atrial fibrillation and stroke», *Tidsskr Nor Laegeforen.*, 2013 Aug 6;133(14):1453-7. DOI: 10.4045/tidsskr.12.0850

- [27] Craig T January, L Samuel Wann, Hugh Calkins, Lin Y Chen, Joaquin E Cigarroa, Joseph C Cleveland Jr, Patrick T Ellinor, Michael D Ezekowitz, Michael E Field, Karen L Furie, Paul A Heidenreich, Katherine T Murray, Julie B Shea, Cynthia M Tracy, Clyde W Yancy. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- [28] Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021 Aug;41(4):348-364. doi: 10.1055/s-0041-1726332. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851396.
- [29] [Online]. Available: «Sindrome da apnee ostruttive del sonno», <https://www.salute.gov.it/portale/gard/dettaglioSchedeGard.jsp?lingua=italiano&id=106&area=gard&menu=malattie&tab=1>
- [30] Matías Otto-Yáñez, Rodrigo Torres-Castro, Joaquín Nieto-Pino, Mercedes Mayos. Obstructive sleep apnea-hypopnea and stroke. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(6):427-435.
- [31] Gonzalez-Aquines A, Martinez-Roque D, Baltazar Trevino-Herrera A, Chavez-Luevanos BE, Guerrero-Campos F, Gongora-Rivera F. Obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with ischaemic stroke. *Rev Neurol*. 2019 Sep 16;69(6):255-260. doi: 10.33588/rn.6906.2019061.
- [32] Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 11;168(3):297-301. doi: 10.1001/archinternmed.2007.70.
- [33] [Online]. Available: «FAQ - Indice di massa corporea», <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioFaqNutrizione.jsp?id=254>
- [34] Fujiu K., Itoh H., Jo T., Kamon T., Kaneko H., Kiriyama H., Komuro I., Matsuoka S., Michihata N., Morita H., Morita K., Nakamura S., Node K., Okada A., Shiozawa M.,

Takeda N., Yasunaga H., «Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke», *Nutrients.*, 2021 Jul 9;13(7):2343. DOI: 10.3390/nu13072343.

[35] Falsetti Lorenzo, Viticchi Giovanna, Buratti Laura, Balucani Clotilde, Marra Alberto M, Silvestrini Mauro. FROM HEAD TO TOE: SEX AND GENDER DIFFERENCES IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CEREBRAL DISEASE