

26° Congresso Nazionale della
SOCIETA' ITALIANA DI TERAPIA INTENSIVA
Firenze 14 -16 Novembre 2013

Trattamento Endovascolare dello Stroke

S. Mangiafico
Neuroradiologia Interventistica
A.O U. Careggi
Firenze

- Il fine del trattamento fibrinolitico dello stroke ischemico è la riduzione della mortalità e della invalidità dei pazienti colpiti da ischemia cerebrale
- L'efficacia clinica e la sicurezza della terapia si riducono con il passare del tempo (time is brain)
- La ricanalizzazione arteriosa precoce è il più forte predittore di outcome clinico favorevole (mRS 0-2)

Fibrinolisi sistemica (tPA E.V.)

LIMITI

- **Gold Standard**

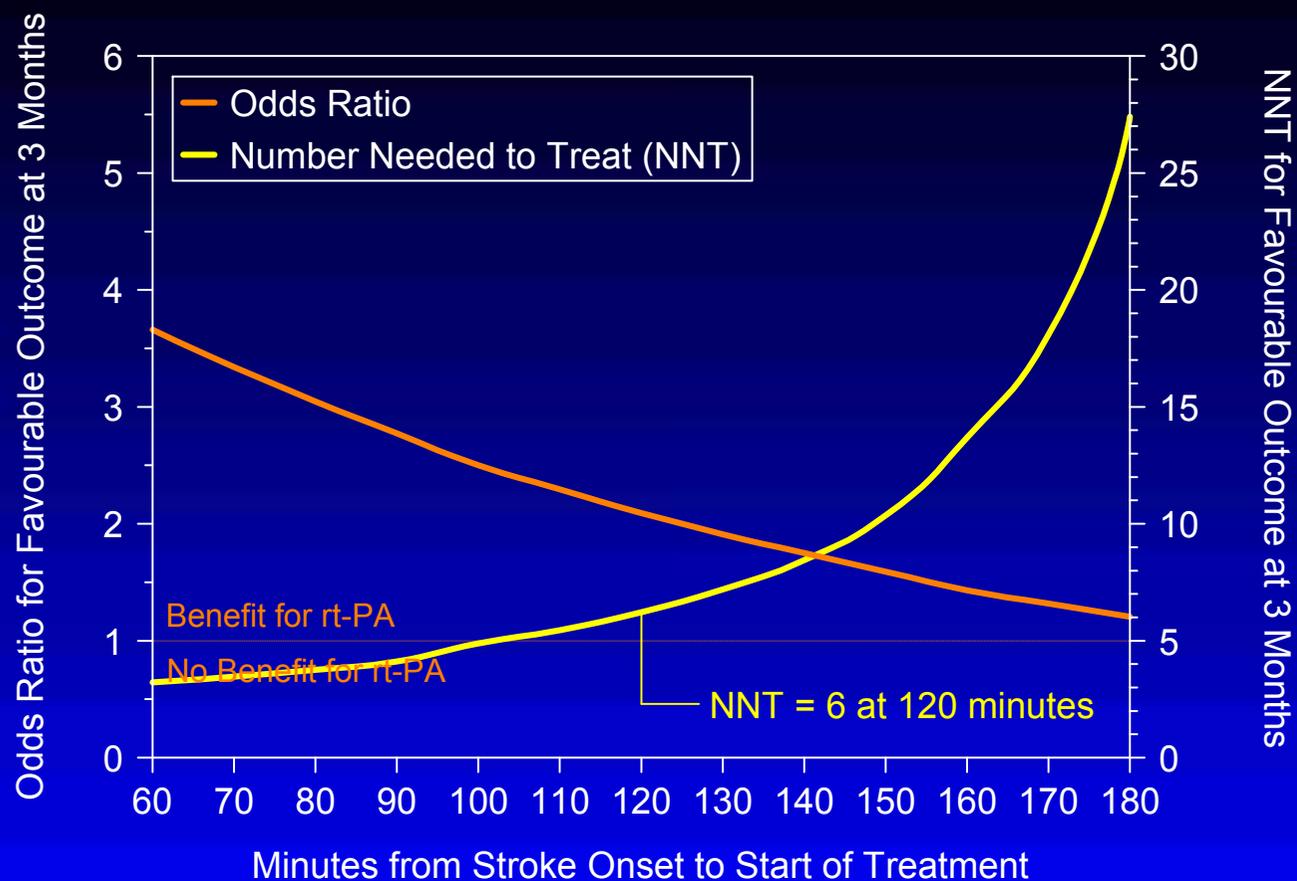
- Esecuzione veloce
- Trattamento accessibile
- Finestra terapeutica entro 4.5 h

- Nessun livello di occlusione
- Nessuna analisi della collaterizzazione
- Nessuna valutazione della riduzione del clot burden
- Nessuna valutazione del flusso residuo
- Nessun trattamento della causa sottostante
- NNT da 5 a 16

La trombolisi endovenosa è l'unica terapia "ufficiale" dell'ictus e quando è possibile deve essere sempre praticata

L'efficacia della rtpa ev diminuisce con il tempo

Number Needed to Treat Increases Exponentially with Time



Adapted from Marler JR et al., *Neurology* 2000;55:1649-1655

Created by Tex

Protocollo SITS-MOST per la trombolisi endovenosa

Criteri di inclusione

- **Età (anni): 18-80**
- **Diagnosi clinica di ictus ischemico: deficit neurologico misurabile di linguaggio, funzione motoria, funzione cognitiva, sguardo, visione, neglect ad esordio improvviso**
- **Esordio dei sintomi (ore): ≤ 3 (4.5h)**
- **Assenza di rapido e significativo miglioramento: sintomi presenti da almeno 30 minuti**

Criteri di esclusione (I)*

- emorragia intracranica alla TC cerebrale
- insorgenza dell'ictus > 3 ore o ora di insorgenza non nota
- deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi
- ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagini
- crisi convulsiva all'esordio dell'ictus
- sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale

Criteri di esclusione (II)*

- Iperensione arteriosa non controllata
- somministrazione di eparina nelle precedenti 48 ore e aPTT aumentato
- diatesi emorragica nota
- pz. in terapia anticoagulante orale, es. warfarina sodica
- Piastrine < 100.000
- grave sanguinamento in atto o recente
- Ictus ischemico negli ultimi 3 m

Criteri di esclusione (III)*

- storia positiva o sospetta di emorragia intracranica
- Storia sospetta di ESA
- storia di patologie del SNC (neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale o midollare)
- Pazienti con anamnesi positiva per ictus e diabete concomitante
- Retinopatia emorragica

Criteri di esclusione (IV)*

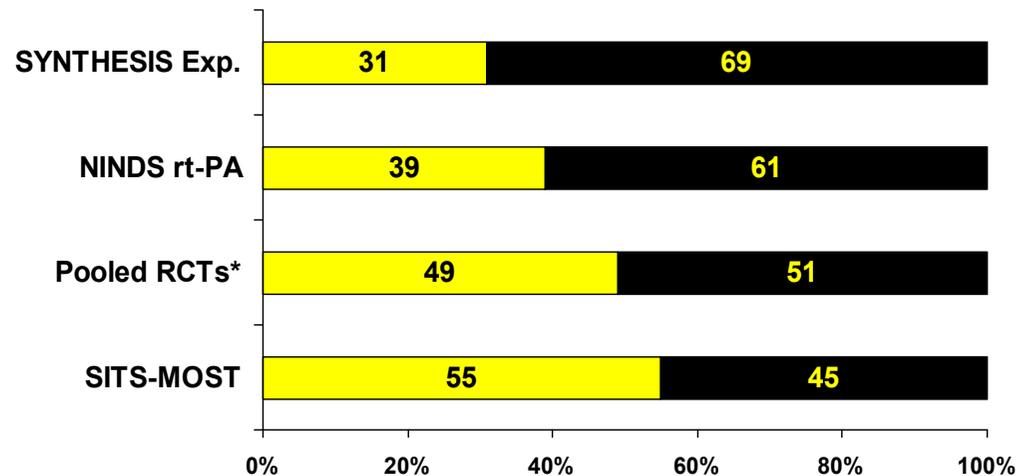
- recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile
- endocardite batterica, pericardite, pancreatite acuta
- malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (< 3 mesi)
- grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva
- intervento chirurgico maggiore o grave trauma (< 3 mesi)
- aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa
- neoplasia con aumentato rischio emorragica

**30-40% dei pazienti sono potenzialmente elegibili
(Time window 4.5 h)**

- Efficacia della fibrinolisi sistemica (t-PA ev)

Outcome a 3 m (mRS 0- 2)

- Assicura risultati clinici favorevoli nel 30-55% dei pazienti trattati



La efficacia terapeutica della trombolisi sistemica è ridotta

- oltre le 4.5h
- in caso di occlusione ad elevato “clot burden” di grosse arterie intracraniche
- negli ictus maggiori (NIHSS > 15)

Occlusione di MCA

In the SITS-ISTR based study of patients with dense MCA sign on admission, representing the proximal MCA occlusion, has demonstrated that up to 45% of patients do not respond to IVT, and their outcomes are poor: mortality 30%, independence (mRS 0-2 on day 90) 19%



Trombolisi Intra-arteriosa (intervento endovascolare)

Vantaggi:

- Alta tasso di ricanizzazione (VRR con manovre meccaniche > 80%)
- Finestra terapeutica ampia (entro 6h e 12 h)
- Minori controindicazioni assolute (alta capacità di arruolamento)
- Tecnica flessibile ed in costante evoluzione

Svantaggi:

- Time to needle > della IV(1 h) (disponibilità della sala)
- Centralizzazione (stroke center di III livello,)
- Tecnica non standardizzata (operatore dipendente)
- Efficacia ridotta ai limiti della finestra terapeutica
- Costi e livelli organizzativi alti
- Tasso maggiore di complicanze emorragiche SICH (9-12%)
- Pochi studi RCT (Evidenza clinica)

Principio d' azione della trombolisi locoregionale

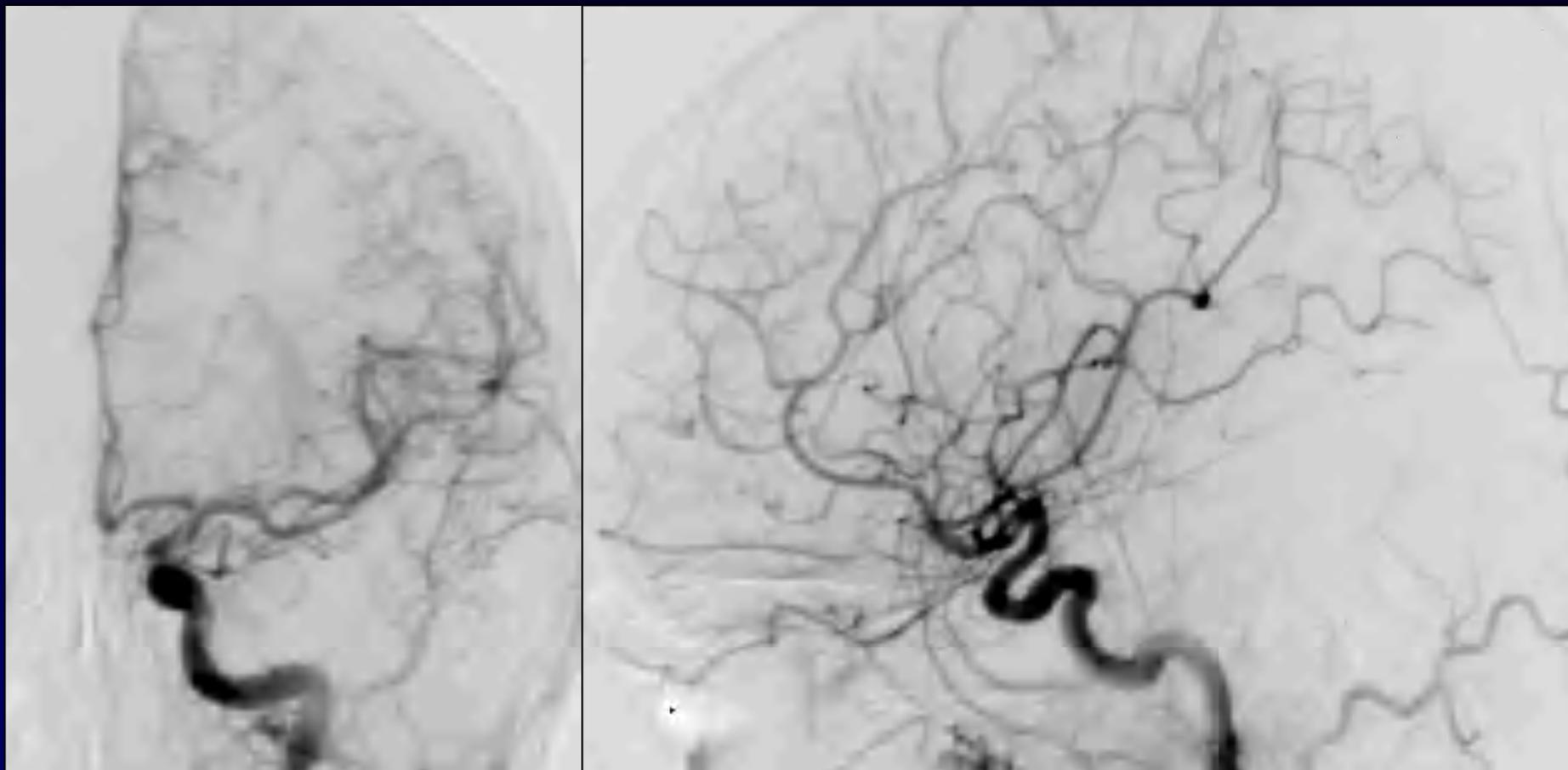
- La somministrazione locoregionale di fibrinolitici aumenta la concentrazione del farmaco all'interno del trombo occludente e ne facilita la lisi
- La ricanalizzazione arteriosa è più frequente e più rapida se si associano manovre meccaniche di frammentazione o recupero del trombo (**TROMBECTOMIA**)

Tecnica di intervento

- Fibrinolisi (trombolisi) locoregionale o intrarteriosa
(IA: UK o rTPA)
- Trombectomia Meccanica
(aggressive mechanical clot disruption)
(stentriever , thrombus aspiration)

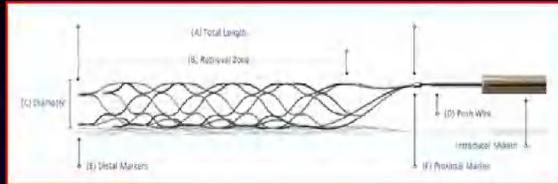
Fibrinolisi locoregionale

17 y.o., DSA 4.5h, NHISS 18

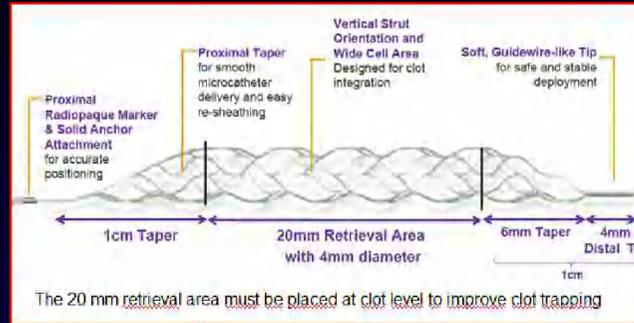


NHISS 0 a 48h, mRS (3m) 0

SOLITAIRE FR (EV3, Covidien)



TREVO PRO (Concentric, Stryker)



CAPTURE (Mindframe, Covidien)



Revive (Codman)

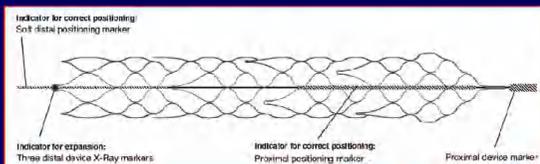


phenox - pREset

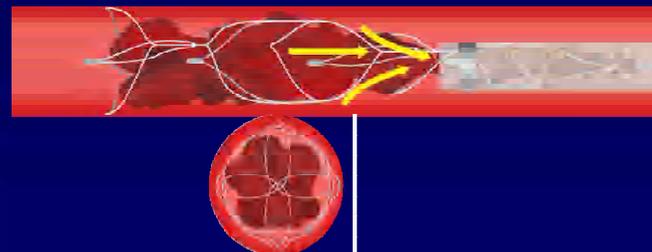
PREset - the efficient Thrombectomy Retriever for acute ischemic stroke treatment



APERIO (ACANDIS)

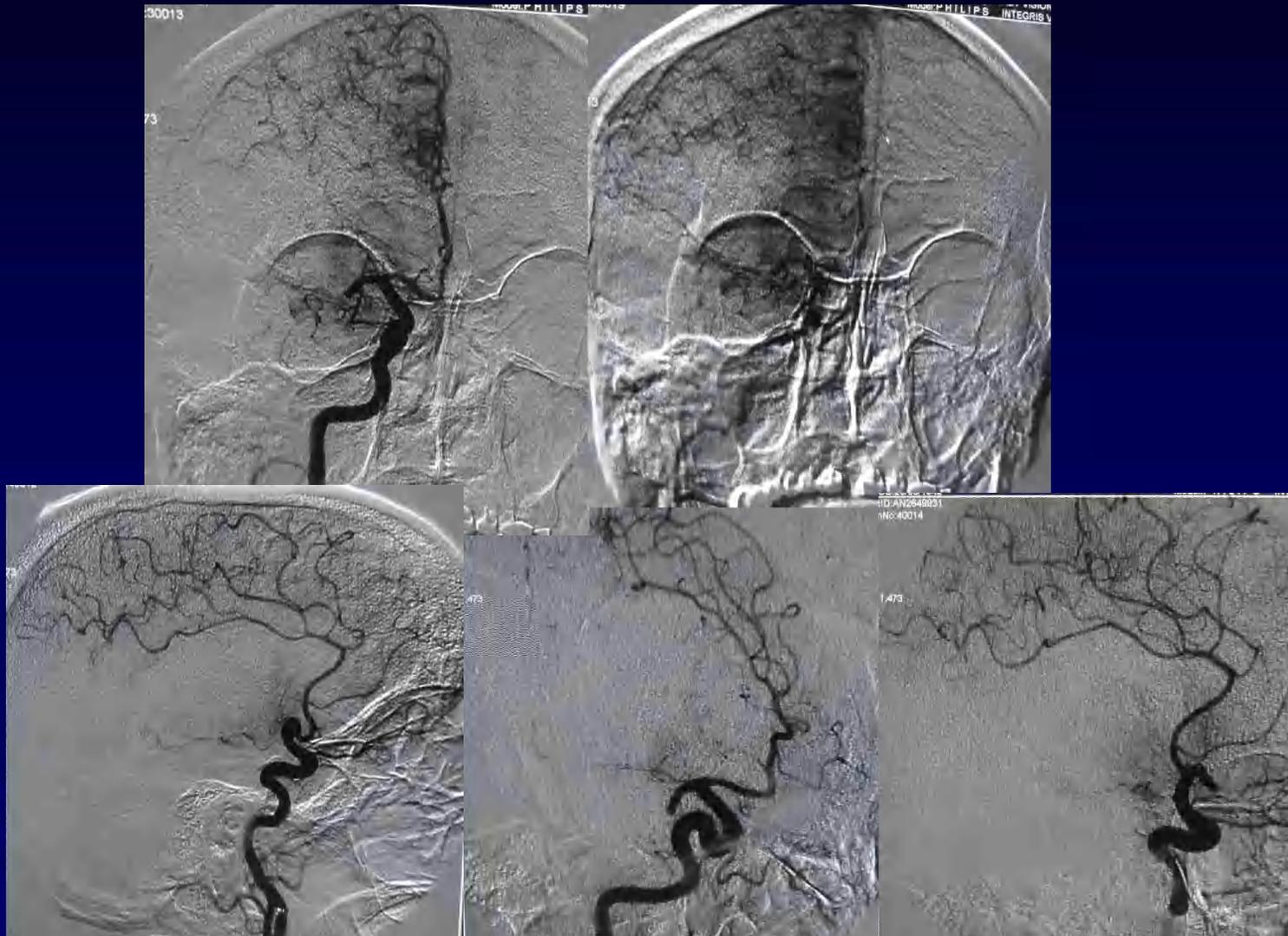


Penumbra 3D



Tecnica : trombectomia (distruzione meccanica del trombo)

F, 70 aa., emiparesi sinistra e disartria NIHSS 16
Tempo di ischemia 5 h

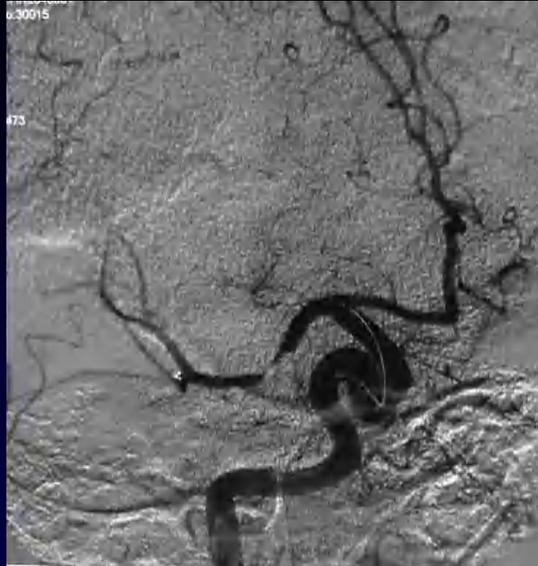




Envoy 6F
Prowler Select Plus
Terumo .012
Solitaire 4x20



Dopo posizionamento di
Solitaire



Watch and wait...



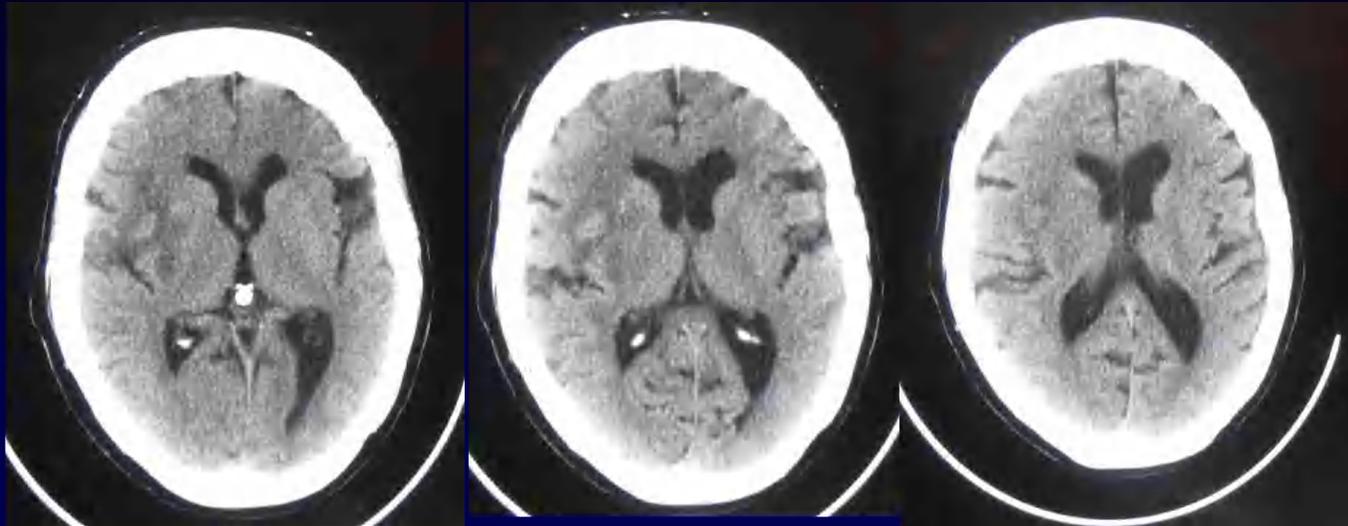
Controllo dopo 5 min
Stent in aperto nel coagulo



Immediatamente dopo recupero



Angiografia Finale (dopo 5 min.)



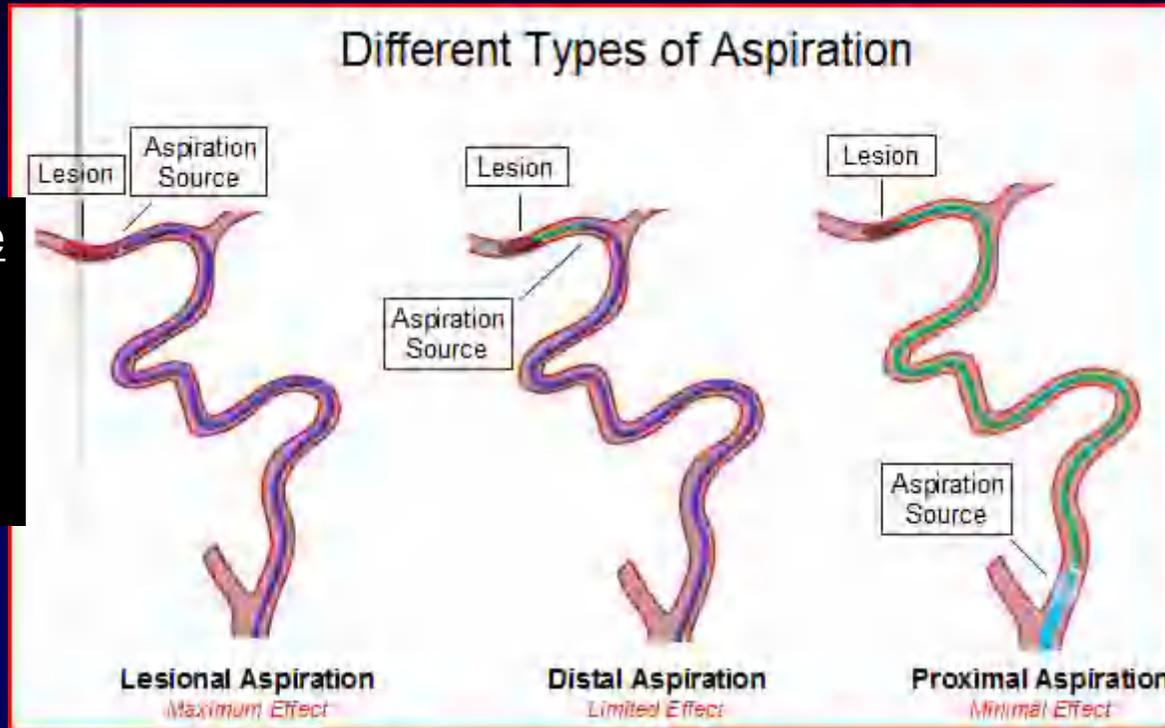
TC 24 h
NIHSS 0 alla dimissione

- L'efficacia delle manovre di recupero del coagulo risultano più efficaci se effettuate con occlusione dell'asse carotideo e trombo-aspirazione

Trombo-aspirazione (3 tecniche differenti)

Aspirazione Lesionale

Microcath.
A contatto
del coagulo



Aspirazione Distale

- Catetere Intermedio (4F)
- Navigazione distale su micro
- Sede di aspirazione più vicino possibile al coagulo

Aspirazione Proximale

- BOC (balloon occlusive guiding catheter)
- Luogo di aspirazione carotide interna cervicale alta (pre petrosa)

M, 67 aa.

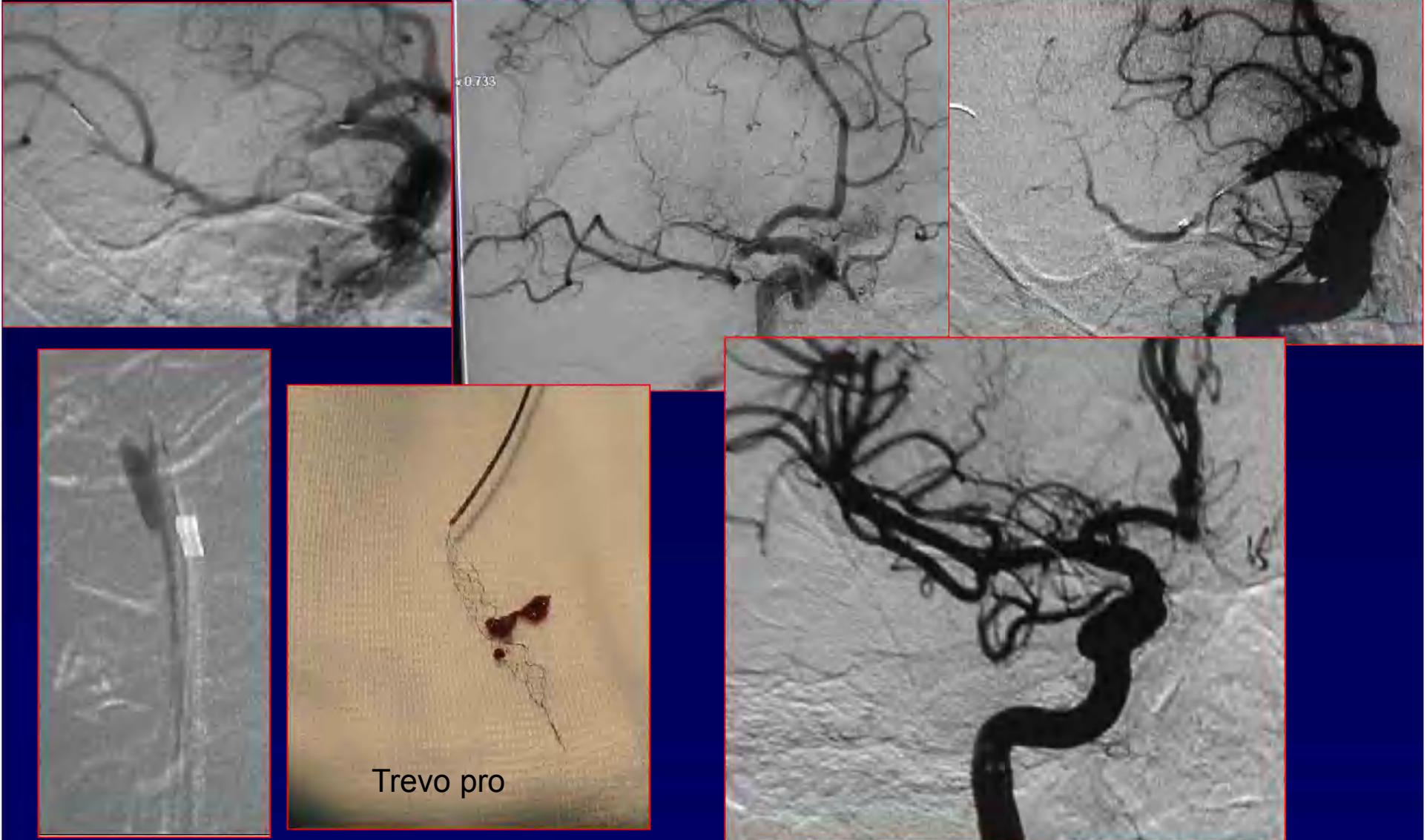
Paziente con fibrillazione atriale inanamnesi

H 13:15 improvvisa pdc ed emiplegia

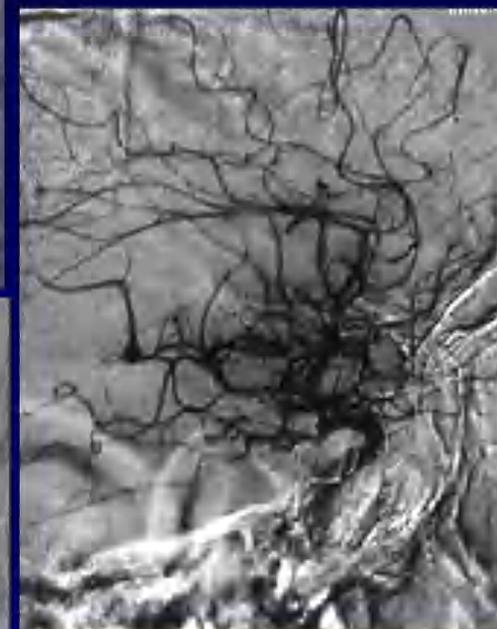
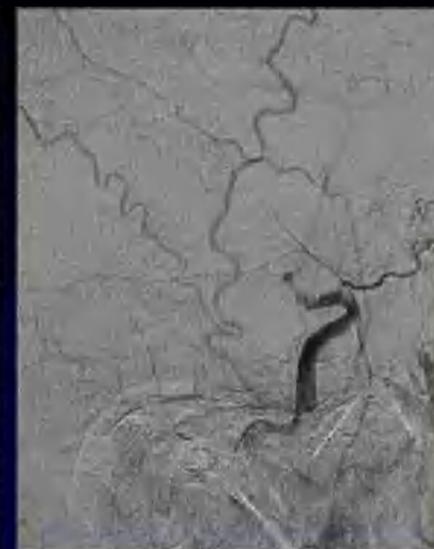
CT scan negativa per segni precoci di ischemia o iperdensità della MCA

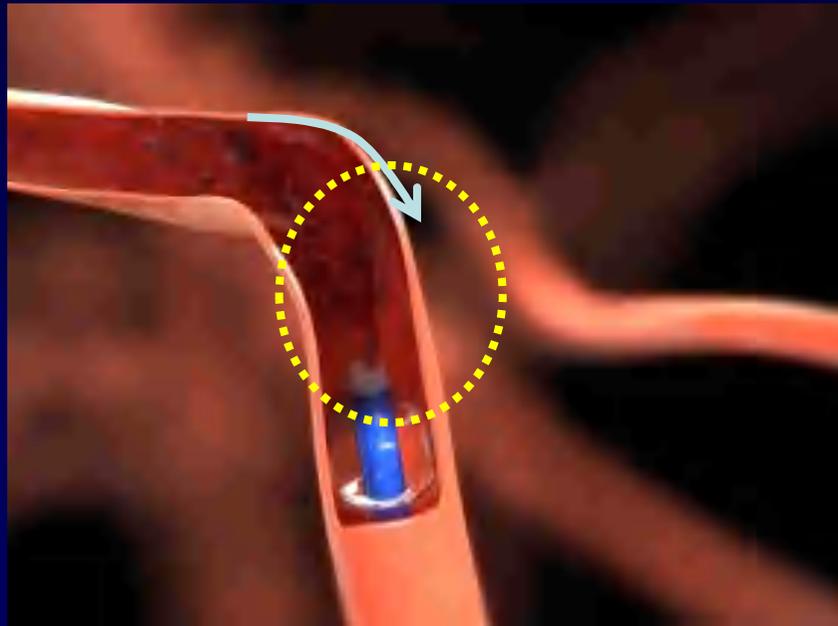
H 15:30 fibrinolisi ev (dose completa) (NIHSS 18), nessun miglioramento clinico dopo 1 h

H16:15 arrivo in sala Angiografica



F, 71 aa.,
NIHSS 19
OTT 5 h





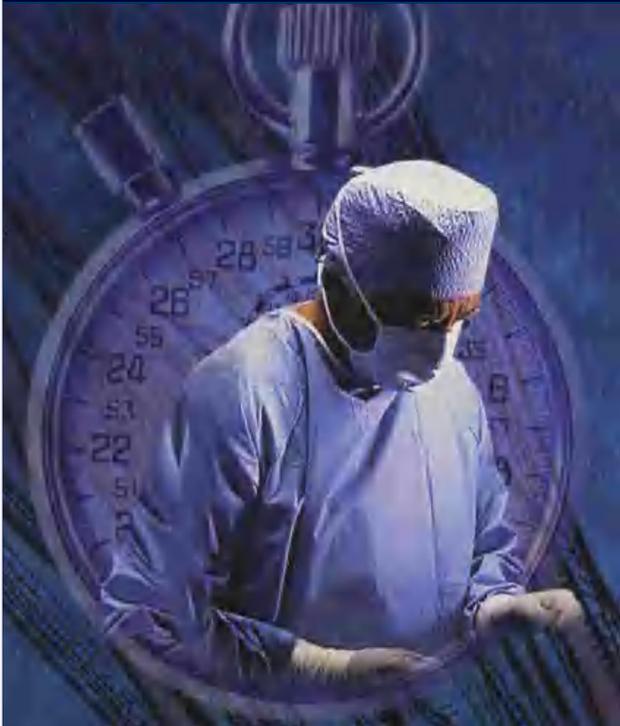
Due operatori

Thrombo aspirazione

- **Riduce il numero dei passaggi**
(mediamente meno di 3)
- **Riduce il tempo di riperfusione**
(meno di 1 ora)
- **Risparmio della circolazione collaterale**
(embolia paradossa)

effetto positivo su outcome

Chi trattare con la trombolisi locoregionale ? (tPA/trombectomia)



Finestra terapeutica della trombolisi sistemica

(3h o < 4.5 h)

Oltre il limite temporale della trombolisi sistemica

<6h (circolo anteriore)

< 12 h (asse vertebro-basilare)

Tempo indeterminato (stroke al risveglio)

**Indicazioni al trattamento endovascolare dell'ictus
finestra terapeutica della trombolisi sistemica
(0-4.5h)**

- Pz non elegibili per il trattamento sistemico
(criteri di esclusione: INR > 1.5, Interv chir recente,)
- Ictus grave (NIHSS > 25; ictus VB)
- Mancata ricanalizzazione (rescue)

I risultati del trattamento I.A. non sono comparabili con I risultati del trattamento E.V

Fibrinolisi locoregionale e meccanica entro 3 h dall'insorgenza dell'ictus

Controindicazioni assolute alla trombolisi Ev, sono
controindicazioni relative alla Fibrinolisi locoregionale

Pazienti a rischio emorragico

Intervento chirurgico recente

Trauma cranico minore

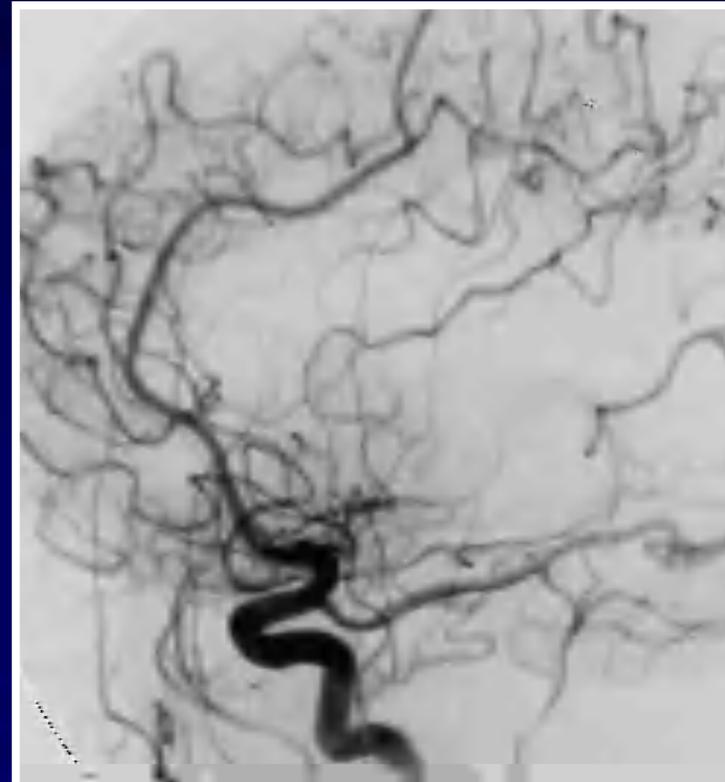
Età

Malformazioni vascolari

- Eparina con aptt aumentato nelle precedenti 48 h
- Pazienti in terapia anticoagulante orale
- Conta piastrinica < 100.000
- Grave malattia epatica
- Malattia gastrointestinale ulcerativa negli ultimi 3 mesi

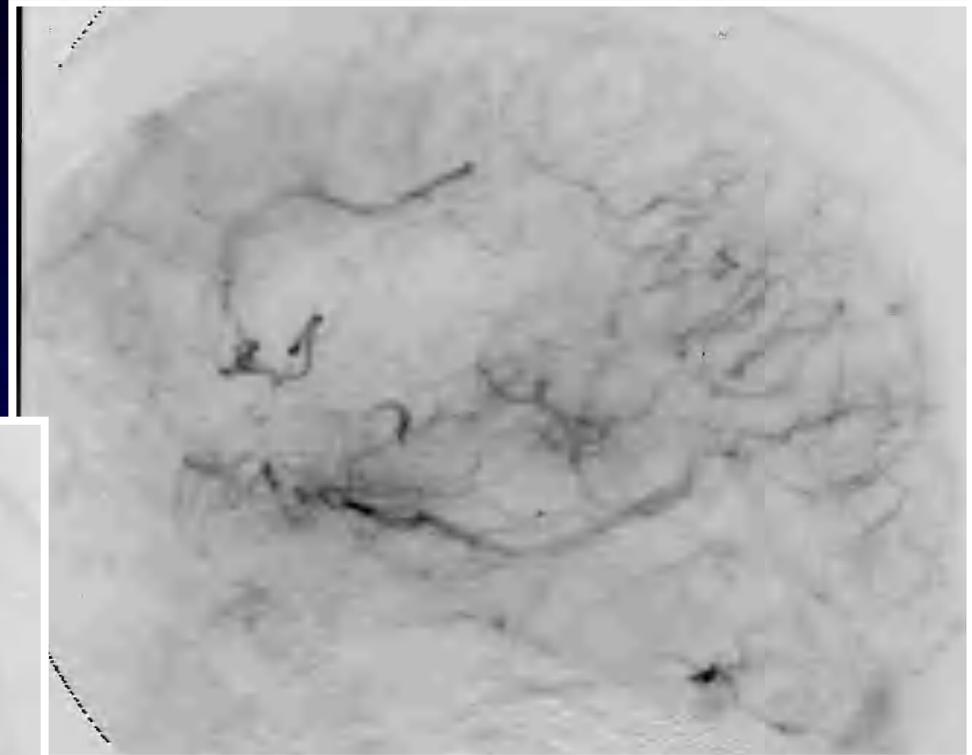
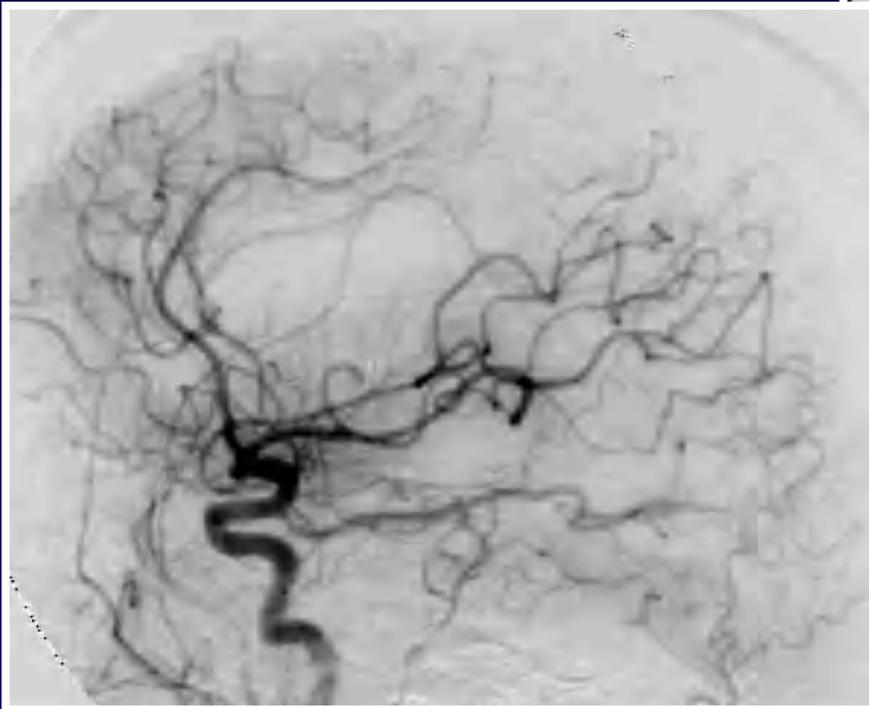
Donna 45 anni

- Insorgenza acuta di disturbo del linguaggio e deficit motorio emisoma dx (NIHSS 11 h 8.30)
 - Intervento di chirurgia maggiore 2 mesi prima (rimozione etp colon dx)
 - TC cranio negativa per emorragia (h 10.40)
- controindicazione alla Trombolisi Farmacologica



Manovre meccaniche di disostruzione del coagulo:

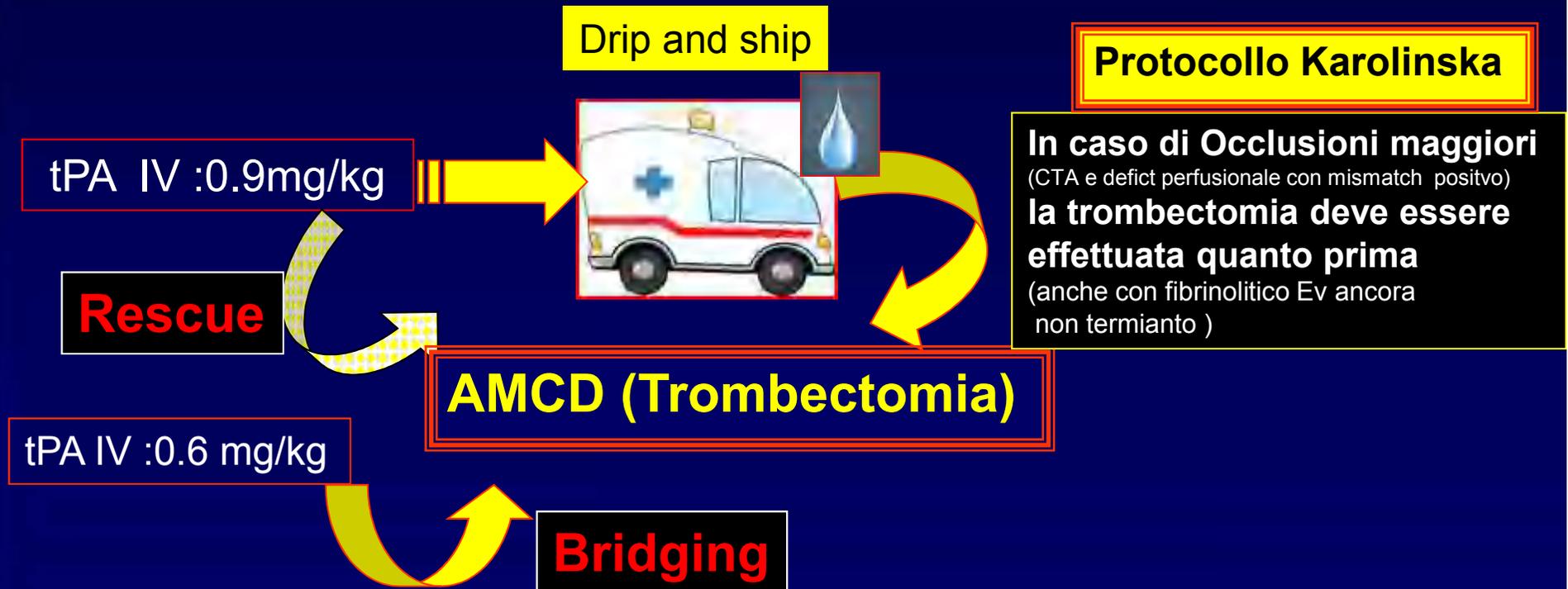
- passaggi di microguida
- clot retriever
- soft PTA



NIHSS dimissione: 7
mRS (3 mesi) : 1

Finestra terapeutica entro 3-4.5 h
FIBRINOLISI SEQUENZIALE

In caso di mancata risposta alla terapia ev per "occlusioni maggiori"
viene attivata la sala agf
(reperibilità interventistica h24) e si procede per l' Intervento endovascolare
(termine di intervento entro 6 ore dall'esordio)



Drip and ship

Pz 66 aa M

Ore 16.30 deficit motorio emilato sin (NIHSS 12)

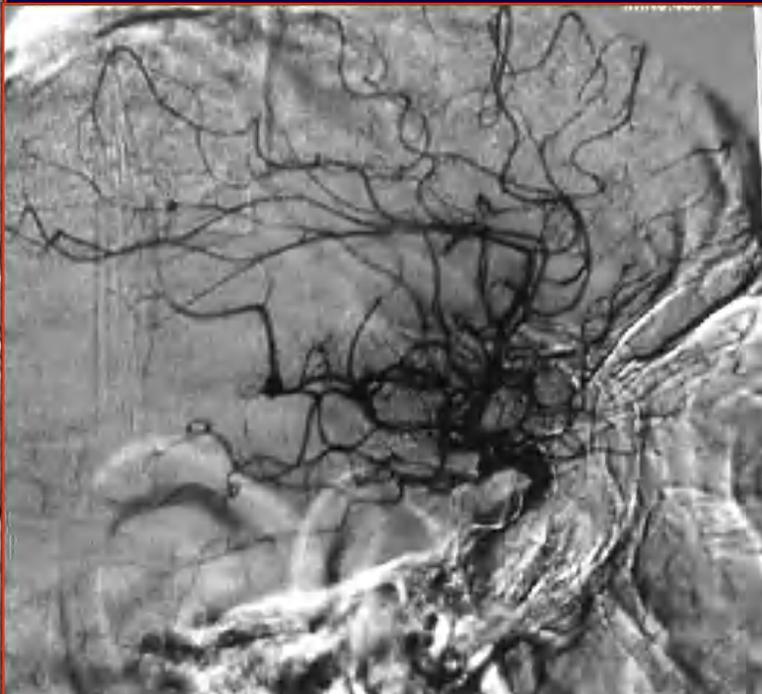
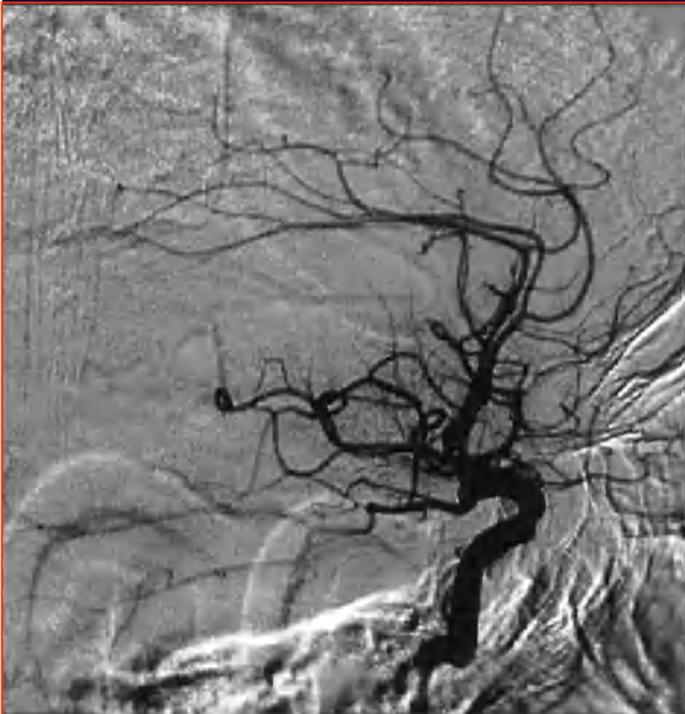
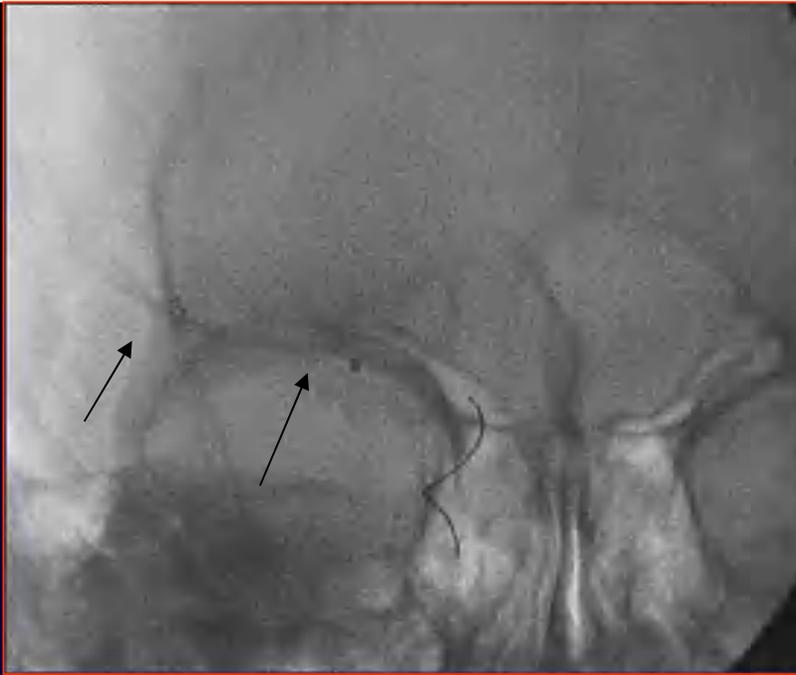
Ricovero ad ospedale Pescia (50 km) TC iperdensità M1

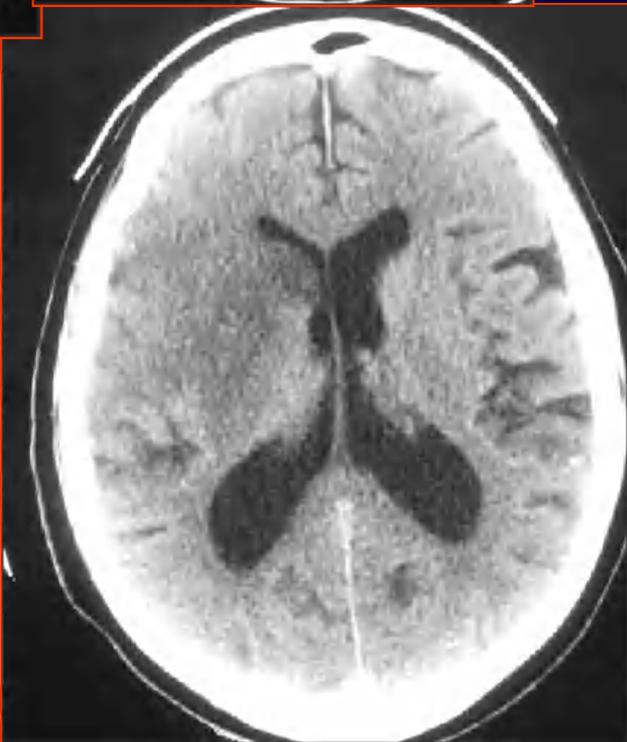
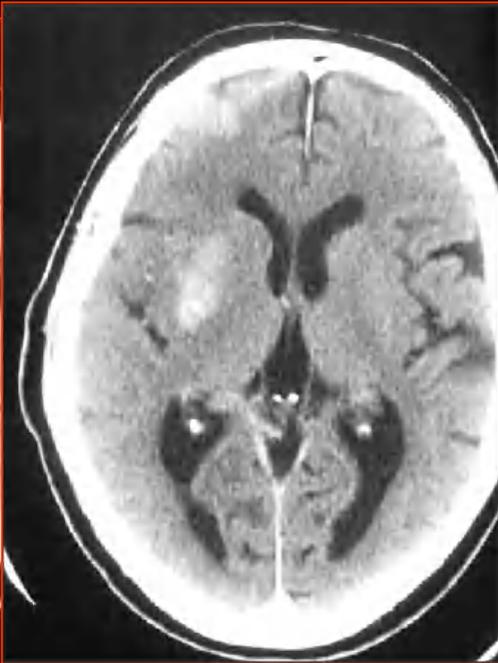
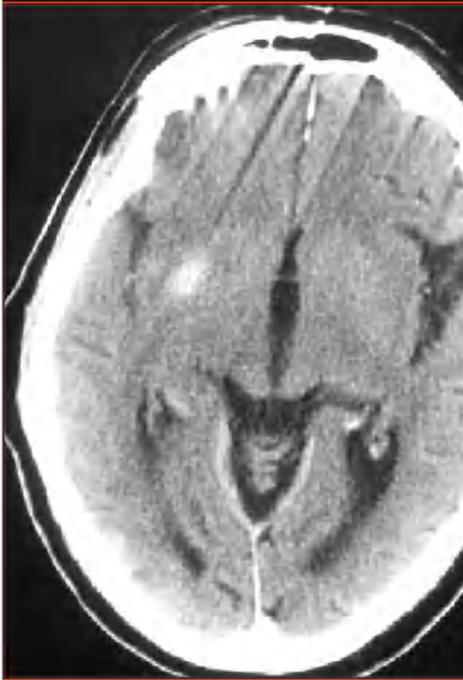
Trombolisi ev

Doppler occlusione carotide, ore 19.30 Inviato a Careggi con
Infusione di tPA in corso. Arrivo in sala AGF ore 20.15









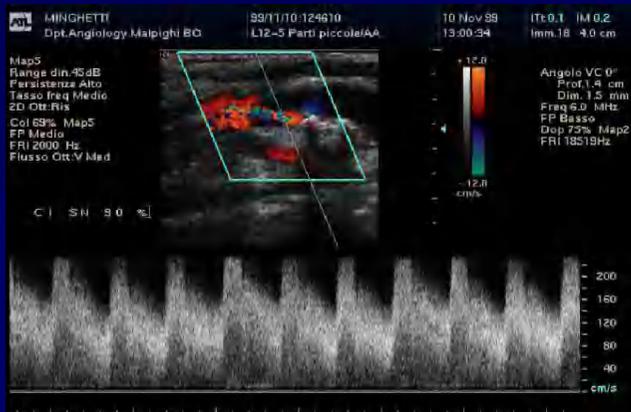
Pazienti **Potenziali non responders alla tPAev** elegibili per una
terapia endovascolare di RESCUE

Occlusioni intracraniche maggiori e NIHSS > 12

Angio TC
(CDoppler/TCD)

ICA
Sifone a T
M1
M1-M2
VB

TC diretta
**iperdensità spontanea
sifone -M1- BA**



Finestra terapeutica 3-6 h “oltre la terapia sistemica”

- Criteri **clinici** di selezione dei pazienti
criteri di esclusione assoluti per la TLR
criteri di esclusione relativi
- **Imaging** neuroradiologico pre intervento

Pazienti **non elegibili**
per la trombolisi
sistemica
**per superamento della
finestra temporale**

FINESTRA TERAPEUTICA CIRCOLO ANTERIORE (circolo anteriore)

6 ore per somministrazione di fibrinolitici associati a Trombectomia

8 ore per solo manovre meccaniche di Trombectomia

FINESTRA TERAPEUTICA CIRCOLO POSTERIORE (circolo posteriore)

12 h (pz non in coma)

Trombolisi IA

Criteri assoluti di esclusione

in accordo allo stroke team Careggi

Deficit Neurologico Minore o rapido miglioramanto clinico
Coma con segni di erniazione trans transtentoriale o infarto ischemico

CT scan evidenza di **emorragia intracranica** o **diffusi segni di ischemia**

Segni di danno del SNC (neoplasie aneurismi con esa, chirurgia recente intracranica o spinale)

Pressione sistolica > 185 mm Hg o Pressione diastolica >110 mmHg
(Permesso trattamento aggressivo della ipertensione arteriosa)

Diatesi emorragica

Manifesta emorragia

Conta piastrinica < 50,000/mm³

Endocardite Batterica ,endocardite , pericardite acuta pancreatite acuta

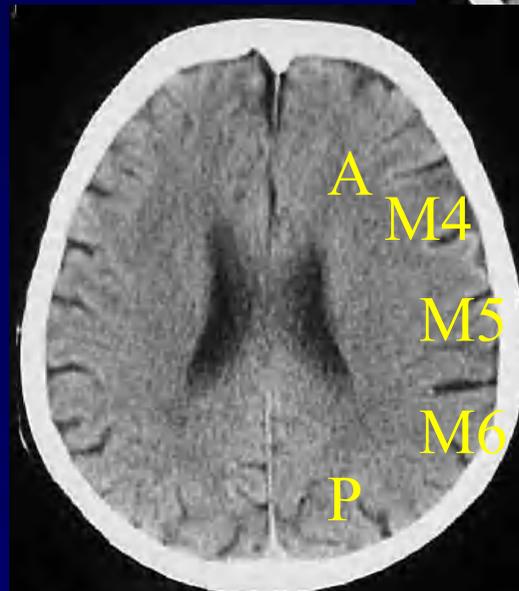
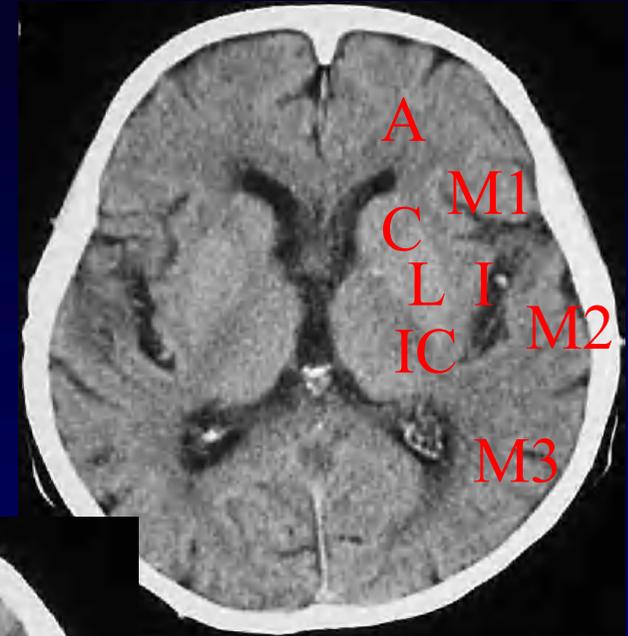
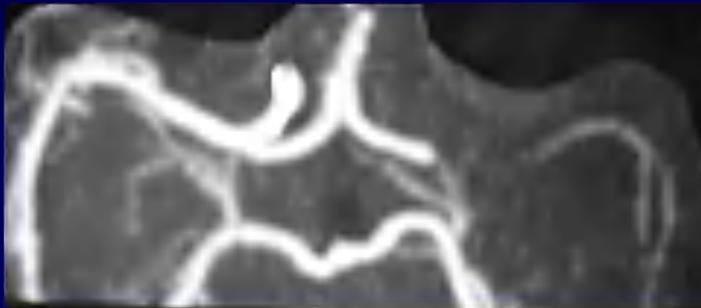
Attesa di vita < 1 anno per cause differenti dallo stroke Life

Fibrinolisi locoregionale selezione dei pazienti

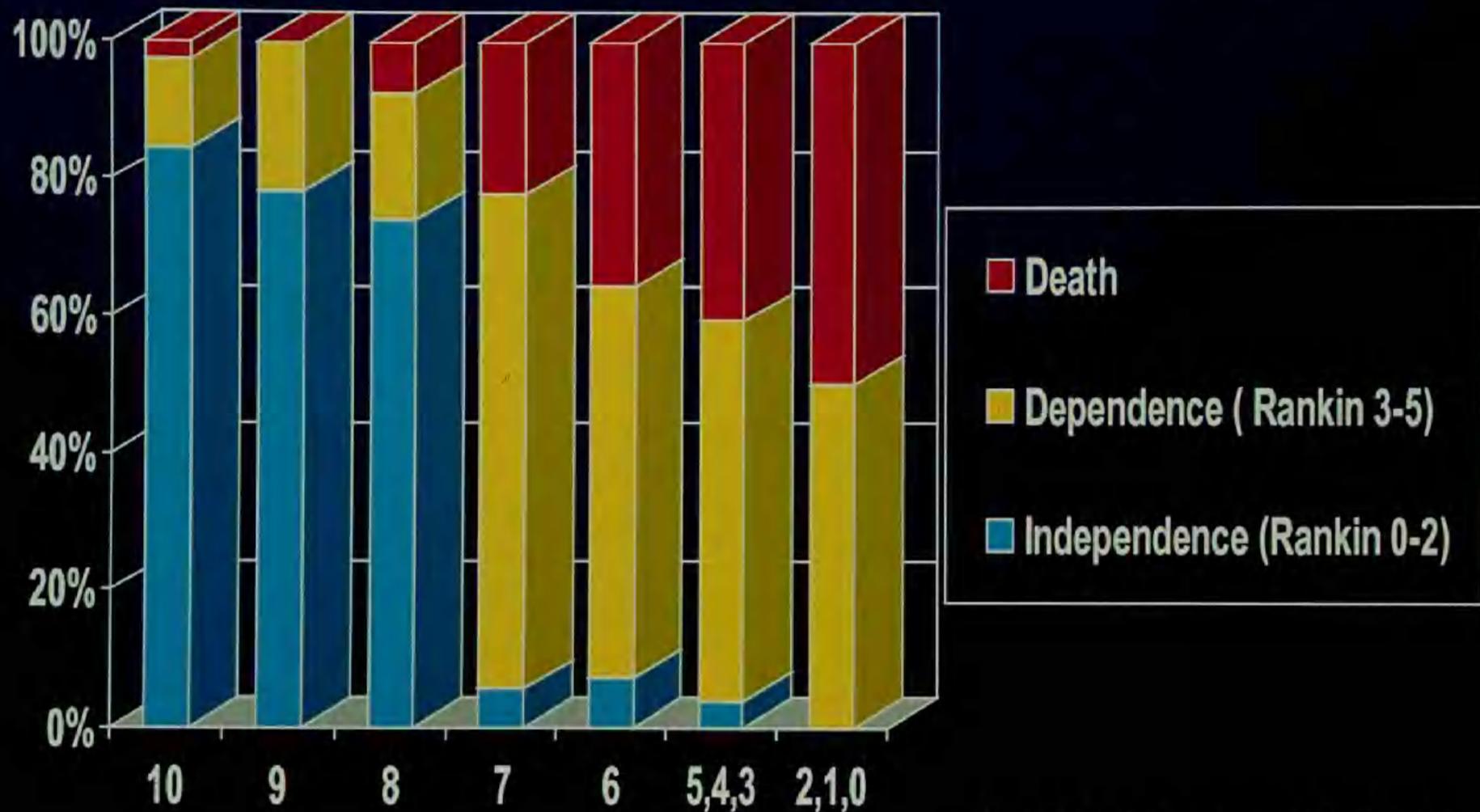
(finestra terapeutica 3-6 h)

IMAGING NEURORADIOLOGICO

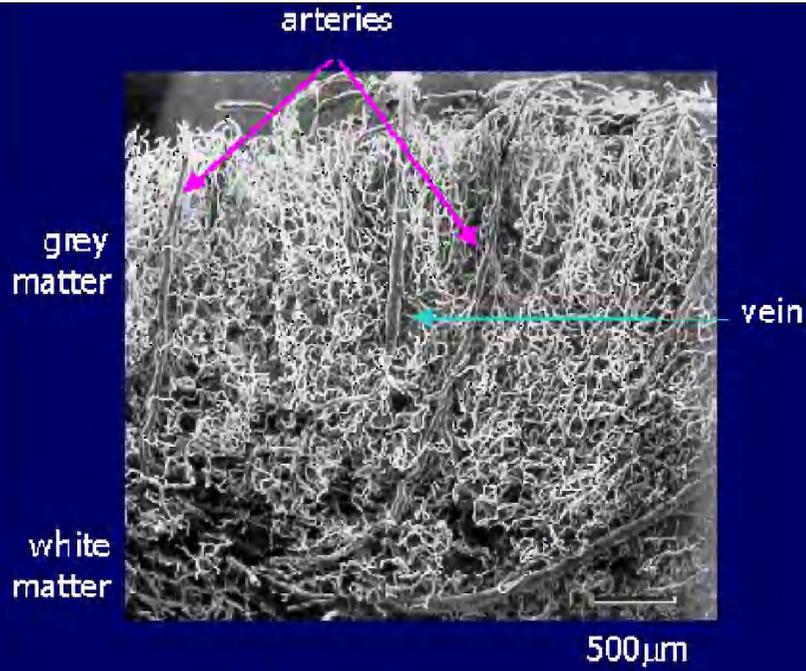
- TC diretta (Aspect score)
- Angio TC (occlusione arteria di grosso calibro) /SI (Aspect)
- Valutazione angiografica del circolo collaterale
- TC perfusion (mismatch MTT/CBV)



ASPECTS and Functional Outcome



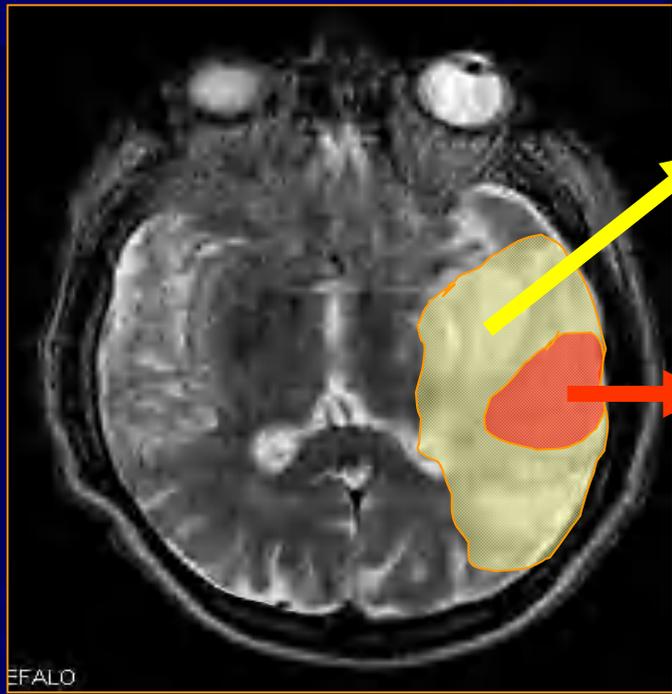
P<0.001 (chi-square for trend)



CBV è la quantità di volume ematico contenuta nel tessuto
 (aumenta con la vasodilatazione)

CBF è volume di sangue che viene trasportato al tessuto in un dato tempo (ml /g x sec)
 (diminuisce in caso di trombosi del microcircolo)

MTT è I tempo di transito del tracciante a percorrere uno specifico volume (sec)



Penombra ischemica
 Scambio O₂ glucosio e ioni mantenuto
 Ischemia reversibile
 CBF 12-20 ml/100 g/min

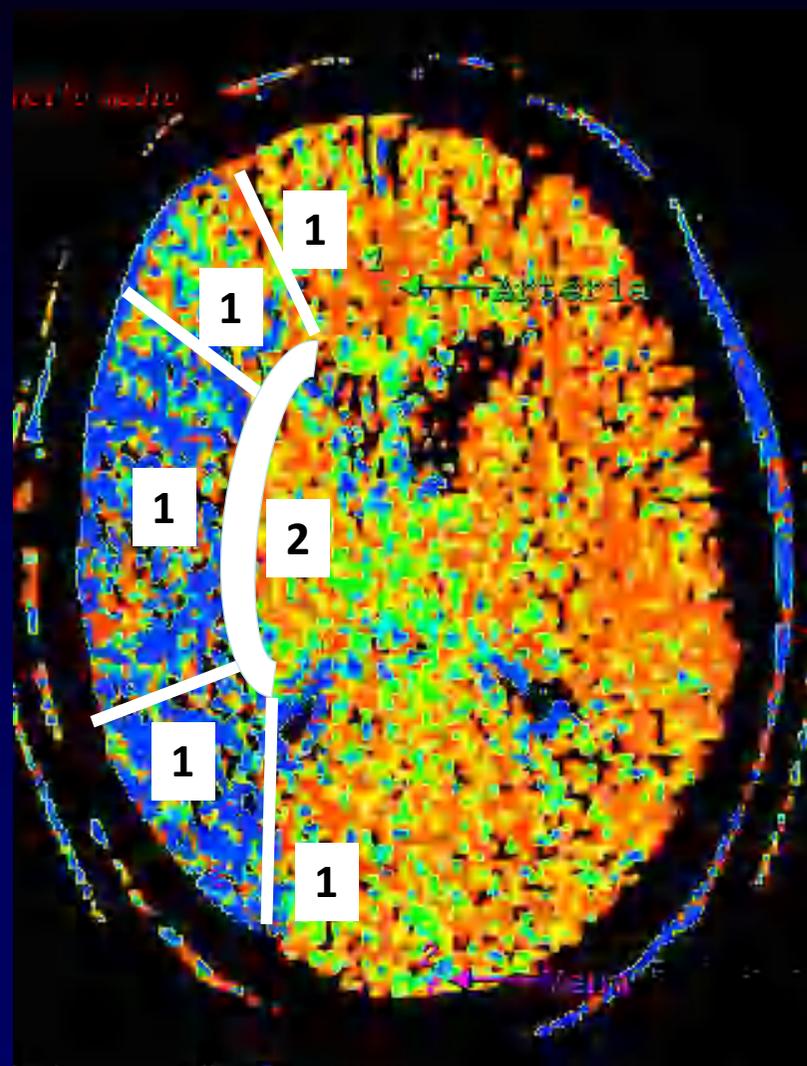


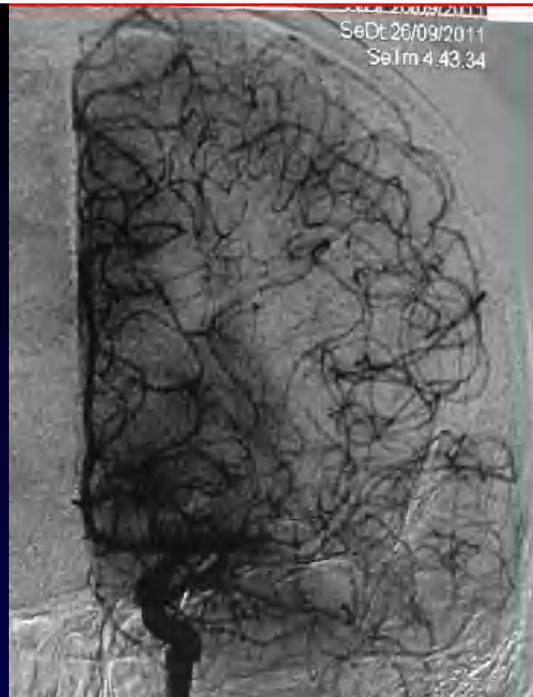
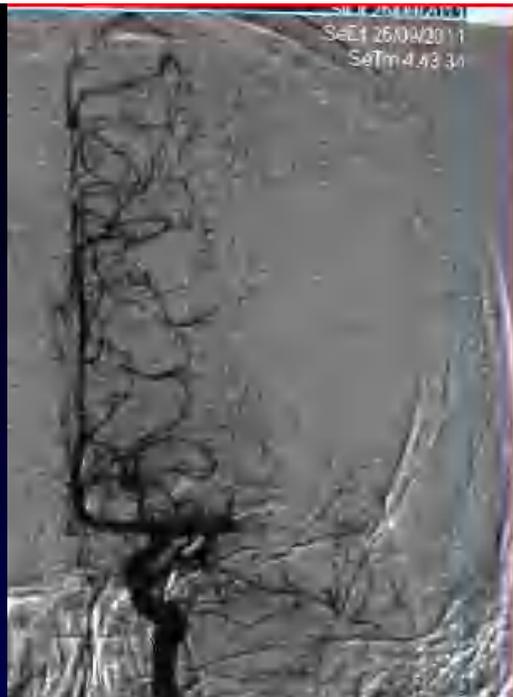
Core ischemico
 Blocco metabolico (pompa NA/K)
 Danno membrana cellulare
 Infarto
 CBF <12 ml/100 g/min

Angiografia- CCS



TC Perfusionele- aree colpite





M, 67 y.o., referred from other peripheral hospital. Right hemiplegia and aphasia: OTT 4 h

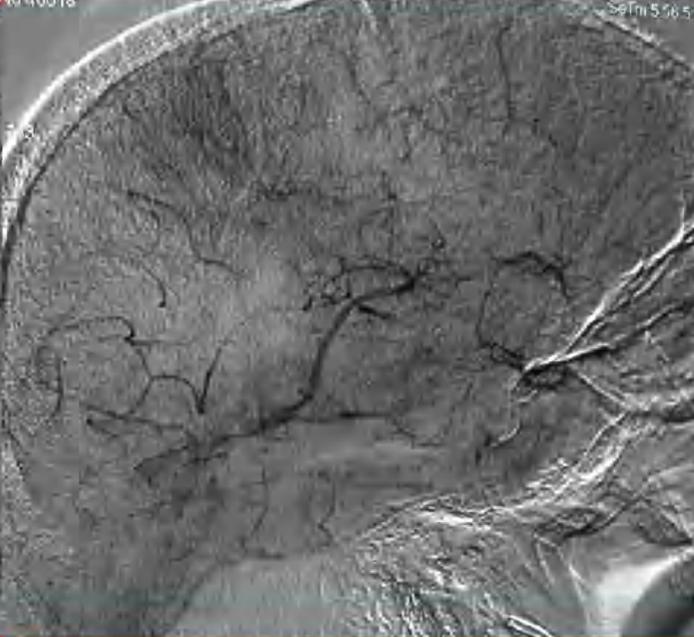
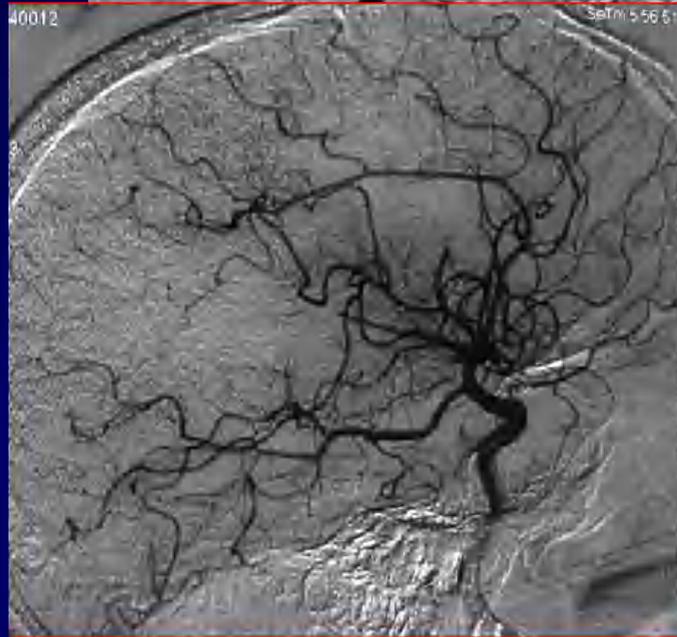
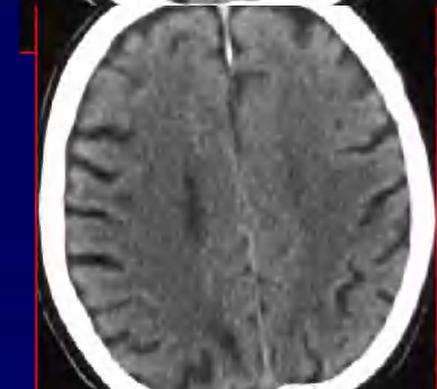
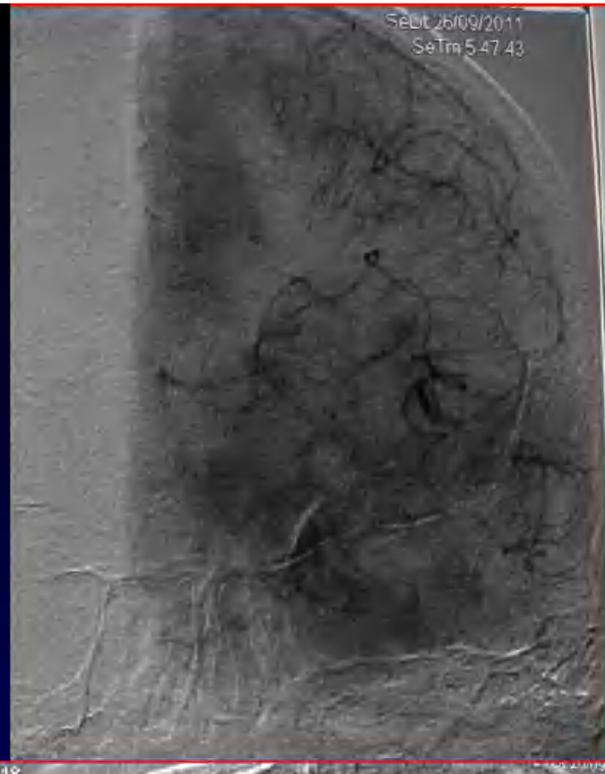
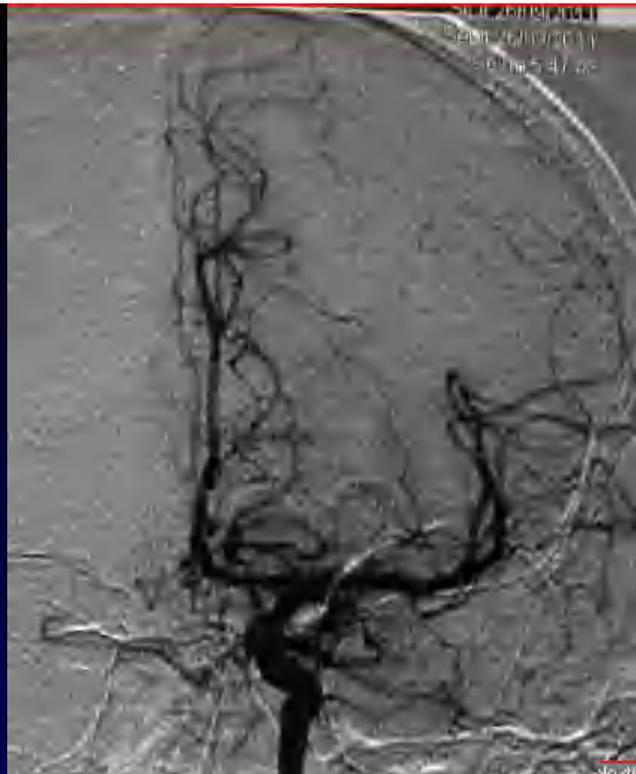




REVIVE

I passage

II passage



Intervento endovascolare oltre la sesta ora

- Stroke VB (no pz in coma) entro 12 h
- Stroke al risveglio

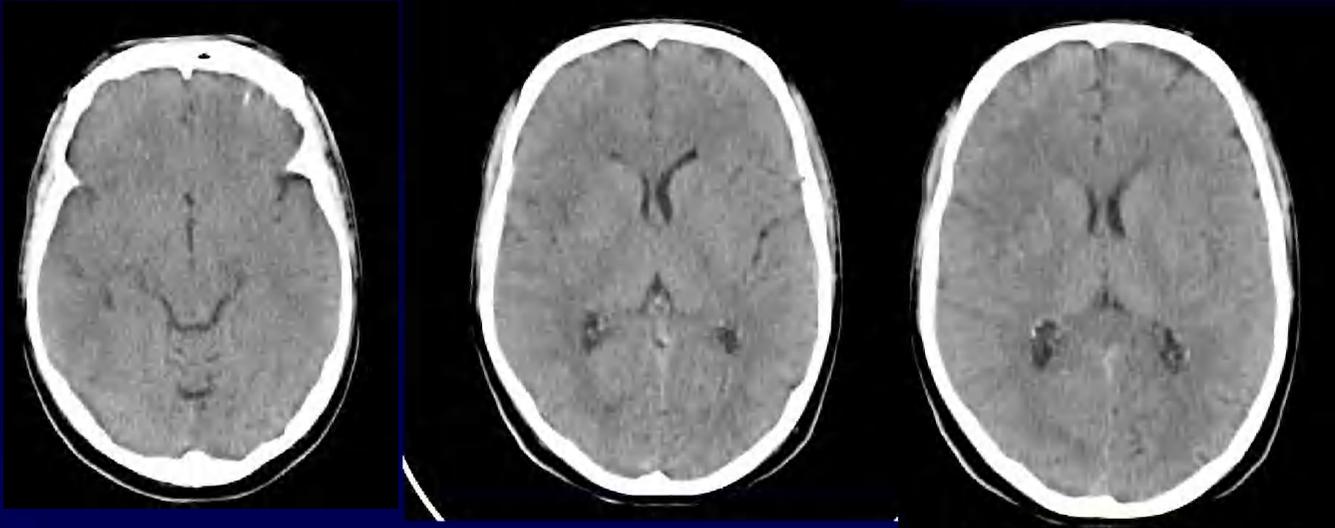
Per i pazienti **ictus del circolo anteriore** con tempo di ischemia **superiore a sei ore** lo studio con **TCP** (mismatch positivo) È **mandatorio** per l'indicazione al trattamento devono essere eseguite manovre meccaniche di **trombectomia** con ridotta esposizione fibrinolitica

Per pazienti con **ictus del circolo posteriore**
La **TC perfusion** non dà informazioni
Utili per la selezione del paziente da trattare
E pertanto **non deve essere effettuata**

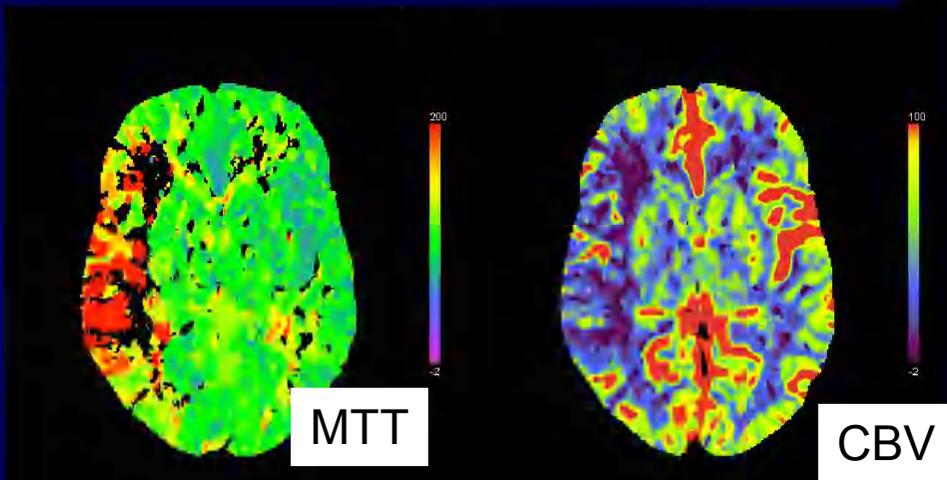
Take home message

- Oltre 6 ore di tempo di ischemia per il circolo anteriore e nell'ictus al risveglio è mandatorio un esame TC perfusion prima di effettuare il trattamento endovascolare
- Pazienti con circolo collaterale insufficiente o assente non dovrebbero essere trattati

M, 38 aa, awakening stroke, CT negativa per segni precoci ,
P-CT: mismatch CBV/MTT
NIHSS 15 h 8:00; Arrivo in angiosuite h 11:30

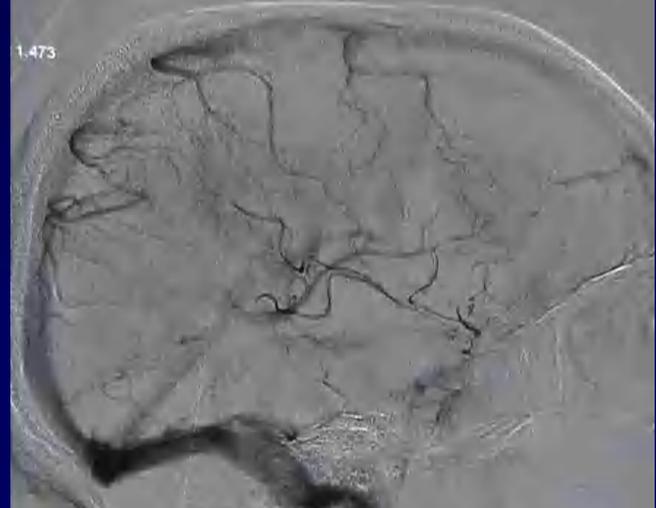
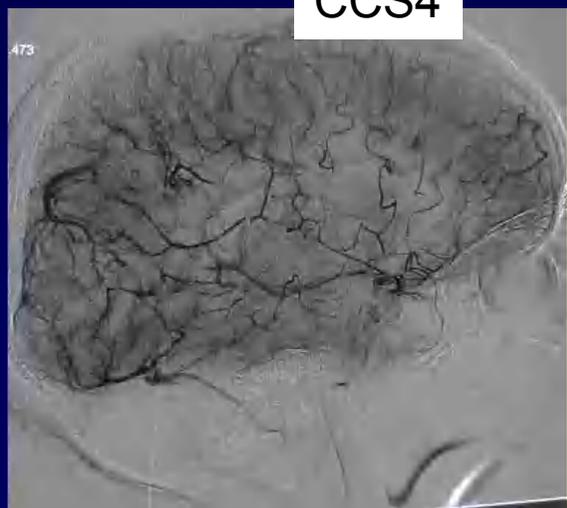


TC pre





CCS4



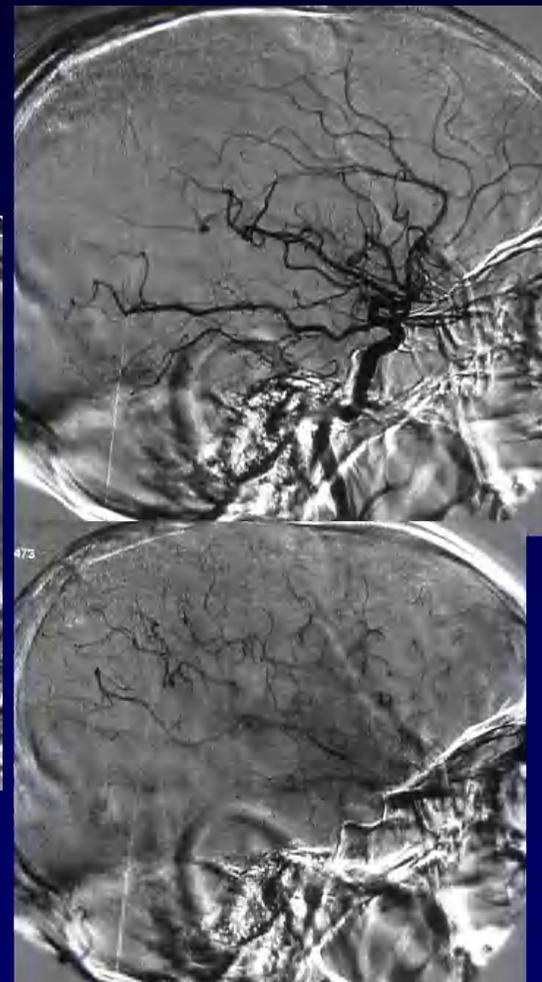
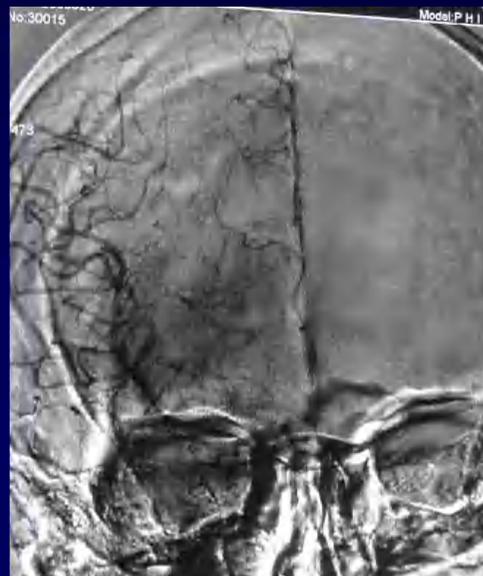
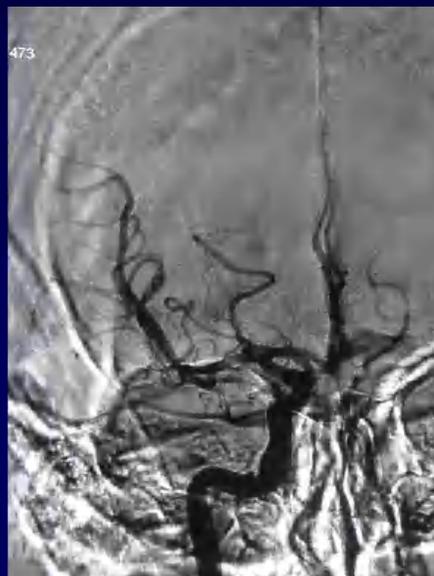


BOC 8F
Envoy 6F
Solitaire 4x20

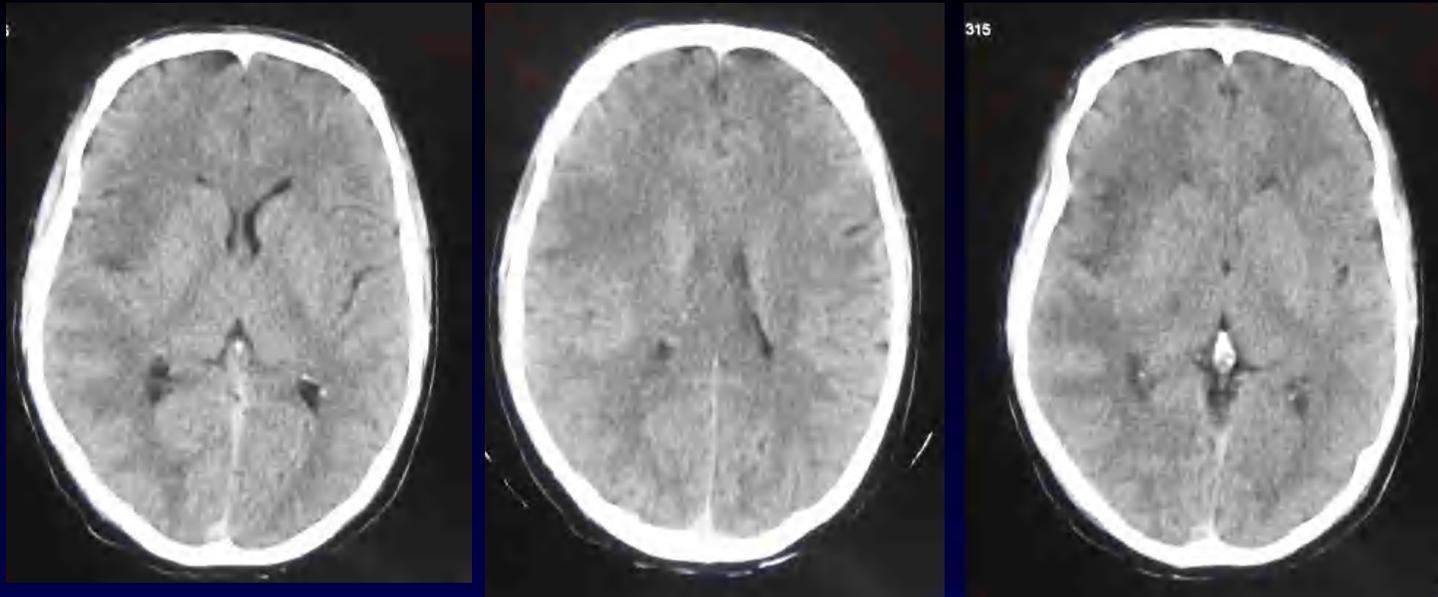




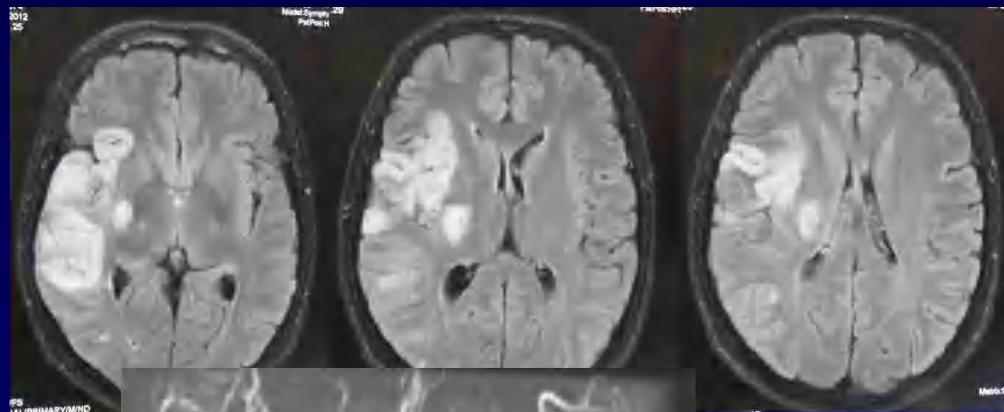
After repositioning



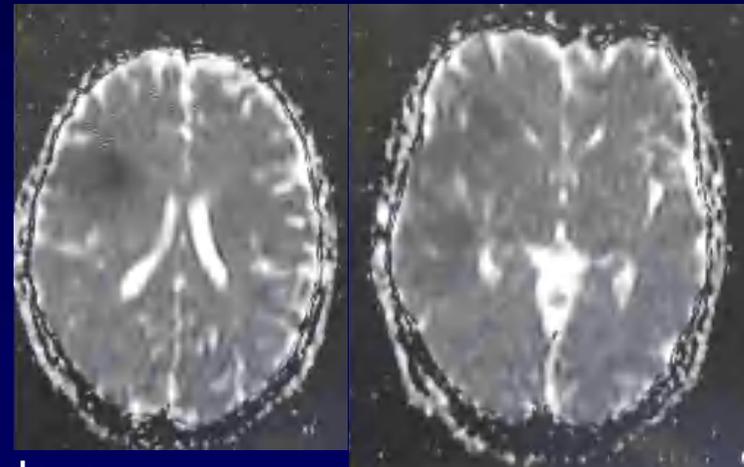
AGF Finale dopo 2 tentativi



CT 24 h



MR 7 days



mRS0 at the discharge



Infarto vertebro basilar

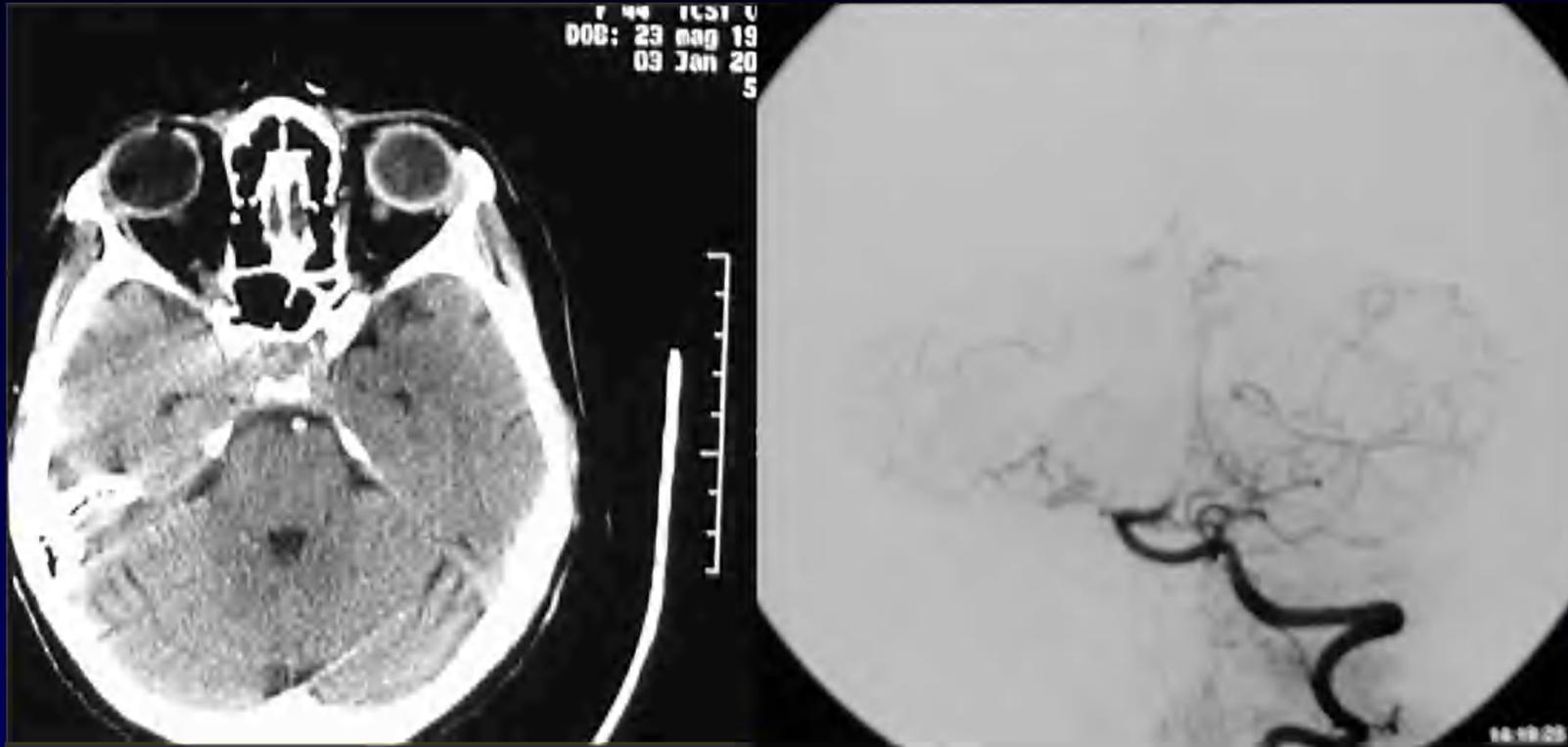
- Finestra terapeutica 12h
- Coma entro 6 h
- Ictus ingrediens

Case #2

(Bruz.) 3 gen. 2008

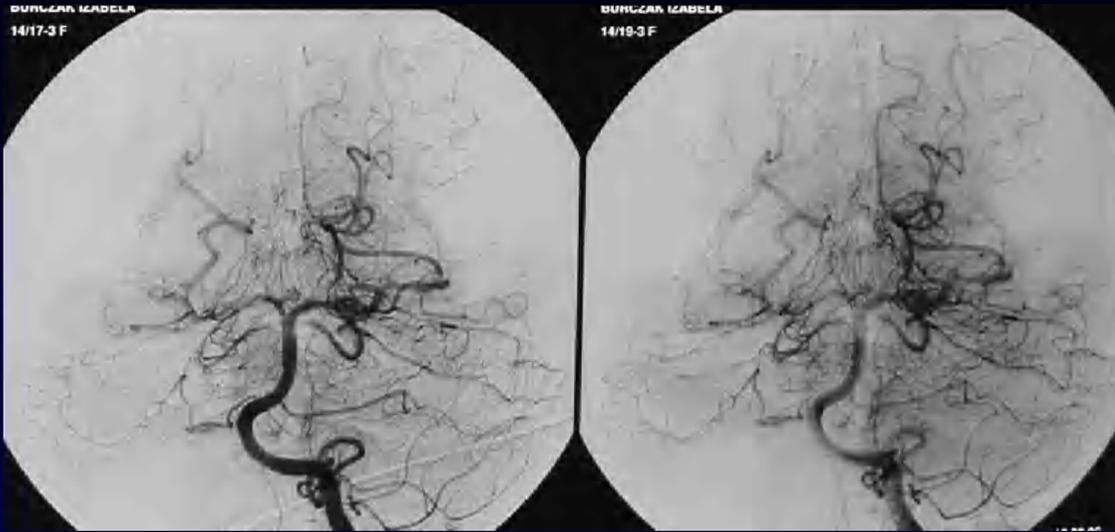
- F, 45 aa
- Time of onset unknown: patient was found in comatous state.
- Estimated time of ischemia: 12 hours
- NIHSS 27

3-1-2008

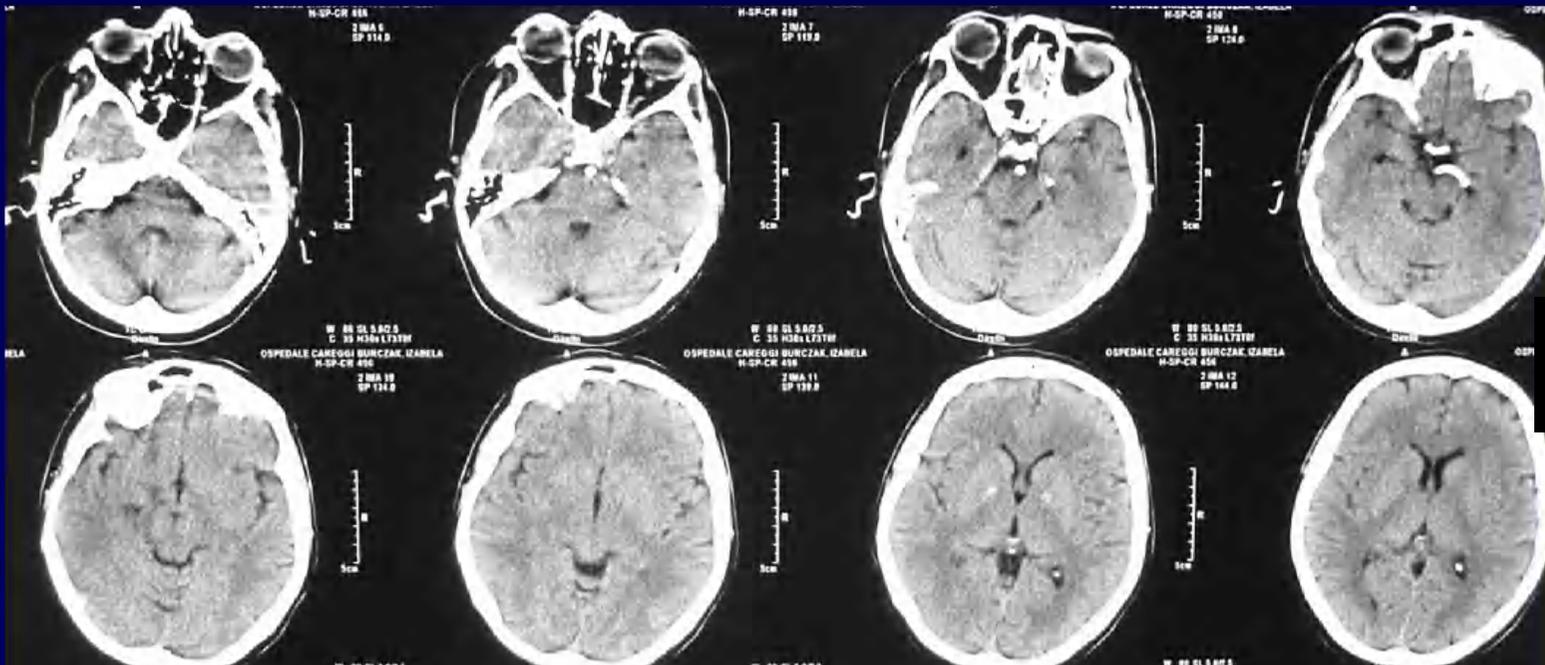


2 failed attempts of clot retrieving with Phenox

After stent



Neuroform Stent



mRS: 1
(3 months)

Trattamento endovascolare dell'ictus ischemico

- SICUREZZA
- EFFICACIA

La sicurezza ed efficacia della trombolisi IA sono dipendenti da

- Tempo di ricanalizzazzione
- Completezza della ricanalizzazione (TICI IIb –III)
- Efficacia del circolo collaterale

Predittori di Outcome clinico

- age,
- glucose values,
- Baseline (NIHSS) score,
- symptom onset to treatment time,
- **artery of involvement,**
- **and the presence and state of collaterals.**

Recent High Quality Trials Demonstrate: Endovascular Is Safe

In SYNTHESIS, despite withholding Class-I indicated IV-tPA, and delivering IA-tPA in patients without occlusion, endovascular therapy had NO increase in death or symptomatic ICH

SYNTHESIS Primary Safety End Points	Endovascular Therapy (n=181)	Intravenous tPA Alone (n=181)	p value
Death at 7 days - no. (%)	14 (8%)	11 (6%)	0.53
Symptomatic ICH at 7 days – no. (%)	10 (6%)	10 (6%)	0.99

SYNTHESIS conclusion: Subjecting ALL potential IV-tPA patients to IA therapy, including those with minimal deficit (NIHSS of 2 included) and without confirmation of occlusion, demonstrated EQUAL efficacy to IV-tPA with NO significant safety concerns

Recent High Quality Trials Demonstrate: Endovascular is Safe

In IMS III, despite reduced dose IV-tPA and being subjected to angiography*, endovascular therapy had NO increase in death or symptomatic ICH

IMS III Primary Safety End Points	Endovascular Therapy (n=434)	Intravenous tPA Alone (n=222)	p value
Death at 90 days - no. (%)	83 (19.1%)	48 (21.6%)	0.52
Symptomatic ICH at 30 hours – no. (%)	27 (6.2%)	13 (5.9%)	0.83

Furthermore, pre-specified analysis demonstrated clinical efficacy in patients with confirmed occlusion on CTA...

* 80/423 (18.9%) of patients receiving angiogram had no treatable arterial occlusion reported by operator

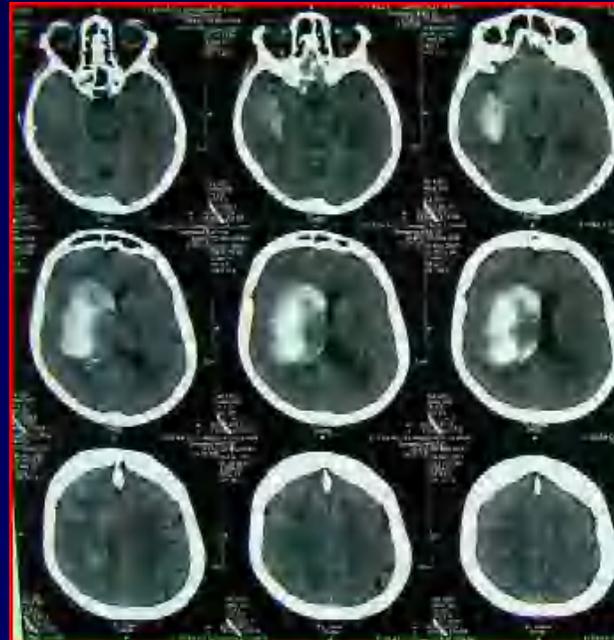
Predittori di trasformazione emorragica

Clinical factors :

- High presenting NIHSS score,
- Longer time to treatment,
- Use of anticoagulants,
- Lower platelet levels,
- History of diabetes,
- Elevated systolic blood pressure,
- Elevated presenting glucose levels

Imaging findings:

- large diffusion abnormality,
- a larger perfusion defect
- early CT hypoattenuation
- large infarct volume

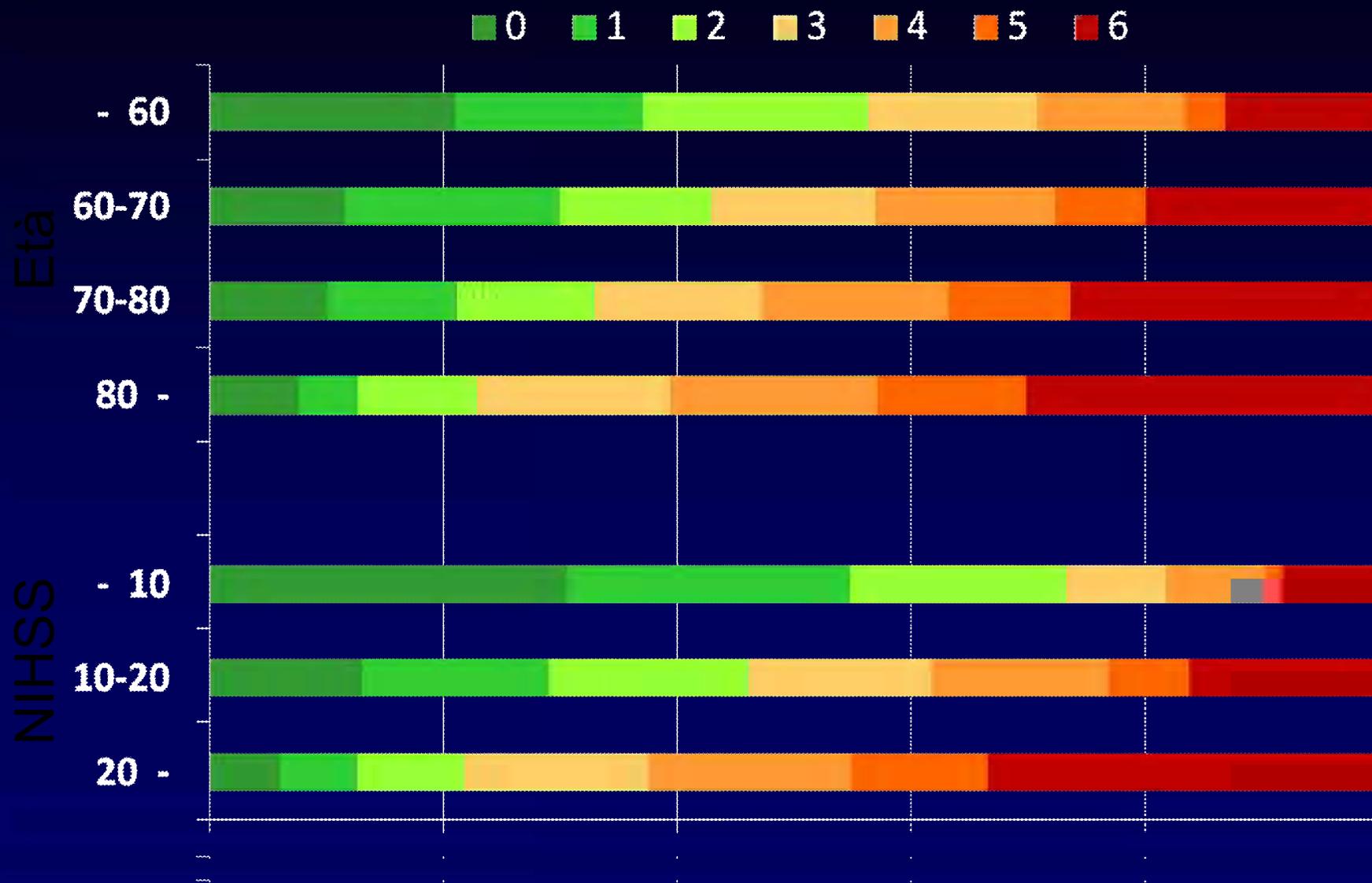


Efficacia della terapia endovascolare

L'efficacia della terapia endovascolare dipende

- NHISS basale
- Sito di occlusione
- Grado di ricanalizzazione raggiunta
- Tempo di trattamento
(tempo di riperfusione)
- Combinazione con la terapia fibrinolisi sistemica

mRankin 3 mesi



Site of occlusion



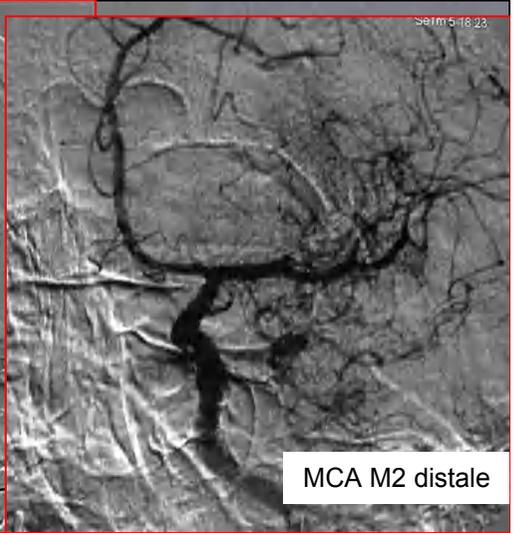
ICA origine e sifone a T



MCA M1



MCA M2 distale

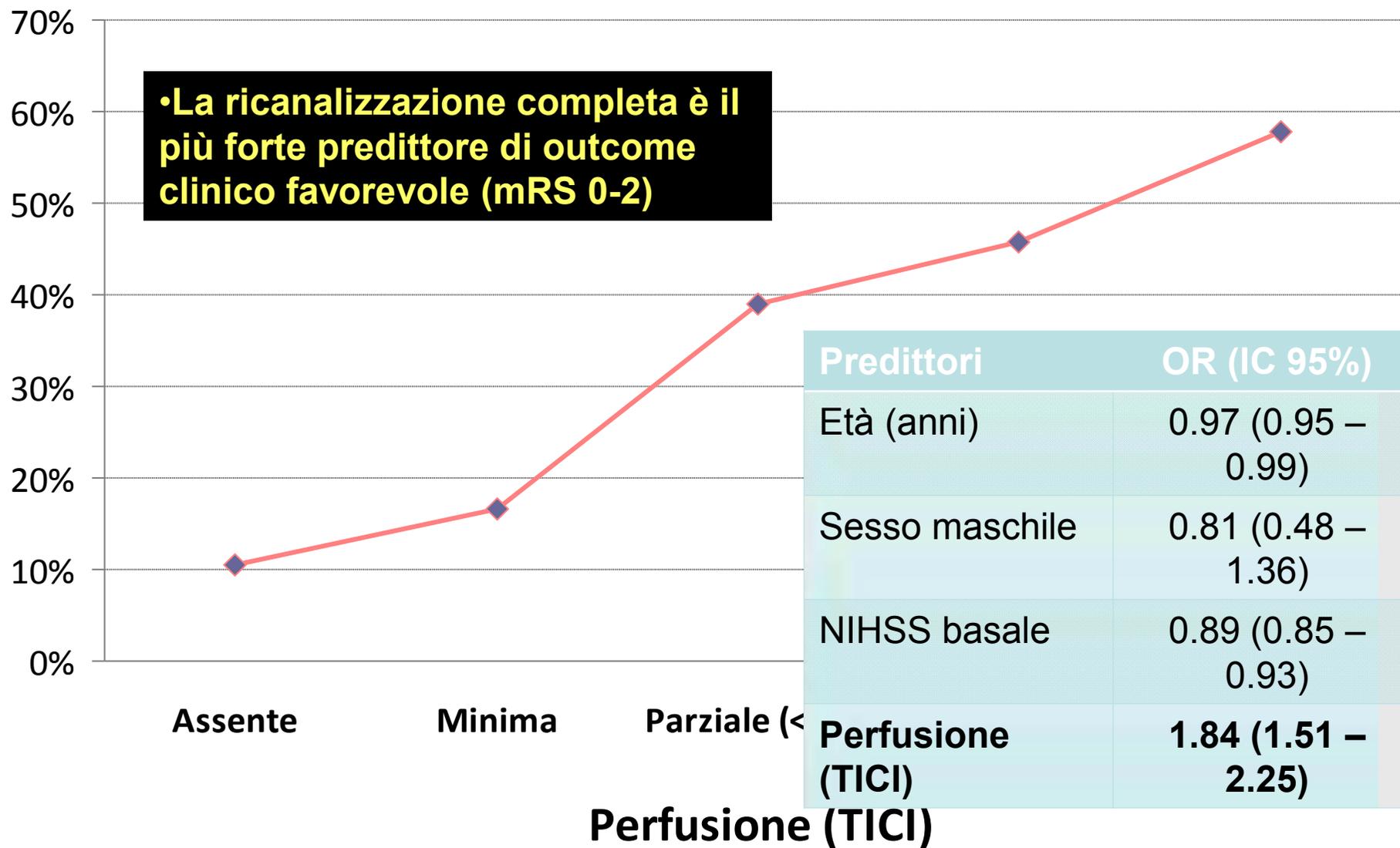


Sede occlusione (%)	Outcome			
	TICI 2b+3	Miglioramento NIHSS 24h \geq 4	mRankin 3 mesi (0-2)	Morte
Carotide extra/intra sifone	45	37	31	33
Media prossimale e distale	61	51	50	18
Circolo posteriore	66	42	44	34

• *Le occlusioni del circolo posteriore e della carotide interna un peggior outcome*

- Grado di Ricanalizzazione/Riperfusione

Outcome clinico 3 mesi (mRankin 0-2) su 999 pz



Predittori di ricanalizzazione arteriosa

OUTCOME	ESPOSIZIONE (TRATT.)	OR (95% CI)
Riperfusione (TICI 2b - 3)	Età (anni)	0.98 (0.96 – 0.99)
	Occlusione c. media	1.75 (1.02 – 3.01)
	Occlusione circ. posteriore	2.70 (1.33 – 5.49)
	Manovre meccaniche	3.18 (1.64 – 6.17)
	Fibrinolitici + manovre meccaniche	3.17 (1.55 – 6.50)

Predittori significativi della ricanalizzazione sono

- la localizzazione arteriosa e*
- le manovre di trombectomia*

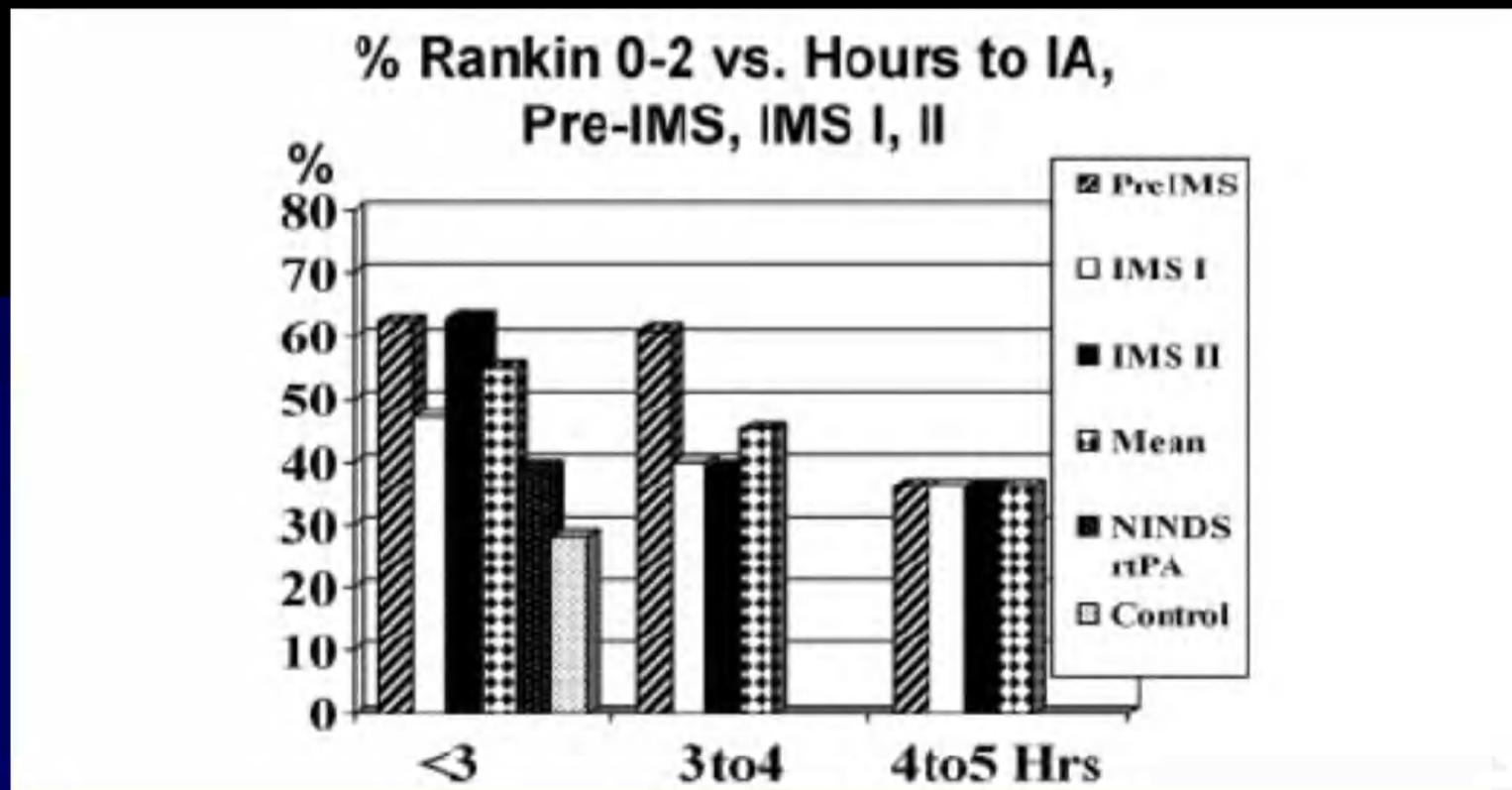
• La latenza di arrivo in H e di trattamento (Sala AGF) non influenzano il tasso di ricanalizzazione

- Il tempo di trattamento (tempo di riperfusione)

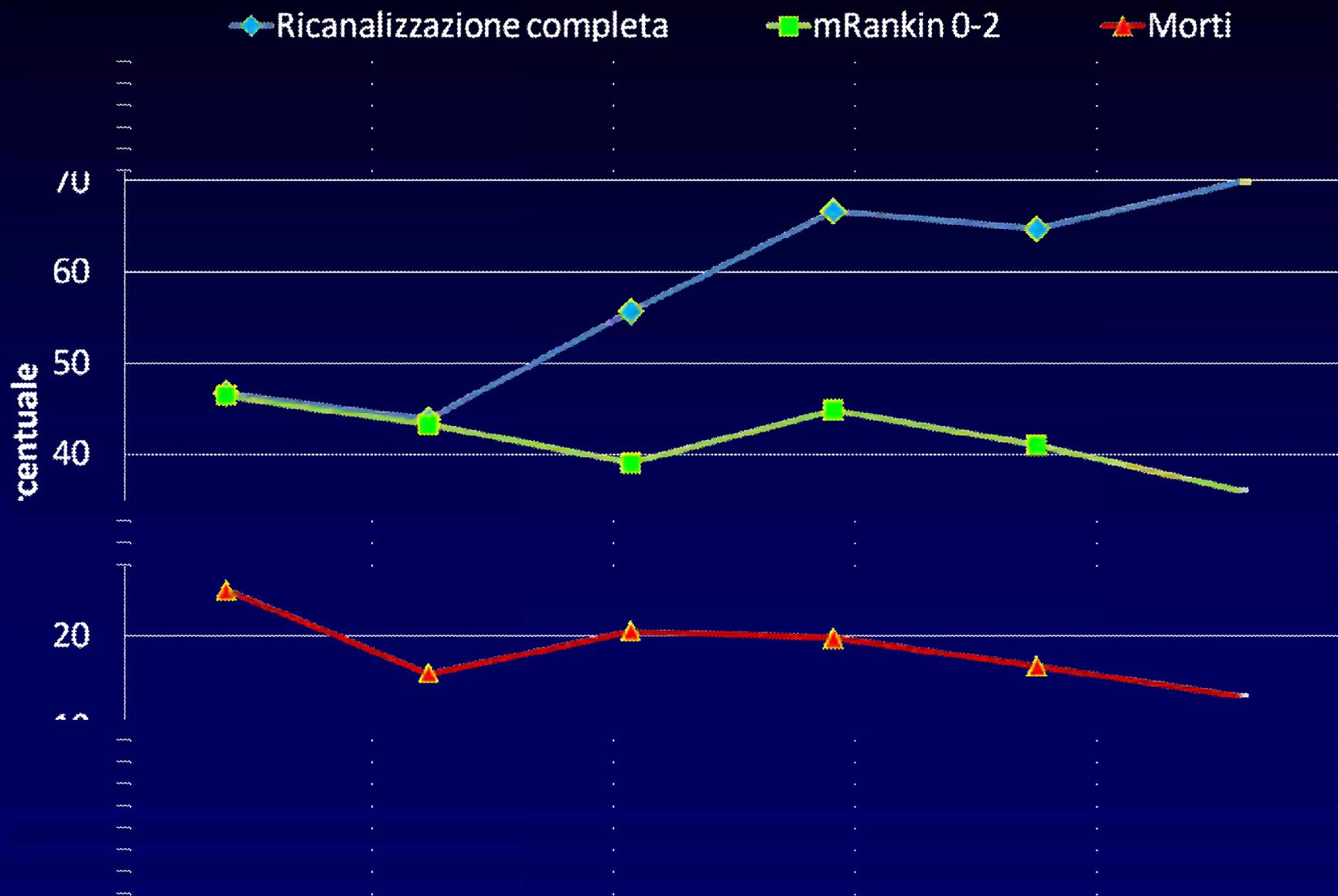
Nell'ictus grave la terapia trombolitica combinata

(bridging : t Pa ev entro 3h + tPA ia)

ha maggiore efficacia clinica rispetto al trattamento con solo tPA ev i risultati sono migliori se il trattamento combinato viene effettuato entro 3 ore



Correlazione tra mRS ≤ 2 e tempo di esordio della trombolisi ia nei differenti studi (brdiging,time 3h)



Take home message

- Senza una concomitante riduzione del tempo di trattamento (OTT) il miglioramento della percentuale di ricanalizzazione completa sembra non determinare un incremento della percentuale di outcome favorevole
quindi

la riduzione dei tempi di intervento , l'organizzazione interna e la selezione corretta dei pazienti da trattare sono i fattori su cui agire per migliorare l'outcome del paziente

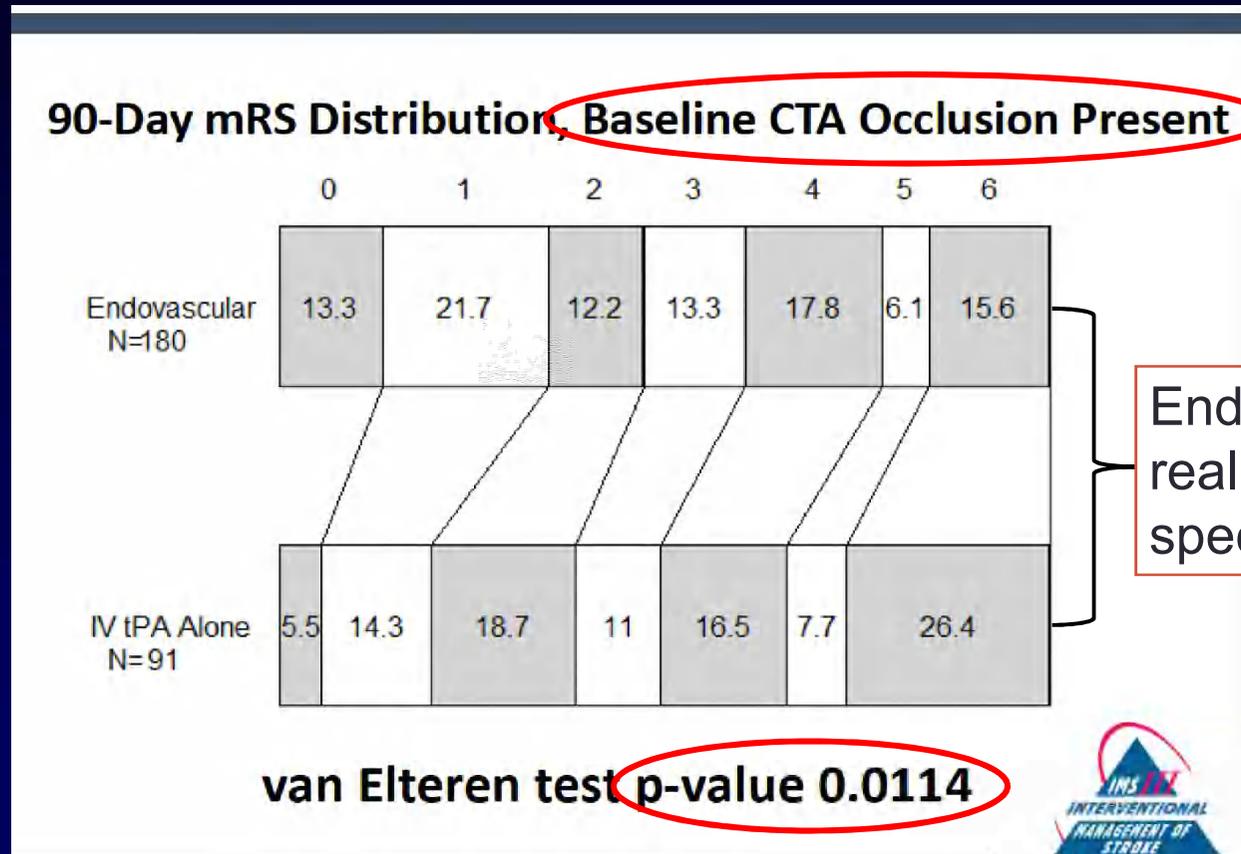
Time is brain

- **Guadagnate tempo !!!**
- Pre-allertamento del Dea da parte del 118
- Drip and ship (Stroke unit 1° → 2° livello)
- One stop one shop (Dea, TC, AGF)
- No wait and see (no responders)
- Organizzazione di sala ottimale
- Riduzione tempi di intervento (Trombectomia, t max 1 h)

Golden hour per iniziare l' intervento endovascolare è la quarta ora
L'intervento dovrebbe comunque deve **finire** entro la sesta ora

- Combinazione con la trombolisi sistemica
(Ev tPA+ trombectomia)

Recent High Quality Trials Demonstrate: Endovascular is Efficacious



Endovascular confers a real benefit across the spectrum of mRS

A. Demchuk, IMS III: Comparison of Outcomes between IV and IV/IA Treatment in Baseline CTA Confirmed ICA, M1, M2 and Basilar Occlusions, slide 20, Presented at ISC 2013, Honolulu, Hawaii

With CTA-confirmed occlusion at baseline, **representative of current practice**, IMS III has a positive outcome for endovascular therapy.

Risultato della terapia rescue

Trombectomia e ia Tpa

	Solo arteria	Bridging	Rescue
Riperfusione completa (TICI 2b-3) (%)	59	63	69
Complicanze (esa, dissezione) (%)	5	6	3
Emorragia sintomatica 24h (%)	9	5	9
mRankin 3 mesi (0-2) (%)	40	→ 53	47
Morti (%)	19	12	14

La combinazione sequenziale di tPa ev e trombectomia aumenta il tasso di ricanalizzazione, migliora l'outcome clinico del paziente (mRS), senza aumentare i rischi della procedura (emorragie sintomatiche)

Take Home Message

- Nell'ictus grave la terapia trombolitica combinata (t Pa ev entro 3h + tPA ia) ha maggiore efficacia clinica rispetto al trattamento con solo tPA ev

conclusioni

- La fibrinolisi ev deve essere sempre praticata quando è possibile (finestra terapeutica entro 3 h)
- La fibrinolisi ev è il trattamento che offre migliori possibilità di successo nell'ictus lieve (NISS<12)
- Negli ictus grave (NIHSS 12 -20) ,dopo la fibrinolisi sistemica , se non si osserva ricanalizzazione (TCD) o non segue miglioramento clinico il paziente dovrebbe essere inviato in un centro di interventistica neurovascolare (stroke center di III livello) per una possibile disostruzione meccanica (previa valutazione TC perfusion o CCS)
- L'ictus grave NIHSS > 20 dovrebbe essere direttamente (118) inviato alla neuroradiologia interventistica (evitando soste intermedie in stroke center di II livello)
- Il trattamento endovascolare deve essere effettuato quanto prima possibile
(rete, centralizzazione, bridging ,drip and ship)