



# *Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali*

## CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'

DELL'EX MINISTERO DELLA SALUTE

SESSIONE XLVI

SEZIONE I

Seduta del 27 gennaio 2009

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'

SEZIONE I

### **Premesso che**

- ai sensi dell'art.4 del Decreto L.gs 30 giugno 1993, n. 266, il Consiglio può, fra l'altro, proporre lo studio di problemi attinenti all'igiene e alla sanità di rilevante interesse;
- la Sezione I, su proposta del Prof. Maira, nel triennio 2003-2005 ha elaborato un documento "*Aspetti gestionali del paziente con emorragia subaracnoidea (ESA) da rottura di aneurisma intracranico*" nella convinzione che la prognosi dei pazienti con ESA, dovuta a rottura di aneurisma intracranico, potesse essere migliorata attraverso una corretta gestione sanitaria fondata sulle conoscenze e tecnologie più avanzate;
- il Comitato di presidenza ha istituito, nella riunione del 19 luglio 2007, un Gruppo di lavoro coordinato dal Prof. Maira, con il compito di procedere alla revisione e all'aggiornamento del documento sopracitato.

### **Viste le seguenti normative**

- **DM 29 gennaio 1992** "*Elenco delle alte specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l'esercizio delle attività di alta specialità*" che individua, tra le alte specialità, le emergenze, la *neurochirurgia e neurologia intensiva* e la *neuroriabilitazione*, la organizzazione delle quali, in ambito ospedaliero, deve essere garantita presso presidi ospedalieri, IRCCS, policlinici universitari a livello regionale o interregionale per bacini di utenza minimi nell'ordine rispettivamente di 3 – 5 milioni, 3 – 4 milioni, 6 - 9 milioni di abitanti specificando, negli allegati al decreto, la dotazione obbligatoria di servizi, tecnologie, apparecchiature e posti letto nonché gli standard minimi di attività.
- **DPR 27 marzo 1992** "*Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza*" volto ad assicurare un livello assistenziale di emergenza sanitaria uniforme su tutto il territorio nazionale.
- **DM 15 maggio 1992** "*Criteri e requisiti per la codificazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza*".

- **Decreto L.gs 30 dicembre 1992, n. 502**, “*Riordino della disciplina in materia sanitaria*” e successive modificazioni ed integrazioni.
- **Atto di intesa Stato Regioni dell’11 aprile 1996** di approvazione delle “*Linee guida sul sistema di emergenza sanitaria in applicazione del DPR 27 marzo 1992*” che prevede un’organizzazione dell’emergenza sia in ambito territoriale sia ospedaliero.
- **DPR 14 gennaio 1997** “*Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province autonome di Trento e di Bolzano in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private*”.
- **Conferenza Stato Regioni Provvedimento 7 maggio 1998** “*Linee guida per le attività di riabilitazione*”.
- **Accordo tra Ministero della Salute e Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano del 22 novembre 2001** sui “*Livelli essenziali di assistenza sanitaria ai sensi dell’art.1 del D.Lgs. 30 dicembre 1992 n.502 e successive modificazioni*”.
- **DPCM 29 novembre 2001** “*Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza*”.
- **DPR 23 maggio 2003** “*Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2003-2005*”.
- **Accordo Stato Regioni del 3 febbraio 2005** concernente “*Linee di indirizzo per la definizione del percorso assistenziale dei pazienti con ictus cerebrale*”.
- **Accordo Stato Regioni del 3 febbraio 2005** concernente “*Linee guida per l’organizzazione dei servizi di soccorso sanitario in elicottero*”;
- **DPR 7 aprile 2006** “*Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008*”.

**Visti** i seguenti pareri espressi dal CSS

- ✧ *Linee guida per la definizione di percorsi di presa in carico delle persone affette da gravi cerebrolesioni congenite e traumatiche - Assemblea Generale - 24 maggio 2002.*
- ✧ *Servizi di urgenza ed emergenza in ambito pediatrico – Sezione I - 8 luglio 2003.*
- ✧ *Sistema integrato per l’assistenza al trauma maggiore: Proposta di un modello organizzativo – Sezione I - 8 luglio 2004.*
- ✧ *Aspetti gestionali del paziente con emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma intracranico – Sezione I -3 novembre 2005.*

**Premesso che**

- nei paesi industrializzati l’*ictus* rappresenta, per le sue dimensioni epidemiologiche e per il suo impatto socio-economico, una delle più importanti problematiche sanitarie, costituendo la prima causa di invalidità permanente e la seconda causa di demenza e, in Italia, la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie (10-12% di tutti i decessi/anno). In questi paesi, negli ultimi decenni, vi è stata una crescente ricerca di interventi efficaci per migliorare la prognosi di questi pazienti, prognosi direttamente correlata a: # prevenzione primaria e secondaria; # utilizzo di

specifica terapia farmacologica mirata al contenimento delle conseguenze del danno vascolare; # *management* complessivo del paziente relativamente a gestione clinica della fase acuta, prevenzione delle complicanze più frequenti e riabilitazione in fase sia precoce sia post-acuta.

Le strategie poste in campo, unitamente alla presenza di strutture di assistenza “dedicate” (*stroke care*), ne hanno determinato una diminuzione della incidenza e del tasso di mortalità;

- una particolare forma di ictus emorragico è rappresentata dall'emorragia subaracnoidea (spandimento di sangue negli spazi subaracnoidei, provocato, nella maggioranza dei casi, dalla rottura di un aneurisma intracranico) che, a differenza dell'ictus, è ancora una malattia associata ad un elevato indice di morbilità e mortalità. Infatti, sulla base degli studi effettuati: **a)** il 33.8% dei pazienti affetti da *ESA* muore prima di raggiungere un Centro Ospedaliero; **b)** l'indice di mortalità a 30 giorni è del 50%; **c)** il 50% di coloro che sopravvivono è gravato da reliquati neurologici permanenti;
- per questa ultima patologia è fondamentale, al fine di migliorare l'assistenza e conseguire risultati apprezzabili, integrare le competenze cliniche con quelle organizzativo-gestionali in quanto si tratta di una malattia severa i cui esiti, in termini di mortalità e disabilità, dipendono fortemente dal fattore tempo e dalla integrazione in rete di tutte le strutture e dei professionisti che intervengono nel percorso del paziente.

### Considerato che

- il sistema dell'emergenza sanitaria è disciplinato dal DPR 27 marzo 1992 “*Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza*” e dall’ “*Atto di intesa tra Stato e Regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria in applicazione del decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992*”. Sulla base di tali indicazioni il sistema dell'Emergenza sanitaria si articola in una fase di allarme, assicurata dalla Centrale Operativa, alla quale affluiscono tutte le richieste di intervento sanitario in emergenza tramite il numero unico “118” e in due fasi di risposta, quella Territoriale costituita da idonei mezzi di soccorso distribuiti sul territorio e quella Ospedaliera costituita dalla rete degli ospedali sede di Pronto soccorso e di DEA di I e II livello;
- il *Piano Sanitario Nazionale 2003 - 2005* individua, per potenziare i servizi di urgenza -emergenza, i seguenti obiettivi strategici: **a)** riorganizzazione delle strutture di Pronto Soccorso e dei Dipartimenti di emergenza e accettazione; **b)** integrazione del territorio con l'Ospedale; **c)** integrazione della rete delle alte specialità nell'ambito dell'emergenza per la gestione del malato critico;
- l'*Accordo Stato Regioni del 3 febbraio 2005*, pur lasciando alle singole realtà regionali il compito di definire i modelli organizzativi più confacenti al contesto territoriale di riferimento, nel documento allegato stabilisce il percorso assistenziale del paziente con ictus articolandolo in quattro capitoli riguardanti rispettivamente: **1)** prevenzione primaria e secondaria e dimensione del problema ictus; **2)** prove di efficacia relative alla “*stroke care*” (previsione, in ogni ospedale della rete *stroke*, di aree di degenza dedicate e geograficamente definite per l'assistenza dei pazienti con ictus in fase acuta) e alla trombolisi in fase acuta; **3)** percorso assistenziale del paziente con ictus; **4)** valutazione di impatto e monitoraggio della implementazione delle reti *stroke* regionali. Nel citato Accordo vengono considerati punti qualificanti della *stroke care*: l'*approccio multidisciplinare*, la *precocità di avvio dell'intervento riabilitativo*, l'*applicazione di specifici protocolli per la prevenzione delle complicanze maggiori*, l'*organizzazione di riunioni periodiche per la migliore gestione del caso singolo* e la *messa in atto di interventi mirati all'aggiornamento continuo ed alla motivazione del personale*. Tali punti sono applicabili anche all'ESA sebbene nel documento venga precisato che questa patologia, rappresentando un'emergenza chirurgica, richiede percorsi diagnostico-terapeutici specifici;
- il *Piano Sanitario Nazionale 2006-2008* al capitolo 3.6. “*Integrazione delle reti assistenziali: sistemi integrati di reti sovraregionali e nazionali*” mette in evidenza che bisogna:

- favorire lo sviluppo di reti nazionali di servizi clinici, assistenziali, di formazione, di ricerca ai fini di un migliore utilizzo delle risorse e di una maggiore garanzia di qualità delle cure;
- concentrare l'offerta ospedaliera in strutture dislocate strategicamente sul territorio che devono rappresentare lo snodo regionale ed interregionale di un sistema integrato di rete che consenta il collegamento con presidi ospedalieri di livello locale e con strutture territoriali. Ciò al fine di attuare modelli organizzativi finalizzati alla presa in carico del paziente, alla realizzazione di percorsi sanitari appropriati, alla garanzia della continuità delle cure e dello sviluppo dell'accessibilità da parte dei cittadini.

### Tenuto conto che

rientra nella competenza esclusiva dello Stato la "determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale" secondo il disposto dell'art.117, comma 2, lettera m) della Costituzione, nel testo modificato dalla legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3

### Preso atto che

il documento in esame "*Gestione sanitaria del paziente con Emorragia Subaracnoidea (ESA) per rottura di aneurisma intracranico*"

➤ si compone dei seguenti capitoli:

1. INTRODUZIONE
  2. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELLA DISTRIBUZIONE DELL'ESA IN ITALIA
  3. MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DELL'ESA
  4. OBIETTIVI PER MIGLIORARE LA PROGNOSE DEI PAZIENTI CON ESA
    - 4.1 Prevenzione dell'ESA**
      - 4.1.1 Approfondimento delle conoscenze sull'epidemiologia e sulla storia naturale degli aneurismi intracranici
      - 4.1.2 Comprensione dei fattori che determinano la formazione di un aneurisma intracranico e/o ne facilitano la rottura (fattori di rischio)
      - 4.1.3 Individuazione degli aneurismi ancora integri ( screening)
    - 4.2 Limitazione dei danni legati all'ESA**
      - 4.2.1 Corretta interpretazione dei segni clinici legati alle emorragie minime ( *warning leak* o emorragie sentinella)
      - 4.2.2 Corretta gestione del primo soccorso
      - 4.2.3 Efficace prevenzione del risanguinamento
      - 4.2.4 Corretto trattamento dell'aneurisma
  5. REQUISITI DEI CENTRI, PROFESSIONALITA' NECESSARIE
  6. FORMAZIONE
  7. PROPOSTA DI UNA RETE ORGANIZZATIVA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ESA
  8. TRATTAMENTO DELLE SEQUELE
  9. STRATEGIE MIRATE ALLA REALIZZAZIONE DI UN EFFICACE MONITORAGGIO
  10. SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA CORRETTA GESTIONE DELL'ESA
- TABELLE (1-9)  
BIBLIOGRAFIA

➤ si completa con un allegato costituito dalle tabelle (1-9), relative ai dati epidemiologici regionali, elaborate dalla Direzione Generale del Sistema Informativo

### Rilevato che

la stesura finale del documento è stata illustrata dal Prof. Maira al Comitato di Presidenza nella riunione del 18 dicembre 2008

### Tenuto conto

- delle risultanze sviluppatesi nel corso delle numerose riunioni del Gruppo di lavoro costituito dai Proff. Onofrj, Spanò, Sturlese, Tufano e dai rappresentanti della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria e dell'Istituto Superiore di Sanità
- del contributo del Prof. Andrea Lenzi (esperto del CSS) e del Prof. Bernardi (Presidente della Società Italiana di Neurologia)

**Sentiti** in audizione i rappresentanti delle Società scientifiche di: Neurochirurgia, Neuroradiologia, Radiologia Medica, Medicina di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale

**Udito** il relatore, prof. Maira, che ha illustrato il lavoro svolto, riferendo dettagliatamente i contenuti del documento

### **Esprime parere favorevole**

al documento allegato - parte integrante del presente parere - la cui finalità è quella di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da ESA o portatori di aneurismi intracranici mediante la messa in atto di strategie di prevenzione della malattia e di limitazione dei danni legati alla stessa.

Per raggiungere tale obiettivo occorre:

- assicurare la cura appropriata del paziente nel minore tempo possibile e in una adeguata struttura ospedaliera che disponga sia delle competenze di neurochirurgia che di neuroradiologia interventistica;
- realizzare idonei percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi, atti a garantire l'indispensabile continuità assistenziale tra i vari livelli di assistenza;
- promuovere l'integrazione, pur nel rispetto delle autonomie organizzative regionali, tra il sistema territoriale del soccorso e la rete dei servizi e dei presidi, tra il sistema Emergenza - Urgenza ed i centri di alta specializzazione.

Al fine di colmare le carenze informative, attuare una efficace sorveglianza (strettamente connessa e finalizzata al miglioramento degli aspetti clinici e gestionali del paziente) ed implementare sicurezza, efficacia, tempestività delle prestazioni, efficienza ed equità

### **Ritiene indispensabile**

- prevedere una idonea distribuzione territoriale delle strutture di alta specializzazione (collegate tra loro e con gli altri centri attraverso una adeguata rete telematica) rapportata, peraltro, al numero di posti letto resi disponibili da ciascuna. Tali strutture possono costituire un punto di riferimento e di coordinamento degli interventi sanitari anche attraverso le attività di teleconsulto;
- realizzare un sistema informativo che colleghi tutte le strutture coinvolte nell'emergenza con la creazione di una banca dati necessaria per la gestione del soccorso. L'informazione continua e condivisa tra sistema 118 e rete ospedaliera, relativa ai pazienti trasportati e al loro stato di gravità, e la conoscenza continua della disponibilità di posti letto in area critica sono tutti fattori che permetteranno di realizzare al meglio l'attività di soccorso, indirizzando i percorsi e diminuendo i tempi di percorrenza e fornendo in tal modo risposte tempestive. La rete, inoltre, costituirà la base per i servizi di supporto relativi alla trasmissione dati e immagini, per la formazione a distanza, per la comunicazione, per la gestione integrata dei supporti tecnologici che potranno implementare il sistema con il fine di fornire il servizio migliore possibile e per integrare tutti gli elementi operativi necessari ad assicurare la continuità del soccorso;

- attuare un costante monitoraggio mediante la realizzazione di un *Registro Regionale* per i pazienti affetti da *aneurisma intracranico integro, malformazione artero-venosa (MAV), emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma*, i cui dati dovranno affluire in un Registro Nazionale (avente sede presso l'ISS) per garantire uniformità ed omogeneità nella raccolta, archiviazione, analisi dei dati e dei risultati relativi alle attività delle strutture e per consentire un proficuo confronto con gli altri registri a livello internazionale. Il Registro dovrebbe essere costruito anche sulla base delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) compilate in modo esaustivo. E' necessario, inoltre, che sia attuato periodicamente un controllo sulla qualità di rilevazione. La realizzazione di *Osservatori Regionali* e di un *Osservatorio nazionale* presso l'ISS consentirà di verificare annualmente l'adeguatezza dei centri in termini di prestazioni erogate e di risultati ottenuti. L'analisi e il confronto dei risultati effettuati a livello centrale, permettendo di rilevare eventuali difformità, potranno fornire indicazioni utili per il raggiungimento di condizioni di uniformità su tutto il territorio nazionale. Inoltre, la valutazione dei dati raccolti permetterà di ottenere validi elementi ai fini di una razionale distribuzione delle risorse affinché numero e tipologia delle strutture siano coerenti con i bisogni della popolazione;
- continuare nel processo di miglioramento:
  - della qualità della certificazione delle schede di morte, collegando le informazioni relative con quelle delle SDO;
  - della accuratezza nella compilazione delle SDO con particolare riferimento alle variabili relative alle diagnosi e agli interventi principali e secondari, potenziando anche il coinvolgimento delle Regioni.

#### **Reputa inoltre necessario prevedere**

- programmi di formazione specifica per i Medici di Medicina Generale, i Medici della continuità assistenziale e per quelli della Centrale operativa 118 sui segni di ESA lieve (emorragia sentinella) e sui rischi ad essa connessi affinché i percorsi extra ed intra ospedalieri siano improntati a criteri di tempestività ed efficacia;
- campagne di informazione, in collaborazione con i Medici di Medicina Generale, rivolte alla popolazione e finalizzate al riconoscimento precoce dei sintomi e alla conseguente tempestiva attivazione della Centrale operativa 118 in caso di evento sospetto;
- adeguata informativa rivolta sia agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale sia al grande pubblico sulla localizzazione territoriale dei centri ritenuti idonei per il trattamento di questa patologia.

Ai fini di una corretta gestione dell'ESA

#### **Raccomanda di**

- attuare una campagna contro il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'abuso di alcool, cocaina e sostanze anfetaminosimili indirizzata ai pazienti portatori di aneurisma e ai loro familiari;
- condurre uno *screening* vascolare tra i familiari di primo e secondo grado di pazienti con aneurisma, quando almeno un altro familiare di primo o secondo grado ne risulti affetto;
- prevedere periodici (*ogni anno*) controlli vascolari intracranici (angiografia, angio-RM, angio-TC) in pazienti portatori di aneurisma per i quali, per motivi vari (dimensioni dell'aneurisma, presenza di aneurismi multipli, condizioni generali del paziente, ecc..), non si sia ritenuto necessario procedere nel trattamento;
- effettuare periodici controlli vascolari intracranici (*ogni 2-5 anni*) anche in pazienti già trattati per aneurisma intracranico e portatori di fattori di rischio per formazione di aneurisma;

- prevedere, ai fini di una ottimale organizzazione del primo soccorso al paziente con ESA, il trasporto immediato presso un Ospedale idoneo alla sua gestione ove possa trovare la possibilità di un trattamento immediato;
- individuare e selezionare Centri in cui la disponibilità di competenze per il trattamento degli aneurismi sia completa (chirurgica ed endovascolare), in cui sia documentata un'esperienza "adeguata" degli operatori e in cui sia attiva una organizzazione chirurgica ed endovascolare per un trattamento d'emergenza. E' auspicabile che questi Centri addestrino i giovani nella microchirurgia vascolare e nella neuroradiologia interventistica ed attuino progetti di ricerca sulla patologia vascolare;
- avviare un trattamento precoce delle sequele.

**Raccomanda** altresì

che siano condotti ulteriori studi clinici randomizzati placebo-controllati al fine di verificare l'effettiva efficacia dell'utilizzo di farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico) in pazienti con ESA.

II SEGRETARIO DELLA SEZIONE

(f.to Dott.ssa Alba Fava)

II VICE PRESIDENTE DELLA SEZIONE

(f.to Prof. Amedeo Bianco)

p.p.v. IL PRESIDENTE DEL CSS

(f.to Prof. Franco Cuccurullo)

**Allegato**



*Ministero del Lavoro, della Salute  
e delle Politiche Sociali*

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'  
DELL'EX MINISTERO DELLA SALUTE  
Sezione I

Gestione Sanitaria del Paziente con Emorragia  
SubAracnoidea (ESA) per rottura di Aneurisma  
Intracranico

## *Indice*

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>10</b>
<b>2. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELLA DISTRIBUZIONE DELL'ESA IN ITALIA.....</b>	<b>13</b>
<b>3. MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DELL'ESA.....</b>	<b>16</b>
<b>4. OBIETTIVI PER MIGLIORARE LA PROGNOSI DEI PAZIENTI CON ESA.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Prevenzione dell'ESA.....</b>	<b>17</b>
4.1.1 Approfondimento delle conoscenze sull'epidemiologia e sulla storia naturale degli aneurismi intracranici... 17	
4.1.2 Comprensione dei fattori che determinano la formazione di un aneurisma intracranico e/o ne facilitano la rottura (fattori di rischio)..... 18	
4.1.3 Individuazione degli aneurismi ancora integri (screening)..... 21	
<b>4.2 Limitazione dei danni legati all'ESA.....</b>	<b>23</b>
4.2.1 Corretta interpretazione dei segni clinici legati alle emorragie minime ( <i>warning leak</i> o emorragie sentinella)..... 24	
4.2.2 Corretta gestione del primo soccorso..... 24	
4.2.3 Efficace prevenzione del risanguinamento..... 25	
4.2.4 Corretto trattamento dell'aneurisma..... 30	
<b>5. REQUISITI DEI CENTRI, PROFESSIONALITA' NECESSARIE.....</b>	<b>32</b>
<b>6. FORMAZIONE.....</b>	<b>33</b>
<b>7. PROPOSTA DI UNA RETE ORGANIZZATIVA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ESA ..</b>	<b>34</b>
<b>8. TRATTAMENTO DELLE SEQUELE.....</b>	<b>36</b>
<b>9. STRATEGIE MIRATE ALLA REALIZZAZIONE DI UN EFFICACE MONITORAGGIO.....</b>	<b>36</b>
<b>10. SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA CORRETTA GESTIONE DELL'ESA.....</b>	<b>37</b>
<b>TABELLE (1-9).....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>48</b>

## 1. INTRODUZIONE

Il presente documento è stato elaborato nella convinzione che la prognosi dei pazienti con Emorragia Sub-Aracnoidea (ESA) dovuta a rottura di un aneurisma intracranico possa essere migliorata rispetto ai risultati attuali e che una gestione non adeguata di questi pazienti spesso annulli i progressi raggiunti nelle conoscenze e nelle tecnologie. Di seguito vengono presentate in modo sintetico e ragionato le strategie per trasferire nella pratica corrente gli elementi di conoscenza e di provata efficacia oggi disponibili.

La prima parte del documento riguarda l'ictus in generale mentre la seconda è dedicata ad una analisi e valutazione del fenomeno ESA e degli aneurismi intracranici che ne sono la causa più frequente. Sarà infine presentata una serie di proposte operative, alcune delle quali sono raccomandazioni generali basate sulle conoscenze acquisite circa l'epidemiologia, la storia naturale ed i fattori di rischio noti, altre attengono in modo più specifico ad aspetti organizzativi.

Nei paesi industrializzati l'ictus rappresenta, per le sue dimensioni epidemiologiche e per l'impatto socio-economico, una delle più importanti problematiche sanitarie, costituendo la prima causa di invalidità permanente e la seconda causa di demenza.

In Italia l'ictus, con il 10-12% di tutti i decessi/anno, costituisce la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. Nel 1999 si sono verificati circa 186.000 casi, di cui 148.800 nuovi episodi (80%) e 37.200 recidive (20%).

Nel 2001 le malattie cerebrovascolari, pari a 246.415 ricoveri, hanno rappresentato il 36.7% del totale dei ricoveri per malattie del SNC ed il 2.7% di tutti i ricoveri.

Negli ultimi anni l'incidenza media dell'ictus sulla popolazione ha oscillato tra 2,15 e 2,54 ogni 1.000 abitanti.

L'80% è di natura ischemica; il 10% dei pazienti affetti da questa forma di ictus muore entro i primi trenta giorni ed il 50% dei sopravvissuti è destinato alla disabilità <sup>(147)</sup>. Negli ultimi decenni vi è stato un crescente interesse ed investimento nella ricerca di interventi efficaci per migliorare la prognosi dei pazienti colpiti da ictus. Questa ricerca si è concentrata sia sull'efficacia di specifiche terapie farmacologiche mirate al danno vascolare ed al contenimento delle sue conseguenze sia sul management complessivo del paziente, con particolare attenzione alla gestione clinica in fase acuta, alla prevenzione delle complicanze più frequenti ed alla riabilitazione in fase sia precoce, sia post-

acuta. L'incidenza dell'ictus si è ridotta fino agli anni '70, mostrando successivamente una stabilizzazione <sup>(151)</sup>. Anche la mortalità post-ictale si è ridotta in maniera rilevante nei paesi occidentali a partire dagli anni '50, come effetto, tra l'altro, del controllo dell'ipertensione <sup>(151, 15)</sup>. In Italia il tasso di mortalità si è ridotto, tra gli anni 1960-1964 e gli anni 1985-1989, del 30% circa <sup>(67)</sup> e tale tendenza è tuttora in atto. Recenti segnalazioni, infatti, hanno evidenziato un calo di oltre il 5% del tasso di mortalità tra il 1985 ed il 1994, con qualche differenza tra i due sessi.

Solide prove di efficacia sostengono l'utilità di mettere in atto modalità di assistenza "dedicate" (concetto dello "*stroke care*") per il paziente con ictus. Per quel che riguarda l'ictus ischemico, risale agli anni '50 l'idea che curare i pazienti in modo "organizzato" ed in aree di degenza "dedicate" potesse migliorare gli esiti. Ci sono voluti tuttavia circa 30 anni prima che fosse pubblicato in letteratura il primo studio clinico randomizzato di comparazione dell'effetto della assistenza fornita in un reparto dedicato rispetto a quella di un reparto di medicina generale <sup>(34)</sup>. Una recente revisione della *Cochrane Library* sull'efficacia di differenti modalità assistenziali di "*Stroke Care*" ha confermato questi dati <sup>(132)</sup>. Negli ultimi anni si sono anche accumulate prove sull'efficacia del trattamento trombolitico <sup>(147)</sup> con un *trend* in favore del trattamento effettuato nelle prime tre ore dall'evento.

L'ESA è una particolare forma di ictus emorragico, spesso devastante sul piano neurologico, caratterizzata da uno spandimento di sangue negli spazi subaracnoidei intracranici e provocata, nella maggioranza dei casi, dalla rottura di un aneurisma intracranico <sup>(2, 153)</sup>. Secondo la letteratura internazionale l'ESA rappresenta approssimativamente il 5% di tutti gli *stroke* <sup>(25)</sup>. Si verifica più frequentemente tra i 40 ed i 60 anni, anche se può accadere dall'infanzia fino all'età avanzata ed è approssimativamente 1.6 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini <sup>(84, 108, 114, 124, 142)</sup>.

L'incidenza di ESA è approssimativamente di 9 per 100.000 abitanti per anno <sup>(25, 50, 108)</sup>. Negli USA colpisce circa 30.000 persone ogni anno <sup>(10, 15, 84)</sup>; in Germania l'incidenza di ESA è da 10 a 13 per 100.000 abitanti, con una mortalità globale di 1.500 morti per anno <sup>(123)</sup>.

Benché l'incidenza di altri tipi di *stroke* (infarto cerebrale ed emorragia intracerebrale) sia diminuita sostanzialmente tra gli anni '50 e gli '80 <sup>(13)</sup>, l'incidenza di ESA non è cambiata significativamente nelle ultime quattro decadi <sup>(25,38,49,50,108,125,128)</sup>. Inoltre, malgrado i considerevoli progressi fatti nelle conoscenze, nei metodi diagnostici, nelle tecniche endovascolari, nelle strategie terapeutiche chirurgiche e perioperatorie, l'*outcome* per i pazienti rimane grave, con alti tassi di mortalità (40-50%) ed una importante morbilità tra i sopravvissuti <sup>(26,128,146)</sup>. Da questi dati si capisce come

l'enorme corpo di conoscenze e di progressi tecnici, relativi a questa patologia, a differenza di quanto è successo per l'ictus ischemico, abbia inciso in modo irrilevante sulla prognosi dei malati che ne sono affetti.

E' convincimento generale che, al fine di migliorare la prognosi dei pazienti colpiti da ESA per rottura di un aneurisma intracranico, sia necessario migliorarne la "gestione sanitaria", intendendo con tale termine l'insieme di misure che, basandosi sulle conoscenze e sulle tecnologie più aggiornate, mirano alla prevenzione della malattia e ad una sua gestione ottimale. Sulla base dell'esperienza maturata nella cura di questi malati è indubbio che, in molti casi, è proprio la gestione del paziente a determinarne la prognosi e che, spesso, una cattiva gestione vanifica l'enorme mole di conoscenze che dovrebbe portare al miglioramento dei risultati. Basandosi su queste osservazioni, allo scopo di migliorare la prognosi dei pazienti con ESA da aneurisma intracranico, l'American Heart Association ha pubblicato, nel 1994 <sup>(89)</sup>, le prime "*Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*" e sta elaborando un simile documento più aggiornato.

Il presente documento nasce con lo scopo di identificare gli aspetti essenziali del percorso preventivo, diagnostico e terapeutico nei pazienti con ESA e di proporre un modello di gestione di questi pazienti, lasciando poi alle singole realtà regionali il compito di definire in modo più dettagliato i modelli organizzativi più confacenti al contesto locale.

## 2. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELLA DISTRIBUZIONE DELL'ESA IN ITALIA

Preliminarmente si ritiene opportuno valutare l'entità della malattia in Italia ( *Tablelle 1-9*).

Nel volume "Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche " (versione italiana della ICD) del Ministero della Salute (dati forniti dalla Direzione Generale del Sistema Informativo), relativamente all'anno 2005, esaminando le schede di dimissione ospedaliera (SDO) secondo i codici ICD9-CM, risultano i seguenti dati:

	430 ESA	437.3 Aneurisma cerebrale senza rottura	431 Emorragia cerebrale	432.9 Emorragia intracranica non specificata	747.81 Anomalie del sistema cerebrovascolare
Maschi	2.277	1095	11.533	513	1.111
Femmine	3.135	2.005	10.419	428	1.061
<b>Totale</b>	<b>5.412</b>	<b>3.100</b>	<b>21.592</b>	<b>941</b>	<b>2.172</b>

Ai fini di questo approfondimento, i dati che ci interessano direttamente sono relativi ai pazienti con ESA (cod. 430) e a quelli portatori di aneurismi integri (cod. 437.3) che raggiungono un totale di 8512 casi diagnosticati nel 2005. A questi vanno sommati quei pazienti che, a seguito di rottura di aneurisma, muoiono prima di giungere in Ospedale (33.8% delle ESA, secondo Pakarinen) ed una quota non precisabile di pazienti inseriti nelle altre diagnosi soprariportate (431- Emorragia cerebrale, 432.9 - Emorragia intracranica non specificata, 747.81- Anomalie del sistema cerebrovascolare).

I dati epidemiologici italiani confermano la prevalenza della patologia nel sesso femminile (58% delle ESA e 64.7% degli aneurismi integri).

I dati relativi alla distribuzione per classi di età indicano un picco tra i 45 anni ed i 64 anni, con una buona presenza tra 25 e 44 anni e sopra i 64.

Un confronto tra i dati del 2005 e quelli del 2002 mostra una sostanziale stazionarietà del numero di ESA (5412 e 5406) ed un aumento del numero di aneurismi integri diagnosticati (3100 contro 2407).

Si conferma, purtroppo, la prognosi grave nell'ambito dei pazienti che si ricoverano con diagnosi di ESA con una mortalità di 920 casi (17%).

### ***Dati epidemiologici regionali***

Una analisi del numero di dimessi per regione evidenzia l'esistenza di differenze rilevanti (tabelle 1 e 2). Tuttavia, il dato più significativo è quello relativo al numero di ricoveri effettuati in ogni regione per 1.000.000 di residenti. Le discrepanze sono evidenti, variando, per le ESA, dal massimo di 241.1 della Provincia Autonoma di Bolzano al 33.5 della Basilicata (con una differenza di circa sette volte). Se si considerano i ricoveri per ESA nelle regioni più popolate, Lombardia (9.033.602 abitanti), Lazio (5.117.075) e Campania (5.701.389), si ottengono rispettivamente 100.8, 81.2, 62.5, con una differenza tra Lombardia e Campania di circa 1.6 volte. Dall'analisi dei dati si evidenzia un calo significativo della presenza di ESA quando si passa dalle regioni centro-nord (comprese Umbria e Marche) con media di 119, alle regioni centro-sud (da Lazio e Abruzzo in giù) con media 73. Queste differenze possono spiegarsi con una diversa epidemiologia dell'ESA oppure con una differente attenzione sanitaria. In quest'ultimo caso dobbiamo immaginare che il numero di ESA per anno in Italia sia superiore a quanto documentato nelle schede di dimissione ospedaliera. Da segnalare che gli stessi dati nel 2002 davano valori di 129.6 per il centro nord e di 66,6 per il centro sud.

Una valutazione del numero di dimessi secondo l'intervento principale di dimissione fornisce i seguenti risultati:

<b>Clipping di aneurismi</b>	<b>1.269</b> (deceduti 153 ~ 12,1 %)
Femmine	800
Maschi	469
Da 25 e 44 anni	268
Da 45 a 64 anni	658
Da 65 a 74 anni	247
75 anni e oltre	69

<b>Altra riparazione di aneurismi</b>	<b>3.376</b> (deceduti 124 ~ 3,7 %)
Femmine	624
Maschi	2.752
Da 25 a 44 anni	150
Da 45 a 64 anni	641
Da 65 a 74 anni	1.210
75 anni e oltre	1.352

Questi ultimi dati sembrano poco indicativi ai fini della distribuzione del fenomeno per la differenza che si ha tra numero calcolato di aneurismi ricoverati (8.512) e numero di aneurismi trattati (4.645). Appare inoltre generica la dizione “*Altra riparazione di aneurismi*”, anche se è molto probabile il riferimento al trattamento endovascolare. E’ indicativo come il cambiamento rispetto al 2002 indichi un numero maggiore di aneurismi trattati (4645 rispetto a 3060) con una riduzione della chirurgia (da 1609 a 1269) ed un aumento del trattamento endovascolare (3376 contro 1451).

Vi sono differenze significative di mortalità tra il *clipping* e la terapia endovascolare, con un tasso del 12% per la chirurgia e del 3.7% per il trattamento endovascolare. Ovviamente sarebbe necessaria un’analisi più dettagliata per valutare il significato di questi dati.

Appare poco comprensibile come, sotto la voce “*altra riparazione di aneurismi*”, sia registrata un’elevata prevalenza del sesso maschile (2752 contro 624 per il sesso femminile), contrariamente all’epidemiologia nota degli aneurismi che vede una prevalenza nel sesso femminile. Inoltre, non si comprende perché nel Lazio, ad esempio, su un numero di 695 dimessi con diagnosi di ESA (428) o di aneurisma integro (267), solamente 345 abbiano avuto un trattamento (156 *clipping* e 189 *altra riparazione*), oppure, in Lombardia, su 1781 pazienti ne siano stati trattati solamente 1277.

### 3. MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DELL'ESA

Nella sua forma più semplice l'ESA si manifesta con la comparsa di una cefalea ad insorgenza improvvisa, di solito nucale, tipicamente dopo sforzo, spesso violenta. Alla cefalea possono associarsi segni di irritazione meningea (rigor nuchalis, dovuto alla contrattura riflessa antalgica dei muscoli paravertebrali), improvvisa perdita di coscienza, possibile rapido instaurarsi di una sindrome di ipertensione endocranica (nausea, vomito, emorragie retiniche), segni neurologici focali per compressione dei nervi cranici vicini alla sede dell'aneurisma (più frequentemente II, III, VI). Oltre a questi segni neurologici ve ne possono essere altri associati quali: ipertensione arteriosa e modificazioni transitorie del ritmo cardiaco e dell'ECG per aumento transitorio delle catecolamine circolanti.

La sindrome sopra descritta è espressione della semplice fuoriuscita di una modesta quantità di sangue negli spazi subaracnoidei con pronta chiusura della breccia (per formazione di un solido coagulo, contrazione del vaso portatore della malformazione, aumento della pressione intracranica). Uno stravasamento ematico più cospicuo può essere causa di raccolte ematiche tali da esercitare anche un effetto massa, aggravando e complicando la sindrome clinica di ESA. In tali casi gli effetti della rottura dell'aneurisma saranno più gravi: ematoma intracerebrale, emorragia intraventricolare, idrocefalo ostruttivo acuto o subacuto, ematoma subdurale (più raro).

La diagnosi di ESA si basa sui seguenti dati:

- Quadro clinico tipico
- TC (sede ed entità dell'emorragia, eventuale idrocefalo associato, possibile visualizzazione dell'aneurisma)
- Eventuale rachicentesi per documentare la presenza di sangue nel liquor (solo in particolari situazioni di esame TC non dirimente ed in pazienti perfettamente vigili, senza segni di massa o di ipertensione endocranica).
- Angiografia per cateterismo arterioso (presenza, natura, sede e morfologia della malformazione, eventuale molteplicità, vasospasmo).
- Angio-RM e angio-TC: metodiche diagnostiche non invasive che oggi si affiancano all'angiografia e che forniscono immagini sempre più precise ed in molti casi *di alta valenza diagnostica*.

## 4. OBIETTIVI PER MIGLIORARE LA PROGnosi DEI PAZIENTI CON ESA

Si basano essenzialmente sui seguenti due punti:

- Prevenzione dell'ESA
- Corretta impostazione terapeutica dei pazienti con ESA

### 4.1 Prevenzione dell'ESA

La prevenzione dell'ESA può realizzarsi attraverso le seguenti vie:

- Approfondimento delle conoscenze sull'epidemiologia e sulla storia naturale degli aneurismi intracranici
- Comprensione dei fattori che determinano la rottura dell'aneurisma e correzione dei fattori di rischio modificabili eventualmente individuati
- Individuazione degli aneurismi ancora integri (*screening*) e loro eventuale trattamento

#### 4.1.1 Approfondimento delle conoscenze sull'epidemiologia e sulla storia naturale degli aneurismi intracranici.

- **Epidemiologia:**

La prevalenza di aneurismi sacculari nella popolazione generale è stimata, a seconda delle varie casistiche e delle diverse modalità di rilevamento (angiografiche, autoptiche, ecc.), tra 0.2% e 9.9% (48,50,52,57,69,114,146,151,157). Nel 20-30% dei casi si evidenziano aneurismi intracranici multipli, solitamente in numero di 2 o 3 (24,31,64,117).

Gli studi epidemiologici indicano, in assoluto, una maggiore incidenza nelle donne che negli uomini, con un indice di 1.6/1 (64,146). La distribuzione per sesso, tuttavia, cambia con l'età. Nell'età più giovane l'incidenza è più alta nei maschi, mentre sopra i 55 anni l'incidenza è più alta nelle donne (25,125).

Numerosi studi sono stati pubblicati sulla storia naturale degli aneurismi intracranici e sul rischio di loro rottura. Il rischio annuale di rottura è calcolato tra 1 e 2% (58,114,148). Si è calcolato che l'incidenza annuale di ESA da aneurisma sia tra 6 e 10 casi per 100.000 abitanti (24,50,80,108,138,146) con un rischio più alto per le donne che per gli uomini (80,114).

Studi epidemiologici suggeriscono che 10 o 15 milioni di persone negli USA hanno o avranno un aneurisma intracranico (154) con un numero annuo di circa 28.000 ESA (24,50,108).

- **Storia naturale:**

E' stato riportato che un numero compreso tra il 12% <sup>(125)</sup> ed il 33.8% <sup>(103)</sup> dei pazienti con ESA decede prima di raggiungere un Centro Ospedaliero, che l'indice di mortalità a 30 giorni è del 50% e che, fra coloro che sopravvivono, il 50% è gravato da reliquati neurologici permanenti <sup>(14,40,41,44,82,103,133,142,153)</sup>. Malgrado i miglioramenti che questi anni hanno portato nel trattamento medico e chirurgico, dati di letteratura più recenti indicano un'incidenza di mortalità per questa malattia ancora alta (da 40% a 50%) con il 50% dei sopravvissuti che rimane gravemente disabile <sup>(57,96)</sup>.

Nel Gruppo retrospettivo ISUIA <sup>(138)</sup> morì il 66% dei pazienti colpito da ESA; il 52% nello studio Juvela <sup>(57)</sup>.

Idealmente gli aneurismi dovrebbero essere trattati prima di rompersi.

#### **4.1.2 Comprensione dei fattori che determinano la formazione di un aneurisma intracranico e/o ne facilitano la rottura (fattori di rischio)**

Modelli multivariati hanno evidenziato che ipertensione, fumo ed abuso di alcool sono fattori di rischio indipendenti per ESA negli USA <sup>(111,134)</sup>, in Giappone <sup>(75)</sup>, nei Paesi Bassi <sup>(135,140)</sup>, in Finlandia <sup>(56,72)</sup> e nel Portogallo <sup>(109)</sup>. Anche droghe simpaticomimetiche, tra queste cocaina <sup>(95, 102)</sup> e phenylpropanolamina <sup>(66)</sup>, sono state implicate come causa di ESA.

Il diabete non sembra essere fattore di rischio per ESA <sup>(1)</sup>. E' interessante che molti dei fattori di rischio per rottura sono anche fattori di rischio per presenza di aneurismi multipli (per es. fumo, sesso femminile, ipertensione, storia familiare di malattie cerebrovascolari, stato postmenopausa) <sup>(110)</sup>.

Una recente *review* <sup>(146)</sup> enumera i fattori di rischio e ne riporta alcuni modificabili (ipercolesterolemia, consumo di alcool, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, fumo di sigarette, contraccettivi orali, uso di aspirina) ed altri non modificabili (sesso femminile, fattori genetici, storia familiare di ESA).

Tra i fattori modificabili meritano una particolare attenzione l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigarette e l'uso di cocaina.

E' appurato come pazienti ipertesi presentino un rischio aumentato per ESA e mortalità <sup>(57,108)</sup>. Anche se il netto miglioramento ottenuto negli anni recenti nel controllo dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale si è associato ad uno scarso cambiamento nell'incidenza di ESA <sup>(13,18,71)</sup>,

esso può ridurne la gravità, poiché un'ipertensione non trattata appare essere un fattore di rischio indipendente per un cattivo *outcome* dopo rottura di aneurisma <sup>(97)</sup>.

Studi recenti <sup>(2,10,56,59)</sup> mostrano come il fumo di sigarette sia un fattore di rischio indipendente per ESA, non correlato al consumo di alcool, ipertensione o uso di farmaci antinfiammatori non steroidei. Il rischio stimato di ESA da aneurisma è approssimativamente da 3 a 10 volte più alto tra i fumatori che tra i non fumatori <sup>(2,10,56,72,83,107)</sup> ed aumenta con il numero di sigarette fumate <sup>(2,10,56,83)</sup>. In aggiunta, pazienti che continuano a fumare dopo un'ESA sono ad alto rischio per lo sviluppo di un nuovo aneurisma <sup>(92,104)</sup>.

L'abuso di droghe può essere associato ad una varietà di complicazioni neurologiche la maggior parte delle quali può svilupparsi entro minuti, o fino ad un'ora, dopo l'assunzione della droga. La relativa probabilità di uno stroke (ischemico od emorragico) in consumatori di cocaina è calcolata essere circa 14 volte più alta che in persone di pari età che non fanno uso di droghe. Quindi, se gli accidenti cerebrovascolari hanno un'incidenza dello 0.2% nella popolazione generale (200 persone ogni 100.000), tra le persone che fanno uso di cocaina 2.800 persone ogni 100.000 vanno incontro ad un accidente cerebrovascolare <sup>(159)</sup>

Tra gli adolescenti che fanno uso di droghe è aumentato il rischio di andare incontro ad emorragie intracerebrali <sup>(95)</sup> ed in più di metà di questi pazienti è stata documentata la rottura di un aneurisma intracranico o di una malformazione arterovenosa <sup>(160)</sup>.

Numerosi lavori hanno recentemente documentato come l'uso di cocaina influenzi negativamente sia la presentazione che l'outcome nei pazienti con ESA da rottura di aneurisma, con un rischio 2.8 volte maggiore di sviluppare vasospasmo e un rischio 3.3 volte maggiore di un outcome negativo <sup>(161)</sup>.

In un articolo recente di review della letteratura <sup>(159)</sup> si evidenzia come i pazienti con ESA, consumatori di cocaina, siano significativamente più giovani rispetto ai controlli (età media 32.3 anni, con *range* di 21-62, contro un'età media di 49.7, con *range* di 32-73), siano portatori di aneurismi significativamente più piccoli (7.5 mm contro 12.5) ed abbiano una possibilità 4.2 volte maggiore di giungere in ospedale con un grado clinico più grave ed una possibilità 38.8 volte maggiore di avere una prognosi negativa.

*E' importante effettuare una campagna contro il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'abuso di alcool, cocaina e sostanze anfetaminosimili indirizzata ai pazienti portatori di aneurisma ed ai loro familiari in quanto il controllo di questi fattori modificabili può prevenire la formazione e la rottura dell'aneurisma e migliorare la prognosi dell'ESA.*

Tra i fattori non modificabili, un posto importante sembrano avere i fattori genetici; alcuni autori, infatti, ipotizzano una possibile causa genetica alla base della formazione degli aneurismi e, forse, anche della loro rottura <sup>(100)</sup>.

Molti elementi di evidenza indicano che alterazioni genetiche predispongono un individuo alla formazione di aneurismi cerebrali. Innanzitutto certe sindromi genetiche Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD, Ehlers-Danlos tipo IV e la sindrome familiare di aneurismi intracranici) <sup>(16,17,46,122,152)</sup> sono associate ad un rischio aumentato di ESA da aneurisma e suffragano la teoria di una suscettibilità ereditaria alla formazione degli aneurismi.

Studi autoptici su pazienti con ADPKD hanno mostrato che il 10-25% dei pazienti affetti da questa patologia ha un aneurisma cerebrale e che nel 20% di questi la causa della morte è la rottura dell' aneurisma. Si ritiene che mutazioni in almeno tre differenti geni causino ADPKD <sup>(21)</sup>. Inoltre, è stata osservata, anche in famiglie senza ADPKD, aggregazione familiare di aneurismi cerebrali. Approssimativamente il 10% dei pazienti che ha un'ESA ha una tale storia familiare (in uno studio basato sulla comunità di Rochester si raggiunse il 20%) <sup>(126)</sup>. Molte larghe serie riportano i risultati di *screening* su familiari di pazienti con ESA, ottenendo positività tra il 4% ed il 13.9% <sup>(2,94,112,120)</sup>. Uno studio effettuato tra differenti gruppi etnici (Caucasici, Afro-Americani, Ispanici) ha mostrato un tasso di aggregazione familiare elevato ed equivalente (20%) in tutti i gruppi <sup>(68)</sup>.

Una *review* realizzata allo scopo di valutare l'entità del rischio di aneurisma intracranico nelle famiglie di pazienti affetti da ESA familiare evidenziò un rischio concreto di avere un aneurisma asintomatico in un terzo dei casi sottoposti a studio angiografico <sup>(3)</sup>.

Uno studio di *screening* con RM su 8680 individui asintomatici rivelò che l'incidenza globale per aneurisma intracranico era del 7% ma saliva al 10.5% in quelli con storia familiare di ESA <sup>(73)</sup>. In un largo studio di casistica controllato (*case-control*) <sup>(70)</sup> una storia familiare fu considerata un fattore di rischio indipendente per ESA. La presenza di un aneurisma intracranico in due familiari tra il primo ed il secondo grado è definita "*Sindrome familiare per aneurismi intracranici (FIA)*". Rispetto agli aneurismi intracranici sporadici, gli aneurismi familiari si rompono ad un'età più giovane, possono essere più piccoli al momento della rottura e sono più spesso seguiti dalla formazione di un nuovo aneurisma <sup>(86,119,127)</sup>. Tra familiari di primo grado di pazienti con ESA da aneurisma, il rischio di avere un'emorragia da rottura di aneurisma è quattro volte più alto che nella popolazione generale <sup>(125,126)</sup>.

L'incidenza di ESA da aneurisma, a differenza di altri tipi di *stroke*, è in assoluto più alta tra le donne che tra gli uomini <sup>(84,108,124)</sup>. Prima della 5° decade di vita, comunque, l'ESA si verifica più frequentemente negli uomini, suggerendo il ruolo di fattori ormonali. Il rischio di ESA da aneurisma è più basso in donne postmenopausa in terapia ormonale sostitutiva che in donne postmenopausa senza terapia <sup>(85,130)</sup>.

Le evidenze epidemiologiche disponibili consentono di stimare per questi fattori il *rischio di popolazione attribuibile*, definito come la proporzione di pazienti con un disturbo che può essere attribuibile alla presenza di un fattore di rischio. Nel caso dell'ESA, si stima un rischio di popolazione attribuibile pari all'11% per familiarità positiva, al 21% per consumo eccessivo di alcool, al 17% per ipertensione ed al 20% per fumo di sigaretta <sup>(115)</sup>. In una valutazione complessiva dei *fattori di rischio modificabili* ai fini dell'insorgenza dell'ESA, assume una certa rilevanza conoscere la distribuzione regionale: **a)** della popolazione ipertesa o in trattamento antipertensivo; **b)** dei fumatori; **c)** degli assuntori di alcool in eccesso, definiti come assuntori di 1-2 Unità Alcoliche per le donne e 2-3 per gli uomini/die (una U-A contiene 12 grammi circa di alcool).

#### **4.1.3 Individuazione degli aneurismi ancora integri (screening)**

A causa della cattiva prognosi da ESA, dell'elevata frequenza di aneurismi asintomatici e dei vantaggi legati ad un loro trattamento prima che ne avvenga la rottura, il ruolo di uno *screening* elettivo è oggetto di discussione in letteratura.

Certamente uno *screening* di massa non è né fattibile né economicamente praticabile ma poiché è noto che certi gruppi di persone sono ad alto rischio di avere un aneurisma intracranico e dal momento che l'utilizzo di metodi non invasivi di *imaging* dei vasi intracranici (angio-RM, angio-TC spirale) <sup>(129,146)</sup> ha facilitato lo *screening* per aneurismi intracranici nella popolazione a rischio, questo dovrebbe essere proposto nelle seguenti situazioni:

##### **A) Familiarità**

Nella popolazione con "*Familial Intracranial Aneurysms*" (FIA) (cioè due o più parenti di primo o secondo grado che hanno sofferto di ESA da aneurisma), lo *screening* può rilevare un'incidenza aumentata di aneurismi intracranici <sup>(3,118)</sup>: il rischio di avere un aneurisma integro è infatti 4.2 volte più alto che nella popolazione normale <sup>(112,115,120)</sup>.

Poiché gli aspetti genetici non sono modificabili, può essere importante suggerire uno screening tra i familiari di primo e secondo grado di pazienti con aneurisma quando almeno un altro familiare di primo o secondo grado ne risulti affetto.

**B) Persone portatrici di aneurismi e non sottoposti a trattamento per le dimensioni dell'aneurisma o scelta del paziente**

Alcuni lavori mostrano come aneurismi con diametro inferiore a 10 mm, se non associati ad ESA da altro aneurisma, abbiano un rischio molto basso di rottura <sup>(153,154)</sup>. In molti centri il trattamento di questi aneurismi è sconsigliato anche se molte sono le segnalazioni di ESA da rottura di aneurismi molto piccoli <sup>(23,30,101,106)</sup>. Poiché il rischio di rottura aumenta in rapporto alla grandezza <sup>(57,106,154)</sup> e poiché dati sulla storia naturale indicano che gli aneurismi destinati a rompersi crescono nel tempo <sup>(57,148)</sup>, è importante prevedere periodici controlli (ogni anno) in pazienti portatori di aneurisma per i quali, per motivi vari (dimensioni dell'aneurisma, condizioni generali del paziente o scelta dello stesso, ecc..), non si sia ritenuto opportuno trattare la malformazione. Il rilevamento di un cambiamento nelle dimensioni o nella morfologia dell'aneurisma deve suggerire un aumento progressivo del rischio di rottura e quindi l'opportunità di un trattamento.

**C) Pazienti già trattati per ESA da rottura di aneurisma**

In pazienti che sono sopravvissuti ad un episodio di ESA, il rischio di una nuova ESA è 30 volte più alto che nella popolazione generale, anche se tutti gli aneurismi evidenziati dopo l'iniziale episodio di ESA sono stati trattati <sup>(137,150)</sup>, con un tasso di formazione di nuovi aneurismi di 2,2% per anno <sup>(57,59)</sup>. Fattori associati alla formazione di un nuovo aneurisma sono: sesso femminile, storia familiare positiva, ipertensione, fumo. Il rischio di una nuova ESA è cumulativo nel tempo e si ritiene che sia approssimativamente 2,2% nei primi 10 anni dopo il trattamento e 9% dopo 20 anni <sup>(22,137)</sup>. Nella popolazione generale il rischio di avere un'ESA in 10 anni è approssimativamente 0,072% <sup>(80)</sup>. Pazienti con aneurismi multipli possono essere più suscettibili alla formazione di nuovi aneurismi <sup>(22,91)</sup> con rischio di rottura significativamente più alto che non l'incidenza di ESA da aneurisma nella popolazione generale <sup>(91,116,156)</sup>. Nel gruppo degli aneurismi de-novo l'intervallo tra il primo e il secondo sanguinamento si è visto oscillare tra 33 mesi e 14 anni <sup>(150)</sup>.

E' opportuno, quindi, effettuare periodici controlli vascolari intracranici (ogni 2-5 anni) in pazienti già trattati per aneurisma intracranico, soprattutto se portatori di fattori di rischio per formazione di aneurisma.

Come effetto dei progressi nelle modalità diagnostiche e dei programmi di *screening*, sempre più aneurismi integri verranno identificati. La storia naturale di tali aneurismi non è completamente nota ma tutti i larghi studi riportano tassi annuali di rottura di 0.5-2% <sup>(36,57,149,155,156)</sup>. Da notare che aneurismi intracranici integri ma responsabili di sintomi da effetto massa hanno un rischio di rottura più alto con un tasso annuo stimato di 6% <sup>(114,146,155)</sup>.

Lo studio internazionale sugli aneurismi intracranici non rotti <sup>(154)</sup> mostra che un trattamento preventivo di un aneurisma integro, in pazienti senza storia di precedenti ESA da altro aneurisma, ha una buona prognosi (0.6% mortalità e 10% morbilità per la chirurgia, e 0% mortalità e 7% morbilità per *coiling*), in contrasto con l'elevata mortalità e morbilità che si accompagna alla rottura dell'aneurisma. Questi dati sono confermati da numerose serie individuali <sup>(87)</sup> e da una meta-analisi della letteratura relativa ai risultati della chirurgia elettiva per aneurismi asintomatici non rotti (28 articoli contenenti dati su 733 pazienti) che mostra egualmente un basso tasso di morbilità (4.1%) e mortalità (1.0%)<sup>(69)</sup>.

I risultati di uno studio effettuato per valutare la qualità della vita di pazienti operati per aneurisma integro asintomatico mostrano un miglioramento della stessa in assenza di fenomeni negativi con l'eccezione dei pazienti che ebbero complicanze postoperatorie <sup>(158)</sup>.

In Italia è in corso uno studio prospettico multicentrico che ha lo scopo di valutare se il miglior trattamento possibile in ogni centro partecipante allo studio sia in grado di migliorare la storia naturale dei pazienti <sup>(138)</sup>.

#### **4.2 Limitazione dei danni legati all'ESA**

E' noto come in molti casi la prima ESA sia molto grave e come il risanguinamento sia la causa più rilevante di mortalità e morbilità permanente dopo una prima ESA <sup>(14)</sup>. In un buon numero di casi, una corretta organizzazione sanitaria può prevenire i danni legati al risanguinamento. Questo obiettivo può essere raggiunto se si realizzano i seguenti punti:

- Corretta interpretazione dei segni clinici legati alle emorragie minime
- Corretta gestione del primo soccorso
- Efficace prevenzione del risanguinamento
- Corretto trattamento dell'aneurisma

#### **4.2.1 Corretta interpretazione dei segni clinici legati alle emorragie minime (*warning leak* o emorragie sentinella)**

La presentazione clinica dell'ESA è una delle più caratteristiche in medicina. Il segno “sine qua non” in un paziente vigile e cosciente è il lamentare “*il peggiore mal di testa della mia vita*”, descritto da almeno l'80% dei pazienti. Prima di una rottura maggiore i pazienti possono presentare sintomi associati ad una emorragia minore, chiamata sanguinamento sentinella o “*warning leak*”<sup>(39)</sup>. La maggior parte di questi episodi occorre tra 2 e 8 settimane prima dell'emorragia maggiore e si associa ad un mal di testa meno grave<sup>(54,78)</sup>. Un alto indice di attenzione è necessario in chi si occupa del primo soccorso perché la corretta diagnosi di “*warning leak*” o “*sentinel hemorrhage*” può salvare la vita del paziente prevenendo una rottura catastrofica dell'aneurisma<sup>(51)</sup>. In generale, un alto grado di sospetto per ESA deve aversi davanti a pazienti con insorgenza acuta di una cefalea intensa ed insolita. Malgrado ciò, per la non costante presenza dei sintomi e per la variabilità della cefalea, un errore diagnostico o una diagnosi ritardata sono frequenti. Una diagnosi errata nell'ESA si aveva nel 64% dei casi prima del 1985 con dati più recenti che indicano un errore di diagnosi del 12%<sup>(27,28,61,74,88,142)</sup>. Numerosi studi documentano, inoltre, come in almeno il 20-40% dei pazienti che vanno incontro ad un'ESA fatale può essere identificata una storia di precedenti sanguinamenti non correttamente interpretati<sup>(32,81,141)</sup>. Ad un errore di diagnosi si associa un rischio di morte o inabilità aumentato di 4 volte<sup>(74)</sup>.

*E' pertanto importante fornire una completa e continua informazione ai Medici di Medicina Generale, dell'Emergenza-Urgenza, della continuità assistenziale ed a quelli della centrale operativa 118 sui segni di ESA lieve e sui rischi ad essa connessi.*

#### **4.2.2 Corretta gestione del primo soccorso**

Scarse attenzioni sono state dedicate fino ad ora alla gestione dell'ESA nella fase iperacuta. Le modalità di inquadramento diagnostico rapido e il modello di trasporto ampiamente adottato per ottimizzare la terapia trombolitica nello *stroke* ischemico acuto dovrebbero essere ampliate e rinfatizzate per lo *stroke* emorragico. Il personale di primo soccorso deve ricevere un'educazione continua relativamente ai segni e sintomi ed all'importanza di un rapido inquadramento neurologico quando si trovano a valutare un paziente con sospetto di ESA. Se una competenza specifica per il trattamento dell'ESA non è disponibile nell'ospedale di prima accoglienza deve essere immediatamente considerato un rapido trasferimento in un centro adeguato<sup>(5)</sup>, evitando ritardi non necessari.

E' pertanto di estrema importanza che l'organizzazione del primo soccorso al paziente con ESA preveda il trasporto immediato presso un Ospedale idoneo alla sua gestione, ove sia possibile un trattamento urgente.

#### **4.2.3 Efficace prevenzione del risanguinamento**

Nella storia del trattamento dell'ESA, il risanguinamento è stato considerato la più importante causa di mortalità e morbilità.

Studi epidemiologici indicano che almeno il 30-40% di tutti i pazienti colpiti da questa malattia muore entro poche ore dalla rottura iniziale e che in molti casi la causa è un risanguinamento (11,14,144).

Mayberg <sup>(90)</sup> riporta un tasso di mortalità per risanguinamento fino al 70% con rischio maggiore mentre il paziente è trasportato o diagnosticato o per il verificarsi di ritardi aggiuntivi al trattamento definitivo (necessità di stabilizzare le condizioni del paziente, necessità di misure tecniche aggiuntive negli aneurismi complessi, indisponibilità di una struttura adeguata, eventuale simultaneità di pazienti con ESA). Nel Nord America circa 3000 pazienti muoiono ogni anno per il risanguinamento di un aneurisma rotto <sup>(60,79)</sup>.

Tutti questi dati fanno capire quanto possa essere alto il numero di vite umane che possono essere potenzialmente salvate con una efficace prevenzione del risanguinamento e come il primo urgente obiettivo del trattamento di un aneurisma rotto sia proprio quello di prevenire un secondo sanguinamento.

Tra i cambiamenti che storicamente hanno modificato la prognosi di questi malati vi è quello legato al concetto di *early surgery* che prevede il trattamento chirurgico o endovascolare del paziente entro 72 ore dall'ESA <sup>(29,125)</sup>. Il largo studio multicentrico prospettico sul *timing* della chirurgia degli aneurismi del 1990 <sup>(64)</sup> mostrò come non vi fossero differenze nell'*outcome* chirurgico tra pazienti operati in *early* o *late surgery*, dimostrando come anche in fase acuta i pazienti potessero essere operati senza peggiorarne la prognosi chirurgica ma anzi ottenendo un miglioramento dell'*overall outcome*, cioè della prognosi globale comprendente anche quei pazienti che non giungono alla chirurgia perchè sanguinano prima. E' ormai da tutti accettato che il trattamento precoce, quando le condizioni del paziente lo permettono, contribuisce significativamente alla protezione dei pazienti dal risanguinamento <sup>(45,99)</sup>. In aggiunta, il trattamento precoce dell'aneurisma, in caso di sviluppo di vasospasmo, permette un trattamento farmacologico aggressivo di questa condizione, non possibile se è ancora presente un aneurisma non trattato.

Tuttavia, l'*early surgery* non è sufficiente a proteggere completamente il paziente dal rischio di un secondo sanguinamento. È facilmente comprensibile come i pazienti non possano essere sottoposti ad un trattamento prima di alcune ore dall'ESA e che quindi molti pazienti muoiano per risanguinamento prima che qualunque intervento terapeutico sia logisticamente possibile. Questo fatto risulta chiaro dai dati dell'"International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery" (ICSTAS) <sup>(64)</sup>, i quali riportano la persistenza di un tasso di risanguinamento del 5.7% nei pazienti assegnati all'*early surgery*. Si stima che un paziente ogni 25 andrà incontro ad un early rebleeding prima che un appropriato iter diagnostico-terapeutico sia compiuto <sup>(62)</sup>. Studi recenti documentano che circa il 15% dei pazienti che hanno avuto un'ESA presenta un "*ultra-early rebleeding*", con alto tasso di mortalità <sup>(33,47,97,98)</sup>, e che tale rischio è al suo picco nelle prime 24 ore dopo l'ESA <sup>(42, 64, 62)</sup> con fino all'87% dei risanguinamenti che avvengono entro le prime 6 ore <sup>(33)</sup>, dato che riduce i vantaggi del trattamento precoce sulla prognosi globale.

L'evoluzione del concetto di *early surgery* ha portato all'*ultra-early surgery* (trattamento entro 12 ore). Ma anche in una serie in cui tutti i pazienti erano trattati entro 24 ore dall'ESA (e l'85% di essi entro 12 ore) si ebbe un 12% di risanguinamenti <sup>(76)</sup>. Questi dati sottolineano la necessità di cercare una strategia terapeutica aggiuntiva che riduca il rischio di risanguinamento acuto e che possa essere attuata non appena fatta la diagnosi anche negli ospedali periferici.

Al momento, l'unica terapia capace di raggiungere tale scopo non può essere che farmacologica. Storicamente, i farmaci somministrati con lo scopo di stabilizzare il coagulo su un aneurisma rotto, prima dell'intervento, e prevenire il risanguinamento furono gli antifibrinolitici (AF), Acido Tranexamico (AT) e Acido Epsilon-Amino-Caproico (AEAC), utilizzati nell'era della *delayed surgery* con somministrazioni protratte per alcune settimane.

Dopo un primo studio randomizzato sul loro uso, pubblicato nel 1973 <sup>(35)</sup>, le prime osservazioni che studiarono la relazione tra terapia antifibrinolitica, mortalità, risanguinamento, ischemia ed idrocefalo vengono dal "Cooperative Aneurysm Study" (2265 pazienti studiati da 60 neurochirurghi, in 16 nazioni) <sup>(62)</sup>: dati preliminari, rilevati su 672 pazienti sottoposti a terapia prolungata con AF, evidenziarono come i pazienti in terapia antifibrinolitica presentassero un tasso di risanguinamento significativamente più basso rispetto ai casi non trattati (14.1% con AF e 26.5% senza AF) ma con un tasso più alto di deficit ischemici ed idrocefalo <sup>(63)</sup>.

L'efficacia dell'AF nella prevenzione del risanguinamento è stata dimostrata anche dal Dutch-British study pubblicato nel 1984 <sup>(145)</sup>. Tuttavia, i risultati finali del Cooperative Aneurysm Study <sup>(65)</sup> hanno mostrato che la mortalità complessiva a tre mesi, in pazienti trattati e non trattati, era simile e che nei pazienti trattati con AF la riduzione di mortalità da risanguinamento era annullata dall'incremento in mortalità dovuta all'ischemia cerebrale.

Sebbene dopo questi dati il beneficio globale della terapia con AF fosse stato messo in dubbio ed il suo uso ampiamente abbandonato, molti ricercatori continuarono a studiare modalità alternative di trattamento che permettessero di sfruttare l'efficacia dell'AF nel prevenire il risanguinamento, eliminando i deleteri effetti collaterali legati alla sua somministrazione.

Nel 1988, uno studio condotto da Beck et al <sup>(7)</sup> aveva mostrato come l'alto tasso di complicanze ischemiche, viste con l'uso di farmaci AF somministrati fino a 14 giorni dopo ESA (periodo medio di 6 giorni), poteva essere marcatamente ridotto dalla concomitante somministrazione di agenti bloccanti i canali del calcio, quali la nicardipina, con un miglioramento significativo della prognosi naturale dei pazienti con ESA.

Nel frattempo, il cambiamento avvenuto nel *timing* degli aneurismi, con l'affermazione dell'*early*, o addirittura dell'*ultra-early surgery*, spinse anche a verificare se un uso del farmaco antifibrinolitico limitato al periodo intercorso tra l'ESA e l'*early surgery*, in associazione con farmaci che prevengono il vasospasmo, potesse prevenire un *early rebleeding* ed al tempo stesso evitare gli effetti negativi dell'ischemia associati all'uso prolungato del farmaco.

Nel 1997 Leipzig et al <sup>(79)</sup> riportarono i risultati ottenuti su 307 pazienti ricoverati per ESA da rottura di aneurisma intracranico e candidati per un'*early surgery*; tutti i pazienti, ricoverati entro 3 giorni dall'ESA ed in buone condizioni neurologiche, furono trattati con alte dosi di AF prima dell'operazione. Il farmaco usato era l'AEAC, con bolo iniziale I.V. di 5 o 10g, seguito da infusione continua di 36-48 g al giorno, fino al trattamento dell'aneurisma. Nimodipina o nicardipina erano usati in associazione quando possibile, in funzione delle condizioni del paziente. Di questi 307 pazienti 1.3% andò incontro ad un *rebleeding*, in tutti occorso lo stesso giorno della prima ESA (meno del 5.7% osservato nell'ICSTAS); l'8.8% dei pazienti ebbe bisogno di *shunt* liquorale (meno delle percentuali riportate in letteratura <sup>(64,105)</sup>; il 23.1% sviluppò segni di vasospasmo (meno del 28-46% della letteratura <sup>(37, 55, 64)</sup>; uno *stroke* si ebbe solo nell'8.1% (morte o disabilità per vasospasmo sono riportati nel 13.5-22%).

Questi dati confermano che l'AF (AEAC) può ridurre l'incidenza di *rebleeding* precoci e che le complicanze, precedentemente correlate all'uso prolungato del farmaco, possono essere ridotte o eliminate se il farmaco è somministrato per un più breve lasso di tempo.

Un gruppo svedese <sup>(43)</sup> ha recentemente presentato i risultati di uno studio prospettico intrapreso con lo scopo di valutare la capacità del trattamento anti-fibrinolitico con acido tranexamico di proteggere dal risanguinamento precoce. Lo studio prevedeva l'inizio della somministrazione il più precocemente possibile dall'insorgenza dell'ESA, nell'ospedale di primo soccorso, ed una strategia di trattamento dell'aneurisma con *ultra-early surgery*. Lo studio ha riguardato 596 pazienti: 254 di questi ebbero un trattamento immediato con antifibrinolitico e 251 servirono come

controllo. Nel gruppo di controllo, malgrado la *very early surgery*, si osservò nelle 24 ore dopo la randomizzazione per il trattamento un *cluster* di 27 *very early rebleeding*, con 13 (48%) decessi (32% di tutte le morti), mentre vi fu un solo risanguinamento dopo le prime 24 ore. Nel gruppo trattato solo 6 ebbero un risanguinamento, tutti entro 8 ore dalla randomizzazione (*rebleeding rate* di 2.4% contro il 10.8% dei pazienti non trattati) con 2 (33%) decessi (6% di tutte le morti).

I pazienti con AF non mostrarono un rischio aumentato di vasospasmo (deficit permanenti da disturbi ischemici nel 4.8% del gruppo controllo e nel 3.9% del gruppo trattato).

La terapia precoce e protratta per breve tempo con AT ridusse la mortalità globale al 12.9% (16.3% nel gruppo di controllo) con una tendenza non significativa ad un migliore *outcome* in pazienti con AF.

La maggioranza dei pazienti in trattamento (83%) ricevette da 5 ad 8g di AT. Nei vecchi studi che documentavano effetti gravi da somministrazione di AF, il trattamento era esteso fino ad un periodo di 10-14 giorni con una dose totale di farmaco assunto fino a 100 g.

I dati di questo studio, difficilmente ripetibile da noi in Italia, dimostrano che la somministrazione di acido tranexamico dal momento della diagnosi nel primo ospedale di riferimento fino al definitivo trattamento dell'aneurisma (1gr. ogni 6 ore, per un massimo periodo di trattamento di 72 ore e con interruzione della somministrazione 2 ore prima dell'angiografia), è in grado di ridurre il rischio di risanguinamento, senza aumentare il rischio di vasospasmo o idrocefalo e migliorando moderatamente l'*outcome* globale.

Nel 2003, Roos et al <sup>(121)</sup> presentarono i risultati di una Cochrane Systematic Review sull'uso dei farmaci antifibrinolitici. Vennero analizzati i risultati di nove *trials*, comprendenti 1399 pazienti, giungendo alla conclusione che il trattamento prolungato (oltre 72 ore) con farmaci AF riduce il tasso di emorragie di circa il 40% senza evidenza di beneficio sull'*outcome* globale.

Gli autori concludono che i dati della *review* non suffragano l'uso di routine dei farmaci AF nel trattamento di pazienti con ESA da rottura di aneurisma.

Nel valutare questa *review* bisogna, tuttavia, osservare che gli autori presero in considerazione solo lavori che studiarono il trattamento prolungato con antifibrinolitico mentre furono esclusi i due unici lavori che analizzarono il trattamento a breve termine <sup>(43,79)</sup>.

Nel 2008 Starke e coll <sup>(131)</sup> presentarono uno studio prospettico su 248 pazienti con ESA trattati con AEAC, utilizzando i criteri di trattamento del gruppo svedese <sup>(43)</sup>: inizio della somministrazione al momento della diagnosi (4g i.v. seguito da 1g ora con cessazione dell'infusione 4 ore prima dell'angiografia), per un massimo di 72 ore dall'ESA, con una durata media del trattamento di 15.3 +/-16 ore. Tutti i pazienti furono trattati con nimodipina, calze

compressive, eparina. Il tasso di risanguinamento tra i pazienti trattati con AF fu del 2.7% contro l'11.4% dei pazienti non trattati.

Non si osservarono differenze significative nella comparsa di complicanze ischemiche tra i due gruppi. I pazienti trattati con EACA ebbero un 7.2% di incremento nell'*outcome* favorevole globale a 3 mesi ed una riduzione del 76% di mortalità direttamente attribuibile al ridotto risanguinamento. Il miglioramento nell'*outcome* favorevole con AF fu del 13.3% nei pazienti giunti in condizioni neurologiche buone (grado Hunt-Hess I-III - paziente asintomatico o con deficit focale lieve o letargico-) e del 6.8% nei pazienti giunti in condizioni neurologiche scadenti (grado IV-V – paziente stuporoso o in coma-).

In un precedente studio randomizzato ma non cieco, non-placebo controllato <sup>(43)</sup>, pazienti trattati con acido tranexamico avevano evidenziato un 4.3% di incremento assoluto nell'*outcome* favorevole. Ma il numero dei pazienti non era tale da dare forza allo studio. Mettendo insieme i due studi si ottiene un 71% di *outcome* favorevole nei pazienti trattati (AEAC o AT) contro il 62% nei pazienti non trattati. I due studi sull'*early treatment/short term antifibrinolytic* possono essere considerati di livello IV grado C <sup>(79)</sup> e livello I e II grado AB <sup>(43,131)</sup> secondo i criteri di valutazione della qualità degli studi delle linee guida <sup>(162)</sup>.

In conclusione, pur non essendovi dati certi basati su studi prospettici, randomizzati placebo-controllati sull'uso dei farmaci antifibrinolitici, considerando i risultati favorevoli ottenuti nei due studi più recenti che hanno analizzato i dati relativi ad un trattamento acuto e di breve durata con farmaci AF <sup>(43,131)</sup>, potremmo dire che, se iniziato immediatamente appena fatta diagnosi di ESA, e se continuato per non più di 72 ore, un trattamento con farmaci antifibrinolitici, tenuto anche conto della mancanza di effetti avversi legati alla loro somministrazione, può essere proposto per proteggere dall'*ultra early rebleeding*, evitando l'incremento in ischemia determinato dai trattamenti prolungati e migliorando moderatamente l'*outcome* globale dei pazienti.

In analogia a quanto espresso nelle “*Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*” dell'American Heart Association <sup>(8)</sup>, sebbene *trials* clinici addizionali siano necessari per avere ulteriori conferme, i dati fino ad ora ottenuti sembrano indicare che l'*early short-term treatment* con farmaci antifibrinolitici può essere una strategia ragionevole per prevenire un risanguinamento precoce e migliorare il *long-term outcome* nei pazienti con ESA.

*Un trattamento con farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico), iniziato immediatamente dopo il primo soccorso ed il primo sospetto di ESA, o dopo la diagnosi angiografica se il paziente non è sottoposto ad un trattamento immediato, protratto non oltre le 72 ore ed associato a farmaci*

calcioantagonisti (nimodipina) per prevenire il vasospasmo, può essere suggerito, soprattutto in pazienti in buono stato neurologico.

Uno studio sulle condizioni cliniche dei pazienti colpiti da ESA <sup>(97)</sup> ha evidenziato come la PA sistolica fosse statisticamente più alta nei pazienti che risanguinarono rispetto a quelli che non risanguinarono. In particolare, una PA sistolica sopra i 160 mm Hg sembra costituire un importante elemento di rischio per precoce risanguinamento durante il trasporto in ospedale. D'altra parte, un quadro di ipotensione eccessiva può aggravare il rischio di ischemia cerebrale in pazienti con condizioni neurologiche gravi.

La gestione del paziente al primo soccorso e durante il trasporto nell'ospedale di riferimento deve prevedere un attento controllo della pressione arteriosa, evitando sia valori sistolici superiori a 160 mm Hg sia valori eccessivamente bassi rispetto ai valori usuali del paziente.

#### **4.2.4 Corretto trattamento dell'aneurisma**

E' indubbio che la responsabilità diretta del paziente con ESA da rottura di aneurisma intracranico, per la complessità di gestione del paziente stesso e la specifica conoscenza dei problemi clinici connessi all'ESA, debba essere compito dei neurochirurghi. Il neurochirurgo, infatti, al di là del trattamento dell'aneurisma, è anche in grado di gestire la fase preoperatoria e di trattare tutte le possibili conseguenze dell'ESA, quali vasospasmo, idrocefalo, ematomi, ecc..

Il trattamento degli aneurismi intracranici può oggi essere effettuato con due modalità: chirurgica o endovascolare.

Nel 1936, Walter Dandy effettuò il primo intervento programmato su un aneurisma intracranico apponendo una clip d'argento, disegnata da Harvey Cushing, sul colletto di un aneurisma alla giunzione tra carotide interna e comunicante posteriore, in un paziente con paresi del terzo nervo cranico <sup>(20)</sup>. Da allora, il livello tecnico raggiunto dai neurochirurghi che si dedicano a questa chirurgia è aumentato considerevolmente; inoltre l'evoluzione delle strategie terapeutiche (*ultra-early surgery, by-pass* a basso e ad alto flusso, approcci alla base cranica, circolazione extracorporea, angiografia e Doppler intraoperatori, ecc..) ha migliorato i risultati della chirurgia.

D'altra parte, l'evoluzione delle tecniche endovascolari ha ormai conferito a questa forma di terapia un ruolo importante nel trattamento di molti tipi di aneurisma con un miglioramento globale delle possibilità di cura dei pazienti affetti da questa malattia <sup>(77,93,154)</sup>. La continua evoluzione delle tecnologie in questo campo fa ipotizzare che questi risultati miglioreranno in un futuro prossimo.

Tuttavia, entrambe le metodiche hanno controindicazioni e rischi. Il *coiling* endovascolare, benché non invasivo, comporta ancora un rischio di complicazioni che possono essere serie con disabilità e mortalità <sup>(12,143)</sup>. La chirurgia è gravata da un rischio di mortalità e morbilità <sup>(93)</sup>, lesioni ischemiche

nel territorio dei vasi parenti sembrano essere più frequenti dopo terapia chirurgica che endovascolare di aneurismi rotti e lesioni associate a retrazioni chirurgiche si vedono in più della metà dei casi trattati <sup>(9)</sup>. Non esiste un'unica modalità terapeutica che vada bene per tutti gli aneurismi. Ogni aneurisma, per la sua anatomia, può essere meglio trattato da una delle due procedure.

Un trattamento ottimale richiede la disponibilità sia di validi neurochirurghi vascolari che di esperti neuroradiologi endovascolari interventisti che lavorino in collaborazione per valutare ogni singolo caso di aneurisma. La scelta di quale tecnica usare nei singoli casi deve poter fornire ad ogni paziente la migliore possibilità terapeutica. Il trattamento endovascolare, quando è indicato, dovrebbe essere effettuato al momento della diagnosi angiografica, in modo da ridurre il rischio di risanguinamento.

Una valida esperienza del *team* neurochirurgico ed endovascolare è essenziale per il corretto trattamento di una patologia complessa come l'aneurisma intracranico. Studi di *outcome* dopo ESA hanno dimostrato una stretta relazione tra qualità dell'*outcome* e volume di pazienti trattati da un singolo ospedale <sup>(4,6,19,53)</sup>.

Riassumendo, per limitare i danni legati all'ESA sono necessari:

- 1) corretta e tempestiva diagnosi della malattia;
- 2) trasporto immediato in un centro adeguato al trattamento di queste patologie, ad alto volume di pazienti e con buona esperienza in entrambe le modalità di trattamento, o immediato trasferimento in un simile centro qualora il primo ricovero sia stato in un centro non adeguato, con un attento controllo della pressione arteriosa durante il trasporto e la fase diagnostica;
- 3) eventuale inizio di un trattamento immediato con farmaci antifibrinolitici e calcioantagonisti, sulla base di una valutazione clinica del medico di primo soccorso;
- 4) istituzione immediata, quando indicati, di provvedimenti neurochirurgici o di neuroradiologia interventistica.

## 5. REQUISITI DEI CENTRI, PROFESSIONALITA' NECESSARIE

I pazienti colpiti da ESA, affinché possano avere le maggiori possibilità di guarigione, devono essere trattati in centri in cui vi sia disponibilità di entrambe le modalità terapeutiche, chirurgica ed endovascolare e in cui sia stata maturata una adeguata esperienza in tali forme di terapia <sup>(19)</sup>.

E' importante individuare e selezionare centri in cui la disponibilità di competenze per il trattamento degli aneurismi sia completa (chirurgica, endovascolare ed intensivistica) e in cui sia:

- documentata una esperienza "adeguata" degli operatori.
- attiva una organizzazione chirurgica ed endovascolare per un trattamento d'emergenza con guardia o pronta disponibilità nelle 24 ore a seconda della organizzazione locale e del volume di lavoro.

Perché un centro possa essere considerato con esperienza "adeguata", il *team* neurochirurgico-endovascolare deve avere trattato negli ultimi due anni almeno 35 pazienti affetti da aneurisma per anno <sup>(19)</sup>, di cui non meno di 15 per anno per ognuna delle due specialità. E' inoltre indispensabile che tale livello lavorativo venga mantenuto e che venga effettuata una verifica della qualità dei risultati ottenuti.

- Per mantenere livelli di assistenza elevati è necessario che si costituisca un Osservatorio Regionale che annualmente verifichi l'adeguatezza dei centri in termini di prestazioni erogate e di risultati ottenuti.

### ***Ruolo dell'anestesista-intensivista***

I differenti e complessi aspetti dell'anestesia e della terapia intensiva esulano dallo scopo di questa trattazione. E' però importante segnalare come la complessità del trattamento dell'ESA (controllo della situazione cardiocircolatoria con un mantenimento costante della pressione, mantenimento di una respirazione valida, controllo del malato in fase di induzione dell'anestesia sia per la chirurgia che per il trattamento endovascolare, gestione dell'edema cerebrale, gestione dei sanguinamenti intraoperatori, gestione delle fasi di occlusione temporanea di vasi portanti, gestione del vasospasmo, gestione postoperatoria ecc.), richieda la presenza di un *pool* di anestesisti/rianimatori particolarmente esperti nella gestione di queste problematiche.

## 6. FORMAZIONE

La chirurgia degli aneurismi diventa sempre più difficile perché il neurochirurgo oggi deve cimentarsi con gli aneurismi più complessi, quelli che non si possono embolizzare in quanto hanno un colletto ampio o una anatomia complessa con vasi che nascono dalla stessa sacca aneurismatica, quelli già embolizzati che hanno recidivato e che hanno le spirali al loro interno<sup>(136)</sup> e quelli giganti. La stessa evoluzione della chirurgia, con l'uso dei by-pass ad alto flusso e degli approcci complessi alla base cranica, permette al chirurgo di operare aneurismi per i quali qualche anno fa una terapia non era possibile ma richiede una competenza sempre più specifica. L'affermazione delle tecniche endovascolari, d'altro canto, ha ridotto il numero di aneurismi "facili" a disposizione del chirurgo. Anche le tecniche endovascolari stanno vivendo un momento di continua evoluzione tecnologica con lo sviluppo di metodiche terapeutiche sempre più complesse (*remodelling technique*, uso di *stent* differenti, ecc.). La formazione appare quindi essere elemento importante per uno sviluppo continuo che permetta di avere neurochirurghi e radiologi endovascolari sempre preparati e capaci di affrontare ogni tipo di aneurisma.

Attualmente vi sono in Italia 134 centri di Neurochirurgia (dati della Società Italiana di Neurochirurgia, 2008) e circa 60 centri di radiologia attrezzati per effettuare terapie endovascolari intracraniche, con 75 neuroradiologi che praticano la neuroradiologia interventistica (dati della Società Italiana di Neuroradiologia, 2008). Nella maggior parte dei casi, gli stessi neuroradiologi sono coinvolti anche nel trattamento dello *stroke* acuto. Tenuto conto del fatto che nella maggior parte dei centri i neuroradiologi non sono dedicati esclusivamente alla terapia ma fanno anche diagnostica, che il numero di Neuroradiologi non è tale da poter fornire un servizio di continua disponibilità e che la distribuzione dei centri non è tale da coprire tutte le Regioni, si ravvisa la necessità di creare nuovi centri di Neuroradiologia interventistica e di formare nuovi neuroradiologi interventisti per coprire le esigenze nazionali.

Di analoga importanza è che i centri di Neurochirurgia, dediti alla chirurgia delle patologie vascolari intracraniche, addestrino i giovani alla Neurochirurgia vascolare e si impegnino in progetti di ricerca su questo argomento. Sono altresì necessari laboratori di chirurgia vascolare sperimentale che permettano la formazione dei giovani neurochirurghi.

## 7. PROPOSTA DI UNA RETE ORGANIZZATIVA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ESA

Le malattie cerebrovascolari appartengono alla categoria delle patologie ad alta complessità i cui esiti in termini di mortalità e disabilità dipendono dal fattore tempo e dalla integrazione in rete di tutti i professionisti che intervengono nel percorso del paziente.

L'integrazione in rete sottintende un'organizzazione tra strutture che erogano diversi livelli di assistenza, l'esistenza di tecnologie che permettano uno scambio di informazioni ed immagini tra i professionisti delle varie strutture, una rete di trasporti di emergenza efficiente, di protocolli condivisi e formazione specifica dei professionisti.

Nel recente Accordo Stato Regioni del 3 febbraio 2005 è stata affermata la necessità di realizzare la rete per lo *stroke* (nel cui contesto ricadono anche le problematiche da ESA) che, pur nell'autonomia organizzativa delle singole Regioni, dovrebbe rispettare i seguenti criteri generali:

- a. riconoscimento remoto da parte delle COEU 118 dei segni e sintomi di sospetto ictus (*Cincinnati Prehospital Stroke Scale*) ed avvio del paziente alla struttura idonea
- b. identificazione tra i DEA di I e II livello delle strutture con i requisiti essenziali di minima per l'identificazione ed il trattamento dell'ictus acuto in grado di effettuare, mediante un approccio multidisciplinare, una diagnosi corretta ed un trattamento specifico dello *stroke* in base alla sua natura. In tal modo è possibile identificare da un lato gli *stroke* ischemici che si giovano di trattamenti trombolitici e dall'altro quella parte di pazienti con *stroke* emorragico che si giova di un approccio farmacologico pro-coagulante che possa fungere da "*bridge*" fino all'arrivo al luogo di cura definitiva.
- c. Identificazione, tra i centri di II livello, di strutture dotate, oltre che dei requisiti essenziali di minima, anche di tecnologie aggiuntive disponibili 24 ore su 24, sette giorni alla settimana, quali angio-RMN, angio-TC, neuroradiologia interventistica, neurochirurgia vascolare. Tali strutture devono fungere anche da centri di riferimento e di coordinamento della rete *stroke* con collegamenti informatici per consentire il teleconsulto con tutte le strutture di primo livello dell'area di competenza.

In considerazione dell'incidenza dello *stroke* nella popolazione generale, viene indicata la necessità di un centro di primo livello ogni 200 mila abitanti che dovrebbe ricevere, per anno, oltre 400 pazienti con *stroke*. E' invece sufficiente, per garantire un volume adeguato di prestazioni ed un elevato standard qualitativo, un centro di II livello ogni milione di abitanti presso cui centralizzare i

pazienti con stroke ischemico o emorragico che necessitino di provvedimenti di neuroradiologia interventistica e/o neurochirurgici.

A proposito dell'organizzazione dell'assistenza al paziente affetto da ESA, i criteri stabiliti dall'accordo Stato Regioni per lo Stroke devono prevedere, al comma c, il criterio di "adeguatezza" dei centri di II livello a trattare i pazienti affetti da ESA.

Pertanto l'organizzazione regionale dell'assistenza al malato acuto con ESA ed il suo trasporto in ospedale (organizzazione del 118), in caso di diagnosi pre-ospedaliera fortemente sospetta per ESA, devono comportare la conoscenza dei centri di II livello idonei a trattare queste patologie ai fini del trasporto dei malati con ESA esclusivamente in essi (*centralizzazione primaria*). In caso contrario, il paziente viene trasportato al centro di primo livello, ove, dopo la precisazione diagnostica, con eventuale supporto di teleconsulto con il centro di riferimento, viene sottoposto, secondo protocolli concordati, ad un primo trattamento farmacologico (controllo parametri vitali, monitoraggio della PA, eventuale terapia antiedema cerebrale, eventuale terapia con farmaci antifibrinolitici) e quindi immediatamente trasferito in un centro giudicato idoneo (*centralizzazione secondaria*).

In tal modo dovrebbe essere possibile, anche in caso di centralizzazione secondaria, abbreviare in modo ottimale i tempi per la cura definitiva e consentire, se necessario, provvedimenti chirurgici o di neuroradiologia interventistica entro poche ore dall'insorgenza dei sintomi.

Nelle città con più centri idonei al trattamento dell'ESA può essere presa in considerazione, a livello regionale, l'opportunità di stabilire turni settimanali di guardia a rotazione (esperienza attuale tra gli Ospedali di Parigi). In tali casi, il centro responsabile della guardia si impegna ad accettare e trattare nel modo più idoneo tutti i pazienti affetti da ESA che chiedono un ricovero o che vengono inviati dagli altri Ospedali collegati. La disponibilità di una rete telematica per la diagnosi a distanza può facilitare l'organizzazione celere del trasferimento e del trattamento dei pazienti.

## **8. TRATTAMENTO DELLE SEQUELE**

Considerata l'alta incidenza di gravi sequele neurologiche, sia motorie che cognitive (30% dei soggetti colpiti da ESA), è necessario prevedere protocolli operativi che favoriscano il rapido accesso di questi malati alle cure riabilitative, sia nelle strutture specifiche di riabilitazione intensiva che in quelle di alta specialità riabilitativa per le gravi cerebrolesioni.

## **9. STRATEGIE MIRATE ALLA REALIZZAZIONE DI UN EFFICACE MONITORAGGIO**

Per mantenere livelli di assistenza elevati ed omogenei è necessario un continuo monitoraggio dei pazienti affetti da ESA da rottura di aneurisma e da aneurisma intracranico integro mediante la costituzione di un Registro Regionale che affluisca in un Registro Nazionale (avente sede presso l'ISS) in grado di garantire uniformità ed omogeneità nella raccolta, archiviazione, analisi dei dati e dei risultati relativi alle attività delle strutture, passaggio necessario per un confronto con altri registri a livello nazionale. Il registro dovrebbe essere costituito anche sulla base delle SDO.

## 10. SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA CORRETTA GESTIONE DELL'ESA

- 1) Attuare una campagna contro il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'abuso di alcool, cocaina e sostanze anfetaminosimili indirizzata ai pazienti portatori di aneurisma ed ai loro familiari.
- 2) Condurre uno *screening* vascolare tra i familiari di primo e secondo grado di pazienti con aneurisma, quando almeno un altro familiare di primo o secondo grado ne risulti affetto.
- 3) Prevedere periodici (*ogni anno*) controlli vascolari intracranici (angiografia, angio-RM, angio-TC) in pazienti portatori di aneurisma per i quali, per motivi vari (dimensioni dell'aneurisma, presenza di aneurismi multipli, condizioni generali del paziente, ecc..), non si sia ritenuto necessario procedere nel trattamento.
- 4) Effettuare periodici controlli vascolari intracranici (*ogni 2-5 anni*) anche in pazienti già trattati per aneurisma intracranico e portatori di fattori di rischio per formazione di aneurisma.
- 5) Fornire una completa informazione ai Medici di medicina generale, della continuità assistenziale e della centrale operativa 118, sui segni di ESA lieve ("emorragia sentinella") e sui rischi ad essa connessi.
- 6) Iniziare, allo scopo di prevenire il risanguinamento dell'aneurisma, soprattutto in pazienti in buono stato neurologico, un trattamento con farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico), immediatamente dopo il primo soccorso ed il primo sospetto di ESA o dopo la diagnosi angiografica se il paziente non è sottoposto ad un trattamento immediato, protratto non oltre le 72 ore ed associato a farmaci calcioantagonisti (nimodipina) per prevenire il vasospasmo.
- 7) Effettuare un attento controllo della Pressione Arteriosa, evitando valori sistolici superiori a 160 mm Hg (per evitare il rischio di risanguinamento) ma anche valori

eccessivamente bassi rispetto a quelli usuali del paziente (per evitare il rischio di ischemia cerebrale).

- 8) Prevedere, ai fini di una ottimale organizzazione del primo soccorso al paziente con ESA, il trasporto immediato presso un Ospedale idoneo alla sua gestione ove possa trovare la possibilità di un trattamento immediato.
- 9) Individuare e selezionare centri in cui la disponibilità di competenze per il trattamento degli aneurismi sia completa (chirurgica ed endovascolare), in cui sia documentata un'esperienza "adeguata" degli operatori ed in cui sia attiva un'organizzazione chirurgica ed endovascolare per un trattamento d'emergenza. E' auspicabile che questi centri addestrino i giovani nella microchirurgia vascolare e nella neuroradiologia interventistica ed attuino progetti di ricerca sulla patologia vascolare.
- 10) Per mantenere livelli di assistenza elevati, è necessario che si costituisca un Osservatorio Regionale che annualmente verifichi l'adeguatezza dei centri in termini di prestazioni erogate e di risultati ottenuti.
- 11) Avviare un trattamento precoce delle sequele.

**TABELLE (1-9)**
**Tabella 1 - Numero dimessi secondo la diagnosi principale di dimissione**

Regione	Codice ICD9-CM							Totale
	430	431	432.0	432.1	432.9	437.3	747.81	
	Emorragia subaracnoidea	Emorragia cerebrale	Emorragia extradurale non traumatica	Emorragia subdurale	Emorragia intracranica non specificata	Aneurisma cerebrale senza rottura	Anomalie del sistema cerebrovascolare	
Piemonte	581	2.005	15	418	73	157	154	3.403
Valle d'Aosta	10	38	1	8		4		61
Lombardia	947	3.328	39	805	163	834	429	6.545
Prov. Auton. Bolzano	115	194	1	46	13	36	14	419
Prov. Auton. Trento	37	193	1	19	6	6		262
Veneto	547	2.023	32	285	79	228	348	3.542
Friuli Venezia Giulia	102	508	3	84	29	54	48	828
Liguria	203	806	6	108	57	160	91	1.431
Emilia Romagna	481	1.893	14	423	54	270	213	3.348
Toscana	401	1.936	14	276	86	277	115	3.105
Umbria	125	532	5	92	5	94	128	981
Marche	143	853	7	148	38	47	34	1.270
Lazio	428	1.734	37	423	76	267	173	3.138
Abruzzo	124	525	4	124	35	39	33	884
Molise	19	153	1	52	5	21	17	268
Campania	362	1.456	35	208	80	218	71	2.430
Puglia	231	1.048	15	271	30	186	101	1.882
Basilicata	20	167	1	28	5	5	6	232
Calabria	96	572	6	146	13	31	17	881
Sicilia	343	1.433	10	381	37	145	103	2.452
Sardegna	97	555	12	70	57	21	77	889
<b>Italia</b>	<b>5.412</b>	<b>21.952</b>	<b>259</b>	<b>4.415</b>	<b>941</b>	<b>3.100</b>	<b>2.172</b>	<b>38.251</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 2 - Numero di ricoveri effettuati nella regione per 1.000.000 di residenti**

Regione	Codice ICD9-CM							Totale
	430	431	432.0	432.1	432.9	437.3	747.81	
	Emorragia subaracnoidea	Emorragia cerebrale	Emorragia extradurale non traumatica	Emorragia subdurale	Emorragia intracranica non specificata	Aneurisma cerebrale senza rottura	Anomalie del sistema cerebrovascolare	
Piemonte	134,2	463,0	3,5	96,5	16,9	36,3	35,6	785,9
Valle d'Aosta	81,4	309,3	8,1	65,1	0,0	32,6	0,0	496,5
Lombardia	100,8	354,3	4,2	85,7	17,4	88,8	45,7	696,8
Prov. Auton. Bolzano	241,1	406,7	2,1	96,4	27,2	75,5	29,3	878,3
Prov. Auton. Trento	74,4	387,9	2,0	38,2	12,1	12,1	0,0	526,6
Veneto	116,4	430,4	6,8	60,6	16,8	48,5	74,0	753,6
Friuli Venezia Giulia	84,7	421,7	2,5	69,7	24,1	44,8	39,8	687,3
Liguria	127,5	506,2	3,8	67,8	35,8	100,5	57,1	898,7
Emilia Romagna	115,9	456,0	3,4	101,9	13,0	65,0	51,3	806,5
Toscana	111,4	538,0	3,9	76,7	23,9	77,0	32,0	862,9
Umbria	145,5	619,4	5,8	107,1	5,8	109,4	149,0	1142,1
Marche	94,2	561,6	4,6	97,4	25,0	30,9	22,4	836,2
Lazio	81,2	329,0	7,0	80,3	14,4	50,7	32,8	595,4
Abruzzo	95,4	404,1	3,1	95,4	26,9	30,0	25,4	680,4
Molise	59,0	475,2	3,1	161,5	15,5	65,2	52,8	832,4
Campania	62,5	251,5	6,0	35,9	13,8	37,7	12,3	419,8
Puglia	56,8	257,6	3,7	66,6	7,4	45,7	24,8	462,6
Basilicata	33,5	279,9	1,7	46,9	8,4	8,4	10,1	388,9
Calabria	47,8	284,7	3,0	72,7	6,5	15,4	8,5	438,5
Sicilia	68,4	285,9	2,0	76,0	7,4	28,9	20,5	489,1
Sardegna	58,8	336,4	7,3	42,4	34,5	12,7	46,7	538,8
<b>Italia</b>	92,6	375,5	4,4	75,5	16,1	53,0	37,2	654,3

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 3 - Numero dimessi secondo la diagnosi principale di dimissione**

	Codice ICD9-CM							Totale
	430	431	432.0	432.1	432.9	437.3	747.81	
	Emorragia subaracnoidea	Emorragia cerebrale	Emorragia extradurale non traumatica	Emorragia subdurale	Emorragia intracranica non specificata	Aneurisma cerebrale senza rottura	Anomalie del sistema cerebrovascolare	
Maschi	2.277	11.533	152	2.886	513	1.095	1.111	19.567
Femmine	3.135	10.419	107	1.529	428	2.005	1.061	18.684
<b>Totale</b>	<b>5.412</b>	<b>21.952</b>	<b>259</b>	<b>4.415</b>	<b>941</b>	<b>3.100</b>	<b>2.172</b>	<b>38.251</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 4 - Numero dimessi secondo la diagnosi principale di dimissione**

Classe di età	Codice ICD9-CM							Totale
	430	431	432.0	432.1	432.9	437.3	747.81	
	Emorragia subaracnoidea	Emorragia cerebrale	Emorragia extradurale non traumatica	Emorragia subdurale	Emorragia intracranica non specificata	Aneurisma cerebrale senza rottura	Anomalie del sistema cerebrovascolare	
Meni di 1 anno	4	29	1	39	5	4	30	112
Da 1 a 4 anni	3	25	1	19	5	4	41	98
Da 5 a 14 anni	18	46	9	19	6	4	94	196
Da 15 a 24 anni	87	134	9	34	11	54	221	550
Da 25 a 44 anni	837	870	23	124	67	631	785	3.337
Da 45 a 64 anni	2.057	4.036	39	528	209	1.602	668	9.139
Da 65 a 74 anni	1.172	5.580	68	1.002	236	581	249	8.888
75 anni e oltre	1.234	11.232	109	2.650	402	220	84	15.931
<b>Totale</b>	<b>5.412</b>	<b>21.952</b>	<b>259</b>	<b>4.415</b>	<b>941</b>	<b>3.100</b>	<b>2.172</b>	<b>38.251</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 5**

<b>Diagnosi principale Codici - ICD 9-CM</b>		<b>Numero dimessi con modalità di dimissione "deceduto"</b>
<b>430</b>	Emorragia subaracnoidea	920
<b>431</b>	Emorragia cerebrale	5.696
<b>432.0</b>	Emorragia extradurale non traumatica	26
<b>432.1</b>	Emorragia subdurale	410
<b>432.9</b>	Emorragia intracranica non specificata	255
<b>437.3</b>	Aneurisma cerebrale senza rottura	39
<b>747.81</b>	Anomalie del sistema cerebrovascolare	14

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 6 - Numero dimessi secondo l'intervento principale di dimissione**

Regione	Codice ICD9-CM									Totale
	38.31	38.41	38.61	38.81	39.28	39.51	39.52	39.53	88.41	
	Resezione di vasi intracranici con anastomosi	Resezione di vasi intracranici con sostituzione	Altra asportazione di vasi intracranici	Altra occlusione chirurgica di vasi intracranici	bypass vascolare extracranico-intracranico (EC-IC)	Clipping di aneurismi	Altra riparazione di aneurismi	Riparazione di fistola arteriovenosa	Arteriografia di arterie cerebrali	
Piemonte	7	1	7	98		128	121	77	439	878
Valle d'Aosta	1					1	18			20
Lombardia	21	9	19	296	15	248	1.029	205	1.445	3.287
Prov. Auton. Bolzano			3	3		41	10	11	133	201
Prov. Auton. Trento		1					41		60	102
Veneto	1	2		122	1	104	149	38	962	1.379
Friuli Venezia Giulia			2	31		22	38	16	205	314
Liguria		2	2	34	1	29	118	29	380	595
Emilia Romagna			1	107	4	121	548	42	954	1.777
Toscana	2	1	10	146	1	65	234	33	763	1.255
Umbria	1			122		7	31	14	285	460
Marche				36		7	88	7	237	375
Lazio	5	1	10	111	4	156	189	58	359	893
Abruzzo			7	14	1	32	133	10	100	297
Molise	3					1	4		9	17
Campania	1		6	91	2	92	184	37	587	1.000
Puglia			2	126		38	209	34	79	488
Basilicata				10		3	17	3		33
Calabria				32		27	23	13	105	200
Sicilia			1	57		110	146	52	501	867
Sardegna			1	19		37	46	9	23	135
<b>Italia</b>	<b>42</b>	<b>17</b>	<b>71</b>	<b>1.455</b>	<b>29</b>	<b>1.269</b>	<b>3.376</b>	<b>688</b>	<b>7.626</b>	<b>14.573</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 7 - Numero dimessi secondo l'intervento principale di dimissione**

Classe di età	Codice ICD9-CM									Totale
	38.31	38.41	38.61	38.81	39.28	39.51	39.52	39.53	88.41	
	Resezione di vasi intracranici con anastomosi	Resezione di vasi intracranici con sostituzione	Altra asportazione di vasi intracranici	Altra occlusione chirurgica di vasi intracranici	bypass vascolare extracranico-intracranico (EC-IC)	Clipping di aneurismi	Altra riparazione di aneurismi	Riparazione di fistola arteriovenosa	Arteriografia di arterie cerebrali	
Meni di 1 anno			1	2			4	4	6	17
Da 1 a 4 anni				2	2	4		28	9	45
Da 5 a 14 anni	2	3	1	17	1	5	6	38	53	126
Da 15 a 24 anni	5		6	64	1	18	13	54	179	340
Da 25 a 44 anni	19	2	28	398	5	268	150	129	1.173	2.172
Da 45 a 64 anni	11	10	23	638	13	658	641	211	2.573	4.778
Da 65 a 74 anni	5	1	8	230	5	247	1.210	130	2.125	3.961
75 anni e oltre		1	4	104	2	69	1.352	94	1.508	3.134
<b>Totale</b>	<b>42</b>	<b>17</b>	<b>71</b>	<b>1.455</b>	<b>29</b>	<b>1.269</b>	<b>3.376</b>	<b>688</b>	<b>7.626</b>	<b>14.573</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

**Tabella 8 - Numero dimessi secondo l'intervento principale di dimissione**

	Codice ICD9-CM									Totale
	38.31	38.41	38.61	38.81	39.28	39.51	39.52	39.53	88.41	
	Resezione di vasi intracranici con anastomosi	Resezione di vasi intracranici con sostituzione	Altra asportazione di vasi intracranici	Altra occlusione chirurgica di vasi intracranici	bypass vascolare extracranico-intracranico (EC-IC)	Clipping di aneurismi	Altra riparazione di aneurismi	Riparazione di fistola arteriovenosa	Arteriografia di arterie cerebrali	
Maschi	16	9	37	595	16	469	2.752	383	4.179	8.456
Femmine	26	8	34	860	13	800	624	305	3.447	6.117
<b>Totale</b>	<b>42</b>	<b>17</b>	<b>71</b>	<b>1.455</b>	<b>29</b>	<b>1.269</b>	<b>3.376</b>	<b>688</b>	<b>7.626</b>	<b>14.573</b>

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

<b>Tabella 9 - Intervento principale Codici - ICD 9-CM</b>		<b>Numero dimessi con modalità di dimissione "deceduto"</b>
<b>38.31</b>	Resezione di vasi intracranici con anastomosi	2
<b>38.41</b>	Resezione di vasi intracranici con sostituzione	1
<b>38.61</b>	Altra asportazione di vasi intracranici	1
<b>38.81</b>	Altra occlusione chirurgica di vasi intracranici	75
<b>39.28</b>	bypass vascolare extracranico-intracranico (EC-IC)	
<b>39.51</b>	Clipping di aneurismi	153
<b>39.52</b>	Altra riparazione di aneurismi	124
<b>39.53</b>	Riparazione di fistola arteriovenosa	6
<b>88.41</b>	Arteriografia di arterie cerebrali	60

Fonte: Ministero della Salute - Sistema Informativo Sanitario - Scheda di dimissione ospedaliera, Anno 2005

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Adams HP, Jr., Putman SF, Kassell NF, et al. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* Oct 1984;41(10):1033-1035.
- 2) Adamson J, Humphries SE, Ostregaard JR, Voldby B, Richards P, Powell JT. Are cerebral aneurysms atherosclerotic? *Stroke* 1994;25:963-966.
- 3) Alberts MJ, Quinones A, Graffagnino C, et al. Risk of intracranial aneurysms in families with subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* May 1995;22(2):121.
- 4) Bardach NS, Zhao S, Gress DR, et al. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. *Stroke* Jul 2002;33(7):1851-1856.
- 5) Bardach NS, Olson SJ, Elkins JS, et al. Regionalization of treatment for subarachnoid hemorrhage: a cost-utility analysis. *Circulation* May 11 2004;109(18):2207-2212.
- 6) Barman MF, Solomon RA, Mayer SA, et al. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke* Sep 2003;34(9):2200-2207.
- 7) Beck DW, Adams HP, Flamm ES, Godersi JC, Loftus CM: Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:63-67, 1988.
- 8) Bederson JB et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.  
A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Presentazione al Congresso SINch, Roma Giugno 2007.
- 9) Bendel P, Koivisto T, Mervi K, Hanninen H, et al. MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: randomized study comparing surgical versus endovascular treatment. *Radiologo* Dec 2007.

10) Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population based case-control study *Stroke*. 1986 Sep-Oct;17(5):831-5.

11) Bonita R, Thomson S: Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke* 16:591-594, 1985.

12) Brisman JL, Niimi Y, Song JK, et al. Aneurysmal rupture during coiling: low incidence and good outcomes at a single large volume center. *Neurosurgery* 57: 1103-1109, 2005).

*13) Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke?. Stroke 20; 577-582, 1989.*

*14) Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke Jul 1994;25(7): 1342-1347.*

15) Brown RD, Whisnant JP, Sicks Jd, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996, 27:373-380).

16) Butler WE, Barker FG, Crowel RM. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis. *Neurosurgery* 38:506-516, 1996.

*17) Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1992;327:916-920.*

18) Cooper R, Sempos C, Hsieh SC, et al. Slowdown in the decline of stroke mortality in the United States, 1978-1986. *Stroke* 21:1274-1279, 1990.

19) Cross DT, Tirschwell DL, Clark MA, et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg* Nov 2003;99(5):810-817.

20) Dandy WE. *Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation.* *Ann Surg* 1938;107:654-659.

21) Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 25:733-736,1995.

22) David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 91:396-401,1999.

23) de la Monte SM, Moore GW, Monk MA, Hutchins GM  
Risk factors for the development and rupture of intracranial berry aneurysms. *Am J Med.* 1985 Jun;78(6 Pt 1):957-64.

24) Dell S. Asymptomatic cerebral aneurysm: assessment of its risk of rupture. *Neurosurgery.* 1982 Feb;10(2):162-6.

25) *de Rooij NK, Linn FNH, Van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365-1372, 2007).

26) Dorsch NW Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg.* 1995;9(3):403-12. Review.

27) Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 21:73-87, 2003.

28) Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):99.

29) Fogelholm R, Herniesniemi J, Vafralahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subachnoid hemorrhage: a population based study. *Stroke* 24:1649-1654, 1993;

- 30) Forget TR Jr, Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, Rosenwasser RH. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2001 Dec;49(6):1322-5; discussion 1325-6.
- 31) Fox JL, *Intracranial aneurysms*. Vol 1, New York: Springer Verlag, 1983:19-117;
- 32) Fridriksson S, Hillman J, Landtblom AM, Boive J, Education of referring doctors about sudden onset headache in subarachnoid hemorrhage. A prospective study. *Acta Neurol Scand*. 2001 Apr;103(4):238-42.
- 33) Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996, 84 : 35-42
- 34) Garraway WM, Akhtar AJ, Prescott RJ, Hockey L. Management of acute stroke in the elderly: preliminary results of a controlled trial. *Br Med J* 1980,280:1040-3.
- 35) Girvin JP, The use of antifibrinolytic agents in the preoperative treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Trans Am Neurol Assoc*. 1973;98:150-2.
- 36) Graf CJ. Prognosis for patients with nonsurgically-treated aneurysms: analysis of the Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg* 1971;35:438-443.
- 37) Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC, et al: A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysmal Study. *J Neurosurg* 78:537-547, 1993.
- 38) Harmsen P, Tsipogianni A, Wilhelmsen L, Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971\*1987 in Goteborg, Sweden. *Stroke* Oct 1992;23(10):1410-1415.
- 39) Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, et al. Importance of the recognition of a warning leak as a sign of a rupture intracranial aneurysm. *Acta Neurol Scand*. Jan 1991;83(1):61-64.

- 40) Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, et al. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Oct 1988; 19(10):1250-1256.
- 41) Hijdra A, Braakam R, van Gijn J, et al. Aneurysmal subarchnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke*. Nov-Dec 1987;18(6):1061-1067.
- 42) Hillman J, von Essen C, Leszniewski W, Johansson I, Significance of "ultra-early" rebleeding in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1988 Jun;68(6):901-7.
- 43) Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE, Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002 Oct;97(4):771-8.
- 44) Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Dec 2001; 95(6):957-963.
- 45) Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968, 28:14-19.
- 46) Huston J III, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 3:1871-7, 1993.
- 47) Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, et al: Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in acute stage. *Surg Neurol* 28:93-99, 1987.
- 48) Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 34:361-365, 1990

- 49) Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi M, Takaya M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 26:761-766, 1995.
- 50) Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989 Jun;20(6):718-24.
- 51) Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, et al. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;85(6):995-999.
- 52) Jakubowski J, Kendall B. Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 Nov;41(11):972-9.
- 53) Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke* 2000; 31:111-117.
- 54) Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurgery*. Jan 1992;30(1):7-11.
- 55) Juvela S: Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 82:945-952, 1995.
- 56) Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24:639-646.
- 57) Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms : a long term follow-up study. *J Neurosurg* 79 :174-182, 1993.
- 58) Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000 Sep;93(3):379-87.
- 59) Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):485-91.

- 60) Kassell NF, Drake CG: Review of the management of saccular aneurysms. *Neurol Clin* 1:73-86, 1983
- 61) Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, et al. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* Jul-Aug 1985;16(4):587.
- 62) Kassell NF, Torner JC: Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 13:479-481, 1983.
- 63) Kassell NF, Torner JC, Adams HP: Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 61:225-230,1984.
- 64) Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL, and participants. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. 1 Overall management results. *J Neurosurg* 73:18-36, 1990
- 65) Kassell NF, Torner JC, Jane JA et al: The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37-47, 1990.
- 66) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* Dec 21 2000; 343(25):1826-1832.
- 67) Khaw KT. Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:333-338.
- 68) Kim DH, Van Ginhoven G, Milewicz DM. Incidence of familial intracranial aneurysms in 200 patients: comparison among caucasian, african-american, and hispanic populations. *Neurosurgery* 53:302-308,2003
- 69) King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994;81:837-842.

- 70) Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke*. 2002 May;33(5):1321-6.
- 71) Klag MJ, Whelton PK, Seidler AJ. Decline in US stroke mortality. Demographic trends and antihypertensive treatment. *Stroke* 20:14-21, 1989.
- 72) Knekt P, Reunanen A, Aho K, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(9): 933-939.
- 73) Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, et al. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. Oct 1998;43(4):776-781.
- 74) Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* Feb 18 2004;291(7):866-869.
- 75) Kubota M, Yamaura A, Ono J. Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke. *Br. J Neurosurg*. Dec 2001;15(6):474-478.
- 76) Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg*. 2002 Aug;97(2):250-8; discussion 247-9.
- 77) Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD, Biroli F. Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with Guglielmi detachable coils: case-fatality, morbidity, and effectiveness in preventing bleeding--a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2004 Oct;55(4):767-75; discussion 775-8.
- 78) Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987, 66:35-39.

- 79) Leipzig JP, Redelmen K., Horner TG: Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery: a possible role for antifibrinolytic therapy. *J Neurosurg* 86:220-225,1997.
- 80) Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography. A meta-analysis. *Stroke* 27:625-629,1996.
- 81) Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Leblanc R, The minor leak preceding subarchnoid hemorrhage. *J Neurosurg* Jan 1987;66(1):35-39.
- 82) Locksley HB, Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg* 25:219-239,1966
- 83) Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992;23:1242-1249.
- 84) Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology* 1993;43:712-718
- 85) Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1994;121:168-173.
- 86) Lozano AM, Leblanc R. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987, 66: 522-8.
- 87) Maira G, Anile C, Mangiola A, Paci A, et al. Pure surgical treatment of 109 aneurysms. *J Neurosurg Sci* 49:31-39, 2005
- 88) Mayberg MR. Warning leak and subarachnoid hemorrhage. *West J med* 153:549-550, 1990.

- 89) Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* Nov, 1994; 25(11):2315-2328.
- 90) Mayberg MR: Management of subarachnoid hemorrhage. *Stroke: Clin Updates* 6:1-4,1995).
- 91) Miller CA, Hill SA, Hunt WE. "De novo" aneurysms. A clinical review. *Surg Neurol.* Aug 1985;24(2):173-180.
- 92) Misra BK, Whittle IR, Steers AJ, Sellar RJ. De novo saccular aneurysms. *Neurosurgery* 1988;23:10-15.
- 93) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1267-74.
- 94) Nakagawa T, Hasi K, Kurokawa Y, Yamamura A. Familial History of subarachnoid hemorrhage and the incidence of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 91:391-395,1999
- 95) Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, et al. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery.* May 2000;46(5):1063-1067; discussion 1067-1069; discussion 1067-1069.
- 96) Ogungbo B, Gregson BA, Blackburn A, Mendelow AD; Newcastle Subarachnoid Study Group. Trends over time in the management of subarachnoid haemorrhage in newcastle: review of 1609 patients. *Br J Neurosurg.* 2001 Oct;15(5):388-95. Review.

- 97) Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurosurgical management. *Stroke*. May 2001;32(5):1176-1180.
- 98) Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S. Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):195-9.
- 99) Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989, Jan 70(1):55-60.
- 100) Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, Ohno Y. Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):422-6.
- 101) Orz Y, Kobayashi S, Osawa M, Tanaka Y. Aneurysm size: a prognostic factor for rupture. *Br J Neurosurg*. 1997 Apr;11(2):144-9.
- 102) Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, et al. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor in the natural history of intracranial aneurysms? *Neurosurgery*. Apr 1993;32(4):518-525; discussion 525-526.
- 103) Pakarinen S. Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand*. 1967;43:Suppl 29:1-28.
- 104) Parekh HC, Prabhu SS, Keogh AJ. De novo development of saccular aneurysms: report of two cases. *Br. J Neurosurg* 1995;9:695-698.
- 105) Park BE: Spontaneous subarachnoid hemorrhage complicated by communicating hydrocephalus: epsilon- amino-caproic acid as a possible predisposing factor. *Surg neurol* 11:73-80,1979.

- 106) Pentimalli L, Modesti A, Vignati A, Marchese E, Albanese A, Di Rocco F, Coletti A, Di Nardo P, Fantini C, Tirpakova B, Maira G. Role of apoptosis in intracranial aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2004 Dec;101(6):1018-25.
- 107) Petitti DB, Wingerd J. Use of oral contraceptives, cigarette smoking, and risk of subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1978;2:234-235.
- 108) Phillips LH II, Whisnant JP, O'Fallon WM, Sundt TM Jr. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980, 30:1034-1040.
- 109) Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* Feb 1996;243(2):161-164.
- 110) Qureshi AI, Suarez JJ, Parekh PD, et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. Jul 1998;43(1):22-26; discussion 26-27.
- 111) Qureshi AI, Suri MF, Yaha AM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. Sep 2001;49(3):607-612; discussion 621-613.
- 112) Raaymakers TWM, Rinkel GJE, Ramos LMP. Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 51:1125-1130, 1998
- 113) Raaymakers TW. Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 May;68(5):571-6.
- 114) Rinkel GJ, Djibuti M, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. In: *Stroke* Jan; 29(1):251-256, 1998
- 115) Rinkel GJE. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* 2005, 4:122-128

116) Rinne JK, Hernesniemi JA. De novo aneurysms: special multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 33:981-985, 1993.

117) Rinne JK, Hernasniemi JA, Puranen M, Saars T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery* 35:803-808, 1994.

118) Ronkainen A, Hernesniemi JA, Ryyanem M, Puranen M, Kuivaniemi H. A ten percent prevalence of aneurysms: preliminary report on 110 magnetic resonance angiography studies in members of 21 Finnish familial intracranial aneurysms families. *Neurosurgery* 35:208-213,1994

119) Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G, Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneursysms. *Neurosurgery* 1995, 37:43-47).

120) Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 1998 Feb; 29(2):359-62.

121) Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysaml subarachnoid hemorrhage. A major update of a Cochrane Review 2003. *Stroke* 2003; 34:2308-2309.

122) Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ, et al. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease : screening with MR angiography. *Radiology* 191:33-39, 1994

123) Sakowitz O, Rache A, Vincak D, Kiening KL, Unterberg AW. Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Germany: results of survey among 100 neurosurgical departments. *Neurosurgery* 58:137-145, 2006).

124) Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage : natural history, prognosis and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 34:847-854, 1984.

- 125) Schievink WI. Intracranial aneurysms. Review article. N Engl J Med 28-40, January 1997.
- 126) Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A community-based study. J Neurosurg 83:426-429,1995
- 127) Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. Stroke 1994, 25:2028-2037.
- 128) Schievink WI, Wijndicks EFM, Piepgras DG, Chu C-P, O'Fallon WM, Whisnant JP. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. J Neurosurg 82:791-795, 1995;
- 129) Schwartz RB, Tice HM, Hooten SM, Hsu L, Stieg PE. Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography. Radiology 1994;192:717-722.
- 130) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. N. Engl. J Med 1991;325:756-762.
- 131) Starke RM, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, et al: Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Stroke 39:000-000, 2008.
- 132) Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke(Cochrane Review): Cochrane Library, 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
- 133) Sundt TM, Jr., Kobayashi S, Fode NC, et al. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases. Related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm, and timing of surgery. J Neurosurg. Jun 1982;56(6):753-765.

- 134) Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, et al. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20.767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg* Nov 1995;83(5):812-819.
- 135) Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. Mar 1996;27(3):544-549.
- 136) Tirakotai W, Sure U, Yiu Y, Benes L, Sculte DM, Bien S, Bertalanffy H. Surgery of intracranial aneurysms previously treated endovascularly. *Clin Neurol Neurosurgery* 109:744-752, 2007.
- 137) Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T. Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage after complete obliteration of cerebral aneurysms. *Stroke* 29:2511-2513, 1998.
- 138) Unruptured Aneurysms Italian Study (UAIS). Background and method. *J Neurosurg Sci* 2006;50:95-100.
- 139) Unruptured Intracranial Aneurysm – Risk of rupture and risk of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm (ISUIA) investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1723-33.
- 140) Van der Schaaf IC, Ruigrok YM, Rinkel GJ, et al. Study design and outcome measures in studies on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Aug 2002;33(8):2043-2046.
- 141) Van Gijn J. The notion of "warning leaks" in subarachnoid haemorrhage: are such patients in fact admitted with a rebleed? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar;68(3):332-6.
- 142) Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, Feb 2001; 124(Pt 2):249-278.
- 143) van Rooij WJ, Sluzewski M, Bente GN, et al. Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a series of 681 patients. *AJNR* 27: 1498-1501, 2006.

144) Vermeij FH, Hasan D, Bijvoet HWC, Avezaat CJJ: Impact of medical treatment on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 29:924-930, 1998.

145) Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheah F, et al: Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 311:432-437, 1984.

146) Wardlaw JM and White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123: 205-221, 2000.

147) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.

148) Weir B. *Aneurysms Affecting the Nervous System*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1987:54-133.

149) Weir B. Unruptured aneurysms. *J Neurosurg.* 2002 Nov;97(5):1011-2; discussion 1012-3.

150) Wermer MJH, Rinkel GJE, Greebe P, Albrecht KW, Dirven CM, Tulleken CA. Late recurrence of subarachnoid hemorrhage after treatment for ruptured aneurysms: patient characteristics and outcomes. *Neurosurgery* 56:197-204,2005.

151) Whisnant JP. The role of neurologist in the decline of stroke. *Ann. Neurol* 1983,14:1-7.

152) Wiebers DO, Torres VE. Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 327:953-955, 1992.

153) Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The Natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 304:696-698, 1981.

154) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF,

Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

155) Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987;66:23-29.

156) Winn HR, Almaani WS, Berga SL, Jane JA, Richardson AE. The long-term outcome in patients with multiple aneurysms: incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. *J Neurosurg* 1983;59:642-651.

157) Winn HR, Jane J A, Taylor J, Kaiser D, Britz G W. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg* 96:43-49, 2002.

158) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Daisuke M, Kuratsu J-I, Fujioka S. Postoperative quality of life of patients treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 107:1086-1091, 2007.

159) Vannemreddy P, Caldito G, Willis B, Nanda A: Influence of cocaine on ruptured intracranial aneurysms: a case control study of poor prognostic indicators. *J Neurosurg* 108: 470-476, 2008.

160) Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M: Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol* 2000 (6): 595-606).

161) Howington JU, Kutz SC, Wilding GE, Awasthi D: Cocaina use as predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003 (2): 271-275.

162) Spread, V Edizione, Ictus cerebrale, linee guida italiane di prevenzione e trattamento, Milano 20 dicembre 2007, Edizione Catel-Hyperphar Group SpA