

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE  
PER IL PAZIENTE CON SOSPETTA ISCHEMIA CEREBRALE**

A handwritten signature in black ink, located in the bottom right corner of the page. The signature is stylized and appears to consist of several loops and a final vertical stroke.

**A CURA DI:**

**Prof. Rosa Musolino**

**Prof. Marcello Longo**

**Dott. Michele Stornello**

**Dott.ssa Serena Monaco**

**Dott. Michele Vecchio**

**Dott.ssa Maria Giovanna Pennisi**

**Dott.ssa Maria Giovanna Randisi**

**Dott. Fabio Genco**

**Con il contributo, per la parte dell'assistenza pre-ospedaliera, di:**

**Dott.ssa Isabella Bartoli**

**Dott. Bernardo Alagna**

**Dott. Giuseppe Misuraca**

**Dott. Marco Palmeri**

**Per l'Assessorato Regionale alla Salute :**

**Dott.ssa Lucia Li Sacchi**

**Dott. Sebastiano Lio**

**Dott.ssa Anna Maria Abbate**

## 1- SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo documento ha come scopo quello di descrivere il percorso assistenziale, diagnostico, terapeutico e riabilitativo del paziente colpito da ictus acuto, con il molteplici obiettivo di:

- Uniformare i comportamenti dei professionisti che trattano il paziente, avvicinandoli alle raccomandazioni *evidence based*;
- Qualificare i livelli di assistenza e trattamento, secondo criteri di appropriatezza ed efficacia
- Creare integrazione tra strutture/professionisti, mediante l'utilizzo di strumenti e linguaggi condivisi.

Il metodo di lavoro prevede le fasi di seguito riportate:

1. Analisi delle Linee Guida (LG) di riferimento (nazionali e internazionali recenti e basate sulle evidenze, applicabili alla realtà italiana).
2. Elaborazione di un documento con caratteristiche di dinamicità e progressività che sia facilmente consultabile per tutti gli operatori
3. Adattamento del documento finale in riferimento alle realtà locali.

I contenuti del documento rappresentano le fasi del percorso del paziente colpito da ictus acuto nella regione Sicilia dalla chiamata alla Centrale Operativa 118 (CO 118) all'accesso al Pronto Soccorso (PS) dei Centri Ictus (Hub e SPOKE) alla degenza ospedaliera in reparto per acuti, sia esso Stroke Unit o Neurologia, nei reparti di riabilitazione intensiva, fino alla fase territoriale nella Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) o nel domicilio, declinando per ogni fase i seguenti elementi: *setting*, professionisti coinvolti.

Il documento riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica degli interventi diagnostici e terapeutici utili per l'inquadramento della patologia così come indicato nelle Linee Guida nazionali e internazionali prese a riferimento per la stesura dello stesso. Si articola in tre sezioni graficamente rappresentate con *flow charts* relative alla presa in carico del paziente nella fase preospedaliera, ospedaliera e post acuta. La modalità ottimale di fruizione è tramite supporto informatico.

## 2- DESTINATARI

I contenuti del documento sono destinati a tutti i professionisti coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e assistenza del paziente con ictus delle seguenti strutture operative ospedaliere e territoriali del Servizio Sanitario Regionale:

- CO 118
- PS Aziende Ospedaliere Regione Siciliana
- Stroke Unit Hub e Spoke come previsto da GURS 8 Febbraio 2019 – DECRETO 11 gennaio 2019 “Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 2 Aprile 2015, n.70,
- Unità Operative dell’Aziende ospedaliere sedi di Centro Ictus come previsto da GURS 8 Febbraio 2019 – DECRETO 11 gennaio 2019 “Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 2 Aprile 2015, n.70, con relativa Direzione Medica, Neurologia, Neuroradiologia e Radiologia Interventistica, Laboratorio Analisi Cliniche, Terapia Intensiva, Neurochirurgia, Chirurgia Vascolare, Cardiologia, Medicina Fisica e Riabilitativa, Medicina Interna.
- Unità Operative degli Ospedali di zona: Direzione Medica, PS, Medicina Generale, Neurologia, Radiologia, Laboratorio Analisi Cliniche, Cardiologia, Recupero e Riabilitazione Funzionale.
- Aziende Sanitarie Provinciali e strutture/attività afferenti: RSA, Assistenza Domiciliare Infermieristica/Riabilitativa.
- Dipartimenti di Prevenzione: Strutture di Igiene Pubblica.
- Direzioni Sanitarie delle Aziende interessate.
- Medici di Medicina Generale (MMG)

## 3. Background scientifico

### 3.1 Sintesi

L'ictus è definito come un improvviso deficit neurologico dovuto ad un'ischemia o ad un'emorragia a livello del sistema nervoso centrale (SNC), causa di una irreversibile lesione strutturale del tessuto nervoso.

In Italia, ogni anno circa 200.000 persone vengono colpite da ictus cerebrale, di questi l'80% sono nuovi casi e il 20% recidive. Il 75% dei casi di ictus colpisce le persone con più di 65 anni e circa 10.000 eventi si manifestano in soggetti di età inferiore ai 55 anni.

Il 10-20% dei soggetti colpiti da ictus cerebrale muore entro un mese dall'evento, mentre il 10% non sopravvive al primo anno. Della quota rimanente, un terzo dei pazienti sopravvive con un grado di disabilità elevato (non autonomia con necessità di ricovero in struttura protetta), un terzo presenta un grado di disabilità lieve o moderato (parziale autonomia con possibilità di assistenza domiciliare) e un terzo riacquista la totale autonomia. Interventi sanitari e sociali tempestivi, coordinati e continuativi, pur non ripristinando totalmente la situazione pre-ictus, possono ottimizzare il potenziale recupero del paziente riducendo il suo grado di dipendenza e favorendo la possibilità di una vita il più possibile autonoma.

Contro la patologia cerebrovascolare i maggiori risultati derivano dalla corretta applicazione dei criteri di prevenzione primaria e secondaria, dal contrasto all'ipertensione, al diabete, al fumo, all'obesità, alla sedentarietà e ad altri specifici fattori di rischio, oltre che dalla diffusione di adeguati stili di vita. Malgrado gli importanti sforzi compiuti in questa direzione negli ultimi anni, rimane un importante lavoro per giungere alla diffusione capillare di queste informazioni, la corretta e regolare prescrizione dei trattamenti, la verifica della loro effettiva applicazione.

Per quanto riguarda il trattamento in fase acuta dell'ictus ischemico gli interventi che hanno dimostrato maggiore efficacia sono:

- **Il ricovero in Stroke Unit**
- **La trombolisi sistemica con r-TPA (entro le 4 ore e 30 minuti dall'esordio dei sintomi)**
- **Il trattamento endovascolare con trombolisi intrarteriosa, trombectomia meccanica etc entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi per il circolo anteriore, entro le 8 ore per il circolo posteriore**

I risultati con maggiore significatività sul singolo soggetto si ottengono dalla trombolisi e.v., ma sulla popolazione complessiva prevale l'efficacia delle Stroke Unit; questo è dovuto al fatto che, mentre tutti i soggetti possono beneficiare del ricovero in Stroke Unit, solo una ridotta percentuale di essi è eleggibile per la trombolisi e.v. e per le procedure endovascolari.

**Due studi pubblicati nel 2015 su NEJM (Studio MR CLEAN, e studio ESCAPE) hanno dimostrato la superiorità del trattamento combinato rt-PAe.v.+ trombectomia meccanica nei pazienti con ischemia acuta da occlusione di una arteria prossimale del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio.**

Una nota particolare va posta sulle analogie e sulle differenze tra il trattamento in fase acuta della patologia cerebrovascolare e di quella cardiovascolare: il tessuto encefalico sanguina molto più facilmente ed è soggetto agli effetti dell'ischemia più precocemente e in modo meno reversibile rispetto al muscolo cardiaco; questi fatti hanno importanti conseguenze anche sul modello organizzativo.

Pertanto, la "rete" per l'assistenza all'ictus ischemico in fase acuta, dati i tempi strettissimi di intervento, va strutturata in maniera razionale, su tutto il territorio regionale per quanto riguarda le procedure di riperfusione, per via e.v. o per via endovascolare e l'assistenza in Stroke Unit.

Il trattamento endovascolare necessita di elevata "expertise" degli operatori, sia in fase diagnostica che interventistica, per cui si devono prevedere Unità Operative di Neuroradiologia interventistica con elevati standard qualitativi del personale.

L'ictus emorragico rappresenta il 15% di tutti gli ictus, ma ha una mortalità a 30 giorni superiore all'ictus ischemico. È stato dimostrato che il ricovero in Stroke Unit è efficace anche per l'ictus emorragico.

**Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale per l'ictus emorragico e per il TIA saranno oggetto di altro documento**

### **Rete Ictus**

I criteri utilizzati per la costruzione della rete assistenziale per l'ictus si basano sulle seguenti premesse:

- I percorsi assistenziali devono permettere a ogni cittadino, di ricevere la migliore assistenza, indipendentemente dal punto del territorio in cui si verifica l'evento acuto e indipendentemente dalla età della persona e dalla sua situazione sociale, economica e culturale
- La rete assistenziale deve dare accesso alle migliori cure, secondo quanto stabilito dalle linee guida internazionali e nazionali - accreditate e condivise dalle società scientifiche neurologiche e di patologia cardio-cerebrovascolare - raccolte sulla base di evidenze scientifiche (EBM)
- Le linee guida devono tradursi in percorsi assistenziali definiti e condivisi, e devono essere adattate alla situazione specifica della regione e ai diversi nodi della rete per l'emergenza (118), della rete ospedaliera e della rete di assistenza territoriale e di base
- Particolare attenzione deve essere posta anche alla creazione di un sistema sufficientemente flessibile e per quanto possibile adattabile ai futuri sviluppi scientifici e tecnologici

**Condicio sine qua non** per il percorso assistenziale per l'ictus ischemico è l'attivazione del "**Codice ICTUS**". Questo codice identifica, già dal momento del primo contatto tra l'utenza e la CO 118, il paziente con sospetto ictus candidabile alle procedure di riperfusione (con sintomi sospetti per patologia cerebrovascolare esorditi entro 4,5 ore per la trombolisi e.v. e 6 ore per la procedura endovascolare, o al risveglio).

L'appropriatezza del Codice ICTUS viene successivamente rivalutata dal medico del 118 sul luogo dell'intervento e in caso di conferma, tale codice accompagna il paziente in tutto il suo percorso pre ed intra-ospedaliero con l'obiettivo di assicurare un *fast track* codificato capace di garantire la migliore assistenza in termini di professionalità coinvolte e riduzione del ritardo evitabile.

## **L'ICTUS ISCHEMICO IN SICILIA**

Ictus ischemico - Casi attesi

PROVINCIA	POPOLAZIONE		CASI ATTESI DI ICTUS (165/100000)	CASI ATTESI PER RIPERFUS. (15%)	
AGRIGENTO	447.738	892.952	738	111	221
CALTANISSETTA	274.024		452	68	
ENNA	171.190		282	42	
CATANIA	1.116.917	1.841.011	1843	276	455
RAGUSA	318.983		526	79	
SIRACUSA	405.111		668	100	
PALERMO	1.276.525	1.712.821	2106	316	424
TRAPANI	436.296		720	108	
MESSINA	645.296	645.296	1065	160	160
<b>Totale</b>	<b>5.056.000</b>		<b>8342</b>	<b>1260</b>	



#### 4-PERCORSO PRE-OSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON SOSPETTO ICTUS

In accordo con quanto indicato dalle LG europee (Conferenza di Helsingborg), dalle LG dell'OMS riprese da SPREAD e dalle linee AHA/ASA, l'ictus deve essere considerato un'emergenza medica. Il trasporto rapido del paziente verso l'ospedale più appropriato a seconda delle condizioni cliniche dello stesso può prevedere:

##### a) Trasporto del paziente in "Codice ICTUS" verso ospedali dotati di Centro Ictus (HUB o SPOKE)

- I pazienti con sospetto ictus (**Allegato 1**) potenzialmente suscettibili di trattamento ripercussivo sono trasportati dal 118 direttamente verso il PS dell'Ospedale dotato di Centro Ictus (HUB o SPOKE). La scelta dell'ospedale in cui condurre il paziente viene effettuata in base al tempo di percorrenza e lo stimato di arrivo, con attento riferimento al documento di **Pianificazione trasporti per Bacino**, in corso di definizione, oggetto di successivo apposito provvedimento.
- Il medico soccorritore comunica alla CO 118 il rientro in "Codice ICTUS" e il tempo stimato per l'arrivo al PS dell'ospedale individuato come destinazione.
- La CO 118 provvede ad allertare il PS comunicando il codice di rientro e il tempo stimato di arrivo e pre-allerta la Stroke Unit (SU).
- Durante il trasporto l'infermiere/medico soccorritore monitora le condizioni cliniche del paziente segnalando eventuali variazioni; **qualora le condizioni cliniche diventino instabili il paziente va trasportato all'ospedale più vicino.**

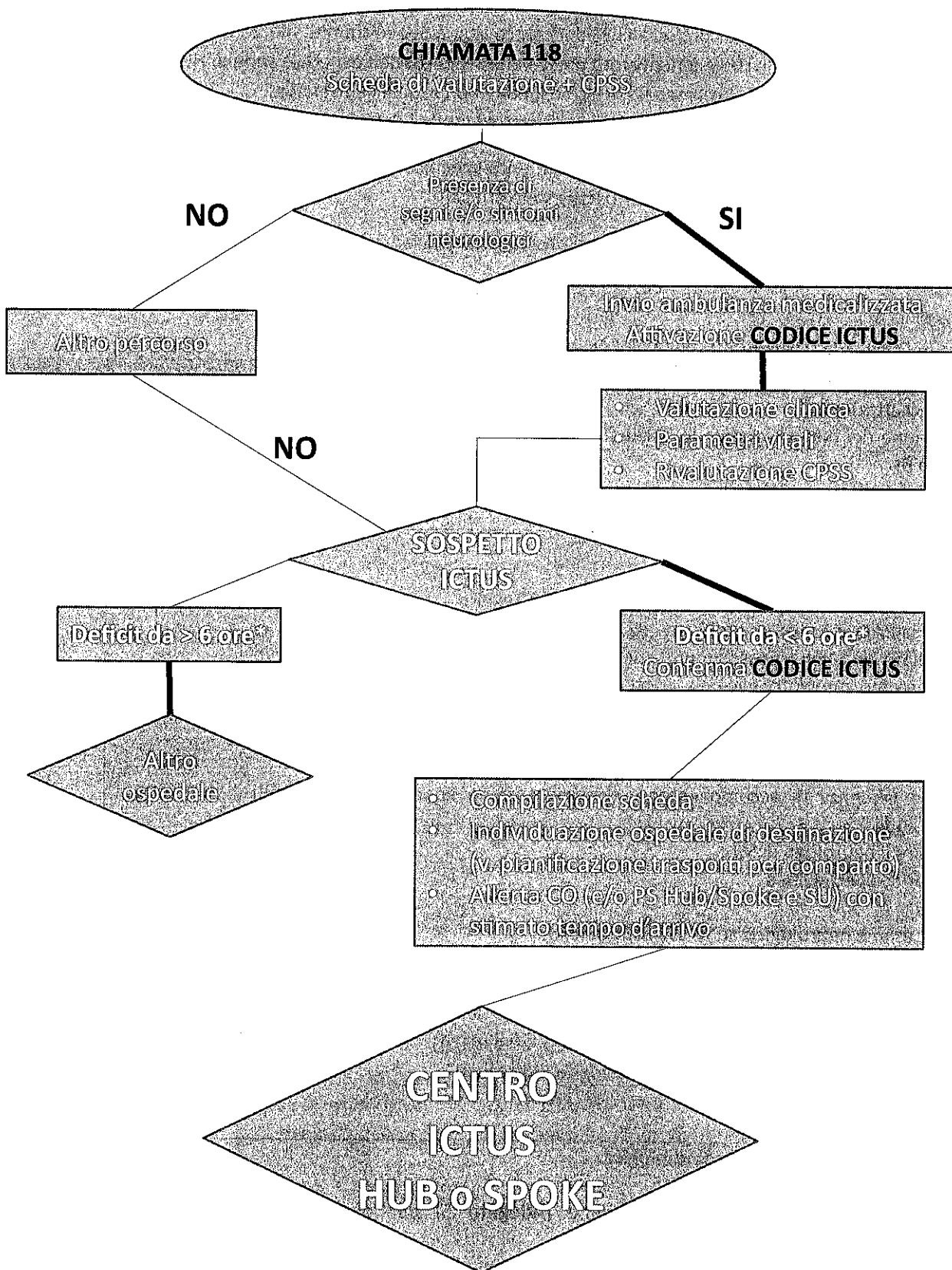
##### b) Trasferimento al PS di riferimento territoriale

I pazienti fuori tempo per le procedure di rivascolarizzazione cerebrale e/o non eleggibili per altri motivi vengono trasportati al PS dell'ospedale di riferimento (ospedale di zona).

Procedure	Setting	Azioni
<p><b>DISPATCH – Codifica di invio del soccorso da parte della CO 118</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Registrazione del paziente sui sistemi informativi del Servizio SUES 118</li> <li>-Compilazione della "scheda di valutazione preospedaliera – operatore CO + Cincinnati Prehospital Stroke Scale" (CPSS) (<b>Allegato 1</b>)</li> <li>-Attivazione "<b>Codice Ictus</b>" con by-pass dei presidi ospedalieri fuori della Rete Ictus e identificazione dell'ospedale di destinazione in rapporto ai tempi di percorrenza nei 4 bacini, con <b>rigoroso rispetto delle finestre terapeutiche</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o entro 4.5 ore per la trombolisi e.v.</li> <li>o 6 ore per la procedura endovascolare.</li> </ul> </li> </ul> <p>Possibili <b>3 scenari</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Invio immediato di ambulanza medicalizzata (MSA) se disponibile.</li> <li>ii. Se non disponibile MSA, invio ambulanza non medicalizzata (MSB), e successivo trasporto all'ospedale più vicinodove il paziente sarà sottoposto a triage ed il medico del PS eseguirà esclusivamente valutazione clinica, prelievo ematico ed ECG. Se confermato il sospetto ictus, deve essere contattato il Centro Ictus (HUB o SPOKE di riferimento) ed attivato il trasporto secondario medicalizzato tramite 118. Se non disponibile ambulanza medicalizzata del 118, l'ospedale dovrà provvedere a medicalizzare l'ambulanza del 118. Se 118 non disponibile, il trasporto avverrà tramite ambulanza del presidio ospedaliero con medico a bordo. Il trasporto verso l'ospedale di riferimento dotato di Centro Ictus (HUB o SPOKE), secondo la pianificazione trasporti per Bacino (allegato 2), deve avvenire nel rigoroso rispetto delle finestre terapeutiche per le procedure: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 4.5 ore per la trombolisi e.v.</li> <li>o 6 ore per la procedura endovascolare.</li> </ul> </li> <li>iii. Il trasporto secondario al centro ictus <b>deve</b> essere attivato per i pz che arrivano in autopresentazione al PS di un ospedale periferico non dotato di Centro Ictus</li> </ol>	CO 118	Operatore CO
<p><b>Valutazione primaria e stabilizzazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Identificare il paziente</li> <li>-Valutare e gestire secondo metodologia abituale: pervietà delle vie aeree, respiro,</li> </ul>	Territorio	Equipaggio 118

<p>emodinamica (ABC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Eseguire glicemia capillare e trattare l'eventuale ipoglicemia (glicemia &lt; a 50 mg/dl)</li> <li>-Reperire un accesso venoso periferico</li> <li>-Eseguire monitoraggio ECG e saturimetria</li> <li>-Monitorare la pressione arteriosa e pianificare l'eventuale trattamento antipertensivo in rapporto alla durata prevista del trasporto e alla disponibilità del consiglio medico (trattare solo se PAD&gt;140 e/o PAS&gt;220 mmHg)</li> <li>-Raccogliere anamnesi saliente, <b>terapia in corso</b>, documentazione clinica disponibile</li> <li>-Annotare identità e numero di telefono di familiari e testimoni utili per le informazioni anamnestiche; <b>considerare la possibilità di trasporto di un familiare assieme al paziente</b>, se opportuno per la disponibilità delle informazioni.</li> </ul>		
<p><b>Conferma "Codice ICTUS" – Scheda valutazione preospedaliera – Medico SUES 118 (Allegato 3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Valutare Glasgow Coma Scale (GCS) – (Allegato 4)</li> <li>-Valutare CPSS – se positiva per deficit di forza di un emisoma evitare traumi durante il trasporto</li> <li>-Non somministrare farmaci antitrombotici (per os, o parenterali)</li> <li>-Evitare, per quanto possibile, la sedazione del paziente, al fine di un corretto esame neurologico</li> <li>-Rideterminare l'ora di inizio dei sintomi</li> <li>-Valutare possibile eleggibilità a trattamento ripervasivo ( allegato 5)</li> </ul>	Territorio	Medico 118
<p><b>Definizione dell'assetto di rientro dell'ambulanza distinguendo tra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Codice ICTUS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-I pazienti con ictus potenzialmente suscettibili di trattamento ripervasivo vengono trasportati direttamente verso il PS del centro HUB o del centro SPOKE</li> <li>-Il medico o l'infermiere soccorritore comunica alla CO 118 il rientro in "<b>Codice ICTUS</b>" e il tempo stimato per l'arrivo</li> <li>-La CO 118 provvede ad allertare il PS comunicando il codice di rientro, il tempo stimato di arrivo e pre-allerta la SU</li> <li>-Il Medico di PS contatta il neurologo della Stroke Unit (SU) e attiva il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) e il medico Neuroradiologo/Radiologo</li> </ul> </li> <li>• <b>Altro codice neurologico o ictus da oltre 6 ore</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-I pazienti non eleggibili a trattamento ripervasivo sono trasportati al PS dell'ospedale di riferimento</li> <li>-La CO 118 allerta PS di riferimento se paziente instabile/critico</li> </ul> </li> </ul>	Territorio	<p>Equipaggio 118</p> <p>CO 118</p> <p>Infermiere Triage PS Centro Ictus</p> <p>Equipaggio 118</p> <p>CO 118</p> <p>Infermiere Triage PS Centro Ictus</p> <p>Infermiere Triage PS di riferimento</p>

# FASE PREOSEDALIERA



- > 8 ore per ictus di circolo posteriore

## 6. PERCORSO OSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON ICTUS (dal triage al ricovero)

Sono ipotizzabili diversi scenari:

- Paziente in CODICE ICTUS condotto al PS del centro Hub o Spoke tramite 118
- Paziente in CODICE ICTUS condotto al PS del centro Hub o Spoke tramite mezzo proprio
- Paziente in CODICE ICTUS già ricoverato presso altro reparto dell'ospedale sede di Hub o Spoke
- Paziente in CODICE ICTUS presso PS di altri ospedali non sedi di centri ictus
- Paziente con ICTUS ISCHEMICO inviato da altre stroke unit al di fuori del territorio provinciale

Considerata la stretta finestra temporale per il trattamento specifico dell'ictus ischemico acuto, l'inquadramento e la diagnosi tempestiva del paziente con sospetto ictus sono cruciali.

In questo senso ogni PS ed ogni ospedale devono predisporre efficienti percorsi e processi per la gestione in urgenza della fase di presa in carico dei pazienti con ictus.

### Scenario A.

#### Paziente in CODICE ICTUS condotto al PS del Centro Ictus (HUB e SPOKE) tramite 118

Procedure	Setting	Attori
<b>TRIAGE - Accettazione</b> - Registrazione dei dati anagrafici del paziente sui sistemi informativi dell'ospedale ( <b>Allegato 6</b> ) - Registrazione dei parametri vitali - <b>Accesso immediato</b> alla sala visite	Sala TRIAGE	Infermiere TRIAGE
<b>VALUTAZIONE DI PS</b> <b>Presa in carico assistenziale</b> - Valutare la pervietà delle vie aeree e la regolarità del respiro - Rilevare la PA e monitorare SpO2 (se <92% ossigenoterapia) - Incannulare una vena possibilmente nell'arto non plegico ed eseguire prelievo per: emocromo completo, glicemia, azotemia, creatinemia, Na, K, PT, aPTT e INR - Dosare la glicemia con glucometro, se non eseguita durante il soccorso: segnalare per trattamento glicemia se <50 o >400 mg/dl - Eseguire ECG a 12 derivazioni - Verificare presenza di accompagnatori, documentazione anamnestica e recapiti telefonici utili - Contattare il neurologo di SU <b>Presa in carico specialistica</b> <b>Neurologo</b> - Eseguire esame neurologico ed NIHSS ( <b>Allegato 7</b> ) - Richiedere studio neuroradiologico in urgenza - Accompagnare il paziente in Radiologia per diagnostica	Sala Visite PS	Medico PS Infermiere PS Neurologo SU
<b>Diagnostica Neuroradiologica/Radiologica</b> - Eseguire TC Cerebrale (se presenza di emorragia -> <b>Altro PDTA</b> ) - Eseguire RM Encefalo e/o Angio-TC TSA secondo indicazioni	Radiologia	Radiologo Neuroradiologo TSRM
<b>Diagnostica di Laboratorio</b> - Eseguire esami richiesti dal PS	Laboratorio d'analisi	Medico Biologo
<b>Rivalutazione Neurologica/Neuroradiologica</b> - Verificare NIHSS - Verificare i criteri di inclusione/esclusione ( <b>Allegato 5</b> ) per procedure di riperfusione - Individuare la strategia terapeutica più adeguata nel singolo paziente	Radiologia Sala visite PS Stroke Unit	Neurologo SU Neuroradiologo

**Scenario B.**

**Paziente in CODICE ICTUS condotto al PS del Centro Ictus (HUB e SPOKE) tramite mezzo proprio**

Procedure	Setting	Azioni
<b>TRIAGE - Accettazione</b> - Registrazione del paziente sui sistemi informativi dell'ospedale HUB - Compilazione "Scheda infermiere di triage per sospetto ictus" ( <b>Allegato 6</b> ) - Registrazione dei parametri vitali - <b>Accesso immediato</b> alla sala visite  <p style="text-align: center;"><b>Continua come Scenario A.</b></p>	Sala TRIAGE	Infermiere TRIAGE

**Scenario C.**

**Paziente in CODICE ICTUS già ricoverato presso altro reparto dell'ospedale con Centro Ictus (HUB o SPOKE)**

Procedure	Setting	Azioni
<b>VALUTAZIONE CLINICA NELLA U.O. DI DEGENZA</b> <b>Medico della U.O. di degenza del paziente</b> - Determinare l'ora di esordio dei sintomi - Contattare telefonicamente il Neurologo della Stroke Unit per consulenza urgente, <b>da espletarsi presso la sala TC</b> - Provvedere alla richiesta tramite sistema informatico aziendale della TC Cranio e/o RM encefalo - Provvedere alla richiesta di trasporto urgente del paziente - Allertare il medico Radiologo e/o Neuroradiologo di turno - Inviare il paziente per esame radiodiagnostico	UU.OO. di degenza	Medico UU.OO.
<b>VALUTAZIONE SPECIALISTICA</b> <b>Neurologo</b> - Visitare il paziente e se confermata la diagnosi di sospetto ictus, stabilire la gravità applicando la scala NIHSS ( <b>Allegato 7</b> ) <b>Radiologo/Neuroradiologo</b> - Eseguire TC Cerebrale <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presenza di emorragia -&gt;<b>Altro Percorso</b></li> <li>▪ Conferma il sospetto di ictus ischemico</li> </ul> <b>Medico della U.O. di degenza del paziente</b> - Espletare le procedure per il trasferimento del paziente alla UOSD Stroke Unit <b>Neurologo</b> - Accettare il trasferimento sui software aziendali - Verificare NIHSS - Verificare i criteri di inclusione/esclusione ( <b>Allegato 5</b> ) per procedure di riperfusione - Individuare la strategia terapeutica più adeguata nel singolo paziente	Radiologia Stroke Unit	Neurologo SU Radiologo Neuroradiologo TSRM Medico UU.OO.

**Scenario D.**

**Paziente in CODICE ICTUS presso PS di ospedale non sede di Centro Ictus**

Procedure	Setting	Attività
<p><b>VALUTAZIONE DI PS</b></p> <p>Il medico di PS, sottopone il paziente a triage con esclusiva valutazione clinica, prelievo ematico ed ECG.</p> <p>Se confermato il sospetto ictus, il medico del PS deve contattare il Centro Ictus (HUB o SPOKE) per concordare il trasferimento, ed attivare il trasporto secondario medicalizzato tramite 118;</p> <p>se non disponibile ambulanza medicalizzata del 118, l'ospedale dovrà provvedere a medicalizzare l'ambulanza del 118.;</p> <p>se 118 non disponibile, il trasporto avverrà tramite ambulanza del presidio ospedaliero con medico a bordo.</p> <p>Il trasporto verso l'ospedale di riferimento dotato di Centro Ictus (HUB o SPOKE), secondo la pianificazione trasporti per Bacino (<b>allegato</b> ),deve avvenire nel rigoroso rispetto delle finestre terapeutiche per le procedure:</p> <p>4.5 ore per la trombolisi e.v.,</p> <p>6 ore per la procedura endovascolare.</p> <p><b>PRESA IN CARICO ASSISTENZIALE SPECIALISTICA</b></p> <p><b>Neurologo/infermiere SU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificare la congruità del trasferimento proposto</li> <li>- Preallertare la Radiologia e/o il Neuroradiologo</li> <li>- Accogliere il paziente presso la Stroke Unit o la Radiologia ed espletare le procedure di accettazione e ricovero</li> <li>- Eseguire esame neurologico ed NIHSS (<b>Allegato 7</b>)</li> <li>- Richiedere studio neuroradiologico in urgenza</li> <li>- Valutare la pervietà delle vie aeree e la regolarità del respiro</li> <li>- Rilevare la PA e monitorare SpO2 (se &lt;94% ossigenoterapia)</li> <li>- Acquisire la documentazione (ECG, esami ematici, referto visita medico PS ospedale di zona)</li> <li>- Incannulare una vena possibilmente nell'arto non plegico ed eseguire prelievo per: emocromo completo, glicemia, azotemia, creatinemia, Na, K, PT, aPTT e INR</li> <li>- Dosare la glicemia con glucometro, se non eseguita durante il soccorso: segnalare per trattamento glicemia se &lt;50 o &gt;400 mg/dl</li> <li>- Verificare presenza di accompagnatori, documentazione anamnestica e recapiti telefonici utili</li> </ul>	<p>Sala Visite PS di ospedale di zona</p>	<p>Medico PS Infermiere PS Neurologo SU</p>
<p><b>Diagnostica Neuroradiologica/Radiologica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eseguire TC Cerebrale (se presenza di emorragia -&gt;<b>Altro Percorso</b>)</li> <li>- Eseguire RM Encefalo e/o Angio-TC TSA secondo indicazioni</li> </ul>	<p>Radiologia</p>	<p>Radiologo Neuroradiologo TSRM</p>
<p><b>Diagnostica di Laboratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eseguire eventuali ulteriori esami richiesti dal neurologo della SU</li> </ul>	<p>Laboratorio d'analisi</p>	<p>Medico Biologo</p>
<p><b>Rivalutazione Neurologica/Neuroradiologica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificare NIHSS</li> <li>- Verificare i criteri di inclusione/esclusione (<b>Allegato 5</b>) per procedure di riperfusione</li> <li>- Individuare la strategia terapeutica più adeguata nel singolo paziente</li> </ul>	<p>Radiologia Sala visite PS Stroke Unit</p>	<p>Neurologo SU Neuroradiologo</p>

**Scenario E.****Paziente con ICTUS ISCHEMICO inviato da altre stroke unit al di fuori della provincia**

Procedure	Setting	Attività
<b>VALUTAZIONE SPECIALISTICA PRESSO STROKE UNIT</b> Se il paziente risulta eleggibile per trattamento con trombolisi endovenosa, la stessa deve essere iniziata prima possibile.  Il medico della Stroke Unit, ipotizzata l'opportunità di inviare il paziente per procedura endovascolare, in quanto dimostrata la steno/occlusione di grosso vaso (Angio-TC cerebrale/Tronchi Sovra Aortici; Angio-RM), contatta la stroke unit del centro Hub di riferimento, facendosi carico di rendere disponibili le immagini neuroradiologiche.	Stroke Unit di altra provincia	Neurologo SU
<b>Preso in carico specialistica centro Hub</b> <b>Neurologo/Neuroradiologo</b> - Valutare il caso in esame - Se lo stimato tempo di trasferimento è valutato inferiore a <ul style="list-style-type: none"><li>○ 5 ore dall'esordio dei sintomi per il circolo anteriore</li><li>○ 8 ore dall'esordio dei sintomi per il circolo posteriore</li><li>○ in caso di reperti radiologici favorevoli</li></ul> concordano il trasferimento con il mezzo più opportuno.	Stroke Unit centro Hub	Neurologo SU Neuroradiologo
<b>Rivalutazione Neurologica/Neuroradiologica</b> - Verificare NIHSS - Verificare i criteri di inclusione/esclusione - Individuare la strategia diagnostico/terapeutica più adeguata nel singolo paziente	Stroke Unit centro Hub	Neurologo SU Neuroradiologo

## 7. GESTIONE DEL PAZIENTE RICOVERATO CON ICTUS ISCHEMICO

Sono ipotizzabili diversi percorsi clinico-assistenziali.

- a) TROMBOLISI ENDOVENOSA
- b) TROMBOLISI ENDOVENOSA + TROMBECTOMIA MECCANICA (terapia bridging)
- c) TROMBECTOMIA MECCANICA PRIMARIA
- d) NESSUNA PROCEDURA DI RIPERFUSIONE

### a) TROMBOLISI ENDOVENOSA

Procedure	Setting	Attori
<p><b>Preparazione del paziente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio semintensivo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Posizionare elettrodi ECG</li> <li>o Monitorare SpO2</li> <li>o Posizionare bracciale per PA</li> <li>o Rilevare temperatura corporea</li> <li>o Incannulare ulteriore accesso venoso mantenuto pervio con S. Fisiologica</li> <li>o Misurare glicemia capillare</li> <li>o Posizionare catetere vescicale se necessario</li> </ul> </li> </ul>	Stroke Unit	Infermiere SU
<p><b>Valutazione neurologica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutare esami strumentali, ematochimici e parametri vitali                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o I valori di glicemia capillare devono essere compresi tra 80 e 200 mg/dl. In caso di valori differenti trattare il paziente con s. glucosata 5% o Insulina fino al raggiungimento dei valori target e somministrare trombolitico se ancora all'interno della finestra temporale (entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi)</li> <li>o I valori di pressione arteriosa non devono superare 180 mmHg per la PAS e/o 105 mmHg per la PAD. In caso di valori pressori al di sopra di questi trattare il paziente con Urapidil e.v. secondo il protocollo allegato (<b>Allegato 8</b>)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub> &lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> <li>- Confermare indicazione al trattamento</li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU
<p><b>Trombolisi endovenosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informare il paziente o i familiari e ottenere firma per <b>avvenuta informazione</b></li> <li>- Ricostituire farmaco trombolitico (rT-PA 0,9 mg/Kg; max 90 mg)</li> <li>- Somministrare 10% in bolo e.v., se tollerato senza effetti collaterali</li> <li>- Somministrare il restante 90% in infusione in 1 ora con pompa per infusione</li> <li>- Compilare scheda di monitoraggio (<b>Allegato 9</b>) prima e durante infusione</li> <li>- In caso di peggioramento neurologico, grave cefalea, ipertensione acuta, ipotensione, angioedema oro-linguale, nausea o vomito: interrompere infusione se ancora in corso, eseguire TC cranio d'urgenza in qualsiasi momento si manifestino i sintomi descritti                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>In caso di emorragia cerebrale:</b> consultare il neurochirurgo e, se indicato, svuotamento chirurgico dopo normalizzazione di parametri coagulativi</li> <li>o <b>In caso di emorragia sistemica:</b> monitorare quadro clinico</li> <li>o eseguire tecniche di immagine richieste dal caso, quindi attuare terapia medica o chirurgica</li> </ul> </li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU Infermiere SU
<p><b>Gestione del paziente post trattamento e durante il ricovero</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compilare la scheda di monitoraggio (<b>Allegato 9</b>)</li> <li>- Rivalutazione clinica pluri-quotidiana</li> <li>- Continuare monitoraggio semintensivo per almeno 48 ore</li> <li>- Richiedere consulenza fisiatrica, logopedica, nutrizionale (se necessarie) entro 24 ore ed avviare riabilitazione</li> <li>- Richiedere esami di laboratorio indicati nel singolo caso</li> <li>- Prescrivere opportuna terapia</li> </ul>	Stroke Unit Neuroradiologia Cardiologia Chirurgia vascolare	Neurologo SU Neuroradiologo Cardiologo Chirurgo vascolare Infermiere SU Tecnico NFP



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Somministrare ASA 300 mg o altro terapia antitrombotica</li> <li>○ Garantire profilassi malattia trombo-embolica venosa nell'ictus con immobilità/paralisi arto inferiore</li> <li>○ Effettuare trattamento antipertensivo</li> <li>○ Praticare correzione glicemia (se &lt; 50mg o &gt; 180 mg/dl)</li> <li>○ Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub>&lt; 92%</li> <li>○ Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> <li>- Effettuare TC Cranio dopo 24 ore (o prima in caso peggioramento clinico)</li> <li>- Eco Doppler dei vasi epiaortici entro 48 ore e valutazione di chirurgia vascolare se paziente candidabile ad endoarteriectomia carotidea (LG SPREAD 2012)</li> <li>- Ecocardiogramma TT (sempre in caso di paziente con insufficienza cardiaca conclamata o storia di cardiopatia)</li> <li>- EEG (solo se crisi comiziali)</li> </ul>		
<p><b>Programmazione della dimissione/Identificazione percorso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificazione del setting/percorso adeguato per singolo paziente <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ricovero per riabilitazione intensiva/estensiva</li> <li>○ Ricovero in RSA</li> <li>○ Attivazione ADI</li> <li>○ Rientro a domicilio (con o senza indicazione a riabilitazione ambulatoriale)</li> </ul> </li> <li>- Rivalutare il paziente con scale validate (NIHSS, Barthel Index, modified Rankin Scale)</li> <li>- Redigere relazione di dimissione</li> <li>- Programmare eventuali esami diagnostici in regime di dimissione protetta</li> <li>- Programmare visita di controllo presso ambulatorio per le malattie cerebrovascolari a 3 mesi (se non diverse necessità)</li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU Fisiatra Medico ASP

**b) TERAPIA BRIDGING (trombolisi endovenosa + trombectomia meccanica)**

Paziente con ictus acuto con evidenza al neuroimaging di occlusione prossimale di vaso intracranico o al collo

Procedure	Setting	Autori
<b>Preparazione del paziente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio semintensivo               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Posizionare elettrodi ECG</li> <li>o Monitorare SpO<sub>2</sub></li> <li>o Posizionare bracciale per PA</li> <li>o Rilevare temperatura corporea</li> <li>o Incannulare ulteriore accesso venoso mantenuto pervio con S. Fisiologica</li> <li>o Misurare glicemia capillare</li> <li>o Posizionare catetere vescicale</li> <li>o Eseguire tricotomia inguinale</li> </ul> </li> </ul>	Sala angiografica	Infermiere SU Personale Sala angiografica
<b>Valutazione specialistica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutare esami strumentali, ematochimici e parametri vitali               <ul style="list-style-type: none"> <li>o I valori di glicemia capillare devono essere compresi tra 80 e 200 mg/dl. In caso di valori differenti trattare il paziente con s. glucosata 5% o Insulina fino al raggiungimento dei valori target e somministrare trombolitico se ancora all'interno della finestra temporale (entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi)</li> <li>o I valori di pressione arteriosa non devono superare 180 mmHg per la PAS e/o 105 mmHg per la PAD. In caso di valori pressori al di sopra di questi trattare il paziente con Urapidil e.v. secondo il protocollo allegato (<b>Allegato 8</b>)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub> &lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> <li>- Confermare indicazione al trattamento</li> <li>- Effettuare valutazione anestesiológica</li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista
<b>Avvio terapia bridging</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informare il paziente o i familiari e ottenere firma per <b>avvenuta informazione</b> (per trombolisi e.v., trombectomia meccanica, anestesia)</li> <li>- Ricostituire farmaco trombolitico (rT-PA 0,9 mg/Kg; max 90 mg)</li> <li>- Somministrare 10% in bolo e.v., se tollerato senza effetti collaterali</li> <li>- Somministrare il restante 90% in infusione in 1 ora con pompa per <b>infusione</b></li> <li>- Compilare scheda di monitoraggio (<b>Allegato 9</b>) prima e durante infusione</li> <li>- In caso di peggioramento neurologico, grave cefalea, ipertensione acuta, ipotensione, angioedema oro-linguale, nausea o vomito: interrompere infusione se ancora in corso, eseguire TC cranio d'urgenza in qualsiasi momento si manifestino i sintomi descritti               <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>In caso di emorragia cerebrale:</b> consultare il neurochirurgo e, se indicato, svuotamento chirurgico dopo normalizzazione di parametri coagulativi</li> <li>o <b>In caso di emorragia sistemica:</b> monitorare quadro clinico</li> <li>o eseguire tecniche di immagine richieste dal caso, quindi attuare terapia medica o chirurgica</li> </ul> </li> <li>- Espletare le procedure anestesiológicas richieste nel singolo caso</li> <li>- Procedere con terapia endovascolare               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cateterismo arterioso, disostruzione meccanica, emostasi</li> </ul> </li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista Infermiere SU Personale Sala angiografica
<b>Valutazione clinica per il trasferimento del paziente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Stroke Unit</li> <li>- In Rianimazione se presenti gravi problematiche cardio-respiratorie</li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Anestesista
<b>Gestione del paziente post trattamento e durante il ricovero</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compilare la scheda di monitoraggio (<b>Allegato 9</b>)</li> <li>- Rivalutazione clinica pluri-quotidiana</li> <li>- Continuare monitoraggio semintensivo per almeno 48 ore</li> <li>- Richiedere consulenza fisiatrica, logopedica, nutrizionale (se necessarie) entro 24 ore ed avviare riabilitazione</li> </ul>	Stroke Unit Neuroradiologia Rianimazione Cardiologia Chirurgia vascolare	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista Cardiologo Chirurgo vascolare Infermiere SU Infermiere rianimazione

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Richiedere esami di laboratorio indicati nel singolo caso</li> <li>- Prescrivere opportuna terapia <ul style="list-style-type: none"> <li>o Somministrare ASA 300 mg o altro terapia antitrombotica</li> <li>o Garantire profilassi malattia trombo-embolica venosa nel paziente con immobilità/paralisi arto inferiore</li> <li>o Effettuare trattamento antipertensivo</li> <li>o Praticare correzione glicemia (se &lt; 50mg o &gt; 180 mg/dl)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub>&lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> <li>- Effettuare TC Cranio dopo 24 ore (o prima in caso peggioramento clinico)</li> <li>- Eco Doppler dei vasi epiaortici entro 48 ore e valutazione di chirurgia vascolare se paziente candidabile ad endoarteriectomia carotidea (LG SPREAD 2012)</li> <li>- Ecocardiogramma TT (sempre in caso di paziente con insufficienza cardiaca conclamata o storia di cardiopatia)</li> <li>- EEG (solo se crisi comiziali)</li> </ul>		Tecnico NFP
<p><b>Programmazione della dimissione/Identificazione percorso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificazione del setting/percorso adeguato per singolo paziente <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ricovero per riabilitazione intensiva/estensiva</li> <li>o Ricovero in RSA</li> <li>o Attivazione ADI</li> <li>o Rientro a domicilio (con o senza indicazione a riabilitazione ambulatoriale)</li> </ul> </li> <li>- Rivalutare il paziente con scale validate (NIHSS, Barthel Index, modified Rankin Scale)</li> <li>- Redigere relazione di dimissione</li> <li>- Programmare eventuali esami diagnostici in regime di dimissione protetta</li> <li>- Programmare visita di controllo presso ambulatorio per le malattie cerebrovascolari a 3 mesi (se non diverse necessità)</li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU Fisiatra Medico ASP

### c) TROMBECTOMIA MECCANICA PRIMARIA

Paziente con ictus acuto con evidenza al neuroimaging di occlusione prossimale di vaso intracranico o al collo  
 Presenza di controindicazioni alla trombolisi endovenosa (**Allegato 5**)

Procedure	Setting	Attori
<b>Preparazione del paziente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio semintensivo               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Posizionare elettrodi ECG</li> <li>o Monitorare SpO<sub>2</sub></li> <li>o Posizionare bracciale per PA</li> <li>o Rilevare temperatura corporea</li> <li>o Incannulare ulteriore accesso venoso mantenuto pervio con S. Fisiologica</li> <li>o Misurare glicemia capillare</li> <li>o Posizionare catetere vescicale</li> <li>o Eseguire tricotomia inguinale</li> </ul> </li> </ul>	Sala angiografica	Personale Sala angiografica
<b>Valutazione specialistica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutare esami strumentali, ematochimici e parametri vitali               <ul style="list-style-type: none"> <li>o I valori di glicemia capillare devono essere compresi tra 80 e 200 mg/dl. In caso di valori differenti trattare il paziente con s. glucosata 5% o Insulina fino al raggiungimento dei valori target e somministrare trombolitico se ancora all'interno della finestra temporale (entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi)</li> <li>o I valori di pressione arteriosa non devono superare 180 mmHg per la PAS e/o 105 mmHg per la PAD. In caso di valori pressori al di sopra di questi trattare il paziente con Urapidil e.v. secondo il protocollo allegato (<b>Allegato 8</b>)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub> &lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> <li>- Confermare indicazione al trattamento</li> <li>- Effettuare valutazione anestesiologicala</li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista
<b>Avvio terapia endovascolare</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informare il paziente o i familiari e ottenere firma per <b>avvenuta informazione</b> (per trombectomia meccanica, anestesia)</li> <li>- Espletare le procedure anestesiologicalhe richieste nel singolo caso</li> <li>- Procedere con terapia endovascolare               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cateterismo arterioso, disostruzione meccanica, emostasi</li> </ul> </li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista Personale Sala angiografica
<b>Valutazione clinica per il trasferimento del paziente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Stroke Unit secondo criteri di competenza</li> <li>- In Rianimazione se presenti gravi problematiche cardio-respiratorie</li> </ul>	Sala angiografica	Neurologo SU Anestesista
<b>Gestione del paziente durante il ricovero</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutazione clinica pluri-quotidiana</li> <li>- Continuare monitoraggio semintensivo per almeno 48 ore</li> <li>- Richiedere consulenza fisiatrica, logopedica, nutrizionale (se necessarie) entro 24 ore ed avviare riabilitazione</li> <li>- Richiedere esami di laboratorio indicati nel singolo caso</li> <li>- Prescrivere opportuna terapia               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Somministrare ASA 300 mg o altro terapia antitrombotica</li> <li>o Garantire profilassi malattia trombo-embolica venosa nell'ictus con immobilità/paralisi arto inferiore</li> <li>o Effettuare trattamento antipertensivo</li> <li>o Praticare correzione glicemia (se &lt; 50mg o &gt; 180 mg/dl)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub> &lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> <li>- Effettuare TC Cranio dopo 24 ore (o prima in caso peggioramento clinico)</li> <li>- Eco Doppler dei vasi epiaortici entro 48 ore e valutazione di chirurgia vascolare se paziente candidabile ad endoarteriectomia carotidea (LG SPREAD 2012)</li> <li>- Ecocardiogramma TT (sempre in caso di paziente con insufficienza cardiaca)</li> </ul>	Stroke Unit Neuroradiologia Rianimazione Cardiologia Chirurgia vascolare	Neurologo SU Neuroradiologo Anestesista Cardiologo Chirurgo vascolare Infermiere SU Infermiere rianimazione Tecnico NFP

<p>conclamata o storia di cardiopatia)  - EEG (solo se crisi comiziali)</p>		
<p><b>Programmazione della dimissione/Identificazione percorso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificazione del setting/percorso adeguato per singolo paziente <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ricovero per riabilitazione intensiva/estensiva</li> <li>o Ricovero in RSA</li> <li>o Attivazione ADI</li> <li>o Rientro a domicilio (con o senza indicazione a riabilitazione ambulatoriale)</li> </ul> </li> <li>- Rivalutare il paziente con scale validate (NIHSS, Barthel Index, modified Rankin Scale)</li> <li>- Redigere relazione di dimissione</li> <li>- Programmare eventuali esami diagnostici in regime di dimissione protetta</li> <li>- Programmare visita di controllo presso ambulatorio per le malattie cerebrovascolari a 3 mesi (se non diverse necessità)</li> </ul>	<p>Stroke Unit</p>	<p>Neurologo SU  Fisiatra  Medico ASP</p>

#### d)NESSUNA PROCEDURA DI RIPERFUSIONE

Paziente con ictus acuto non candidabile ad alcuna procedura di riperfusione

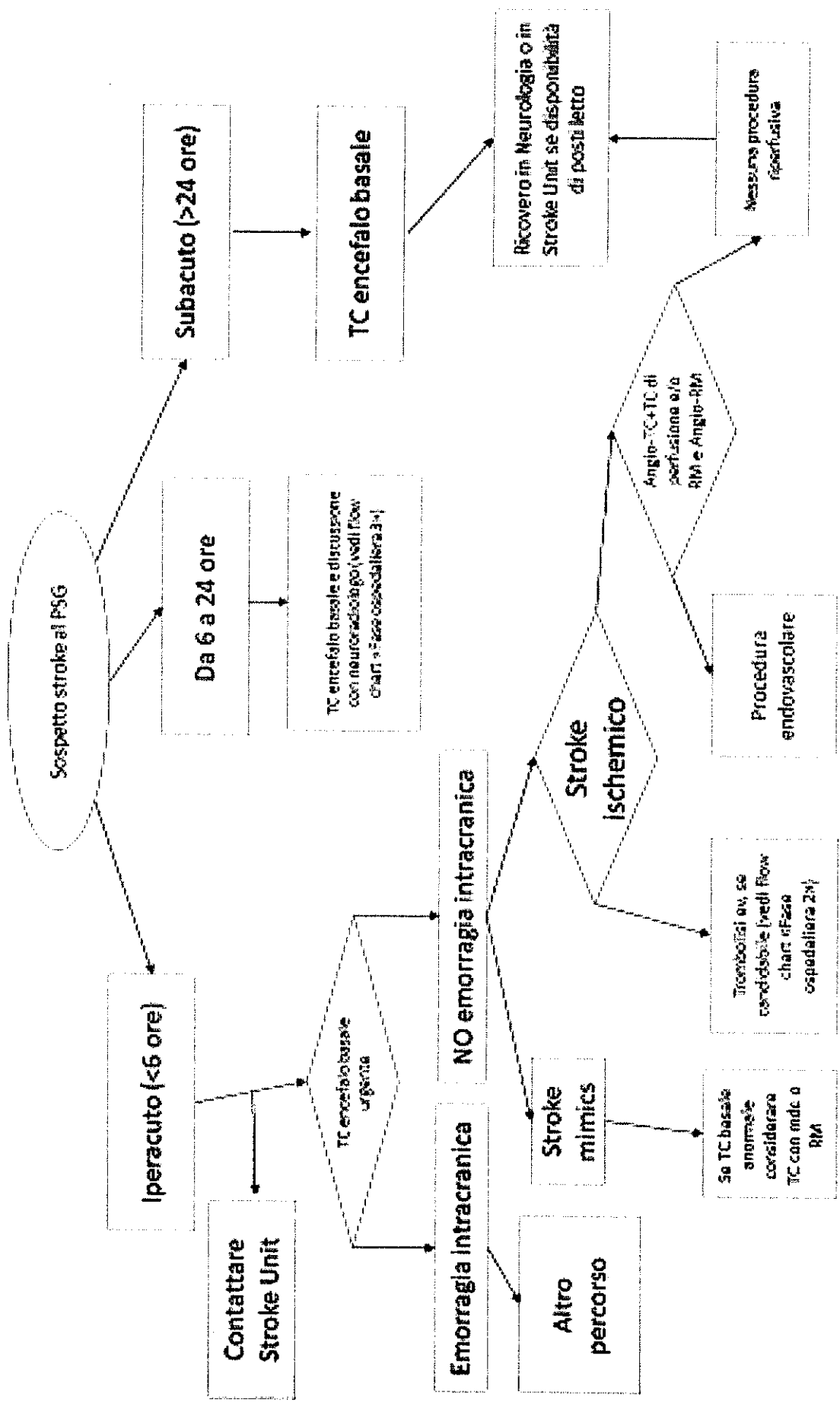
Procedure	Setting	Azioni
<b>Accoglimento del paziente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio semintensivo               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Posizionare elettrodi ECG</li> <li>o Monitorare SpO<sub>2</sub></li> <li>o Posizionare bracciale per PA</li> <li>o Rilevare temperatura corporea</li> <li>o Incannulare ulteriore accesso venoso mantenuto pervio con S. Fisiologica</li> <li>o Misurare glicemia capillare</li> <li>o Posizionare catetere vescicale se necessario</li> </ul> </li> </ul>	Stroke Unit	Infermiere SU
<b>Valutazione medica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutare esami strumentali, ematochimici e parametri vitali</li> <li>- Prescrivere opportuna terapia               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Somministrare ASA 300 mg o altro terapia antitrombotica</li> <li>o Garantire profilassi malattia trombo-embolica venosa nell'Ictus con immobilità/paralisi arto inferiore</li> <li>o Effettuare trattamento antipertensivo</li> <li>o Praticare correzione glicemia (se &lt; 50mg o &gt; 180 mg/dl)</li> <li>o Somministrare ossigenoterapia per valori di SpO<sub>2</sub>&lt; 92%</li> <li>o Somministrare Paracetamolo per valori di temperatura &gt;38°C</li> </ul> </li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU
<b>Gestione del paziente durante il ricovero</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutazione clinica pluri-quotidiana</li> <li>- Continuare monitoraggio semintensivo per almeno 48 ore</li> <li>- Richiedere consulenza fisiatrica, logopedica, nutrizionale (se necessarie) entro 24 ore ed avviare riabilitazione</li> <li>- Richiedere esami di laboratorio indicati nel singolo caso</li> <li>- Effettuare TC cerebrale entro 48 ore e non oltre 7 giorni dall'esordio + ulteriori altre TC se deterioramento clinico (almeno di 4 punti NIHSS)</li> <li>- Eco Doppler dei vasi epiaortici entro 48 ore e valutazione di chirurgia vascolare se paziente candidabile ad endoarteriectomia carotidea (LG SPREAD 2012)</li> <li>- Ecocardiogramma TT (sempre in caso di paziente con insufficienza cardiaca conclamata o storia di cardiopatia)</li> <li>- EEG (solo se crisi comiziali)</li> </ul>	Stroke Unit Neuroradiologia Cardiologia Chirurgia vascolare	Neurologo SU Neuroradiologo Cardiologo Chirurgo vascolare Infermiere SU Tecnico NFP
<b>Programmazione della dimissione/Identificazione percorso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificazione del setting/percorso adeguato per singolo paziente               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ricovero per riabilitazione intensiva/estensiva</li> <li>o Ricovero in RSA</li> <li>o Attivazione ADI</li> <li>o Rientro a domicilio (con o senza indicazione a riabilitazione ambulatoriale)</li> </ul> </li> <li>- Rivalutare il paziente con scale validate (NIHSS, Barthel Index, modified Rankin Scale) (<b>Allegati 7, 10, 11</b>)</li> <li>- Redigere relazione di dimissione</li> <li>- Programmare eventuali esami diagnostici in regime di dimissione protetta</li> <li>- Programmare visita di controllo presso ambulatorio per le malattie cerebrovascolari a 3 mesi (se non diverse necessità)</li> </ul>	Stroke Unit	Neurologo SU Fisiatra Medico ASP

## 8. ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Procedure	Setting	Azioni
<p><b>Assessment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorare parametri vitali: PA, FC, FR, SpO2, ogni 2 ore</li> <li>- Valutare:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o eliminazione</li> <li>o mobilizzazione/postura</li> <li>o stato dell'umore</li> <li>o prevenzione rischi (cadute, lesioni da pressione)</li> <li>o grado autonomia (ADL) (<b>Allegato 10</b>)</li> <li>o deglutizione ed eventuale trattamento nutrizionale</li> <li>o fabbisogno educativo</li> </ul> </li> </ul>	Reparto	Infermiere
<p><b>Pianificazione Assistenziale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definire obiettivi assistenziali personalizzati e raggiungibili e procedere alla pianificazione degli interventi assistenziali necessari</li> </ul>	Reparto	Infermiere
<p><b>Attuazione interventi assistenziali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attuare e documentare gli interventi pianificati in integrazione con altri professionisti relativamente ai seguenti bisogni:</li> </ul> <p>Respirazione/circolazione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantenere saturazione O2 &gt; a 92%</li> <li>- Monitorare efficacia espettorazione</li> </ul> <p>Stato di coscienza/ comportamento/ comunicazione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorare condizioni di disorientamento, confusione, perdita di memoria, disturbi della parola, disturbi visivi, coma</li> <li>- Suddividere le azioni richieste in piccole procedure/step e ripetere le istruzioni se necessario per potenziare capacità residue;</li> <li>- Eliminare gli elementi disturbanti</li> </ul> <p>Mobilità (Grade A Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posizionare correttamente il paziente per prevenire problemi di mobilità</li> </ul> <p>Alimentazione/deglutizione (Grade B Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eseguire test per la valutazione della disfagia (<b>Allegato 12</b>)</li> <li>- Avviare nutrizione enterale se impossibile nutrizione naturale</li> <li>- Programmare interventi di riabilitazione alla deglutizione</li> </ul> <p>Eliminazione (Grade D Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effettuare cateterismo vescicale solo se gravi disfunzioni vescicali</li> <li>- <b>Rimuovere catetere prima possibile</b></li> <li>- Usare lassativi solo se necessario (al 3° giorno di mancata evacuazione)</li> </ul> <p>Integrità Cutanea (Grade D Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riposizionare paziente ogni 2 ore</li> <li>- Mantenere cute pulita ed asciutta, evitare frizioni</li> <li>- Utilizzare eventuali presidi di prevenzione</li> </ul> <p>Termoregolazione (Grade D Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Correggere farmacologicamente ipertermia</li> <li>- Ricercare immediatamente la natura dell'eventuale infezione per precoce trattamento</li> </ul> <p>Stato dell'umore</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rilevare precocemente segni/sintomi di depressione per allertamento figure di supporto (medico/psicologo/caregivers)</li> </ul> <p>Prevenzione rischio cadute</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attivare interventi multidisciplinari</li> <li>- Garantire informazione/educazione al paziente/caregivers</li> <li>- Rivalutare rischio al cambio delle condizioni cliniche o di terapia</li> </ul>	Reparto	Infermiere OSS Fisioterapista Dietista Logopedista

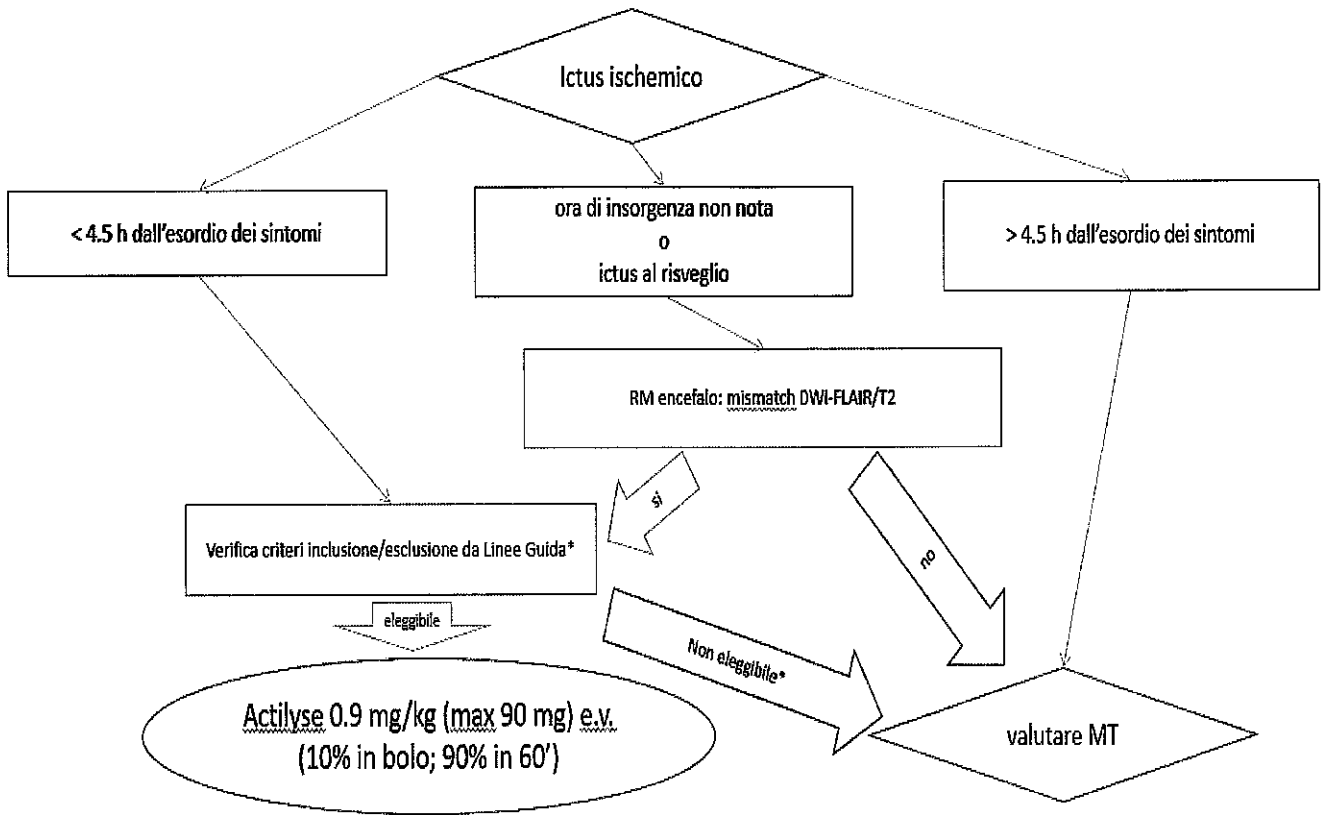
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorvegliare il paziente e limitare il ricorso alla contenzione</li> <li>- Favorire la presenza del caregiver nelle 24 ore</li> </ul> <p>Educazione (Grade A Spread 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attuare interventi educativi precocemente per paziente e caregivers, riguardo natura dell'ictus, segni e sintomi, terapia, dieta, attività fisica, follow up, complicanze comuni</li> </ul>		
<p><b>Dimissione (GPP Spread 2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definire il setting riabilitativo adeguato</li> <li>- Garantire continuità Ospedale - Territorio</li> </ul>	<p>Reparto Riabilitazione H Territorio</p>	<p>Care givers Infermiere Medico osp. e di distretto MMG/ Assistente Sociale</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutare paziente con Scale Barthel, mRS (<b>Allegati 10, 11</b>) al trasferimento/dimissione</li> </ul>	<p>Reparto</p>	<p>Medico Infermiere</p>





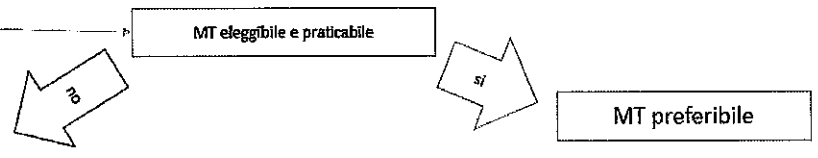
FLOW CHART FASE INTRA-OSPEDALIERA

FLOW CHART TROMBOLISI CENTRO SPOKE/HUB



\*Se paziente in terapia con anticoagulanti orali o Dabigatran:  
aPTT ≤ 40 secondi e > 48 h da ultima dose di Dabigatran; INR ≤ 1.7

1. somministrazione ev di idarucizumab 5 g
2. iniziare IVT al dosaggio di routine\*\*
3. Nuovo dosaggio aPTT (se resta prolungato interrompere IVT)



Trombectomia meccanica oltre le 6 ore (MT)

Ictus ischemico acuto correlato a ostruzione dei grossi vasi cerebrali (circolo anteriore, occulsione M2 e occulsione basilare)

tra 6 e 24 ore dall'ultimo periodo noto di benessere

Raccomandati MT con best medical management (BMM) piuttosto che BMM senza MT in pazienti che soddisfano i criteri indicati da:

Da 0 e 6 ore dall'ultimo periodo noto di benessere

Raccomandati MT con BMM, inclusa IVT quando indicata\*\*

### DEFUSE-3

Da 6 a 16 ore dall'ultimo periodo noto di benessere:

Età < 91 anni

NIHSS > 5; volume del core infartuale < 70 ml e volume dello pericoma > 15 ml e volume pericoma/volume core > 1.8\*

(Albers et al. Thrombolysis for Stroke at 6 to 16 hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018)

### DAWN

Da 6 a 24 ore dall'ultimo periodo noto di benessere:

Età < 80 anni; core infartuale < 31 ml se NIHSS > 9;

core infartuale < 32 ml se NIHSS > 19

Età > 80 anni; core infartuale < 21 ml e NIHSS > 9

(Maguire et al. Thrombolysis 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Core and Penumbra. N Engl J Med 2018)

\*I pazienti dovrebbero essere trattati con MT più BMM fino ad approssimativamente 7 ore e 16 min dall'inizio dello stroke, secondo i criteri di selezione basati su perfusione

In pazienti con basso NIHSS score (0-4) consigliamo trattamento con MT in aggiunta a IVT se:

- deficit che appaiono disabilitanti alla presentazione

- peggioramento clinico nonostante trombolisi ex con rt-PA

\*\*Tecnico di imaging avanzato non sono necessario per selezionare il paziente

**9. RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE CON ICTUS**

Tale capitolo sarà argomento di un successivo documento da definire in raccordo con il tavolo tecnico regionale per la Riabilitazione.

## **15. STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO**

### **15.1 MONITORAGGIO**

#### **15.1.2 INDICATORI DI PROCESSO**

Saranno utilizzati i seguenti indicatori di processo:

##### **Fase preospedaliera:**

- a) numero di pazienti condotti tramite 118 al PSG dei centri Hub e Spoke con la codifica diagnostica "Codice Ictus" rispetto al numero totale di pazienti con diagnosi di ictus ischemico al PSG
- b) numero di pazienti inviati da altri ospedali direttamente presso la UO Stroke Unit con la codifica diagnostica "Codice Ictus"
- c) appropriatezza della codifica diagnostica "Codice Ictus" in termini di criteri clinici e temporali secondo linee guida (arrivo in PSG o in UO entro 4 ore e 30 minuti dall'insorgenza dei sintomi)

##### **Fase intraospedaliera**

- d) numero di procedure eseguite entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi
- e) numero di procedure eseguite entro 4 ore e 30 minuti dall'insorgenza dei sintomi
- f) onset-to-door (tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi all'arrivo presso PSG Centro Ictus, Hub o Spoke)
- g) door-to-treatment (tempo intercorso dall'arrivo in PSG Centro Ictus, Hub o Spoke all'avvio del trattamento in urgenza, trombolisi e.v. e/o Angiografia)

##### **Fase post-acuta**

- h) numero di soggetti con ictus in codice 56, o codice 75 rispetto al numero totale di ictus, esclusi i decessi
- i) Setting riabilitativo dopo la dimissione (domicilio con o senza assistenza domiciliare integrata; dimissione protetta presso struttura riabilitativa in regime estensivo; riabilitazione presso struttura in regime intensivo; struttura di lungodegenza)

#### **15.1.3 INDICATORI DI ESITO**

- a) mortalità a 7 giorni dall'evento acuto
- b) mortalità a 30 giorni dall'evento acuto
- c) Rankin score modificato (mRS) alla dimissione
- d) Rankin score modificato (mRS) a 3 mesi dall'evento acuto

##### **Indicatori specifici previsti dal PNE**

- e) Volume ricoveri per ictus ischemico
- f) Mortalità a 30 giorni per ictus ischemico
- g) Riammissione ospedaliera a 30 giorni

### **15.2 MODALITA' DI IMPLEMENTAZIONE**

In esito alla valutazione degli indicatori con cadenza trimestrale il **tavolo tecnico Regionale** per la rete Ictus promuoverà specifici incontri affinché possa valutarsi l'opportunità di revisione in funzione di azioni di miglioramento. Sarà cura di tutti i componenti del tavolo tecnico che ha provveduto alla stesura del presente documento contribuire alla sua applicazione all'interno della struttura sanitarie aziendale. Sarà possibile raccogliere eventuali indicazioni di miglioramento da parte del personale dell'Azienda che saranno sottoposte al Tavolo Tecnico per la valutazione.

## SCHEMA DI VALUTAZIONE PREOSPEDALIERA-OPERATORE CENTRALE-SUES 118

Cognome e Nome del paziente _____	
Data di nascita ___/___/___	
Indirizzo _____	
Ora esatta della telefonata: ora _____ minuti _____	
Tempo preciso d'insorgenza dei sintomi:ora _____ minuti _____	
Il paziente è cosciente?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente respira normalmente?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente ha mal di testa (il primo così forte e improvviso)?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Cincinnati prehospital stroke scale (CPSS)</b>	
La bocca del paziente è storta, o i due lati della faccia si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Gli arti del paziente si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente parla normalmente?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva di ictus SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
SE SÌ ATTIVAZIONE CODICE ICTUS: <b><u>NEUROLOGICO 3</u></b>	

**PIANIFICAZIONE TRASPORTI PER BACINO (in itinere )**

**Allegato**

**Bacino PA-TP**

**Bacino CT-SR-RG**

**Bacino ME**

**Bacino CL-AG-EN**

## SCHEMA DI VALUTAZIONE PREOSPEDALIERA- Medico SUES 118

Medico: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cognome e Nome del paziente _____				
Data di nascita ____/____/____				
Indirizzo _____				
Ora d'insorgenza del sintomi	Ore	Minuti		
Ora arrivo al domicilio	Ore	Minuti		
Ora partenza dal domicilio	Ore	Minuti		
Ora d'arrivo al P.S.G.	Ore	Minuti		
Tempo di esordio < 5 ore e/o Sintomi presenti al risveglio?	Sì <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>	
	SUL POSTO		AL P.S.G.	
Il paziente è cosciente?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente respira normalmente?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente ha mal di testa?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Cincinnati prehospital stroke scale (CPSS)</b>				
La bocca del paziente è storta, o i due lati della faccia si muovono in maniera diversa?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Gli arti del paziente si muovono in maniera diversa?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente parla normalmente?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva di ictus?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
POSSIBILE ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO IN ACUTO	Sì <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>	
<b>SE CONFERMA CODICE ICTUS ALLERTARE IL P.S. DI DESTINAZIONE CON STIMATO D'ARRIVO tramite centrale operativa</b>				
PRESSIONE ARTERIOSA	FREQUENZA CARDIACA	SpO <sub>2</sub>	GLICEMIA CAPILLARE	TEMPERATURA CORPOREA
<b>INDICARE I FARMACI ASSUNTI DAL PAZIENTE</b>				



## GLASGOW COMA SCALE

	1	2	3	4	5	6	SCORE
<b>Apertura occhi</b>	Nessuna	Allo stimolo doloroso	Allo stimolo verbale	Spontanea	N/A	N/A	
<b>Risposta verbale</b>	Nessun suono emesso	Suoni incomprensibili	Parla e pronuncia parole, ma incoerenti	Confusione, frasi sconnesse	Paziente orientato, conversazione appropriata	N/A	
<b>Risposta motoria</b>	Nessuna risposta	Estensione allo stimolo doloroso	Anormale flessione allo stimolo doloroso	Flessione / Ritrazione allo stimolo doloroso	Localizzazione dello stimolo doloroso	Obbedisce ai comandi	
						<b>TOTALE</b>	

**Criteria per trombolisi e.v.****CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE****AL TRATTAMENTO TROMBOLITICO E.V. PER L'ICTUS ACUTO**

NOME \_\_\_\_\_ COGNOME \_\_\_\_\_ NATO IL \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

SI NO

Pazienti di ambo i sessi di eta maggiore o uguale 18		
Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, di visus e/o neglect		
Inizio dei sintomi entro 4,5 h alla somministrazione di tPA		
Sintomi presenti per almeno 30 min. I sintomi vanno distinti da un a sincope, crisi epilettica, crisi emicrania.		
I pazienti o un familiare devono aver ricevuto informazione sul trattamento ed aver dato in consenso all'utilizzo dei loro dati ed alle procedure di follow-up		

**Criteria assoluti di esclusione**

SI NO

Insorgenza dell'ictus maggiore 4,5 h		
Emorragia intracranica alla TC		
Sospetto clinico di ESA anche se TC normale		
Somministrazione di eparina e.v. nelle precedenti 48 h ed appt eccedente limite superiore della norma		
Conta piastrinica inferiore a 100.000 mmc		
Diatesi emorragica nota		
Sanguinamento grave in atto o recente		
Sospetto di emorragia intracranica in atto		
Endocardite batterica, pericardite		
Pancreatite acuta		
Neoplasia con aumentato rischio emorragico		
Grave epatopatia compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale, varici esofagee, epatiti attive		
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus		
Alto rischio emorragico per comorbidity		
Recenti, meno di 10 giorni, massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile.		
Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico, meno di 3 mesi.		

**Criteria relativi di esclusione**

SI NO

Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi entro 30 min		
Ora di insorgenza non nota o ictus al risveglio		
Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus		
Paziente con storia di ictus o diabete concomitante		
Glicemia inferiore a 50 o maggiore 400		
Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi		
Iperensione arteriosa grave non controllata		
Ictus grave clinicamente NIHSS>25 e/o sulla base di adeguate tecniche di neuro immagini		
Paziente in terapia con anticoagulati orali INR>1,7		
Storia di patologia del SNC neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma		
Aneurisma arterioso, malformazione arterovenosa		
Storia di emorragia intracranica parenchimale o sub aracnoidea		
Stato di gravidanza		
Intervento chirurgico o grave trauma < a 3 mesi		

DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

FIRMA DEL MEDICO

**Criteria per Procedura Endovascolare**

CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sospetto clinico-strumentale di completa occlusione dei tronchi arteriosi intracranici maggiori (conferma Eco-Doppler o angioTC se possibile)</li> <li>- non eleggibilità alla trombolisi endovenosa</li> <li>- NIHSS &gt;6</li> <li>- possibilità di arrivo alla sala angiografica entro 6 ore dall'esordio del quadro clinico conclamato per un ictus circolo anteriore e entro 8 ore per un ictus circolo posteriore (paziente con GCS&gt;5)</li> </ul>
-----------------------	---

CRITERI DI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"><li>- controindicazioni ad angiografia/mdc (allergia o creatinina &gt;3 mg%)</li><li>- piastrine &lt; 55,000</li><li>- <b>grave deterioramento cognitivo</b></li><li>- <b>grave disabilità neurologica precedente</b></li><li>- ipoglicemia grave ed altre cause di coma metabolico non controllate</li><li>- <b>aspettativa di vita &lt; 12 mesi</b></li><li>- gravi patologie internistiche con disfunzione d'organo in atto</li><li>- segni precoci TC &gt; 1/3 di coinvolgimento del territorio dell'arteria cerebrale media (criterio ASPECTS &lt;7) o di estesa ischemia tronco-cerebrale</li></ul>
-----------------------	---

SCHEDA INFERMIERE DI TRIAGE PER SOSPETTO ICTUS + CPSS

Cognome e nome del paziente:  
\_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Tempo preciso d'insorgenza dei sintomi: ora \_\_\_\_\_ minuti \_\_\_\_\_

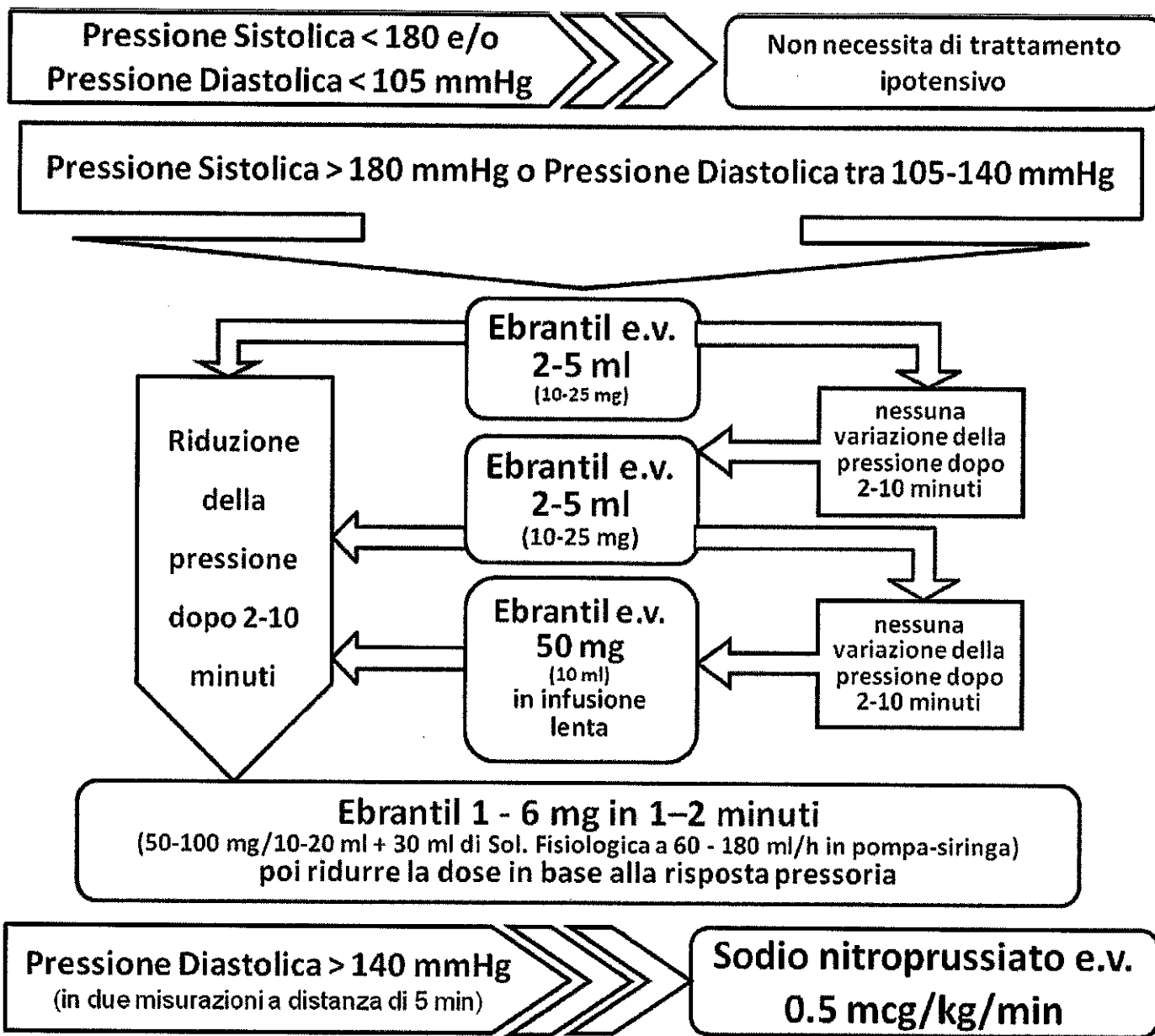
Tempo preciso di arrivo al triage: ora \_\_\_\_\_ minuti \_\_\_\_\_

Il paziente è cosciente?	
Il paziente respira normalmente?	
Il paziente ha mal di testa (il primo così forte e improvviso)?	
<b>Cincinnati prehospital stroke scale (CPSS)</b>	
La bocca del paziente è storta, o i due lati della faccia si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Gli arti del paziente si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente parla normalmente?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva di ictus	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Se SÌ ATTIVAZIONE CODICE ICTUS</b>	
Il paziente assume terapia antitrombotica	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
Antiaggreganti: _____; Anticoagulanti: _____	



<p><b>5a. Motilità dell'arto superiore sinistro</b> L'arto superiore va posizionato dall'esaminatore con le palme verso il basso, a 90° se il paziente è seduto o a 45° se è supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 10 secondi. Se è afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno slivellamento per 10" 1. Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 10" 2. Caduta prima di 10" 3. Presenza di movimento a gravità eliminata 4. Nessun movimento NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5b. Motilità dell'arto superiore destro</b> idem come sopra</p>	<p>idem come sopra</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6a. Motilità dell'arto inferiore sinistro</b> L'arto inferiore va esaminato sollevandolo con un angolo di 30° a paziente supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 5 secondi. Il paziente afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno slivellamento per 5" 1. Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 5" 2. Caduta prima di 5" 3. Presenza di movimento a gravità eliminata 4. Nessun movimento NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6b. Motilità dell'arto inferiore destro</b> idem come sopra</p>	<p>idem come sopra</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>7. Atassia degli arti</b> Questa prova è finalizzata al rilevamento di un disturbo di circolo posteriore. Deve essere eseguita con il paziente ad occhi aperti, in caso di deficit del campo visivo assicurarsi che la prova avvenga nella parte non compromessa. La prova indice-naso e calcagno-ginocchio viene eseguita su entrambi i lati, e la asimmetria è considerata presente solo in assenza di deficit di forza. L'atassia è considerata assente in caso di plegia o paresi grave, o se il paziente non collabora. Il punteggio 'NV' sarà assegnato solo in caso di amputazione o anchilosi dell'arto, fornendo spiegazione scritta.</p>	<p>0. Assente 1. Presente o all'arto superiore o all'inferiore 2. Presente sia all'arto superiore che all'arto inferiore. NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>8. Sensibilità</b> Si stima valutando la risposta del paziente alla puntura di spillo su tutte le sezioni corporee (braccia [non mani], gambe, tronco, viso). Il punteggio '2' dovrebbe essere assegnato solo quando può essere chiaramente dimostrata una perdita sensoriale grave o totale.</p>	<p>0. Normale 1. Ipoestesia lieve o moderata. Il paziente riferisce che la puntura di spillo è meno acuta sul lato affetto, oppure non avverte sensazioni dolorose ma è consapevole di essere toccato. 2. Ipoestesia grave. Il paziente non sente di essere toccato sul lato affetto</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/></p>
<p><b>9. Linguaggio</b> Molte informazioni sulla comprensione si deducono dalle precedenti sezioni della scala. Al paziente viene chiesto di descrivere ciò che sta accadendo nella vignetta allegata, di denominare gli oggetti illustrati nella pagina allegata e di leggere l'elenco di frasi allegato. La comprensione verbale è valutata anche in base alle risposte ottenute nelle precedenti prove, incluso l'esame neurologico generale. Se un deficit visivo interferisce con i test, va chiesto al paziente di identificare gli oggetti che gli vengono posti nella mano, di ripetere e di pronunciare le parole. Al paziente intubato dovrebbe essere chiesto di scrivere una frase. Al paziente in coma (domanda 1a = 3) viene arbitrariamente assegnato il punteggio '3'. In caso di stupor o limitata collaborazione, l'esaminatore sceglierà il punteggio ricordando che '3' va assegnato solo se il soggetto è muto e non esegue alcun ordine.</p>	<p>0. Normale 1. Afasia da lieve a moderata. Nell'eloquio spontaneo, fluidità o comprensione sono un po' ridotte, ma le idee vengono espresse senza significative limitazioni. La conversazione sul materiale allegato può essere difficile o impossibile, ma le risposte del paziente consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati. 2. Afasia grave. L'espressione è frammentaria e l'ascoltatore è costretto a fare domande e a tentare di estrapolare i contenuti dalle risposte. La quantità di informazioni scambiata è modesta e la comunicazione è possibile solo grazie allo sforzo dell'ascoltatore. Le risposte del paziente non consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati. 3. Muto, afasia totale. Fluidità e comprensione totalmente inefficaci</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/></p>
<p><b>10. Disartria</b> Anche se si ritiene che il paziente non sia disartico, l'eloquio va comunque valutato chiedendo di leggere o ripetere le parole dall'elenco allegato. In caso di afasia grave può essere valutata la chiarezza dell'articolazione del linguaggio spontaneo. Il punteggio 'NV' va assegnato solo ad un paziente intubato o con altri impedimenti fisici a pronunciare le parole. Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio</p>	<p>0. Assente 1. Disartria da lieve a moderata. Il paziente pronuncia male almeno alcune parole ma l'eloquio è comprensibile 2. Disartria grave. L'articolazione della parola è talmente alterata da rendere l'eloquio incomprensibile, in assenza di afasia o in modo non spiegabile dall'entità dell'afasia. Il paziente può essere muto o anartico. NV. Intubato o altro impedimento fisico all'articolazione della parola (spiegare)</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> NV <input checked="" type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/></p>
<p><b>11. Inattenzione</b> L'inattenzione può essere identificata mediante i test precedenti. In caso di deficit visivo grave che non consente la stimolazione simultanea visiva doppia, se gli stimoli cutanei sono normali, il punteggio è normale. Se il paziente è afasico, ma mostra normale attenzione verso entrambi i lati, il punteggio è normale. Il neglect visuo-spaziale e l'anosognosia vanno considerate come prova di inattenzione.</p>	<p>0. Assente 1. Inattenzione visiva, tattile, uditiva, spaziale o corporea, oppure estinzione alla stimolazione bilaterale simultanea in una delle modalità sensoriali. 2. Grave emi-inattenzione o estinzione a più di una modalità. Non riconosce la propria mano o si rivolge solo ad un lato dello spazio.</p>	<p>0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/></p>

PROTOCOLLO IPERTENSIONE PER IL PAZIENTE CON ICTUS



**SCHEDA MONITORAGGIO PARAMETRI PER I PAZIENTI SOTTOPOSTI A TROMBOLISI**

PAZIENTE: \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ Kg DOSE FARMACO: bolo \_\_\_\_\_ mg; infusione \_\_\_\_\_ mg

GLICEMIA CAPILLARE: \_\_\_\_\_ mg/dl; TEMPERATURA CORPOREA: \_\_\_\_\_ °C

ORA	PRESSIONE ARTERIOSA	FREQUENZA CARDIACA	NIHSS
T: 0			
T: 15'			
T: 30'			
T: 45'			
T: 60'			

**TERMINE TROMBOLISI**

**INFERMIERE:** \_\_\_\_\_

T: 90'			
T: 2 h			
T: 150'			
T: 3 h			
T: 210'			
T: 4 h			
T: 270'			
T: 5 h			
T: 330'			
T: 6 h			

**TC CRANIO DI CONTROLLO**

T: 7 h			
T: 8 h			
T: 9 h			
T: 10 h			
T: 11 h			
T: 12 h			
T: 13 h			
T: 14 h			
T: 15 h			
T: 16 h			
T: 17 h			
T: 18 h			
T: 19 h			
T: 20 h			
T: 21 h			
T: 22 h			
T: 23 h			
T: 24 h			

**INFERMIERE:** \_\_\_\_\_



### Barthel index – Scala di valutazione delle attività della vita quotidiana

Fornisce il livello di abilità nel compiere le azioni della vita quotidiana; punteggio più basso indica una disabilità crescente

- disabilità lieve 15-20
- disabilità media 10-14
- disabilità medio grave 5-9
- disabilità grave 0-4

<b>Alimentazione</b>	
Completamente indipendente	0
Necessità di aiuto per tagliare, versare,	1
Indipendente	2
<b>Trasferimenti (letto-sedia/carrozzina e ritorno)</b>	
Dipendente, non controlla il tronco da seduto	0
Necessità di molto aiuto (1 o 2 persone)	1
Necessità di poco aiuto verbale o fisico	2
Indipendente	3
<b>Pulizia del mattino</b>	
Necessità di aiuto	0
Indipendente per viso, mani, denti o dentiera, pettinarsi, radersi	1
<b>Uso del W.C.</b>	
Dipendente	0
Necessità di aiuto ma può fare qualcosa da solo	1
Indipendente (mettere e togliere gli abiti, usare la carta igienica, usare e pulire la padella)	2
<b>Fare il bagno</b>	
Dipendente	0
Indipendente (anche in doccia)	1
<b>Mobilità</b>	
Non è in grado di spostarsi	0
Indipendente con la carrozzina, anche per girare	1
Cammina con l'aiuto, verbale e fisico, di una persona	2
Indipendente	3
<b>Scale</b>	
Completamente dipendente	0
Necessità di aiuto (verbale, fisico, meccanico)	1
Indipendente	2
<b>Vestirsi</b>	
Dipendente	0
Necessità di aiuto, ma fa circa la metà del lavoro	1
Indipendente (compresi lacci, bottoni, lampo...)	2
<b>Alvo</b>	
Incontinente (o è necessario clistere fatto dall'assistente)	0
Incontinenza occasionale (una volta a settimana)	1
Continente	2
<b>Vescica</b>	
Incontinenza o cateterizzato da altri	0
Incontinenza occasionale (meno di una volta nelle 24 h)	1
Continente	2
<b>Totale</b>	___/20

(Tratto da: Collin et al., 1988)

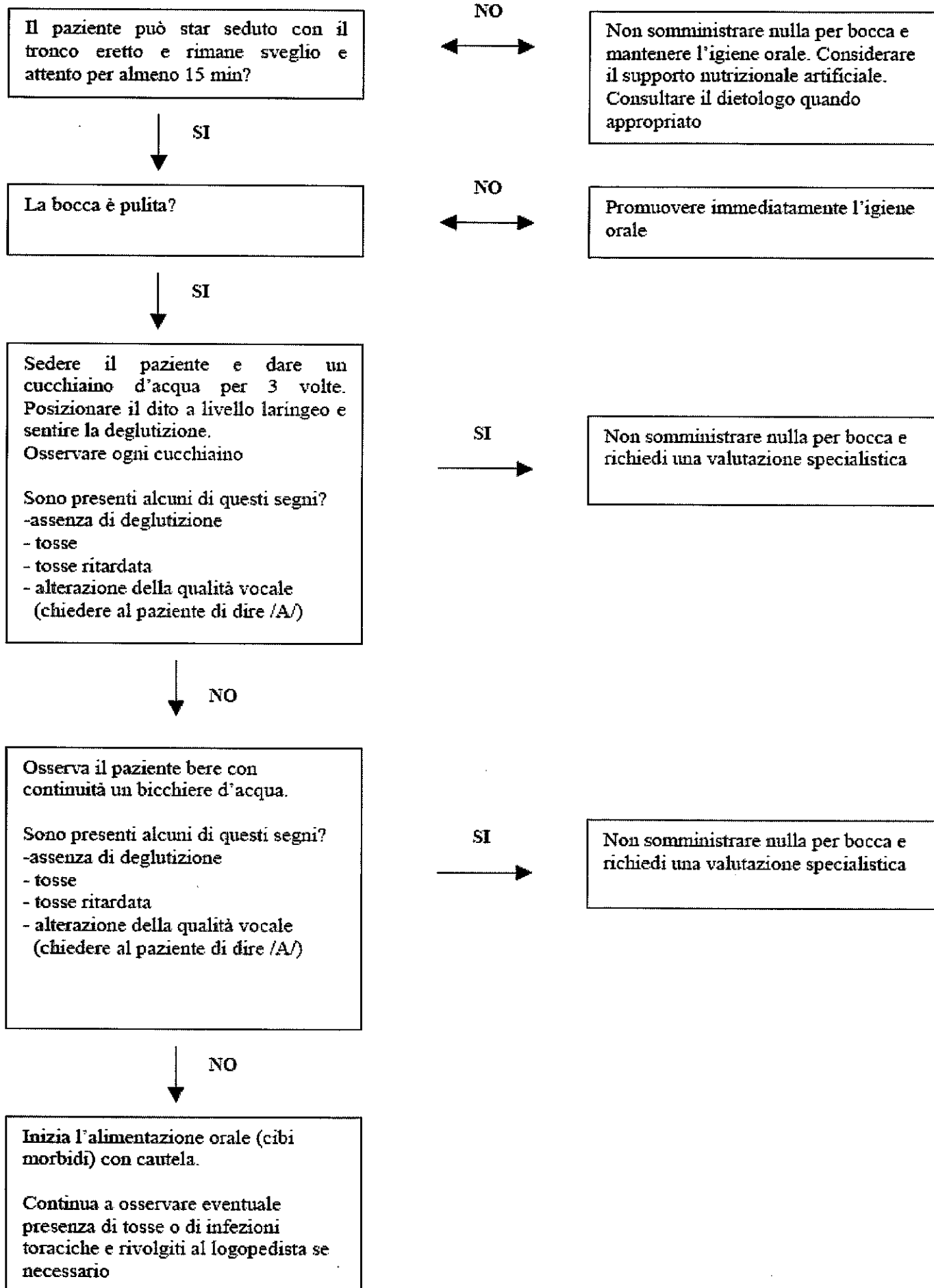
## Modified Rankin Scale – Scala di valutazione della disabilità

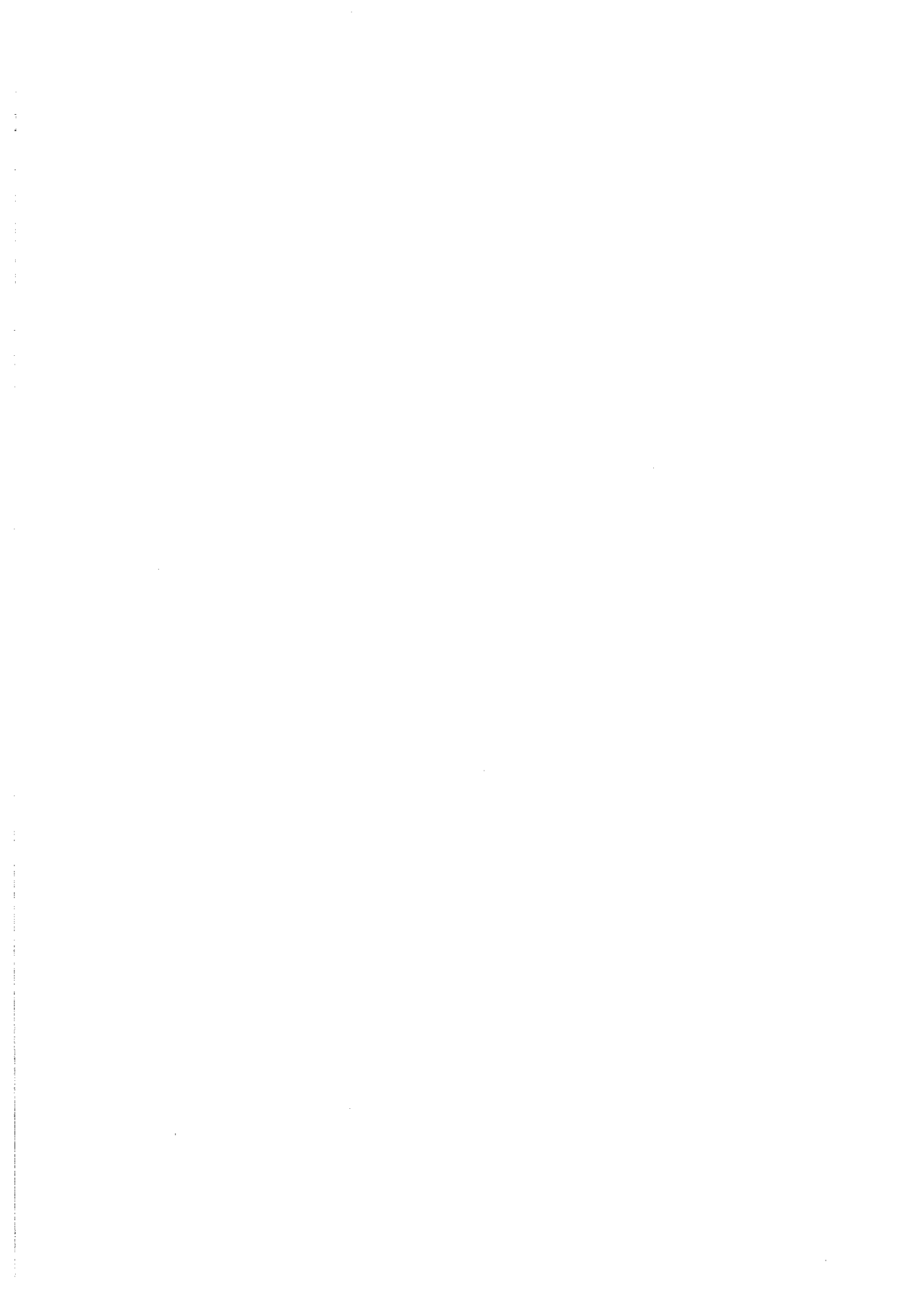
Identifica il grado di disabilità individuato da sei livelli da 0 a 5 (nei casi di decesso viene assegnato punteggio 6)

<b>0. NESSUN SINTOMO</b>	Nessuna limitazione e nessun sintomo
<b>1. NESSUNA DISABILITA' SIGNIFICATIVA</b>	Sintomatologia che non interferisce con le normali abitudini della vita quotidiana. Domanda: la persona ha difficoltà nel leggere o scrivere, difficoltà nel parlare o trovare la parola giusta, problemi di equilibrio o coordinazione, problemi visivi, iposensibilità o perdita di movimento (viso, braccia, gambe, mani, piede), difficoltà nella deglutizione o altri sintomi conseguenti l'ictus?
<b>2. DISABILITA' LIEVE</b>	Il pz è incapace di gestire autonomamente tutte le precedenti attività ma capace di badare a sé stesso senza assistenza. Limitazione nei ruoli sociali usuali ma indipendente nelle ADL. Domanda: c'è stato un cambiamento nella capacità di lavorare della persona o di badare ad altre persone se questo era il loro ruolo prima dell'ictus? Ci sono stati dei cambiamenti della capacità della persona di partecipare in attività ludiche e sociali precedenti l'ictus? La persona ha avuto problemi nelle relazioni interpersonali o si è isolato?
<b>3. DISABILITA' MODERATA</b>	Il pz richiede qualche aiuto nelle ADL ma è in grado di camminare senza assistenza. Necessità di assistenza con le ADL strumentali ma non in quelle di base. Domanda: E' necessaria assistenza per preparare un pasto semplice, fare le faccende domestiche, gestire i soldi, gli acquisti e viaggiare localmente?
<b>4. DISABILITA' MODERATAMENTE GRAVE</b>	Pz incapace di camminare senza assistenza e di soddisfare i bisogni corporei senza assistenza. Bisogno di assistenza nelle ADL di base ma non richiede una assistenza costante. Domanda: è necessaria assistenza per mangiare, usare il bagno, l'igiene quotidiana o camminare?
<b>5. DISABILITA' GRAVE</b>	Totale dipendenza, il pz richiede costante attenzione notte e giorno, paziente allettato Necessita di avere qualcuno disponibile sempre; l'assistenza può essere erogata sia da un caregiver esperto che non. Domanda: la persona richiede assistenza costante?

(Tratto da: Ranking J. et al, 1957; Van Swieten et al, 1988)

Test per la valutazione della disfagia





# UPDATE SULL'ICTUS ISCHEMICO

## 2. GENERALITÀ

### **2.1 CLASSIFICAZIONE**

L'ictus cerebrale è una sindrome clinica caratterizzata da un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale (1).

È determinato da un infarto (ictus ischemico) o emorragia (ictus emorragico) in un territorio vascolare dell'encefalo e del tronco encefalico. 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. 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 a 24 ore).

### **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie (2). L'ictus rappresenta anche la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario (3; 4; 5). Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave. La prevalenza dell'ictus cerebrale aumenta con l'età. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione anziana (età 65-84 anni) italiana è del 6,5%, più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%) (6). L'incidenza dell'ictus, come la prevalenza, aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultra-ottantacinquenni. Il 75% degli ictus si riscontra in soggetti di oltre 65 anni.

### **2.3 PATOGENESI**

Una classificazione dei sottotipi di ictus ischemico, in rapporto al loro meccanismo eziopatogenetico è quella proposta dal Publication Committee dello studio Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (7).

Secondo tale classificazione si distinguono vari sottotipi di ictus ischemico determinati da:

- Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro
  - Cardioembolia (possibile/probabile)
  - Occlusione dei piccoli vasi (Ictus lacunare)
  - Ictus da altre cause
  - Ictus da cause non determinate
- a) identificazione di due o più cause
  - b) valutazione negativa (ictus criptogenetico)
  - c) valutazione incompleta

L'accuratezza di tale classificazione è stata validata in uno studio prospettico dello stesso gruppo TOAST (8). Ogni sottotipo può essere identificato come probabile o possibile a seconda del maggiore o minore grado di certezza della diagnosi, basato sul grado di concordanza per la stessa dei dati clinico strumentali.

Una corretta identificazione della causa di ictus e TIA ha sia un significato per la ricerca che per la clinica (prognosi e terapia). È possibile identificare una eziologia dell'evento cerebrovascolare ischemico nel 85-90% dei casi.

L'ictus a genesi aterotrombotica è causato dalla malattia aterosclerotica delle arterie del circolo cerebrale di grosso calibro da cui il termine di "malattia dei grossi vasi".

Costituisce circa il 40-50% degli stroke ischemici ed i principali fattori di rischio correlati all'insorgenza di aterosclerosi sono: l'età, il sesso maschile, le dislipidemie, il diabete, l'ipertensione, il fumo. Determinanti anatomiche hanno valore fondamentale nella localizzazione delle placche, che tendono a formarsi più facilmente a livello dell'arco aortico, delle biforcazioni carotidiche, delle tortuosità fisiologiche (sifone carotideo) e patologiche, all'origine ed alla confluenza delle arterie vertebrali, in cui le condizioni di flusso sottopongono a più frequente ed intenso micro-traumatismo la parete vasale. L'interazione tra predisposizione genetica e fattori di rischio è responsabile della maggior probabilità di formazione delle placche e della frequenza della polidistrettualità delle lesioni. La placca fibrosa "semplice o placca ateromasica" può andare incontro ad una serie di modificazioni quali calcificazione, necrosi, emorragia e ulcerazione, trasformandosi così in "placca complicata". L'ulcerazione della placca rappresenta un evento estremamente critico per il rischio tromboembolico in quanto l'attivazione in loco del sistema coagulativo favorisce sia la formazione di particelle emboliche che la graduale trombosi del vaso. Il materiale embolico infila poi le arterie intracraniche (embolia arterio-arteriosa) provocando uno stroke di entità variabile, a seconda delle dimensioni dell'embolo e del vaso interessato, oppure un attacco ischemico transitorio (TIA), qualora l'embolo si disgreghi occludendo solo temporaneamente il vaso. Questi eventi fisiopatologici spiegano l'andamento temporale dell'infarto aterotrombotico, quali i TIA prodromici e la progressione intermittente e discontinua del deficit neurologico (ictus in evolution).

La diagnosi di ictus aterotrombotico si basa sul riscontro di stenosi aterosclerotica a carico di un vaso cerebro-afferente di grosso calibro e la metodica di primo impiego è l'eco-color-Doppler che fornisce contemporaneamente informazioni emodinamiche e morfologiche.

L'ictus a genesi cardioembolica ha una frequenza variabile fra il 6-36 %. Per definire l'eziologia cardioembolica è fondamentale identificare una cardiopatia con potenzialità emboligena e distinguere quelle ad alto e basso rischio emboligeno.

Tra le cardiopatie ad alto rischio embolico vi sono:

- fibrillazione atriale (FA)
- protesi valvolari meccaniche
- stenosi mitralica
- infarto miocardico acuto
- trombosi ventricolare sinistra
- mixoma atriale
- endocardite infettiva
- cardiomiopatia dilatativa ed endocardite trombotica abatterica.

Tra quelle a basso o incerto rischio embolico vi sono:

- FA isolata in età < 65 anni
- calcificazioni dell'anulus mitralico
- Forame Ovale Pervio (FOP)
- aneurisma del setto interatriale
- prolasso mitralico
- stenosi aortica calcifica
- protesi valvolari biologiche.

Tra le caratteristiche dell'ictus cardioembolico vengono riportati l'inizio iperacuto "a cielo sereno", l'assenza di progressione del deficit, l'insorgenza durante sforzo fisico, precedenti embolie in altri distretti e alcuni aspetti della lesione ischemica alle neuroimmagini quali localizzazione corticale (infarto territoriale), grosse dimensioni, lesioni emisferiche bilaterali.

Le gravi conseguenze cliniche dell'ictus cardioembolico si spiegano con l'elevata consistenza e le maggiori dimensioni degli emboli che si formano nelle cavità cardiache in condizioni di stasi o acinesia di parete (cardiopatia dilatativa, fibrillazione atriale, ingrandimento atriale, infarto acuto del miocardio). In altre cardiopatie (prolasso mitralico, stenosi aortica calcifica, calcificazione dell'anulus mitralico), gli emboli tendono ad essere di tipo prevalentemente piastrinico "emboli bianchi", caratterizzati da minore dimensione e consistenza. In altre condizioni ancora possono essere di tipo settico (endocardite infettiva) o costituiti da materiale neoplastico (mixoma) o calcifico (stenosi aortica calcifica, calcificazione anulus mitralico).

L'ecocardiografia è l'esame più importante per la diagnosi di cardioembolismo e permette sia la dimostrazione diretta di materiale trombotico intracavitario, che una ottimale definizione delle dimensioni e della morfologia di cavità cardiache ed apparati valvolari.

L'ECG è utile per confermare la presenza di FA e verificare una concomitante cardiopatia ischemica asintomatica, mentre l'ECG-Holter permette di diagnosticare una FA parossistica o una malattia seno-atriale.

La Patologia delle piccole arterie cerebrali è sostenibile nei soggetti in cui, oltre all'assenza delle condizioni suddette, esista almeno uno dei fattori di rischio per microangiopatia quali ipertensione e diabete mellito. L'occlusione delle piccole arterie penetranti nel parenchima cerebrale come le lenticole striate, le talamo-perforate o le perforanti del tronco cerebrale, è ritenuta la causa di piccoli infarti definiti «lacune» (con diametro < 15 mm), che sarebbero responsabili del 10-25% degli episodi cerebrovascolari ischemici. La lipolialinosi o necrosi fibrinoide della parete arteriosa delle piccole arterie, nei soggetti ipertesi, comporta la sostituzione della membrana elastica, muscolare e dell'avventizia con depositi ialini, che conducono a stenosi per formazione di microateromi e, eventualmente, ad occlusione del lume vasale. Tuttavia, le lacune cerebrali non compaiono soltanto in soggetti con ipertensione arteriosa, per cui si ritiene possibile che esista una minoranza di casi in cui la causa della lesione è rappresentata da emboli, come ad esempio nei casi di infarti lacunari coinvolgenti il talamo, in quanto i peduncoli vascolari talamici, originando nella zona rostrale della basilare, possono essere ostruiti da un embolo dislocato a livello dell'apice basilare. Le neuroimmagini sono fondamentali nella diagnosi di infarto lacunare la cui caratteristica preminente è di essere localizzato a livello sottocorticale, associato spesso soprattutto nei soggetti ipertesi anziani ad ipodensità a margini sfumati della sostanza bianca periventricolare definita leucomi.

Ictus da altre cause rare: esistono numerose patologie che agendo a livello dei vasi o dei costituenti del sangue portano alla formazione di trombi occludenti od embolizzanti. Sono cause rare di ictus ischemico e la loro valutazione deve essere riservata ai casi criptogenetici o di età inferiore ai 45 anni (ictus giovanile). Tra queste vi sono:

- Vasculiti:
  - Arteriti in collagenopatie (Lupus eritematoso sistemico (LES), Artrite reumatoide, M. di Sjögren, Panarterite nodosa)
  - Arteriti gigantocellulari (M. di Takayasu, Arterite temporale, Arterite gigantocellulare intracranica)
  - Vasculiti sistemiche (M. di Wegener, M. di Churg-Strauss, M. di Behçet, M. di Buerger, Angioite in sarcoidosi, sclerodermia)
- Vasculopatie infiammatorie secondarie:
  - infezioni
  - farmaci
  - radiazioni
  - morbo celiaco
  - malattie infiammatorie intestinali
- Dissezioni dei vasi epi-aortici
- Malattie ematologiche:
  - Malattie proliferative (leucemia, linfoma, policitemia, trombocitopenia idiopatica, porpora trombotica trombocitopenica)
  - Malattie con iperviscosità ematica (anemia falciforme, paraproteinemie (mieloma, m. di Waldenström))
  - Coagulopatie (coagulazione intravascolare disseminata (C.I.D.), deficit di antitrombina III, proteina C, proteina S, sindromi da anticorpi antifosfolipidi (ACLA, LAC))
- Sindrome di Moya Moya
- Sindrome di Sneddon
- Abuso di droghe o molecole simpaticomimetiche, estroprogestinici
- Displasia fibromuscolare
- Patologie del collagene (S. di Marfan, S. di Ehler-Danlos, Pseudoxantoma elasticum)
- Malattie metaboliche (M. di Fabry, MELAS, Omocistinuria)

- CADASIL (Sindrome Autosomica Dominante con Episodi Ictali e Leucoencefalopatia)
- Embolia grassa/gassosa

## **2.4 SINTOMATOLOGIA**

Il quadro clinico dell'infarto cerebrale è caratterizzato da un deficit neurologico focale ad esordio improvviso, spesso brutale. Il deficit neurologico può essere completo e stabile sin dall'inizio, oppure avere un andamento evolutivo. In quest'ultimo caso il deficit può presentare una tendenza al peggioramento in maniera fluttuante, graduale o progressiva, che si completa generalmente entro 12-24 ore, ovvero tendere al miglioramento spontaneo. L'esordio clinico tende a manifestarsi durante le ore di veglia, con picchi di incidenza in corrispondenza delle prime ore del mattino (dopo il risveglio) e primo pomeriggio. Meno frequente, ma non inconsueto il fatto che il soggetto presenti al risveglio un deficit neurologico instauratosi nel corso della notte. Va ricordata l'esistenza di modalità di esordio clinico meno frequenti con una crisi epilettica parziale o generalizzata tonico-clonica, talvolta anche con andamento di tipo subentrante (sintomo d'esordio nell'1-5% circa dei casi). Il deficit neurologico è, usualmente, ben distinguibile per entità e soprattutto dalla paralisi post-critica di Todd. Un'evoluzione graduale dei sintomi in più giorni o settimane è inusuale, tranne che nel caso della trombosi dei seni venosi o in alcuni casi di ictus vertebro-basilare. Circa il 20-40% dei pazienti con ictus ischemico possono presentare un peggioramento spontaneo nelle ore successive e fino ad una settimana dall'esordio dei sintomi. Circa il 10-20% dei casi presenta un peggioramento del quadro neurologico entro le prime 24 ore. Una progressione dei sintomi è più frequente nei soggetti con ischemia nel territorio vertebro-basilare.

Una classificazione semplice che sembra prestarsi allo scopo di un inquadramento rapido e sufficientemente preciso del malato con ictus ischemico è quella proposta da Bamford et al. (1991) basata sui criteri adottati nello Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP, secondo cui si distinguono tre grandi raggruppamenti sindromici:

- Sindrome completa del circolo anteriore (total anterior circulation syndrome o TACS o TACI). Tutti i seguenti segni:
  - a) emiplegia controlaterale alla lesione
  - b) emianopsia controlaterale alla lesione
  - c) disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o agnosia visuospaziale o altri disturbi delle funzioni simboliche)
- Sindrome parziale del circolo anteriore (partial anterior circulation syndrome: PACS o PACI). Uno dei seguenti segni o combinazioni di segni, riferibili allo stesso emisfero:
  - a) deficit sensitivo/motorio + emianopsia
  - b) deficit sensitivo/motorio + compromissione di una funzione corticale superiore
  - c) compromissione di una funzione corticale superiore + emianopsia
  - d) deficit motorio/sensitivo puro meno esteso che in una sindrome lacunare (per esempio monoparesi)
  - e) deficit di una funzione corticale superiore isolata
- Sindromi del circolo posteriore (posterior circulation syndromes: POCS o POCI).

Uno dei seguenti segni:

- a) paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
- b) deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
- c) paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
- d) disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)
- e) emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale.

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

- Sindromi lacunari (lacunar syndromes: LACS o LACI): Ictus (o, talora, TIA) senza afasia, disturbi visuospaziali e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza.

Principali forme:



- a) ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- b) ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- c) ictus sensitivo-motorio: ictus sensitivo+ictus motorio
- d) emiparesi atassica: incluse la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-crutale con atassia omolaterale

### 3. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Varie condizioni, neurologiche e non, possono mimare la comparsa di uno stroke ischemico. Spesso ci si riferisce a tali condizioni come **stroke mimics** e queste entrano in diagnosi differenziale, appunto, con l'ictus ischemico.

**Le crisi epilettiche** costituiscono una delle tipologie di stroke mimics più frequentemente diagnosticata nei paziente giunti in Pronto Soccorso, con una percentuale di circa il 20% di tutti gli stroke mimics (10). Sintomi "negativi" post-critici, come afasia o emiparesi, sono stati riportati con un'incidenza che varia dal 10% al 40% (11). Bisogna anche ricordare che fino all'8% dei casi, l'ictus può presentarsi con una crisi epilettica all'esordio.

**L'emicrania con aura** può presentarsi con deficit neurologici focali, sebbene in questo caso i pazienti abbiano spesso una storia positiva per emicrania. Le caratteristiche della cefalea sono quelle tipiche dell'emicrania, sebbene circa nel 30% dei casi di stroke, i pazienti possono lamentare cefalea all'esordio. L'emicrania costituisce circa il 10% dei mimics (12, 13). Deficit focali vengono obiettivati nell'emicrania emiplegica familiare, patologia autosomica dominante, sporadica o familiare. L'emicrania basilare può presentarsi con alterazione della coscienza, disturbi del visus, vertigini, atassia, che possono mimare un'ischemia di circolo posteriore (14).

Una presentazione neurologica acuta di una **neoplasia cerebrale** è meno frequente rispetto ad un esordio ingravescente, legato alla crescita della lesione, tuttavia nel 5% dei pazienti cui viene posta tale diagnosi, il sospetto iniziale era quello di uno stroke, e nel 12% dei pazienti con sospetto stroke viene poi fatta diagnosi di neoplasia cerebrale (10, 15). In una serie clinica di pazienti, i tumori cerebrali sono al terzo posto tra le misdiagnosi, dopo le crisi epilettiche e le infezioni sistemiche. I sintomi più comuni all'esordio sono rappresentati da turbe del visus, afasia, deficit **stenici** e/o sensitivi (16). E' stato ipotizzato che, alla base di tali forme di presentazione clinica delle neoplasie cerebrali, vi siano l'emorragia intralesionale, alterazioni acute della pressione intracranica, con conseguente riduzione del flusso ematico cerebrale, emboli tumorali e compressione e infiltrazione vascolare da parte della neoplasia (15). Le neoplasie più frequentemente riportate sono gliomi e meningiomi, seguiti da linfomi cerebrali, astrocitomi anaplastici e metastasi.

**Disordini metabolici** che possono essere interpretati come disturbo cerebrovascolare acuto includono l'ipo- e l'iperglicemia, squilibri elettrolitici ed encefalopatia epatica (10). In corso di ipoglicemia, comuni sono stato confusionale, obnubilamento del sensorio, segni e sintomi da attivazione autonoma, ma meno frequentemente possono essere presenti deficit neurologici focali, come emiparesi (17). Il valore medio della glicemia in questi casi è risultato essere circa 32 mg/dl ed è stata riscontrata una maggior frequenza del deficit di forza a dx, possibilmente da attribuire a differenze nel metabolismo tra due emisferi. L'iperglicemia iperosmolare non chetotica può raramente presentarsi con disordini del movimento come emicorea o emiballismo, che possono entrare in diagnosi differenziale con un'ischemia dei gangli della base (18). L'iper- e l'iponatriemia e l'encefalopatia epatica possono, a causa dell'edema cerebrale correlato, causare deficit focali (19).

Molte serie cliniche riportano **la sepsi** come il 6-17% degli stroke mimics (10). Alterazioni dello stato di coscienza, dal delirium al coma, deficit stenici, disturbi dell'eloquio possono essere presenti in caso di sepsi, conseguenza di una combinazione di risposta neuro infiammatoria e alterazione della barriera ematoencefalica, che consente il passaggio di sostanze neurotossiche, così come disfunzione endoteliale, portando ad alterazione del microcircolo (20). Esami di laboratorio, fra i quali emocromo, proteina C reattiva, procalcitonina, possono aiutare ai fini di una corretta diagnosi.

In una serie clinica, il 13% dei pazienti con stroke mimics aveva presentato un **episodio sincopale** all'esordio (20% secondo altre casistiche) (21). La sincope può ricondurre ad un disturbo di circolo posteriore, sebbene in questi casi non si presenti isolatamente, bensì associata a deficit di nervi cranici, con diplopia, disartria, vertigini e atassia.

Una delle più importanti cause di stroke mimics è rappresentata dalle **sindromi da conversione**, arrivando al 75% di tutti i mimics in alcune casistiche. La sintomatologia può essere varia e comprende emiparesi, afonia, crisi "epilettiche", atassia, disturbi del visus, parestesie. L'esame neurologico può essere inconsistente in valutazioni ripetute e non rispettare uno specifico territorio vascolare (10, 22, 23).

In corso di **intossicazione da sostanze**, si possono avere disturbi quali in particolare alterazione della coscienza e stato confusionale (13). Le sostanze chiamate in causa includono: anticolinergici, salicilati, etanolo, farmaci antidopaminergici, antidepressivi tricyclici, stricnina.

La **sclerosi multipla** può presentarsi con disturbo neurologico focale, inclusi emiparesi e deficit dei nervi cranici (12, 13, 24). La neurite ottica si presenta con improvviso deficit del visus ed è presente nel 20% dei casi.

## **4. FATTORI DI RISCHIO**

### **4.1 FATTORI DI RISCHIO COMUNI**

Il gruppo di lavoro si è posto, nella stesura del PDTA, l'obiettivo principale di individuare fattori di rischio comuni e rari correlati ad ischemia ed emorragia cerebrale in modo da garantire un adeguato inquadramento diagnostico terapeutico.

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus. Alcuni di questi fattori non possono essere modificati, principalmente l'età, ma costituiscono tuttavia importanti indicatori per definire le classi di rischio. Altri fattori possono essere modificati con strategie non farmacologiche o farmacologiche. Il loro riconoscimento costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus.

Per l'ischemia cerebrale i fattori di rischio sono:

#### **Non modificabili:**

- Età
- Fattori genetici
- Fattori etnici
- Storia di gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placenta-mediati (preeclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale)
- Menopausa precoce

#### **Modificabili: ben documentati**

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

- Anemia a cellule falciformi

Il profilo dei fattori di rischio cerebrovascolare differisce a seconda dei diversi sottotipi di ictus ischemico. La fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica sono prevalenti nei pazienti con ictus cardioembolico, l'ipertensione e il diabete nei pazienti con ictus lacunare, l'arteriopatia periferica, l'ipertensione, il diabete, un precedente attacco ischemico transitorio nei pazienti con ictus aterotrombotico.

Gli attacchi ischemici transitori costituiscono un fattore di rischio ben documentato per ictus cerebrale ischemico, soprattutto nelle prime ore successive all'evento.

Sono stati descritti altri fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus ma che al momento **non** appaiono **completamente documentati** come fattori indipendenti di rischio.

Fra questi:

- Emicrania
- Sindrome metabolica
- Sindrome delle apnee ostruttive da sonno
- Insonnia
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Anticorpi antifosfolipidi
- Aumento dell'apoB/apoA1 ratio
- Aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2
- Alterazioni dei fattori dell'emostasi
- Infiammazione e infezioni
- Malattie infiammatorie intestinali
- Uso di droghe
- Inquinamento atmosferico
- Lesioni vascolari neuroradiologicamente evidenti ma clinicamente silenti
- Iperuricemia
- Eccessivo stress
- Orari di lavoro eccessivi (>55 ore/settimana)
- Basso livello di istruzione
- Condizioni socio-economiche povere
- Depressione

L'età è il maggiore fattore di rischio per l'ictus. L'incidenza di ictus aumenta con l'età e, a partire dai 55 anni, raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni.

**Per l'emorragia cerebrale** i fattori di rischio sono:

- non modificabili: età; razza non caucasica;
- modificabili: ipertensione arteriosa, eccessiva assunzione di alcool, fumo.

La terapia trombolitica e la terapia anticoagulante nella fase acuta e nella prevenzione dell'ictus ischemico aumentano il rischio di emorragia cerebrale, in modo non significativo nei fibrillanti. La terapia antiaggregante ne aumenta solo modestamente il rischio. I microsanguinamenti individuati alla RM in gradient-echo sono un indicatore di danno dei piccoli vasi cerebrali possibilmente correlabile ad un elevato rischio di emorragia cerebrale parenchimale (9).

<b>Iperensione arteriosa</b>	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus
<b>Fumo</b>	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus Aumenta la pressione arteriosa e crea ipossia
<b>Ipercolesterolemia</b>	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus Contribuisce al danno vascolare spesso causa di Ictus
<b>Diabete</b>	Può causare danno al microcircolo e può aumentare il rischio di Ictus
<b>Alimentazione, inattività fisica ed obesità</b>	Possono condurre a ipertensione e all'aumento di lipidi e colesterolo ematico
<b>Eccesso di alcool</b>	Aumenta la pressione arteriosa e rende maggiormente probabile la fibrillazione atriale
<b>Fibrillazione atriale</b>	Aumenta il rischio di Ictus (fino a 5 volte)

#### **4.2 ICTUS IN ETÀ GIOVANILE**

In età pediatrica e giovanile la malattia aterosclerotica ha scarso ruolo patogenetico ed inizia ad avere un certo peso a partire dalla 4a decade di vita. È possibile che venga ereditata una predisposizione ad essere colpiti da ictus. Il ruolo dei fattori genetici nella determinazione del rischio di ictus non è tuttora completamente determinato.

Alla patogenesi dell'ictus pediatrico e giovanile contribuisce l'interazione di fattori di rischio multipli quali **condizioni trombofiliche** e **fattori di rischio non convenzionali** da ricercare mediante un'accurata valutazione clinica e approfonditi accertamenti strumentali. L'anamnesi deve essere accurata, condotta mediante la ricerca di traumi cranio-cervicali recenti, febbre di origine sconosciuta o recenti infezioni (in particolare da virus varicella-zoster), anemia sideropenica, emopatie, cardiopatie congenite, malattie del collagene, familiarità per vasculopatia cerebrale giovanile o per malattie che comportino complicanze vascolari, assunzione di droghe ed estrogeni e storia di emicrania.

Una arteriopatia stenotica dei vasi cerebrali intracranici di grosso calibro è alla base di circa la metà dei casi di ictus ischemico in età prescolare e scolare. Si distinguono arteriopatie acute con decorso monofasico e assenza di evolutività dopo i primi 6 mesi (arteriopatia cerebrale transitoria) e forme croniche con andamento evolutivo quali la sindrome moyamoya, le forme associate con anemia a cellule falciformi e le arteriopatie associate a malattie del collagene e la vasculopatia associata a ridotta attività di ADA2 da mutazione del gene CECR1.

Nei bambini con anemia a cellule falciformi, stante l'alto rischio vascolare ad essa associato, ogni segno/sintomo neurologico di nuova insorgenza deve essere valutato come espressione di un possibile evento cerebrovascolare.

Nei bambini con cardiopatie congenite la genesi degli eventi cerebrovascolari può essere multifattoriale per cui occorre ricercare condizioni aggiuntive di aumentato rischio trombotico quali deficit di alcuni fattori (proteina C, proteina S, Antitrombina III), elevati valori di lipoproteina (a) e omocisteinemia, anticorpi anti fosfolipidi, mutazione del fattore V "Leiden" e della protrombina G20210A. Alcune cardiopatie congenite possono associarsi inoltre ad arteriopatie dei vasi epiaortici che potrebbero rappresentare il determinante patogenetico alternativo al meccanismo cardioembolico, da ricercare con indagini angiografiche non invasive preferibilmente mediante angio-RM con mezzo di contrasto.

Altre cardiopatie emboligene sono rappresentate dalle valvulopatie acquisite quali, endocardite, protesi valvolari, malattia reumatica, degenerazione mixomatosa con prolasso e dai tumori cardiaci (mixoma, rhabdomyosarcoma, fibroelastoma).

Scarso ruolo hanno invece le aritmie quali la fibrillazione atriale a meno che non siano associate ad altre cardiopatie strutturali nel qual caso costituiscono un fattore aggravante il rischio embolico. Il ruolo eziologico del forame ovale pervio e dell'aneurisma del setto interatriale e le relative soluzioni terapeutiche, stante la loro elevata frequenza, vanno valutate caso per caso, analogamente alle altre epoche della vita, analogamente alle soluzioni terapeutiche.

In età giovanile la percentuale relativa **di ictus emorragico** sul totale degli ictus è superiore rispetto ai soggetti più anziani ed il peso globale dell'emorragia cerebrale è in aumento soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. I giovani di razza nera hanno un rischio maggiore di emorragia cerebrale rispetto ai bianchi.

L'eziologia dell'emorragia cerebrale nei soggetti giovani è più eterogenea rispetto a quella dei soggetti in età adulta e anziana; in particolare, svolgono un ruolo importante le malformazioni vascolari, le coagulopatie e l'abuso di sostanze quali la cocaina e le amine simpaticomimetiche.

Nei soggetti al di sotto dei 35-40 anni di età, le malformazioni vascolari sono una causa di emorragia cerebrale più frequente della vasculopatia ipertensiva, mentre al di sopra di tale età il rapporto si inverte. Peraltro l'ipertensione arteriosa, pur essendo meno frequente nel giovane rispetto all'anziano, aumenta il rischio di emorragia in misura maggiore.

L'abuso di sostanze esogene in modo particolare di amine simpatico-mimetiche quali la cocaina rappresenta un'importante causa di emorragia cerebrale nel soggetto giovane in relazione all'aumento dei valori pressori o tramite l'instaurarsi della sindrome da vasocostrizione reversibile.

Le fistole artero-venose durali comportano un rischio sia di emorragia cerebrale che di trombosi venosa.

Le malformazioni artero-venose normalmente si presentano isolate ma possono associarsi a specifiche entità sindromiche quali la sindrome PHACES, la malattia di Rendu-Osler-Weber, la malattia di Sturge Weber e la sindrome di Williams.

Gli angiomi cavernosi sono malformazioni vascolari a basso flusso che possono manifestarsi con crisi epilettiche o emorragie cerebrali, normalmente di entità lieve/moderata e paucisintomatiche, oppure ingrandirsi lentamente a causa di piccoli sanguinamenti ricorrenti.

In età pediatrico-giovanile oltre alle malformazioni artero-venose vi sono alcune altre peculiari patologie che possono causare emorragia cerebrale intraparenchimale, subaracnoidea o mista (cerebromeningea) spesso atipiche per sede ed evoluzione quali la malattia moyamoya, la sindrome da vasocostrizione reversibile, l'endocardite batterica e la trombosi venosa cerebrale.

La gravidanza e il puerperio sono associati a un aumento del rischio di emorragia cerebrale associato a specifiche condizioni quali la vasculopatia ipertensiva da preeclampsia-eclampsia talora associata a sindrome da vasocostrizione reversibile, la rottura di malformazioni artero-venose e l'apoplezia ipofisaria. L'età superiore a 35 anni, la razza afroamericana, l'ipertensione, le coagulopatie e l'abuso di tabacco sono fattori predisponenti alle manifestazioni emorragiche durante la gravidanza.

L'eziologia delle trombosi venose cerebrali riconosce un ampio spettro di fattori ed è spesso multifattoriale per cui viene richiesta un'approfondita analisi dei molteplici fattori di rischio e condizioni predisponenti. Nella donna le trombofilie genetiche e l'uso degli estrogeni rappresentano il principale fattore di rischio (9).

## **5. ABITUDINI E STILI DI VITA**

### **5.1 PROFILO DELLA DIETA**

L'adesione a un modello alimentare di tipo mediterraneo (Dieta Mediterranea), ricco di frutta, verdura e legumi, cereali non raffinati, moderate quantità di pesce, latticini e frutta a guscio, olio extravergine d'oliva come principale fonte di grasso, poca carne rossa e un moderato consumo di vino ai pasti, è associata a una riduzione del rischio e della mortalità per ictus, come indicato in modo consistente da un RCT (25) e da due metanalisi di studi prospettici, trasversali, caso-controllo ed RCT (26, 27). La riduzione del rischio è di circa il 30% per il più alto livello di adesione alla Dieta Mediterranea e del 10% per un livello di adesione intermedio rispetto a quello più basso (26). L'effetto protettivo appare specifico per l'ictus ischemico (26), come confermato da una ancor più recente indagine prospettica (28), e potrebbe essere correlato alla riconosciuta azione antiossidante, antinfiammatoria, antiaterogena e antitrombotica dei principali componenti del modello alimentare mediterraneo.

### **5.2 CARBOIDRATI**

Diete ad alto Carico Glicemico (CG) si associano significativamente ad un incremento del rischio di ictus pari al 3% per ogni 50 U di aumento del CG (29, 30). I risultati di due meta-analisi di studi prospettici (29, 30) hanno indicato una tendenza non significativa ad un aumentato rischio di ictus per un incremento dell'indice glicemico (IG) e per un'assunzione di CHO >290 g/die. Il meccanismo attraverso il quale un alto CG aumenta il rischio di ictus è attribuibile al danno vascolare indotto da un incremento cronico della glicemia e dell'insulinemia postprandiali, che agiscono sia attraverso lo stress ossidativo, sia attraverso un'inflammatione sistemica subclinica.

### **5.3 ECCESSO PONDERALE**

Una meta-analisi (31) ha dimostrato che l'eccesso ponderale, valutato dal body mass index, rappresenta un significativo fattore di rischio per l'ictus. E' presente una chiara evidenza di una relazione dose-dipendente: la meta-analisi ha indicato un aumento non significativo per il sovrappeso e un aumento del rischio di ictus del 26% per l'obesità. Dalla meta-analisi emerge anche un aumento significativo del rischio di ictus ischemico (ma non di ictus emorragico) sia per il sovrappeso che per l'obesità.

### **5.4 ATTIVITA' FISICA**

Una meta-analisi di studi prospettici (32) ha dimostrato un'associazione inversa tra livello di attività fisica discrezionale e rischio di ictus. Tale osservazione è relativa sia ad un livello moderato che ad un livello elevato di attività fisica. Non è stato possibile identificare una relazione fra entità/tipo di attività fisica e incidenza di ictus. Questi risultati sono in linea con le numerosissime evidenze sperimentali circa l'effetto positivo dell'attività fisica su numerosi fattori di rischio cardiovascolare.

### **5.5 FIBRA ALIMENTARE**

I risultati alcune meta-analisi di studi prospettici (33) indicano che il consumo di fibra alimentare si associa a un minor rischio di ictus totale. L'effetto benefico è più pronunciato per l'ictus ischemico rispetto a quello emorragico e più nelle donne che negli uomini. I risultati suggeriscono che l'effetto protettivo della fibra alimentare sull'ictus sia dose dipendente. I benefici del consumo di fibra alimentare sul rischio di ictus sono dovuti in parte alla riduzione della PA (in particolare nei soggetti ipertesi), probabilmente mediata da un miglioramento dell'insulino-resistenza e della disfunzione endoteliale, inoltre al miglioramento del profilo lipidico con riduzione del colesterolo-LDL e della lipemia postprandiale, e agli effetti positivi sulla fibrinolisi e sui fattori dell'inflammatione.

### **5.6 GRASSI**

Alcune meta-analisi di studi prospettici (34) non hanno evidenziato alcuna relazione tra assunzione di acidi grassi saturi e rischio di ictus cerebrale e in particolare di ictus ischemico. Da un'altra meta-analisi di studi prospettici (35) non è emersa alcuna associazione tra acidi grassi monoinsaturi della dieta e rischio di ictus cerebrale. Solo nelle donne è stato evidenziato un effetto protettivo degli acidi grassi omega 3 sul rischio di ictus ischemico (36). Non vi è alcuna associazione significativa tra supplementazione con acidi grassi polinsaturi omega 3 e rischio di ictus ischemico o emorragico. L'apparente discrepanza tra i risultati degli studi con acidi grassi e di quelli con gli alimenti che in gran parte li contengono (olio d'oliva, noci, pesce) sta ad indicare che l'effetto protettivo di questi alimenti potrebbe essere mediato dall'interazione dei vari nutrienti in essi contenuti (acidi grassi, polifenoli, vitamine, minerali ecc.).

### **5.7 FOLATI E VITAMINE DEL GRUPPO B**

Studi longitudinali hanno dimostrato che un adeguato apporto di folati con la dieta è associato ad una riduzione del rischio di ictus (37). L'effetto protettivo dei folati sull'ictus sembra essere indipendente dai livelli plasmatici di omocisteina. Gli effetti attribuiti ai folati sul rischio di ictus potrebbero nondimeno essere dovuti almeno in parte ad altri componenti benefici (vit. C, fitochimici, fibra alimentare) presenti negli alimenti di origine vegetale. L'associazione tra apporti con la dieta o livelli plasmatici di vitamina B6 e vitamina B12 e rischio di ictus è piuttosto incerta.

### **5.8 VITAMINA D**

Studi recenti (38, 39, 40) hanno dimostrato che bassi livelli plasmatici di vit. D (misurata come 25-idrossicolecalciferolo) sono associati a un maggior rischio di ictus. Uno di questi studi (41) ha valutato in particolare l'importanza dell'assunzione di vit. D con la dieta nella prevenzione dell'ictus, con risultati non univoci. I potenziali meccanismi attraverso i quali la vit. D potrebbe esercitare effetti favorevoli sulla salute cardiovascolare sono la regolazione della pressione arteriosa, la modulazione della sensibilità insulinica e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il controllo della funzione endoteliale e della proliferazione della muscolatura liscia vascolare, e la regolazione dei livelli di paratormone.

### **5.9 FRUTTA E VERDURA**

Diversi studi (42, 43) hanno evidenziato l'effetto protettivo del consumo di verdura e frutta sul rischio di ictus totale, ischemico ed emorragico. La riduzione del rischio va dall'11% al 31% ed è dose dipendente. L'effetto protettivo è mediato dalla complessa interazione dei nutrienti presenti nella frutta e nella verdura, tra cui fibra alimentare, potassio, folati e antiossidanti.

### **5.10 OLIO DI OLIVA**

Alcuni studi e meta-analisi (35, 43, 44, 45) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di olio di oliva – in particolare extravergine – sul rischio di ictus. La riduzione del rischio varia dal 24% al 40% nella categoria con più alto apporto di olio extravergine d'oliva. L'effetto protettivo non è ascrivibile con certezza ad un singolo nutriente ma sembra ragionevolmente attribuibile all'insieme dei componenti dell'olio extravergine d'oliva (acidi grassi monoinsaturi, polifenoli, tocoferoli ecc.).

### **5.11 CARNE**

Tre meta-analisi di studi prospettici (46, 47) hanno evidenziato che elevati apporti di carni rosse e trasformate sono associate a un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico. L'aumento del rischio varia dall'11% al 27% ed è dose-dipendente (47). L'aumento del rischio potrebbe essere collegato al contenuto in acidi grassi saturi e colesterolo delle carni rosse e trasformate, agli effetti di altri componenti (ferro eme) sulla perossidazione lipidica, nonché agli effetti sfavorevoli sulla pressione arteriosa dell'elevato contenuto di sodio delle carni trasformate.

### **5.12 PESCE**

Due meta-analisi di studi prospettici (48, 49) e un ulteriore studio prospettico (50) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di pesce sul rischio di ictus totale ed ischemico. La riduzione del rischio varia dal 4% al 12% nelle meta-analisi. L'effetto protettivo sull'ictus emorragico non è altrettanto consistente. L'effetto protettivo è verosimilmente mediato dalla complessa interazione dei nutrienti presenti nel pesce, tra cui acidi grassi polinsaturi della serie n-3, ma anche vitamina D e vitamine del gruppo B, potassio, calcio e magnesio. E' raccomandato consumare almeno due volte a settimana pesce grasso o semigrasso, anche per gli effetti globalmente favorevoli sulla prevenzione cardiovascolare.

### **5.13 ALCOL**

Recenti meta-analisi di studi prospettici (51, 52) hanno evidenziato che la relazione tra consumo di bevande alcoliche ed incidenza di ictus totale ed ischemico è descritta da un andamento dose-risposta a J, dove per consumi più alti (corrispondenti a più di 3-4 bicchieri di vino al giorno) si ha un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico. Le stesse meta-analisi hanno confermato anche per l'ictus emorragico un aumento del rischio in presenza di consumi eccessivi di bevande alcoliche. Il consumo moderato di bevande alcoliche è invece associato ad un minor rischio di ictus totale ed ischemico, ma non emorragico. Per quantità moderata si intende circa una unità alcolica al giorno se donna e due se uomo. E' raccomandato limitare l'eventuale consumo voluttuario giornaliero di bevande alcoliche a non più di 1 unità alcolica per le donne (12 g equivalenti a 125 ml di vino a media gradazione) e 2 unità per l'uomo (24 g equivalenti a 250 ml di vino a media gradazione).

#### **5.14 FUMO DI SIGARETTA**

La cessazione del fumo di sigaretta riduce il rischio di ictus ed è pertanto raccomandata nei soggetti di qualsiasi età e sesso e per i fumatori sia moderati che forti. L'uso di tecniche multimodali per la cessazione del fumo di sigaretta, inclusi il counseling, i sistemi di sostituzione della nicotina, i farmaci orali per l'interruzione del fumo, può risultare utile nel contesto di una strategia globale per la cessazione stessa.



## **6 DIAGNOSTICA STRUMENTALE**

### **6.1 IMAGINGNEURORADIOLOGICO**

#### **6.1.1 GESTIONE IN URGENZA**

Nella gestione del paziente con ictus cerebrale è necessario eseguire una diagnostica differenziale urgente tra stroke ischemico, emorragia cerebrale, emorragia subaracnoidea e trombosi venosa cerebrale attraverso l'utilizzo delle tecniche di imaging cerebrale (53).

È raccomandato eseguire una TC cerebrale o una RM encefalo, in emergenza, per distinguere l'ictus emorragico da quello ischemico. La TC è considerata l'esame di primo livello nella fase acuta, entro 30 minuti dall'accesso in ospedale (53).

Le linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale (9) suggeriscono l'utilizzo di sistemi di classificazione eziologica che considerano aspetti clinici, evidenza di fattori di rischio e causali, risultati di esami strumentali (TOAST, CCS, ASCO, ASCOD) al fine di stimolare una particolare attenzione all'individuazione della causa di un TIA o ictus ischemico, con intuitive ricadute positive sul corretto approccio terapeutico ed ai fini della formulazione della prognosi.

Prima di ogni trattamento specifico per l'ictus ischemico è raccomandata l'esecuzione in emergenza dell'imaging cerebrale. Nella maggior parte dei casi, un esame TC eseguito in condizioni basali, senza somministrazione del contrasto, fornirà le informazioni necessarie per prendere decisioni circa la gestione dell'emergenza. Inoltre, nei pazienti eleggibili alla terapia trombolitica per via endovenosa con r-tPA o al trattamento endovascolare è raccomandato completare l'imaging cerebrale con uno studio di imaging vascolare non invasivo prima dell'inizio del trattamento. L'esame dovrebbe essere effettuato più rapidamente possibile senza, comunque, ritardare l'inizio della terapia (9).

L'uso routinario di RM o di TC multimodali non è raccomandato per la selezione di pazienti da sottoporre a trombolisi e.v. entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi (9).

Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tissutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR) (9).

Secondo le linee guida SPREAD, la TC e la RM con le tecniche di diffusione e perfusione non hanno attualmente dimostrato chiari vantaggi nella selezione dei pazienti potenzialmente eleggibili per la terapia endovascolare. Per tale motivo si sottolinea la necessità di ulteriori studi randomizzati controllati per determinare se paradigmi di imaging avanzato con TC (angio-TC e perfusione) e la RM con perfusione e diffusione, inclusa la valutazione del core ischemico, della penombra e dello stato dei circoli collaterali, potranno essere raccomandati nella selezione dei pazienti da sottoporre alla terapia endovascolare entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e che hanno un ASPECTS  $\leq 6$  o oltre le 6 ore dall'inizio dei sintomi (9).

I circoli collaterali di compenso leptomeningei, importanti nel limitare il danno cerebrale nei pazienti con ictus ischemico in fase acuta, possono essere valutati con angio-TC e/o con RM prima di essere o meno sottoposti a trattamento di ricanalizzazione farmacologica o meccanica. I pazienti con scarsi circoli di compenso leptomeningei, nella fase acuta, presentano alterazioni di segnale alla RM con diffusione (DWI) nelle aree ASPECTS M1, M2, M3, M4, M6 e nell'insula. Nello studio RECAST, in particolare, l'imaging di RM con ASPECTS score derivato dalle sequenze DWI si è dimostrato efficace per la selezione dei pazienti da sottoporre a trombectomia meccanica; le suddette sequenze permettono, inoltre, di ottimizzare la valutazione del circolo posteriore (54).

In fase acuta, una corretta valutazione dei circoli di compenso con l'angio-TC, è possibile nei pazienti con occlusione della carotide interna o del tronco principale M1 dell'arteria cerebrale media (9). Secondo studi recenti, le tecniche di angio-TC multifase e la TC perfusionale possono, inoltre, fornire informazioni cruciali sullo stato dei circoli collaterali e sulla possibilità di sopravvivenza tissutale (54).

Le linee guida SPREAD evidenziano l'opportunità di ulteriori studi clinici controllati per valutare la reale efficacia dell'esecuzione in acuto di un'angio-TC, di un'angio-TC multifase, o di una TC perfusionale per valutare siti di sanguinamento attivo (spot sign) e fornire indicazioni sulla terapia da utilizzare nella fase acuta di un'emorragia cerebrale (9).

In pazienti con stroke di tipo ischemico tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, senza indicazione a trombectomia meccanica, le evidenze più recenti suggeriscono il trattamento con r-tPA e.v. qualora le neuroimmagini avanzate con TC (angio-TC e perfusione) e la RM con perfusione e diffusione definiscano una zona di mismatch tra core ischemico e penombra. Senza paradigmi di imaging avanzato, persiste la forte raccomandazione contro il trattamento trombolitico (55, 56).

L'angiografia digitale sottrattiva (DSA) del circolo intracranico è indicata per lo studio della patologia aneurismatica cerebrale responsabile di emorragia subaracnoidea, rappresentando il "gold standard". È quindi indicata in tutti i pazienti con emorragia subaracnoidea candidati ad un intervento endovascolare. È altresì indicata in casi di malformazioni artero-venose e fistole durali, prima delle procedure interventistiche endovascolari. In caso di indicazione all'intervento neurochirurgico, sentito il parere dell'operatore, può essere sufficiente lo studio vascolare intracranico con tecniche non invasive (angio-TC o angio-RM) (9).

Per quanto riguarda i casi di ictus ischemico correlato ad occlusione dei grossi vasi cerebrali, le recenti linee guida ESO stabiliscono l'indicazione alla trombectomia meccanica entro le 6 ore dall'insorgenza dei sintomi senza utilizzo di tecniche di neuroimaging avanzato in pazienti con NIHSS >5 o con NIHSS compreso tra 0 e 5 qualora siano presenti sintomi disabilitanti o se si verifica un peggioramento clinico nonostante la trombolisi endovenosa. Nei casi con presentazione dei sintomi compresa tra le 6 e le 24 ore, invece, è raccomandata la trombectomia meccanica in pazienti che soddisfino i criteri del trial DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) (57), che richiede lo studio di perfusione TC o RM per la valutazione del rapporto core/penombra dell'ischemia, oppure del trial DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) (58), che richiede esclusivamente la valutazione del core ischemico attraverso le sequenze RM pesate in diffusione o attraverso TC perfusionale (59). In particolare, l'imaging DWI fornisce la misura più accurata del volume del core infartuale e rappresenta un fattore predittivo indipendente sull'outcome clinico in numerosi trials (54).

Si veda **Allegato 1** nella sezione **Diagrammi di flusso**.

### **6.1.2 MONITORAGGIO**

La TC e la RM sono suggerite per il monitoraggio della lesione ischemica nelle fasi subacuta e cronica in quanto sono in grado di definire l'entità e l'estensione della sofferenza cerebrale e l'eventuale presenza di patologie collaterali, informazioni necessarie ai fini prognostici e riabilitativi. Entrambe sono in grado di evidenziare l'eventuale presenza di un infarcimento emorragico della lesione ischemica in fase sub-acuta mentre la sola RM è in grado di evidenziarlo nella fase cronica.

La TC e la RM sono suggerite per il monitoraggio della lesione emorragica nelle fasi subacuta e cronica. La RM, in particolare se effettuata con la somministrazione del contrasto, può evidenziare un'eventuale causa secondaria dell'emorragia. L'applicazione delle sequenze gradient echo (FFE) è in grado di obiettivare gli esiti emosiderinici in fase subacuta e cronica anche a distanza di anni dall'evento, in quanto l'emosiderina rimane per un tempo indefinito nel tessuto, per cui risulta un marker stabile di pregressa emorragia.

In caso di emorragie lobari, in persone di età inferiore ai 65 anni, prive di fattori di rischio noti per emorragia intracranica, è suggerita l'esecuzione di una RM cerebrale, meglio se a distanza di tempo dall'evento acuto e con mezzo di contrasto, per individuare eventuali cause secondarie d'emorragie o la presenza di angiomi cavernosi.

In caso di emorragia cerebrale, l'utilizzo della TC con mezzo di contrasto o dell'angio-TC è suggerito per la ricerca di eventuali anomalie strutturali sottostanti il sanguinamento.

L'evidenza alle neuroimmagini di anomalie sottostanti ad una emorragia intraparenchimale cerebrale correlano con il rischio di espansione dell'emorragia, mortalità e disabilità.

L'esecuzione in acuto di angio-TC, angio-TC multifase, o di TC perfusionale può consentire di valutare siti di sanguinamento attivo (spot sign), che sembrano correlare con il rischio di espansione dell'emorragia, mortalità e disabilità.

La TC e la RM sono suggerite al fine di evidenziare la leucoaraiosi. È opportuno valutare tale condizione, anche se asintomatica, in quanto la leucoaraiosi non è da considerare una condizione benigna, ma è correlata ad un aumento del rischio di disabilità, di demenza, di

depressione, di ictus, di emorragia dopo trombolisi e.v., ed in generale di maggior morbilità e mortalità.

La RM encefalica è indicata per evidenziare la presenza di infarti silenti che, come è noto, rappresentano un marker di rischio per ictus. Gli effetti cumulativi degli infarti silenti nel tempo potrebbero, inoltre, contribuire in maniera specifica a determinare un successivo declino cognitivo.

La RM con la tecnica gradient echo è suggerita per evidenziare la presenza dei piccoli e pregressi microsanguinamenti (microbleeds), reperto non specifico anche se più frequentemente osservato in pazienti con fattori di rischio per malattie cerebrovascolari.

Nelle emorragie lobari, se vi è il sospetto di amiloidosi cerebrale, è raccomandato l'utilizzo di sequenze in gradient echo T2 o SWI per il riscontro di pregresse lesioni emorragiche subcliniche.

La RM con le sequenze angiografiche del circolo venoso intracranico è suggerita per evidenziare gli infarti venosi con l'eventuale identificazione dell'occlusione venosa, in quanto, per questa indicazione, è superiore alla TC.

Nel decidere il miglior approccio terapeutico per l'aneurisma cerebrale non rotto debbono essere tenuti in considerazione: dimensioni, sede e morfologia dell'aneurisma, crescita dell'aneurisma, età del paziente, pregressa ESA, anamnesi familiare positiva per aneurisma cerebrale, presenza di aneurismi multipli, presenza di patologie concomitanti (per esempio malformazione artero-venosa) o di patologie ereditarie che possono esporre il paziente a un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Nei pazienti con aneurisma cerebrale non sottoposto a correzione neurochirurgica o endovascolare è raccomandato il follow-up neuroradiologico per identificare eventuali modificazioni volumetriche o morfologiche. Per il follow-up neuroradiologico degli aneurismi non rotti, la scelta di eseguire angio-RM o angio-TC può essere basata sulle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, grado di collaborazione, controindicazioni) e dell'aneurisma (sede, morfologia, dimensioni).

In presenza di aspetti clinici o radiologici negli esami di base tali da porre il sospetto di trombosi venosa cerebrale è suggerita l'esecuzione di una RM encefalo con sequenze T1, gradient echo T2 o SWI e di una angio-RM venosa.

L'angiografia cerebrale è opportuna in caso di malformazioni vascolari come aneurismi, malformazioni artero-venose o fistole durali, prima dell'intervento chirurgico o delle procedure interventistiche endovascolari.

In pazienti con storia familiare di ESA (almeno un parente di primo grado, ovvero due casi in una famiglia) è indicato uno screening con tecniche non invasive dei parenti di primo grado.

Nei pazienti con storia di ESA da rottura di aneurisma o nei portatori di aneurismi incidentali per i quali sussista indicazione al trattamento, è opportuna una sorveglianza periodica con tecniche neuroradiologiche non invasive.

In caso di residuo di malformazione vascolare dopo trattamento neurochirurgico o endovascolare è raccomandata la sorveglianza periodica con tecniche neuroradiologiche.

Nel sospetto di ESA è raccomandato eseguire una TC dell'encefalo senza mdc in emergenza. L'angio-TC è indicata nella valutazione iniziale dei pazienti con ESA per individuare un aneurisma e decidere la migliore strategia terapeutica, tuttavia in caso di angio-TC negativa è comunque indicata l'angiografia. L'angiografia in urgenza è raccomandata nei pazienti con ESA non traumatica.

La TC perfusionale è utile per identificare aree ischemiche a rischio di ischemia cerebrale secondaria nei pazienti con vasospasmo.

Nell'ictus emorragico, la diagnosi di sede con neuroimmagini è fondamentale per distinguere le emorragie cerebrali primarie dell'iperteso a sede tipica dalle emorragie lobari che possono richiedere accertamenti ulteriori per la possibilità di altre eziologie.

Per la diagnosi di stenosi carotidea sembra opportuno limitare l'uso dell'angiografia convenzionale a casi dubbi molto selezionati ed in vista di un'eventuale correzione chirurgica, quando vi sia discordanza tra ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e angio-RM con mezzo di contrasto o angio-TC, oppure quando non sia possibile ricorrere a queste due metodiche e non sia sufficiente quella con ultrasuoni. È indicato eseguire, oltre all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, anche una angio-RM con mezzo di contrasto oppure, in mancanza di questa, una angio-TC, purché validata, nel paziente: a. con TIA o ictus minore verificatosi

oltre l'ultima settimana e con stenosi carotidea congrua tra 50 e 69% (equivalente a metodo NASCET); b. in cui sia dubbio il grado di stenosi carotidea, specialmente se asintomatica; c. in cui si sospetti una lesione alta o bassa nel collo o lesioni multiple dei tronchi sovraortici. L'esame angiografico trova maggiori indicazioni rispetto allo studio neurosonologico nei pazienti in età pediatrica o giovanile con ischemia cerebrale per la prevalenza in questi casi di una eziologia arteritica intracranica rispetto alla eziologia aterosclerotica sovraaortica. I dati disponibili sembrano supportare una certa affidabilità degli esami non invasivi (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, angio-TC, angio-RM e angio-RM con mezzo di contrasto), purché usati da esperti, per diagnosticare una stenosi carotidea tra il 70% e il 99% (equivalente a metodo NASCET). Non vi sono dati sufficienti e servono maggiori conferme da ulteriori studi sull'affidabilità di tali metodiche per diagnosticare una stenosi carotidea tra il 50% e il 69% (equivalente a metodo NASCET). Mancano inoltre studi accurati e sufficienti che confrontino più metodiche non invasive con l'angiografia tradizionale. L'angio-RM con mezzo di contrasto sembra avere un profilo di sensibilità e specificità migliore dell'ecocolordoppler, dell'angio-TC e dell'angio-RM senza contrasto (che sono sostanzialmente sovrapponibili). Tuttavia, la validità esterna di questi risultati, tratti da studi selezionati, potrebbe essere modesta; infatti l'applicabilità delle metodiche non invasive varia da centro a centro, sia in termini di disponibilità di apparecchiature che di presenza di operatori esperti; è possibile quindi che in un determinato centro una metodica diversa dalla angio-RM con mezzo di contrasto offra migliori garanzie di accuratezza diagnostica.

L'angiografia nei pazienti con sospetta vasculite intracranica o con sospetta patologia non aterosclerotica di tronchi epiaortici (dissecazione, malformazioni vascolari, varianti anatomiche) sembra consentire una migliore accuratezza diagnostica rispetto alle tecniche neurosonologiche.

Lo studio di una stenosi carotidea ai fini della valutazione chirurgica o di terapia endovascolare deve essere affidata in prima istanza a metodiche non invasive (ecotomografia carotidea, angio-RM, angio-TC). Lo studio angiografico può essere opportuno in caso di discordanza tra i risultati forniti dalle metodiche non invasive, quando esista il sospetto di una prevalente patologia aterosclerotica a carico delle principali arterie intracraniche ed in particolare del circolo vertebro-basilare (esame velocitometrico doppler transcranico, angio-RM), quando esami angio-RM o angio-TC risultino viziati da artefatti o siano di difficile esecuzione (9).

## **6.2 VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA**

Si ricorre sempre più frequentemente a mezzi diagnostici e terapeutici volti ad individuare o arrestare le cause e le iniziali manifestazioni della malattia cerebrovascolare. L'ecocolordoppler risulta essere la metodica di base nella diagnostica dei tronchi sovraortici.

Come in tutte le indagini ultrasonografiche anche per ecocolordoppler TSA la consuetudine e l'esperienza acquisite dall'operatore portano abitualmente ad una codificazione dell'indagine alle sue varie fasi.

Risulta essere una metodica poco costosa, eseguibile a letto del paziente e ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nel quantificare la stenosi; i limiti sono legati alla esplorazione solo del tratto extracranico, alla difficoltà di studio in pz obesi o con calcificazioni, alla esperienza dell'esaminatore.

I criteri più usati per quantizzare i gradi di stenosi sono quelli forniti dallo studio NASCET o dallo studio ECST, ricordando che il Metodo NASCET tende a sottostimare le stenosi valutate secondo il Metodo ECST.

Le placche a maggior rischio emboligeno sono quelle disomogenee ed a superficie irregolare. Le caratteristiche ecografiche non consentono comunque una definizione esatta della struttura anatomopatologica della placca (per la refertazione esprimersi in termini di ecogenicità). Con l'aumentare del grado di stenosi, per la presenza di emorragie intraplacca e coni d'ombra, aumenta la difficoltà nella definizione delle caratteristiche morfologiche della placca e del grado di stenosi. Il referto finale deve contenere le misurazioni di velocità rilevate al doppler US, la descrizione morfologica del vaso visualizzato in B-mode (presenza, localizzazione e caratteristiche della placca), commenti su eventuali limitazioni allo studio per fattori tecnici ed emodinamici, comparazioni con eventuali esami precedenti e conclusioni sul grado di stenosi. Il doppler US non può definire un valore percentuale assoluto di stenosi ma deve essere utilizzato un protocollo di stratificazione del grado di stenosi, pertanto è inadeguato per definire sottocategorie di stenosi < al 50%. L'associazione del B-mode e del Doppler US permette di stratificare i seguenti gradi di stenosi: non stenosi, <50%, 50-69%, >70%, stenosi pre-occlusiva, occlusione.

Senza dubbio la situazione clinica in cui l'ecocolordoppler è irrinunciabile è rappresentata dall'attacco ischemico transitorio.

I TIA sono da tempo riconosciuti da molti Autori quali segnali premonitori dello stroke sia a breve che a lungo termine (60): sono infatti seguiti da stroke nel 5-40% (61,62) dei casi; il rischio di stroke a 30 giorni da un TIA è pari al 6,7%, con un rischio immediato del 5% nei primi 2 giorni (64,65). Nel 21% (63) dei soggetti con stroke è riferito un TIA nell'ultimo mese (66). E' giustificato considerare a rischio le stenosi emodinamicamente significative e gli ateromi potenzialmente emboligeni, ovvero quelli ulcerati e con emorragia nella loro compagine. Fondamentale sarà quindi anche la distinzione accurata tra stenosi ed occlusione in quanto, quest'ultima già poche ore dopo il suo instaurarsi non risulta più operabile.

Per quanto riguarda il riconoscimento della stenosi gli studi più recenti conferiscono all'ecocolordoppler un alto grado di sensibilità ed accuratezza prossimo al 100% (67, 68). Tutti gli autori sono concordi però su come i risultati sono essenzialmente influenzati dall'esperienza degli operatori.

Nella diagnosi di emorragia sottointimale l'ultrasonografia mostra un'elevata sensibilità (dal 91 al 96%) ma una più bassa specificità (dal 38% all'88%) (69, 70), pur con accuratezza diagnostica maggiore dell'angiografia: del resto questa rappresenta il lume del vaso e non la parete mentre l'emorragia intraplacca è un fenomeno che coinvolge primitivamente la parete del vaso.

La diagnosi di ulcerazione con ecografia è incostante, ma l'angiografia possiede accuratezza diagnostica non superiore (71)

I frequenti confronti tra ecocolordoppler, angiografia e reperti operatori hanno ormai messo in dubbio il ruolo dell'angiografia quale gold-standard di riferimento (72): l'ecocolordoppler appare come la metodica migliore per definire se un paziente sia di pertinenza medica o chirurgica.

Un'altra condizione in cui l'ecocolordoppler trova indicazione è (73,74) in pazienti asintomatici con un reperto di soffio carotideo e in quelli asintomatici con elevata probabilità di avere stenosi carotidee (claudicatio intermittens, coronaropatia, diabete mellito, età superiore ai 65 anni con più fattori di rischio).

L'ecocolordoppler è inoltre indicato nei soggetti che presentino fattori di rischio cardiovascolare in assenza di sintomi.

Altre indicazioni cliniche sono rappresentate dalla valutazione preoperatoria in previsione di grossi interventi di chirurgia cardiaca o vascolare, dallo studio dei vasi epiaortici in soggetti in cui si è già nota una vasculopatia aterosclerotica in altri distretti, dalla presenza di tumefazione pulsante in sede cervicale e quando esista un'anisofigmia degli arti superiori. L'aterosclerosi è un processo dinamico e complesso nel quale fenomeni di progressione possono alternarsi a processi di regressione della placca o a lunghi periodi di stabilità.; l'evoluzione dipende dalle componenti cellulari della placca, dall'integrità o meno dell'endotelio, dall'integrità o meno dell'endotelio, dall'interazione con le componenti ematiche (cellulari e non), dalla geometria e localizzazione della lesione stessa. Il follow-up in seguito ad interventi chirurgici di endoarteriectomia carotidea o di by-pass extra-anatomico, dopo stenting e durante terapia farmacologica costituisce un ampio campo di applicazione della metodica. Pazienti con stenosi = o > del 50% non candidabili ad endoarteriectomia dovrebbero effettuare controllo a 6-12 mesi. Pazienti con stenosi < 50% dovrebbero essere valutati ogni 1-2 anni. Pazienti con carotide normale, ma con marcati fattori di rischio dovrebbero essere valutati ogni 3-5 anni. Nel follow-up dopo chirurgia della carotide è indicato un controllo precoce con eco-Doppler dei tronchi sovraortici entro 3 mesi dall'intervento e poi, in assenza di significativa evolutività omo- o controlaterale, a 6 mesi, a 1 anno e successivamente con cadenza annuale per valutare recidive di stenosi quando superiori al 50% oppure in caso di stenosi carotidiche controlaterali è indicata una frequenza di controlli maggiore.

Lo studio ecocolordoppler TSA è raccomandato nei suddetti con TIA o ictus ischemico recente per un migliore inquadramento eziopatogenetico e nella valutazione della stenosi carotidea ai fini di una scelta terapeutica in senso chirurgico, dopo avere eventualmente completato con dati di altre tecniche non invasive di neuroimmagini (angio RMN oppure Angio TC). È indicato eseguire, oltre all'ecocolordoppler TSA, anche una angio RMN con m.d.c. oppure una angio TC nei pazienti con TIA o minor stroke con stenosi tra il 50-60% oppure sia in dubbio la stenosi carotidea oppure se si sospetta la presenza di lesioni alte o basse o multiple.

L'ecocolordoppler transcranico è una tecnica non invasiva, riproducibile al letto del paziente, che utilizza gli ultrasuoni per ottenere informazioni sulle velocità di flusso delle principali arterie intracraniche costituenti il circolo di Willis ed il sistema vertebro-basilare.

La teca cranica è accessibile agli US in alcune aree del capo, che vengono tecnicamente denominate "FINESTRE ACUSTICHE": temporale assiale e temporale coronale, occipitale centrale e laterale, orbitaria.

La finestra temporale consente lo studio dell'arteria cerebrale media (m1-m2), dell'arteria cerebrale anteriore (a1-a2), dell'arteria cerebrale posteriore (p1-p2), dell'arterie comunicanti (acoa-acop), del sifone carotideo (sovracilinoideo-c1), del top basilare. La finestra occipitale invece consente lo studio dell'arterie vertebrali (tratto v4), dell'arteria basilare (tratto prossimale-medio), della pica.

La finestra orbitaria consente di studiare l'arteria oftalmica e il sifone carotideo, consentendo una valutazione dell'attivazione del circolo di compenso anteriore attraverso l'ACE, in caso di occlusione prossimale dell'ICA. Diagnosi di occlusione arteriosa acuta.

Le indicazioni allo studio transcranico sono:

- Valutazione di stenosi intracraniche (vasi del Poligono di Willis, arterie vertebrali ed arteria basilare).
- Monitoraggio della ricanalizzazione arteriosa spontanea o dopo trattamento fibrinolitico.
- Registrazione di microemboli spontanei in caso di placche instabili.
- Valutazione della riserva emodinamica cerebrale.
- Identificazione dello shunt destro-sinistro.
- Identificazione e monitoraggio del vasospasmo.
- Valutazione emodinamica delle malformazioni artero-venose.
- Diagnosi e monitoraggio della trombosi venosa cerebrale (trombosi del seno longitudinale, trasverso e retto).
- Diagnosi di morte cerebrale.
- Monitoraggio non invasivo di interventi endovascolari (stenting, angioplastica, endoarteriectomia).
- Sonotrombolisi.

## 7. LA STROKE UNIT

L'ictus è una emergenza medica che richiede il ricovero immediato nel Centro Ictus dell'Ospedale più vicino, come indicato da Consensus e Linee Guida. Il paziente con ictus va sempre ricoverato, perché è solo con le indagini eseguibili in regime di ricovero che si può rapidamente diagnosticare sede e natura del danno cerebrale, oltre che prevenire e curare eventuali complicanze cardiache, respiratorie e metaboliche ed iniziare precocemente un appropriato programma riabilitativo, laddove richiesto(9).

Nel sospetto clinico di ictus è raccomandato, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, il trasporto immediato al Pronto Soccorso dell'Ospedale dotato di Unità Neurovascolare (Stroke Unit) più vicino. È raccomandato che il personale della Centrale Operativa del 118 sia addestrato ad identificare, al triage telefonico, un sospetto ictus e, in presenza di indicazioni cliniche alla trombolisi, a gestirlo come un'emergenza medica da trattarsi con Codice Ictus. Il personale dei mezzi di soccorso deve ricevere uno specifico addestramento, con aggiornamenti continui, sul riconoscimento precoce dei segni dell'ictus e sulla gestione del paziente durante il trasporto.

Per il trasporto mediante 118 in Ospedale dotato di Stroke Unit (Unità Neurovascolare), è suggerita l'attivazione del Codice Ictus in presenza delle condizioni temporali e cliniche favorevoli all'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione. Il Codice Ictus è definito da:

- esordio dei sintomi da non oltre 4 ore;
- età superiore ai 18 anni;
- Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale positiva (CPSS).

Gli elementi cardine di un percorso diagnostico-terapeutico per l'ictus acuto, attualizzato rispetto alle più recenti acquisizioni dai trial clinici, sono:

- il precoce riconoscimento dell'ictus da parte del personale di soccorso;
- un triage che valorizzi la severità del quadro clinico ed il tempo di esordio dei sintomi;
- l'attivazione di un team comprendente il neurologo e il neuroradiologo interventista (dove disponibile);
- l'esecuzione di neuroimmagini del parenchima e dei vasi cerebrali e del trattamento trombolitico endovenoso, se praticabile;
- il trasferimento del paziente nel Centro presso il quale è effettuabile l'eventuale trattamento endovascolare, nei casi in cui questo trovi indicazione.

Appare imprescindibile l'utilizzo di procedure e protocolli diagnostico-terapeutici condivisi e concordati con il 118 e gli altri centri della RETE ICTUS per la gestione del paziente. I centri di riferimento (SU di II livello - HUB) devono fornire consulenza sulla gestione dei pazienti e opportunità di aggiornamento professionale e formazione specifica agli operatori sanitari delle strutture ospedaliere della rete.

La Stroke Unit (Unità Neurovascolare) costituisce l'elemento centrale della catena assistenziale all'ictus cerebrale acuto, rappresentando la struttura dedicata all'interno della quale:

- a) si sviluppano operativamente le competenze sulla patologia vascolare cerebrale in fase acuta;
- b) si intraprendono quelle più propriamente riabilitative il più precocemente possibile;

c) si stabiliscono le basi per l'inizio di quel fondamentale processo che va sotto la comune definizione di prevenzione secondaria, la quale rappresenta lo strumento più idoneo attualmente conosciuto per la riduzione delle recidive.

Essa interagisce, relativamente all'accesso dei pazienti, con l'organizzazione sanitaria del territorio sulla base di modelli operativi condivisi con:

- a) il Pronto Soccorso dell'Ospedale nel quale è collocato e degli Ospedali della stessa area che non ne siano provvisti;
- b) il Servizio di emergenza/urgenza 118, al quale è demandata la responsabilità dell'arrivo il più precoce possibile dalla sede dell'evento acuto all'Ospedale dotato di Pronto Soccorso e di Stroke Unit (Unità Neurovascolare).

Per far fronte alla elevata richiesta assistenziale e di strutture specificatamente dedicate alla cura e prevenzione dell'ictus la programmazione sanitaria nazionale riconosce STROKE UNIT (Unità Neurovascolari) di I livello con funzione di SPOKE e di II livello con funzione di HUB connesse in un sistema di rete, la RETE ICTUS, razionalmente distribuite sul territorio, in base ai dati demografici e orografici delle singole realtà territoriali. Tali strutture devono lavorare in connessione tra loro garantendo, ove richiesto, il trasferimento del paziente non solo dai centri SPOKE agli HUB, ma anche viceversa (113).

### **7.1 STROKE UNIT DI I LIVELLO (CENTRO SPOKE)**

La Stroke Unit di I livello trova collocazione all'interno di struttura ospedaliera sede di PS/DEA di I o di II livello; deve essere in grado di assicurare la gestione di pazienti con deficit cerebrale focale acuto (esordito da meno di 6 ore) di natura ischemica o emorragica non di pertinenza neurochirurgica. I pazienti con tale patologia provengono dal bacino naturale di afferenza, con modalità autonoma o con trasporto urgente mediante mezzi del 118. Tali strutture devono inoltre essere in grado di garantire:

- a) Diagnosi clinico-strumentale, in reme di urgenza, del tipo di urgenza, del tipo di ictus, della causa che lo ha determinato e della gravità della malattia;
- b) Attuazione dei provvedimenti terapeutici (farmacologici, riabilitativi) più adeguati per la gestione di questa fase

La Stroke Unit (Unità Neurovascolare) di I Livello si caratterizza per la presenza di almeno 8 posti letto in area neurologica con degenza dedicata per pazienti con ictus, di:

- competenze multidisciplinari (compreso personale specializzato per l'erogazione di procedure neurasonologiche di eco-colorDoppler dei tronchi sovraortici e dei vasi intracranici e di procedure ecocardiografiche, incluse o esistenti nel contesto della struttura);
- di norma almeno un neurologo dedicato per turno lavorativo e personale infermieristico esperto e dedicato;
- possibilità di monitoraggio di almeno un posto letto;
- riabilitazione precoce (fisioterapia, logopedia, terapia occupazionale);
- terapia fibrinolitica endovenosa;
- pronta disponibilità neurochirurgica (anche in altra sede con supporto tecnologico telediagnostico);



- disponibilità h24 di TC cerebrale e/o angio-TC con apparecchio volumetrico multistrati ad almeno 16 strati e/o RM encefalo, RM DWI, angio-RM;
- collegamento operativo con le SU di I e II livello per invio immagini e consultazione (telemedicina);
- collegamento operativo (protocolli condivisi di valutazione del danno e della disabilità, di indicatori di processo riabilitativo e di esito) con il territorio e con una o più strutture riabilitative.
- Diagnostica neurosonologica epiaortica e intracranica, ecodoppler dei tronchi sovra-aortici (TSA) ed ecocardiografia

## **7.2 STROKE UNIT DI II LIVELLO (CENTRO DI RIFERIMENTO HUB)**

La Stroke Unit (Unità Neurovascolare) di II livello è una struttura di terapia semi-intensiva ad alta intensità di cure e trova collocazione all'interno di una struttura ospedaliera sede di PS/DEA di II livello. Deve assicurare la gestione di pazienti con deficit cerebrale focale iperacuto di natura ischemica o emorragica non di pertinenza neurochirurgica. I pazienti con tale patologia provengono dal bacino naturale di afferenza, con modalità autonoma o con trasporto urgente mediante mezzi del 118, e dagli altri ospedali sede di SPOKE del territorio di competenza. Deve trattare almeno 500 casi/anno di ictus e, oltre a quanto previsto per i centri ictus di I livello, deve garantire i seguenti standard:

- unità di norma a conduzione neurologica;
- personale dedicato h24;
- presenza di una guardia esperta h24/7 in grado di gestire i pazienti ricoverati in SU e ovunque, entro l'area di emergenza
- neuroradiologia h24/7 con: TC volumetrica multistrato a 64 strati, con programmi di ricostruzione angiografica e perfusionale; apparecchio da 1,5 Tesla per RM, RM-DWI, RM-PWI e angio-RM con pacchetto per rapida effettuazione;
- interventistica endovascolare con camera con angiografo digitale con arco a C e con Flat Pannel (h24/7 o reperibilità);
- neurochirurgia (h24/7 o reperibilità);
- chirurgia vascolare (24/7 o reperibilità);
- trombectomia meccanica (urgenza), stent extra- ed intracranico;
- embolizzazione di malformazioni AV, aneurismi (urgenza ed elezione);
- endoarterectomia (urgenza);
- craniotomia decompressiva;
- clipping degli aneurismi.
- Attività di ricerca clinica e/o di base nel settore

## 8 TRATTAMENTO IN URGENZA

### 8.1 TROMBOLISI ENDOVENOSA

Le linee guida ISO-SPREAD (Stroke Prevention and Awareness Diffusion, 2001 - I edizione), che coinvolgono 37 società scientifiche, tra cui l'associazione dei pazienti con ictus A.L.I.Ce. Italia Onlus, hanno l'obiettivo di diffondere cure e best practice con criteri basati sull'evidenza. Le linee guida ISO-SPREAD vengono costantemente aggiornate e oggi rappresentano il riferimento italiano per la diagnosi e la cura dell'ictus cerebrale, in particolare per la riperfusione farmacologica in acuto con farmaci trombolitici (9).

La finestra terapeutica approvata per la trombolisi sistemica è stata di 3 ore dall'esordio dei sintomi fino al novembre 2013, quando l'AIFA con determinazione V&A/1559 del 17 settembre 2013 l'ha estesa a 4.5 ore. Nel settembre 2015 le nuove linee guida ISO-SPREAD (9), sulla base dei dati scientifici, hanno ampliato le indicazioni al trattamento e, nell'aprile 2016, l'AIFA ha autorizzato l'impiego di Actilyse (r-tPA, nome commerciale Alteplase, farmaco "fibrinolitico" che ha come meccanismo di azione l'attivazione tissutale del plasminogeno, causando la lisi di emboli e trombi) a carico del SSN per il trattamento dell'ictus ischemico in pazienti di età maggiore di 80 anni entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, inserendolo nell'elenco dei farmaci istituito ai sensi della Legge n.648/96 (vedi GU n 94 del 22/04/2016).

Il D.M. AIC/UPC/209/2003 e la Determinazione AIFA n. 1/AE del novembre 2007 hanno anche stabilito l'obbligo di registrare i pazienti trattati nel registro di farmacovigilanza "Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register" (SITS-ISTR), nel quale registro i pazienti sottoposti a trombolisi e.v. devono dunque essere registrati. La letteratura internazionale rileva che la somministrazione di terapia trombolitica e.v. con alteplase (r-tPA) entro 4.5 ore dall'insorgenza dei sintomi porta alla rivascolarizzazione nel 33% dei casi con occlusione dei grossi vasi cerebrali. La trombolisi e.v. viene quindi eseguita secondo il protocollo SITS-ISTR attraverso la infusione di Actilyse alla dose di 0.9 mg/kg di peso corporeo (dose max 90 mg) in infusione e.v. della durata di 60' e con il 10% somministrato in bolo iniziale. Il trattamento con r-tPA e.v. è quindi raccomandato entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico con segni neurologici focali evidenti clinicamente, senza limiti superiori di età e di gravità. È comunque indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile, anche in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento, ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento. Quando l'ora di insorgenza dell'ictus non sia nota o in caso di ictus al risveglio, il paziente deve essere sottoposto a metodiche di neuroimaging avanzato (RM DW e PW o pTC) per definire il mismatch tessutale e/o consentire di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR) (9, 75).

In particolare, nei pazienti con deficit neurologico focale esordito con crisi epilettica, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non è un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale. Nei pazienti con glicemia <50 mg/dl e deficit neurologico invariato anche dopo normalizzazione del normale livello glicemico, si deve effettuare il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.; ugualmente persiste indicazione al trattamento nei pazienti con glicemia >400 mg/dl che, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v. scende sotto i 200 mg/dl. In pazienti con ictus negli ultimi 3 mesi il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce di effettuare il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, considerando l'estensione della lesione, l'intervallo di tempo dal precedente ictus (rischio di emorragia maggiore per lesioni più estese e più recenti), l'età del paziente (rischio di emorragia potenzialmente maggiore nei pazienti più anziani e rapporto rischio/beneficio in funzione dell'aspettativa di vita) e la potenziale gravità del nuovo evento. I pazienti con segni precoci di ischemia alla TC possono trarre beneficio dalla trombolisi e.v., tranne che quando i segni precoci coinvolgono >1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media. Se l'ASPECTS score è <7 il rapporto rischi/benefici diviene meno favorevole.

Nei pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK la trombolisi e.v. è indicata nei pazienti con INR ≤ 1.7. I dati della letteratura suggeriscono la possibilità di sottoporre a trombolisi e.v. pazienti trattati con farmaci anticoagulanti orali diretti con verosimile effetto sub-terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban o l'apixaban). Infine, i dati disponibili mostrano un aumento di rischio di emorragia sintomatica e di esito clinico negativo quando si trattano con trombolisi e.v. pazienti che hanno ricevuto una dose profilattica o terapeutica di EBPM da 6 a 24 ore prima. Tuttavia il numero limitato di casi non consente di valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo

stesso aumento di rischio; la terapia antiaggregante, in particolare una doppia antiaggregazione, comporta un incremento del rischio emorragico da trombolisi e.v., malgrado la quale l'efficacia del trattamento si conferma. Devono poi essere soddisfatti tutti i criteri di esclusione/inclusione come da check -list allegata nella corrispondente procedura.

Il beneficio della terapia trombolitica è connesso significativamente alla riduzione della disabilità residua. Infatti, i costi della degenza dei pazienti con grave disabilità aumentano di 4.5 volte rispetto ai pazienti con ictus lieve. È stato calcolato che il numero necessario al beneficio della trombolisi è di 4-5, 11 e 14 pazienti per le finestre terapeutiche rispettivamente di 90, 90-180 e 240 minuti. Una recente ricerca francese ha stimato che per ogni aumento dell'1% del numero di pazienti sottoposti a trattamento trombolitico, vi è una diminuzione di 439.800 € in totale nei costi per il sistema sanitario dovuto alla riduzione della disabilità (76).

**Si veda Allegato 2 nella sezione Diagrammi di flusso.**

## **8.2 RIPERFUSIONE ENDOVASCOLARE**

### **8.2.1 INDICAZIONI TROMBECTOMIA MECCANICA**

Le tecniche di trombectomia meccanica sono raccomandate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore tratto A1 in assenza di un estensivo core infartuale (ASPECT <6; volume  $\geq$  70 ml). Per ASPECT <6 in casi selezionati, vengono singolarmente considerati altri fattori di selezione: giovane età, mRs pre-stroke <2, presenza di "circoli di compenso attivi" (angio-TC, angio-RM, angiografia), mismatch DW/PW (9,59, 75).

Le tecniche di trombectomia meccanica primaria sono raccomandate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intracranica, arteria cerebrale media tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore tratto A1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v.

In pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v., il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il ricorso a tecniche di trombectomia meccanica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi (9). In tali pazienti, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce comunque il ricorso a tecniche di trombectomia meccanica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. E' inoltre possibile intervenire anche oltre tale finestra temporale, valutando ASPECT score e mismatch PWI/DWI, dato che in molti di questi casi, la trombectomia meccanica rappresenta un intervento salva-vita.

Pazienti con ictus esordito oltre le 4.5 ore possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica primaria, in particolare se iniziata entro 5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di intervallo inizio sintomi-inizio trattamento endovascolare superiore alle 5 ore, la ricerca di mismatch alla RM DW-PW o alla pTC fornisce informazioni utili alla scelta terapeutica. In particolare l'uso della angio-TC "trifasica" può dare importanti informazioni oltre che sulla sede di occlusione vasale, sui circoli di compenso attivi (59, 75).

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di un grande vaso del circolo anteriore con esordio tra le 6 e 24 ore è possibile eseguire la trombectomia meccanica se sono rispettati i criteri di selezione degli studi DEFUSE-3 (57) e DAWN (58).

#### Criteri "DAWN"

Esordio da 6 a 24 h

Occlusione carotide interna cervicale e/o arteria cerebrale media prossimale

TECNICHE DI NEUROIMAGING : TC-perfusione, RMN-DWI

GRUPPO A: > 80aa, NIHSS  $\geq$  10, infart core <21 ml

GRUPPO B: <80, NIHSS  $\geq$  10, infart core <31ml

Gruppo C: < 80, NIHSS  $\geq$ 20, infart core 31-51 ml

#### Criteri "DEFUSE 3"

Esordio da 6 a 16 h

Età < 90 anni

NIHSS > 6

TECNICHE DI NEUROIMAGING : TC-perfusione, RMN-DWI/PWI

Infart Core < 70 ml; volume di penombra >15 ml e rapporto volume di penombra /core volume del >1.8.

Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK con INR >1.7 possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio. L'intervento endoarterioso meccanico può essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischi/benefici, in pazienti trattati con anticoagulanti diretti e con alto rischio di emorragia, definito dai test di laboratorio specifici (o dall'impossibilità della loro esecuzione) e dal tempo dell'ultima assunzione, in quanto non sembra associato a un incremento del rischio di complicanze emorragiche.

In pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose prima dell'ictus, la letteratura suggerisce il ricorso a intervento endoarterioso meccanico primario.

Pazienti con ictus ischemico acuto ed intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore non cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, < 3 mesi secondo la licenza EMA), possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica, dopo valutazione clinica e del rischio emorragico.

Non esistono dati di letteratura su trattamenti endoarteriosi in pazienti con: neoplasia con aumentato rischio emorragico; storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea; grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva; retinopatia emorragica; alto rischio emorragico per comorbidità; recenti (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi). Tuttavia, è ragionevole valutare individualmente il rapporto rischio/benefico di un intervento endoarterioso meccanico che come tale comporta un limitato rischio emorragico.

Sono stati recentemente pubblicati (77), la sintesi dei maggiori criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a trombectomia.

Molti di questi criteri ad oggi vengono ancora tenuti in considerazione, tuttavia circa l'ora di esordio dei sintomi, il paradigma del tempo è caduto specie dopo i risultati ottenuti dai TRIAL DOWN e Defuse-3. Rimangono validi gli aspetti clinici (mRs pre-stroke <2; le aspettative di vita, specie nei pazienti neoplastici, >90 gg; i circoli di compenso attivi >1). A questi vanno inoltre aggiunte altre considerazioni inerenti le condizioni generali del paziente (le eventuali co-patologie) ed il rischio anestesilogico (specie se il paziente deve essere intubato e sottoposto ad anestesia generale). La valutazione dell'ASPECT-score è importante per la valutazione della prognosi, ma non rappresenta un criterio di esclusione assoluto. Per ASPECT score inferiori a 6, ritorna valida la considerazione del mismatch DW/PW in RMI o con TC-p.

### **8.2.2 GESTIONE DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TROMBECTOMIA MECCANICA**

Non vi sono evidenze scientifiche nel preferire un'anestesia generale rispetto ad una sedazione cosciente in corso di trombectomia meccanica.

In corso di trombectomia meccanica deve essere evitata una brusca caduta della pressione arteriosa sistolica.

Durante la trombectomia meccanica nelle 24 ore successive la pressione arteriosa deve essere mantenuta sotto 180 mmHg di sistolica e i 105 mmHg di diastolica.

### **8.2.3 STENTING CAROTIDEO E TROMBECTOMIA MECCANICA**

In caso di ictus ischemico di un grosso vaso associato a stenosi della carotide extracranica omolaterale può essere considerato l'inserimento di un stent cervicale in aggiunta all'intervento di trombectomia, ma sono finora assenti evidenze scientifiche a favore rispetto a alla sola trombectomia.

### **8.2.4 TROMBECTOMIA MECCANICA E TROMBOLISI**

La trombolisi endovenosa e la trombectomia meccanica non rappresentano trattamenti alternativi l'uno all'altro. Nei pazienti candidati a trombectomia meccanica è indicata la trombolisi endovenosa in assenza di controindicazioni specifiche a quest'ultima.

La trombolisi endovenosa non dovrebbe mai ritardare la trombectomia meccanica e viceversa.

Nei pazienti candidati a trombectomia meccanica, secondo recenti evidenze, sarebbe preferibile usare il tenecteplase anziché l'alteplase.

Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.

*Si veda **Allegato 3** nella sezione **Diagrammi di flusso**.*

## **9. COMPLICANZE IN STROKE UNIT**

### **9.1 MONITORAGGIO NEUROLOGICO**

Il paziente deve essere monitorato con le scale di NIHSS e GCS almeno ogni 12 ore. In caso di esecuzione della trombolisi sistemica il monitoraggio va fatto ogni 15' per le prime 2 ore, poi ogni 60' per le successive 6 ore, indi ogni 60' sino alle 24 ore dall'inizio della procedura. Comunque nel caso di peggioramento clinico il monitoraggio deve essere effettuato ogni 3 ore (9).

### **9.2 TRATTAMENTO EMORRAGIA CEREBRALE SINTOMATICA IN CORSO DI TERAPIA CON RTPA**

Non ci sono interventi terapeutici di dimostrata efficacia. La letteratura (9,75, 78, 79) suggerisce il ricorso a (in ordine di presunta efficacia):

- plasma fresco congelato (12-15 mL/kg [da 4 a 6 unità])
- acido t-aminocaproico (Caprolisin 2g ev. Seguiti da altra somministrazione dopo 30min se evidenza di ulteriore incremento dell'emorragia)
- acido tranexamico (una fiala di Acido tranexamico 500mg per via endovenosa lenta)
- concentrato di fattori della coagulazione (Uman Complex)

### **9.3 ULCERE DA DECUBITO**

La mobilizzazione precoce è raccomandata nei casi di stroke ischemico senza segni di ipertensione endocranica per la prevenzione delle ulcere da decubito. Gli studi dimostrano che la mobilizzazione precoce sia associata anche a minor rischio di polmonite, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

E necessario utilizzare materassi antidecubito nei pazienti allettati e gravemente paretici.

### **9.4 INFEZIONI**

La polmonite è una complicanza frequente dell'ischemia cerebrale ed è associata ad una degenza ospedaliera più lunga, maggiore rischio di morte e peggiori esiti funzionali.

La mobilitazione precoce, il controllo della pervietà delle vie aeree, il trattamento di nausea e vomito prevengono l'insorgenza della polmonite. La comparsa di febbre dopo lo stroke pone l'indicazione alla ricerca ed al trattamento dell'eventuale polmonite secondo le procedure aziendali stabilite [progetto SCIMMIA]. L'ipossia sistemica deve essere evitata per limitare il danno cellulare provocato dall'ischemia. Necessario monitorare per almeno 48 ore la saturimetria transcutanea ed evitare valori di SpO<sub>2</sub> < 94%. I pazienti a rischio per ostruzione via aeree e quelli con elevata ICP devono essere posizionati con la testa a circa 30°. In caso di riduzione della SpO<sub>2</sub> a valori inferiori a 94% si raccomanda supplementazione di O<sub>2</sub> tramite cannula nasale, maschera di venturi, respirazione non invasiva con BPAP o CPAP.

Le infezioni delle vie urinarie sono frequenti nei primi giorni dopo lo stroke. Il trattamento e la diagnosi di infezione delle vie urinarie devono essere gestiti secondo le procedure aziendali stabilite [progetto SCIMMIA]. L'incontinenza e la ritenzione urinaria rappresentano elementi predittivi di esito funzionale non favorevole. Una volta diagnosticata l'infezione urinaria, vanno scelti gli antibiotici adeguati; per evitare lo sviluppo di resistenze batteriche, bisogna evitare l'antibiotico-profilassi. Raccomandato posizionare il catetere solo in caso di effettiva necessita.

### **9.5 TROMBOSI VENOSE PROFONDE ED EMBOLIA POLMONARE**

Nei pazienti gravemente parietici, per la prevenzione delle trombosi venose profonde e dell'embolia polmonare, è raccomandata la terapia con LMWH. Tale trattamento è da iniziare entro 24-48h dall'evento ischemico. Raccomandata la mobilitazione precoce del paziente.

### **9.6 IPERTENSIONE ENDOCRANICA ED EDEMA CEREBRALE**

Nel sospetto di ipertensione endocranica è necessario richiedere una valutazione da parte dell'anestesista-rianimatore reperibile.

Il trattamento dell'ipertensione endocranica deve essere effettuato in terapia intensiva secondo i protocolli specifici del Dipartimento di Anestesia e Rianimazione Emergenza Urgenza. L'Edema cerebrale si presenta nelle prime 24-48 ore successive all'ictus ischemico cerebrale. Nei più giovani o nei pazienti con estesa lesione ischemica, l'edema può determinare l'aumento della pressione intracranica con rischio di erniazione cerebrale e compromissione delle funzioni vitali (infarto maligno). Management di base: tenere la testa leggermente elevata (30°), normalizzare la temperatura corporea, terapia osmotica con mannitolo 10% o 18% per 2-5 giorni e successiva graduale sospensione, non sono raccomandati i corticosteroidi per l'ictus. Terapia chirurgica come infarto maligno della cerebrale media in evoluzione: pazienti selezionati di età inferiore a 60 anni possono beneficiare della terapia di decompressione chirurgica entro 48 ore dall'esordio dei sintomi o anche estesi infarti cerebellari selezionati possono beneficiare di ventricolostomia e chirurgia decompressiva (80, 81).

### **9.7 CRISI COMIZIALI**

Il trattamento profilattico non è indicato in caso di stroke ischemico. Va impostata una terapia antiepilettica solo in caso si manifestino le crisi. La terapia viene continuata per almeno 30 giorni, indi valutare da caso a caso ed a seconda del pattern EEG. Nella fase precoce di un ictus si possono presentare (4-5% dei casi) crisi epilettiche. Le crisi risultano prevalentemente di tipo parziale con possibile secondaria generalizzazione. Nel 4-8% delle crisi si può verificare uno stato di male epilettico. L'esame EEG può risultare di aiuto nei casi con crisi prolungate o nei casi si sospetti uno stato epilettico non convulsivo. Nel caso di comparsa di crisi prolungate o ricorrenti è raccomandato il trattamento farmacologico. Evitare, se possibile, il trattamento con fenobarbitale per un possibile effetto negativo sul recupero. Valutare la possibilità di sospendere gradualmente la profilassi nei 3 -6 mesi successivi.

### **9.8 TEMPERATURA CORPOREA**

Circa 1/3 dei pazienti ricoverati per Stroke manifestano ipertermia entro le prime ore. L'ipertermia è associata ad outcome neurologico peggiore secondario a maggiore richiesta metabolica, maggior rilascio di neurotrasmettitori e aumento della produzione di radicali liberi. Necessario risalire alla causa della febbre e mantenere la normotermia con somministrazione di paracetamolo. Raccomandato trattare l'iperpiressia se la temperatura corporea  $>37,5^{\circ}\text{C}$  con antipiretici quali il paracetamolo (via orale o rettale) usare precocemente antibiotici in presenza di segni di verosimile infezione batterica.

### **9.9 COMPLICANZE CARDIACHE**

Il monitoraggio cardiaco con registrazione della frequenza cardiaca e di eventuali aritmie è raccomandato per almeno 48 ore dal momento del ricovero. Il monitoraggio cardiaco deve essere proseguito per 48/72 ore nei pazienti con storia cardiologica

### **9.10 DISFAGIA: DEGLUTIZIONE E NUTRIZIONE E IDRATAZIONE**

Paziente con ictus maggiore associato ad emiplegia. La prevalenza della disfagia è maggiore nelle fasi acute e si riduce al 15% a 3 mesi ed è associata a una maggiore incidenza di complicanze mediche e mortalità.

Noto che malnutrizione e disidratazione siano associati a peggiori esiti dell'ischemia cerebrale. La disidratazione è un fattore di rischio per la trombosi venosa profonda, i disturbi della deglutizione sono associati a maggior rischio di polmonite. Tutti i pazienti ricoverati in Stroke Unit devono essere sottoposti a test per la deglutizione dei solidi e dell'acqua. Nei casi di disfagia si raccomanda di nutrire e di idratare il pazienti con specifiche diete tramite il sondino naso-gastrico. Raccomandato, inoltre, la possibilità di posizionare PEG se non vi sono evidenze della ripresa della deglutizione dopo un mese circa dell'evento ictale. Preferire la nutrizione enterale evitando la nutrizione parenterale.

### **9.11 IPERTENSIONE ARTERIOSA**

La pressione arteriosa è frequentemente elevata dopo un ictus ischemico. Dovrebbe essere mantenuta alta per ottimizzare la perfusione della zona ischemizzata. Tuttavia la pressione arteriosa deve essere abbassata in caso di emorragia cerebrale o se esistano condizioni a rischio (cardiopatía con segni di scompenso, presenza di infarto del miocardio, encefalopatia ipertensiva, presenza di danni d'organo come un'insufficienza renale, terapia con fibrinolitici). L'ipotensione (pressione sistolica  $<100\text{mm/HG}$ , diastolica  $<50\text{mm/HG}$ ) deve essere trattata con l'introduzione di liquidi e/o dopamina. Raccomandato, in caso di elevato valore pressorio, riduzione graduale. In presenza di valori pressori di PA sistolica  $>220$  con diastolica compresa tra 120-140 usare il farmaco Ebrantil (urapidil) allo schema e al dosaggio raccomandato dalle linee guida Spread.



### **9.12 METABOLISMO DEL GLUCOSIO**

Iperglicemia: si verifica nel 60% dei pazienti senza diabete conosciuto. Dopo un ictus acuto l'iperglicemia è associata ad infarti di maggiori dimensioni, con interessamento corticale e ad una peggiore prognosi funzionale.

L'ipoglicemia (<50mg/dl può mimare un infarto acuto ischemico e deve essere prontamente corretta. Raccomandato trattare l'iperglicemia >180mg/dl con immediata introduzione di adeguate dosi di insulina.

### **9.13 SATURAZIONE ARTERIOSA PERIFERICA DELL'OSSIGENO**

Un'adeguata ossigenazione può essere importante per preservare un adeguato turnover metabolico nella zona di penombra ischemica. Soprattutto i pazienti con infarto che interessi il tronco dell'encefalo o che presentino un infarto maligno a livello dell'arteria cerebrale media, sono ad alto rischio per una insufficienza respiratoria dovuta ad ipoventilazione, ostruzione delle vie aeree ed aspirazione.

Raccomandato mantenere la saturazione arteriosa periferica di ossigeno superiore a 92 % con la somministrazione di ossigeno se necessario.

### **9.14 CADUTE**

Le cadute rappresentano una possibile complicanza nei pazienti colpiti da ictus. I probabili fattori di rischio sono rappresentati, oltre che dagli esiti dell'evento acuto, da disturbi cognitivi, depressione, politerapia e disturbi sensoriali. Possono procurare lesioni traumatiche e sono associate a un outcome clinico avverso. Raccomandato sorvegliare il paziente ed attuare eventuale contenzione secondo linee guida aziendali.

## **10. INDICAZIONI NEUROCHIRURGICHE DELLA CRANIECTOMIA DECOMPRESSIVA NEL PAZIENTE AFFETTO DA ISCHEMIA CEREBRALE MALIGNA**

Il razionale dell'emicraniectomia decompressiva nei pazienti affetti da ischemia cerebrale maligna in territorio dell'arteria cerebrale media consiste in una riduzione immediata del gradiente pressorio tra l'emisfero lesa ed il controlaterale sano, in pazienti non responsivi alla terapia conservativa medica.

La procedura chirurgica può essere effettuata in soggetti adulti, di età inferiore ai 60 anni, entro 48 ore dall'esordio dei sintomi, a prescindere dalla presenza di afasia. In soggetti con le suddette caratteristiche, ma oltre le 48 ore, la procedura chirurgica può essere effettuata, seppur con minore efficacia (105).

L'efficacia della craniectomia decompressiva in paziente con età maggiore ai 60 anni ed il timing ottimale della chirurgia, sono incerti.

I fattori predittivi più affidabili di evoluzione "maligna" nel caso di ischemia cerebrale sono rappresentati da:

- ipodensità maggiore del 50% del territorio dell'arteria cerebrale media valutabile all'esame TC dell'encefalo
- nausea e vomito da meno di 24 ore
- ipodensità  $\geq$  a 250 cc valutabile all'esame TC encefalo
- shift delle strutture della linea mediana  $\geq$  8.5 mm (106)
- volume  $\geq$  145 ml entro 14 ore e  $\geq$  82 ml entro 6 h dall'insorgenza dei sintomi, valutato all'esame RM dell'encefalo nelle sequenze in diffusione (DWI) (107, 108)
- ipodensità maggiore del 50% del territorio dell'arteria cerebrale media (MCA) valutabile all'esame TC dell'encefalo (109-111)

I fattori predittivi indipendenti di evoluzione "maligna" nel caso di ischemia cerebrale sono invece rappresentati da:

- ipodensità maggiore del 50% del territorio dell'arteria cerebrale media valutabile all'esame TC dell'encefalo
- storia di scompenso cardiaco cronico
- storia di ipertensione arteriosa
- ipodensità maggiore del 50% del territorio dell'arteria cerebrale media (MCA) + arteria cerebrale anteriore (ACA) o arteria cerebrale posteriore (PCA) o arteria corioidea anteriore (AchoA)

In pazienti affetti da ischemia cerebrale con un coinvolgimento di altri territori vascolari oltre l'arteria cerebrale media, l'outcome è sfavorevole (Modified Rankin Scale  $>$  4) (112).

## **11. TERAPIA ANTITROMBOTICA NELLA PREVENZIONE SECONDARIA**

### **11.1 TERAPIA ANTIAGGREGANTE**

Esistono numerose evidenze, basate su trial randomizzati e controllati (RCT) attuati negli ultimi decenni che dimostrano l'efficacia della terapia antiaggregante AA (livelli di evidenza A, classe I), nei pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) o stroke acuto di origine non cardioembolica, nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici cerebrali (83).

Il beneficio è massimo quando la terapia è introdotta entro le 24h dall'esordio della sintomatologia (82).

La terapia antiaggregante inserita in acuto varia da terapia con singolo farmaco antiaggregante a terapia con doppio antiaggregante. Sulla base del rischio (di sanguinamenti) e del beneficio (prevenzione eventi ischemici cerebrali e cardiovascolari) sono state individuate due popolazioni di pazienti (82,83, 84):

- Pazienti con TIA ad alto rischio\* e minor stroke (NIHSS  $\leq 3$ ) acuto, che non hanno indicazione a terapia anticoagulante, presentano un netto beneficio terapeutico della terapia con doppia antiaggregazione (DAA) rispetto alla singola antiaggregazione (82, 85). Questo beneficio si protrae fino a 3 settimane di terapia, dopo le quali il rischio di sanguinamento riduce nettamente il beneficio della doppia antiaggregazione (83).
- Pazienti con major stroke (NIHSS  $\geq 4$ ) acuto di origine non cardioembolica e TIA a basso rischio la terapia con singolo antiaggregante (SAA) si è dimostrata la più indicata in termini di rapporto rischio/beneficio, in quanto in questa popolazione il rischio di sanguinamento con doppia antiaggregazione è maggiore dell'aumento del beneficio sulla prevenzione.

Protocollo somministrazione terapia antiaggregante\*\*

TIA a basso rischio (ABCD2 score  $<3$ ) o major stroke (NIHSS  $\geq 4$ ) acuto avvio terapia AA con SAA

Paziente non in terapia AA, senza controindicazioni ad Ac. Acetilsalicilico:

- Amministrazione dose di carico di 250 mg di ASA orale; dopo 24h avviare terapia in cronico con ASA 100mg/die

Paziente già in terapia AA con ASA (se Clopidogrel utilizzare schema sopra descritto):

- Amministrare dose di carico di Clopidogrel 300mg orale; dopo 24h avviare terapia in cronico con Clopidogrel 75mg/die (sospendere ASA)

TIA ad alto rischio o minor stroke (NIHSS  $\leq 3$ ) acuto avvio terapia AA con DAA

Paziente non in terapia AA senza controindicazioni ad Ac. Acetilsalicilico:

- Amministrazione dose di carico di 250 mg di ASA orale; dopo 24h avviare terapia con ASA 100mg/die e Clopidogrel 75mg/die per 3 settimane, successivamente sospendere un AA.

Paziente già in terapia AA con ASA (se clopidogrel utilizzare schema sopra descritto):

- Amministrazione dose di carico di 300 mg di clopidogrel orale; dopo 24h avviare terapia con ASA 100mg/die e Clopidogrel 75mg/die per 3 settimane, successivamente sospendere un AA.

\*Il TIA ad alto rischio è definito come: deficit neurologico della durata minore di 24h causato da una focale ischemia cerebrale più moderato-alto rischio di ricorrenza di stroke, valutato come uno score ABCD2 uguale o maggiore di 4.4

\*\*NB: la scelta della molecola tra ASA / Clopidogrel si basa sulla quantità di studi RCT sulla safety con tali molecole e la loro equivalenza terapeutica, L'ASA è considerato di prima scelta per evidenze di minore impatto economico agli studi di farma-economia (87).

*Si veda Allegato 4 nella sezione **Diagrammi di flusso**.*

## ABCD<sup>2</sup> Score

The ABCD<sup>2</sup> score is a risk assessment tool designed to improve the prediction of short-term stroke risk after a transient ischemic attack (TIA). The score is optimized to predict the risk of stroke within 2 days after a TIA, but also predicts stroke risk within 90 days. The ABCD<sup>2</sup> score is calculated by summing up points for five independent factors.

Risk Factor	Points	Score
<b>Age</b> ≥ 60 years	1	<input type="checkbox"/>
<b>Blood pressure</b> Systolic BP ≥ 140 mm Hg OR Diastolic BP ≥ 90 mm Hg	1	<input type="checkbox"/>
<b>Clinical features of TIA (choose one)</b> Unilateral weakness with or without speech impairment OR Speech impairment without unilateral weakness	2 1	<input type="checkbox"/>
<b>Duration</b> TIA duration ≥ 60 minutes TIA duration 10-59 minutes	2 1	<input type="checkbox"/>
<b>Diabetes</b>	1	<input type="checkbox"/>
<b>Total ABCD<sup>2</sup> score</b>	0-7	<input type="checkbox"/>

### **11.2 TERAPIA ANTIACOAGULANTE**

#### **11.2.1 FIBRILLAZIONE ATRIALE**

In caso di fibrillazione atriale associata a stenosi mitralica moderata- severa o valvola cardiaca meccanica è indicato l'uso di Antagonisti della vitamina K (AVK).

In caso di fibrillazione atriale in assenza di stenosi mitralica moderata- severa o valvola cardiaca meccanica l'uso della terapia anticoagulanti va valutato in base ad un'appositascala di rischio cardioembolico: il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. La scala è riassunta nell'immagine sottostante.

Tabella 1. Lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C. Scompenso cardiaco/difunzione ventricolare sinistra (Congestive heart failure/left ventricular dysfunction)	1
H. Ipertensione arteriosa (Hypertension)	1
A <sub>2</sub> . Età ≥75 anni (Age ≥75 years)	2
D. Diabete mellito (Diabetes mellitus)	1
S <sub>1</sub> . Pregresso ictus/TIA/tromboembolia periferica (Stroke/TIA/thromboembolism)	2
V. Malattia vascolare: pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica (Vascular disease: prior myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque)	1
A. Età 65-74 anni (Age 65-74 years)	1
Sc. Sesso femminile (Sex category: female sex)	1
<b>Punteggio massimo</b>	<b>9</b>

Con un punteggio di 0 non è indicata l'assunzione di alcuna terapia anticoagulante orale.  
Con un punteggio di 1 nella donna non è indicata l'assunzione di alcuna terapia anticoagulante orale.

Con un punteggio di 1 nell'uomo e 2 nella donna l'uso di un anticoagulante orale può essere valutato in base alle caratteristiche e alla preferenza del paziente.

Con un punteggio uguale o maggiore a 2 nell'uomo e a 3 nella donna l'uso di un anticoagulante orale è raccomandato.

L'uso di un anticoagulante va valutato inoltre in base al rischio emorragico del singolo paziente, la principale scala utilizzata è l'HASBLED, sotto riportata.

	Fattore di rischio	Punteggio
H	Iperensione (Hypertension)	1
A	Anomala funzione renale e/o epatica (un punto per ciascuna)	1 / 2
S	Stroke	1
B	Sanguinamento (Bleeding)	1
L	Labilità dell'INR	1
E	Età avanzata (> 65 anni)	1
D	Farmaci (Drugs) o alcool (1 punto ciascuno)	1 / 2
	<b>Massimo punteggio</b>	<b>9</b>

Un punteggio pari a 0 indica un basso rischio, tra 1-2 un rischio moderato, da 3 in poi il rischio è alto. Una condizione di alto non deve essere considerata una controindicazione assoluta alla TAO, piuttosto i fattori di rischio per sanguinamento devono essere indentificati e i fattori trattabili devono essere corretti.

In assenza di controindicazioni i nuovi anticoagulanti orali (NAO) dovrebbero essere preferiti agli AVK per la loro più semplice gestione, il minor rischio di emorragie cerebrali e il miglior outcome in caso sanguinamenti maggiori.

Controindicazioni all'uso dei NAO sono:

- Insufficienza renale acuta
- Insufficienza renale cronica grave con clearance della creatinina < 30 mL/min
- Patologia epatica associate a coagulopatia e rilevante rischio di sanguinamento

In caso di grave insufficienza renale ed epatica il Sintrom è controindicato.

L'effetto anticoagulante degli AVK va monitorato attraverso l'INR:

- In caso di valvola meccanica il range di INR da raggiungere è compreso tra 2,5-3-5

- Nei restanti casi l'intervallo INR da raggiungere è compreso tra 2-3 INR

All'inserimento di un AVK può essere utile, specie nei pazienti più severi, l'embricazione di eparina a basso molecolare (88, 89).

### **11.2.2 ICTUS ISCHEMICO: PROCEDURE DI RIPERFUSIONE**

Prendere in considerazione la trombolisi e.v. in pazienti trattati con farmaci anticoagulanti orali diretti con verosimile effetto sub-terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban o l'apixaban).

Può essere considerata la trombolisi in pazienti in terapia con dabigatran, se si utilizza idarucizumab.

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR  $\leq 1.7$ .

Il trattamento con r-tPA e.v. non è indicato nei pazienti che hanno assunto Eparina a basso peso molecolare nelle ultime 24 ore.

L'intervento endoarterioso meccanico può essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischi/benefici, in pazienti trattati con anticoagulanti orali e con alto rischio di emorragia, definito dai test di laboratorio specifici (o dall'impossibilità della loro esecuzione) e dal tempo dell'ultima assunzione, in quanto non sembra associato a un incremento del rischio di complicanze emorragiche.

In pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose prima dell'ictus, la letteratura suggerisce il ricorso a intervento endoarterioso meccanico primario (9).

### **11.2.3 ICTUS ISCHEMICO: PREVENZIONE SECONDARIA**

In caso di ictus ischemico attribuibile a FANV, il trattamento anticoagulante orale va iniziato o ripreso prima possibile. La scelta del timing si basa sulla gravità clinica dell'ictus, sulla estensione e sulle caratteristiche della lesione cerebrale all'imaging, sul calcolo individuale del rischio tromboembolico ed emorragico. Nel caso di TIA il trattamento può essere ripreso subito.

L'introduzione della terapia anticoagulante orale in caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FA non necessita del bridging con ASA o EBPM se si adoperano i NAO e i dati di letteratura tendono a evitare il bridging, per la mancanza di efficacia e di sicurezza, se si usano gli anticoagulanti AVK.

Se il paziente ha avuto un ictus ischemico, nonostante fosse in trattamento con un anticoagulante, è opportuno valutare il passaggio ad un altro anticoagulante; laddove possibile si dovrebbe valutare la possibilità del passaggio da un AVK ad un NAO per la loro più semplice gestione, il minor rischio di emorragie cerebrali e il miglior outcome in caso sanguinamenti maggiori.

L'uso sistematico di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, eparinoidi, non è raccomandato come terapia specifica dell'ictus ischemico. Per la prevenzione delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio elevato (pazienti plegici e con alterazione dello stato di coscienza e/o obesi e/o con pregressa patologia venosa agli arti inferiori) è raccomandato l'uso di eparina a dosi profilattiche (eparina calcica non frazionata 5000 UI×2 o eparine a basso peso molecolare nel dosaggio suggerito come profilattico per le singole molecole, (dalteparina 5000UI/die, enoxaparina 4000UI /die, nadroparina 3800 UI /die), da iniziare nell'ictus ischemico al momento dell'ospedalizzazione (9).

#### **11.2.4 EMORRAGIA CEREBRALE IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE**

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con anticoagulanti anti-vitamina K, è raccomandato il reversal mediante la somministrazione di vitamina K associata a concentrati protrombinici (PCC). L'uso di plasma fresco congelato è da considerarsi solo in mancanza di PCC. In caso di emorragia cerebrale in pazienti in terapia con dabigatran è indicata la somministrazione di Idarucizumab.

In caso di emorragia cerebrale in pazienti in terapia con anticoagulanti anti-fattore X, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la somministrazione di PCC a 4 fattori o a 3 fattori, o di FEIBA o di fattore VII (9).

#### **11.2.5 RIPRESA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOPO EMORRAGIA CEREBRALE**

In caso di ictus emorragico in pazienti con FANV il trattamento anticoagulante orale, preferibilmente condotto con NAO per il miglior profilo di sicurezza in questa tipologia di pazienti, va iniziato o ripreso non appena possibile.

Ripresa della TAO dopo tre settimane: nel paziente a rischio tromboembolico elevato per: CHA2DS2-VASc  $\geq$  5, protesi valvolare meccanica mitralica, trombosi delle camere cardiache, tromboembolismo venoso e arterioso < 30 giorni

Ripresa della TAO dopo la trentesima settimana: pazienti ad alto rischio emorragico per: microbleeds multiple alla RM-gradient ECHO, leucoaraiosi, emorragie lobari non correlabili ad angiopatia amiloidea

In tutti gli altri casi ripresa della TAO tra la decima e la trentesima settimana.

Controindicazioni assolute alla ripresa della TAO: emorragia lobare correlabile ad angiopatia amiloidea

In caso di emorragia cerebrale per la prevenzione delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio elevato (pazienti plegici e con alterazione dello stato di coscienza e/o obesi e/o con pregressa patologia venosa agli arti inferiori) è raccomandato l'uso di eparina a dosi profilattiche (eparina calcica non frazionata 5000 UI×2 o eparine a basso peso molecolare nel dosaggio suggerito come profilattico per le singole molecole, (dalteparina 5000UI/die, enoxaparina 4000UI /die, nadroparina 3800 UI /die) da iniziare tra il I ed il IV giorno dall'esordio e dopo la cessazione dell'attività di sanguinamento (9).

#### **11.2.6 TROMBOSI VENOSA CEREBRALE**

In soggetti con trombosi venosa cerebrale, la terapia anticoagulante orale dovrebbe essere embricata precocemente alla terapia con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare. La durata del trattamento dovrebbe essere protratto comunque per almeno 3 mesi monitorando con angio-RM o angio-CT l'eventuale ricanalizzazione e i circoli di compenso. Dopo tale periodo quanto a lungo protrarre il trattamento anticoagulante dipende da una accurata valutazione dei fattori di rischio e dalle patologie predisponenti e se questi sono rimovibili o trattabili. In genere è prevista una durata minima di 3-6 mesi in caso di fattori di rischio transitori o rimovibili, 6-12 mesi in caso di presenza di trombosi venosa idiopatica oppure a tempo indefinito in caso di trombofilia severa ad alto rischio di ricadute cerebrali o sistemiche.

Non vi sono dati di letteratura sufficienti per valutare l'efficacia degli anticoagulanti diretti anti fattore II o anti fattore X attivato nel trattamento della trombosi venosa cerebrale (9).

### **11.2.7 FORAME OVALE PERVIO**

Nei giovani pazienti con FOP le opzioni terapeutiche (antiaggreganti, anticoagulanti, chiusura percutanea) vanno valutate caso per caso considerando anche il rischio di complicanze o la limitazione nella vita quotidiana che comporta l'impiego per un lungo periodo di tempo di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti (9).

*Si veda **Allegato 5** nella sezione **Diagrammi di flusso**.*



## 12. STENOSI CAROTIDEA

Le stenosi carotidee(SC) sono ritenute essere la causa di circa il 7% degli ictus acuti. Da studi epidemiologici di popolazione la presenza di stenosi carotidee è significativamente più grande (90) (prevalenza nella popolazione dal 4.4 al 7%) (91). La prevalenza è vista incrementare con l'età e la presenza di fattori di rischio (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, fumo) (90). Ai fini della terapia i pazienti possono essere suddivisi in sintomatici, in base alla presenza di stroke, TIA e amaurosis fugax, accaduti negli ultimi 6 mesi, ed asintomatici, che non presentano alcuna sintomatologia ipsilaterale legata a deficit di circolo. L'American Heart Association non raccomanda lo screening volto alla ricerca di stenosi carotidee nelle popolazioni a basso rischio. Livello di evidenza IA. La society of Vascular Surgey (SVS) consiglia di ricercare le stenosi carotidee solo in pazienti con storia di arteriopatía periferica (PAD), pazienti con età >65 anni che presentino storia di arteriopatía carotidea (CAD), fumo o ipercolesterolemia.

### 12.1 DIAGNOSI

Le SC possono essere diagnosticate tramite l'ausilio di diverse metodiche d'imaging:

Esame eco-colordoppler (ED), esame non invasivo, operatore dipendente. Il doppler carotido-vertebrale (DCV) Permette di visualizzare solo il tratto cervicale dei vasi sovra-aortici presenta una moderata sensibilità e specificità per la diagnosi di SC. Utile per determinare alcune caratteristiche di placca (ecolucenza, area della placca, progressione) e per il follow-up post terapeutico. La metodica di Doppler trans-cranico (DTC) è utile nelle SC asintomatiche nel determinare la presenza di microemboli cerebrali e nel follow-up delle sindromi da riperfusione post terapie di rivascolarizzazione. La società di chirurgia vascolare europea consiglia di associare l'ED con un ulteriore esame di conferma di diagnosi di SC.

Esame Angio-MR (MRA),

Esame Angio-CT (CTA), permette la visualizzazione di tutto l'asse vascolare aortico e sovra-aortico, in tutte le proiezioni spaziali, minimamente influenzato dalla presenza di calcio nelle placche, permette la visualizzazione della parete vasale, caratterizzando la morfologia e la composizione della placca, il suo spessore, quantificando la percentuale di stenosi e del lume permeabile. Esame non invasivo, eseguito tramite iniezione di mezzo di contrasto (MDC) e radiazioni ionizzanti (RI).

Angiografia a sottrazione digitale (DSA), esame che premette la visualizzazione in tutte le proiezioni spaziali della stenosi, delle altre arterie, di collateralità e circoli di compenso, permette di visualizzare eventuali alterazioni del circolo sia a monte che a valle della stenosi. Esame invasivo, attuato tramite iniezione di MDC e RI.

Criteri associati a incrementato rischio di stroke ad 1 anno in pazienti asintomatici (vulnerabilità di placca)

- Presenza di microemboli al DTC (metodo HITS) OR 7.46
- Ecolucenza della placca all'ED, OR 2.61 (97). (Insieme ad HITS positive OR 10.61)
- Area della placca (40/80mm<sup>2</sup> HR 2.8; >80mm<sup>2</sup> HR 5.81)
- Emorragia intrapacca vista alla RMN, OR 3.667.
- Presenza di ischemie silenziose all'imaging, hazard ratio (HR) 3.0 (94)
- Progressione della placca all'esame doppler (criteri ECST) a 6 mesi, HR 3.06.
- TIA/stroke controlaterale OR 3.0

### 12.2 TERAPIA

La terapia delle SC, **Best medical therapy (BMT)** si configura, **per tutti i pazienti con diagnosi di stenosi carotidee**, in una modifica dei fattori di rischio di progressione della placca e di stroke, come la **cessazione del fumo** (rischio relativo RR di incremento placca 1.7-2.2), **controllo del peso** (RR di stroke 1.65), livello di evidenza IB, ed **esercizio fisico moderato**, ai quali si associano in base alle condizioni morbose del paziente(93):

- **Terapia Antiaggregante (AAT).** Nei pazienti con SC asintomatiche, di qualsiasi grado, la terapia con ASA a basse dosi ha dimostrato essere efficace nel ridurre il rischio relativo (RRR) degli eventi cardiovascolari del 12% (ma non di stroke). La terapia con doppia AAT non sembra ridurre gli eventi cardiovascolari più della singola AA, ma è associata ad un aumento del rischio emorragico(93). Livello di evidenza IA. La AAT nei pazienti sintomatici dovrebbe seguire le linee dell'AA nello stroke acuto, ma privilegiando il Clopidogrel a lungo termine rispetto all'ASA. Da considerare in aggiunta alla AAT l'uso di gastroprotettori (pantoprazolo) nel caso di storia di sanguinamento gastrico, doppia AAT (DAAT)
- **Terapia ipolipemizzante (LLT)** la terapia a lungo termine con statine (con target di riduzione di LDL a <70mg\dl o -50% del valore di LDL attuando una terapia con 40/80mg di Atorvastatina o 20/40 di Rosuvastatina) ha dimostrato un'efficacia nel ridurre il RRR di mortalità per tutte le cause e di stroke. Le statine hanno dimostrato di ridurre il RRR di stroke e di morte peri-operatoria sia in caso di CAS e CEA. Livello di evidenza IA.
- **Terapia dell'ipertensione (BPT)** l'ipertensione è fortemente associata al rischio di patologia carotidea. La BPT comparata al placebo si è dimostrata efficace nel ridurre la progressione di placca (31% vs 14%), nella riduzione della stenosi (32% vs 0%). La **Lacidipina** ha dimostrato un effetto anti-aterosclerotico con diminuzione dello spessore medio intimale (IMT) indipendente dall'azione sulla pressione ematica. La BPT ha dimostrato nei pazienti asintomatici, di ridurre il rischio di stroke in misura proporzionale alla diminuzione dei valori pressori (RRR 45%). La European Society of Cardiology (ESC) consiglia un **target pressorio < di 140/90 mmHg**, e nel caso di diabete una pressione diastolica <85mmHg. Livello di evidenza IA. Nei pazienti con stroke acuto e SC, **il raggiungimento del target <140/90 mmHg non è associato a miglior outcome**, ma è raccomandato il trattamento delle pressioni >180/90 mmHg.
- **Terapia del diabete (DT)** il diabete è associato ad un'aumentata presenza di placche e ad un rischio di stroke doppio rispetto ai pazienti con gli stessi fattori di rischio senza diabete. Lo stretto controllo glicemico non ha dimostrato di incidere sul rischio di stroke, ma influisce sulla progressione delle complicazioni del diabete (micro e macro-angiopatia) e sull'incidenza di complicazioni post CEA e CAS. Livello di evidenza IC.

**Endoarterectomia chirurgica (CEA)** terapia chirurgica "a cielo aperto", con un rischio di stroke e/o morte peroperatoria del 1.4-2% (98, 99).

Dovrebbe essere **presa in considerazione** nei **pazienti asintomatici con SC dal 60 al 99%**, con criteri di vulnerabilità di placca (possibilità di stroke ipsilaterale), una aspettativa di vita > 5 anni, e **nei pazienti sintomatici con SC dal 50-69%**. È **raccomandata nei pazienti sintomatici con SC dal 70-99%**. Per i pazienti che presentano dei fattori di rischio per intervento di CEA, con età >70 anni, può essere **presa in considerazione** l'angioplastica con apposizione di stent (CAS). Non è raccomandata nei pazienti con subocclusione, se non in casi selezionati, con ricorrente sintomatologia ipsilaterale nonostante la BMT e discussi da un team di esperti multidisciplinari. L'intervento di CEA nei pazienti con stroke acuto con ischemia cerebrale minore di 1/3 di territorio di MCA, mRs 0-2, senza presenza di emorragia cerebrale e/o edema all'imaginig **dovrebbe essere attuato tra entro 14 giorni dopo l'evento acuto**(100). Evidenza IA. Dopo l'intervento uno stretto controllo pressorio è mandatorio. Evidenza IC.

**CEA in acuto** Nei pazienti con stenosi del 50-99% che presentano uno stroke evolutivo (con mRs <3, ischemia cerebrale minore di 1/3 di territorio di MCA) (evidenza IC) o un TIA in crescendo, dovrebbe essere presa in considerazione una CEA in urgenza (<24h). Evidenza IIa C. Non ci sono studi di safety di CEA in acuto dopo somministrazione di trombolitico.

### **Criteri di alto rischio per CEA**

- cardiopatie (Anormale stress test, III classe NYHA, FE <30%, angina instabile, IMA<30 giorni)
- recente by-pass coronarico (<30 giorni)
- sostituzione valvolare recente (<30 giorni)
- Pneumopatia severa
- Occlusione controlaterale di carotide
- emodialisi
- Paralisi laringea controlaterale
- Pregressi interventi chirurgici al collo nella regione carotidea (tali da creare modifiche anatomiche o aderenze)
- Radioterapia cervicale
- Restenosi carotidea con età > 80 anni
- Età >80 anni

**Angioplastica con apposizione di Stent** Procedura endovascolare di apposizione di stent, con un rischio di stroke e/o morte perioperatoria del 2.5-2.9% (98, 99). **Da prendere in considerazione** nei pazienti asintomatici con stenosi da 60-99% e nei pazienti sintomatici, che candidati a CEA presentino dei criteri ad alto rischio. Da tenere in considerazione l'aumentato rischio di sanguinamento per necessità di DAAT.

- **Necessita, l'introduzione DAAT** (clopidogrel + ASA) almeno 3 giorni prima dell'intervento, o in alternativa, in urgenza, un carico di Clopidogrel di 300mg PO + ASA. La terapia con DAAT deve essere proseguita per almeno 1 mese dopo l'intervento. La DAAT a lungo termine non è indicata dopo CAS.

L'intervento di CAS conferisce **il massimo beneficio se attuato tra 7 e 14 giorni dopo l'evento acuto**(100). Evidenza IA. Dopo l'intervento uno stretto controllo pressorio è mandatorio. Evidenza IC.

**CAS nello stroke acuto o TIA crescendo** l'intervento di CAS in acuto è gravato da un alta percentuale di stroke e/o morte (20.2% nello stroke 11.4% nel TIA crescendo), ma nei pazienti con stroke coinvolgente meno di 1/3 dell territorio della media un intervento di CAS in urgenza puo' essere **preso in considerazione** (Stroke e/o morte 2-8%)

**By-pass carotideo** puo' essere preso in considerazione in caso di arteriosclerosi diffusa, eccessiva tortuosità della carotide, radioterapia, eccessivo IMT carotideo, flap intimali, restenosi dopo CEA, fibrodisplasia e aneurismi carotidei.

**By pass extra-intracraniale**, metodica di anastomosi diretta dal versante extracraniale (arteria temporale) con arteria intracraniale (tipicamente silviana). Applicabile in casi selezionati di stenosi dal segmento C2. In atto non esistono trial RCT che ne dimostrino il beneficio.

### **Casi particolari**

- I pazienti con età > di 70 anni presentano un rischio di stroke/morte minore dopo CEA rispetto alla CAS.
- Nei pazienti con stenosi <50% con ricorrente sintomatologia neurologica ipsilaterale nonostante BMT, terapia CEA o CAS può essere presa in considerazione.

*Si veda **Allegato 6** nella sezione **Diagrammi di flusso**.*

## 12.3 COMPLICANZE INTRA E POST RIVASCOLARIZZAZIONE

**Stroke intraoperatorio** (tipicamente dovuto ad embolizzazione, meno frequentemente ad ipoperfusione). In presenza di imaging che metta in evidenza un'occlusione (angioMRI, angio CT, TCD), una procedura di rivascolarizzazione meccanica (tromboaspirazione - stent-retiver) puo' essere presa in considerazione. Nel caso di stenosi carotidea, una re-esplorazione puo' essere presa in considerazione (eventualmente con iniezione arteriosa di urochinasi).

**Stroke postoperatorio** nelle prime 6 ore l'eziologia è probabilmente da occlusione di ICA o trombosi murale. Dopo 12 ore dovrebbe essere presa in considerazione una sindrome da iperperfusione con eventuale emorragia intracerebrale. Un imaging del sistema arterioso dovrebbe essere eseguita in urgenza (angio CT o angio RMN)

**Sindrome da ipoperfusione**, dovuta ad un alterata perfusione cerebrale (utile controllo seriato delle velocità arteriore tramite DTC), associata a cefalea, fenomenologia migranosa, crisi convulsive. All'imaging si puo' ritrovare: emorragia, edema della sostanza bianca, ischemia, PRESS. La terapia è data dallo stretto controllo dei valori pressori.

**Instabilità emodinamica IE** presenza di bradicardia ed ipotensione post operatoria, più frequente dopo CAS. Un adeguata idratazione, con sospensione di farmaci anti- ipertensivi il giorno dell'intervento previene la maggior parte dell' IE. In caso di IE un monitoraggio pressorio e ECGgrafico è mandatorio. La terapia si avvale di cristalloidi e nel caso di vasopressori (midodrina o dopamina)

### **Ematoma del sito chirurgico**

**Paralisi dei nervi cranici. PNC** Un approfondito esame dei NC (con sicerca di sindrome di Bernard-Horner) dopo intervento dovrebbe essere considerato. L'incidenza di PNC è stimato essere del 5%. I nervi piu' comunemente lesionati sono glossofaringeo, vago, branca mandibolare del faciale ed ipoglosso. Tipicamente sono paralisi transitorie che si risolvono nel corso di 1 anno.

## LA PREVENZIONE

Dai dati epidemiologici appare evidente quale sia l'importanza della prevenzione primaria e secondaria dell'ictus. La gestione e la presa in carico del paziente con patologia cronica o in una fase acuta, in cui si rendono evidenti o si slatentizzano più condizioni di cronicità contemporaneamente, non può che avvenire con procedure comuni e condivise, standardizzate ai più alti livelli di qualità. In tal senso vanno considerati ipertensione, diabete, arteriopatie coronariche come condizioni patologiche che possono o meno essere contemporaneamente presenti nel paziente. Il successivo elenco evidenzia i fattori di rischio per Ictus determinanti l'insorgere di un evento cerebrovascolare acuto.

Fattore di rischio	Relazione con l'ictus
Iperensione arteriosa	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus
Fumo	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus Aumenta la pressione arteriosa e crea ipossia
Ipercolesterolemia	Causa danni alle pareti dei vasi cerebrali eventualmente esitanti in Ictus Contribuisce al danno vascolare spesso causa di Ictus
Diabete	Può causare danno al microcircolo e può aumentare il rischio di Ictus
Alimentazione, inattività fisica ed obesità	Possono condurre a ipertensione e all'aumento di lipidi e colesterolo ematico
Eccesso di alcool	Aumenta la pressione arteriosa e rende maggiormente probabile la fibrillazione atriale
Fibrillazione atriale	Aumenta il rischio di Ictus (fino a 5 volte)

La prevenzione primaria dell'ictus si può attuare con uno sforzo congiunto dei diversi attori che operano nel sistema-salute. I principali protagonisti sono i MMG, il Distretto Sanitario e gli altri Servizi del Territorio (Dipartimenti di Prevenzione e delle Dipendenze, ecc.). Questi devono intervenire in modo coordinato sulle condizioni che

predispongono e favoriscono la diffusione delle malattie cerebrovascolari. Di recente è stato stimato che un intervento mirato a ridurre l'ipertensione arteriosa potrebbe evitare, in una popolazione di 1.000.000 di abitanti, 266 eventi di Ictus (il 19% di tutti i nuovi Ictus che potrebbero insorgere in un anno). Se l'intervento riducesse l'abitudine al fumo si eviterebbero ulteriori 236 eventi (-17%) e altri 99 eventi (-7%) potrebbero essere evitati se le azioni preventive fossero rivolte a correggere l'ipercolesterolemia. La prevenzione primaria è pertanto l'intervento più efficace per diminuire gli eventi cerebrovascolari acuti. 2 Nella tabella sotto riportata viene sintetizzata l'efficacia delle misure di prevenzione primaria sugli ictus incidenti in una ipotetica popolazione di 1 milione di abitanti.

Nella tabella sotto riportata viene sintetizzata l'efficacia delle misure di prevenzione primaria sugli ictus incidenti in una ipotetica popolazione di 1 milione di abitanti.

Strategy/ intervention	Target population (% of general population)	Relative risk (95% CI)	Stroke risk per year		Relative risk reduction (RRR) (95% CI)	Absolute risk reduction (ARR)	No. of strokes avoided per year among target population	% of 1,400 first-ever ischaemic strokes avoided each year in a population of one million
			Control	Intervention				
Nil	988,000	1.0	0.14%	N/A	0	0	0	0
Blood pressure- lowering (by 10 mm Hg systolic)	115,600 (11.7%)	3.6 (2.2-5.8)	0.51%	0.28%	46% (35-55%)	0.23%	266	19%
LDL-cholesterol lowering (by 1.0 mmol/l)	197,600 (20%)	1.4	0.19%	0.14%	36% (22-48%)	0.05%	99	7%
Anticoagulation for atrial fibrillation	4,887 (50% of individuals aged >40 with AF)	5.0	0.70%	0.25%	64% (49-74%)	0.35%	22	2%
Cigarette smo- king cessation	181,792 (18.4%)	1.9 (1.6-2.2)	0.27%	0.14%	47%	0.13%	236	17%
Nicotine replacement therapy	5,454 (3% of 181,792)	1.9 (1.6-2.2)	0.27%	0.14%	47%	0.13%	7	0.5%
HbA <sub>1c</sub> -lowering	42,484 (4.3%)	3.8 (1.8-8.2)	0.53%	0.49%	7% (-6-19%)	0.04%	17	1%

(Hankey G. J – "Ischaemic stroke-prevention is better than cure" Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh 2010;40(1):56-63)

La prevenzione secondaria ha l'obiettivo di ridurre il rischio di incorrere in una recidiva di ictus. Nei pazienti già colpiti da un evento acuto le misure di prevenzione secondaria contribuiscono ad evitare le recidive riducendo in modo consistente la probabilità di avere un secondo episodio cerebrovascolare (dal 10 al 31%). Le strategie di prevenzione principali, come riportato nella tabella sottostante, sono: l'abbassamento della pressione sistolica di almeno 10 mm/Hg, l'utilizzo di antitrombotici alla dimissione e l'interruzione del fumo.

Nella tabella è sintetizzata l'efficacia delle misure di prevenzione secondaria su una popolazione target di 10.000 casi prevalenti e 2000 casi incidenti (TIA e stroke) rapportata ad una ipotetica popolazione di 1 milione di abitanti.

Strategy/intervention	Target population (% of all cases of prevalent and incident ischaemic stroke)	Stroke risk per year		Relative risk reduction (RRR) (95% CI)	Absolute risk reduction (ARR)	No. of strokes avoided per year among target population	% of 600 recurrent ischaemic strokes avoided each year in a population of one million
		Control	Intervention				
Nil	12,000	5.0%	N/A	0	0	0	0%
Carotid revascularisation	300 (15% of 2,000)	6.5%	3.5%	48% (38–60%)	3.0%	9	1.5%
Aspirin	9,240 (77%)	5.0%	4.4%	13% (6–19%)	0.7%	60	10%
Aspirin & ER dipyridamole	7,800 (65%)	4.4%	3.6%	18% (8–28%)	0.8%	51	8%
Clopidogrel	As for aspirin + ER dipyridamole						
Anticoagulants	960 (8%)	12.0%	4.0%	61% (37–75%)	7.3%	70	12%
Blood pressure-lowering (by 10 mm Hg systolic)	10,800 (90%)	5.0%	3.3%	34% (21–44%)	1.7%	184	31%
LDL-cholesterol-lowering (by 1 mmol/l LDL)	9,600 (80%)	5.0%	4.4%	12% (1–22%)	0.6%	58	10%
HbA <sub>1c</sub> -lowering (by 0.9%)	2,400 (20%)	5.0%	4.65%	7% (-6–19%)	0.35%	8	1%
Cessation of cigarette smoking	2,400 (20%)	5.0%	2.6%	47%	2.4%	58	10%

(Hankey G. Ischaemic stroke-prevention is better than cure. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh 2010;40 (1):56-63)

Il rischio di recidiva aumenta nel tempo al ritmo del 4% l'anno e pertanto un paziente, a distanza di 10 anni da un primo evento, ha quasi il 43-44% di probabilità di ripetere un episodio ischemico. Simili sono i rischi per un infarto acuto del miocardio e per altre patologie vascolari periferiche. Gli interventi di prevenzione secondaria, oltre che verso pazienti con un ictus acuto, devono essere rivolti anche a pazienti con TIA nei quali il tasso di ictus successivo è significativamente alto (oltre il 10% a tre mesi).

Le precedenti considerazioni sottolineano che, per una corretta gestione dell'ictus, è fondamentale integrare le necessarie prestazioni sanitarie in acuto, o nell'immediato periodo sub-acuto, con ulteriori interventi sulle abitudini di vita e di lavoro dei pazienti, intervenendo con programmi educativi miranti all'*empowerment* del paziente.

Per quanto riguarda l'ictus acuto oltre a parlare di "Percorso Integrato di Cura" (PIC) o "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale" (PDTA) è necessario considerare un "Modello di cura per l'Ictus Acuto" infatti, intervengono nei confronti di una patologia tra le più invalidanti in assoluto, un gran numero di attori. Il modello del lavoro in rete dedicato alla presa in carico del paziente con ictus rappresenta un elemento importante nell'ambito del *Chronic Care Model* per l'intero territorio regionale dove sono presenti tutte le condizioni necessarie per favorire cooperazione dei servizi e delle associazioni dedicati.

### **13. TRATTAMENTO RIABILITATIVO**

L'approccio riabilitativo rappresenta uno degli elementi qualificanti per una UO di Neurologia e di Stroke Unit con importanti ripercussioni in termini di outcome e disabilità. Negli ultimi anni si è assistito ad una lenta tendenza alla omogeneizzazione delle attività di riabilitazione nelle strutture accreditate al recupero dell'autonomia dopo patologie encefaliche, lesione midollare, patologie del SNP e altro. Nonostante tale impegno, sottoscritto da tutte le società scientifiche interessate, è ancora in fase di avvio il percorso verso una chiara configurazione del progetto riabilitativo ed una dettagliata esplicitazione (a cui fa seguito un'attenta realizzazione) dei programmi riabilitativi. Certamente le attività di riabilitazione sono caratterizzate da ampia variabilità nelle decisioni "personalizzate", ma i buoni segnali, che testimoniano il progresso scientifico della riabilitazione dopo ictus o mielolesioni o altre malattie neurologiche, giustificano uno sforzo verso condotte condivise e basate su robuste prove di efficacia. Secondo le indicazioni contenute nazionali e regionali in materia, le attività sanitarie di riabilitazione richiedono la presa in carico del paziente attraverso la predisposizione di un "progetto riabilitativo individuale" e la realizzazione di tale progetto mediante uno o più "programmi riabilitativi" al fine di ottimizzare il percorso riabilitativo-assistenziale del paziente con esiti invalidanti neurologici, laddove questi possa beneficiare di trattamento riabilitativo intensivo in regime di ricovero tenendo conto delle specifiche caratteristiche degli individui assistiti per quanto riguarda le abilità residue e recuperabili (101-104).

Il trattamento riabilitativo sarà oggetto di apposito documento regionale di indirizzo.

#### 14. BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI

1. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. S., Hatano. 1976;54, Bull WHO, pp. 541-553.
2. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. 31, 2000, Stroke, pp. 588-1601.
3. Stroke epidemiology: a review of population - based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Feigin VL, Lawes MC, Bennett DA, Anderson CS. 2, s.l. : Lancet Neurology, 2003.
4. Global mortality, disability and the contribution of risk factors. Global burden of the disease study. Murray CJL, Lopez AD. 349: 1436-1442, s.l.: Lancet, 1997.
5. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. . Marini C., Baldassarre M., Russo T., De Santis F., Sacco S., Ciancarelli I., Carolei A. 62: 77-81, s.l. : Neurology, 2004.
6. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. Group, The Italian Longitudinal Study on Aging Working. s.l. : Int J Epidemiol , 1997, Vols. 26: 995-1002.
7. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 24(1):35-41: Stroke, 1993.
8. Accuracy of the initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. . Madden KP, Karanjia PN, Adams HP, Clarke WR, and the TOAST investigators. 45:1975- 1979, s.l. : Neurology , 1995.
9. SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII Edizione
10. .Fernandes PM, Whiteley WN, Hart SR, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. Pract Neurol 2013;13:21–8.
11. Adam C, Adam C, Rouleau I, Saint-Hilaire JM. Postictal aphasia and paresis: a clinical and intracerebral EEG study. Can J Neurol Sci 2000;27:49–54
12. Nguyen PL, Chang JJ. Stroke mimics and acute stroke evaluation: clinical differentiation and complications after intravenous tissue plasminogen activator. J Emerg Med 2015;49:244–52
13. Magauran BG, Nitka M. Stroke mimics. Emerg Med Clin North Am 2012;30:795–804
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9–160
15. Morgenstern LB, Frankowski RF. Brain tumor masquerading as stroke. J Neurooncol 1999;44:47–52
16. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. Arch Neurol 1995;52:1119–22
17. Yoshino T, Meguro S, Soeda Y, Itoh A, Kawai T, Itoh H. A case of hypoglycemic hemiparesis and literature review. Ups J Med Sci 2012;117:347–51
18. Cheema H, Federman D, Kam A. Hemichorea-hemiballismus in non-ketotic hyperglycaemia. J Clin Neurosci 2011;18:293–4
19. Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? Am J Gastroenterol 2001;96:515–8
20. Adam N, Kandelman S, Mantz J, Chretien F, Sharshar T. Sepsis-induced brain dysfunction. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11: 211–21



21. Kose A, Inal T, Armagan E, Kiyak R, Demir AB. Conditions that mimic stroke in elderly patients admitted to the emergency department. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e522-7
22. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-75
23. Feinstein F. Conversion disorder: Advances in our understanding. *CMAJ* 2011;183:915-20
24. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1101-8
25. Estruch R, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2441-2442
26. Psaltopoulou T, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013 Oct;74(4):580-91
27. Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):41-7
28. Tsivgoulis G, et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):780-5
29. Fan X, et al. Early insulin glycemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):255-9
30. Cai X, Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Stroke: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Asia Pac J Public Health*. 2015 Jul;27(5):486-96.
31. Strazzullo P, et al. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010 May;41(5):e418-26
32. Li Y, Lifestyle factors as predictors of general cardiovascular disease: use for early self-screening. *Asia Pac J Public Health*. 2014 Jul;26(4):414-24
33. Threapleton DE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Dec 19;347:f6879
34. De Souza RJ, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015 Aug 11;351:h3978
35. Schwingshackl L, et al. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014 Oct 1;13:154
36. Larsson SC, et al. Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):282-6
37. Bazzano LA, et al. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke*. 2002 May;33(5):1183-8
38. Brøndum-Jacobsen P, et al. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):38-47
39. Chowdhury R, et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug;27(8):581-91
40. Kojima G, et al. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2163-7
41. Dauchet L, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1193-7

42. Oude Griep LM, et Al. Variety in fruit and vegetable consumption and 10-year incidence of CHD and stroke. *Public Health Nutr.* 2012 Dec;15(12):2280-6
43. Estruch R, et Al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90
44. Martínez-González MA, et Al. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr.* 2014 Jul 28;112(2):248-59
45. Samieri C, et Al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: the Three-City Study. *Neurology.* 2011 Aug 2;77(5):418-25
46. Micha R, et Al. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2010 Jun 1;121(21):2271-83
47. Kaluza J, et Al. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke.* 2012 Oct;43(10):2556-60
48. Chowdhury R, et Al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Oct 30;345:e6698
49. Xun P, et Al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Nov;66(11):1199-207
50. Takata Y, et Al. Fish intake and risks of total and cause-specific mortality in 2 population-based cohort studies of 134,296 men and women. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 1;178(1):46-57
51. Patra J, et Al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2010 May 18;10:258
52. Ronksley PE, et Al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011 Feb 22;342:d671
53. E. Bernd Ringelstein, Angel Chamorro, Markku Kaste, Peter Langhorne, Didier Leys, Philippe Lyrer, Vincent Thijs, Lars Thomassen and Danilo Toni. European Stroke Organisation Recommendations to Establish a Stroke Unit and Stroke Center. *Stroke.* 2013;44:828-840; originally published online January 29, 2013.
54. Smith AG, Rowland Hill C. Imaging assessment of acute ischaemic stroke: a review of radiological methods. *Br J Radiol* 2017; 90:20170573.
55. Henry Ma, Bruce C.V. Campbell, Mark W. Parsons, Leonid Churilov, Christopher R. Levi, Chung Hsu, Timothy J. Kleinig, Tissa Wijeratne, Sami Curtze, Helen M. Dewey, Ferdinand Miteff, Chon-Haw Tsai, et al., for the EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours After Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803.
56. Eivind Berge, IV Thrombolysis, ESO Guidelines session, 5th European Stroke Organization Conference ESOC 2019.
57. G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, and M.G. Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.
58. R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuva, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.

59. Guillaume Turc, Pervinder Bhogal, Urs Fischer, Pooja Khatri, Kyriakos Lobotesis, Mikael Mazighi, Peter D. Schellinger, Danilo Toni, Joost de Vries, Philip White and Jens Fiehler. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE) *European Stroke Journal*, 0(0) 1–7, 2019.
60. Verro P.: early risk of stroke after transient ischemic attack: back to future. *CMAJ* 170 (7):1113 2004.
61. Lusby R Ferrel L, Ehrenfeld W et al.: Carotid plaque hemorrhage:ist role in production of cerebral ischemia. *Arch Surg* 117:1479,1982.
62. Persson A, Robichaux W,Silverman M:The natural histry of carotid plaque development. *Arch Surg* 118: 1048, 1983.
63. Hill MD,Yiannakoulis N, Jeerakathil T et al: The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study:*Neurology* 62 (11):2015,2004.
64. Giles WH,Kittner SJ, Hebel JR et al.: Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction.*Arch Intern Med* 155:1319,1995.
65. Johnston SC,Gress D, Browner W et al.:Short-term prognosis after emergency departent diagnosis of TIA.*JAMA* 284:2901,2000.
66. Whisnant J, Matsumoto N, Elveback L: Transient cerebral ischemic attacks in a community:Rochester;Minnesota,1955 through 1969.*Mayo Clin Proc* 48:194,1973
67. Naderkoorn PJ,Mali WPTM,Eikelboom BC et al.:Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: Accuracy of non-invasive testing: *Stroke* 33: 2003, 2002.
68. Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS et al.: Grading carotid stenosis with ultrasound:an interlaboratory cpmpariso. *Stroke* 28:1208,1997.
69. Deneke T, Grewe PH, Ruppert S et al: Atherosclerotic carotid arteriries:calcification and radio-morphological findings: *Z Kardiol* 89 suppl;2 II/36,2000.
70. Spencer MP,REid JM:quantitation of carotid stenosis whith continous wave (C-W).Doppler ultrasound:*Stroke* 10: 326 1979.
71. James E., Earnest F IV, Fobes S et al: High resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation:A prospective evaluatioo.*Radiology* 144:853,1982
72. Thomson H,Woods AE,Iannos J et al.: The inter-sonographer reliability of carotid duplex ultrasound:australas *Eadiol* 45 (1):19-24,2001.
73. Mackey AE,Abrahamowicz M, Langlois Y et al: Outcome of asybtomatic patients with carotid disease:Asymptomatic Cervical Bruit Study Griup:*Neurology* 48(4):896,1997
74. Tong Y, Roule j: Outcome of patients with symptomless carotid bruits:a prospective study:*Cardiovasc Surg* 4 (2):174,1996.
75. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. William J. Powers, Alejandro A. Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M. Adeoye, Nicholas C. Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, Michael Brown, Bart M. Demaerschalk, Brian Hoh, Edward C. Jauch, Chelsea S. Kidwell, Thabele M. Leslie-Mazwi, Bruce Ovbiagele, Phillip A. Scott, Kevin N. Sheth, Andrew M. Southerland, Deborah V. Summers, David L. Tirschwell, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. *Stroke*. 2018;STR.000000000000158 – Originally published January 24, 2018
76. Schmidt A, Heroum C, Caumette D, Le Lay K, Bénard S. Acute Ischemic Stroke(AIS) patient management in French stroke units and impact estimation of thrombolysis on care pathways and associated costs. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(2):94-101

77. Yang P, Zhang Y, Liu J. LAST2 CH2ANCE: A Summary of Selection Criteria for Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol* May 2017
78. Demaeschak BM et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2016; 47: 581-641
79. Campbell BV et al. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2015; 14: 846-54.
80. Juttler E et al Hemicraniectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral-Artery Stroke. *N Engl J Med* 2014;370: 1091-100
81. Wijidicks EFM et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling. *Stroke* 2014; 45: 1222-1238.
82. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 16;170(8):JC38. doi: 10.7326/ACPJ201904160-038. Guideline: Starting dual antiplatelet therapy ≤ 24 h after high-risk TIA or minor ischemic stroke is recommended. Uchino K.
83. *Curr Opin Neurol.* 2018 Feb;31(1):14-22. Antiplatelet therapy after stroke: should it differ in the acute and chronic phase after stroke. Leng X.
84. *BMJ.* 2018 Dec 18;363:k5130. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. Prasad K.
85. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):40-6. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. Wang Y.
86. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 May;23(4):301-318. Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. Kapil N
87. *Clin Ther.* 2018 Dec;40(12):2125-2137. Clopidogrel Versus Aspirin for the Treatment of Acute Coronary Syndrome After a 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: A Cost-effectiveness Analysis From China Payer's Perspective. Zhang L.
88. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation
89. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
90. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Aug 19;17(10):77. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. Dharmakidari S.
91. *Neurology.* 1994;44:1046–50. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al.
92. *Echocardiography.* 2018 Dec;35(12):2079-2091. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. Murray CSG.
93. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2018) 55, 3e81. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Naylor A.R.
94. *J Vasc Surg* 2009;49:902e9. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. Kakkos SK
95. *J Vasc Surg* 2014;59:956e67. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. Kakkos SK.
96. *Stroke* 2013;44:3071e7. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Gupta A.
97. *Stroke.* 2015 Jan;46(1):91-7. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. Gupta A.

98. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;51:761e5, On behalf of the SPACE-2 Steering Committee. SPACE-2: a missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. Eckstein HH
99. , Stroke 2011;42:675e80. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). Silver FL.
100. Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:129e36 Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. Rantner B.
101. International classification of functioning, disability and health - ICF -Classificazione sullo stato di salute dell'Organizzazione mondiale della sanità (Ginevra 2011)
102. "Piano di indirizzo per la riabilitazione" esitato dal gruppo di lavoro ministeriale, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 10 febbraio 2011, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 2 marzo 2011
103. Il Piano della riabilitazione – Decreto 26 ottobre 2012 dell'Assessorato alla salute Regione Sicilia, pubblicato sulla GURS n. 54 del 21 dicembre 2012 (n. 47)
104. Procedura Percorso Riabilitativo del Paziente con Ictus – UOC Medicina Fisica e Riabilitativa AOU Policlinico G. Martino
105. Molina, C.A. and Selim, M.H. Decompressive hemicraniectomy in elderly patients with malignant hemispheric infarction: open questions remain beyond DESTINY. Stroke. 2011; 42: 847–848
106. Mori K., Nakao Y., Yamamoto T., Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. Surgical Neurology. 2004;62(5):420–430
107. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, Srour A, Cornu P, Dormont D, Rancurel G, Marsault C. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. Stroke. 2000; 31: 2175–2181
108. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnhardt FG, Kohrmann M, et al.. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. Ann Neurol. 2010; 68:435–445
109. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abbur R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. Stroke. 2001; 32: 2117
110. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jaus M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. Stroke. 1999; 30: 287–292
111. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 9–15
112. Finger T, Prinz V, Schreck E, Pinczolics A, Bayerl S, Liman T, Woitzik J, Vajkoczy P. Impact of timing of cranioplasty on hydrocephalus after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Feb;153:27-34
113. Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 (G.U. 4 giugno 2015, n. 127)

