

Sommario

CAPITOLO I – INTRODUZIONE	2
1.1 DEFINIZIONE	2
1.2 PATOGENESI	3
1.3 FATTORI DI RISCHIO	4
1.4 SINTOMI	5
1.5 TRATTAMENTO	7
1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO	10
CAPITOLO II – MATERIALI E METODI	11
2.1 SELEZIONE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO	11
2.2 ANALISI STATISTICA	12
CAPITOLO III – RISULTATI	13
CAPITOLO IV – DISCUSSIONE	17
CAPITOLO V – CONCLUSIONE	26
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	27

CAPITOLO I – INTRODUZIONE

1.1 DEFINIZIONE

Con il termine ictus si identifica una sindrome clinica caratterizzata dalla improvvisa comparsa di un deficit neurologico focale (più raramente globale) della durata superiore alle 24 ore o tale da determinare la morte del soggetto. Grazie al neuroimaging (TC o RMN), nel caso in cui questa metta in evidenza un'area lesionale, è possibile fare diagnosi di ictus anche se la sintomatologia ha durata inferiore alle 24 ore.

L'ictus è una patologia di grande rilievo essendo una importante causa di mortalità e morbilità, globalmente infatti rappresenta la seconda causa di morte e la terza di disabilità. Nei Paesi Europei l'incidenza di ictus varia tra 95 e 290 nuovi casi ogni 100'000 abitanti all'anno ed ogni anno 650'000 decessi sono attribuibili ad esso.

A livello eziologico l'ictus può essere distinto in due grandi categorie: ictus ischemico (65-90% dei casi) ed ictus emorragico (emorragie intraparenchimali e subaracnoidee). L'ictus ischemico nello specifico, secondo la classificazione di TOAST, può essere ulteriormente suddiviso in cinque gruppi a diversa eziologia:

1. **Ictus da aterosclerosi dei grossi vasi** (25%), che può interessare sia i vasi del collo che le arterie intracraniche;
2. **Sindrome dei piccoli vasi da occlusioni lacunari** (25%), ictus sottocorticali che tipicamente interessano le arteriole perforanti, associati a patologie quali ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo II;
3. **Ictus da sorgente cardioembolica** (20%), dovuto alla formazione di emboli in presenza di patologie quali fibrillazione atriale e altre aritmie, malattie valvolari, infarto miocardico, placche aterosclerotiche dell'arco aortico;
4. **Ictus da altra eziologia determinata** (5%), dovuto a cause molto più rare quali stati di ipercoagulabilità come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, abuso di sostanze, dissecazione vertebrale, infarto emicranico;
5. **Ictus da cause non determinate o criptogenico** (25%), caratterizzato da caratteristiche cliniche e topografiche suggestive di un'origine cardioembolica ma la cui fonte non è dimostrabile o in presenza di due possibili cause eziologiche e impossibilità a definire quale sia la reale.

1.2 PATOGENESI

Alla base dell'ictus ischemico vi è l'occlusione di una arteria cerebrale, questo comporta una riduzione dell'apporto ematico, e conseguentemente di ossigeno e nutrienti, nella porzione di parenchima da essa vascolarizzata.

La carenza di ossigeno e nutrienti a sua volta determina alterazioni della funzionalità delle cellule cerebrali, tali alterazioni sono irreversibili nella porzione più colpita dall'ischemia dove le cellule vanno incontro a necrosi (core ischemico), sono invece potenzialmente reversibili nella zona immediatamente adiacente al core ischemico (penombra ischemica) dove le cellule sono sofferenti ma il tessuto è potenzialmente recuperabile tramite riperfusione dell'area.

L'estensione del core ischemico e della penombra ischemica dipendono dall'arteria colpita e dalla presenza di circoli collaterali che possano vicariarne la funzione.

La presenza o assenza di circoli collaterali è una caratteristica tipica di ciascun individuo e dipende dall'età (un soggetto anziano tendenzialmente avrà un maggior sviluppo di circoli collaterali rispetto ad un soggetto giovane) e dalle patologie preesistenti (ad esempio un soggetto con stenosi carotidea ateromastica si troverà in una condizione di ipo-afflusso cronico che stimolerà lo sviluppo di circoli collaterali, assenti in un soggetto privo di stenosi carotidea).

In base alla sede di ostruzione, secondo la classificazione di Bamford, gli ictus ischemici possono essere divisi in quattro classi:

- ❖ TACS o TACI (ictus totale del circolo anteriore): ictus che coinvolge la quasi totalità di un emisfero, dovuto ad un ipo-afflusso del territorio globale della carotide interna o della arteria cerebrale media con risparmio minimo di alcune zone di pertinenza dell'arteria cerebrale anteriore e del circolo posteriore;
- ❖ PACS o PACI (ictus parziale del circolo anteriore);
- ❖ POCS o POCI (sindrome del circolo posteriore);
- ❖ LACS (ictus lacunare): ictus sottocorticali dovuti alla chiusura di un'arteria perforante o penetrante.

1.3 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per ictus sono molteplici e possono essere distinti in modificabili e non modificabili. Tra i fattori di rischio non modificabili troviamo l'età (l'incidenza di ictus dopo i 55 anni raddoppia ogni decade), il sesso (fino alla sesta-settima decade l'ictus colpisce più frequentemente soggetti di sesso maschile, successivamente l'incidenza è superiore nel sesso femminile, probabilmente a causa della maggiore longevità), l'etnia (afroamericani ed ispanici hanno un rischio di ictus tra le 2 e le 4 volte più elevato), i fattori genetici (alcune varianti di specifici loci genici sono state correlate ad un aumentato rischio di ictus). Anche la storia familiare positiva aumenta globalmente il rischio di ictus, di circa il 30%, con maggiore rilevanza nel sesso femminile e in caso di insorgenza ad una età inferiore ai 65 anni.

Tra i fattori di rischio modificabili il più importante è l'ipertensione arteriosa, altri fattori rilevanti sono diabete, fibrillazione atriale, cardiopatia atriale, ipercolesterolemia, inattività fisica, fumo di sigaretta, abuso di sostanze stupefacenti.

Fattori	Prevalenza %	Rischio relativo
Ipertensione	25-40	3-5
Ipercolesterolemia (> 240 mg/dl [6.21 mmol/L])	6-40	1.8-2.6
Fumo	25	1.5
Inattività fisica	25	2-7
Obesità	18	1.8-2.4
Stenosi carotidea (>50%) asintomatica	2-8	2
Alcol (> 5 unità/die)	2-5	1.6
Fibrillazione atriale	1	5 (non valvolare); 17 (valvolare)

Tabella 1- fattori di rischio modificabili

La presenza di fattori di rischio modificabili deve essere identificata quanto prima in modo da poter attuare precocemente misure di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus tramite interventi farmacologici e modifiche dello stile di vita.

1.4 SINTOMI

L'ictus clinicamente si può manifestare con vari segni e sintomi riconducibili ad un deficit neurologico focale, questi tipicamente hanno esordio improvviso, raggiungono il massimo livello in pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore.

La persistenza dei sintomi per un tempo superiore alle 24 ore è importante per poter fare diagnosi differenziale con un'altra condizione definita attacco ischemico transitorio (TIA), caratterizzata però da sintomi e segni di durata inferiore alle 24 ore e assenza di lesioni documentabili a livello cerebrale.

I sintomi più frequenti sono:

- ❖ Deficit motori agli arti controlaterali alla lesione
- ❖ Deviazione della rima orale
- ❖ Disturbi del linguaggio come, in caso di danno all'emisfero dominante, afasia espressiva (danno all'area di Broca) o recettiva (lesione all'area di Wernicke)
- ❖ Disturbi della vista
- ❖ Disturbi della sensibilità e dell'equilibrio

In alcuni casi la sintomatologia può essere accompagnata da caduta a terra del paziente e nei casi più gravi anche a perdita di coscienza.

In base alla sede di ostruzione la sintomatologia sarà variabile, nello specifico gli ictus totali del circolo anteriore (TACI) sono caratterizzati dalla contemporanea presenza di tre segni/sintomi: deficit motorio controlaterale, in genere di viso ed arti, emianopsia omolaterale da interruzione delle fibre delle radiazioni ottiche e disfunzione delle funzioni corticali superiori (le lesioni dell'emisfero dominante si traducono generalmente in una afasia espressiva o recettiva, quelle dell'emisfero non dominante generalmente determinano neglect, un disordine visuo-spaziale).

Gli ictus parziali del circolo anteriore (PACI) sono caratterizzati dalla presenza di soli due tra i segni/sintomi che caratterizzano i TACI.

La sindrome del circolo posteriore (POCS) è più complessa in quanto le lesioni sono di entità ridotta ma possono coinvolgere numerose funzioni; in particolare l'interessamento del lobo occipitale determina alterata percezione visiva del campo visivo controlaterale, l'interessamento del cervelletto causa atassia o dismetria, quello

del troncoencefalo disturbi dei movimenti coniugati degli occhi o coinvolgimento dei nuclei dei nervi cranici con sintomatologia specifica per ciascun nervo cranico.

I quadri più severi sono quelli in cui vi è un coinvolgimento del troncoencefalo, sede delle strutture preposte al mantenimento della vigilanza, questi ictus sono infatti associati spesso ad una compromissione della vigilanza o della coscienza.

Gli ictus lacunari sono più profondi e pertanto non determinano alterazione delle funzioni corticali; essi possono decorrere in modo asintomatico o determinare disturbi motori (in caso di interessamento del braccio posteriore della capsula interna) o sensitivi (in caso localizzazione periventricolare).

La scala più utilizzata per valutare la presenza/assenza di segni e sintomi e quantificarne la gravità è la NIH Stroke Scale (*NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale*).

Le funzioni valutate sono: coscienza, capacità di rispondere alle domande, sguardo, deficit del campo visivo, deficit del facciale, forza negli arti superiori, forza negli arti inferiori, presenza di un disturbo della coordinazione, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio, neglect. A ciascuna di esse viene assegnato un punteggio in base alla severità di compromissione e il punteggio ottenuto dalla somma dei punteggi delle singole funzioni permette di stimare la gravità dell'ictus e la prognosi.

Per punteggi inferiori a 12-14 l'outcome è buono nell'80% dei casi, con punteggi superiori a 20 la probabilità di ripresa è solo del 20%.

NIHSS	Severità
0	Non sintomi di ictus
1-4	Ictus minore
5-15	Ictus moderato
15-20	Ictus moderato/severo
21-42	Ictus severo

Tabella 2 – NIHSS e severità

1.5 TRATTAMENTO

Il trattamento dell'ictus viene suddiviso in terapia della fase acuta e gestione della fase post-acuta. La terapia della fase acuta è decisiva nel ridurre mortalità e morbilità, si parla infatti di TIME IS BRAIN: ogni secondo che passa tra l'insorgenza dell'evento e la sua risoluzione pone il paziente in una condizione critica, in particolare ogni evento di ipoperfusione, anche focale, comporta un invecchiamento patologico medio di 3,6 anni ogni ora senza trattamento, questo a sua volta determina, oltre ai danni specifici legati alla localizzazione dell'ischemia, anche un maggior rischio di sviluppare tutte le complicanze associate ad un invecchiamento patologico, come la demenza.

E' stato dimostrato inoltre come il ricovero in fase acuta in una Stroke Unit migliori la prognosi dei pazienti e consenta, senza prolungare i tempi di ospedalizzazione, un miglior inquadramento diagnostico e l'attuazione di adeguate misure di prevenzione.

Terapia della fase acuta

Fibrinolisi sistemica

La fibrinolisi sistemica è un trattamento di I linea, efficace se eseguito nei tempi previsti. La finestra terapeutica è di 4,5 ore a partire dall'esordio dei sintomi; nel caso in cui non sia possibile datare l'evento (ad esempio in caso di ictus al risveglio) la fibrinolisi può essere eseguita nel caso in cui la RM in diffusione (*Diffusion weighted – DW*) e FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) permettano di datare l'inizio dell'evento almeno entro le 4 ore.

Per iniziare il trattamento non vi sono limiti di età o di gravità, e può essere intrapreso anche nel paziente in terapia anticoagulante con Warfarin purchè l'INR sia ≤ 1.7 , con pregresso ictus, diabete, crisi epilettiche, deficit lieve o in rapido miglioramento.

In accordo alle linee guida SPREAD l'obiettivo è trattare quanti più pazienti possibile.

Il farmaco utilizzato è r-tPA (attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante) da somministrare via endovenosa a 0,9 mg/kg, 10% in bolo e la quota restante in infusione lenta in 60 minuti. L'efficacia è tanto maggiore quanto prima si inizia il trattamento. Durante l'infusione e nelle 24 ore successive il paziente deve essere attentamente monitorato poiché un eventuale peggioramento clinico potrebbe sottendere un danno da ri-perfusione.

PRINCIPALI CONTROINDICAZIONI A TERAPIA CON rtPA
Evidenza in TC di sanguinamento intracranico in atto o recente grave; sospetto clinico di emorragia subaracnoidea.
Nei tre mesi precedenti anamnesi positiva per: stroke ischemico, trauma cranico severo, chirurgia intra-cranica o intra-spinale, intervento chirurgico maggiore o ulcera gastro-enterica.
PA >185/110 mm Hg nonostante il trattamento
Diatesi emorragica
Iperglicemia <50 mg/dl, se il segno neurologico scompare con la correzione della glicemia. Iperglicemia >400 mg/dl che non scende sotto a 200 mg/dl con Insulina Rapida sc/ev.
PPaziente scoagulato: <ul style="list-style-type: none"> - Eparina nelle 24h precedenti. - Anticoagulanti orali diretti: rtPA controindicato a meno che siano normali i test di laboratorio (aPTT, INR, conta piastrina, ecarin clotting time, PT, attività del fattore Xa) oppure a condizione che il paziente non abbia assunto il farmaco nelle 48 ore precedenti. - INR (International Normalized Ratio) >1.7.
Controindicazioni relative: <ul style="list-style-type: none"> - Piastrinopenia <100.000/mm³, INR >1.7, aPTT >40sec, PT >15sec (efficacia e sicurezza non note). - Neoplasia intra-cranica (intra-assiale). - Aneurisma non rotto/MAV. - Pregressa emorragia cerebrale. - Infarto esteso* <p>*Seppur senza un vero e proprio cut-off dimensionale, la somministrazione di rtPA in pazienti con evidenza di un esteso coinvolgimento emisferico (ipodensità) non è indicata (ipodensità in TC di >1/3 di un emisfero cerebrale o ASPECTS score <7) perchè il rapporto rischi/benefici diviene meno favorevole.</p>

Tabella 1 - controindicazioni alla terapia con rtPA

Trombectomia meccanica

La trombectomia è un trattamento di ricanalizzazione endovascolare che prevede l'asportazione diretta del trombo occludente il vaso tramite l'utilizzo di opportuni devices. La finestra terapeutica è di 6 ore dall'esordio dei sintomi anche se studi recenti hanno evidenziato come pazienti con specifiche caratteristiche potevano beneficiare del trattamento fino a 16 o addirittura 24 ore (*studio DEFUSE 3 e DAWN*).

I principali vantaggi della procedura sono la possibilità di trattare pazienti con rischio emorragico poiché l'intervento, essendo locale, ha un ridotto rischio di emorragie sistemiche. Possono infatti essere trattati pazienti con ictus ischemico recente, recente intervento chirurgico maggiore o trauma importante.

Un importante beneficio dalla trombectomia si ottiene soprattutto nei vasi di calibro maggiore dove la fibrinolisi ha successo ridotto; in particolare oggi è considerato un

trattamento ideale il trattamento “Bridging” (anche definito protocollo Karolinska): nei pazienti in cui si sospetta una inefficacia del trattamento fibrinolitico è possibile sottoporre il paziente a trombectomia meccanica (in contemporanea), senza aspettare i risultati della fibrinolisi stessa.

Lo svantaggio principale di questa procedura è che non può essere eseguita in tutti i centri poiché necessita di personale specializzato con grande competenza.

Terapia standard

La terapia standard è indicata nei pazienti fuori dalla finestra terapeutica, nei pazienti in cui non si evidenzia la presenza di un mismatch tra zona centrale e periferia e nei pazienti con controindicazioni alla rivascolarizzazione farmacologica o endoarteriosa. Tale terapia è basata sull'utilizzo di antiaggreganti che riducono di poco l'evoluitività del danno ma riducono soprattutto il rischio di recidiva. Generalmente si utilizza a tale scopo acido acetilsalicilico, se non controindicato, ad un dosaggio di 160-300 mg/die.

Terapia della fase post-acute

Nella fase post-acute il paziente viene inquadrato in una categoria diagnostica, andando ad identificare la causa dell'ictus, fondamentale per impostare il trattamento più adeguato per poter ridurre il rischio di recidiva.

In caso di ictus aterotrombotico la prevenzione secondaria è basata su una terapia antiaggregante con ASA o clopidogrel.

In caso di ictus cardioembolico vengono utilizzati anticoagulanti orali diretti o cumarinici previa valutazione del rischio emorragico.

Nel caso in cui il rischio di sanguinamento sia maggiore del beneficio dato dalla terapia anticoagulante è necessario considerare anche per questa tipologia di ictus l'antiaggregazione piastrinica o nel caso della fibrillazione atriale, ad esempio, la chiusura dell'appendice atriale sinistra per ridurre il rischio di cardioembolia.

Nei pazienti con sospetto ictus criptogenico gli studi non hanno dimostrato vantaggi nell'uso di anticoagulanti rispetto a quello di antiaggreganti.

Infine è di particolare importanza agire sui fattori di rischio tramite modifica dello stile di vita ed utilizzando una terapia farmacologica adeguata se necessario (antipertensivi, antidiabetici, statine) oltre che eseguire un follow up clinico e strumentale periodico.

1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO

La possibilità di avere a disposizione indici di facile reperibilità che consentano una tempestiva previsione dell'esito clinico è un aspetto fondamentale nel processo diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da ictus.

L'obiettivo dello studio è stato valutare il ruolo prognostico del rapporto neutrofilo-linfociti (*NLR - Neutrophil to Lymphocyte Ratio*) al momento del ricovero nei pazienti con ictus ischemico sottoposti a trattamento endovascolare e in particolare la correlazione tra NLR e il verificarsi di deterioramento neurologico precoce (END).

CAPITOLO II – MATERIALI E METODI

2.1 SELEZIONE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

La selezione dei partecipanti allo studio si è basata sull'identificazione, in maniera retrospettiva, dei pazienti con ictus ischemico acuto ospedalizzati presso la Stroke Unit dell'Università Politecnica delle Marche, sottoposti a trattamento endovascolare esclusivo o associato a fibrinolisi sistemica.

Nello specifico sono stati inclusi pazienti con occlusione prossimale del circolo anteriore (tratto intracranico dell'arteria carotide interna o segmenti M1-M2 dell'arteria cerebrale media) trattati con fibrinolisi sistemica entro le 4,5 ore dall'evento e/o con trattamento endovascolare entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Il trattamento endovascolare includeva trombectomia meccanica con catetere di aspirazione, posizionamento di stent o entrambi in base al tipo e alla sede di occlusione.

Sono stati inoltre raccolti i dati demografici, la storia clinica, il NIHSS al basale, l'estensione della lesione ischemica secondo lo score ASPECT (*Alberta Stroke Program Early CT*) e parametri di laboratorio entro 24 ore dall'esordio, quali la conta totale dei leucociti, la conta assoluta dei neutrofilo e dei linfociti.

La misura di outcome dello studio è stata il deterioramento neurologico precoce (END), definito come un aumento di 4 punti dello score NIHSS o la morte del paziente, dopo 24 ore dall'evento rispetto ai valori misurati all'ingresso.

Sono stati esclusi invece i pazienti non aventi tali valori di laboratorio disponibili o dei quali non era possibile avere informazioni sullo stato neurologico a 24 ore dall'evento.

2.2 ANALISI STATISTICA

I valori riguardanti le variabili continue sono presentati come media \pm deviazione standard (SD) o come mediana (intervallo interquartile); per le variabili categoriali i valori sono rappresentati come numero (%) di pazienti.

Il test t-student, il test di Mann-Whitney e il test del chi quadro sono stati utilizzati per l'analisi univariata; il test non parametrico di Mann-Whitney è stato usato quando i dati non avevano una distribuzione normale.

La regressione logistica è stata utilizzata per valutare la relazione tra il rapporto neutrofilo-linfociti (NLR) e il deterioramento neurologico precoce (END).

Le variabili con $p < 0,05$ dall'analisi univariata e le associazioni con possibili caratteristiche biologiche (ad esempio età, sesso, NIHSS basale, ASPECT score, glicemia all'ingresso) sono state incluse nel modello di regressione multivariata.

La capacità del NLR di predire il deterioramento neurologico precoce è stata stimata attraverso l'analisi della curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Il valore con l'indice di Youden più elevato è stato identificato come il valore soglia migliore per poter distinguere la presenza di deterioramento neurologico precoce.

I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di $p < 0.05$.

L'analisi statistica è stata condotta tramite il software STATA/IC 13.1 (StataCorp LP, Texas, USA).

CAPITOLO III – RISULTATI

I pazienti inclusi nello studio sono stati 211 e il deterioramento neurologico precoce si è verificato in 30 di essi (14.2%). L'età media è risultata essere di 74 anni [60-81] e 101 (47.9%) erano soggetti di sesso maschile.

Tra i pazienti inclusi, 83 sono stati trattati con solo trattamento endovascolare, 128 con trattamento endovascolare e fibrinolisi sistemica.

Le caratteristiche clinico-demografiche dei partecipanti in relazione allo sviluppo di END sono riassunte nella tabella 1.

	Deterioramento neurologico precoce		p
	No (n=181)	Si (n=30)	
Dati demografici			
Età (anni)	72 [10]	79 [5]	0.002 ^a
Sesso maschile	87 (48.1)	14 (46.7)	0.887 ^b
Storia clinica			
Fumo (attuale)	38 (21.0)	6 (20.0)	0.901 ^b
Ipertensione	105 (58.0)	22 (73.3)	0.112 ^b
Diabete mellito	23 (12.7)	3 (10.0)	0.676 ^b
Dislipidemia	80 (44.2)	12 (40.0)	0.668 ^b
Coronaropatia	30 (16.6)	5 (16.7)	0.990 ^b
Precedente ictus	17 (9.4)	3 (10.0)	0.916 ^b
Valutazione clinica basale			
NIHSS score	15 [3]	14 [2.5]	0.248 ^a
Valore ASPECT	9 [1]	8 [1]	0.036 ^a
Localizzazione dell'occlusione			0.017 ^b
Arteria carotide interna	23 (12.7)	9 (30.0)	
Tratto terminale ACI	9 (5.0)	4 (13.3)	
Arteria cerebrale media			
Segmento M1	117 (64.6)	13 (43.3)	
Segmento M2	32 (17.7)	4 (13.3)	

Glicemia (mg/dl)	107 [21]	140 [32.5]	<0.001 ^a
Conta totale dei leucociti (x10 ⁹ /L)	9660 [2015]	13580 [3345]	<0.001 ^a
Conta dei neutrofili (x10 ⁹ /L)	7430 [1980]	11050 [3795]	<0.001 ^a
Conta dei linfociti (x10 ⁹ /L)	1280 [505]	975 [450]	0.004 ^a
NLR	5.8 [3.5]	11.8 [6.7]	<0.001 ^a
Trattamento			0.375 ^b
EVT esclusivo	69 (38.1)	14 (46.7)	
IVT + EVT	112 (61.9)	16 (53.3)	

Tabella 1 – caratteristiche clinico-demografiche

I dati sono espressi come deviazione standard (SD) o mediana [QD] per le variabili continue e in numero (%) per le variabili categoriche.

^aMann-Whitney test. ^bTest del chi quadro. ^cTwo-sample t-test.

Abbreviazioni: ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), QD (deviazione quartile), ACI (arteria carotide interna), NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio), EVT (Endovascular Treatment), IVT (Intravascular Treatment).

Età, glicemia ed NLR all'ingresso sono risultati associati in modo indipendente al END: pazienti di età più elevata [Odds Ratio (OR) = 1.07, intervallo di confidenza (CI) al 95%: 1.02-1.13, p=0.005], con glicemia elevata [OR= 1.01, CI 95%: 1.01-1.02, p=0.002] ed elevato NLR [OR=1.011, CI 95%: 1.04-1.18, p=0.001] sono risultati a maggior rischio di sviluppo di END (Tabella 2).

Variabile dipendente	OR corretto* (CI 95%)	p
Età	1.07 (1.02-1.13)	0.005
Sesso maschile	0.97 (0.36-2.61)	0.953
NIHSS all'ingresso	0.91 (0.82-1.02)	0.106
Valore ASPECT	0.78 (0.56-1.07)	0.120
Localizzazione dell'occlusione	0.89 (0.49-1.59)	0.690
Glicemia	1.01 (1.01-1.02)	0.002
NLR	1.11 (1.04-1.18)	0.001

Tabella 2 – associazione tra caratteristiche cliniche basali ed END.

*Gli OR per ogni incremento di un punto in età, NIHSS, glicemia, ASPECT, NLR, sesso maschile sono ottenuti con analisi di regressione logistica. *Corretto per età, sesso, NIHSS all'ingresso, ASPECT, localizzazione dell'occlusione, glicemia, NLR.*

Abbreviazioni: ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio), OR (Odds Ratio).

All'analisi della curva ROC l'area sotto la curva (AUC) del NLR per l'END è risultata 0.738 (CI 95%: 0.638-0.837) con $6.4 \times 10^9/L$ come migliore valore soglia del NLR [sensibilità 86.7% (CI 95%: 69.3-96.2%), specificità 54.7% (CI 95%: 47.1-62.1%), valore predittivo positivo 24.1% (CI 95%: 20.4-28.2%), valore predittivo negativo 96.1% (CI 95%: 90.8-98.4%), rapporto di verosimiglianza (LR) positivo 1.91 (CI 95%: 1.55-2.37), negativo 0.24 (CI 95%: 0.10-0.61)] (figura 1).

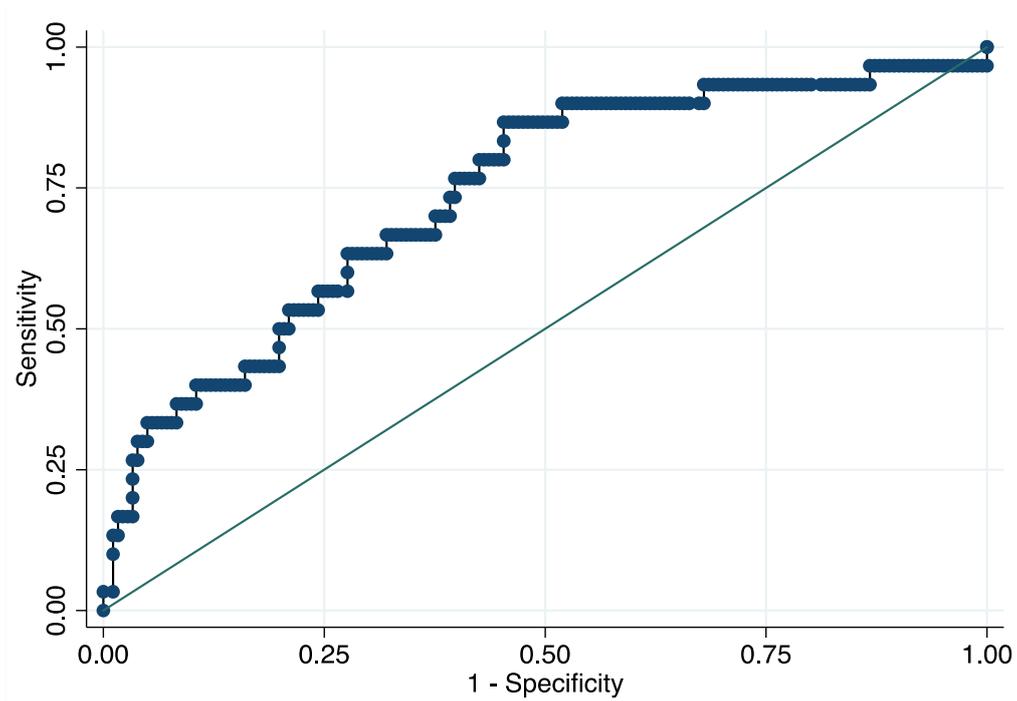


Figura 1. Curva ROC per la predittività di END.

Valore predittivo del NLR per END. Area sotto la curva 0.738 (CI 95%: 0.638-0.837).

L'END si è verificato nel 25.1% e nel 3.9% dei pazienti con $NLR \geq 6.4$ e < 6.4 rispettivamente ($p < 0.001$). Il $NLR \geq 6.4 \times 10^9/L$ è risultato predittore indipendente di END (OR= 7.85, CI 95%: 2.63-23.40), $p < 0.001$; OR_{adj}=6.68, CI 95%: 2.04-21.92, $p = 0.002$).

CAPITOLO IV – DISCUSSIONE

L'END è un evento comune nei pazienti con ictus ischemico, esso si verifica nel 20-40% dei pazienti ed è caratterizzato da una prognosi severa, proprio per questo motivo è importante ricercare meccanismi patogenetici e fattori predittivi della sua insorgenza.

La relazione tra NLR e lo sviluppo di END in pazienti con ictus ischemico trattati con trattamento endovascolare rappresenta la principale novità ottenuta in questo studio.

Nei pazienti con ictus ischemico ed elevato NLR all'ingresso si è evidenziato un maggior rischio di sviluppo di END, il migliore cut-off di NLR è risultato 6.4.

Questi risultati supportano le sempre maggiori evidenze sull'importanza dell'infiammazione post-ictus che non è un mero riflesso della severità dell'ictus stesso ma riveste un ruolo essenziale nella fisiopatologia, nello sviluppo di complicanze e nella prognosi delle lesioni ischemiche acute.

NEUROINFIAMMAZIONE

La risposta infiammatoria post-ischemica viene definita come la risposta del sistema immunitario alla distruzione del tessuto cerebrale, molti suoi aspetti si manifestano giorni e settimane dall'evento acuto ma la cascata infiammatoria si attiva immediatamente in seguito all'occlusione vasale.

Fase acuta (da minuti ad ore)

La riduzione del flusso ematico e l'ipossia determinano uno shear stress nelle cellule endoteliali e nelle piastrine, questo comporta, nelle cellule endoteliali, una maggiore espressione di P-selectine, molecole di adesione che attraggono i leucociti circolanti. Anche le P-selectine, di origine piastrinica, sono in grado di legare i leucociti circolanti favorendo la loro aggregazione in cluster e contribuendo all'ostruzione vascolare e allo sviluppo della trombosi del microcircolo che facilita l'accrescimento dell'area infartuata, nonostante la ricanalizzazione dei vasi di maggior calibro.

Altre molecole di adesione prodotte in seguito all'attivazione delle cellule endoteliali sono le E-selectine, importanti per il reclutamento, l'adesione e la transmigrazione dei leucociti circolanti verso il tessuto danneggiato.

Altri cambiamenti a cui vanno incontro le cellule endoteliali comprendono la perdita dell'espressione di trombomodulina e del complesso proteina C/S, con perdita della loro funzione anticoagulante e attivazione della cascata coagulativa. L'attivazione di vie pro-trombotiche contribuisce anch'essa al danno da ischemia-riperfusion.

La trombina prodotta a seguito della cascata coagulativa funge anche da molecola chemiotattica per monociti, macrofagi e neutrofilo ed induce l'espressione di ulteriori molecole di adesione nelle cellule endoteliali.

La trombina inoltre è in grado di attivare direttamente le componenti C3 e C4 del complemento, responsabili della compromissione della barriera emato-encefalica tramite il legame con recettori specifici sulle cellule mieloidi che favoriscono la produzione di ROS, la secrezione di citochine pro-infiammatorie e la degranolazione.

Lo stress ossidativo indotto nelle cellule endoteliali riduce la biodisponibilità di NO, potente vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica e dell'adesione leucocitaria. La perdita dell'effetto dell'NO esacerba l'ostruzione vasale aggravando l'insulto ischemico tramite la riduzione del flusso ematico nel territorio ischemico.

Lo stress ossidativo inoltre determina la contrazione dei periciti, cellule contrattili che sostituiscono i miociti nei capillari, anche questo effetto si traduce in occlusione microvascolare.

Negli spazi perivascolari il danno ischemico attiva macrofagi perivascolari e mast-cell; queste ultime degranulano rilasciando istamina, proteasi e TNF.

I macrofagi attivati rilasciano invece citochine pro-infiammatorie.

Questi mediatori pro-infiammatori contribuiscono all'espressione di molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali e al danno alla BEE che promuove l'infiltrazione di leucociti (neutrofilo, linfociti e monociti).

All'interno del parenchima cerebrale la mancata disponibilità di glucosio ed ossigeno nel core ischemico impedisce la produzione di ATP, necessario per il funzionamento della pompa protonica Na⁺/K⁺ ATPasi, questo si traduce in un ingresso massivo di Na⁺ e Ca⁺ nel citoplasma che comporta degenerazione degli organelli cellulari, perdita dell'integrità di membrana e morte della cellula. Nella penombra ischemica il fattore principale che compromette la vitalità delle cellule è l'eccessivo accumulo

extracellulare di glutammato che determina eccessiva attivazione dei recettori NMDA con conseguente accumulo intracellulare di Ca⁺ e attivazione di enzimi Ca⁺-dipendenti, tra cui le caspasi, che conducono alla morte cellulare programmata.

Uno degli eventi più precoci è il rilascio di DAMP (*Damage-Associated Molecular Pattern*) da parte dei neuroni morenti, un gruppo di molecole molto eterogeneo, che comprende anche ATP, UTP e suoi metaboliti. L'ATP è anche rilasciato dalle cellule vascolari e promuove la coagulazione intravascolare e l'aggregazione piastrinica.

A livello del parenchima cerebrale alti livelli di ATP attivano recettori PPR (*Pattern Recognition Receptors*) delle cellule della microglia, questa interazione fa sì che tali cellule assumano caratteristiche dei macrofagi come una morfologia ameboide, capacità di migrare, capacità di fagocitosi e di presentazione antigenica tramite MHC-II.

Le cellule microgliali esercitano anche una funzione neurotossica tramite la produzione di ROS tramite la NADPH ossidasi, citochine (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa) e MMP-9. Le citochine prodotte dalle cellule microgliali sostengono la cascata infiammatoria tramite l'ulteriore rilascio di citochine e chemochine da parte di cellule endoteliali ed astrociti. La loro azione precede l'infiltrazione dei leucociti e ha un ruolo cruciale nell'iniziale incremento della permeabilità e danno alla barriera emato-encefalica.

Le cellule microgliali sembrerebbero avere anche un ruolo protettivo grazie alla loro abilità di eliminare l'eccesso di tossine nello spazio extracellulare, in parte tramite la fagocitosi di neutrofili e grazie alla produzione di fattori neurotrofici come neurotrofine e fattori di crescita, come il TGF-β1, coinvolti nella sopravvivenza neuronale e nella riparazione del danno ischemico.

L'induzione dell'apoptosi e la fagocitosi di neutrofili apoptotici da parte della microglia attivata è uno step critico nella risoluzione della risposta infiammatoria e nella prevenzione di ulteriori esacerbazioni del danno ischemico.

Tra le cellule immunitarie residenti nel SNC troviamo anche le mast-cell, localizzate negli spazi perivascolari e nella dura madre delle meningi; esse sono ricche di peptidasi e molecole vasoattive e vengono precocemente attivate in seguito all'evento ischemico, contribuendo all'alterazione della barriera emato-encefalica tramite il rilascio di gelatinasi.

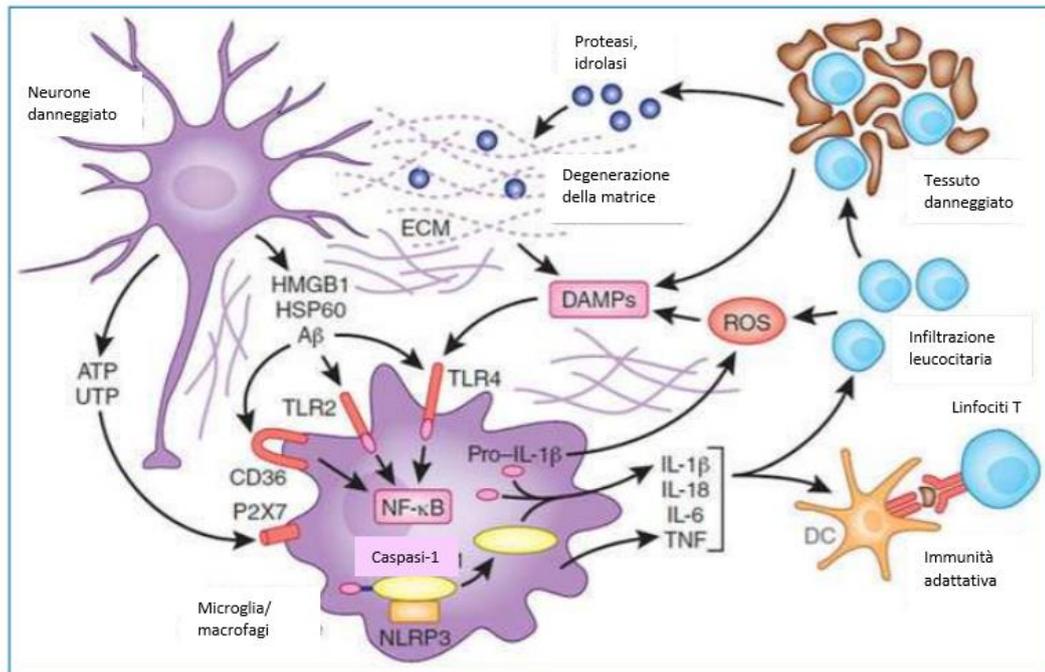


Figura 1 - Ruolo di microglia e macrofagi

Fase sub-acute (da ore a giorni)

L'attivazione dei macrofagi residenti e la distruzione della barriera emato-encefalica favoriscono l'infiltrazione di cellule immunitarie periferiche nel sito di lesione.

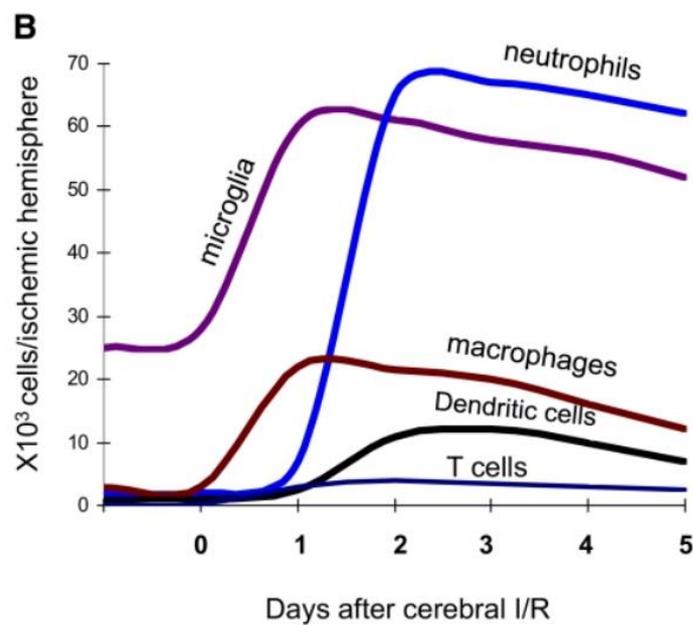


Figura 2 - reclutamento tempo-dipendente delle cellule infiammatorie nell'area ischemica

I **neutrofili** sono le prime cellule ematiche a raggiungere l'area ischemica, il picco si ha tra le 48 e le 72 ore, successivamente si riducono rapidamente di numero o scompaiono.

Studi clinici hanno confermato che il loro accumulo è correlato alla severità del danno ischemico e ad una cattiva prognosi.

I meccanismi tramite i quali i neutrofili possono contribuire al danno ischemico sono molteplici, questi includono una eccessiva produzione di ROS, rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie (IL1-beta, IL-6, TNF-alfa) e chemochine; rilascio di elastasi e metalloproteasi (principalmente MMP-9); aumento dell'espressione di integrine leucocitarie e molecole di adesione, oltre che limitando la perfusione tissutale tramite la loro aggregazione.

La MMP-9 è la principale responsabile della degradazione della barriera emato-encefalica tramite distruzione delle proteine che compongono le tight junction e degradazione del collagene di tipo IV della lamina basale.

I **linfociti T** si accumulano nell'area ischemica 3-6 giorni dopo l'ictus.

Le evidenze accumulate indicano come differenti sottotipi di cellule T svolgano un ruolo differente nella risposta al danno ischemico. Nello specifico i linfociti T CD4 e CD8 positivi contribuiscono alla risposta infiammatoria e pro-trombotica ed al deficit neurologico associato. I Th1 CD4+ sono responsabili del rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-2, IL-12, IFN-gamma, TNF-alfa).

Anche linfociti T NK e gamma-delta hanno dimostrato un ruolo nel danno ischemico, questi ultimi sono coinvolti nella fase tardiva della risposta infiammatoria e vi contribuiscono tramite la secrezione di IL-17, citochina pro-infiammatoria, sotto stimolo della IL-23 prodotta dalle cellule microgliali e dai macrofagi.

I linfociti T regolatori compaiono nell'area ischemica dopo la fase acuta e conferiscono neuroprotezione tramite la secrezione di IL-10, tuttavia la loro localizzazione intravascolare nella fase di riperfusione può contribuire al danno ischemico causando disfunzione vascolare e trombosi.

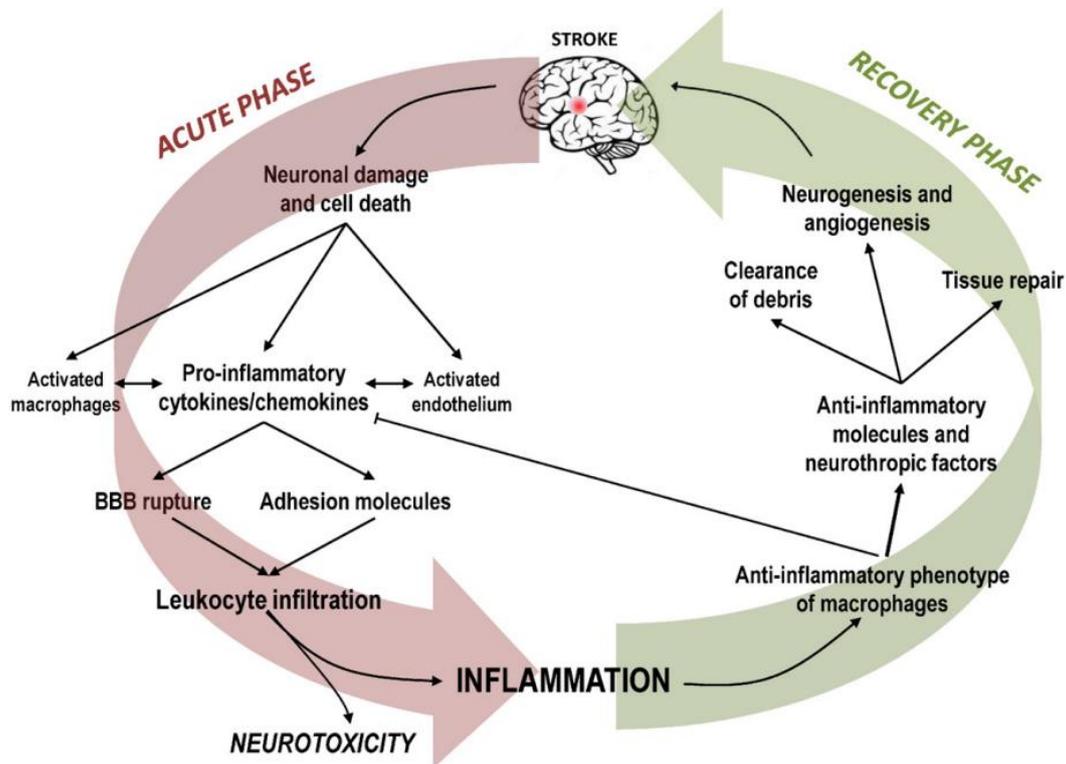


Figura 3 – meccanismi della risposta infiammatoria post-ischemica

La risposta infiammatoria non è solo locale: DAMPs e citochine prodotte possono entrare nel circolo sistemico tramite la barriera emato-encefalica danneggiata o tramite il liquor; nel circolo sistemico essi inducono una risposta immune negli organi linfoidi primari e secondari con conseguente sindrome da risposta infiammatoria sistemica.

La distruzione della barriera emato-encefalica è anche responsabile del rilascio di neoantigeni, normalmente localizzati solo nel SNC, e della loro esposizione al sistema immunitario sistemico; cellule T presentanti antigeni di derivazione del SNC sono state infatti ritrovate nella zona T di linfonodi cervicali e tonsille.

L'eccessiva concentrazione di citochine pro-infiammatorie può promuovere il rilascio di glucocorticoidi e catecolamine da parte del sistema nervoso simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la loro azione si traduce in una fase di immunodepressione che può comparire a partire dalle 12 ore conseguenti l'ischemia e persistere per diverse settimane. Lo scopo di questa fase potrebbe essere quello di limitare lo sviluppo di cellule T auto-reattive verso i neoantigeni rilasciati dal SNC danneggiato.

I cambiamenti più rilevanti in questa fase sono lo sviluppo di linfopenia, ridotta funzionalità dei monociti, up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie, apoptosi dei linfociti e atrofia della milza, questi complessivamente predispongono ad infezioni, in primis polmonari e del tratto urinario. Tali infezioni sono responsabili dell'aumento di mortalità e morbilità nel post-ictus. Alcuni ricercatori hanno infatti dimostrato come una bassa conta linfocitaria sia associata a prognosi negativa a 3 mesi.

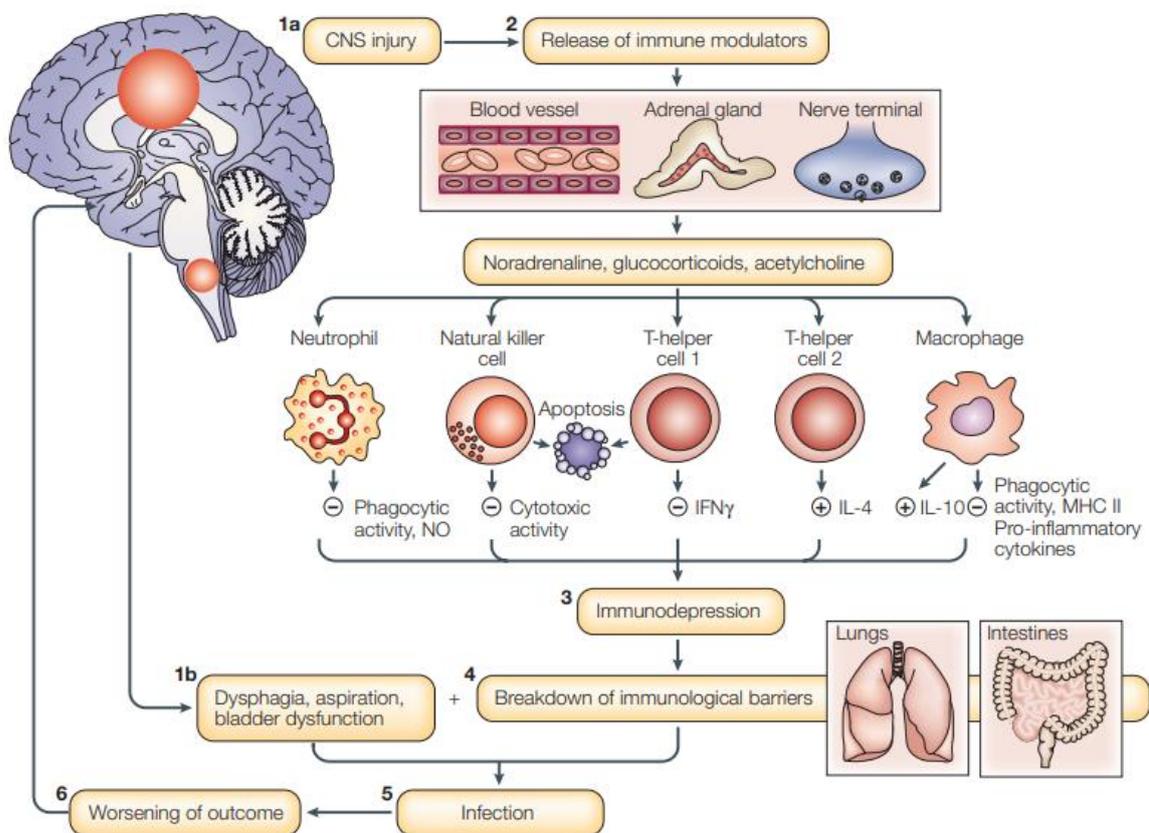


Figura 4 - eventi fisiopatologici che portano dal danno cerebrale alla immunodepressione e al rischio infettivo post-ictus.

CONSEGUENZE DELLA NEUROINFIAMMAZIONE E DETERIORAMENTO NEUROLOGICO PRECOCE

L'infiammazione può contribuire in vario modo all'insorgenza di END, in particolare tramite lo sviluppo di edema, progressione dell'area infartuata o tramite trasformazione emorragica dell'area ischemica.

Lo sviluppo di edema cerebrale può essere infatti favorito dall'incremento della permeabilità capillare, dalla rottura della barriera emato-encefalica e dal rigonfiamento cellulare. L'edema cerebrale può essere deleterio in quanto si traduce in un incremento della pressione intracranica che può portare ad ipertensione endocranica con tutte le conseguenze negative che questa comporta.

La progressione dell'area infartuata, come visto in precedenza, può essere dovuta a numerosi fattori che limitano ulteriormente la perfusione dell'area ischemica, dall'attivazione della cascata coagulativa, all'aggregazione di leucociti-piastrine-endotelio e alla contrazione dei periciti.

Anche la trasformazione emorragica dell'area ischemica è stata collegata all'infiltrazione di leucociti ed in particolare alla rottura della barriera emato-encefalica dovuta all'azione di macrofagi MMP-9 positivi, questa complicanza si verifica in circa il 10-40% dei pazienti con ictus ischemico e la sua severità può variare enormemente, possono verificarsi infatti sanguinamenti di lieve entità (infarto emorragico) o vere e proprie emorragie (ematoma parenchimale). Più spesso questi sono asintomatici ma quando sintomatici sono associati ad un peggioramento dello status neurologico con conseguente incremento della durata d'ospedalizzazione e maggior rischio di mortalità.

I nostri dati espandono le già accumulate evidenze che sottolineano l'opportunità di predire l'outcome di pazienti con ictus utilizzando indici sierologici; infatti si è messo in evidenza come un aumento della risposta infiammatoria, misurata con il NLR, dopo la ri-perfusione sia correlata alla trasformazione emorragica dell'area ischemica e allo sviluppo e severità dell'edema cerebrale, anche se pochi studi hanno fornito evidenze sulla sua relazione con il peggioramento dello stato neurologico.

Diversi studi hanno inoltre evidenziato come un elevato valore di neutrofili sia associato ad una maggiore severità iniziale dell'ictus ischemico mentre una bassa conta leucocitaria è stata associata a una prognosi negativa nel lungo termine.

E' importante inoltre sottolineare come l'utilizzo di indici che valutino differenti tipi cellulari possa conferire una maggiore accuratezza e la possibilità di utilizzarli nella reale pratica clinica; la valutazione di singole popolazioni cellulari infatti potrebbe essere influenzata da singole condizioni quali disidratazione, iperidratazione ed essere quindi meno accurata nel riflettere la complessità delle vie infiammatorie.

I principali punti di forza dello studio sono il contesto reale, che permette di estendere i risultati nella reale pratica clinica, la facile reperibilità e i costi contenuti del NLR che può essere ottenuto da parametri di laboratorio raccolti di routine e quindi largamente accessibili.

I principali limiti sono invece la raccolta retrospettiva dei dati ed il fatto che i pazienti inclusi derivino da un singolo centro accademico.

La perdita di informazioni sullo sviluppo di complicanze nelle procedure, trasformazione emorragica, edema cerebrale non ha permesso l'esplorazione della relazione tra NLR ed END secondo i meccanismi fisiopatologici precedentemente descritti. Per questo motivo i dati attuali non permettono di trarre conclusioni definitive sulla associazione causale tra NLR ed END.

Sono necessari ulteriori studi in merito, caratterizzati da campioni più elevati di pazienti e con valutazione di altre variabili come volume dell'area infartuata, stato dei vasi collaterali, complicanze precoci, che possano confermare questi dati e possano fornire ulteriori approfondimenti clinici.

CAPITOLO V – CONCLUSIONE

Il NLR è un biomarker infiammatorio a basso costo e rapidamente disponibile che potrebbe essere utilizzato per identificare i pazienti con ictus ischemico sottoposti a trattamento endovascolare con un maggior rischio di sviluppare END.

Il NLR potrebbe inoltre identificare i pazienti con una maggiore risposta infiammatoria, i quali potrebbero beneficiare maggiormente di alcune tipologie di interventi, od essere utilizzato come criterio di inclusione per l'arruolamento in protocolli di ricerca per verificare l'efficacia di farmaci immunomodulanti come nuova frontiera di trattamento dei pazienti con ictus ischemico.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

<https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/patologia.cfm?p=ictus>

Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New Evidence for Stroke Prevention: Scientific Review. *JAMA*. 2002;288(11):1388–1395. doi:10.1001/jama.288.11.1388

Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996 Jul 20;313(7050):147. doi: 10.1136/bmj.313.7050.147. PMID: 8688776; PMCID: PMC2351558.

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1521-6. doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-o. PMID: 1675378.

Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014 Mar;60(1):61. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.012. Epub 2014 May 3. PMID: 24856948.

Mastroleo F: *Manuale di Neurologia-Neurochirurgia*. Bari, 2022, AIMS, VIII edizione.

Lattanzi S, Coccia M, Pulcini A, et al. Endovascular treatment and cognitive outcome after anterior circulation ischemic stroke. *Sci Rep*. 2020;10:18524.

Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management *Postgrad Med J*. 2008;84:412-417.

Giroto JB, Richard S, Gariel F, et al.; ETIS Investigators. Predictors of Unexplained Early Neurological Deterioration After Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51:2943-2950.

Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 1995;52:670-675.

Davalos A, Cendra E, Teruel J, et al. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1990;40:1865-1869.

Li Z, Zhang H, Han J, et al. Time Course and Clinical Relevance of Neurological Deterioration After Endovascular Recanalization Therapy for Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:651614.

Zhang YB, Su YY, He YB, et al. Early neurological deterioration after recanalization treatment in patients with acute ischemic stroke: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2018;131:137-143.

Davalos A, Toni D, Iweins F, et al. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I. *Stroke* 1999;30:2631-2636.

Weimar C, Mieck T, Buchthal J, et al for the German Stroke Study Collaboration. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2005;62:393-397.

Kim JM, Bae JH, Park KY, et al. Incidence and mechanism of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy. *J Neurol.* 2019;266:609-615.

Griot JB, Richard S, Gariel F, et al.; ETIS Investigators. Predictors of Unexplained Early Neurological Deterioration After Endo-vascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51:2943-2950.

Bourcier R, Goyal M, Muir KW, et al.; HERMES Trialists Collaboration. Risk factors of unexplained early neurological deterioration after treatment for ischemic stroke due to large vessel occlusion: a post hoc analysis of the HERMES study. *J Neurointerv Surg.* 2022:neurintsurg-2021-018214.

Simats A, García-Berrocoso T, Montaner J. Neuroinflammatory biomarkers: From stroke diagnosis and prognosis to therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862:411-424.

Wang L, Song Q, Wang C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: A cohort study and systematic review. *J Neurol Sci.* 2019;406:116445.

Zhang J, Ren Q, Song Y, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8624.

Goyal N, Tsivgoulis G, Chang JJ, et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes. *Stroke*. 2018;49:1985-1987.

Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85:1408-1416.

Malhotra K, Goyal N, Chang JJ, et al. Differential leukocyte counts on admission predict outcomes in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2018;25:1417-1424.

Duan Z, Wang H, Wang Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts functional and safety outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45:221-227.

Zhang R, Wu X, Hu W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9:e01382.

Świtońska M, Piekus-Słomka N, Słomka A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. *Brain Sci*. 2020;10:771.

Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke After Reperfusion Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:11795735221092518.

Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: a System Review. *Transl Stroke Res*. 2019;10:137-145.

Song SY, Zhao XX, Rajah G, et al. Clinical significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ischemic stroke or hemorrhagic stroke: An updated meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:1032.

SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Available from: http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf

Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011;17:796-808.

Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* 2010;87:779-789.

Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016;13:661-670.

Lattanzi S, Di Napoli M, Ricci S, Divani AA. Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics.* 2020;17:484-496.

Semerano A, Laredo C, Zhao Y, et al. Leukocytes, col-lateral circulation, and reperfusion in ischemic stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *Stroke.* 2019;50:3456-3464.

Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39:1121-1126.

De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, Geuss E, Fluri F, Kleinschnitz C. Thromboinflammation in Stroke Brain Damage. *Stroke.* 2016;47:1165-72.

Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke-implications for treatment. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15:473-481.

Meisel C, Schwab J, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6:775-786.

Urra X, Cervera Á, Villamor N, Planas A, Chamorro Á. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroradio.* 2009;158:1174-1183.

Chen S, Wu H, Klebe D, Hong Y, Zhang J, Tang J. Regulatory T Cell in Stroke: A New Paradigm for Immune Regulation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013:689827.

Brait VH, Arumugam T, Drummond G, Sobey CG. Importance of T Lymphocytes in Brain Injury, Immunodeficiency, and Recovery after Cerebral Ischemia. *Br. J. Pharmacol.* 2012;32:598-611.

Ferro D, Matias M, Neto J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cerebral Edema and Clinical Worsening Early After Reperfusion Therapy in Stroke. *Stroke.* 2021;52:859-867.

Nam KW, Kim TJ, Lee JS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early worsening in stroke due to large vessel disease. Katsanos AH, ed. *PLOS ONE.* 2019;14:e0221597.

Bi Y, Shen J, Chen SC, Chen JX, Xia YP. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy. *Sci. Rep.* 2021;11:6177.

Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini, M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget* 2017;8:57489-57494.

Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali, L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2018;387:98-102.

Lattanzi S, Norata D, Divani AA, et al. Systemic Inflammatory Response Index and Futile Recanalization in Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *Brain Sci.* 2021;11:1164.