

## Sommario

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduzione.....                                                                | 2  |
| 1. L'ictus cerebrale .....                                                       | 4  |
| 1.1. Definizione.....                                                            | 4  |
| 1.2. Eziopatogenesi .....                                                        | 4  |
| 1.2.1. Eziologia.....                                                            | 4  |
| 1.2.2. Sintomatologia .....                                                      | 4  |
| 1.3. Inquadramento diagnostico e clinico.....                                    | 5  |
| 1.4. Trattamento .....                                                           | 5  |
| 2. Complicanze psico-cognitive dell'ictus .....                                  | 6  |
| 2.1. Il Post-Stroke Cognitive Impairment (PSCI).....                             | 6  |
| 2.1.1. Definizione.....                                                          | 7  |
| 2.1.2. Aspetti neuropatologici .....                                             | 7  |
| 2.1.3. Epidemiologia .....                                                       | 8  |
| 2.1.4. Dimensioni del fenomeno .....                                             | 8  |
| 2.2. Inquadramento neuropsicologico.....                                         | 9  |
| 2.2.1. Screening in fase acuta.....                                              | 9  |
| 3. Efficacia del trattamento endovascolare: impatto sull'outcome cognitivo ..... | 11 |
| 3.1. Lo studio.....                                                              | 13 |
| 3.1.1. Obiettivi .....                                                           | 14 |
| 3.1.2. Metodi .....                                                              | 14 |
| 3.1.3. Analisi statistica .....                                                  | 16 |
| 3.1.4. Risultati.....                                                            | 17 |
| 3.1.5. Discussione dei risultati.....                                            | 35 |
| 4. Conclusioni.....                                                              | 36 |
| Bibliografia .....                                                               | 37 |

## Introduzione

I disturbi cognitivi rappresentano una delle conseguenze più frequenti delle malattie cerebrovascolari, e un'importante causa di disabilità e di dipendenza. Nonostante i dati in letteratura ne attestino la frequenza e l'impatto sull'outcome funzionale e la qualità di vita, rappresentano un problema ancora poco considerato.

Le nostre conoscenze riguardo i meccanismi sottostanti e l'evoluzione nel lungo termine sono ancora scarse, e mancano criteri univoci per la definizione del fenomeno.

Spesso i soggetti affetti da compromissioni cognitive in seguito all'ictus non raggiungono i criteri per la diagnosi di demenza (che includono la presenza di un deficit di memoria). Tali disturbi possono riguardare infatti una molteplicità di domini cognitivi, come l'attenzione, le funzioni esecutive e visuo-spaziali. Un'accurata indagine neuropsicologica è quindi imprescindibile nella valutazione di tutti i soggetti colpiti da ictus, anche se non risulta ancora divenuta routinaria. Un esame neuropsicologico completo richiede infatti tempo ed esperienza, e l'uso di scale per la valutazione dei deficit neurologici di rapida somministrazione, come la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), tende a rimpiazzarla, sottostimando quindi la presenza di disturbi cognitivi. In queste scale di valutazione, i deficit motori, più facilmente rilevabili, sono maggiormente rappresentati rispetto a quelli cognitivi, che risultano così minimalizzati.

Anche dalla letteratura si può notare come la valutazione delle funzioni cognitive in seguito ad ictus abbia ricevuto scarsa considerazione. Sono pochi infatti gli studi clinici che includono l'outcome cognitivo tra le misure di valutazione dell'efficacia dei trattamenti disponibili (trombolisi endovenosa e trombectomia meccanica). Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia della trombectomia meccanica in termini di disabilità ed indipendenza funzionale, ma gli effetti sull'outcome cognitivo non sono ancora stati descritti in maniera approfondita.

L'obiettivo del presente studio è quello di indagare l'esito cognitivo, attraverso un protocollo di valutazione che esamina le principali funzioni neuropsicologiche, in soggetti sottoposti ai due principali trattamenti attualmente disponibili per l'ictus (trombolisi endovenosa e trombectomia meccanica).

La trattazione si articola in quattro capitoli: nel primo capitolo viene fornita una breve panoramica sull'ictus, l'eziopatogenesi e la sua sintomatologia, con cenni alle principali modalità di inquadramento diagnostico e clinico, e ai trattamenti disponibili; il capitolo due affronta le complicanze psico-cognitive dell'ictus, soffermandosi in particolare sul Post-Stroke Cognitive Impairment, i suoi aspetti neuropatologici, l'epidemiologia e la dimensione del fenomeno; vengono poi descritti i principali strumenti neuropsicologici per lo screening delle compromissioni cognitive in fase acuta. Dopo un resoconto delle recenti evidenze sull'efficacia del trattamento endovascolare (trombectomia meccanica) e il suo impatto sull'outcome cognitivo, il capitolo tre presenta lo studio,

illustrandone gli obiettivi, l'impostazione metodologica e le modalità di analisi dei dati; riporta infine i risultati ottenuti, che verranno poi discussi, esponendo gli elementi più rilevanti dell'indagine svolta. Il capitolo quattro propone le riflessioni finali, nell'augurio che le conseguenze cognitive a lungo termine dell'ictus possano ricevere la dovuta considerazione, in virtù del loro impatto sulla vita quotidiana dei pazienti e dei loro care-giver, e che tale spunto di ricerca rappresenti un punto di partenza per ulteriori approfondimenti.

# 1. L'ictus cerebrale

## 1.1. Definizione

L'ictus cerebrale è definito come una sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale (talora globale), che persiste per più di 24 ore o porta a morte, causata da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo<sup>1</sup>.

## 1.2. Eziopatogenesi

### 1.2.1. Eziologia

Si distinguono due tipi di ictus:

- L'ictus ischemico, causato dal restringimento o dall'occlusione di un vaso in un territorio localizzato dell'encefalo (ischemia); se l'interruzione del flusso ematico è prolungata, si produce un infarto con una perdita locale della funzione cerebrale. L'ictus ischemico rappresenta il principale sottotipo di ictus (80% dei casi);
- L'ictus emorragico è causato invece da un sanguinamento nel tessuto cerebrale (emorragia intracerebrale parenchimale) o negli spazi meningei (emorragia subaracnoidea). La forma emorragica rappresenta il 15% dei casi di ictus cerebrale<sup>2</sup>.

L'età media all'esordio dell'ictus è globalmente più elevata per gli ictus ischemici; le emorragie subaracnoidee si verificano in età più giovanile e le emorragie intraparenchimali si situano in una posizione intermedia.

Gli infarti cerebrali e le emorragie intraparenchimali sono leggermente più frequenti nei maschi, mentre l'emorragia subaracnoidea prevale nelle femmine, con rapporto M:F pari a 0,87%<sup>1</sup>.

### 1.2.2. Sintomatologia

I sintomi iniziali dell'ictus compaiono in maniera improvvisa, e si manifestano con un deficit neurologico focale: quest'ultimo consiste nell'alterazione di una specifica funzione, sia di tipo motorio (come paralisi, debolezza, perdita di controllo muscolare, aumento o diminuzione

del tono muscolare, tremore) che sensitivo (intorpidimento, parestesia, diminuzione della sensibilità).

I deficit neurologici dipendono dall'area cerebrale interessata. I sintomi più frequenti comprendono intorpidimento, debolezza o paralisi degli arti controlaterali e paralisi faciale; alterazioni a carico del linguaggio (afasia), della vista o del campo visivo, vertigini, perdita di equilibrio e coordinazione, cefalea<sup>3</sup>.

I sintomi possono essere unilaterali, più frequenti in caso di alterazioni del circolo anteriore, o bilaterali, se le alterazioni interessano il circolo posteriore.

Tali manifestazioni cliniche raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti, e persistono per più di 24 ore. Il limite di 24 ore è arbitrario, e, secondo alcune definizioni, andrebbe sostituito con un dato di neuroimmagine (cioè se è visibile un'area lesionale si tratterà di un ictus, anche se i sintomi hanno avuto durata inferiore di 24 ore)<sup>1</sup>.

### 1.3. Inquadramento diagnostico e clinico

In fase acuta dell'ictus è raccomandato effettuare una diagnosi differenziale tra forme emorragiche ed ischemiche, per le ovvie ricadute terapeutiche, più precocemente possibile. Per distinguere l'ictus emorragico da quello ischemico, è opportuno eseguire una TC o una RM encefalo; la TC è considerata l'esame di primo livello<sup>1</sup>.

La gravità e la progressione dell'ictus vengono valutate utilizzando strumenti standardizzati, come la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e la scala Rankin modificata (mRS), che forniscono una misura del grado di compromissione funzionale.

### 1.4. Trattamento

Si raccomanda che tutti i pazienti con ictus acuto siano ricoverati presso una struttura di degenza rappresentata dall'Unità Neurovascolare (Stroke Unit). Questa costituisce l'elemento centrale della catena assistenziale all'ictus cerebrale acuto, nella quale si sviluppano operativamente le competenze sulla patologia vascolare cerebrale in fase acuta, e si intraprendono quelle più propriamente riabilitative il più precocemente possibile.

Una volta individuata l'eziologia dell'evento, è possibile avviare la profilassi secondaria precoce<sup>1</sup>.

Fino a poco tempo fa, l'unico trattamento disponibile in fase acuta consisteva nella somministrazione endovenosa di farmaci trombolitici (attivatore tissutale del plasminogeno per via endovenosa, IV-tPA) entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, e comunque il più precocemente possibile<sup>4,5</sup>.

La terapia trombolitica risulta però limitata, essendo somministrabile in una finestra temporale ridotta, ed associata a un rischio di emorragia. Si è rivelata inoltre poco efficace in caso di occlusione prossimale di vasi di grandi dimensioni. Come per tutte le occlusioni di grossi tronchi arteriosi, non consente infatti di raggiungere alte percentuali di ricanalizzazione, con conseguenti scarsi risultati clinici<sup>1,6</sup>.

Recenti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento endovascolare in aggiunta alla terapia trombolitica standard in caso di occlusione di vasi di grosso calibro<sup>8,9,10,11</sup>.

Tale intervento si avvale dell'utilizzo di un micro- filo guida che facilita la disintegrazione, la cattura ed estrazione del trombo, o di sistemi più complessi che permettono di aspirarlo<sup>12</sup>.

L'intervento di trombectomia meccanica è raccomandato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, nei soggetti con occlusione della carotide interna intra-cranica, dell'arteria cerebrale media o anteriore a livello prossimale, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi endovenosa<sup>1</sup>.

## 2. Complicanze psico-cognitive dell'ictus

### 2.1. Il Post-Stroke Cognitive Impairment (PSCI)

Uno degli esiti più frequenti, e un importante fattore in grado di predire l'outcome funzionale e la qualità di vita in seguito all'ictus, è la presenza di compromissioni cognitive. Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato il ruolo dell'ictus ischemico nell'insorgenza della demenza<sup>13</sup>. Si stima che circa il 10% dei soggetti sviluppi una demenza dopo l'ictus (40% se si considerano i soggetti ospedalizzati)<sup>14</sup>.

La maggior parte dei soggetti manifesta disturbi cognitivi che non soddisfano i criteri per la demenza, con percentuali che raggiungono l'80%<sup>15</sup>. Per descrivere l'ampio spettro di disturbi cognitivi associati alle patologie cerebrovascolari, è stato quindi introdotto il concetto di Post-Stroke Cognitive Impairment (PSCI)<sup>16</sup>.

### 2.1.1. Definizione

Il Post-Stroke Cognitive Impairment (PSCI) è definito come una entità clinica, caratterizzata dalla presenza di deficit che interessano almeno un dominio cognitivo<sup>16</sup>, e conseguente ad un danno vascolare cerebrale.

Le manifestazioni del Post-Stroke Cognitive Impairment comprendono tutto lo spettro dei disturbi cognitivi, dal deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment) alla franca demenza<sup>1</sup>, e interessano una varietà di domini cognitivi, quali l'attenzione, le funzioni esecutive, la memoria, il linguaggio e le abilità visuo-percettive<sup>17</sup>.

Le compromissioni più frequenti risultano a carico delle funzioni visuo-spaziali (62,5%), seguite dalle funzioni esecutive (60,5%), dalla memoria (59,6%) e dal linguaggio (32,6%)<sup>18</sup>.

### 2.1.2. Aspetti neuropatologici

I meccanismi sottostanti al Post-Stroke Cognitive Impairment non sono ancora del tutto chiari.

In passato, si riteneva che la demenza vascolare fosse causata dalle lesioni neuroanatomiche conseguenti all'ictus. In particolare, a volumi di infarto maggiori era associato un rischio più elevato di sviluppare disturbi cognitivi.

Studi più recenti suggeriscono come il volume d'infarto totale spieghi soltanto una piccola percentuale dei disturbi cognitivi. Non sarebbe il volume d'infarto totale, ma il volume in aree strategiche, come l'ippocampo e le aree associative della corteccia eteromodale, ad avere un ruolo centrale nell'insorgenza dei disturbi cognitivi.

Anche le lesioni della sostanza bianca (WMLs), l'infarto lacunare e i microsanguinamenti (CMB) dovuti alla malattia dei piccoli vasi cerebrali risultano predittivi del decadimento cognitivo<sup>19</sup>.

Esiste inoltre un legame significativo tra l'Alzheimer (AD) e la demenza vascolare (VaD): quest'ultima può coesistere con malattie sistemiche che compromettono le capacità

cognitive; spesso quindi è difficile determinare se il deterioramento cognitivo è soltanto conseguenza di fattori vascolari o di una malattia di Alzheimer sottostante<sup>16</sup>.

### 2.1.3. Epidemiologia

Diversi studi hanno indagato l'incidenza e le caratteristiche delle compromissioni cognitive manifestate dai soggetti in seguito all'ictus.

Tuttavia, data la mancanza di criteri unitari per la definizione del Post-Stroke Cognitive Impairment, i tassi di incidenza sono risultati diversi.

La maggior parte dei criteri per la diagnosi di demenza vascolare, quali i criteri proposti dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, nella sua quarta edizione (DSM-IV), ed il National Institute of Neurological Disorders, includono la presenza di un deficit di memoria. Tuttavia, i soggetti affetti da demenza vascolare evidenziano spesso alterazioni a carico delle funzioni esecutive, visuo-spaziali e del linguaggio, e relativamente conservate abilità di rievocazione differita<sup>16,18</sup>.

Tali criteri non risultano pertanto pienamente adeguati nei casi di disturbi cognitivi associati a malattie cerebrovascolari, in cui strutture quali il lobo temporale mesiale e il talamo, correlate alle funzioni mnestiche, possono risultare integre, e dunque conservate le abilità di memoria<sup>16</sup>.

La presenza di demenza e compromissioni cognitive dopo l'ictus risulta dunque sottostimata, nonostante i dati disponibili mostrino come la prevalenza sia elevata<sup>20, 21</sup>.

Sono inoltre scarse le conoscenze circa l'incidenza di disturbi cognitivi nei soggetti colpiti da ictus con un'apparente buona ripresa funzionale e nessun handicap fisico<sup>17</sup>.

### 2.1.4. Dimensioni del fenomeno

I disturbi cognitivi sono una delle conseguenze più frequenti e invalidanti dell'ictus. Per pazienti e care-givers, gli aspetti cognitivi risultano essere fra le prime dieci priorità nella gestione della vita quotidiana dopo l'ictus.

L'importanza del problema è ancor più ampia se si considera che una larga quota di soggetti che sviluppa disturbi cognitivi non raggiunge i criteri per la demenza. Più del 90% dei soggetti lamenta infatti la presenza di un disturbo cognitivo. Anche deficit più lievi possono influenzare negativamente la qualità di vita, il grado di indipendenza funzionale e la capacità di svolgere le attività lavorative. La presenza di disturbi cognitivi, insieme alla gravità

dell'ictus e al livello funzionamento precedente, è infatti un importante fattore in grado di predire l'outcome funzionale nel lungo termine<sup>22</sup>.

Spesso tale spettro di alterazioni cognitive viene trascurato, essendo l'outcome clinico convenzionalmente valutato con scale di misurazione delle abilità fisiche e di rilevazione di sindromi focali corticali (afasia e neglect)<sup>17</sup>.

La valutazione delle funzioni cognitive è infatti complessa e dispendiosa in termini di tempo, motivo per cui sono state sviluppate scale di valutazione brevi, utili in fase acuta, momento in cui occorre prendere rapidamente decisioni strategiche. L'uso di questi strumenti (uno dei più conosciuti è la National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) si è diffuso a tal punto da sostituire spesso una valutazione neuropsicologica completa. Emerge chiaramente il pericolo insito in tale tendenza a cadere in semplificazioni. Pertanto, è necessaria un'analisi approfondita dei vari domini cognitivi in tutti i soggetti colpiti da ictus<sup>22</sup>.

## 2.2. Inquadramento neuropsicologico

Diversi strumenti sono stati proposti per la valutazione neuropsicologica in fase acuta. Come suggerito dalle linee guida di prevenzione e trattamento SPREAD- Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion, quest'ultima è indicata in presenza di un rilievo di disfunzionalità cognitiva, oltre che per l'identificazione di fattori predittivi precoci di disfunzione cognitiva, per la definizione del progetto di riabilitazione cognitiva.

Una valutazione più approfondita è comunque consigliata se l'osservazione clinica in fase di screening suggerisce la presenza di più deficit cognitivi<sup>1</sup>.

### 2.2.1. Screening in fase acuta

È opportuno che l'inquadramento neuropsicologico sia eseguito con test di rapida ed agevole somministrazione (possibile anche a letto del malato). Caratteristiche delle prove cognitive devono essere la taratura su popolazione italiana e la specificità<sup>1</sup>.

La valutazione degli aspetti cognitivi deve avvenire inoltre il più precocemente possibile. Ciò può risultare difficile, in quanto l'inquadramento dello stato cognitivo non è ancora parte della routine nel setting dell'ictus in fase acuta<sup>23</sup>.

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ed il Mini Mental State of Examination (MMSE) sono suggeriti in fase acuta in quanto consentono di effettuare un primo screening

neuropsicologico. Il MoCa mostra una lieve superiorità rispetto al MMSE e presenta alcuni vantaggi, quali la disponibilità della versione italiana e il libero accesso<sup>1</sup>.

Il MoCA, originariamente progettato per l'identificazione del Mild Cognitive Impairment in soggetti anziani, è un test della durata 10-15 minuti, che prevede la valutazione di diversi domini cognitivi: le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive, la capacità di rievocazione immediata, l'attenzione, la memoria di lavoro e il linguaggio, l'orientamento nello spazio e nel tempo.

Studi hanno mostrato come il MoCa sia somministrabile nel 73% dei casi, sia in caso di ictus ischemico che emorragico. La sua somministrabilità è risultata indipendente dalla gravità dell'ictus, dalla sede sinistra della lesione e dallo stato funzionale pre-morboso.

Confrontato con il MMSE, ha evidenziato una maggiore percentuale di soggetti compromessi, un minore effetto soffitto, ma una simile correlazione con l'outcome motorio<sup>23</sup>.

Si tratta di un test semplice e veloce da applicare, ed individua una percentuale maggiore di pazienti cognitivamente compromessi, (Blackburn, 2013), risultando patologico nell'82% dei casi, a differenza del MMSE (45%) (Godefroy, 2011).

Mostra inoltre una maggiore sensibilità per i singoli domini cognitivi (Pendlebury, 2010) e nella valutazione delle funzioni esecutive<sup>24</sup>.

In fase acuta, il MoCA è risultato pertanto essere un buon predittore di Post-Stroke Cognitive Impairment nel medio termine (6-9 mesi), indipendentemente da altre variabili cliniche, neurologiche e funzionali<sup>25</sup>.

Come tutti gli strumenti di valutazione dell'assetto cognitivo in fase acuta, il suo utilizzo è in parte limitato: la presenza di afasia grave non ne permette la somministrazione (è quindi necessario l'inquadramento diagnostico dedicato del disturbo afasico), così come la presenza di neglect<sup>1</sup>.

Inoltre, sia il MMSE che il MoCA nascono per la valutazione dei soggetti affetti da demenza, e forniscono un punteggio globale dominio-indipendente con un unico cut-off di impairment. Recentemente è stato sviluppato un nuovo strumento per indagare specificamente i disturbi cognitivi conseguenti all'ictus, l'Oxford Cognitive Screen (OCS). Utilizzabile nella fase acuta dell'ictus, è formato da dieci prove che valutano cinque domini cognitivi, quali l'attenzione e le funzioni esecutive, il linguaggio, la memoria, l'elaborazione dei numeri e la prassi. L'OCS

risulta di rapida somministrazione (circa 15 minuti) e può essere eseguito anche a letto del paziente.

A differenza dei principali test utilizzati, come il MMSE e il MoCA, progettati per lo studio dei soggetti dementi, l'OCS è pensato per i disturbi cognitivi conseguenti all'ictus, rappresentando quindi uno strumento altamente sensibile e dal grande potenziale informativo.

Studi effettuati evidenziano una maggiore incidenza di compromissioni cognitive rilevata dall'OCS (91%) rispetto al MMSE (35%), e nessun falso negativo. Questi dati confermano la minore capacità del MMSE di rilevare i disturbi cognitivi conseguenti all'ictus, ed evidenziano quindi le lacune dei test ideati per la demenza in soggetti colpiti da ictus.

Un'analisi parallela ha rilevato anche la maggiore sensibilità dell'OCS rispetto al MoCA: a tale proposito occorre sottolineare come quest'ultimo sia più sensibile del MMSE, anche se i due strumenti sono sostanzialmente equivalenti.

L'OCS è inoltre inclusivo, essendo utilizzabile anche in presenza di afasia e neglect, e specifico: grazie alla possibilità di cut-off separati per i singoli domini, fornisce infatti una panoramica completa del profilo cognitivo, evidenziando punti di forza e di debolezza dell'individuo.

All'OCS l'80% dei soggetti ha evidenziato disturbi in più di un dominio cognitivo, dimostrando l'importanza dell'analisi dominio-specifica. È risultata inoltre elevata l'incidenza di disturbi cognitivi specifici non rilevati dal MMSE, in quanto considerati nella norma per un profilo di demenza.

Come emerge dagli studi effettuati, l'OCS risulta uno strumento di screening sensibile nell'indagare i disturbi conseguenti all'ictus, in particolare dei disturbi dominio-specifici, evidenziando l'importanza di un'analisi completa del profilo cognitivo.

In vista del largo impiego di strumenti quali il MMSE, occorre una sostanziale revisione degli standard per le procedure di screening dei disturbi cognitivi conseguenti all'ictus<sup>26</sup>.

### 3. Efficacia del trattamento endovascolare: impatto sull'outcome cognitivo

Fino a poco tempo fa, l'unico trattamento di comprovata efficacia per l'ictus ischemico acuto consisteva nella somministrazione endovenosa dell'attivatore tissutale del plasminogeno (IV-tPA) entro 4.5 dall'esordio dei sintomi.

In caso di occlusione di vasi di grandi dimensioni (LVO, Large Vessel Occlusion), come l'arteria l'arteria carotide interna o l'arteria cerebrale media, la ricanalizzazione avviene in una ridotta

percentuale di casi (tra il 17% e il 38%), con conseguenti scarsi risultati clinici. Quest'ultima è risultata infatti fortemente correlata all'outcome funzionale: ridotta mortalità e maggiore indipendenza funzionale sono stati osservati nei soggetti ricanalizzati rispetto ai non ricanalizzati.

Questi risultati hanno incoraggiato la ricerca di nuovi trattamenti in grado di garantire la ricanalizzazione anche nei soggetti con LVO, ed accresciuto l'interesse per il trattamento endovascolare.

Per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento endovascolare rispetto al trattamento trombolitico (IV-tPA) sono stati condotti diversi studi a partire dal 2013<sup>27</sup>.

Dopo gli insuccessi iniziali (causati dalle limitazioni dei primi trial clinici), cinque studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento endovascolare in soggetti con occlusione prossimale delle arterie intracraniche. I cinque studi (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME and REVASCAT) hanno randomizzato 1287 soggetti, sottoponendoli al solo trattamento standard (trombolisi endovenosa entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi) o al trattamento endovascolare (trombectomia meccanica) in aggiunta al trattamento standard.

In tutti gli studi è risultato un migliore outcome clinico a 90 giorni e una maggiore percentuale di soggetti funzionalmente indipendenti<sup>28</sup>.

Il trattamento endovascolare ha mostrato vantaggi in termini di disabilità fisica e outcome funzionale, tuttavia gli effetti sull'aspetto cognitivo non sono ancora stati definiti con certezza.

La maggior parte degli studi clinici sull'ictus non includono infatti la valutazione delle funzioni cognitive, e le uniche misure di outcome sono rappresentate generalmente dalla disabilità motoria, dalla qualità di vita e dalla mortalità. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato come in più di 8000 studi, solo il 6% ha incluso una valutazione delle funzioni cognitive (nella maggior parte dei casi rappresentata dal Mini-Mental State Examination).<sup>29</sup>

Un'analisi secondaria dello studio REVASCAT ha indagato il funzionamento cognitivo nei soggetti sottoposti a trombectomia e trattamento standard vs trattamento standard, a 3 mesi e a 1 anno dopo l'ictus.

Essendo i deficit esecutivi fra i disturbi più frequenti in seguito all'ictus, si è scelto di indagare tali abilità attraverso la somministrazione del TMT- Trail Making Test.

Si tratta di uno dei test neuropsicologici più utilizzati: rapido e semplice da somministrare, indaga diverse funzioni, quali l'attenzione, la velocità di elaborazione delle informazioni, lo shifting, le abilità visuo-spaziali e la working memory.

Il test si compone di due parti: nella parte A al soggetto è richiesto di collegare in sequenza 25 numeri distribuiti nello spazio di un foglio. Nella parte B è richiesto invece di collegare alternativamente numeri e lettere (1-A, 2-B, 3-C... L-13). Il soggetto ha a disposizione 5 minuti per completare i test. Eventuali errori vengono corretti dall'esaminatore durante la prova. Per ciascuna prova è stata registrata la percentuale di soggetti ad aver completato il test nel tempo previsto (5 minuti), il tempo di completamento (in secondi) e il numero di errori. I risultati evidenziano come la percentuale di soggetti ad aver completato il TMT-A è stata simile nei due gruppi di trattamento; i soggetti sottoposti a trombectomia hanno impiegato tuttavia un tempo inferiore per il completamento, ed hanno compiuto meno errori rispetto ai soggetti del gruppo di controllo.

Questi risultati suggeriscono differenze nell'outcome in termini di velocità di elaborazione, ma soprattutto nell'attenzione e nelle abilità visuo-spaziali, tra i soggetti sottoposti a trombectomia rispetto ai soggetti assegnati al trattamento standard. Un tempo inferiore è stato richiesto anche per il completamento del TMT-B, un compito più complesso, correlato alla flessibilità cognitiva.

Tempi di completamento più lunghi sono risultati associati a maggiori volumi d'infarto, minor indipendenza funzionale e peggior qualità di vita.

I risultati dello studio incoraggiano pertanto a effettuare un'analisi più approfondita dell'outcome cognitivo, in quanto quest'ultimo è in grado di fornire importanti informazioni oltre a quelle ottenute dalle scale di valutazione funzionale (Modified Rankin Scale-mRS e altre)<sup>30</sup>.

### 3.1. Lo studio

I recenti studi clinici sugli effetti del trattamento endovascolare hanno evidenziato risultati positivi, non solo in termini di disabilità e autonomia funzionale, ma anche dal punto di vista cognitivo. La valutazione dello stato cognitivo diviene fondamentale, in quanto quest'ultimo è risultato direttamente correlato alla disabilità e alla qualità di vita, e riconosciuto da pazienti, care-giver e professionisti come una delle priorità nella vita quotidiana dopo l'ictus<sup>30,31</sup>.

Lo studio REVASCAT mostra alcune limitazioni, non essendo stato considerato lo stato cognitivo pre-morboso, il livello di scolarità e la presenza di sintomi depressivi nei partecipanti. Inoltre, solo due test sono stati utilizzati per valutare lo stato cognitivo dei soggetti, in particolare il funzionamento esecutivo; non è possibile quindi generalizzare le conclusioni anche agli altri domini cognitivi<sup>30</sup>.

### 3.1.1. Obiettivi

Lo studio si propone di valutare gli effetti sull'outcome cognitivo del trattamento fibrinolitico (IV-tPA) vs trattamento endovascolare (trombectomia meccanica).

### 3.1.2. Metodi

Lo studio, condotto presso l'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Ancona (AN), ha reclutato 82 soggetti, di età compresa tra i 35 e i 92 anni, colpiti da ictus ischemico dovuto a occlusione prossimale del circolo anteriore (arteria carotide interna, primo segmento dell'arteria cerebrale media, o di entrambi, o dell'arteria cerebrale anteriore), confermato agli esami di neuroimmagine, tra il 2013 e il 2019.

44 soggetti sono stati sottoposti al solo trattamento fibrinolitico standard (somministrazione endovenosa dell'attivatore tissutale del plasminogeno, IV-tPA); 38 sono stati sottoposti a trombectomia meccanica combinata al trattamento standard, entrambi entro 8 ore dall'esordio dei sintomi.

15 soggetti (di cui 8 sottoposti a fibrinolisi, 7 a trombectomia) sono deceduti.

Per calcolare l'estensione dell'infarto è stata utilizzata la scala ASPECTS- Alberta Stroke Program Early CT Score (range 0-10); punteggi più elevati corrispondono a una minore grandezza dell'infarto.

La severità dei deficit neurologici è stata valutata tramite la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), (range 0-42, punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei deficit neurologici) in fase iniziale e in dimissione. I dati sono relativi a 77 soggetti in fase iniziale, a 67 soggetti al momento della dimissione.

Obiettivo primario dello studio è il confronto dell'outcome cognitivo nei due gruppi di trattamento. Per la valutazione delle funzioni cognitive è stato elaborato un protocollo standardizzato, costituito da alcuni dei principali test neuropsicologici, e somministrato a 35 soggetti (15 soggetti sono deceduti, 13 sono stati persi al follow-up; i soggetti afasici (13) e con eminegligenza spaziale unilaterale (6) sono stati esclusi dalla valutazione).

Il protocollo esamina alcune delle principali funzioni cognitive, quali l'attenzione, la sensibilità all'interferenza, la capacità di esplorazione visiva, l'attenzione selettiva e lo shifting attentivo, le abilità logico-deduttive, la memoria verbale e visuo-spaziale, la working memory, le funzioni visuo-spaziali ed esecutive.

I punteggi ottenuti in ciascuna prova sono stati successivamente corretti per età, sesso e scolarità dei partecipanti.

Nella tabella 1 si riportano in dettaglio i test somministrati e le rispettive funzioni cognitive esaminate.

**Tabella 1:**

| Test                                                                                                   | Funzioni cognitive esaminate                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Stroop Test<br>(Barbarotto, 1998)<br>- Denominazione<br>- Interferenza                                 | Funzioni esecutive<br>Velocità di risposta<br>Inibizione risposte automatiche         |
| Trail Making Test (TMT)<br>(Giovagnoli, 1996)<br>- TMT A<br>- TMT B                                    | Esplorazione visiva, attenzione selettiva<br>Shifting attentivo                       |
| Lista delle parole di Rey<br>(Carlesimo, 1996)<br>- Rievocazione immediata<br>- Rievocazione differita | Memoria a breve termine verbale<br>Memoria a lungo termine verbale                    |
| Matrici Colorate di Raven (CPM 47)<br>(Measso, 1993)                                                   | Abilità logico-deduttive                                                              |
| Corsi Span<br>(Monaco, 2013)<br>- Forward<br>- Backward                                                | Memoria a breve termine visuo-spaziale<br>Working memory (taccuino visuo-spaziale)    |
| Figura di Rey<br>(Caffarra, 2000)<br>- Copia<br>- Rievocazione differita (15')                         | Funzioni costruttive visuo-spaziali<br>Memoria visuo-grafica, funzionamento esecutivo |
| FAS<br>(Carlesimo, 1996)                                                                               | Fluenza fonologica                                                                    |
| Digit Span<br>(Monaco, 2013)<br>- Forward<br>- Backward                                                | Memoria a breve termine verbale<br>Working memory (loop fonologico)                   |
| Frontal Assessment Battery (FAB)<br>(Dubois, Pillon, Slachevsky, Litvan)                               | Funzioni esecutive                                                                    |

Il livello di autonomia funzionale è stato valutato attraverso la FIM- Functional Independence Measure, una scala sotto forma di questionario che censisce 18 attività della vita quotidiana (13 motorio-sfinteriche, 5 cognitive). Ogni attività può ricevere un punteggio variabile tra 1

(completa dipendenza) a 7 (completa autosufficienza). Il punteggio totale (18-126) fornisce un indice quantitativo della disabilità della persona.

Per valutare l'intensità di eventuali sintomi depressivi, è stato somministrato l'Inventario della depressione di Beck (BDI). Si tratta di un questionario di 21 item, suddivisi in due subscale (cognitiva-affettiva, sintomi somatici e prestazionali) ogni item è formato da varie possibili risposte alternative secondo gradi di gravità crescente. Il punteggio totale (range 0 - 63) indica il livello di gravità della depressione (a punteggi più alti corrisponde una maggiore gravità dei sintomi depressivi).

Il livello di compromissione funzionale è stato valutato a 90 giorni dall'evento acuto tramite la modified Rankin Scale (mRS), il cui punteggio totale varia da 0 (nessun sintomo) a 6 (decesso). I punteggi compresi tra 1 e 5 indicano un livello di disabilità crescente, da nessuna disabilità significativa, a una disabilità grave.

### 3.1.3. Analisi statistica

I punteggi ottenuti nelle diverse prove sono stati corretti per età, sesso e livello di scolarità (valori relativi alla popolazione italiana).

Per ciascuna prova sono stati inoltre calcolati i punteggi equivalenti, espressi in una scala a cinque punti (0-4), dove 0 corrisponde a punteggi inferiori al limite di tolleranza del 95%, 4 a punteggi uguali o superiori alla media, 1,2,3 a punteggi intermedi. La disponibilità di punteggi equivalenti consente di confrontare la performance dei soggetti nella singola prova con quella ottenuta negli altri test neuropsicologici.

I risultati dell'analisi statistica, relativa ai punteggi grezzi, corretti ed equivalenti, sono stati sottoposti al test U di Mann-Whitney. Si tratta di un test di significatività, che consente di stimare la significatività statistica della differenza riscontrata nei due gruppi di trattamento. Convenzionalmente, si ritiene significativa una differenza se la probabilità di osservarla (P-value) è inferiore a 0,05. Pertanto, le differenze fra i due gruppi di trattamento sono state considerate statisticamente significative per valori di P-value inferiori o uguali a 0,05.

I punteggi equivalenti di ciascuna prova sono stati successivamente dicotomizzati: punteggi equivalenti di 0 e 1 sono stati considerati deficitari, i punteggi di 2, 3 e 4 non deficitari. Le rispettive frequenze (prestazioni deficitarie vs non deficitarie) sono state riportate per ciascun gruppo di trattamento in tabelle di classificazione incrociata. I risultati ottenuti sono stati analizzati tramite il test chi-quadro con correzione di Yates e con il test esatto di Fisher per verificare la significatività delle differenze riscontrate nei due gruppi di trattamento.

### 3.1.4. Risultati

Lo studio ha esaminato 35 soggetti di età compresa tra i 35 e i 79 anni, 18 dei quali sottoposti al trattamento fibrinolitico standard (IV-tPA), 17 sottoposti al trattamento endovascolare (trombectomia meccanica) combinato al trattamento standard.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti esaminati sono riassunte nella tabella 2. Sono riportati il sesso, i valori medi relativi all'età e alla scolarità (in anni), i punteggi medi ottenuti alle scale ASPECT e NIHSS, e la sede dell'ictus (emisfero destro vs sinistro) dei soggetti nei due gruppi di trattamento. I valori sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

I partecipanti, precedentemente informati, hanno fornito il loro consenso al trattamento dei dati personali, in ottemperanza al Regolamento UE 2016/79 in materia di protezione dei dati.

**Tabella 2:** Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti esaminati

| Caratteristiche           | IV-tPA<br>(n=18) | EVT + IV-tPA<br>(n=17) |
|---------------------------|------------------|------------------------|
| Sesso (maschile) n/totale | 14/18            | 9/17                   |
| Età                       | 65,4 $\pm$ 9,5   | 63,9 $\pm$ 13,2        |
| Scolarità                 | 9,7 $\pm$ 4,8    | 11,3 $\pm$ 4,1         |
| ASPECT                    | 8,4 $\pm$ 1,5    | 8 $\pm$ 2,3            |
| Sede dell'ictus           |                  |                        |
| - Emisfero destro         | 11               | 6                      |
| - Emisfero sinistro       | 7                | 11                     |
| NIHSS (iniziale)          | 11 $\pm$ 6,3     | 16 $\pm$ 3,8           |

IV-tPA= trattamento fibrinolitico, EVT= trattamento endovascolare

I valori  $\pm$  sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard

Le prove sono state somministrate secondo l'ordine stabilito dal protocollo; i punteggi ottenuti sono stati corretti per età, sesso e scolarità dei partecipanti, secondo i dati normativi relativi alla popolazione italiana; successivamente sono stati calcolati i punteggi equivalenti.

I dati relativi ai punteggi grezzi, corretti ed equivalenti sono stati analizzati, e sottoposti ai test di significatività (test U di Mann-Whitney, test chi-quadro, test esatto di Fisher).

Le tabelle 3-11 riportano le medie dei punteggi corretti per ciascuna prova nei due gruppi di trattamento (1-trattamento fibrinolitico, 3-trattamento endovascolare combinato al trattamento fibrinolitico). I grafici 1-15 mostrano la distribuzione dei punteggi corretti nelle singole prove ottenuti dai due gruppi di trattamento. Il grafico suddivide i dati (punteggi corretti) in quattro parti (quartili): la base superiore del box rappresenta il primo quartile,

mentre la linea orizzontale al suo interno è tracciata in corrispondenza della mediana (corrispondente al secondo quartile); la base inferiore corrisponde al terzo quartile. I valori massimi e minimi all'esterno del box sono rappresentati con linee, che delimitano i valori estremi dei dati. La x all'interno dei box rappresenta la media. Come si può osservare, i profili di distribuzione dei dati risultano diversi nei due gruppi di trattamento; nella totalità delle prove i soggetti sottoposti al trattamento endovascolare ottengono punteggi mediamente superiori; al Trail Making Test hanno impiegato un tempo inferiore per il completamento di entrambe le prove, A e B (il punteggio è rappresentato dal tempo di completamento, espresso in secondi).

**Tabella 3:** Media dei punteggi corretti al Test di Stroop:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti-denominazione colori | Media dei punteggi corretti-interferenza |
|-----------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1                     | 28,667                                           | 16,578                                   |
| 3                     | 40,653                                           | 20,741                                   |

**Tabella 4:** Media dei punteggi corretti alla Lista delle Parole di Rey:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti-rievocazione immediata | Media dei punteggi corretti-rievocazione differita |
|-----------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1                     | 20,247                                             | 5,456                                              |
| 3                     | 33,619                                             | 8,824                                              |

**Tabella 5:** Media dei punteggi corretti alle Matrici Colorate di Raven (CPM)

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti |
|-----------------------|-----------------------------|
| 1                     | 23,472                      |
| 3                     | 28,676                      |

**Tabella 6:** Media dei punteggi corretti al Corsi Span:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti-Forward | Media dei punteggi corretti-Backward |
|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | 3,796                               | 2,775                                |
| 3                     | 4,983                               | 4,331                                |

**Tabella 7:** Media dei punteggi corretti alla Figura di Rey:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti- copia | Media dei punteggi corretti- rievocazione differita |
|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1                     | 23,325                             | 15,906                                              |
| 3                     | 28,726                             | 21,071                                              |

**Tabella 8:** Media dei punteggi corretti alla FAS

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti |
|-----------------------|-----------------------------|
| 1                     | 18,322                      |
| 3                     | 26,847                      |

**Tabella 9:** Media dei punteggi corretti al Digit Span:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti- Forward | Media dei punteggi corretti Backward |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | 3,756                                | 2,745                                |
| 3                     | 5,476                                | 4,204                                |

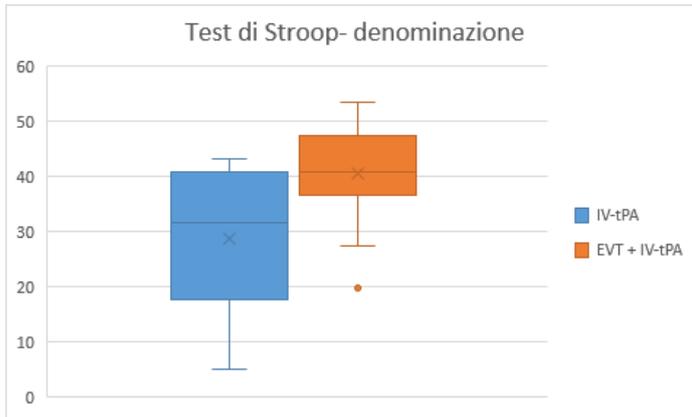
**Tabella 10:** Media dei punteggi corretti alla FAB:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti |
|-----------------------|-----------------------------|
| 1                     | 11,689                      |
| 3                     | 16,022                      |

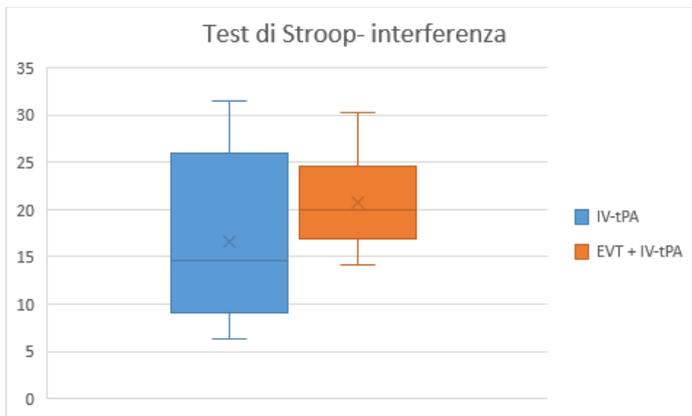
**Tabella 11:** Media dei punteggi corretti al Trail Making Test:

| Gruppo di trattamento | Media dei punteggi corretti- parte A | Media dei punteggi corretti- parte B |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | 193,611                              | 360,611                              |
| 3                     | 64,647                               | 112                                  |

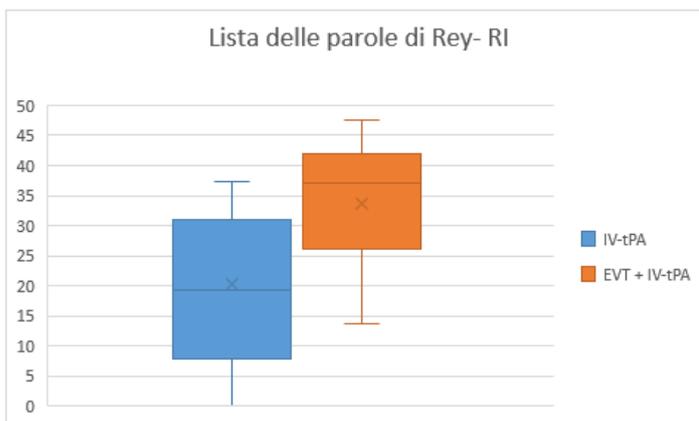
**Grafico 1**



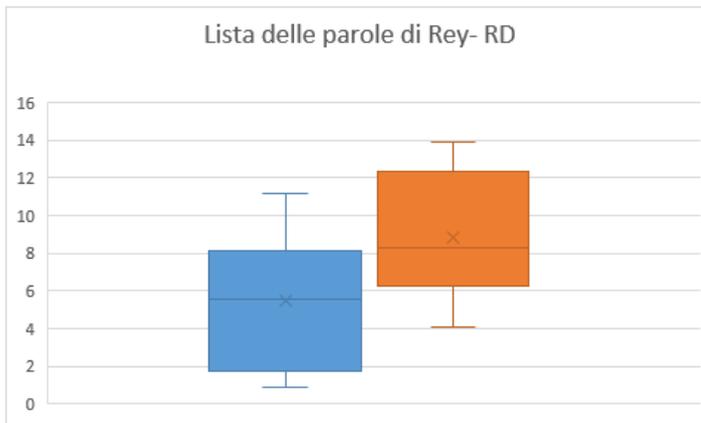
**Grafico 2**



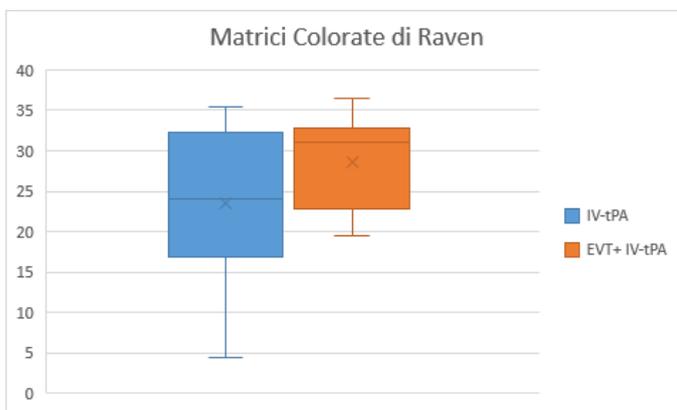
**Grafico 3**



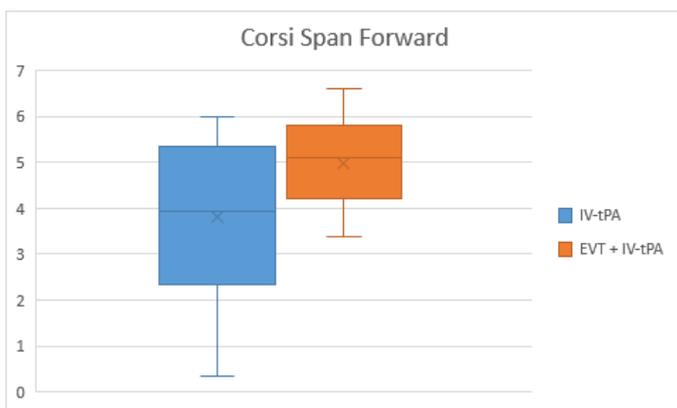
**Grafico 4**



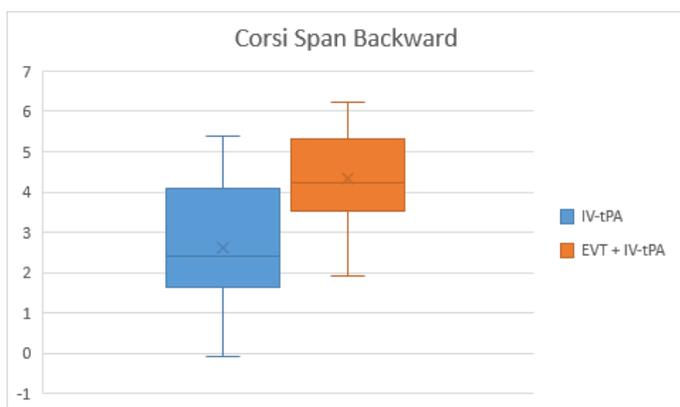
**Grafico 5**



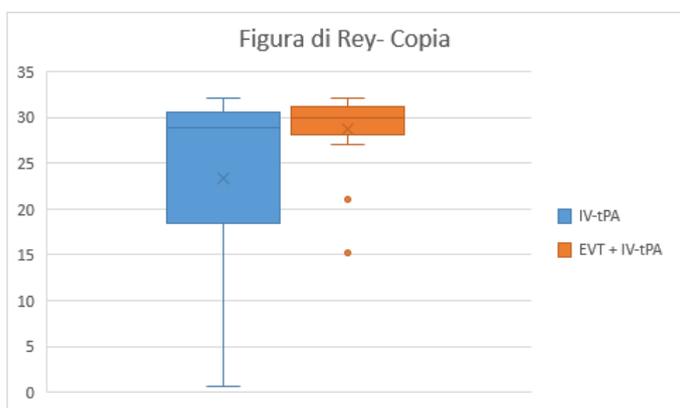
**Grafico 6**



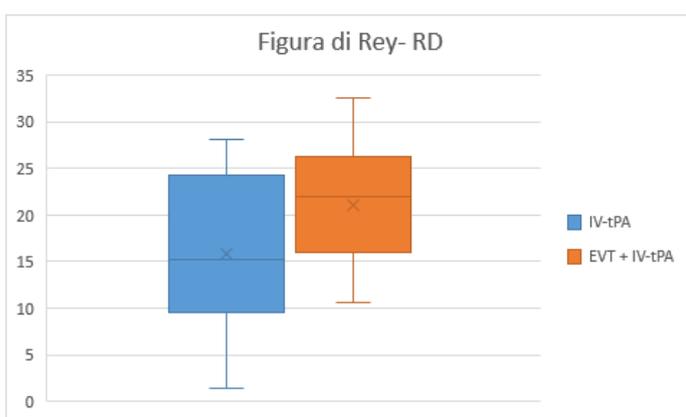
**Grafico 7**



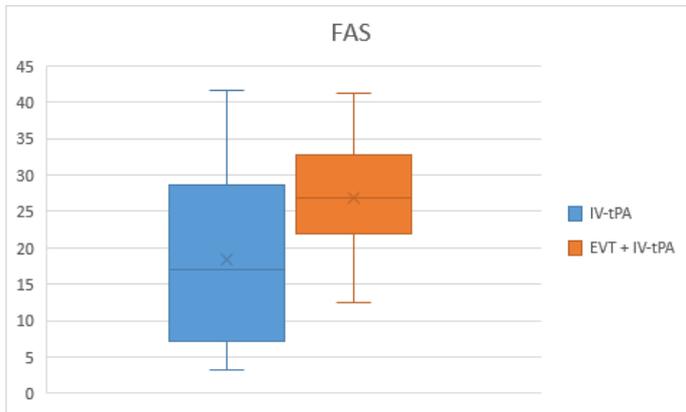
**Grafico 8**



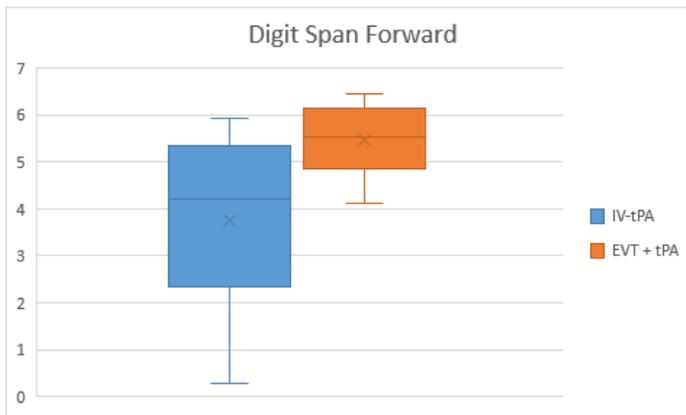
**Grafico 9**



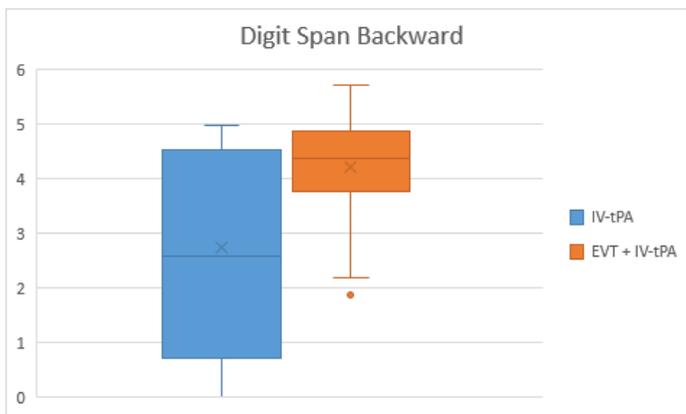
**Grafico 10**



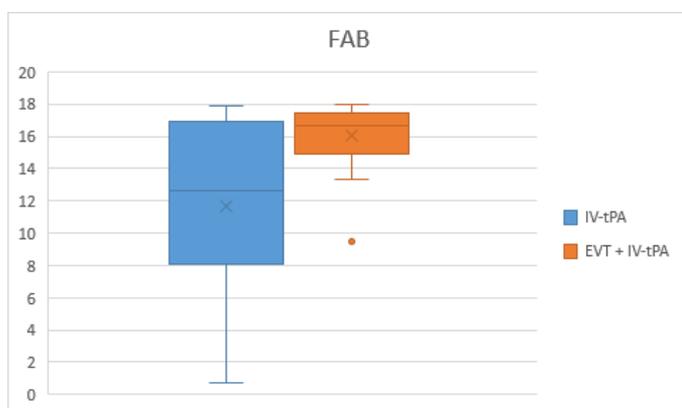
**Grafico 11**



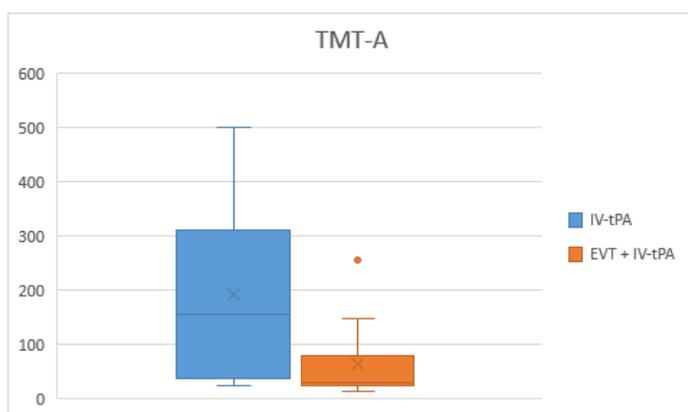
**Grafico 12**



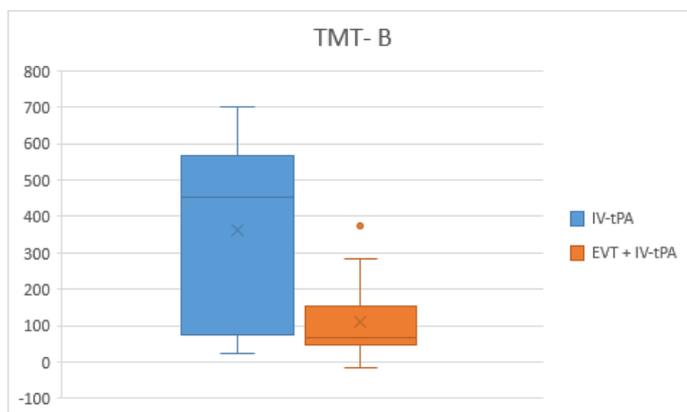
**Grafico 13**



**Grafico 14**



**Grafico 15**



Tramite il test U di Mann-Whitney, è stata stimata la significatività della differenza riscontrata nelle medie dei punteggi corretti relativi ai due gruppi di trattamento. Il test

consente di stabilire con un certo grado di probabilità (P-value) se la differenza osservata è sufficientemente piccola da potersi considerare casuale; se la differenza riscontrata risulta più alta di quella attribuibile al caso, vi sarebbe evidenza di una diversità tra i trattamenti in esame. La differenza osservata è definita quindi statisticamente significativa, e convenzionalmente associata a valori di P-value inferiori o uguali a 0,05.

Nella tabella 12 sono riassunti i valori medi dei punteggi corretti ottenuti in ciascuna prova dai due gruppi di trattamento, e i valori di significatività (P-value) delle differenze osservate al test U di Mann-Whitney.

In base alla disponibilità dei dati, sono state riscontrate differenze statisticamente significative ( $P \leq 0,05$ ) nella prova di denominazione del Test di Stroop, nella lista delle Parole di Rey (sia nella rievocazione immediata che differita), nel Corsi Span (forward e backward), nella FAS, nel Digit Span (forward e backward), FAB e nel Trail Making Test (parte A e B).

**Tabella 12:** Medie dei punteggi corretti nelle prove dei due gruppi di trattamento e valori di significatività delle differenze osservate (P-value)

| Test                                                        | IV-tPA (n=18) | EVT + IV-tPA (n=17) | P-value (test U di Mann-Whitney) |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------------------|
| <b>Stroop Test</b><br>(Barbarotto, 1998)                    |               |                     |                                  |
| - Denominazione                                             | 28,67         | 40,65               | 0,0045                           |
| - Interferenza                                              | 16,58         | 20,74               | n.d.                             |
| <b>Trail Making Test (TMT)</b><br>(Giovagnoli, 1996)        |               |                     |                                  |
| - TMT A                                                     | 193,61        | 64,65               | 0,0043                           |
| - TMT B                                                     | 360,61        | 112                 | 0,0071                           |
| <b>Lista delle parole di Rey</b><br>(Carlesimo, 1996)       |               |                     |                                  |
| - Rievocazione immediata                                    | 20,25         | 33,62               | 0,0021                           |
| - Rievocazione differita                                    | 5,46          | 8,82                | 0,0146                           |
| <b>Matrici Colorate di Raven (CPM 47)</b><br>(Measso, 1993) |               |                     |                                  |
|                                                             | 23,47         | 28,68               | n.d.                             |
| <b>Corsi Span</b><br>(Monaco, 2013)                         |               |                     |                                  |
| - Forward                                                   | 3,8           | 4,98                | 0,0248                           |
| - Backward                                                  | 2,77          | 4,33                | 0,0059                           |
| <b>Figura di Rey</b><br>(Caffarra, 2000)                    |               |                     |                                  |
|                                                             | 23,32         | 28,73               | n.d.                             |
|                                                             | 15,91         | 21,07               | n.d.                             |

|                                      |       |       |        |
|--------------------------------------|-------|-------|--------|
| - Copia                              |       |       |        |
| - Rievocazione differita (15')       |       |       |        |
| FAS                                  |       |       |        |
| (Carlesimo, 1996)                    | 18,32 | 26,85 | 0,0218 |
| Digit Span                           |       |       |        |
| (Monaco, 2013)                       |       |       |        |
| - Forward                            | 3,76  | 5,48  | 0,043  |
| - Backward                           | 2,74  | 4,2   | 0,0238 |
| Frontal Assessment                   |       |       |        |
| Battery (FAB)                        |       |       |        |
| (Dubois, Pillon, Slachevsky, Litvan) | 11,69 | 16,02 | 0,02   |

IV-tPA= trattamento fibrinolitico, EVT= trattamento endovascolare, n.d.= non disponibile

I soggetti sottoposti al trattamento endovascolare hanno quindi mostrato performance migliori in termini di efficienza cognitiva, in particolare nell'abilità di risposta rapida (Stroop Test, denominazione dei colori); nella memoria a breve termine (Digit Span forward, Lista delle Parole di Rey- rievocazione immediata) e a lungo termine verbale (lista delle Parole di Rey- rievocazione differita), nella memoria a breve termine spaziale (Corsi Span forward), nella fluenza verbale (FAS), nel funzionamento esecutivo (FAB), nella memoria di lavoro verbale (Digit Span backward) e visuo-spaziale (Corsi Span Backward), nelle abilità attentive (Trail Making Test).

L'analisi dicotomica effettuata in base ai punteggi equivalenti mostra inoltre una percentuale inferiore di prestazioni deficitarie (punteggi equivalenti di 0 e 1) nella totalità delle prove del gruppo di trattamento endovascolare (grafico 16). Le frequenze relative delle rispettive prestazioni (deficitarie vs non deficitarie) per ciascuna prova sono riportate nelle tabelle 13-24.

Nella tabella 25 sono riassunti i valori di frequenza relativa e percentuale delle prestazioni deficitarie per ciascuna prova nei due gruppi di trattamento, e i valori di P-value ottenuti al test esatto di Fisher. Mediamente, solo il 15,69% delle prestazioni del gruppo di trattamento endovascolare è risultata deficitaria, contro il 56,69% del gruppo di trattamento standard.

Dall'analisi dei valori di P-value ottenuti al Test di Fisher esatto (ove disponibili), sono risultate significative ( $P \leq 0,05$ ) le differenze nelle prestazioni relative al Test di Stroop (denominazione e interferenza), al Trail Making Test (parte B), al Corsi Span (forward e backward), alla FAS, al Digit Span (forward e backward) e alla FAB.

**Tabella 13:** Test di Stroop- prova di denominazione

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 8                           | 10                      | 18     |
| 3                     | 16                          | 1                       | 17     |
| Totale                | 24                          | 11                      | 35     |

**Tabella 14:** Test di Stroop- prova di interferenza

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 9                           | 9                       | 18     |
| 3                     | 15                          | 2                       | 17     |
| Totale                | 24                          | 11                      | 35     |

**Tabella 15:** Trail Making Test- parte A

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 7                           | 11                      | 18     |
| 3                     | 12                          | 5                       | 17     |
| Totale                | 19                          | 16                      | 35     |

**Tabella 16:** Trail Making Test- parte B

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 7                           | 11                      | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 21                          | 14                      | 35     |

**Tabella 17:** Lista delle Parole di Rey- rievocazione differita

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 9                           | 9                       | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 23                          | 12                      | 35     |

**Tabella 18:** Corsi Span- forward

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 7                           | 11                      | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 21                          | 14                      | 35     |

**Tabella 19:** Corsi Span- backward

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 6                           | 12                      | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 20                          | 15                      | 35     |

**Tabella 20:** Figura di Rey- rievocazione differita

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 8                           | 10                      | 18     |
| 3                     | 13                          | 4                       | 17     |
| Totale                | 21                          | 14                      | 35     |

**Tabella 21:** FAS

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 7                           | 11                      | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 21                          | 14                      | 35     |

**Tabella 22:** Digit Span-forward

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 9                           | 9                       | 18     |
| 3                     | 16                          | 1                       | 17     |
| Totale                | 25                          | 10                      | 35     |

**Tabella 23:** Digit Span- backward

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 8                           | 10                      | 18     |
| 3                     | 14                          | 3                       | 17     |
| Totale                | 22                          | 13                      | 35     |

**Tabella 24:** FAB

| Gruppo di trattamento | Prestazioni non deficitarie | Prestazioni deficitarie | Totale |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| 1                     | 7                           | 11                      | 18     |
| 3                     | 15                          | 2                       | 17     |
| Totale                | 22                          | 13                      | 35     |

**Tabella 25:** Frequenze delle prestazioni deficitarie nei due gruppi di trattamento e valori di significatività delle differenze osservate (P-value)

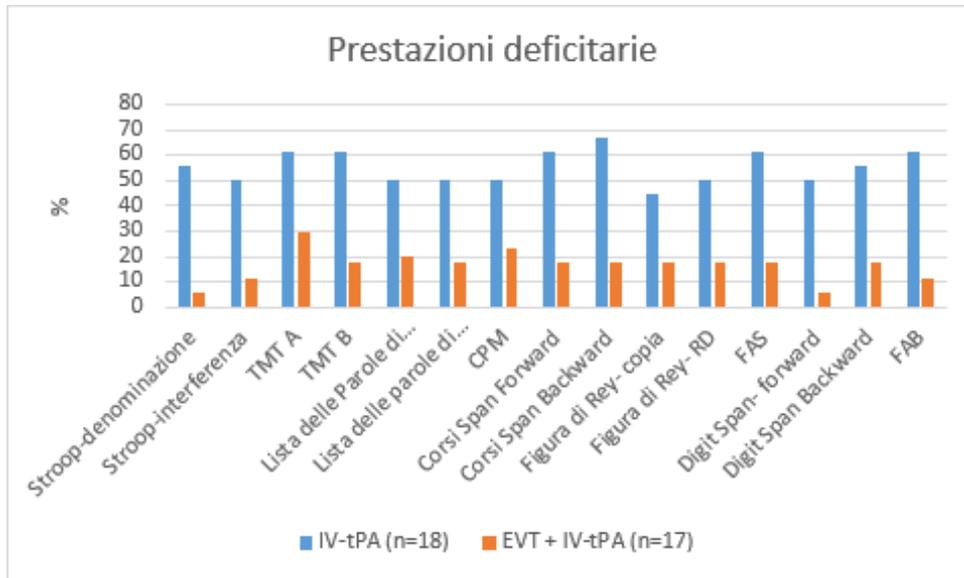
| Test                                      | IV-tPA (n=18) | EVT + TV-tPA (n=17) | P-value (test di Fisher esatto) |
|-------------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------------------|
| <b>Stroop Test</b>                        |               |                     |                                 |
| (Barbarotto, 1998)                        |               |                     |                                 |
| - Denominazione (%)                       | 10/18 (55,56) | 1/17 (5,88)         | 0,0027                          |
| - Interferenza (%)                        | 9/18 (50)     | 2/17 (11,76)        | 0,0275                          |
| <b>Trail Making Test (TMT)</b>            |               |                     |                                 |
| (Giovagnoli, 1996)                        |               |                     |                                 |
| - TMT A (%)                               | 11/18 (61,11) | 5/17 (29,41)        | 0,0922                          |
| - TMT B (%)                               | 11/18 (61,11) | 3/17 (17,65)        | 0,0153                          |
| <b>Lista delle parole di Rey</b>          |               |                     |                                 |
| (Carlesimo, 1996)                         |               |                     |                                 |
| - Rievocazione immediata (%)              | 9/18 (50)     | 3/15* (20)          | n.d.                            |
| - Rievocazione differita (%)              | 9/18 (50)     | 3/17 (17,65)        | 0,0750                          |
| <b>Matrici Colorate di Raven (CPM 47)</b> |               |                     |                                 |
| (Measso, 1993) (%)                        | 9/18 (50)     | 4/17 (23,53)        | n.d.                            |
| <b>Corsi Span</b>                         |               |                     |                                 |
| (Monaco, 2013)                            |               |                     |                                 |
| - Forward (%)                             | 11/18 (61,11) | 3/17 (17,65)        | 0,0153                          |
| - Backward (%)                            | 12/18 (66,67) | 3/17 (17,65)        | 0,0059                          |
| <b>Figura di Rey</b>                      |               |                     |                                 |
| (Caffarra, 2000)                          |               |                     |                                 |
| - Copia (%)                               | 8/18 (44,44)  | 3/17 (17,65)        | n.d.                            |
| - Rievocazione differita (15') (%)        | 9/18 (50)     | 3/17 (17,65)        | 0,0858                          |
| <b>FAS</b>                                |               |                     |                                 |
| (Carlesimo, 1996) (%)                     | 11/18 (61,11) | 3/17 (17,65)        | 0,0153                          |
| <b>Digit Span</b>                         |               |                     |                                 |
| (Monaco, 2013)                            |               |                     |                                 |
| - Forward (%)                             | 9/18 (50)     | 1/17 (5,88)         | 0,0072                          |
| - Backward (%)                            | 10/18 (55,56) | 3/17 (17,65)        | 0,0354                          |
| <b>Frontal Assessment Battery (FAB)</b>   |               |                     |                                 |
| (Dubois, Pillon, Slachevsky, Litvan) (%)  | 11/18 (61,11) | 2/17 (11,76)        | 0,0045                          |
| Media totale (%)                          | 59,94         | 15,69               | n.d.                            |

IV-tPA= trattamento fibrinolitico, EVT= trattamento endovascolare

n.d.= non disponibile

\*I dati disponibili si riferiscono a 15 soggetti su 17

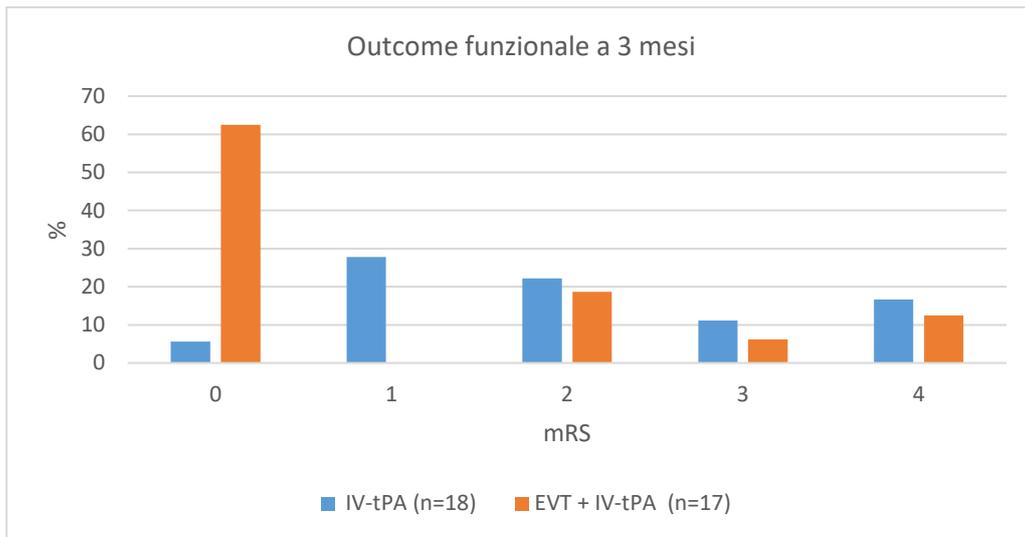
**Grafico 16**



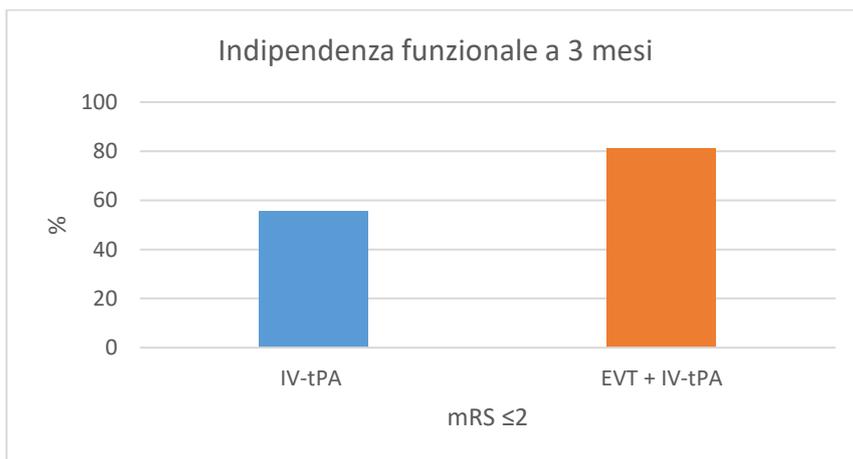
Il trattamento endovascolare è risultato inoltre associato a un minor livello di disabilità a 3 mesi, valutato tramite la Modified Rankin Scale (mRS). I soggetti sottoposti al trattamento endovascolare hanno infatti ottenuto punteggi mediamente inferiori (cfr. tabella 26); la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ( $P \leq 0,05$ ) al test U di Mann-Whitney. La distribuzione percentuale dei punteggi ottenuti alla mRS nei due gruppi di trattamento è rappresentata nel grafico 17 (0 corrisponde a nessun sintomo, 1 a nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi, 2 a disabilità lieve; 3,4,5 a disabilità moderata, moderatamente grave e grave).

La percentuale dei soggetti considerati funzionalmente indipendenti (punteggi di 0,1 e 2), rappresentata nel grafico 18, è risultata quindi significativamente maggiore nel gruppo di trattamento endovascolare (81,6%) rispetto al gruppo di trattamento standard (55,6%).

**Grafico 17:**



**Grafico 18:**



IV-tPA=Trattamento fibrinolitico, EVT + tPA trattamento endovascolare, mRS= Modified Rankin Scale

Differenze significative si osservano anche alla FIM-Functional Independence Measure, che mostra un miglior livello di autonomia funzionale nel gruppo di trattamento endovascolare. Nell'Inventario della depressione di Beck (BDI), i due gruppi hanno ottenuto mediamente punteggi simili, corrispondenti a un livello di depressione minimo (range 5-9); i punteggi del gruppo di trattamento endovascolare sono risultati leggermente inferiori. I valori dei punteggi medi alla Modified Rankin Scale, alla FIM e alla BDI sono riportati nella tabella 26.

**Tabella 26**

| Outcome                                    | IV-tPA (n=18) | EVT + IV-tPA (n=17) | P-value (test U di Mann-Whitney) |
|--------------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------------------|
| Modified Rankin Scale (mRS)                | 2,6           | 1,1                 | 0,0079                           |
| Functional Independence Measure (FIM)      |               |                     |                                  |
| - Motor                                    | 76,4          | 85,7                | 0,0270                           |
| - Cognitive                                | 23,6          | 31,3                | 0,0012                           |
| - Total                                    | 103,2         | 116,9               | 0,0065                           |
| Inventario della depressione di Beck (BDI) | 8,3           | 7                   | n.d.                             |

IV-tPA= trattamento fibrinolitico, EVT= trattamento endovascolare

### 3.1.5. Discussione dei risultati

I dati supportano l'evidenza a favore di una differenza nei due gruppi di trattamento: nel gruppo di trattamento endovascolare si osserva una minor frequenza di prestazioni deficitarie, e punteggi mediamente più alti nella maggior parte delle prove. I soggetti sottoposti a trattamento endovascolare mostrano quindi performance sia quantitativamente che qualitativamente migliori rispetto ai soggetti sottoposti al solo trattamento fibrinolitico standard. L'analisi statistica ha evidenziato differenze significative nella maggior parte delle prove, sia relativamente alla frequenza di prestazioni deficitarie (Test di Stroop - denominazione e interferenza, Trail Making Test- B, al Corsi Span- forward e backward, FAS, al Digit Span- forward e backward, FAB), che alla medie dei punteggi corretti ottenuti dai due gruppi di trattamento (test di Stroop-prova di denominazione, al Trail Making Test-A e B, test delle Parole di Rey, al Corsi Span- forward e backward, FAS, Digit Span- forward e backward, FAB). La trombectomia risulta quindi associata a un migliore outcome cognitivo, in particolare nelle abilità attentive, nell'abilità di risposta rapida, nella memoria a breve e a lungo termine verbale, nella memoria a breve termine spaziale, nella fluenza verbale, nel funzionamento esecutivo e nella memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale.

Il trattamento endovascolare risulta inoltre associato a un minor livello di disabilità, una maggiore indipendenza funzionale, e un minor livello di depressione.

Questi risultati sono di notevole importanza, in quanto mostrano come i benefici del trattamento endovascolare non si limitano al livello di disabilità e alla qualità di vita, come dimostrato dagli studi finora effettuati, ma riguardano anche il dominio cognitivo. Questo aspetto è ancora sottovalutato, nonostante abbia conseguenze rilevanti per i soggetti colpiti da ictus e i loro care-giver, impattando in maniera significativa sulla qualità di vita, e sul ritorno alle precedenti attività e ruoli familiari, specialmente nei soggetti giovani. In ultimo, la presenza di deficit cognitivi condiziona anche la scelta delle strategie riabilitative in fase di trattamento.<sup>32</sup>

#### 4. Conclusioni

Il presente studio fornisce un contributo a sostegno dell'efficacia del trattamento endovascolare, non limitatamente all'aspetto funzionale, ma anche a quello cognitivo. Date le importanti ricadute del fenomeno sull'indipendenza funzionale, la qualità di vita e il trattamento riabilitativo, si rendono necessari ulteriori approfondimenti, con l'obiettivo di migliorare la valutazione e la gestione dei disturbi cognitivi nei soggetti colpiti da ictus. I risultati dello studio evidenziano come l'outcome cognitivo sia migliore nei soggetti sottoposti a trombectomia; è importante però ricordare che i deficit cognitivi frequentemente sono presenti anche nei soggetti con un outcome più favorevole, e nei soggetti considerati funzionalmente indipendenti. Spesso questi ultimi vengono dimessi senza alcuna indicazione ad effettuare trattamenti di tipo riabilitativo; la presenza di deficit cognitivi, anche di lieve entità, non consente però un pieno ritorno alla vita familiare, sociale e lavorativa precedente.

Il trattamento in fase acuta è in grado di modificare significativamente l'outcome cognitivo e funzionale; è però nella fase cronica che si manifesta la maggior parte dei problemi conseguenti all'ictus<sup>20</sup>.

Una valutazione accurata dei singoli domini cognitivi rappresenta quindi il primo passo per pianificare l'intervento riabilitativo più adeguato, realizzando una presa in carico globale, che tenga conto delle esigenze (ancora troppo spesso trascurate) dei soggetti e dei loro care-giver nella gestione dei cambiamenti cognitivi nella vita quotidiana dopo l'ictus.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion- Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento, VIII Edizione, stesura del 21 Luglio 2016
- <sup>2</sup> HUMANITAS Research Hospital- Ictus Cerebrale <https://www.humanitas.it/malattie/ictus-cerebrale>
- <sup>3</sup> Elias A. Giraldo, MD, MS, California University of Science and Medicine School of Medicine- Panoramica sull'ictus
- <sup>4</sup> The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke
- <sup>5</sup> Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke.
- <sup>6</sup> Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action.
- <sup>7</sup> Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke
- <sup>8</sup> Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection
- <sup>9</sup> Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke
- <sup>10</sup> Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke
- <sup>11</sup> Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke
- <sup>12</sup> Alfonso Ciccone, M.D., Luca Valvassori, M.D., Michele Nichelatti, Ph.D., Annalisa Sgoifo, Psy.D., Michela Ponzio, Ph.D., Roberto Sterzi, M.D., and Edoardo Boccardi, M.D. for the SYNTHESIS Expansion Investigators- Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
- <sup>13</sup> Abdel Douiri, PhD; Anthony G. Rudd, FRCP; Charles D.A. Wolfe, MD- Prevalence of Post-Stroke Cognitive Impairment
- <sup>14</sup> Sarah T. Pendlebury, Peter M. Rothwell- Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis

- <sup>15</sup> Popović IM, Serić V, Demarin V.- Mild cognitive impairment in symptomatic and asymptomatic cerebrovascular disease
- <sup>16</sup> Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.
- <sup>17</sup> H. Jokinen, S. Melkas, R. Ylikoski, T. Pohjasvaara, M. Kaste, T. Erkinjuntti and M. Hietanen- Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery
- <sup>18</sup> Soo Ho Park, MD, Min Kyun Sohn, MD, Sungju Jee, MD, Shin Seung Yang, MD- The Characteristics of Cognitive Impairment and Their Effects on Functional Outcome After Inpatient Rehabilitation in Subacute Stroke Patients
- <sup>19</sup> Jia-Hao Sun, Lan Tan, Jin-Tai Yu- Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management
- <sup>20</sup> Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, Mehta Z, Rothwell PM- Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study
- <sup>21</sup> Bour A1, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F.- How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke?
- <sup>22</sup> Leonardo Pantoni, MD, PhD- Have Stroke Neurologists Entered the Arena of Stroke-Related Cognitive Dysfunctions? Not Yet, but They Should!
- <sup>23</sup> Guido Chiti, MD; Leonardo Pantoni, MD, PhD- Use of Montreal Cognitive Assessment in Patients With Stroke
- <sup>24</sup> Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L.- Factors predicting the Montreal cognitive assessment (MoCA) applicability and performances in a stroke unit
- <sup>25</sup> Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L.- Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment
- <sup>26</sup> Mauro Mancuso, Nele Demeyere, Laura Abbruzzese, Alessio Damora, Valentina Varalta, Fabio Pirrotta, Gabriella Antonucci, Alessandro Matano, Marina Caputo, Maria Giovanna Caruso, Giovanna Teresa Pontiggia, Michela Coccia, Irene Ciancarelli, Pierluigi Zoccolotti, and The Italian OCS Group- Using the Oxford cognitive screen to Detect cognitive impairment in stroke Patients: a comparison with the Mini-Mental state examination

<sup>27</sup> Ching-Jen Chen, MD et al.- Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke

<sup>28</sup> Thomalla G, Fiehler J.- Endovascular stroke treatment following recent positive clinical trials

<sup>29</sup> Chen C, Leys D, Esquenazi A. - The interaction between neuropsychological and motor deficits in patients after stroke

<sup>30</sup> Elena López-Cancio, MD, PhD et al. - Endovascular treatment improves cognition after stroke. A secondary analysis of REVASCAT trial

<sup>31</sup> Alex Pollock, Bridget St George, Mark Fenton, and Lester Firkins- Top 10 research priorities relating to life after stroke – consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals

<sup>32</sup> Rosalind Lees, MA, Patricia Fearon, MBChB, Jennifer K. Harrison, MBChB, Niall M. Broomfield, PhD, and Terence J. Quinn, MD- Cognitive and Mood Assessment in Stroke Research Focused Review of Contemporary Studies