UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Stroke ischemico: severità e outcome correlati a peso, sesso e profilo metabolico

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Bartolini

Tesi di Laurea di:
Alessandro Spinaci

A.A. 2019/2020

INDICE

CAPITOLO I - *STROKE ISCHEMICO*

1.1 Definizione ed epidemiologia 5

1.2 Fattori di rischio 6

1.3 Patogenesi e area ischemica 8

1.4 Vascolarizzazione Sistema nervoso centrale 10

1.4.1 Carotide Interna 11

1.4.2 Sistema vertebro basilare 13

1.4.3 Poligono di Willis 15

1.5 Classificazioni dello Stroke 16

1.5.1 Classificazione TOAST 16

1.5.2 Classificazione Bamford 20

1.6 Inquadramento clinico generale 22

1.6.1 Diagnosi differenziale con TIA 23

1.6.2 Approfondimento diagnostico 24

1.7 Neuroimaging e stroke 24

1.7.1 Neuroimaging avanzato di perfusione 32

1.8 Il percorso extraospedaliero e il trasferimento 35

1.9 Gestione acuta intraospedaliera 37

1.9.1 Finestra terapeutica 38

1.9.2 Approccio terapeutico allo stroke 39

1.9.3 Selezione del paziente 44

1.9.4 Gestione a lungo termine del paziente 45

1.10 Aspetti prognostici 46

1.10.1 Correlazione temporale 46

1.10.2 Fattori Prognostici.....47

CAPITOLO II - *PESO, SESSO, PROFILO METABOLICO NELL'OUTCOME DELLO STROKE IN LETTERATURA: LUCI E OMBRE*

2.1 Sovrappeso, obesità e "Obesity paradox" 49

2.1.1 Evidenze.....49

2.1.2 Obesity paradox 50

2.2 Ruolo delle differenze legate al sesso 54

2.3 Profilo metabolico: l'inquadramento in metabolically healthy (MH) e metabolically unhealthy (MU) dei pazienti sovrappeso e obesi.....55

CAPITOLO III - *MATERIALI E METODI*

3.1 Popolazione in studio 57

3.2 Score di valutazione 57

3.2.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)..58

3.2.2 Modified Rankin Scale (mRS) 58

3.3 Dati clinici e laboratoristici.....60

3.4 Classificazione metabolica e classi di peso.....61

3.5 Analisi statistica 62

CAPITOLO IV - *RISULTATI*

CAPITOLO V - *DISCUSSIONE*

5.1 Conclusioni 75

BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO I

Stroke ischemico

1.1 Definizione ed epidemiologia

Secondo la definizione della WHO, l'ictus (o stroke) è un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non vasculopatia cerebrale.

Lo stroke costituisce la seconda causa di morte nella popolazione globale, la terza causa di disabilità a livello mondiale e la prima causa di invalidità negli anziani. La mortalità risulta più alta per le emorragie subaracnoidee ed intraparenchimali rispetto agli ictus ischemici, mentre la mortalità in acuto nell'ictus lacunare è bassa.

Incidenza e prevalenza incrementano con l'età: in base alle linee guida ISO SPREAD [1] (luglio 2016), la prima oscilla globalmente tra i 144 e 373/100 000/anno (al di sotto dei 45 anni di età è solo di 7/100 000/ anno), in Italia i tassi grezzi di incidenza oscillano tra 144 e 293/100 000/ anno. Alcune etnie sono più colpite, soggetti neri, afroamericani e asiatici sono maggiormente colpiti rispetto ai caucasici; la seconda è aumentata progressivamente dal 1990 (al 2010) ed è di 4,9% per l'ictus ischemico e 1,9% per l'ictus emorragico (dati aggiornati al 2013).

Entrambe aumentano con l'età, in particolare l'incidenza: a partire dai 55 anni raddoppia ogni decade di vita. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni.

L'ictus è responsabile del 30% circa della mortalità annuale e la maggioranza di questi ictus (circa 85%) sono ischemici.

In Italia si stima una incidenza di circa 200 000 nuovi ictus (Razionale ISO 2019), di cui circa il 20% purtroppo muore nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive con esiti gravemente invalidanti. In pratica, nel nostro Paese si verifica un ictus cerebrale ogni 4 minuti. In un terzo circa dei casi, dopo l'evento acuto, la disabilità

persiste per tutta la vita in modo più o meno invalidante, con un costo veramente importante per il singolo individuo ed i suoi familiari, tanto per l'intera società.

Lo stroke ischemico è il principale sottotipo (80%) e l'età media d'insorgenza è globalmente più elevata; a seguire, le emorragie intraparenchimali sono meno del 20% ed insorgono ad un'età intermedia, mentre le più rare sono quelle subaracnoidee (meno del 5% del totale), tipicamente giovanili. Nei soggetti asiatici la frequenza percentuale dell'emorragia cerebrale è quasi doppia rispetto a quella osservata nei caucasici. La distribuzione delle diverse forme di ictus cerebrale varia con l'età: al di sotto dei 45 anni si riscontra una maggior percentuale (40-45%) di ictus emorragici. Gli infarti cerebrali e le emorragie intraparenchimali sono leggermente più frequenti nei maschi, mentre l'emorragia subaracnoidea prevale nelle femmine, con rapporto M:F pari a 0,87.

I tassi grezzi annui di incidenza per 100 000 abitanti dell'ictus ischemico in Italia oscillano tra 106 e 313/100 000/anno. L'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce tra 11% e 15% degli ictus ischemici globalmente considerati. La frequenza percentuale dell'ictus cardioembolico è pari a 35% circa e quella dell'ictus lacunare a 15% del totale. Negli ultimi anni si è verificata una riduzione della frequenza percentuale dell'ictus su base atero-trombotica ed arterioso-sclerotica, mentre la frequenza percentuale dell'ictus cardioembolico è aumentata.

1.2 Fattori di rischio

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus. Alcuni di questi non possono essere modificati, principalmente l'età, ma costituiscono tuttavia importanti indicatori per definire la stratificazione del rischio.

Altri fattori possono essere modificati attuando strategie non farmacologiche e farmacologiche.

Il loro riconoscimento costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus.

Non modificabili:

- Età avanzata
- Sesso: l'uomo è maggiormente esposto ad eventi ischemici rispetto alla donna a parità di condizioni generali;
- Predisposizione genetica
- Etnia: africani e asiatici maggiormente esposti rispetto ai caucasici
- Menopausa precoce
- Pregressa gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placenta-mediati (preeclampisa e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale)

Modificabili:

- Ipertensione arteriosa, il principale fattore di rischio di ictus ischemico;
- Cardiopatie (FA, IMA, Cardiomiopatie, Aneurisma del setto interatriale, forme ovale pervio ed altre condizioni che causano un flusso turbolento e favoriscono la formazione di trombi
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Diabete Mellito
- Dislipidemie
- Obesità
- Iperomocisteinemia
- Stenosi carotidea
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcool
- Ridotta attività fisica
- Dieta
- Anemia falciforme

Gli Attacchi Ischemici Transitori (TIA), soprattutto nelle ore immediatamente successive all'evento, costituiscono un fattore di rischio aggiuntivo importante per lo sviluppo di stroke. Il 10% dei pazienti che hanno avuto un TIA sviluppano un ictus nei primi 3 mesi: di questi il 50% è colpito nelle prime 48 ore.

L'età è il maggiore fattore di rischio per l'ictus. Età avanzata, diabete mellito, ipertensione, fumo, ipercolesterolemia (elevati valori di LDL e bassi di HDL) costituiscono fattori di rischio più in generale per aterosclerosi, la quale è causa del 10% degli ictus ischemici.

Fattori di rischio di diversi favoriscono l'insorgenza di differenti sottotipi di ictus ischemico: FA e cardiopatia ischemica sono prevalenti nei pazienti con ictus cardioembolico; diabete ed ipertensione nell'ictus lacunare; ipertensione, diabete, TIA e arteriopatia periferica nell'ictus aterotrombotico.

Sono stati descritti altri fattori che probabilmente sono associati ad aumentato rischio di ictus, ma al momento non appaiono documentati come fattori indipendenti di rischio.

Fra questi ritroviamo:

- Emicrania
- Sindrome metabolica
- OSAS
- Insonnia
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Anticorpi antifosfolipidi
- Aumento apoB/apoA1 ratio
- Infiammazione e infezioni

I fattori di rischio interagiscono tra loro in modo fattoriale e il rischio di ictus aumenta più che proporzionalmente al numero dei fattori presenti, anche quando il rischio attribuibile a ciascuno di essi sia limitato.

1.3 Patogenesi e area ischemica

Lo stroke ischemico acuto si verifica quando un'occlusione a livello vascolare cerebrale arresta l'apporto di ossigeno e glucosio al parenchima nervoso, senza che vi sia un contributo sufficiente dai circoli collaterali tale da consentirne la sopravvivenza. L'ischemia porta a una serie di alterazioni metaboliche all'interno dei neuroni nel territorio colpito. Queste sono legate alla d'elezione di ATP, con conseguente disfunzione

delle ATPasi ioniche, acidosi e accumulo di calcio a livello intracellulare, a cui segue un eccessivo rilascio i glutammato extracellulare con azione neurotossica e produzione di radicali liberi. L'evoluzione finale è la disgregazione delle membrane cellulari e necrosi.

Fondamentale è la reversibilità di questi processi di morte neurone se si interviene in maniera precoce ripristinando il flusso sanguigno. [2]

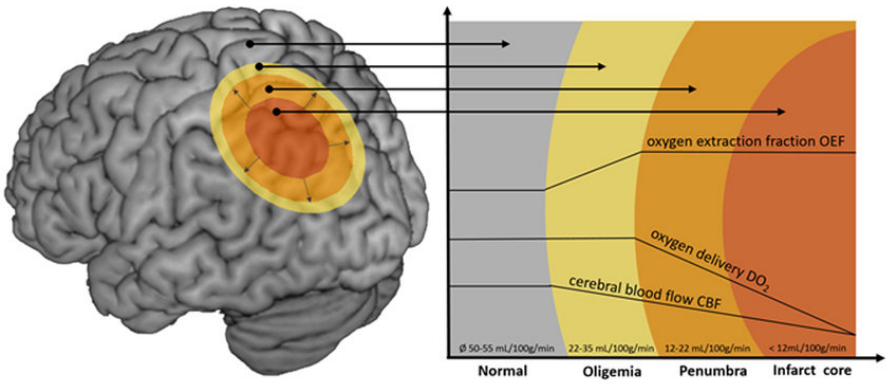


Figura 1: *Area ischemica*

Nell'area ischemica si distinguono:

- Infarct core: la zona più critica, che è andata maggiormente incontro ad ischemia
- Zona di penombra ischemica: zona circostante al core ischemico, questa è in genere molto più grande dell'infarct core. È danneggiata in maniera reversibile: funzionalmente compromessa ma strutturalmente ancora integra, è potenzialmente recuperabile dopo riperfusione. Se non viene riperfusa invece, sarà gradualmente interessata dall'infarto. Le dimensioni della penombra dipendono dal tempo di ischemia e dall'efficienza dei circoli collaterali. Il cervello è caratterizzato dalla capacità di modificarsi plasticamente, può adattarsi al danno ed ha quindi una certa capacità di recupero.

1.4 Vascolarizzazione Sistema nervoso centrale

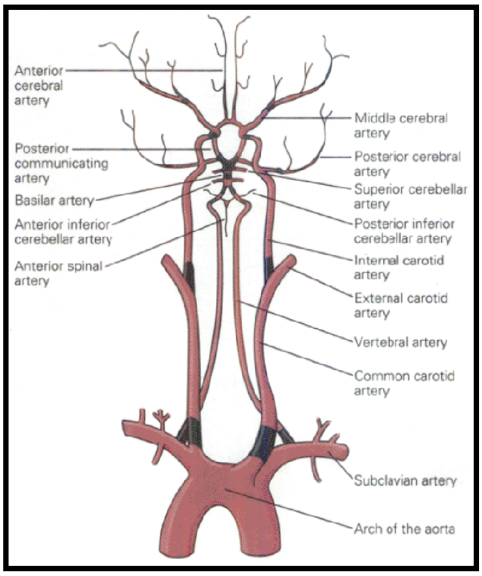


Figura 2: *Vascolarizzazione SNC*

Il Sistema Nervoso Centrale ha un fabbisogno energetico molto elevato, infatti riceve il 15% della gittata cardiaca totale ed è responsabile del 25% del consumo totale di ossigeno. Necessita dunque di un'adeguata rete vascolare che garantisca un apporto di glucosio e sostanze essenziali e che permetta l'eliminazione di CO2. Se l'apporto vascolare si interrompe, compaiono molto rapidamente manifestazioni cliniche neurologiche e se il flusso è assente anche solo per pochi minuti, il danno risultante sarà permanente.

L'apporto vascolare arterioso deriva dall'arteria carotide interna (che deriva dalla carotide comune) e dall'arteria vertebrale (che deriva dall'aorta), che sono contenute, insieme con i loro rami prossimali, all'interno dello spazio subaracnoideo alla base dell'encefalo. Il proencefalo è vascolarizzato principalmente dalla carotide interna e i suoi rami principali, mentre alcune aree del lobo occipitale e del temporale, tronco encefalico e cervelletto sono invece irrorate dal sistema vertebro-basilare.

1.4.1 Arteria carotide interna

L'arteria carotide interna origina dalla biforcazione della carotide comune, risale nel collo ed entra nel canale carotico dell'osso temporale. Il suo decorso viene suddiviso in una parte petrosa, intracavernosa e intracranica.

Nel suo tratto petroso, curva anteromedialmente e quindi superomedialmente, al di sopra della cartilagine che oblitera il foro lacero ed entra nel cranio. L'arteria è circondata da un plesso venoso e dal plesso caotico del simpatico, che deriva dal ramo carotico interno del ganglio cervicale superiore.

La parte intracavernosa dell'arteria carotide interna comprende il tratto che risale fino al processo clinoideo posteriore, curva anteriormente in senso laterale rispetto al corpo dello sfenoide, all'interno del seno cavernoso e poi superomedialmente rispetto al processo clinoideo anteriore, per poi fuoriuscire attraverso il tetto durale del seno. In questo modo si viene a descrivere una doppia curva ad S nel tratto cavernoso-clinoideo, detta sifone carotideo. Nel tratto in cui perfora la dura madre, dalla carotide interna si dirama l'arteria oftalmica e si continua nella porzione intracranica. Nell'ultimo tratto, si diramano arteria coroidea anteriore e arteria comunicante posteriore e infine si divide nei due rami terminali: arteria cerebrale anteriore (ACA) e arteria cerebrale media (ACM).

L'*arteria coroidea anteriore* vascolarizzata il tratto ottico, il corpo genicolato laterale, il globo pallido, il braccio anteriore della capsula interna, le radiazioni ottiche e l'ippocampo.

L'*arteria comunicante posteriore* si anastomizza posteriormente con l'arteria cerebrale posteriore contribuendo all'irrorazione di ippocampo, talamo, braccio posteriore della capsula interna e tronco cerebrale.

L'*arteria cerebrale anteriore (ACA)* è il più piccolo dei due rami terminali dell'arteria carotide interna.

Questa è suddivisibile in tre segmenti: A1 - dalla terminazione dell'arteria carotide interna fino alla giunzione con l'arteria comunicante anteriore, decorre anteromedialmente al di sopra del nervo ottico per poi

ricongiungersi al controlaterale attraverso l'arteria comunicante anteriore a livello della scissura interemisferica; A2 - dalla giunzione con l'arteria comunicante anteriore fino all'origine dell'arteria callosomarginale, decorre anteriormente, parallelo e vicino alla controlaterale nella scissura interemisferica, per poi portarsi superiormente lungo la faccia emisferica mediale a circondando la porzione anteriore del corpo calloso e prosegue posteriormente; A3 - distalmente all'origine dell'arteria callosomarginale, è conosciuto anche come arteria pericallosa.
Durante il suo decorso, l'arteria cerebrale anteriore emette una serie di rami collaterali che irrorano quasi la totalità della faccia mediale degli emisferi cerebali, ad eccezione dell'occipitale. Dal tratto A1 si diramano le arterie perforanti, le quali irrorano il braccio anteriore della capsula interna, la porzione anteriore dell'ipotalamo e la parte inferiore della testa del nucleo caudato.

L'*arteria cerebrale media (ACM)* è il ramo terminale di maggior calibro della carotide interna, vascolarizza l'insula e la maggior parte della superficie esterna degli emisferi cerebrali, ad eccezione di polo anteriore e margine superiore (serviti dalla cerebrale anteriore), di polo posteriore e circonvoluzioni posteriori a partire dalla terza temporale (serviti da arteria cerebrale posteriore).
È suddivisa a sua volta in 4 segmenti: il primo è il tratto sfenoidale M1, che decorre orizzontale. Da esso si dipartono i rami perforanti per i gangli della base (putamen, pallido, testa e corpo del nucleo caudato) e capsula interna (braccio anteriore, ginocchio, porzione iniziale del braccio posteriore), si continua poi postero-superiormente fino al polo dell'insula e nella scissura di Silvio nel tratto M2 detto insulare o silviano. Questo si divide in 2 tronchi, superiore ed inferiore, che si estendono orizzontalmente e lateralmente all'insula circondando l'opercolo frontale, temporale e parietale diretti verso la corteccia e qui abbiamo anche il tratto M3 opercolare. La porzione M4 invece è formata da segmenti corticali terminali sottili che vascolarizzano la corteccia. [3]

1.4.2 Sistema vertebro basilare

Il circolo posteriore è costituito dalle due arterie vertebrali, dall'arteria basilare impari e mediana, dalle due arterie cerebrali posteriori e dai loro rami.

L'*arteria vertebrale* origina dalla succlavia, risale lungo il collo nei fori trasversari delle prime sei vertebre cervicali ed entra nel cranio attraverso il forame magno.
Converge con la controlaterale mediamente risalendo lungo il bulbo e si uniscono sulla linea media formando l'arteria basilare.
Anche l'arteria vertebrale è composta da 4 segmenti anatomo-chrirurgici: V1 o pretrasversario) dall'origine a C6, V2 o intertrasversario da C6 a C2 in cui sale quasi verticalmente, V3 o sotto occipitale in cui l'arteria fuoriuscita dal forame trasverso dell'epistrofeo, descrive un loop all'altezza dell'atlante per poi penetrare attraverso il forame occipitale e prosegue nel tratto V4 intracranico.
Dall'arteria vertebrale emergono le arterie spinali anteriore e posteriore e l'arteria cerebellare posteriore inferiore (PICA).

L'*arteria basilare* è un vaso impari mediano di ampio calibro formato dall'unione delle due vertebrali a livello del solco bulbo pontino, decorre lungo il solco mediano della superficie ventrale pontina fino alla sua biforcazione terminale nelle due arterie cerebrali posteriori.
Da essa inoltre derivano l'arteria labirintica, l'arteria cerebellare inferiore anteriore, l'arteria cerebellare superiore e altri piccoli vasi che irrorano le porzioni infero laterali del ponte e la parte superiore del bulbo.

L'*arteria cerebrale posteriore (ACP)* è il ramo terminale dell'arteria basilare. Costituisce la congiunzione anatomico-funzionale tra circolo anteriore e posteriore del poligono di Willis e decorre lungo la faccia inferiore del lobo tempero-occipitale fino alla congiunzione con l'arteria comunicante posteriore, poi gira attorno al peduncolo cerebrale e

raggiunge la superficie del tentorio, dove vascolarizza i lobi temporale ed occipitale.

È suddivisa in tre segmenti anatomo-chirurgici: P1, dall'origine fino alla giunzione con l'arteria comunicante posteriore; P2, fino alla porzione nella cisterna perimesencefalica; P3, l'ultimo tratto che decorre nell'ambito della scissura calcarina.

Dall'arteria cerebrale posteriore si dipartono rami corticali e centrali.

I rami corticali si dividono in rami temporali, distribuiti all'uncus, ai giri paraippocampico e occipitotemporale mediale e laterale e rami occipitali, distribuiti al cuneo, lobulo linguale e la superficie posterolaterale del lobo occipitale. L'arteria cerebrale posteriore vascolarizza quindi le aree visive della corteccia cerebrale e a tre strutture coinvolte nelle vie visive.

I rami centrali vascolarizzano le strutture sottocorticali. Originano da P1 e dall'arteria comunicante posteriore e vascolarizzano la parte anteriore del talamo, subtalamo, parte laterale del terzo ventricolo e il globo pallido.

L'*arteria cerebellare inferiore posteriore (PICA)* è il ramo di maggior calibro derivante dall'arteria vertebrale. Origina in prossimità dell'estremità inferiore dell'oliva bulbare e si dirige posteriormente, passando tra l'origine del nervo vago e dell'accessorio, oltre i peduncolo cerebellare inferiore, fino alla faccia inferiore del cervelletto, dove si divide in due rami, mediale e laterale. Questi vanno alla faccia mediale interemisferica e alla faccia inferiore, fino al margine laterale, dove si anastomizza con AICA E SCA.

L'*arteria cerebellare inferiore anteriore (AICA)* ordina dalla basilare all'altezza del solco bulbo pontino. Essa si dirige posteriormente vascolarizzato la parte anteriore della faccia inferiore del cervelletto, anastomizzandosi con PICA e SCA.

L'*arteria cerebellare superiore (SCA)* sorge in prossimità della terminazione dell'arteria basilare, prima della sua biforcazione nelle

arterie cerebrali posteriori. Decorre spostandosi lateralmente, subito al di sotto del nervo oculomotore che la separa dall'arteria cerebrale posteriore, gira attorno al tronco cerebrale vicino al nervo trocleare, per poi raggiungere la fessura cerebello mesencefalica, giunge alla superficie superiore del cervelletto e si divide nella pia madre in rami che si anastomizzano con quelli dell'arteria cerebellare inferiore anteriore e AICA e posteriore PICA. In 12-14% dei soggetto l'arteria dopo la sua origine può duplicarsi.

1.4.3 Poligono di Willis



Figura 3: *Poligono di Willis - Angio RM cerebrale*

Il circolo arterioso è una grande rete anastomotica che collega la carotide interna e il sistema vertebro basilare. È localizzato nello spazio subaracnoideo all'interno della cisterna interpeduncolare e circonda il chiasma ottico e l'infundibolo.

Ha lo scopo di garantire un'adeguata distribuzione di sangue alle strutture encefaliche, attraverso un sistema di compenso pressorio continuo tra arterie carotidi e arterie vertebrali.

Può essere ricondotto idealmente ad un ettagono avente come lati anteriormente le due arterie cerebrali anteriori destra e sinistra che si uniscono attraverso l'arteria comunicante anteriore; posteriormente le

due arterie cerebrali posteriori destra e sinistra ; tra arteria cerebrale anteriore e posteriore di ogni lato è presente l'arteria comunicante posteriore.

Questi rami derivano dall'arteria carotide interna, ad eccezione dell'arteria cerebrale posteriore, che deriva dall'arteria basilare.
La definizione "poligono" in realtà è poco corretta dal punto di vista anatomico e si parla piuttosto di "circolo", dal momento che, vista la grande variabilità interindividuale dell'organismo umano, raramente si hanno forme poligonali del circolo arterioso, ma anzi questo risulta addirittura incompleto nei casi in cui è assente l'arteria comunicante anteriore.
Le anastomosi tuttavia non sono sempre in grado di compensare l'ostruzione di una delle arterie del circolo e quindi prevenire efficacemente l'anossia di una o più zone di distribuzione vascolare.
Infine, il circolo si collega con un arco anastomotico all'arteria angolare del naso, ramo della carotide esterna, ma non si tratta di un'anastomosi funzionale.

1.5 Classificazioni dello Stroke

Classicamente lo stroke può essere distinto sulla base di due classificazioni principali:

- Classificazione TOAST su base eziologica
- Classificazione di Bamford su base anatomo-clinica

1.5.1 Classificazione TOAST

L'eziologia dello stroke influenza in maniera importante prognosi, outcome e prevenzione secondaria.
Nel 1993 con lo studio multicentrico "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment" [4], venne proposta una classificazione di tipo eziologico, basata su criteri clinici, esami laboratoristici e diagnostica per immagini.

Con il miglioramento delle tecniche di diagnostica per immagini, nel 2014 con lo studio prospettico “Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and vascular Territory of ischemia stroke lesions diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging” [5], si è proposto di approfondire e chiarire l'associazione tra la localizzazione ed i meccanismi di una lesione ischemica mediante imaging pesato in diffusione.

Si possono distinguere 5 classi:

- Stroke da aterosclerosi dei vasi di grosso calibro
- Stroke da sorgente cardioembolica
- Occlusione di piccoli vasi - infarto lacunare
- Altre cause ad eziologia determinata
- Cause indeterminate (ESUS - embolic stroke of unknown source)

La causa più frequente è l’arteriosclerosi dei vasi di grosso calibro, visibile al neuroimaging come stenosi importanti, superiori al 50%, o occlusioni di vasi cerebrali di grosso calibro. Il vaso più frequentemente interessato è l’arteria cerebrale media e le sedi più colpite sono le biforcazioni, caratterizzate da un flusso ematico turbolento e sono più esposte ad un danno endoteliale. L’ostruzione vascolare avviene in maniera graduale, pertanto l’ictus arteriosclerotico è spesso preceduto da eventi ischemici transitori.

Lo stroke vero e proprio evolve nell’arco di minuti-ore con una progressione dei sintomi a carattere intermittente, i quali possono presentarsi come deficit neurologici corticali, cerebellari o lesioni del tronco encefalico a seconda del territorio vascolare interessato.

La seconda causa più frequente è il cardioembolismo (35%) e le diverse cause di ictus cardioembolico vengono stratificate in base al rischio di evento ischemico in rischio elevato e intermedio come riportato nella ***Tabella 1.***

High-risk sources
Mechanical prosthetic valve
Mitral stenosis with atrial fibrillation
Atrial fibrillation (other than lone atrial fibrillation)
Left atrial/atrial appendage thrombus
Sick sinus syndrome
Recent myocardial infarction (<4 weeks)
Left ventricular thrombus
Dilated cardiomyopathy
Akinetic left ventricular segment
Atrial myxoma
Infective endocarditis
Medium-risk sources
Mitral valve prolapse
Mitral annulus calcification
Mitral stenosis without atrial fibrillation
Left atrial turbulence (smoke)
Atrial septal aneurysm
Patent foramen ovale
Atrial flutter
Lone atrial fibrillation
Bioprosthetic cardiac valve
Nonbacterial thrombotic endocarditis
Congestive heart failure
Hypokinetic left ventricular segment
Myocardial infarction (>4 weeks, <6 months)

Tabella 1: *Classificazione TOAST di cause di cardioembolismo ad alto e medio rischio*

I pazienti con fibrillazione atriale sono esposti ad un rischio di eventi cerebrovascolari 6 volte superiore rispetto ai coetanei con ritmo sinusale; questo rischio incrementa notevolmente se si associano valvulopatie e pertanto vanno considerate per valutare una terapia anticoagulante cronica. Il rischio sembra essere ancora più elevato nei casi di fibrillazione parossistica (che può essere totalmente asintomatica) e flutter atriale.

I terzi per frequenza sono gli ictus da occlusione dei piccoli vasi (20%), noti anche come infarti lacunari perché dal punto di vista radiologico appaiono come lacune di tessuto infartuato non corticali di piccole dimensioni (0,2 - 1,5 cm di diametro). Seguono l'occlusione di singoli rami perforanti che emergono ad angolo acuto dai vasi cerebrali principali del poligono di Willis, dal tratto prossimale della cerebrale media o dalla basilare. Queste lesioni possono localizzarsi, dalla più frequente alla meno frequente, a livello del Putamen e nucleo caudato, talamo, base del ponte, capsula interna e centro semiovale.

L'esordio dei sintomi è tendenzialmente rapido ma, trattandosi di lesioni profonde, non si osservano manifestazioni corticali. Inoltre, essendo di

piccole dimensioni, certe sindromi cliniche che ci si aspetterebbe da lesioni profonde, come l'emianopsia, possono non verificarsi. Tipicamente possono manifestarsi come: emiplegia motoria pura, stroke sensitivo puro, sindrome della mano impacciata e disartria, emiparesi atassica ipsilaterale. Affinchè possa essere considerato all'interno di questa categoria , il paziente dovrebbe apparire normale all'immagine TC/RM o presentare una lesione del tronco encefalico o sottocorticale emisferica inferiore a 1,5 cm di diametro.

Il quarto gruppo è quello dell'ictus da altre cause determinate e esse sono cause rare, come vasculopatie non su base aterosclerotica, stati di ipercoagulabilità come anticorpi antifosfolipidi o disordini ematologici. Pazienti di questo gruppo devono avere le manifestazioni cliniche e di neuroimaging di stroke acuto. L'ultimo gruppo infine è quello dell'ictus da causa indeterminata ed include i diversi casi in cui non è possibile determinare la causa della malattia con precisione.

Nello studio vengono anche distinti gli Stroke mimics e gli ictus con riscontro di multiple cause. Gli stroke mimics sono condizioni non vascolari che si manifestano con deficit neurologici acuti che simulano uno stroke ischemico e costituiscono una percentuale significativa di accessi stroke in ospedale.
I più comuni sono:

- Lesioni occupanti spazio: tumori, infezioni, ascessi, ematomi epidurali o subdurali, i quali spesso non hanno esordio così iperacuto come quello dell'ictus
- Emorragia subaracnoidea
- Epilessia - si può manifestare con la comparsa di una parestesia oppure con la classica marcia jacksoniana, per cui i disturbi sensitivi partono dall'estremità di un arto e procedono verso la porzione prossimale e non è tipica dell'ictus così come i disturbi di natura irritativa.
- Sincope

- Disordini labirintici
- Disturbo di conversione psichiatrico
- Disturbi di natura metabolica/tossica

Per la diagnosi differenziale è essenziale l'imaging: risonanza pesata in diffusione (DW MRI), in perfusione (PW MRI) e angiografia e angio TC/RM. Esistono disordini che possono presentare caratteristiche all'immagine molto simili allo stroke ischemico e che si presentano soprattutto con edema citotossico e/o deficit perfusionale.
Dal punto di vista clinico, Liebman et al. hanno visto che movimenti oculari anomali, aumento pressorio diastolico oltre i 90 mmHg, storia clinica di fibrillazione striale ed angina aumentano le probabilità che si tratti effettivamente di stroke piuttosto che stroke mimics.

1.5.2 Classificazione di Bamford

Bamford et al. (Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction) [6] nel 1991 hanno proposto una classificazione su base anatomo clinica dello stroke, con lo scopo di utilizzare uno strumento semplice, rapido ed ampiamente applicabile per l'impostazione di studi epidemiologici e trials clinici.
Sono state individuate 4 categorie, che correlano sintomatologia ad estensione, localizzazione della lesione e prognosi:

- TACS (Total anterior circulation syndrome) o TACI (Total anterior circulation infarcts), sono gli ictus corticali più grandi, nei territori di distribuzione delle arterie cerebrali media e anteriore. I pazienti manifestano una combinazione di disfunzione cerebrale superiore di nuova insorgenza (stato di incoscienza, afasia se la lesione è sinistra, neglect visuospaziale a destra), emianopsia omonima, deficit motorio e/o sensitivo di almeno 2 tra volto, arto superiore, arto inferiore. Il quadro clinico è grave, con elevata mortalità e grado di disabilità.

- PACS (partial anterior circulation syndrome) o PACI (Partial anterior circulation infarcts), sono ictus più piccoli ma sempre del circolo anteriore. Si ritrovano gli stessi segni e sintomi ma ne sono presenti due delle tre manifestazioni di TACI, oppure un deficit sensitivo/ motorio puro meno esteso di una sindrome lacunare (es. monoparesi). Mortalità e disabilità sono basse, il rischio di recidiva a breve termine tuttavia è più elevato rispetto alle categorie precedenti.

- POCS (Posterior circulation syndrome) o POCI (Posterior circulation infarcts), l'area ischemica si trova nella componente mediale del lobo occipitale, porzione irrorata dal circolo posteriore. La sintomatologia è legata alla disfunzione di questa zona o delle strutture del tronco encefalico (blulbo, ponte e mesencefalo) o del cervelletto. I pazienti pertanto si presentano con l'associazione di uno o più sintomi quali: disfunzione cerebellare con atassia o dismetria; compromissione del tronco encefalico con alterazione della vigilanza o della coscienza dovute al danno di strutture come il sistema reticolare ascendente; emianopsia laterale omonima dato che la corteccia occipitale mediale è la sede della corteccia visiva primaria; deficit dei nervi cranici associati alla compromissione sensitiva o motoria controlaterale, ovvero le cosiddette sindromi alterne.

- LACI (Lacunar infarcts), piccole lesioni, per definizione inferiori ai 15 mm. Sono ictus sottocorticali dovuti all'occlusione di piccoli vasi che irrorano le strutture profonde dell'encefalo. Nell'ambito delle sindromi lacunari si riscontrano: stroke motorio puro, sensitivo puro, sensitivo motorio combinato, emtparesi atassica, la sindrome disastria-mano impacciata. Hanno bassa mortalità ad un anno, ma elevata probabilità di deficit funzionali.

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification: syndromes and imaging examples

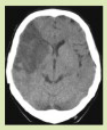
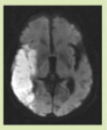
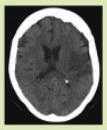
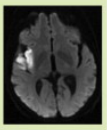
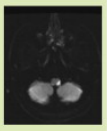
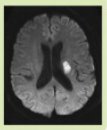
OCSP term	Clinical features	Vascular basis	Example CT	Example MRI
Total Anterior Circulation Syndrome (TACS)	• Hemiparesis **AND** • Higher cortical dysfunction (dysphasia or visuospatial neglect) **AND** • Homonymous hemianopia	Usually proximal MCA or ICA occlusion		
Partial Anterior Circulation Syndrome (PACS)	• Isolated higher cortical dysfunction **OR** • Any 2 of hemiparesis, higher cortical dysfunction, hemianopia	Usually branch MCA occlusion		
Posterior Circulation Syndrome (POCS)	• Isolated hemianopia (PCA), brainstem or cerebellar syndromes	Occlusion of vertebral, basilar, cerebellar or PCA vessels		
Lacunar Syndrome (LACS)	• Pure motor stroke **OR** • Pure sensory stroke **OR** • Sensorimotor stroke **OR** • Ataxic hemiparesis **OR** • Clumsy hand-dysarthria	Usually proximal MCA or ICA occlusion		

Tabella 2: *Classificazione anatomo clinica di Oxfordshire/Bamford*

1.6 Inquadramento clinico generale

Segni e sintomi possono essere variamente combinati tra loro e spetta al clinico riconoscerli, non solo al neurologo perché il primo medico che vede il paziente con ictus è il medico del pronto soccorso.

Essi sono:

- Disturbi della forza: paresi/plegia che coinvolge in genere un emisoma
- Alterazioni facciali
- Disturbi cognitivi
- Disturbi della sensibilità
- Disturbi del linguaggio, molto comune, dalla disartria all'afasia. Questi sono due sintomi che sottendono lesioni in aree del sistema nervoso completamente diverse. L'afasia è un disturbo delle funzioni corticali dell'area del linguaggio di Broca o di Wernicke o entrambe, la disartria è un disturbo motorio, con una compromissione delle capacità di articolare le parole per via di un'ipostenia della muscolatura;
- Disturbi di origine cerebellare, quali vertigine tinnìto, atassia, diplopia, soprattutto negli ictus dei territori posteriori;

- Compromissione della vigilanza e della conoscenza, fino al coma negli ictus più gravi o in quelli che coinvolgono alcune sedi del troncoencefalo;
- Danneggiamento della visione nel campo visivo omolaterale alla sede della lesione;
- Amaurosi fugace
- Diplopia
- Negligenza spaziale, unilaterale visiva o sensitiva
- Cefalea, sintomo non specifico
- Nuova origine di convulsioni o movimenti acuti anomali.

1.6.1 Diagnosi differenziale con Attacco Ischemico transitorio (TIA)

Al fine di eseguire una corretta diagnosi differenziale tra TIA e stroke è utile eseguire indagini come TC o RM e in particolare per escludere infarti cerebrali, ematomi subdurali, lesioni tumorali, emorragie cerebrali, malformazioni vascolari. Non vanno considerate come TIA manifestazioni accessuali come perdita di coscienza, vertigini, amnesia globale transitoria, drop attack, incontinenza sfinterica, sintomi lipotimici quando si presentano isolatamente. In caso di effettivo attacco ischemico transitorio è sempre raccomandato il celere invio al pronto soccorso di un ospedale dotato di unità neurovascolare per valutazione diagnostica ed eventuale ricovero.

Nei pazienti con TIA è possibile l'utilizzo dell'ABCD2 score, un punteggio validato, predittivo del rischio precoce di stroke in pazienti con attacco ischemico transitorio [8], costituito dalla somma di punti assegnati a 5 fattori clinici: A (age) età maggiore o uguale a 60 anni, B (blood pressure), C (clinical features), caratteristiche cliniche quali debolezza monolaterale, disturbi della parola senza debolezza, D (duration) durata dei sintomi in minuti, D2 (diabetes) storia di diabete. ABCD2 classifica il rischio di ictus a 2 giorni come: basso (score<4), medio (score 4-5) e alto (score 6-7). [7]

È opportuno che le indagini strumentali di base (ECG, ecocardiogramma, ecocolordoppler dei tronchi sovra-portici, routine ematochimica) vengano effettuate durante l'osservazione in pronto soccorso, nel corso delle prime 24 ore, le altre a seconda dello score entro 1 settimana in regime ambulatoriale.

1.6.2 Approfondimento diagnostico

Il primo approccio è eseguire una TC cerebrale o una RM encefalo in emergenza per distinguere lo stroke ischemico da quello emorragico: la TC è l'esame di primo livello nella fase acuta e in generale precede ogni trattamento specifico. Nella maggior parte dei casi non serve la somministrazione di mezzo di contrasto.

Nei pazienti eleggibili alla terapia trombolitica endovenosa con r-tPA o al trattamento endovascolare l'indagine viene completata con uno studio di immagini vascolare non invasivo prima dell'inizio del trattamento, ritardando il minor tempo possibile l'inizio della terapia.

1.7 Neuroimaging e stroke

Nell'ambito della gestione acuta dell'ictus, gli studi di neuroimaging rivestono un ruolo fondamentale nell'escludere emorragie, valutare l'entità del danno parenchimale cerebrale ed individuare le lesioni vascolari responsabili dell'evento. In particolare, grazie all'uso dell'imaging perfusionale è possibile evidenziare la zona di penombra ischemica, il profilo vascolare collaterale e la permeabilità microvascolare.

Pertanto, il ruolo del neuroimaging non è più soltanto quello di diagnostica differenziale tra stroke ischemici e emorragici, anzi interviene in maniera decisiva nel processo decisionale in ambito terapeutico: infatti permettono di individuare l'eventuale presenza di tessuto cerebrale ancora recuperabile e quindi includere nel trattamento pazienti che normalmente sarebbero considerati fuori range.

Le linee guida, da questo punto di vista, presentano ancora dei limiti in quanto non tengono conto della grande variabilità interindividuale riscontrabile e della differente attitudine al compenso vascolare tramite collaterali. Ad esempio, un paziente iperteso da tempo, diabetico non trattato e ipercolesterolemico con danno vascolare pregresso avrà una prognosi peggiore a parità di dimensioni iniziali della lesione ischemica, a causa della minore attitudine al compenso da parte dei circoli collaterali.

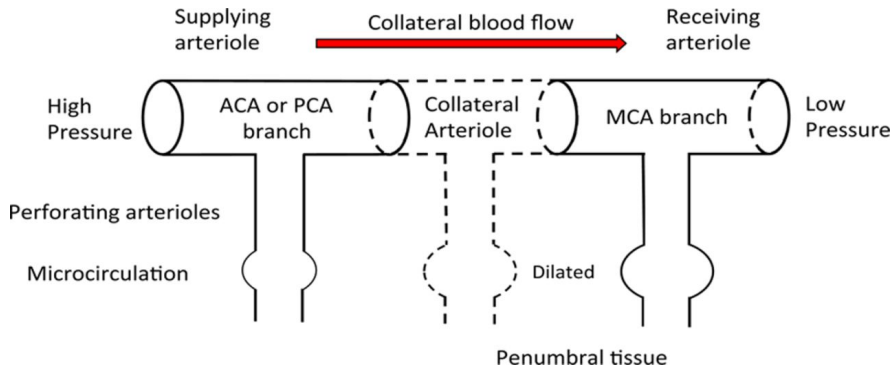


Figura 4: *Modello emodinamico per la rete vascolare arteriosa collaterale leptomeningea durante occlusione prossimale dell'ACM.*

Gli stessi circoli collaterali infatti si formano in caso di necessità, soprattutto nel caso di una stenosi carotidea con ipoaflusso cronico: per questo uno stroke su base aterotrombotica di solito ha prognosi migliore rispetto a uno su base aterotrombotica, in quanto nel primo c'è stato il tempo per la formazione dei collaterali. Quindi nell'ambito di uno stesso evento, i pazienti possono avere una storia diversa, si distinguono slow-progressors e fast progressors. [8]

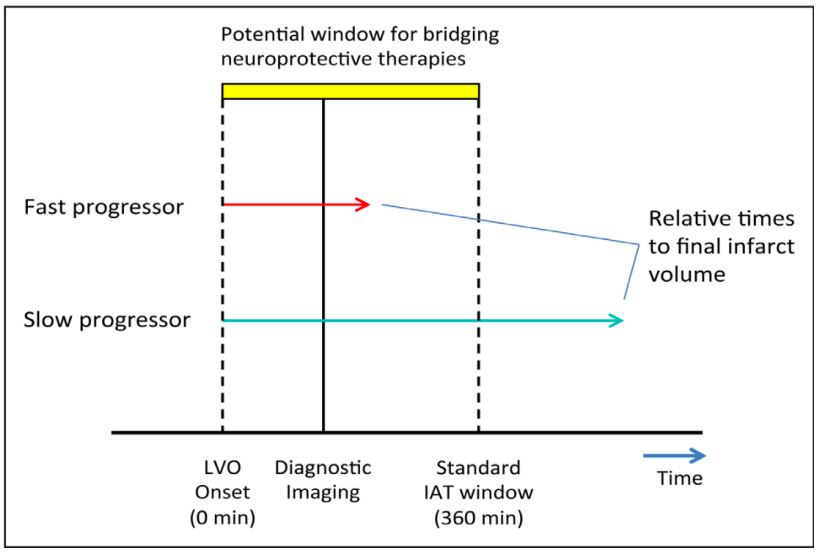


Figura 4: *Fast vs slow progressors di uno stroke da occlusione di un grande vaso (LVO)*

Le modifiche emodinamiche che si verificano in corso di occlusione vascolare cerebrale e i meccanismi di compenso che si attivano sono stati descritti, arrivando a definire 3 stadi di compromissione emodinamica in seguito a stroke (Derdeyin et al.; Powers et al.) [9] :

- Stadio 1: viene mantenuto un flusso ematico cerebrale costante per mezzo della dilatazione delle arteriose e reclutamento dei circoli collaterali. Il potenziale allungamento dei parametri temporali (tempo di transito medio, tempo di picco, T max) viene così controbilanciato dall'incremento compensatorio del volume ematico cerebrale;

- Stadio 2: la vasodilatazione arteriolare non è sufficiente a garantire la perfusione necessaria ai distretti in sofferenza, quindi aumenta l'estrazione d'ossigeno al fine di mantenere i processi metabolici base per la sopravvivenza cellulare;

- Stadio 3: il range di autoregolazione della pressione di perfusione cerebrale viene oltrepassato con conseguente danno cerebrale irreversibile e formazione di un core ischemico.

L'obiettivo delle terapia di ricanalizzazione è quello di recuperare la zona di penombra ischemica, cercando di revertire o comunque minimizzare gli effetti dello stroke ischemico acuto.

In particolare, l'utilizzo di TC multimodale e MRI per identificare i pazienti con pattern di penombra si è dimostrato utile nelle finestre temporali late onset (>4,5 ore), quando la proposizione di pazienti con tessuto non ancora irreversbilmente danneggiato diminuisce in maniera stabile. Il presupposto alla base della selezione del paziente con neuroimaging avanzato è quello che alcuni pazienti abbiano sostanziali aree di tessuto recuperabile anche diverse ore dopo l'insorgenza dello stroke e questi beneficerebbero del trattamento di riperfusione, mentre i pazienti in cui il pattern di penombra ischemica è assente non trarrebbero beneficio dal trattamento e potrebbero essere addirittura danneggiati dalla riperfusione.

La TC multimodale si compone di:

- TC senza mezzo di contrasto, utilizzata principalmente per escludere emorragie in tempi rapidi;
- Angio-TC, impiegata per individuare la sede dell'occlusione, studiare le arterie principali e i circoli collaterali;
- TC perfusionale (pTC), valida alternativa alla RM perfusionale per la definizione della penombra ischemica di tessuto cerebrale recuperabile.

La TC senza mezzo di contrasto è l'esame di prima linea più diffuso nei pazienti con stroke ischemico acuto per via della sua rapidità d'esecuzione (1-2 minuti), ampia disponibilità nelle strutture ospedaliere, per la capacità di discriminare ischemie, emorragie ed eventuali cause vascolari di sintomi neurologici, ovvero stroke mimics ed infine non è un esame invasivo ed è eseguibile a pazienti stabili ed instabili.

Secondo le linee guida AHA del 2018, i pazienti con sospetto stroke ischemico acuto eleggibili alla trombolisi, dovrebbero essere stati sottoposti a scansione TC entro 20-25 minuti dall'arrivo in PS.

La TC, se eseguita nelle prime 24 ore, può risultare negativa nel 50% dei casi, soprattutto se la lesione ischemica non è molto estesa.

I segni precoci di ischemia che vengono cercati nelle immagini TC senza mezzo di contrasto sono: iperdensità spontanea del vaso occluso, più frequentemente è riscontrata in un tratto di ACM, perdita dell'interfaccia tra materia grigia e bianca a livello dei nuclei della base e della corteccia insulare (perdita del nastro insulare), ipodensità del parenchima cerebrale, rigonfiamenti focali o diffusi. Questi sono i segni più frequentemente osservabili negli ictus di maggiori entità e tempo trascorso dall'onset.

In aggiunta alla presenza di emorragie intracraniche, un importante criterio di esclusione radiografico al trattamento trombolitico è il coinvolgimento ischemico di oltre 1/3 del territorio di ACM, perché associato ad elevato rischio emorragico. Per calcolare il grado di interessamento del territorio di ACM, si utilizza il punteggio ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score).

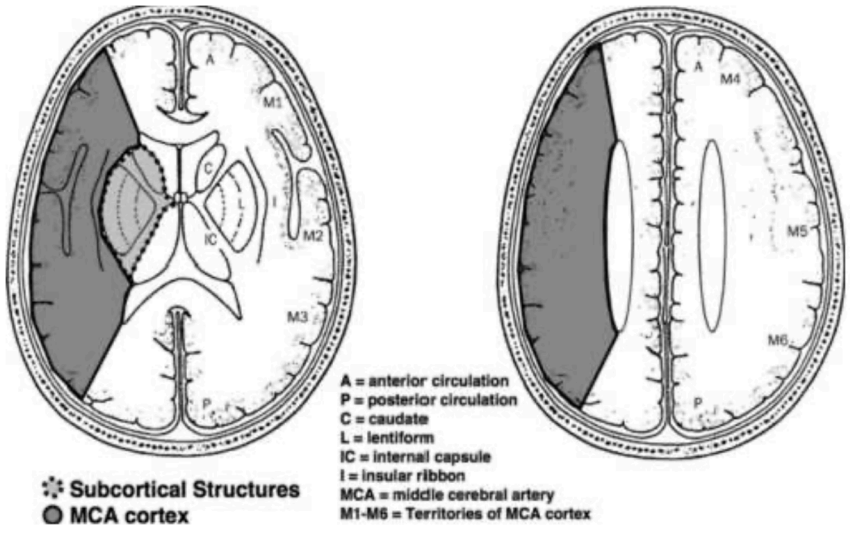


Figura 5: *Mappa topografica secondo ASPECTS*

Il territorio di ACM è suddiviso topograficamente in 10 zone e si sottrae un punto per ogni area interessata da ipodensità o rigonfiamento cerebrale focale. Un punteggio pari a 10 è indicativo di TC normale, 0 di

un coinvolgimento totale del territorio di ACM; l'estensione dell'infarto è inferiore ad 1/3 della regione quando il punteggio ASPECTS è superiore a 7.

L'Angio TC si svolge somministrando un bolo di messo di contrasto iodato per via periferica in coordinazione con un'acquisizione volumetrica a strato sottile. Costituisce l'evoluzione dell'angiografia diagnostica e sta trovando un impero sempre maggiore in fase acuta, perché minimamente invasiva e permette di indagare con rapidità e sicurezza i vasi di testa e collo in pazienti con sospetto stroke ischemico acuto. Gli scanner TC odierni forniscono un'accurata valutazione della vascolarizzazione extracranica ed intracranica, dall'arco portico all'apice, in meno di 5 secondi e con un'eccellente risoluzione spaziale isotropica, permettendo la diagnosi e la scelta terapeutica tra trombolisi e trattamento endovascolare. L'altro importante utilizzo di questa tecnica riguarda i circoli collaterali, che ,come detto, contribuiscono a prevenire o quantomeno mitigare il danno ischemico cerebrale e a sostenere la penombra. Visto il grande impatto clinico sulla gravità e outcome si è sentita la necessità di ottimizzare un sistema standardizzato e condiviso per questa variabile: il Careggi Collageral Score, una scala angiografica proposta di recente che offre una valutazione semiquantitativa e qualitativa dei circoli collaterali nello stroke ischemico acuto del circolo anteriore. Il CCS è suddiviso in 6 gradi in relazione all'estensione della riperfusione retrograda nei territori corticali di ACA-ACM, osservata in proiezione antero-posteriore:

- CCS 0, assenza di riempimento retrogrado
- CCS 1, riperfusione retrograda del territorio di ACA
- CCS 2, visualizzazione di collaterali fino al tratto M3 di ACM
- CCS 3, visualizzazione di collaterali fino al tratto M2 di ACM
- CCS 4, visualizzazione di collaterali fino al tratto M1 di ACM
- CCS 5, riperfusione dell'intero emisfero (dopo occlusione di ICA) attraverso ACA controlaterale.

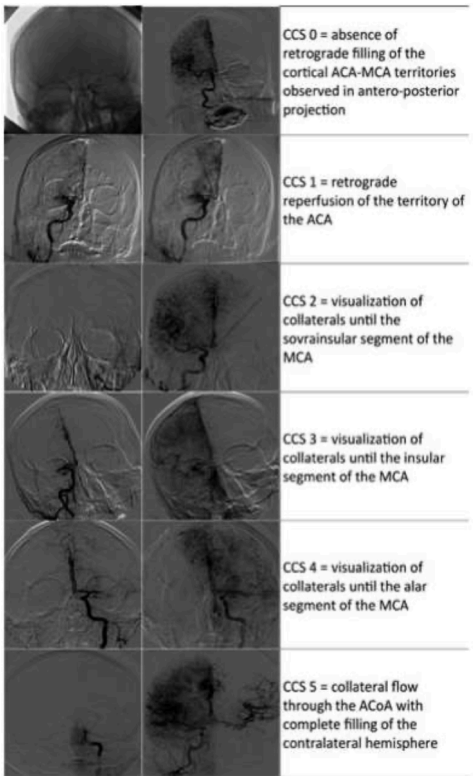


Figura 6: *Careggi Collateral Score*

Sia TC sia MRI individuano le emorragie cerebrali con sensibilità elevata, ma MRI risulta essere superiore nel riconoscere i segni precoce di ischemia acuta e pertanto più accurata nella diagnosi di pazienti con deficit neurologici di tipo focale.

MRI multimodale può essere utilizzata in acuzie per la valutazione e diagnosi di pazienti con sospetto ictus. Include almeno le sequenze pesate in diffusione DWI e in perfusione PWI oltre allo studio agiografico MRA, grazie alle quali ottiene un quadro anatomico dettaglisto, discrimina in maniera efficace tra parenchima ischemico ed infartuato, esclude emorragie, fornisce informazioni angiografiche, spettroscopiche e perfusionali sulla vascolarizzazione cerebrale. MRI è superiore per sensibilità e specificità alla TC anche per l'identificazione di patologie neurologiche che rientrano nell'ambito degli stroke mimics, quali edema vasogenico, malformazioni vascolari, neoplasie, infezioni, malattie infiammatorie, disordini tossici/metabolici. La MRI multimodale può essere svolta in 10-20 minuti, è eseguibile all'interno della finestra temporale ottimale di 3 ore per la trombosi e quindi competitiva con la

TC multimodale nell'escludere emorragie in fase acuta, inoltre non si ha esposizione a radiazioni ionizzanti. Gli svantaggi sono il costo relativamente elevato e la non disponibilità h24 in molte strutture ospedaliere.

In fase acuta la sequenza più importante è la DWI (Diffusion Weighted Imaging), che permette di rilevare le aree ischemiche andando ad analizzare il moto Browniano delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti ancora vitali. Nei primi minuti di occlusione vascolare, l'ischemia porta a disregolazione del metabolismo energetico, con disfunzione della pompa Na/K. L'insufficienza dei meccanismi di membrana comporta una perdita di gradiente ionico transmembrana ed una migrazione di acqua nel compartimento intracellulare, con conseguente rigonfiamento cellulare ed edema citotossico. Questo comporta la riduzione dello spazio extracellulare, riducendo il moto Browniano delle molecole d'acqua, riconosciuto dalla DWI come una lesione iperintensa entro pochi minuti dall'occlusione vascolare.

Quindi, al fine di ottenere un'accurata e tempestiva diagnosi di stroke ischemico acuto, DWI è la soluzione migliore, in quanto riesce a rilevare modifiche fisiologiche entro 15 minuti dall'occlusione vascolare ed è più accurata quanto più ridotto è il tempo trascorso dall'esordio.

Essendo DWI basata sulla sequenza T2, forti segnali T2 come in caso di stroke cronico o edema vasogenico, posso essere misinterpretati come ischemia acuta in DWI.

Oltre alle immagini di diffusione DWI, è possibile ottenere le mappe di Coefficiente di diffusione apparente (ADC), che hanno il vantaggio di escludere i parametri tessutali T1, T2, DP dallo studio di diffusione. ADC è espresso quantitativamente sulle mappe e assume tendenzialmente valori contrari rispetto al segnale DWI: elevati dove la diffusività è alta (acqua/liquor) e bassi nelle aree di parenchima che impediscono la libera diffusione. In condizioni fisiologiche l'ADC della sostanza grigia è simile ma leggermente superiore a quello della sostanza bianca. In caso di ictus, l'edema citotossico ostacola la diffusività dell'acqua determinando un coefficiente ADC ridotto nell'area ischemica.

L'edema vasogenico che veniva misconosciuto in DWI come ictus, appare nelle mappe con un coefficiente ADC aumentato, visto che viene corretta l'influenza del segnale T2.

In T2 e FLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery), l'infarto ischemico viene visualizzato come una lesione iperintensa entro le prime 3-8 ore. FLAIR è una sequenza T2 pesata che sopprime il segnale del liquor in modo tale da evidenziare meglio il parenchima cerebrale ed individuare con maggiore accuratezza infarti acuti, soprattutto della materia grigia. FLAIR è migliore di T2, ma ha sensibilità inferiore rispetto a DWI per la diagnosi di stroke, sensibilità che aumenta però con il tempo dall'esordio dei sintomi.

Lo studio di Thomalla et al. [10] ha osservato che la maggior parte dei pazienti colpiti da stroke che presentavano mismatch DWI+FLAIR- erano stati sottoposti a neuroimaging entro 4,5 ore dall'onset. Di conseguenza questo tipo di mismatch potrebbe essere utile ad identificare, tra i pazienti di cui non si conosce l'onestà o che hanno manifestato sintomi al risveglio, quali possano beneficiare del trattamento di riperfusione.

1.7.2 Neuroimaging avanzato di perfusione

Gli studi avanzati di perfusione hanno un ruolo sempre più importante nella pratica clinica, perché consentono di operare una selezione molto più accurata dei pazienti candidabili al trattamento. A partire dal concetto di penombra ischemica, permettono sia trattamenti in pazienti che hanno un'area di parenchima recuperabile sufficientemente ampia nonostante sia stata superata la finestra terapeutica, sia evitano terapie in quei casi in cui rapporto rischio/beneficio è sfavorevole. La determinazione del rapporto area di mismatch core ischemico/penombra ha un impatto prognostico importante: il volume del core infartuato è un indice prognostico negativo con un valore predittivo molto elevato, anche indipendentemente dalla penombra e dalla ricanalizzazione; la presenza di penombra invece costituisce un fattore prognostico positivo, ma non è

altrettanto significativa, poiché dipende da altri fattori, quali il successo della terapia e le eventuali complicanze.

L'imaging perfusionale è limitato dal fatto che non esistono al momento criteri standard di acquisizione delle immagini e nemmeno una definizione operativa condivisa di penombra ischemica.

Questa indagine diagnostica fornisce una visione generale delle modifiche emodinamiche in atto nel paziente colpito da stroke e permette di definire e quantificare il volume di parenchima cerebrale interessato dal core infartuato e dalla penombra ischemica. La pTC traccia un bolo di mdc iodato attraverso il tessuto cerebrale in maniera seriata nel tempo e permette una valutazione rapida, minimamente invasiva e quantitativa della dinamica perfusionale cerebrale. Per via della correlazione lineare tra concentrazione di mdc nel tempo e la risultante densità all'immagine, è possibile costruire delle curve densità (intensità se usiamo RM)/tempo da cui si ricavano i parametri di perfusione:

- Volume ematico cerebrale CBV (Cerebral Blood Volume), volume di sangue in una determinata porzione di parenchima cerebrale e si esprime in ml/100g (v.n.= 2,5 ml/100g)
- Flusso ematico cerebrale CBF (Cerebral Blood Flow) è il volume di sangue che attraversa una certa quantità di tessuto cerebrale nell'unità di tempo e si esprime in ml/100g/min (v.n.=50 ml/100g/min)
- Tempo di transito medio MTT (Mean Transit Time), espresso in secondi, è il tempo che i globuli rossi trascorrono all'interno di un determinato volume del letto capillare (v.n. in sostanza grigia =4s v.n. in sostanza bianca =4,8 s). Quando la pressione di perfusione cerebrale scende al di sotto di un certo livello, il compenso con vasodilatazione diviene insufficiente e il CBF cala linearmente alla CPP: di conseguenza MTT si allunga.
- T max, è un parametro di largo impiego nei trial recenti e costituisce il tempo al picco della funzione residua: è una misura del ritardo al passaggio del mdc dalle arterie al parenchima cerebrale (v.n.= 0 s)

Sulla base di questi parametri, il software genera mappe colorimetriche che permettono una rapida interpretazione visiva dello stato perfusionale del parenchima cerebrale colpito da stroke.

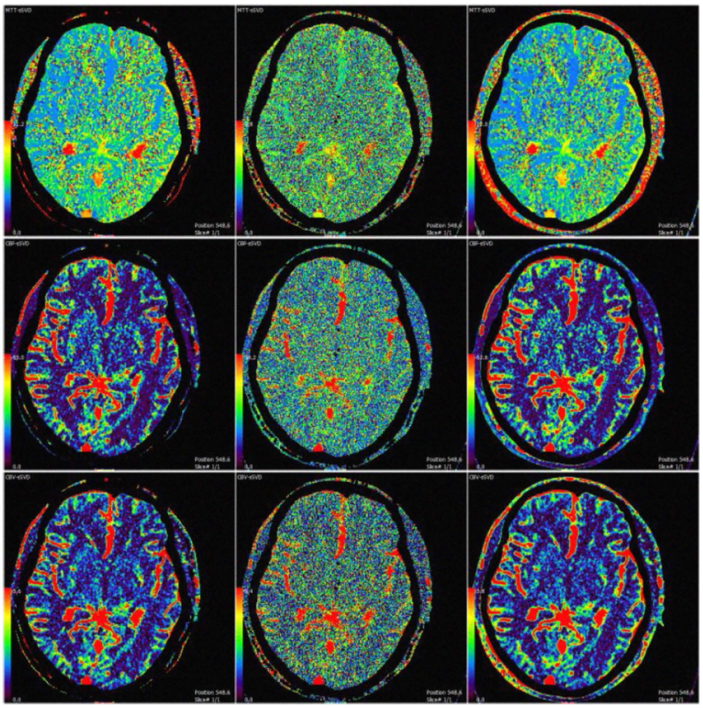


***Figura 7**: Mappe colorimetriche di CBV, CBF e MTT generate sulla base di varie scansioni pTC.*

Il core ischemico si caratterizza per: MTT aumentato, con valori superiori a 5s; CBV ridotto (<2,5 ml/100g), CBF severamente ridotto (<10ml/100g/min).

La penombra ischemica presenta: MTT aumentato, con valori superiori a 5 s; CBV normale o aumentato (>2,5 ml/100g/min) per la vasodilatazione indotta nei circoli collaterali; CBF severamente ridotto (<12-20 ml/100g/ min).

Nella fase precoce, subito successiva all'occlusione vascolare, si verifica una vasodilatazione reattiva e un reclutamento di circoli collaterali di compenso nel tentativo di mantenere un flusso ematico cerebrale (CBF) adeguato: questo determina un aumento del volume ematico CBV. L'incremento di CBV è caratteristico della penombra ischemica ed è possibile se i meccanismi di autoregolazione vasodilatatoria e la circolazione collaterale sono adeguati.

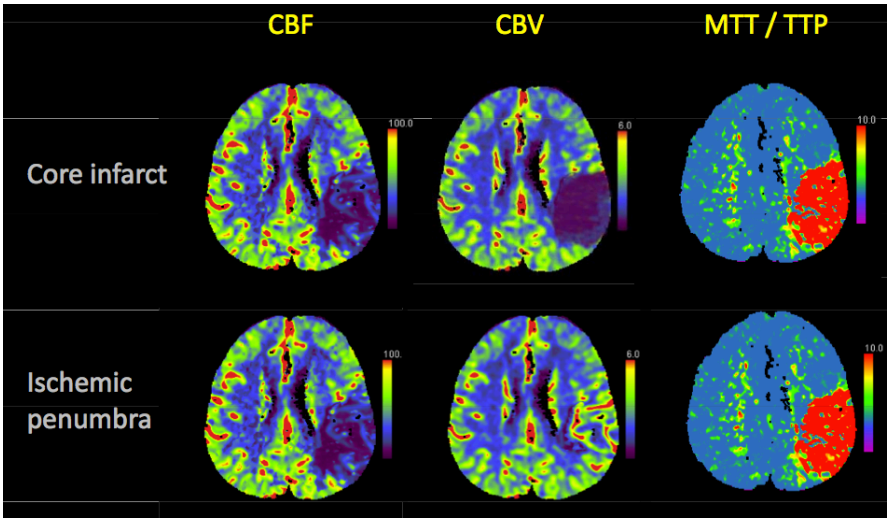


Figura 8: *Variazione dei parametri di perfusione nel core infarct e nella penombra ischemica*

Analogamente alla pTC, si possono eseguire studi perfusionali mediante RM (PWI) sfruttando il mdc al gadolinio: al passaggio attraverso il letto microvascolare, questo agente paramagnetico altera transitoriamente la suscettività magnetica del tessuto, con risultante riduzione non lineare del segnale T2. Vengono acquisite diverse immagini prima e dopo l'iniezione di mdc per tracciare la variazione di segnale, valutare i parametri MTT, T max, CMV e CBV e ricostruire le medesime mappe colorimetriche.

Infine, è anche possibile combinare le immagini DWI e PWI: se PWI rileva aree di parenchima con flusso ematico ridotto in seguito ad occlusione, le lesioni che appaiono in DWI rappresentano tessuto già danneggiato severamente, il core ischemico. Quindi il mismatch DWI-PWI può stimare l'estensione della penombra ischemica e chi può beneficiare della terapia.

1.8 Il percorso extra ospedaliero e il trasferimento

Il percorso terapeutico inizia dalla fase preospedaliera: l'obiettivo è il celere riconoscimento dei sintomi e la tempestiva centralizzazione.

Per far sì che questo avvenga correttamente, la popolazione va informata sulla patologia, soprattutto quella a rischio, ma anche addestrare il

personale del 118 ad identificare un sospetto ictus al triade telefonico, attivare il codice Stroke, riconoscerei segni preococi e gestire il paziente durante il trasporto. Il personale 118, valuta ABC (Airways, Breathing, Circulation), parametri vitali e CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale) e somministra terapia di supporto. Un rapido riconoscimento della presenza di eventuale occlusione di vasi di grosso calibro (LVO) , candidabile a trattamento endovascolare, è importante in quanto evita ritardi nel trasferimento presso Stroke Unit. Per far questo, viene utilizzato lo score RACE (Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale; *Tabella 3)*, una semplificazione della NIHSS che utilizza gli items più predittivi di LVO.

TABLE 1. RACE SCALE*

Item	RACE Score
Facial palsy	
Absent	0
Mild	1
Moderate to severe	2
Arm motor function	
Normal to mild	0
Moderate	1
Severe	2
Leg motor function	
Normal to mild	0
Moderate	1
Severe	2
Head and gaze deviation	
Absent	0
Present	1
Aphasia (if right hemiparesis) *Ask the patient to "Close your eyes" and "Make a fist."*	
Performs both tasks correctly	0
Performs one task correctly	1
Performs neither task	2
Agnosia (if left hemiparesis)	
Patient recognizes his/her arm and the impairment	0
Does not recognize his/her arm or the impairment	1
Does not recognize his/her arm and the impairment	2
Score total	**0–9**

Abbreviations: RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation.
*See www.racescale.org for more information.

Tabella 3: *Score RACE*

Questo score valuta: paralisi facciale, brachiale, crurale, deviazione oculocefalica, afasia/agnosia. Un punteggio ≥ 5 ha sensibilità dell'85%, specificità del 68%, valore predittivo positivo del 42% e valore predittivo negativo del 94%.

Sono possibili due successivi approcci:

1. Il paziente verrà trasferito o ad un centro di I livello in un'unità neurovascolare dove vengono effettuate indagini cliniche e si somministra un'eventuale terapia trombolitica con RT-PA prima di un secondo trasferimento presso una Stroke Unit di II livello attrezzata per il trattamento endovascolare. Secondo l'approccio Rescue, la trombolisi viene effettuata nell'ospedale più vicino, mentre la trombectomia meccanica viene eseguita nel centro più avanzato.

2. Il paziente viene direttamente centralizzato, pertanto sia la trombolisi endovenosa sia la trombectomia vengono eseguite nel centro di II livello.

Come indicato da linee guida, il paziente con stroke deve essere sempre ricoverato in Stroke Unit: si tratta di un'emergenza medica e solo in regime di ricovero è possibile eseguire le indagini diagnostiche adeguate per studiare la condizione neurovascolare e procedere con le misure terapeutiche più opportune. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che il ricovero in una struttura specializzata comporta outcomes migliori rispetto alle cure in altri reparti.
Pertanto la Stroke Unit è designata come l'anello cruciale di tutta la catena assistenza per quando riguarda lo stroke cerebrale acuto e al suo interno cooperano diverse figure professionali.
Occorre avviare le cure riabilitative rapidamente e vengono poste le basi per la prevenzione secondaria, che rappresenta la strategia più utile per la riduzione delle recidive.

1.9 Gestione acuta intraospedaliera

L'ictus è un'emergenza medica, il concetto temporale è essenziale nella gestione del paziente con stroke, infatti ogni secondo che passa tra l'insorgenza dell'evento e la sua risoluzione pone il paziente in una condizione critica: sono persi 32.000 neuroni, 230.000 sinapsi, 200 metri

di fibre mielinizzate (con invecchiamento cerebrale 8,7h), come riportato in Time is brain - Quantified; Saver Stroke 2006. [11]. L'outcome è strettamente correlato all'intervallo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la riperfusione, sia essa tenuta tramite trombolisi endovenosa o tecnica endovascolare o entrambe.

1.9.1 Finestra terapeutica

Time is Brain -- Quantified

(Saver J. Stroke 2006; 37: 263-66)

Pace of Neuronal Circuitry Loss in Acute Ischemic Stroke (Supratentorial)				
	Neurons lost	**Synapses lost**	**Myelinated fibers lost**	**Accelerated aging**
Per stroke	1.2 billion	8.3 trillion	4470 miles	36y
Per hour	120 million	830 billion	447 miles	3.6y
Per minute	1.9 million	14 billion	7.5 miles	3.1 wk
Per second	32,000	230 billion	218 yards	8.7 hr

Tabella 3: *Perdita stimata di circuiti neuronali nello stroke ischemico*

Gli interventi di rivascolarizzazione sono ammessi solo se il paziente ha sviluppato l'evento entro un periodo di tempo massimo (6 ore per la rivascolarizzazione endovascolare). Non è possibile infatti trattare ogni paziente a prescindere dalle tempistiche, perché il rischio concreto è quello di provocare un danno da riperfusione tardiva, il cosiddetto infarcimento emorragico, in cui al danno ischemico si aggiunge una soffione emorragica che comporta un aumento dell'area lesionale. Al fine di evitare ciò, in clinica è possibile basarsi solamente sul numero di ore passate dalla comparsa dei sintomi e come detto, sfruttando il neuroimaging per caratterizzare meglio l'area di mismatch, tra infarct core e penombra ischemica, cercando di includere quei pazienti che, anche se risultano fuori dalla finestra terapeutica, possono comunque beneficiare del trattamento di rivascolarizzazione. In alcuni pazienti selezionati infatti, come quelli con un circolo collaterale efficiente e non

compromesso da danno ipertensivo, è possibile estendere la finestra temporale anche più di 48 ore. [12] [13].

In futuro, potrebbero essere utili trattamenti "penumbral freezing", che riescano a mantenere il tessuto in una condizione di bassa esigenza metabolica per vario tempo, anche se oggi non sono ancora disponibili. Questi andando a congelare l'area ischemica, iniziando il trattamento molto precocemente, permetterebbero di ampliare la finestra terapeutica [14].

Un'altra opzione potrebbe essere la somministrazione di sostanze che aumentano la disponibilità di ossigeno nel sangue.

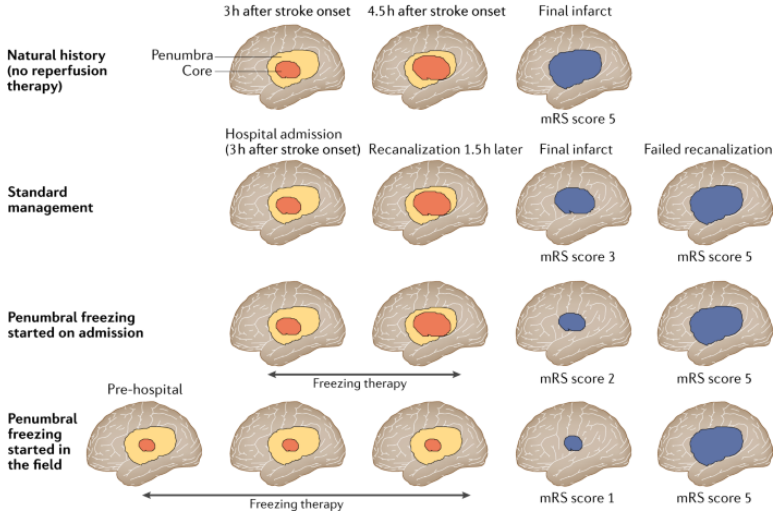


Figura 10: Possibile effetto del trattamento "penumbral freezing"

1.9.2 Approccio Terapeutico allo Stroke

In acuto, si distinguono:

- Terapia standard, non cambia molto la prognosi, è utile per contenere l'evoluzione del danno, ma non a risolverlo definitivamente e prevenire eventi futuri.
- Fibrinolisi sistematica
- Trombectomia meccanica

Gli ultimi due, impattano molto positivamente sulla prognosi.

La *terapia standard,* consiste nell'impiego di farmaci al fine di contenere il danno, quindi ridurre il rischio di ampliamento della zona di sofferenza ischemica, senza però modificare la capacità di sopravvivenza della zona

di penombra e soprattutto, per ridurre il rischio di recidiva (perchè i pazienti con stroke sono a elevato rischio di eventi ravvicinati nel tempo)
Ancora oggi, una buona parte dei pazienti può essere sottoposta solo a questo tipo di trattamento, il quale viene eseguito nei casi in cui l'evoluzione favorevole della zona di penombra non è teoricamente più possibile.
È indicato in:

- Pazienti fuori dalla finestra terapeutica
- Pazienti in cui non si evidenzia la presenza di mismatch tra zona centrale infartuata e periferica
- Pazienti con controindicazioni alla rivascolarizzazione farmacologica/ endoarteriosa

Tale terapia si basa sull'uso di antiaggreganti, che riduce di poco l'evolutività del danno, ma soprattutto abbassa il rischio di recidiva. In genere si usa la cardioaspirina.
È inoltre importante introdurre in terapia, sin dalla fase acuta, farmaci per la modificazione dei fattori di rischio: controllo della colesterolemia con statine, che permettono anche la stabilizzazione delle placche e modulazione dell'elasticità vasale, controllo della glicemia e pressione arteriosa.

La *fibrinolisi sistemica*, è un trattamento di prima linea, efficace, sempre se eseguito nei tempi previsti.
Si basa essenzialmente sull'uso di r-tPA (molecola ricombinante dell'attivatore tissutale del plasminogeno), in grado di agire rapidamente su materiale trombotico fresco lisandolo. È un farmaco che ha dei rischi insiti e va gestito con cautela, perché, se somministrato senza rispettare la finestra terapeutica, può provocare infarcimento emorragico.
I due trials randomizzati e controllati NINDS tPA 1 e 2 [15] hanno dimostrato per la prima volta nel 1995 l'efficacia della trombolisi per via sistemica, somministrando rtPA (attivatore tissutale del plasminogeno

ricombinante) entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, nel trattamento dell'ictus ischemico, portandone all'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) entro quella ristretta finestra temporale (1996). Nel 2008, la finestra terapeutica è stata estesa a 4,5 ore con la dimostrazione di efficacia fino a 6 ore, anche nei pazienti grandi anziani, grazie ai risultati degli studi ECASS III, IST 3. [16][17]

La finestra terapeutica è di 4,5 ore (a partire dall'esordio dei sintomi), indipendentemente dalla conferma o meno della presenza di mismatch nel paziente, inoltre un trattamento effettuato a 1,5 ore è molto più efficace di un trattamento iniziato a 4 ore dall'esordio dei sintomi.

Il paziente va subito messo in condizione di poter iniziare la terapia, andando a definire:

- Il tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, per poter porre l'indicazione
- Presenza di controindicazioni (che aumentano rischio emorragico, come una piastrinopenia importante)
- Esecuzione di una TC nel minor tempo possibile, che viene preferita in prima istanza a metodiche più specifiche o sensibili, a meno che non ci sia incertezza sull'ora di insorgenza della lesione, perché più time consuming. Viene poi associata l'esecuzione di un'angio-TC, per dimostrare l'occlusione dei vasi e riconoscere l'eziologia.

Secondo le linee guida SPREAD più recenti, il trattamento può essere iniziato senza limiti di età o di gravità, molti criteri di esclusione usati in passato, come grandi anziani e presenza di demenza, sono stati eliminati.

La terapia può essere inoltre essere somministrata anche ai pazienti in terapia anticoagulante con warfarin, purché INR sia $\leq 1,7$, così come pazienti con pregresso ictus, diabete, crisi epilettiche o con deficit lieve o in rapido miglioramento, ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento. Si cerca pertanto di estendere il trattamento a più pazienti possibile.

Il farmaco viene somministrato per via endovenosa, a 0,9 mg/kg (oltre i 100 kg si mantiene la quota massima di 90 mg), 10% in bolo, il restante in 1 ora. Viene iniziato il prima possibile, anche già al PS ed è richiesto il monitoraggio del paziente, valutando la pressione arteriosa, il cui rialzo sarebbe pericoloso, in quanto fattore di rischio emorragico ed eseguendo immediatamente una TC se si verifica un peggioramento o si sospetta un'emorragia cerebrale.

Oggi è noto che un paziente con occlusione di un vaso extra/intracranico maggiore ha una ridotta possibilità di beneficio della fibrinolisi sistemica e non permette la corretta ricanalizzazione.
In questi casi, alla fibrinolisi va associata *trombectomia meccanica*, oppure quest'ultima è il solo approccio adottato.
Questa metodica permette l'asportazione diretta del trombo che occlude il vaso tramite l'utilizzo di specifici devices capaci di intrappolare il trombo, condotti in sede per *via endovascolare* ed essendo una procedura che richiede grande competenza e personale specializzato, non può essere condotta in tutti i centri, pertanto dagli ospedali periferici i pazienti dovranno essere trasferiti nel centro di II livello, nel caso delle Marche, a Torrette.
Molti studi sono stati condotti per valutare la possibilità di eseguire un trattamento endovascolare nei pazienti con stroke (come viene fatto in condizioni di ischemia per molti altri distretti), con numerosi fallimenti legati al fatto che i vasi cerebrali sono molto più delicati.

Il trial MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke In The Netherlands) , 2015, [18] è stato il trial randomizzato con risultati più attendibili a certificare l'efficacia degli interventi di rivascolarizzazione rispetto al trattamento standard (Miglioramento post trattamento 33% post trombectomia vs 19% post trattamento standard).
I vantaggi del trattamento endovascolare sono:

- Maggiore efficacia dimostrata nei vasi di calibro maggiore
- Ridotto rischio di emorragie sistemiche, in quanto l'intervento è locale (quindi si possono trattare pazienti con rischio emorragico)
- Permette un ampliamento delle indicazioni rispetto alla trombolisi sistemiche, infatti la finestra terapeutica è di 6 ore dall'esordio dei sintomi, possono essere trattati anche i pazienti in terapia con anticoagulante diretto o in terapia con warfarin e INR > 1,7 o anche pazienti che hanno subito un recente intervento chirurgico maggiore o trauma, previa accurata valutazione del rischio emorragico.

Dal punto di vista terapeutico non ci sono differenze tra ictus aterotrombotico o embolico, varia solo la prognosi, in quanto l'evento cardioembolico non è preceduto da sviluppo di circoli di compenso.
Sono possibili due opzioni:

1. *Trattamento Rescue* - prevede trombolisi endovenosa a dose piena, seguita da trombolisi intrarteriosa. È quello che viene eseguito alla maggior parte dei pazienti. Dopo l'arrivo al PS, con angio-TC viene vista l'occlusione del vaso e viene intrapreso il trattamento fibrinolitico. Se la risposta è positiva, può essere sufficiente, ma questo non succede quasi mai nelle occlusioni dei grandi vasi (LVO). Nella maggior parte dei casi il trattamento fibrinolitico non funziona completamente, perciò il paziente è trasportato all'ospedale centrale dove può essere sottoposto a trombectomia meccanica. I criteri di inclusione comprendono pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa, mancato miglioramento dopo trombolisi endovenosa (miglioramento <4 punti NIHSS entro la fine dell'infusione di tPA e comunque NIHSS>10), riscontro di arteria intracranica occlusa (intra o entracranica, carotide interna o vertebrale) MCA, ACA, PCA, basilare, vertebrale in una indagine come Ecodoppler, AngioTC/RM eseguite prima o dopo trombolisi ev, presenza di mismatch alla pTC o MRI DWI-PWI prima o dopo romboidi endovenosa, disponibilità di un radiologo interventista e della sala angiografica.

2. *Trattamento Bridging, definito anche come Protocollo Karolinska* - oggi è considerato il trattamento ideale, soprattutto per quei pazienti in cui si sospetta che il fibrinolitico da solo non sia sufficiente, quindi non si attende che si esaurisca l'effetto del farmaco, ma si sottopone contemporaneamente a trombectomia meccanica. È più efficace del Rescue, il quale però è ancora applicato per le problematiche legate a sede periferica e centrale in cui arriva il paziente.

1.9.3 Selezione del paziente

Secondo le più recenti linee guida AHA 2018 la trombectomia meccanica è indicata, dopo trombolisi endovenosa, entro 24 ore dall'esordio dei sintomi nei pazienti con occlusione di carotide interna intracranica, cerebrale media nei tratti M1-M2, cerebrale anteriore tratto A1.
Un approccio con trombectomia meccanica primaria è suggerito in caso di controindicazione alla trombolisi per i seguenti criteri di esclusione:

- Tempo trascorso dall'esordio dei sintomi superiore a 4,5 ore
- Terapia anticoagulante in corso, con eparina a basso peso molecolare, con farmaci inibitori della Vitamina K e INR >1,7 o con anticoagulanti diretti
- Traumi maggiori o interventi chirurgici recenti
- Coagulopatie

In seguito alla pubblicazione dei risultati degli studi MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, che hanno dimostrato l'efficacia della trombectomia endovascolare, associata alla miglior terapia medica, il consensus europeo di esperti EROICAS (European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke) [19] ha pubblicato delle raccomandazioni sulla selezione del paziente concentrandosi su alcuni aspetti:

- I pazienti dovrebbero avere una buona autonomia funzionale (mRS 0-1) pre-stroke

- Il tempo trascorso dall'emergenza dei sintomi all'inizio della procedura angiografica dovrebbe essere preferibilmente inferiore alle 6 ore
- OTG (Onset to Groin Puncture) non dovrebbe superare le 12 ore; il neuroimaging avanzato può contribuire a selezionare i pazienti trattabili dalle 6 alle 12 ore dall'onset
- Non sono da considerarsi limiti superiori di età né di limiti inferiori o superiori di punteggio NIHSS
- Non è raccomandato attendere per valutare la risposta al trombolitico prima di procedere al trattamento endovascolare nei pazienti candidabili.

Pertanto nella pratica clinica spesso si riscontrano situazioni borderline, non ben inquadrabili nelle schematizzazioni delle linee guida. In questi casi una risorsa importante è il neuroimaging, in grado di fornire dati importanti per le scelte terapeutiche e di significato prognostico.

1.9.4 Gestione a lungo termine del paziente

Di fondamentale importanza per la gestione post-acuta è l'inquadramento di un paziente in una categoria diagnostica, con la definizione della causa dello stroke, per poter impostare un trattamento adeguato in grado di ridurre il rischio di recidiva. L'appropriatezza degli interventi di prevenzione sono legati indissolubilmente alla capacità di stabilire la specifica eziopatogenesi dell'evento.

In generale i farmaci utilizzati nella terapia del paziente con stroke sono anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, statine e anti-ipertensivi. L'utilizzo degli anticoagulanti sta migliorando nettamente la prognosi dei pazienti con stroke.

Il 25% dei pazienti viene definito come colpito da "stroke criptogenico", cioè di cui non si riesce ad individuare la causa con precisione, sia se non si riesce a risalire ad essa, sia se ne esistono molteplici possibili. Il ruolo della Stroke unit è anche quello di cercare di ridurre al minimo questa categoria.

1.10 Aspetti prognostici

Come già affermato, il fattore tempo è il principale nell'influenzare la prognosi dello stroke, così come la presenza di una Stroke Unit nel centro in cui viene trattato, in grado di garantire la massima specificità dell'insieme dei trattamenti ricevuti.

1.10.1 Correlazione temporale

L'aspetto della correlazione tra tempo ed outcome è stato approfondito da Saver et al. in una metanalisi pubblicata nel 2016 [20] e basata sui risultati dei trial MR CLEAN, ESCAPE [21], REVASCAT, SWIFT PRIME ed EXTEND IA. Il campione ha compreso 1287 pazienti trattati con devices di seconda generazione e lo scopo è stato quello di caratterizzare il periodo entro il quale la terapia endovascolare è associata a benefici e investigare quanto il ritardo del trattamento è correlato all'outcome funzionale, alla mortalità o alle emorragie intracraniche sintomatiche. La trombectomia meccanica (preceduta da rtPA EV) è stata associata a miglioramenti in termini di outcome quando questa è stata eseguita entro 7,3 ore dall'esordio dei sintomi; inoltre in questa finestra temporale gli outcomes sono stati migliori quanto prima si è ottenuta la riperfusione: i benefici sono stati massimi per OTR (Onset To Riperfusion) <2 ore, a 3 ore l'indipendenza funzionale è stata raggiunta nel 64,1% dei casi, a 8 ore è stata del 46,1%. I risultati di questi studi hanno rafforzato la raccomandazione delle linee guida di puntare ad eseguire la procedura angiografica entro 6 ore dall'onset, ottenendo benefici fino a 7,3 ore.
Potenzialmente anche trattamenti oltre le 8 ore possono avere un impatto positivo, ma gli studi non hanno avuto abbastanza pazienti in questa finestra temporale per dare una significatività statistica.

Con queste premesse, Albers et al., nel trial randomizzato, multicentrico e prospettico DEFUSE3 del 2017 [13], si sono posti l'obiettivo di dimostrare i benefici del trattamento endovascolare oltre le 8 ore

dall'esordio dei sintomi in presenza di mismatch all'immagine RM-DWI o TC multimodale. È stata considerata la finestra temporale che va dalle 6 alle 16 ore dall'esordio di ictus ischemico da occlusione di carotide interna o cerebrale media. A 3 mesi, il trattamento endovascolare associato alla terapia medica ha mostrato distribuzioni dei punteggi mRS più favorevoli rispetto alla sola terapia medica, con autonomia funzionale raggiunta rispettivamente nel 45% e nel 17% dei casi; la mortalità è stata del 14% e 26%. Lo studio è stato interrotto dopo analisi ad interim per conferma dell'ipotesi di partenza.

Analogamente a DEFUSE3, lo studio DAWN del 2018 (Nogueira et al.) [12], ha confrontato la terapia combinata, medica e intrarteriosa, con quella standard esclusivamente medica nei pazienti con stroke ischemico acuto che hanno iniziato a manifestare sintomi dalle 6 alle 24 ore prima e che hanno presentato mismatchall'imaging. La ricanalizzazione a 24 ore è stata ottenuta nel 77% dei pazienti del primo gruppo e nel 3% del gruppo di controllo, mentre l'indipendenza funzionale a 3 mesi è stata raggiunta rispettivamente nel 49% e nel 13% dei casi. Non si sono osservate differenze rilevanti in termini di mortalità ictus-correlata a 3 mesi (16% vs 18%).
Si sono evidenziati quindi outcomes a distanza nettamente migliori nei pazienti trattati con tecnica endovascolare e trombolisi rispetto alla sola terapia medica quando l'Onset to Groin Puncture è stato di 6-24 ore, nei casi di mismatch osservato con tecniche DWI e angioTC.

1.10.2 Fattori prognostici

Considerando le disabilità a lungo temine che possono risultare da un episodio di stroke e le differenze interindividuali nel recupero tra i sopravvissuti, cercare di prevedere gli outcomes dello stroke è una questione molto rilevante.
Tra i fattori prognostici negativi si riscontrano:

- Età
- Fibrillazione Atriale

- Precedenti Stroke
- Iniziale compromissione della coscienza
- Deviazione coniugata di sguardo
- Cefalea, nausea, vomito, indici di edema cerebrale associato
- Ipotensione
- Ipertensione, rischio di trasformazione emorragica
- Ipertermia
- Ipodensità precoce (>50%) nel territorio ACM
- Profilo metabolico
- Leucoaraiosi, condizione asintomatica ma non benigna che va valutata, in quanto aumenta il rischio di disabilità, demenza, di stroke, depressione e emorragia dopo trombolisi e.v. e in generale morbilità e mortalità.

CAPITOLO II

Peso, sesso, profilo metabolico nell'outcome dello stroke in letteratura: luci e ombre

In letteratura esistono molteplici studi che hanno approfondito come i sopracitati fattori prognostici vanno ad impattare la severità e l'outcome dello stroke ischemico, mostrando evidenze e meccanismi determinanti, ma anche apportando dati contrastanti o inconclusivi.

2.1 Sovrappeso, obesità e "Obesity paradox"

Sovrappeso e obesità sono sicuramente i fattori prognostici i cui dati in letteratura sono più opposti, ricadendo nella discussione riguardante l'esistenza o meno di un "Obesity Paradox".

2.1.1 Evidenze

Sovrappeso ed obesità sono fattori di rischio significativi per le patologie cerebrovascolari, infatti i soggetti sovrappeso di sesso maschile hanno un rischio 1.35 volte più elevato di stroke rispetto ai normopeso, mentre negli obesi questo arriva a 1.87 [22]. Un valore di body-mass-index (BMI) > 30 è associato ad un aumentato rischio di stroke di 2.77 nei soggetti di sesso maschile e 2.97 di sesso femminile, rispetto ai soggetti normopeso. [23]. L'obesità inoltre è associata a condizioni in grado di influenzare negativamente l'outcome dello stroke. Ad esempio, come osservato da Sarikaya et al. nello studio del 2011 "Impact of Obesity on Stroke Outcome after Intravenous Thrombolysis" [24], nei soggetti obesi si è riscontrata una minore efficacia del trattamento endovascolare trombolitico, o ancora, nello studio "Impact of patient's Weight on Stroke Rehabilitation Results" [25], si è visto come nelle prime 12 settimane post evento, i risultati della riabilitazione sono stati inferiori nei pazienti obesi (valutati tramite BMI), con associazione negativa tra BMI e FIM score (Functional Improvement Measure), usato per la valutazione dello stato funzionale dei soggetti.

Nonostante queste evidenze, sono presenti dati contrastanti riguardanti la relazione tra sovrappeso/obesità e l'outcome.

2.1.2 Obesity Paradox

Il concetto di "*obesity paradox*" si riferisce alla possibilità che soggetti obesi o sovrappeso che hanno avuto un episodio di stroke, possano potenzialmente mostrare un'inferiore mortalità, ridotto tasso di ricorrenza e, in generale, minor incidenza di eventi vascolari maggiori (i.e. infarto miocardico o morte per causa vascolare), quando confrontati con pazienti normopeso. Questo paradosso fu inizialmente descritto nei pazienti in emodialisi e poi osservato anche in pazienti con infarto miocardico, scompenso cardiaco, ipertensione, diabete e arteriopatia obliterante periferica. Alcuni studi si sono espressi a favore dell'esistenza di tale fenomeno, in prima linea Olsen e Andersen nel 2008 con "Body Mass Index and Poststroke mortality" [26], in cui si è analizzato 21,884 pazienti in Danimarca ricoverati per stroke, conoscendo il BMI di ogni individuo e suddividendoli in 5 gruppi sulla base di esso in sottopeso (BMI<18.5), normopeso (BMI 18.5-24.9), sovrappeso (BMI 25.0-29.9), obeso (BMI 30.0-34.9) e severamente obeso (BMI>35).

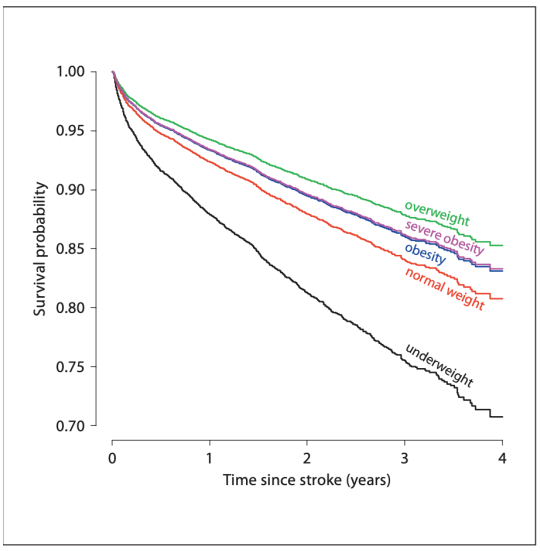


Fig.11: *Probabilità di sopravvivenza in funzione del tempo trascorso dallo stroke nei 5 gruppi secondo il BMI: sottopeso, normopeso, sovrappeso, obeso e severamente obeso.*

Si è osservata una ridotta mortalità nel gruppo dei sovrappeso e severamente obesi, rispetto ai normopeso e infine un'aumentata mortalità nel gruppo dei sottopeso, affermando quindi un rapporto di proporzionalità inversa tra BMI e mortalità post stroke.

Gli stessi autori, nel 2015, con lo studio "The obesità paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients" [27], hanno analizzato un registro danese di 45.615 pazienti con primo episodio di stroke ischemico acuto, di cui 29.326 con noto BMI. I risultati hanno mostrato un'età media di 72,3 anni ,48% di sesso femminile, una mortalità significativamente ridotta nei sovrappeso ed obesi e al contrario elevata nei sottopeso, sempre rapportati ai normopeso e infine anche un ridotto rischio di riammissione per stroke ricorrente negli obesi rispetto ai normopeso.

Questo andamento peggiore nei sottopeso sembrerebbe correlato non solo all'inattività e alla disfunzione motoria, ma anche dall'azione del signaling catabolico, ad esempio attraverso citochine, radicali liberi dell'ossigeno o accelerato signaling nervoso ortosimpatico che andrebbe a stimolare ulteriormente la degradazione tissutale e cambiamenti nella composizione corporea, impattando su capacità di recupero e sopravvivenza. In particolare, l'attivazione del complesso del recettore del fattore di necrosi tumorale attiverebbe una cascata di degradazione proteasomica collegata in qualche modo alla perdita di tessuto muscolare, sarcopenia e cachessia. [28].

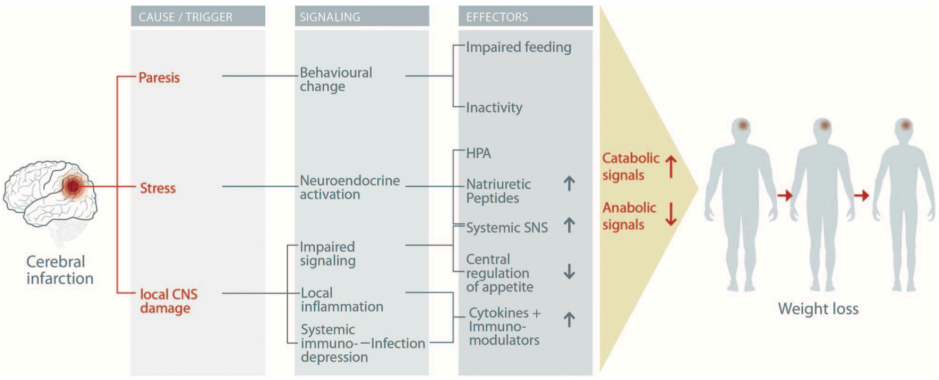


Fig. 12: *Rappresentazione schematica della complessa fisiopatologia dei cambiamenti metabolici e perdita di peso in pazienti con stroke.*

Anche Vemmos et al. nello studio prospettico "Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke" del 2011, indagando un periodo di 16 anni 2785 pazienti, divisi in normopeso, sovrappeso ed obesi secondo il BMI, ha mostrato, in maniera significativa, ridotta mortalità precoce e a lungo termine nei pazienti sovrappeso ed obesi. "Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial" di Doehner et al. 2013 [29] sembra confermare quanto affermato negli studi precedenti, mostrando in una popolazione di 4428 pazienti con stroke o TIA dal Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) un'associazione inversa tra peso e mortalità, ma anche la mancata fatalità della patologia e gli outcome funzionali seguono lo stesso pattern. Viene ribadita inoltre come possibile spiegazione del vantaggio dei soggetti obesi, la maggiore resistenza alla sarcopenia progressiva che si instaura post stroke, legata strettamente ad un outcome peggiore. In questo studio però il BMI era disponibile solo per un terzo dei pazienti, costituendo un limite per la valutazione.

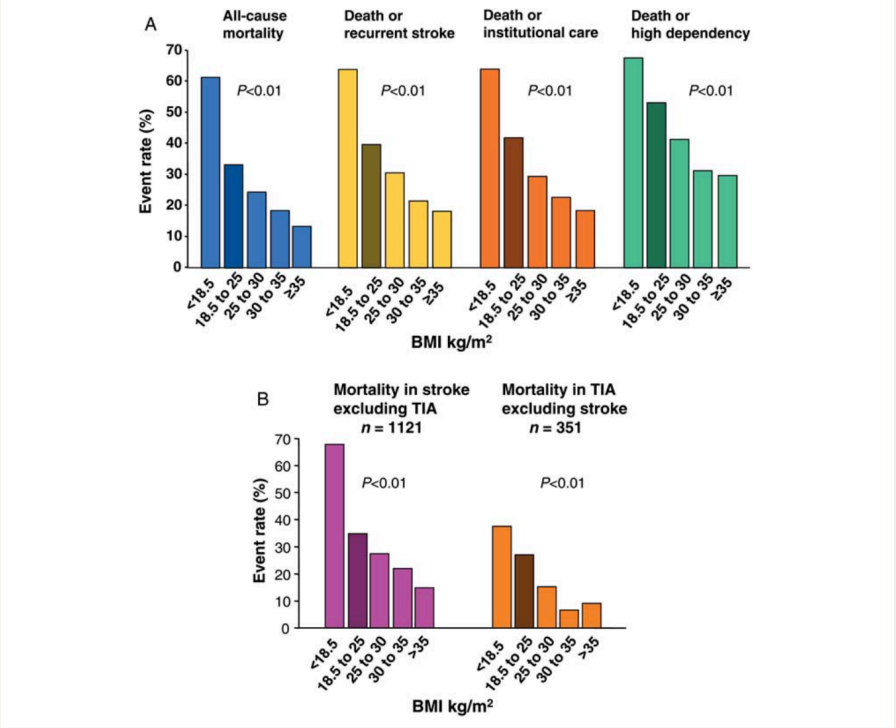


Figura 13: *Variabilità degli outcome nei pazienti con stroke o TIA nei sottogruppi divisi secondo il body mass index (BMI).*

Di contro, l'esistenza dell' Obesity paradox è stata criticata in quanto possibilmente riconducibile a una forma di *selection bias*, o più specificamente *collider bias* [30] e pertanto occorrerebbero studi osservazionali longitudinali più vasti, randomizzati e controllati per valutarla, in quanto la conferma o la smentita determinerebbe una svolta nell'approccio alla prevenzione secondaria nelle diverse categorie di pazienti. Un confondente è sicuramente la presenza di comorbidità, quali infezioni o neoplasie, che a loro volta possono causare perdita di peso indesiderata e aumentata mortalità. Altri confondenti sono l'età e la gravità dello stroke stesso, infatti sembrerebbe che i soggetti obesi sviluppino spesso stroke lacunari, che hanno tipicamente una prognosi migliore. [31]

In numerosi studi riguardanti il paradosso dell'obesità, i pazienti con basso body mass index erano più anziani e avevano uno stroke con un grado di severità maggiore, con conseguente rischio aumentato di mortalità [32][33]. Analisi condotte sulla popolazione Coreana come "Body Mass Index, Initial Neurological Severity and Long-Term Mortality in Ischemic Stroke" del 2011, mostrano che la relazione di beneficio tra obesità e mortalità, a breve e lungo termine, cessa di esistere quando l'analisi viene corretta secondo la severità dello stroke. [34]

Anche in Cina, la cui popolazione presenta un'incidenza di stroke più elevata rispetto alle altre, ma anche un BMI relativamente basso, si è cercato di studiare la relazione tra il BMI e l'outcome dello stroke, sia dal punto di vista della mortalità, sia dal punto di vista funzionale, al fine di indirizzare gli sforzi della prevenzione secondaria. Lo studio "Association of body mass index with mortality and functional outcome after acute ischemic stroke" del 2017 [35] ha utilizzato il registro ChinaQUEST (Quality evaluation of stroke care and treatment) con 4782 pazienti con stroke ischemico acuto. Di questi, 282 erano sottopeso, 2306 normopeso, 1677 sovrappeso e 517 obesi e si è osservato come il rischio di morte o di dipendenza funzionale di alto grado a 3 e 12 mesi nei pazienti sovrappeso e obesi non differiva dai normopeso dopo aver

aggiustato secondo le caratteristiche di baseline. I pazienti sottopeso invece si sono confermati ad aumentato rischio di tutti e tre gli outcome.
Infine, lo studio danese "No obesity paradox" Dehlendorff et al. [36], ha utilizzato i dati provenienti dal Danish Stroke Register, dal 2003 al 2012 sui ricoveri per stroke, valutando la sopravvivenza post stroke in relazione al body mass index. Per superare il sélection bias, ha considerato solo le morti certificate per stroke e che sono avvenute nel primo mese post evento. I pazienti erano 71.617, i BMI erano disponibili di 53.812, ma anche età, sesso, stato civile, severità dello stroke, sottotipo dello stroke, profilo cardiovascolare e stato socioeconomico. Del totale, 7878 (11%) è morto nel primo mese, di questi lo stroke è stato la causa di morte del 70%. Dei pazienti con BMI noto, 9,7% era sottopeso, 39% era normopeso, 35,5% era sovrappeso e 16,8% era obeso. Non si è evidenziata differenza nel rischio di morte per stroke nel primo mese nei pazienti normopeso, sovrappeso ed obesi, così come nella prima settimana. Infine si è osservata una maggiore incidenza di stroke a età inferiore nei pazienti con elevato BMI. Da questo studio emerge che dopo l'evento stroke, lo sforzo della prevenzione secondaria dovrebbe comunque puntare all'ottenimento di un peso normale.

2.2 Ruolo delle differenze legate al sesso

L'impatto delle differenze tra i due sessi sulla severità e outcome dello stroke sono state anch'esse molto indagate. Le donne hanno un'aspettativa di vita maggiore, così come un rischio maggiore di sviluppare stroke, specialmente nel periodo post menopausale. Tuttavia, questo rischio non sembra essere limitato a donne più anziane, ma come riportato dallo studio "ATRIA (AnTicogulation and Risk factors In Atrial fibrillation), il sesso femminile ha una predisposizione significativamente maggiore, rispetto a quello maschile, a sviluppare stroke, indipendentemente dall'età [37]. Molti aspetti dello stroke sono simili nei due sessi, incluse presentazione clinica, aspetto al neuroimaging, sottotipi principali e indicazioni per il trattamento acuto; tuttavia diversi studi

hanno evidenziato caratteristiche cliniche esclusive del sesso femminile che impattano sulla prognosi [38].

I soggetti di sesso femminile tendono ad avere peggiori outcome funzionali, maggior grado di handicap e minor Health-related Quality of Life (HRQoL). [39]. Questo è legato spesso ad un'età media più elevata, ma anche a sintomi più gravi all'esordio e ritardo nella somministrazione di una terapia specifica ed efficace, nonostante sembrerebbe che le donne possano trovare un maggiore giovamento da una terapia anticoagulante corretta e siano più responsive rispetto alla controparte maschile [40].

Un ruolo nell'influenza dei diversi profili di rischio sembra essere rivestito dalla differente distribuzione di grasso corporeo tra i due sessi. Le donne hanno una percentuale maggiore di grasso corporeo rispetto agli uomini in seguito a diversi meccanismi di lipolisi, mediate da catecolamine e da insulina, ma anche diversa ossidazione basale del grasso e sua mobilizzazione e una maggiore percentuale di conservazione dello stesso. [41]

2.3 Profilo metabolico: l'inquadramento in metabolically healthy (MH) e metabolically unhealthy (MU) dei pazienti sovrappeso e obesi

Recentemente sono stati delineati i profili di pazienti sovrappeso/obesi metabolicamente sani (Metabolically Healthy MH) e non sani (Metabolically Unhealthy MU) [42].

È stato evidenziato da Choi et al. [43], come gli individui obesi metabolicamente sani, non hanno mostrato aumentato rischio di stroke rispetto agli individui sani normopeso; al contrario nei metabolicamente non sani (MU), sia normopeso che obesi, hanno mostrato maggiore rischio di stroke. Pertanto l'impatto dell'obesità sul rischio è risultato significativo solamente negli individui MU e non in quelli MH. Inoltre tutti i componenti del profilo metabolico hanno mostrato un'associazione maggiore con lo stroke rispetto all'obesità e l'essere metabolicamente non sani implica un rischio maggiore per stroke in tutte le categorie di

pazienti stratificati per il BMI. Sanchez-Inigo et al. con un'analisi condotta sulla popolazione spagnola ha ottenuto risultati che avvalorano la tesi precedente, sottolineando il maggior coinvolgimento del profilo metabolico nel rischio e outcome di stroke, rispetto alla singola obesità [44].

CAPITOLO III

Materiali e metodi

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le possibili correlazioni tra peso, sesso e profilo metabolico nell'influenzare la severità e l'outcome dello stroke ischemico.

3.1 Popolazione in studio

Sono stati considerati tutti i pazienti ricoverati per stroke ischemico acuto alla Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ancona, Italia, durante un periodo di 12 mesi, dal 1 Maggio 2014 al 1 Aprile 2015. Il Comitato Etico Regionale Marche (CERM) degli Ospedali Riuniti di Ancona ha approvato lo studio. Tutti i partecipanti e/o i caregivers hanno espresso il loro consenso informato scritto a partecipare in accordo alla Dichiarazione di Helsinki.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC cerebrale all'ammissione, 24 ore dopo l'esordio dei sintomi e dopo una settimana. In casi selezionati, alcuni pazienti sono stati sottoposti a RM cerebrale per valutare meglio le caratteristiche delle lesioni ischemiche.

La trombolisi endovenosa è stata eseguita qualora indicata. Durante il periodo di reclutamento, il nostro ospedale non era ancora autorizzato ad eseguire la trombectomia meccanica. In caso di mancanza di indicazioni all'esecuzione di trombolisi endovenosa, è stata avviata immediatamente la terapia standard con farmaci antiaggreganti, in accordo con le linee guida internazionali [45].

3.2 Score di valutazione

Due score di valutazione vengono comunemente utilizzate nella pratica clinica, per valutare come le condizioni del paziente variano nel tempo. Lo score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) è utile per stratificare il livello di autonomia funzionale residua del paziente e offre una misura dell'outcome del trattamento a distanza.

3.2.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS è uno score di valutazione di grande utilizzo nella pratica clinica in caso di stroke; è uno strumento semplice e veloce (richiede 10 minuti circa), ma anche valido e affidabile, che permette di misurare quantitativamente il deficit neurologico in fase acuta, di predire con discreta accuratezza severità e ampiezza della lesione oltre che l'outcome a breve e lungo termine.

Viene impiegato nella valutazione iniziale e nel monitoraggio seriale del paziente dopo lo stroke.

Si compone di 15 items che fanno parte dell'esame obiettivo neurologico: livello di coscienza (vigilanza, orientamento, comprensione ed esecuzione di ordini semplici), sguardo (movimenti oculari), campo visivo, mimica facciale, motilità e forza degli arti superiori e inferiori di entrambi i lati, atassia degli arti, sensibilità, linguaggio, disartria e estinzione visiva/inattenzione.

A ciascuna funzione viene assegnato un punteggio che varia da 0 (normale) a 2-4 (deficit totale). La somma finale dà indicazione della gravità dello stroke: 0 è la normalità, 1-7 rappresenta un deficit neurologico lieve, 8-14 moderato, 15-24 grave, 25-42 molto grave.

Tuttavia, si sono osservati limiti in questo score nella valutazione degli infarti del circolo posteriore, dato che le funzioni del tronco cerebrale non sono adeguatamente esplorate.

3.2.2 Modified Rankin Scale (mRS)

La scala di Rankin modificata è uno strumento molto diffuso sia in ambito clinico che di ricerca, utilizzato per quantificare la disabilità o la dipendenza nelle attività della vita quotidiana dei pazienti che hanno subito un evento cerebrovascolare (o altra malattia causa di disabilità neurologica).

Nei trials clinici è la misura di outcome più comunemente utilizzata e viene calcolata in due momenti:

- Pre stroke - conoscere il livello di autonomia del paziente precedente all'evento ischemico è fondamentale al fine di distinguere le disabilità pre esistenti da quelle associate a stroke;
- A 90 giorni, per avere una misura dell'outcome a distanza: questo si considera favorevole quando il punteggio mRS è compreso tra 0 e 2, sfavorevole quando superiore a 2.

I limiti estremi della scala sono piena autonomia senza sintomi con un punteggio di 0 e morte, con un punteggio di 6.

- Grado 0: nessun sintomo

- Grado 1: nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi. Il paziente è in grado di svolgere tutte le attività ed i compiti abituali (le attività che si compiono almeno una volta al mese). Possono essere presenti sintomi quali: difficoltà nell'espressione verbale, nella lettura o nella scrittura; difficoltà nei movimenti, nelle sensazioni, nella visione o nella capacità di deglutire; disturbi dell'umore.

- Grado 2: disabilità lieve. Il paziente non è più capace di svolgere tutte el attività abituali (ad esempio leggere, lavorare, guidare un veicolo), ma resta comunque autonomo nel camminare e nelle attività della vita quotidiana, quali vestirsi, nutrirsi, muoversi in casa, igiene personale, fare spesa o brevi viaggi. Il paziente non richiede la supervisione di altre persone e può essere lasciato solo in casa per più di una settimana.

- Grado 3: disabilità moderata. Il paziente necessita di qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma rimane la capacità di camminare senza assistenza (seppur con l'ausilio di un bastone o girello). È in grado di vestirsi da solo, provvedere alla propria igiene personale ed alimentarsi; ha invece bisogno di aiuto per attività più complesse quali cucinar o fare acquisti. Richiede di essere assistito più frequentemente di una volta la settimana.

- Grado 4: disabilità moderatamente grave; il paziente non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali. Necessita inoltre di aiuto per alcune attività quotidiane come vestirsi, nutrirsi e seguire l'igiene personale. Questo tipo di paziente può essere lasciato solo per brevi periodi della giornata, ma necessita di visite quotidiane o quantomeno deve vivere in prossimità di qualcuno che possa aiutarlo.

- Grado 5: disabilità grave; il paziente è allettato, incontinente e necessita di assistenza infermieristica e di attenzione costante durante il giorno ed eventualmente anche di notte.

- Grado 6: paziente deceduto.

3.3 Dati clinici e laboratoristici

All'ingresso, ogni paziente ha ricevuto un completo percorso diagnostico con valutazione clinica e laboratoristica.

La pressione arteriosa e l'attività respiratoria e circolatoria sono state monitorate durante l'ospedalizzazione. NIHSS e modified Rankin scale mRS sono stati redatti all'ammissione e quotidianamente fino alla dimissione. È stata registrata la storia clinica, esplorando in particolare la presenza di fibrillazione atriale, patologie cardiovascolari, precedenti stroke, Sindrome Metabolica, ipertensione, diabete, dislipidemia e abitudine tabagica.

In ogni paziente inoltre è stata effettuata una valutazione cardiologica con elettrocardiogramma ed ecocardiografia.

In aggiunta, ogni paziente è stato sottoposto ad ecografia del collo dei tronchi sovra aortici al fine di verificare la presenza di stenosi o occlusioni vascolari e un Doppler transcranico per valutare la circolazione intracranica.

Sulla base dei dati clinici, laboratoristici, ecografia e neurologici, i pazienti sono stati suddivisi in cinque categorie secondo la classificazione TOAST:

1) Aterosclerosi di una grande arteria
2) Cardioembolismo
3) Occlusione di una piccola arteria (lacunare)
4) Stroke di altra eziologia determinata
5) Stroke di eziologia indeterminata

Per poter avere un gruppo di soggetti più omogeneo possibile, sono stati esclusi i pazienti con stroke lacunare.

3.4 Classificazione metabolica e categorie di peso

Al momento dell'ammissione in ospedale è stato calcolato il body mass index (BMI) di ogni paziente, espresso in kg/m^2 [46].

I pazienti sono stati divisi in 3 differenti classi, seguendo la classificazione WHO: normopeso (BMI > 18.5 kg/m^2 e $\leq$ 25 kg/m^2); sovrappeso (BMI > 25 kg/m^2 e $\leq$ 30 kg/m^2); pazienti obesi (BMI > 30 kg/m^2). Sono stati applicati i criteri MetS per stabilire lo status metabolico [47] e per ottenere due diversi gruppi: metabolicamente sani (Metabolically healthy MH) e metabolicamente non sani (Metabolically unhealthy MU).

Secondo una definizione recentemente proposta [48], un paziente MH è definito come un soggetto che non presenta nessuno tra i seguenti criteri MetS:

I. Pressione arteriosa elevata: pressione arteriosa sistolica (SBP) $\geq$ 130 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica (DBP) $\geq$ 85 mmHg o trattamento in corso per ipertensione;
II. Glicemia elevata a digiuno ($\geq$ 100 mg/dL) o trattamento in corso per diabete mellito;
III. Colesterolo totale elevato ($\geq$ 240 mg/dL) o trattamento in corso per dislipidemia.

I soggetti che rientravano in uno o più dei criteri sopracitati sono stati considerati MU.

Components	IDF/AHA/NHLBI	IDF	NCEP-ATPIII
Blood pressure	≥130/85 mmHg or SAH treatment	≥130/85 mmHg or SAH treatment	≥130/85 mmHg
WC	≥94 cm + ethnicity-specific values	≥94 cm + ethnicity-specific values	>102 cm
FG	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥110 mg/dL
TG	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
HDL-C	<40 mg/dL	<40 mg/dL	<40 mg/dL
MetS criterion	≥3 components	WC +2 components	≥3 components

Abbreviations: AHA, American Heart Association; FG, fasting glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IDF, International Diabetes Federation; MetS, metabolic syndrome; NCEP-ATPIII, National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute; SAH, systemic arterial hypertension; TG, triglycerides; WC, waist circumference.

***Tabella 5**: Criteri MetS*

3.5 Analisi statistica

Il presente studio è a singola coorte, ha reclutato pazienti con stroke ischemico ricoverati alla Clinica Neurologica dell'Università Politecnica delle Marche presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona, Italia.

Per ogni paziente, sono stati considerati età, sesso, altezza, peso, BMI, pressione arteriosa sistolica (SBP) e pressione arteriosa diastolica (DBP) all'ingresso, trigliceridi sierici, omocisteinemia, livelli di glicemia a digiuno, score NIHSS all'ammissione e mRS score alla fine del ricovero. Il BMI è stato considerato sia come una variabile a 3 livelli continua, sia categoriale. Il lato cerebrale colpito da stroke è stato considerato come variabile categoriale (sinistro, destro o bilaterale).

Sono state anche schematizzate come variabili binarie il lato cerebrale dello stroke, la storia clinica di fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), la presenza di patologie cardiovascolari, precedenti stroke, MetS, ipertensione, diabete, dislipidemia e abitudine tabagica. I pazienti considerati MH sono stati esclusi dall'analisi.

Per tutte le variabili sono stati eseguiti test di verifica di normalità con il test di Kolomogorov-Smirnov. Se normalmente distribuite, le variabili continue sono state comparate con il *t*-test per le variabili indipendenti e l'analisi di varianza (ANOVA), se non normalmente distribuite con il test U di Mann-Witney e con il test di Kruskal-Wallis.

Le variabili ordinali e dicotomiche sono state verificate con il test chi quadrato. Le relazioni tra BMI, NIHSS score al ricovero e mRS alla

dimissione sono state analizzate con analisi di regressione multipla nel campione totale e tra sesso maschile e femminile.

La selezione delle covariate per il Modello Lineare Generalizzato (GLM) è stato eseguito selezionando le variabili associate con le variabili dipendenti d'interesse (punteggi NIHSS al ricovero e mRS alla dimissione) con il test delle bivariate di Pearson.

Le variabili associate con le variabili dipendenti con un livello di significatività ≤ 0.10 sono state usate in due differenti modelli univariati e sono state selezionate da ogni modello solo le variabili che hanno ottenuto un livello di significatività ≤ 0.10 al test univariato. Da queste analisi, si sono ottenute come covariate le seguenti variabili:

- Lato cerebrale dello stroke
- Tipo di stroke
- Fibrinolisi
- Glicemia a digiuno al ricovero.

Si è preparato poi un Modello Lineare Generalizzato (GLM) / multivariato, adottando lo score NIHSS al ricovero per predire gli outcome, sesso, BMI (variabile categoriale a 3 livelli) e la loro intersezione (sesso*BMI) come predittori e il lato dello stroke, il tipo di stroke, la terapia fibrinolitica e la glicemia a digiuno al ricovero come covariate.

È stato adottato anche un Modello Linare Generalizzato (GLM) / multivariato considerando lo score mRs alla dimissione per predire l'outcome, sesso, BMI (variabile categoriale a 3 livelli) e la loro intersezione (sesso*BMI) come predittori e il lato dello stroke, il tipo di stroke, la terapia fibrinolitica e la glicemia a digiuno al ricovero come covariate.

CAPITOLO IV

Risultati

Sono stati considerati inizialmente centonovantuno pazienti consecutivi con stroke non lacunare.

Undici pazienti sono risultati metabolicamente sani MH e sono stati esclusi dall'analisi. È stato quindi analizzato un campione finale di centottanta pazienti metabolicamente non sani MU.

Due pazienti sono deceduti durante l'ospedalizzazione ed è stato assegnato loro un punteggio di 6 al mRS [49].

Le caratteristiche di base del campione sono sintetizzate nella Tabella 6.

	Overall	Males	Females	P
Sex (%)	180 (100%)	103 (57.2%)	77 (42.7%)	–
Age (mean ± SD), years	69.3 (± 12.0)	69.4 (± 11.1)	71.7 (± 10.2)	0.158
BMI (mean ± SD), kg/m^2	27.0 (± 4.53)	27.3 (± 3.59)	27.2 (± 5.45)	0.873
Functional characteristics of the sample				
NIHSS score, admission (median [IQR])	4 [6]	4 [5]	4 [7]	0.432
NIHSS score, discharge (median [IQR])	2 [4]	2 [4]	2 [5]	0.197
mRS score, admission (median [IQR])	2 [3]	2 [3]	3 [3]	0.399
mRS score, discharge (median [IQR])	1 [3]	1 [3]	1 [4]	0.100
Anatomic characteristics of the stroke				
Stroke Side				
Left	89 (49.4%)	45 (43.7%)	44 (57.1%)	0.122
Right	88 (48.9%)	57 (55.3%)	31 (40.3%)	
Bilateral	3 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (2.6%)	
Stroke Type				
Cardioembolic	59 (32.8%)	35 (32.4%)	22 (28.6%)	0.445
Atherotrombotic	69 (38.6%)	44 (24.4%)	25 (32.4%)	
Cryptogenetic	36 (20.2%)	25 (13.8%)	11 (14.3%)	
Other	16 (8.7%)	10 (5.6%)	6 (7.8%)	
Risk factors and vascular pathologies				
Hypertension (%)	161 (89.4%)	94 (91.3%)	67 (87.0%)	0.359
Diabetes (%)	47 (26.1%)	29 (28.2%)	18 (23.4%)	0.470
Dyslipidaemia (%)	101 (56.1%)	58 (56.3%)	43 (55.8%)	0.950
Smoking (%)	53 (29.4%)	36 (35.0%)	17 (22.1%)	0.061
Atrial Fibrillation (%)	35 (19.4%)	21 (20.4%)	14 (18.4%)	0.711
Cardiovascular pathologies (%)	68 (37.8%)	43 (41.7%)	25 (32.5%)	0.204
Metabolic syndrome (%)	61 (33.9%)	33 (32.0%)	28 (36.4%)	0.544
Previous stroke (%)	28 (15.6%)	15 (14.6%)	13 (16.9%)	0.671
Previous transient ischemic attack (%)	13 (7.2%)	5 (4.9%)	8 (10.4%)	0.156

Tabella 6: *Caratteristiche di base del campione in esame*

Non si sono osservate differenze nell'utilizzo del trattamento fibrinolitico tra le diverse categorie a seconda del BMI (p = .854).

L'analisi di regressione lineare non ha evidenziato un'associazione significativa tra score NIHSS al ricovero e BMI (p = .627; r2 = 0.001) nel campione complessivo. Dall'altra parte, si è osservata una differenza significativa in relazione al sesso: l'associazione tra BMI e score NIHSS al ricovero si è dimostrato significativo nei soggetti di sesso femminile (p = .029; r2 = 0.063) e in quelli di sesso maschile (p = .022; r2 = 0.051), in senso opposto (Figura 14).

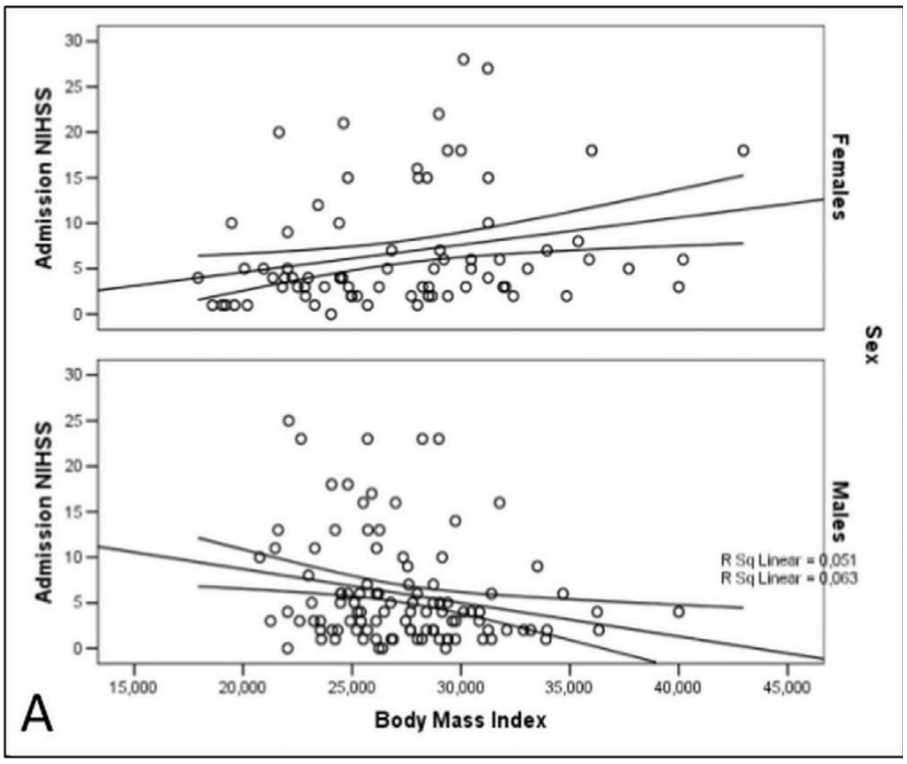


Figura 14: *Regressione lineare riguardante l'associazione tra BMI e score NIHSS al ricovero in soggetti di sesso femminile e maschile*

Inoltre, l'analisi di regressione lineare ha sottolineato un'associazione significativa tra lo score mRS alla dimissione e il BMI (p = .014; r2 = 0.034) nel campione complessivo. Tuttavia, analizzando quest'associazione in relazione al sesso, si è osservato che è risultata statisticamente significativa nelle donne (p = .0001; r2 = 0.167), al

contrario non significativa negli uomini (p = .358; r2 = 0.008) (Figura 15).

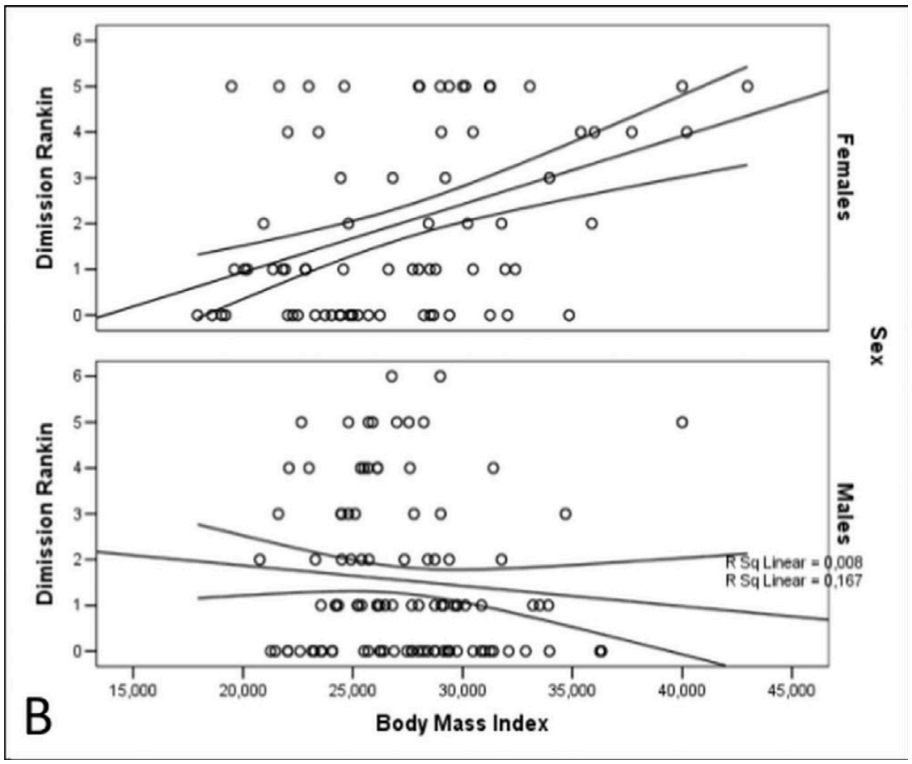


Figura 15: *Regressione lineare riguardante l'associazione tra score mRS alla dimissione e BMI in soggetti di sesso femminile e maschile.*

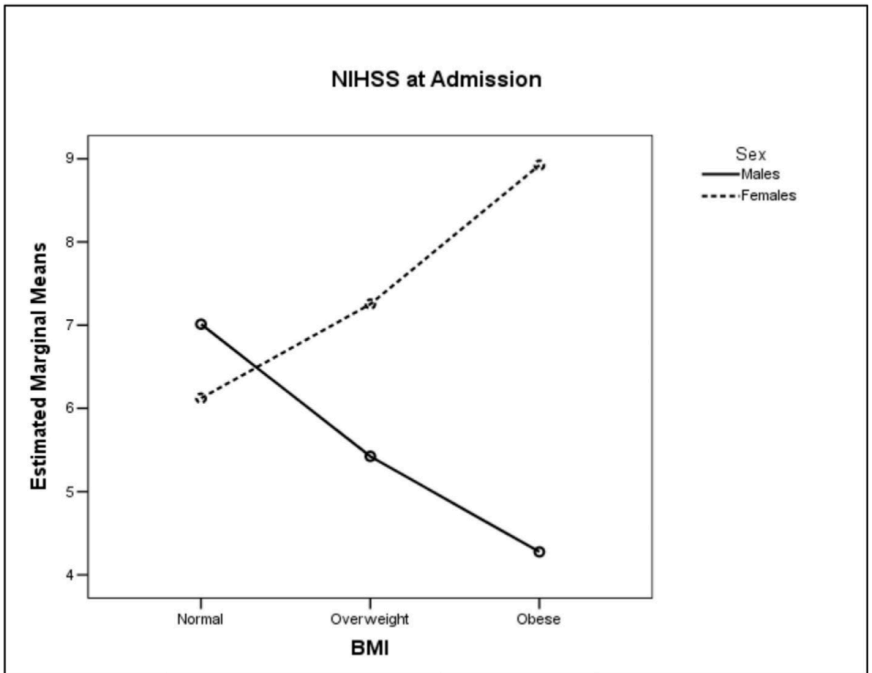
Considerando la categoria di BMI come una variabile ordinale a 3 livelli, l'analisi ANOVA ha evidenziato un trend in crescita significativo nello score NIHSS all'ingresso all'aumentare della categoria di BMI (p = .030 per trend) tra le donne (da una mediana di 4 [3] a 6 [12]).

Tra gli uomini, il modello ANOVA ha sottolineato un trend significativamente decrescente nello score NIHSS all'ingresso, all'aumentare della categoria di BMI (p = .040 per trend) (da 5 a 3). Allo stesso modo, l'analisi ANOVA ha evidenziato un trend in crescita significativo nello score mRS alla fine dell'ospedalizzazione all'aumentare della categoria di BMI (p = .001 per trend) tra le donne (da una mediana di 1 [2] a 4 [4]).

Tra gli uomini, l'analisi ANOVA ha mostrato un trend in discesa non significativo nello score mRS alla dimissione all'aumentare della categoria di BMI (p = .290 per trend) (da una mediana di 1 [3] a 0 [1]).

Nel primo modello GLM/multivariato l'effetto principale del BMI sullo score NIHSS al ricovero è stato non significativo (p = .951) ma l'effetto principale del sesso è risultato significativo. Difatti, i soggetti di sesso femminile hanno presentato punteggi più elevati della controparte maschile (p = .018).

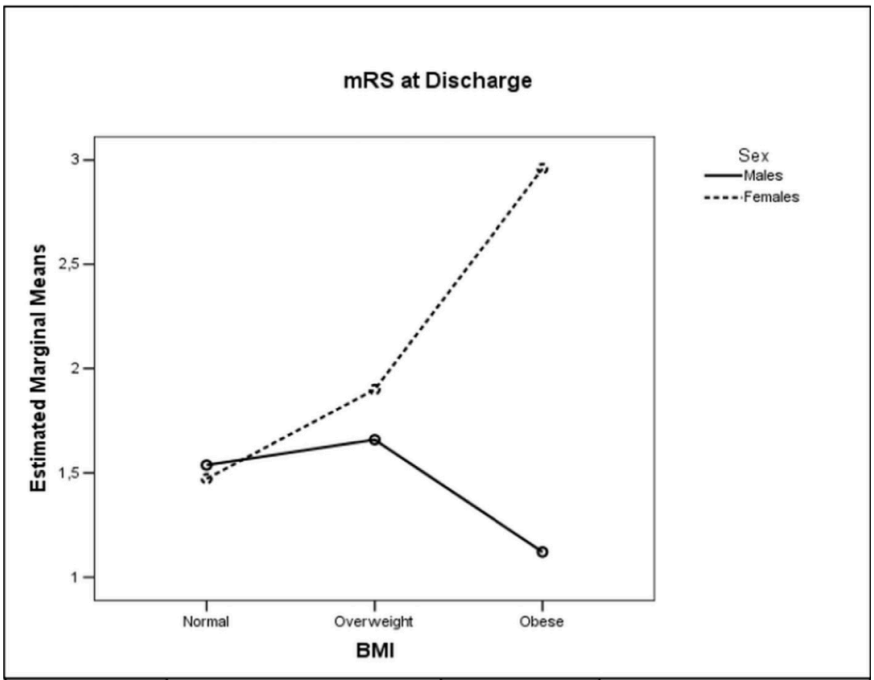
L'interazione tra sesso e BMI è risultata significativa (p = .015): per le donne, elevati valori di BMI si sono associati a score NIHSS al ricovero più alti, mentre per gli uomini il BMI non ha avuto effetto sullo score NIHSS al ricovero. Il coefficiente di determinazione R-squared (R^2) per questo modello è stato 0.459. Le medie marginali stimate derivate da questo modello sono mostrate nella Figura 16.



Males	Mean (95%CI)	Females	Mean (95%CI)
Normal	7,012 (5,216 - 8,808)	Normal	6,122 (4,500 - 7,743)
Overweight	5,424 (4,196 - 6,651)	Overweight	7,253 (5,183 - 9,323)
Obese	4,276 (2,135 - 6,418)	Obese	8,922 (6,941 - 10,904)

Figura 16: *Risultati del modello GLM/multivariato riguardante la relazione tra score NIHSS al ricovero e categoria di BMI tra soggetti di sesso maschile e femminile (Medie marginali stimate del NIHSS score dal modello GLM/ multivariato)*

Nel secondo modello GLM/multivariato l'effetto principale del BMI sullo score mRS alla dimissione è stato non significativo (p = .278), invece l'effetto principale del sesso è stato significativo. Le pazienti di sesso femminile hanno presentato punteggi più elevati dei pazienti di sesso maschile (p = .014). L'interazione tra sesso e BMI è risultato statisticamente significativo (p = .013): per le donne, valori più alti di BMI si sono associati a punteggi mRS più elevati alla dimissione, mentre per gli uomini il BMI non ha avuto effetto sullo score mRS alla dimissione. Il coefficiente di determinazione R-squared (R^2) per questo modello è stato 0.272. Le medie marginali stimate derivate da questo modello sono mostrate nella Figura 17.



Males	Mean (95%CI)	Females	Mean (95%CI)
Normal	7,012 (5,216 - 8,808)	Normal	6,122 (4,500 - 7,743)
Overweight	5,424 (4,196 - 6,651)	Overweight	7,253 (5,183 - 9,323)
Obese	4,276 (2,135 - 6,418)	Obese	8,922 (6,941 - 10,904)

Figura 17: *Risultati del modello GLM/multivariato riguardante la relazione tra score mRS alla dimissione e categoria di BMI WHO tra soggetti di sesso maschile e femminile (Medie marginali stimate dello score mRS dal modello GLM/ multivariato).*

CAPITOLO V

Discussione

I risultati del presente studio sottolineano la complessità delle relazioni esistenti tra l'essere sovrappeso e la severità e l'outcome dello stroke.

In particolare è emerso il ruolo del sesso come fattore principale in grado di modulare l'influenza dell'essere sovrappeso sull'andamento clinico dei pazienti con stroke.

Nelle donne, si è osservato un trend in crescita nello score NIHSS all'ingresso e nello score mRS alla dimissione, all'aumentare dei valori di BMI. D'altro canto, negli uomini, l'aumentare del peso si è associato a un minor punteggio NIHSS all'ingresso e una tendenza a minor punteggio mRS alla dimissione. Questi score validati, che non differivano all'ingresso tra i due sessi, hanno seguito un trend opposto nella severità dello stroke e nell'outcome solamente quando correlati alle categorie di peso.

I meccanismi che sottendono le relazioni tra obesità e stroke sono stati ampiamente studiati e discussi. Come già ribadito, le precedenti indagini che hanno esplorato le relazioni tra BMI e outcome correlati a stroke hanno mostrato risultati contrastanti.

L. Zhao et al. in un ampio studio di 10.905 pazienti [50] con stroke ischemico acuto avevano messo in evidenza come i pazienti sopravvissuti all'evento acuto di stroke e sovrappeso mostravano un miglior recupero funzionale a 3 mesi, ma lo stesso beneficio non era osservabile nei pazienti obesi e severamente obesi. Inoltre hanno osservato come l'obesità severa era associata a mortalità più elevata e l'essere sovrappeso/obeso non era un fattore protettivo di sopravvivenza a 3 mesi dopo lo stroke.

Il loro studio quindi si è focalizzato sul recupero funzionale, mostrando un'associazione indipendente tra l'essere sovrappeso e un miglior recupero funzionale a 3 mesi, un aspetto meno indagato da studi precedenti che si era focalizzati sulla mortalità post stroke [51][52].

La posizione di Zhao et al. quindi sembra confermare ed estendere il paradosso dell'obesità al recupero funzionale, in quanto i pazienti sovrappeso sembrano avere maggiore massa magra rispetto ai normopeso e un miglior reservoi metabolico. Tuttavia, questo non va interpretato "the fatter the better", in quanto hanno potuto osservare, essendo il campione molto vasto, il gruppo dell'obesità severa separatamente e in questa categoria di pazienti non si è osservato un miglioramento significativo.

Dialmetralmente opposta è la posizione dello studio "The PREMIER Study" [53], che afferma che è rischioso considerare solo l'obesità come fattore protettivo nel recupero funzionale post stroke e che il BMI potrebbe non essere una misura accurata nella valutazione della massa corporea in quanto riflette anche la massa magra e si potrebbero utilizzare altre misure come il waist-to-height ratio (WHtR). Con il WHtR infatti si è osservato che un eccesso di adiposità aumenta le possibilità di severa disabilità post stroke ischemico [54].

L'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare i cui effetti sembrano essere ampiamente mediati dall'associazione con ipertensione, displipidemia, diabete e sindrome delle apnee ostruttive del sonno [55].

In generale, l'aumentato rischio di patologie vascolari nei pazienti obesi sembra essere associato a due meccanismi in particolare:

- La *promozione di uno stimolo pro-infiammatorio*, come osservato da Ziccardi et al. in "Obesity, Weight Loss and Endothelial Activation" [56] ha mostrato infatti come i livelli circolanti di TNF-α e IL-6 e le molecole di adesione VCAM-1, ICAM-1 e P-selectin siano più elevati nelle donne obese e correlati con gli indici di adiposità, particolarmente adiposità centrale: in particolare infatti, la distribuzione del grasso corporeo più del grasso totale influenza i livelli citochinici e quindi l'attivazione endoteliale. A conferma di ciò si è vista anche come la perdita di peso sia correlata strettamente alla riduzione dei livelli delle stesse citochine. Pertanto l'obesità sembra essere legata in maniera indipendente allo stimolo pro-infiammatorio,

rispetto ad altri fattori confondenti. Le concentrazioni di TNF-α e IL-6 si sono dimostrate associate anche al BMI [57][58]. Questo sembra suggerire che le citochine, derivanti in parte dal tessuto adiposo, soprattutto viscerale, possano avere un ruolo nella attivazione endoteliale e disfunzione endoteliale osservata nelle donne obese, particolarmente quelle con obesità viscerale più marcata.

- *Condizioni pro-trombotiche:* lo studio di G De Pergola et al., infatti mostra che l'obesità è caratterizzata da 1) maggiori concentrazioni plasmatiche di fattori pro-trombotici (quali PAI-1 Ag, attività PAI-1, vWF Ag, attività vWF, fattore VII e fibrinogeno), 2) incremento delle concentrazioni plasmatiche di PAI-1 Ag e vWF Ag sono indipendentemente associate all'accumulo centrale di grasso come valutato dalla misurazione della circonferenza vita; 3) livelli plasmatici più elevati di fattori protrombotici (quali PAI-1 Ag, vWF Ag e fattore VII) sono associati più strettamente con la circonferenza vita rispetto alla WHR nelle donne obese in particolare; 4) espressione più elevata anche di fattori anti trombociti come proteina C e t-PA, in tentativo di compensare l'aumento dei fattori pro-trombotici [59][60].

Oltretutto, l'eccesso di peso e l'obesità potrebbero aumentare il rischio d'insorgenza di diverse complicanze come trombosi venosa profonda [61][62], alterata glicemia e diabete [63], infezioni nosocomiali [64] legate al sottodosaggio degli antibiotici negli obesi e l'alterata farmacocinetica dei farmaci, lesioni da pressione [65].

La complessità del profilo di rischio cardiovascolare globale nei pazienti obesi con stroke potrebbe spiegare il "paradosso dell'obesità" a riguardo del rischio di ricorrenza [66].
Le recenti evidenze sul ruolo del profilo metabolico nell'influenzare la morbilità vascolare e la possibilità di classificare i pazienti in MH o MU possono fornire informazioni utili per spiegare i risultati contrastanti

ottenuti nel tentativo di definire la funzione dell'obesità nelle patologie vascolari.

I pazienti obesi MH sono caratterizzati infatti da una minore prevalenza di indici di compromissione cardiovascolare quali insulino resistenza, profilo lipidico pro-aterogenico, stato pro-infiammatorio ed ipertensione. In aggiunta, gli stessi presentano un minor accumulo di grasso a livello viscerale, epatico e intramuscolare e una minor espressione di geni o di marcatori genetici, che codificano per la differenziazione del tessuto adiposo [67]. Tuttavia, è importante tenere in considerazione come gli individui MH possano comunque avere multipli fattori di rischio intermedi che possano portare a Diabete mellito di tipo II e malattie cardiovascolari, pertanto vanno comunque verificati periodicamente, soprattutto trigliceridi, glicemia, HOMA index, proteina C reattiva e bassi livelli di HDL [68].

I pazienti obesi MU d'altra parte, presentano un profilo di rischio completamente inverso rispetto agli MH. [69]

Lo stato MU potrebbe essere anche associato a severa leucoaraiosi [70], condizione riconosciuta a rischio per stroke, demenza e morte, visibile alla RM con immagini FLAIR o T2 pesate, espressione di lesioni ischemiche nella sostanza bianca su base aterosclerotica [71], riguardante soprattutto piccole e medie arterie [72].

L'obesità viscerale è legata alla prevalenza di leucoaraiosi [73][74], essendo la distribuzione del grasso corporeo, specialmente quello viscerale, un fattore cruciale nel determinare i fenotipi MH e MU. Inoltre attraverso i meccanismi di stimolazione pro-infiammatoria precedentemente descritti, con la secrezione di adipocitochine, compresi TNF-α, MCP-1 e adiponectina da parte del tessuto adiposo, con conseguente disfunzione endoteliale e progressiva insulino resistenza, si spiegherebbero i danni specifici ai piccoli e medi vasi, caratteristici della leucoaraiosi [75].

Inoltre, nei pazienti con alterato profilo metabolico, è stata descritta la presenza di una reattività vascolare cerebrale compromessa, indice di alterazione dell'unità neurovascolare legata all'aterosclerosi e a rischio di stroke [76][77].
Secondo i risultati degli studi "Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)" e "Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) [69], la presenza di Sindrome Metabolica è stato il fattore predittivo più rilevante di tutte le cause di mortalità, ma anche di sindrome coronarica e stroke.

I risultati ottenuti dallo studio in oggetto della presente tesi sembrano confermare questi dati sono nelle donne; sono state infatti descritte ampiamente differenze nella severità e prognosi dello stroke legate al sesso. Le donne affette da stroke infatti sono ricoverate con scores NIHSS più elevati e peggiore outcome degli uomini [40][78].

Uno studio molto vasto eseguito su 1.3 milioni di donne britanniche precedentemente stroke-free (al primo episodio di stroke), ha mostrato che valori più alti di BMI sono associati con aumentato rischio di stroke ischemico ma ridotto rischio di stroke emorragico [77].
Molti indagini si sono indirizzate alla valutazione della differente relazione tra Sindrome metabolica e rischio di stroke nei soggetti di sesso maschile e femminile; tale sindrome ha una simile prevalenza in entrambi i sessi, ma l'effetto promotore di patologie cerebrovascolari è maggiore nelle donne [79][80].

Questo effetto è amplificato nei soggetti sovrappeso ed obesi, ma un ampio studio eseguito su 90.527 infermiere ha documentato che il rischio di patologie cerebrovascolari in un periodo di 30 giorni è più alto nelle donne MU tra tutte le categorie di BMI. Inoltre, un grande sottogruppo di donne MH sono passate ad uno stato MU nel tempo [80]. I fattori che hanno influito nell'aumentare il rischio di passaggio tra i due stati metabolici sono stati soprattutto diabete e ipertensione.

Questi dati, almeno in parte, potrebbero spiegare alcuni dei ritrovamenti del presente studio.
Gli scores NIHSS al ricovero e mRS alla dimissione più elevati nelle donne all'interno delle varie categorie di BMI, sono possibilmente influenzati da un progressivo squilibrio dei fattori che contribuiscono alla Sindrome metabolica.

L'influenza del sesso sull'outcome dello stroke potrebbe riguardare anche la reattività del sistema immunitario. In tal senso, recenti reviews sul ruolo della neuroinfiammazione hanno formulato l'ipotesi che la risposta all'insulto cerebrale dipenda dal *sesso della cellula*, mediato da differenze nei pathways apoptotici [78][86].
Colture cellulari con cellule XX (femmine) e XY (maschi) in vitro hanno mostrato maggiore suscettibilità alla neurotossicità per le cellule XY e maggiore sensibilità alla morte programmata con meccanismi proapoptotici per le cellule XX [79]. Analisi specifiche riguardanti il sesso mancano in molti trial clinici, nonostante siano stati identificati dimorfismi sessuali cellulari rilevanti nei pazienti con stroke ischemico. Un esempio di differenza legata al sesso recentemente identificata nel signaling pro infiammatorio dopo lo stroke, è la produzione di IL-10 dai linfociti T regolatori e dai linfociti T Helper Th2 CD4+ [78]. Nello stroke ischemico, un'eccessiva produzione di IL-10 contribuisce all'immunosopressione che si instaura dopo la patologia, la quale contribuisce a peggiorare gli outcome in termini di recupero funzionale. [84]

Inoltre, il profilo ormonale riveste un ruolo importante nel determinare le condizioni di salute. L'estradiolo infatti ha un potente effetto sull'endotelio, promuovendo vasodilatazione e flusso sanguigno, mentre il testosterone ha effetti opposti [85].
Dopo la menopausa, le donne perdono l'effetto protettivo ormonale e si dimostrano più suscettibili allo sviluppo di lesioni cerebrali. Per di più, le donne nel periodo post menopausa, presentano una minor reattività

cerebrovascolare rispetto agli uomini della stessa età [79], rendendole di fatto più esposte a danno aterosclerotico e cerebrale.
È stato osservato infatti come gli ormoni femminili rivestano un ruolo sulla risposta immunologica all'infiammazione: livelli ridotti di estrogeni sono associati ad un'amplificazione della risposta infiammatoria.
I due recettori estrogenici identificati finora, ERα e ERβ, sono proteine intracellulari che attivano effettori genomici e non genomici nei neuroni [81]. Dati sperimentali mostrano come le concentrazioni ormonali e l'attività recettoriale intracellulare siano implicate nella capacità degli estrogeni di controllare la microglia e l'infiammazione a livello cerebrale, in particolare esercitando un effetto di protezione verso la neurotossicità [82].

Per questi motivi, si sottolinea che le donne incluse nel presente studio in oggetto erano tutte nella fase post menopausa.

5.1 Conclusioni

Gli aspetti discussi in questa tesi potrebbero spiegare la severità maggiore degli stroke nelle donne rispetto agli uomini. In accordo ai risultati, l'essere sovrappeso potrebbe essere incluso tra le possibili determinanti legate al sesso di severità e outcome dello stroke ischemico [79].
La prevenzione e correzione dell'eccesso di peso dovrebbero essere considerate come importanti targets per migliorare la gestione dello stroke. In questi termini, la perdita di peso potrebbe risultare in un ridotto carico di patologie cerebrovascolari, almeno nelle donne.
Lo studio in oggetto presenta alcuni limiti. Diverse indagini hanno mostrato che la valutazione della circonferenza della vita o il waist-to-hip ratio (WHR) sono più precisi del BMI per definire l'obesità centrale [23]. Tuttavia, il BMI rimane lo strumento più utilizzato e validato per la valutazione di alterazioni nel controllo del peso, specialmente in presenza di condizioni cliniche severe che rendono difficili altri approcci per la definizione dell'obesità [46][83].

Un’altra grande limitazione è la mancanza di un follow-up a lungo termine.

Inoltre, non si sono ottenuti dati sui biomarker infiammatori, specialmente i livelli di uricemia, che sono ampiamente coinvolti nei meccanismi dell’infiammazione e metabolici associati all’obesità e al rischio di stroke. In più, non è stato suddiviso il campione secondo la classificazione TOAST, ma sono stati considerati tutti i tipi di stroke insieme, escluse le lesioni lacunari.

Per questi motivi, i presenti riscontri dovrebbero essere considerati preliminari e limitati ad un sottogruppo di pazienti con stroke ischemico. Questi dati forniscono suggerimenti per una migliore prevenzione e miglior stratificazione dei pazienti e sono richieste ulteriori indagini viste le loro possibili implicazioni cliniche e data la necessità di ricercare trattamenti più specifici ed efficaci nei confronti dello stroke ischemico.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanza G, Setacci C, Ricci S, Castelli P, Cremonesi A, Lanza J, Novali C, Pratesi C, Santalucia P, Speziale F, Zaninelli A, Gensini GF. An update of the Italian Stroke Organization-Stroke Prevention Awareness Diffusion Group guidelines on carotid endarterectomy and stenting: A personalized medicine approach. Int J Stroke. 2017 Jul;12(5):560-567. doi: 10.1177/1747493017694395. Epub 2017 Jan 1. PMID: 28697713.

2. R*opper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's Principles of Neurology. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014.*

3. Standring S, Gray H, eds. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed., anniversary ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008

4. Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35

5. Chung J-W, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. Journal of the American Heart Association. 2014;3(4):e001119. doi:10.1161/JAHA.114.001119

6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes

of cerebral infarction. Lancet. 1991;337(8756):1521-1526.

7. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention: meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology*. 2015;85(4):373-380. doi:10.1212/WNL.0000000000001780

8. Marcelo Rocha, MD, PhD and Tudor G. Jovin, MD
Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke; https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017673

9. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125(Pt 3):595-607. doi:10.1093/brain/awf047

10. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2011;10(11):978-986. doi:10.1016/S1474-4422(11)70192-2

11. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-266. doi:10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab

12. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. Int J Stroke 2017;12:641-652.

13. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). Int J Stroke 2017;12:896-905.

14. Penumbral freeze: travel distance and delays provide an opportunity to study prerecanalization therapy neuroprotection; David J Blacker; Future Neurology 2017 12:4, 185-188

15. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 1995;333(24):1581-1588. doi:10.1056/NEJM199512143332401

16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2008;359(13):1317-1329. doi:10.1056/ NEJMoa0804656

17. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. The Lancet. 2012;379(9834):2352-2363. doi:10.1016/S0140- 6736(12)60768-5

18. Fransen, P.S., Beumer, D., Berkhemer, O.A. *et al.* MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **15,** 343 (2014). https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-343

19. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, et al. European recommendations on organisation of interventional care in acute

stroke (EROICAS). European Stroke Journal. 2016;1(3):155-170. doi:10.1177/2396987316659033

20. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(12):1279-1288. doi:10.1001/jama.2016.13647

21. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, et al. Analysis of workflow and time to treatment on thrombectomy outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) randomized, controlled trial. *Circulation*. 2016;133(23):2279-2286.

22. L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. Alberts, L.J. Appel, L.M. Brass, C.D. Bushnell, et al., Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association stroke council: cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research inter- disciplinary working group, Circulation 113 (2006) e873–e923.

23. Y. Winter, S. Rohrmann, J. Linseisen, O. Lanczik, P.A. Ringleb, J. Hebebrand, et al., Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient is- chemic attacks, Stroke 39 (2008) 3145–3151, https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.108.523001.

24. H. Sarikaya, F. Elmas, M. Arnold, D. Georgiadis, R.W. Baumgartner, Impact of obesity on stroke outcome after intravenous thrombolysis, Stroke 42 (2011) 2330–2332, https://

doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599613

25. L. Kalichman, B. Rodrigues, D. Gurvich, Z. Israelov, E. Spivak, Impact of patient's weight on stroke rehabilitation results, Am. J. Phys. Med. Rehabil. 86 (2007) 650–655.

26. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, Andersen KK. Body mass index and poststroke mortality. *Neuroepidemiology* 2008; **30:**93–100.

27. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. Int J Stroke. 2015 Jan;10(1):99-104. doi: 10.1111/ijs.12016. PMID: 25635277.

28. Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. Stroke. 2011 Dec;42(12):3646-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619163. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21960580.

29. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, Manios E, Georgiopoulos G, Alevizaki M. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. Stroke. 2011 Jan;42(1):30-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593434. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21127299.

30. Ferreira I, Stehouwer CD. Obesity paradox or inappropriate study designs? Time for life-course epidemiology. J Hypertens. 2012 Dec;30(12):2271-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835b4fe0. PMID: 23151882.

31. Katsnelson M, Rundek T. Obesity paradox and stroke: noticing the (fat) man behind the curtain. Stroke. 2011 Dec;42(12):3331-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.632471. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21960568.

32. Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death. Beom Joon Kim, Seung-Hoon Lee, Keun-Hwa Jung, Kyung-Ho Yu, Byung-Chul Lee, Jae-Kyu Roh Neurology Aug 2012, 79 (9) 856-863; DOI: 10.1212/WNL.0b013e318266fad

33. Choi H, Nam HS, Han E. Body mass index and clinical outcomes in patients after ischaemic stroke in South Korea: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2019 Aug 24;9(8):e028880. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028880. PMID: 31446408; PMCID: PMC6719766.

34. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, Kim BJ, Yoon BW. Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2011;32(2):170-6. doi: 10.1159/000328250. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21849776.

35. Sun W, Huang Y, Xian Y, Zhu S, Jia Z, Liu R, Li F, Wei JW, Wang JG, Liu M, Anderson CS. Association of body mass index with mortality and functional outcome after acute ischemic stroke. Sci Rep. 2017 May 31;7(1):2507. doi: 10.1038/s41598-017-02551-0. PMID: 28566757; PMCID: PMC5451428.

36. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body mass index and death by stroke: no obesity paradox. JAMA Neurol. 2014 Aug;71(8):978-84. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1017. PMID: 24886975.

37. C. Fang, D.E. Singer, Y. Chang, E.M. Hylek, L.E. Henault, N.G. Jensvold, A.S. Go, Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study, Circulation 112 (2005) 1687–1691.

38. T. Kurth, M.-G. Bousser, Stroke in women: an evolving topic, Stroke 40 (2009) 1027–1028, http://dx.doi.org/10.1161/ STROKEAHA.109.547471.

39. S.L. Gall, P.L. Tran, K. Martin, L. Blizzard, V. Srikanth, Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life, Stroke 43 (2012) 1982–1987, http://dx.doi.org/10.1161/ STROKEAHA.111.632547.

40. L. Falsetti, G. Viticchi, L. Buratti, C. Balucani, A.M. Marra, M. Silvestrini, From head to toe: sex and gender differences in the treatment of ischemic cerebral disease, Pharmacol. Res. 121 (2017) 240–250, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.006

41. E. Blaak, Gender differences in fat metabolism, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 4 (2001) 499–502.

42. R. Xu, X. Gao, Y. Wan, Z. Fan, Association of metabolically healthy overweight phenotype with abnormalities of glucose levels and blood pressure among Chinese adults, JAMA Netw. Open 2 (2019) e1914025, https://doi.org/10.1001/ jamanetworkopen.2019.14025.

43. H.J. Lee, E.K. Choi, S.H. Lee, Y.J. Kim, K.D. Han, S. Oh, Risk of ischemic stroke in metabolically healthy obesity: a nationwide population- based study, PLoS One 30 (2018) e0195210, , https://

doi.org/10.1371/journal.pone.0195210.

44. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. Int J Stroke. 2017 Feb;12(2):187-191. doi: 10.1177/1747493016672083. Epub 2016 Oct 22. PMID: 28134052.

45. P.A. Ringleb, M.G. Bousser, G. Ford, P. Bath, M. Brainin, V. Caso, et al., Guidelines for management of ischaemic stroke and transent ischaemic attack 2008, Cerebrovasc. Dis. 25 (2008) 457–507, https://doi.org/10.1159/000131083.

46. WHO, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva, 2000.

47. K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato,
et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the in- ternational diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; world heart federa- tion; international atherosclerosis society; and International Association for the Study of Obesity, Circulation 120 (2009) 1640–1645.

48. F.B. Ortega, C.J. Lavie, S.N. Blair, Obesity and cardiovascular disease, Circ. Res. 118 (2016) 1752–1770, https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.

49. J. Rankin, Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis, Scott. Med. J. 2 (1957) 200–215.

50. L. Zhao, W. Du, X. Zhao, L. Liu, C. Wang, Y. Wang, et al., Favorable functional recovery in overweight ischemic stroke survivors: findings from the China national stroke registry, J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 23 (2014) e201–e206, https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.002. Paradoxical longevity in obese patients with intracerebral hemorrhage.

51. B.J. Kim, S.-H. Lee, W.-S. Ryu, C.K. Kim, J. Lee, B.-W. Yoon , Neurology Feb 2011, 76 (6) 567-573; DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820b7667.

52. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. Stroke. 2009 Aug;40(8):2704-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.550228. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19542056.

53. E. Chiquete, C. Cantú-Brito, J. Villarreal-Careaga, L.M. Murillo-Bonilla, R. Rangel- Guerra, C. León-Jiménez, et al., Obesity paradox and functional recovery in first- ever acute ischemic stroke survivors: the PREMIER study, Rev. Neurol. 16 (51) (2010) 705–713.

54. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke. 2003 Jul;34(7):1586-92. doi: 10.1161/01.STR.0000075294.98582.2F. Epub 2003 May 29. PMID: 12775882.

55. W.N. Kernan, S.E. Inzucchi, C. Sawan, R.F. Macko, K.L. Furie, Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention, Stroke 44 (2013) 278–286, https://doi.org/ 10.1161/

STROKEAHA.111.639922.

56. P. Ziccardi, F. Nappo, G. Giugliano, K. Esposito, R. Marfella, M. Cioffi, et al., Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year, Circulation 105 (2002) 804–809.

57. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972–978.

58. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78:273–2 77.

59. T. Razinia, J.L. Saver, D.S. Liebeskind, L.K. Ali, B. Buck, B. Ovbiagele, Body mass index and hospital discharge outcomes after ischemic stroke, Arch. Neurol. 64 (2007) 388–391.

60. G. De Pergola, V. De Mitrio, F. Giorgino, M. Sciaraffia, A. Minenna, L. Di Bari, et al.,
Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese pre- menopausal women: relationship with body fat distribution, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 21 (1997) 527–535.

61. L.P. Liu, H.G. Zheng, D.Z. Wang, Y.L. Wang, M. Hussain, H.X. Sun, et al., Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors, CNS Neurosci. Ther. 20 (2014) 403–410, https://doi.org/10.1111/ cns.12227.

62. P.D. Stein, A. Beemath, R.E. Olson, Obesity as a risk factor in venous thromboem- bolism, Am. J. Med. 118 (2005) 978–980.

63. D.P. Guh, W. Zhang, N. Bansback, Z. Amarsi, C.L. Birmingham, A.H. Anis, The in- cidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis, BMC Public Health 9 (2009) 88, , https://doi.org/10.1186/ 1471-2458-9-88.

64. R. Huttunen, M. Karppelin, J. Syrjänen, Obesity and nosocomial infections, J. Hosp. Infect. 85 (2013) 8–16, https://doi.org/10.1016/ j.jhin.2013.06.012.

65. M.S. Maurer, J.A. Luchsinger, R. Wellner, E. Kukuy, N.M. Edwards, The effect of body mass index on complications from cardiac surgery in the oldest old, J. Am. Geriatr. Soc. 50 (2002) 988–994.

66. C.J. Lavie, R.V. Milani, H.O. Ventura, Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss, J. Am. Coll. Cardiol. 53 (2009) 1925–1932, https://doi.org/10.23736/ S0026-4806.17.05022-4.

67. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1281-3. doi: 10.1016/ S0140-6736(08)61531-7. PMID: 18929889.

68. G. Plourde, A.D. Karelis, Current issues in the identification and treatment of me- tabolically healthy but obese individuals, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 24 (2014) 455–459, https://doi.org/ 10.1016/j.numecd.2013.12.002.

69. F. Guo, W.T. Garvey, Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy Obesity: stability of metabolic health status in adults, Obesity 24 (2016) 516–525, https://doi.org/10.1002/oby.21344.

70. T. Okamura, Y. Hashimoto, M. Hamaguchi, A. Ohbora, T. Kojima, M. Fukui, Metabolically healthy obesity and risk of leukoaraiosis; a population based cross- sectional study, Endocr. J. 65 (2018) 669–675, https://doi.org/10.1507/endocrj. EJ18-0023.

71. Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraio- sis: a review. *Stroke* 28: 652–659.

72. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA (2002) Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *J Neurol Sci* 203–204: 159–163.

73. Anan F, Masaki T, Eto T, Iwao T, Shimomura T, *et al.* (2009) Visceral fat accumulation is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 39: 368–374.

74. Karcher HS, Holzwarth R, Mueller HP, Ludolph AC, Huber R, *et al.* (2013) Body fat distribution as a risk factor for cerebrovascular disease: an MRI-based body fat quan- tification study. *Cerebrovasc Dis* 35: 341–348.

75. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Kubo S, Araki M, *et al.* (2015) Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease. *Hypertens Res* 38: 291–297.

76. G. Viticchi, L. Falsetti, L. Buratti, S. Luzzi, M. Bartolini, M.C. Acciarri, et al., Metabolic syndrome and cerebrovascular impairment in Alzheimer's disease, Int. J. Geriatr. Psychiatry 30 (2015) 1164–1170, https://doi.org/10.1002/gps.4269.

77. M.E. Kroll, J. Green, V. Beral, C.L. Sudlow, A. Brown, O. Kirichek, et al., Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: prospective study in women and meta-ana- lysis, Neurology 87 (2016) 1473–1481.

78. M.S. Spychala, P. Honarpisheh, L.D. McCullough, Sex differences in neuroin- flammation and neuroprotection in ischemic stroke, J. Neurosci. Res. 95 (2017) 462–471, https://doi.org/10.1002/ jnr.23962.

79. M.J. Reeves, C.D. Bushnell, G. Howard, J.W. Gargano, P.W. Duncan, G. Lynch,
et al., Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes, Lancet Neurol. 7 (2008) 915–926, https://doi.org/10.1016/S1474- 4422(08)70193-5.

80. B. Iglseder, P. Cip, L. Malaimare, G. Ladurner, B. Paulweber, The metabolic syn- drome is a stronger risk factor for early carotidatherosclerosis in women than in men, Stroke 36 (2005) 1212–1217.

81. A. Maggi, P. Ciana, S. Belcredito, E. Vegeto, Estrogens in the nervous system: mechanisms and non-reproductive functions, Annu. Rev. Physiol. 66 (2004) 291–313.

82. E. Vegeto, V. Benedusi, A. Maggi, Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and

neurodegenerative diseases, Front. Neuroendocrinol. 29 (2008) 507–519, https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.04. 001.

83. P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella, F. Garbagnati, F.P. Cappuccio, L. Scalfi, Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants, Stroke 41 (2010) e418–e426, https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.109.576967.

84. Conway SE, Roy-O'Reilly M, Friedler B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. 2015. Sex differences and the role of IL-10 in ische- mic stroke recovery. Biol Sex Differ 6:17.

85. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006; **101:** 1252–61.

86. F. Liu, Z. Li, J. Li, C. Siegel, R. Yuan, L.D. McCullough, Sex differences in Caspase activation after stroke, Stroke 40 (2009) 1842–1848, https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.108.538686.

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Bartolini per la grande disponibilità dimostratami, dei preziosi consigli e suggerimenti per lo svolgimento del lavoro, oltre che per gli insegnamenti profusi durante lo svolgimento dell'attività in reparto.

Grazie alla mia famiglia per il supporto incondizionato e costante durante tutto il percorso di studi, anche nei momenti di difficoltà.

Grazie ai miei amici di sempre, sempre uniti nonostante i diversi percorsi intrapresi, e agli amici con cui ho condiviso questi anni di Università tra studio, tirocinio e bei momenti.

Grazie ad Anna Carla, per essere sempre al mio fianco, per la fiducia e per avermi fatto capire quanta forza in più si riesce ad avere insieme.