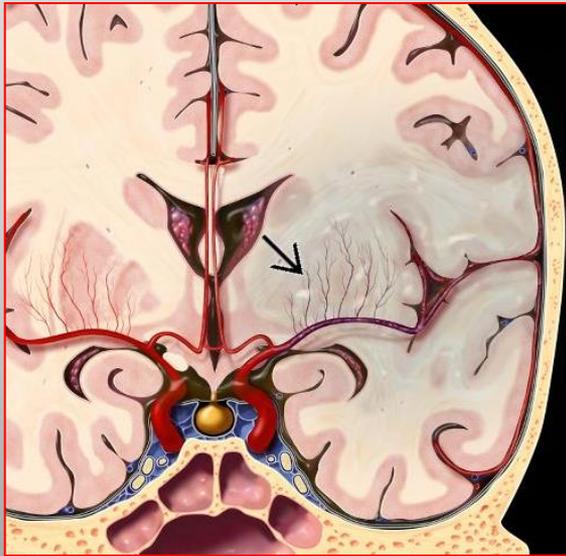


Neuroimmagini nell'ictus acuto

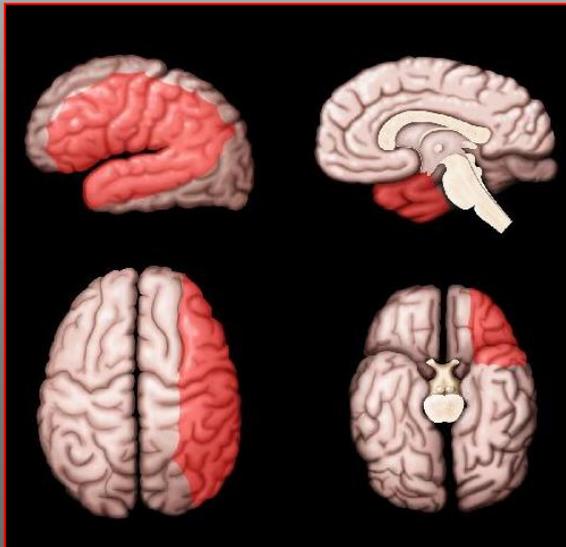
Enrico Fainardi

*Unità Operativa di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze e
Riabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna,
Ferrara*

Ischemia cerebrale

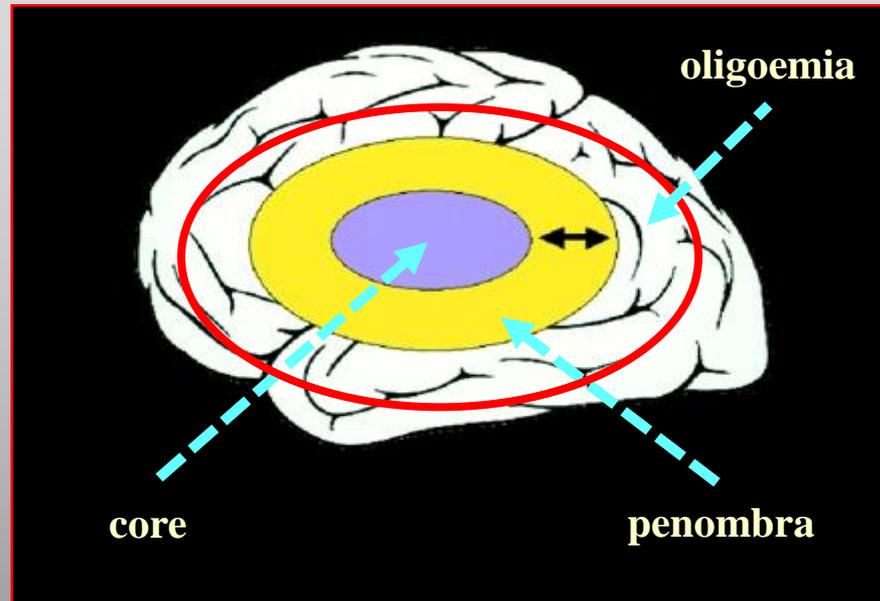


L'*ischemia cerebrale* consiste in una riduzione del flusso ematico cerebrale o ipoperfusione a livello di una zona di tessuto nervoso



E' causata dall'occlusione di un'arteria cerebrale da parte di un coagulo che si forma in sede (trombo) o da un frammento di trombo proveniente da un altro vaso (embolo) che causa l'arresto o la riduzione del flusso ematico cerebrale in corrispondenza del rispettivo territorio di irrorazione

L'area ischemica

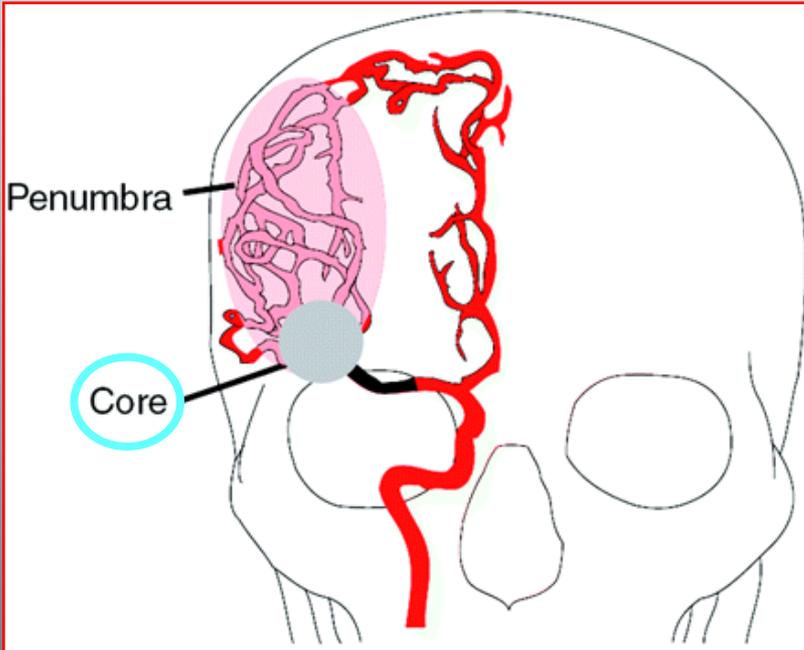


Dal punto di vista funzionale la lesione ischemica acuta può essere suddivisa in due zone distinte:

- 1) una zona centrale = il *core ischemico*
- 2) una zona periferica = la *penombra ischemica*
- 3) una zona perilesionale = l'*oligoemia benigna*

Il core ischemico

Il core ischemico è un'area di tessuto cerebrale disposta al centro della lesione ischemica acuta che risulta:



• ed evolve irrimediabilmente verso l'infarto (morte cellulare)

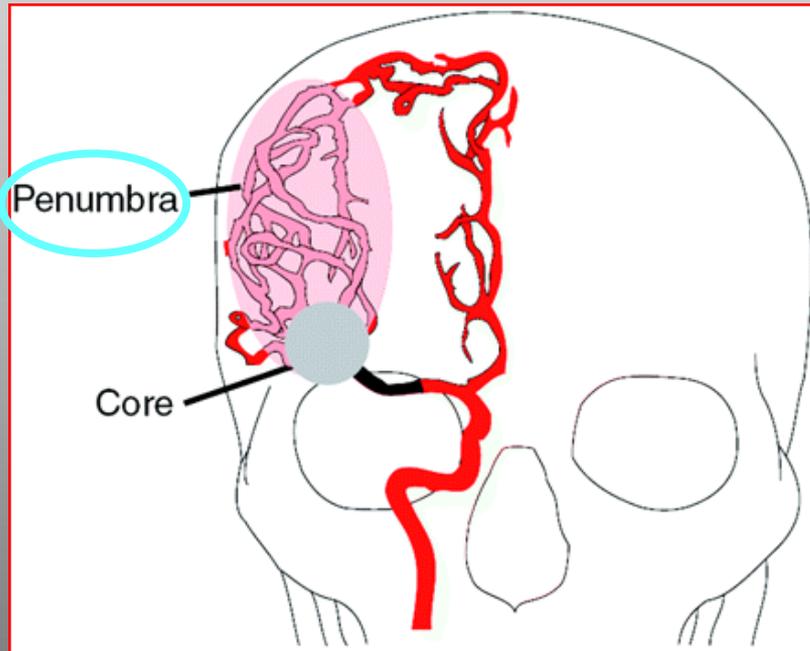
• severamente ipoperfusa

• danneggiata in modo irreversibile perché sia funzionalmente che strutturalmente compromessa

• non più vitale, né potenzialmente recuperabile in caso di riperfusione

La penombra ischemica

La penombra ischemica è un'area di tessuto cerebrale localizzata alla periferia del core ischemico che appare:



• a rischio di infarto verso il quale evolve progressivamente in circa 8-10 ore se non viene riperfusa (“time is brain”)

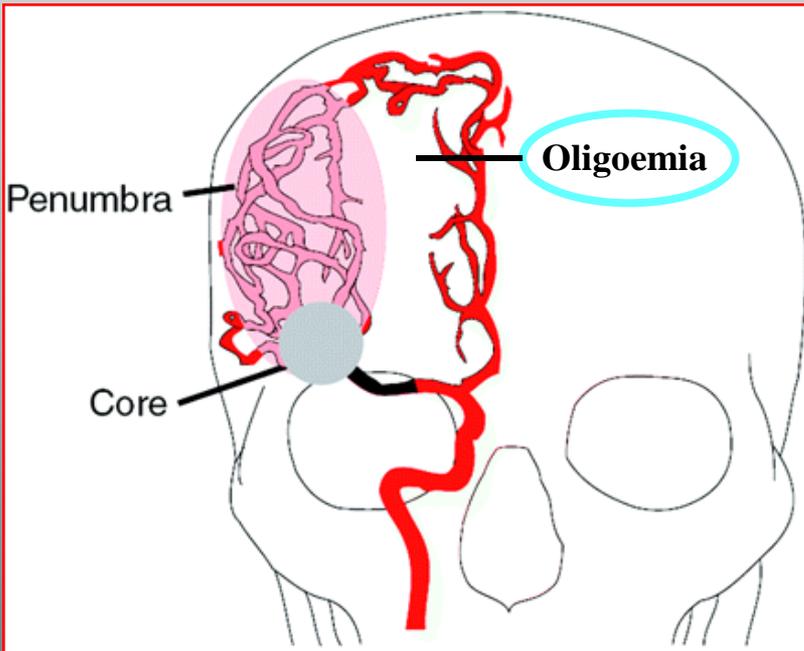
• severamente ipoperfusa

• danneggiata in modo reversibile perché funzionalmente compromessa, ma strutturalmente ancora integra grazie alla vasodilatazione prodotta dalla apertura di circoli collaterali di compenso

• ancora vitale e potenzialmente recuperabile in caso di riperfusione

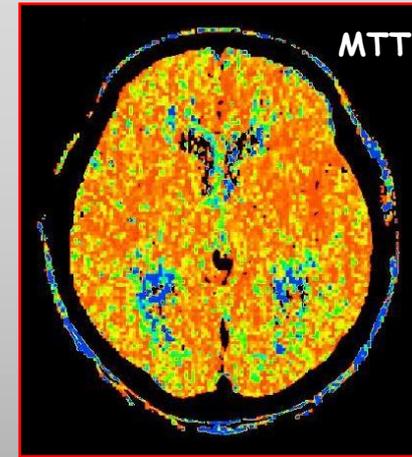
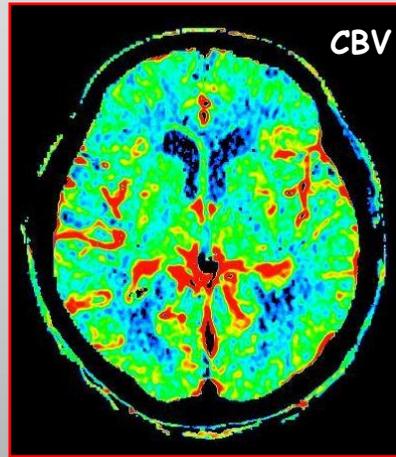
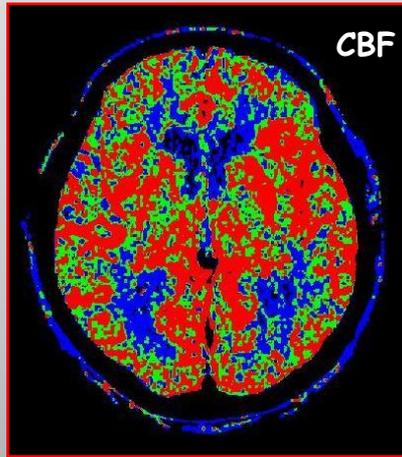
L'oligoemia

L'oligoemia benigna è un'area di tessuto cerebrale situata attorno alla zona di penombra che si presenta:



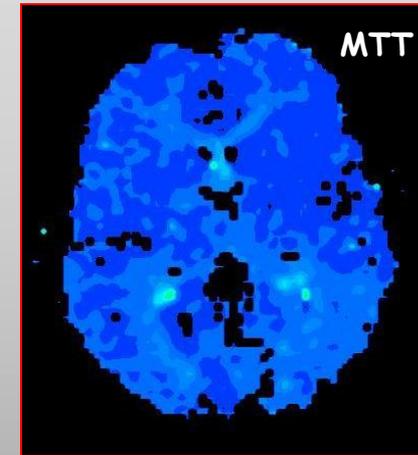
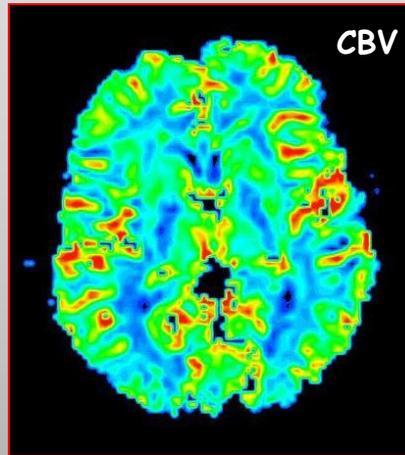
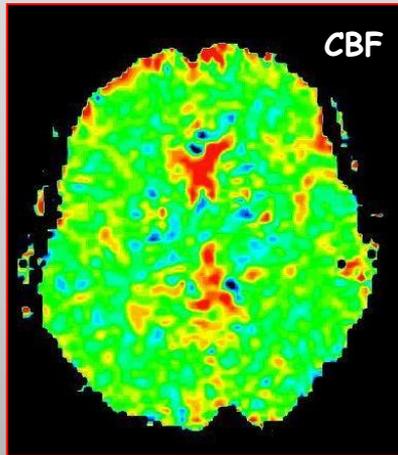
- moderatamente ipoperfusa
- non danneggiata perché sia funzionalmente che strutturalmente integra
- vitale che recupera spontaneamente e non necessita di riperfusione
- non a rischio di infarto

I parametri perfusionali



- flusso ematico cerebrale (cerebral blood flow = CBF) è la quantità di sangue (ml) che attraversa un certo volume di tessuto (100gr) in un dato tempo (min) e si misura in ml/100g/min (valore normale = 50 ml/100gr/min)
- volume ematico cerebrale (cerebral blood volume = CBV) è la quantità di sangue (ml) che attraversa un certo volume di tessuto (100gr) e si misura in ml/100g (valore normale = 2.5 ml/100gr)
- tempo medio di transito (mean transit time = MTT) rappresenta il tempo di circolo e cioè il tempo che impiega il sangue ad attraversare i vasi cerebrali e si misura in secondi (valore normale = 5 sec)

Relazioni fra i parametri perfusionali

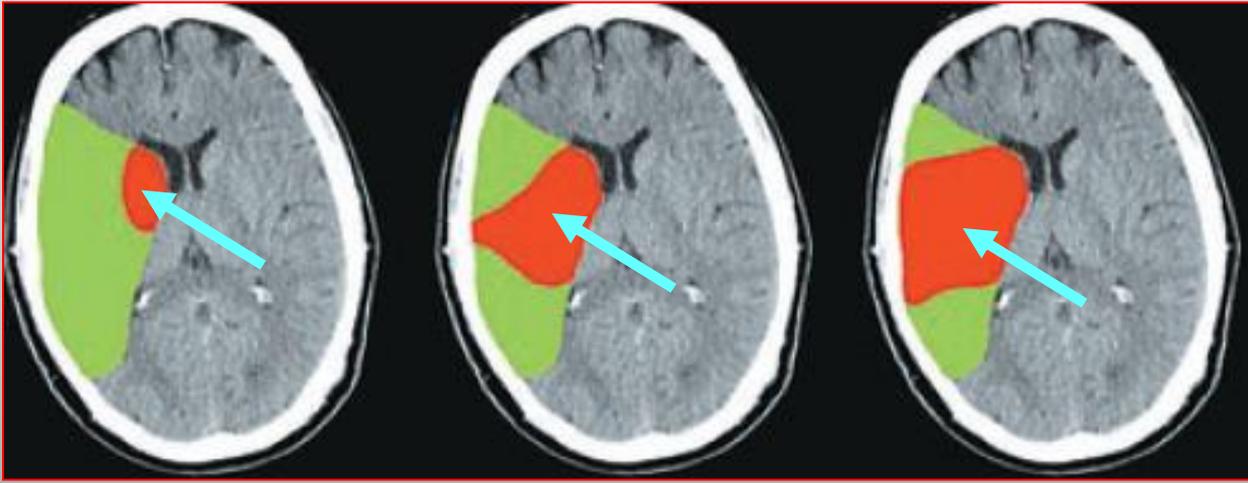


Il flusso ematico cerebrale (CBF) è il rapporto fra il volume ematico cerebrale (CBV) ed il tempo medio di transito (MTT)

$$CBF = CBV / MTT$$

Questa equazione prende il nome di
“principio del volume centrale”

Core ischemico e perfusione

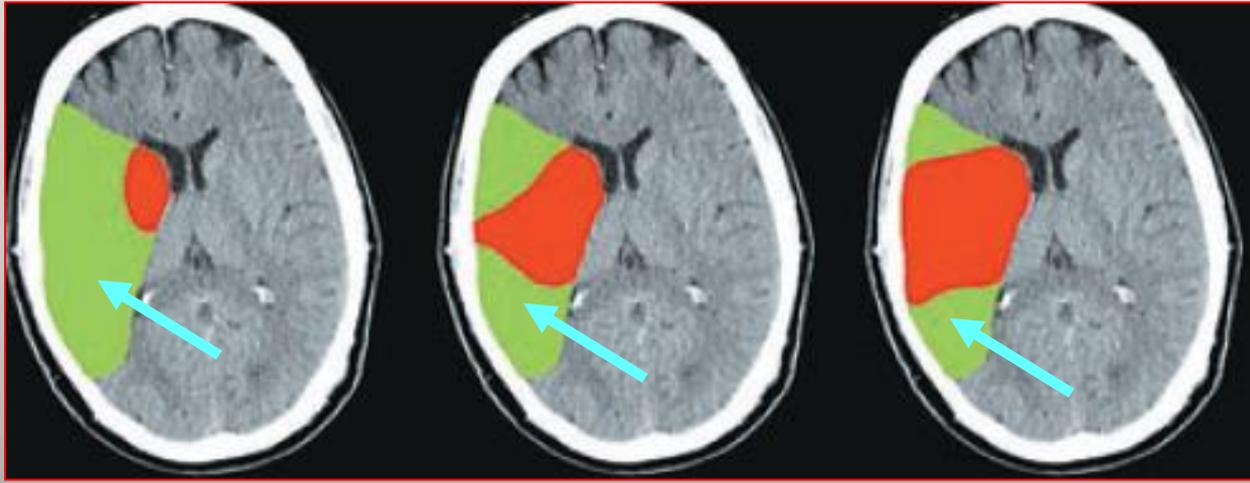


- il CBF è severamente ridotto con valori inferiori a 10 ml/100gr/min (CBF < 10 ml/100gr/min)

il CBV è ridotto con valori inferiori a 2.5 ml/100gr (CBV < 2.5 ml/100gr)

- il MTT è aumentato con valori superiori a 5 secondi (MTT > 5 sec)

Penombra ischemica e perfusione

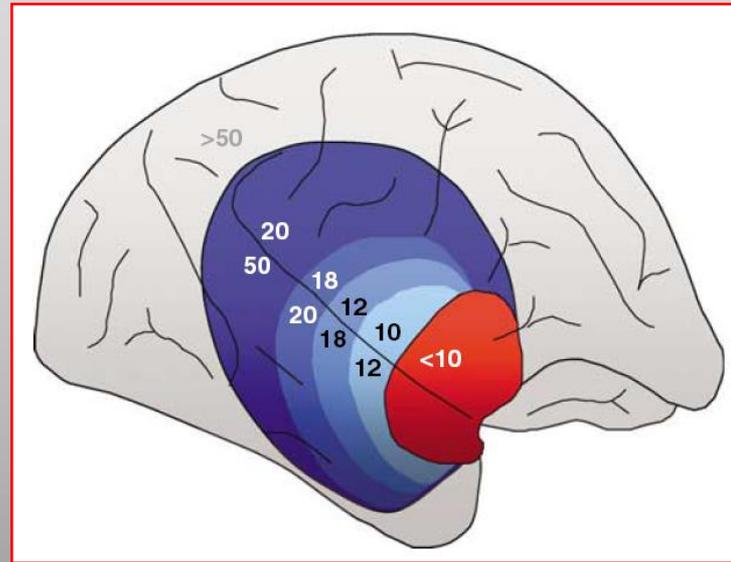


- il CBF è severamente ridotto con valori inferiori a 10 ml/100gr/min ($CBF < 10$ ml/100gr/min)

il CBV è normale o aumentato con valori uguali o superiori a 2.5 ml/100gr ($CBV \geq 2.5$ ml/100gr) per la vasodilazione indotta dall'apertura dei circoli collaterali

- il MTT è aumentato con valori superiori a 5 secondi ($MTT > 5$ sec)

Dimensioni della penombra



Le dimensioni della penombra ischemica dipendono da:

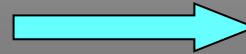
- **efficienza dei circoli collaterali di compenso**
- **severità dell'ischemia**
- **estensione dell'ischemia**
- **durata dell'ischemia**

Efficienza dei circoli collaterali

- se i *circoli collaterali entrano in funzione* nel territorio di irrorazione dell'arteria occlusa, la zona di penombra può essere ampia

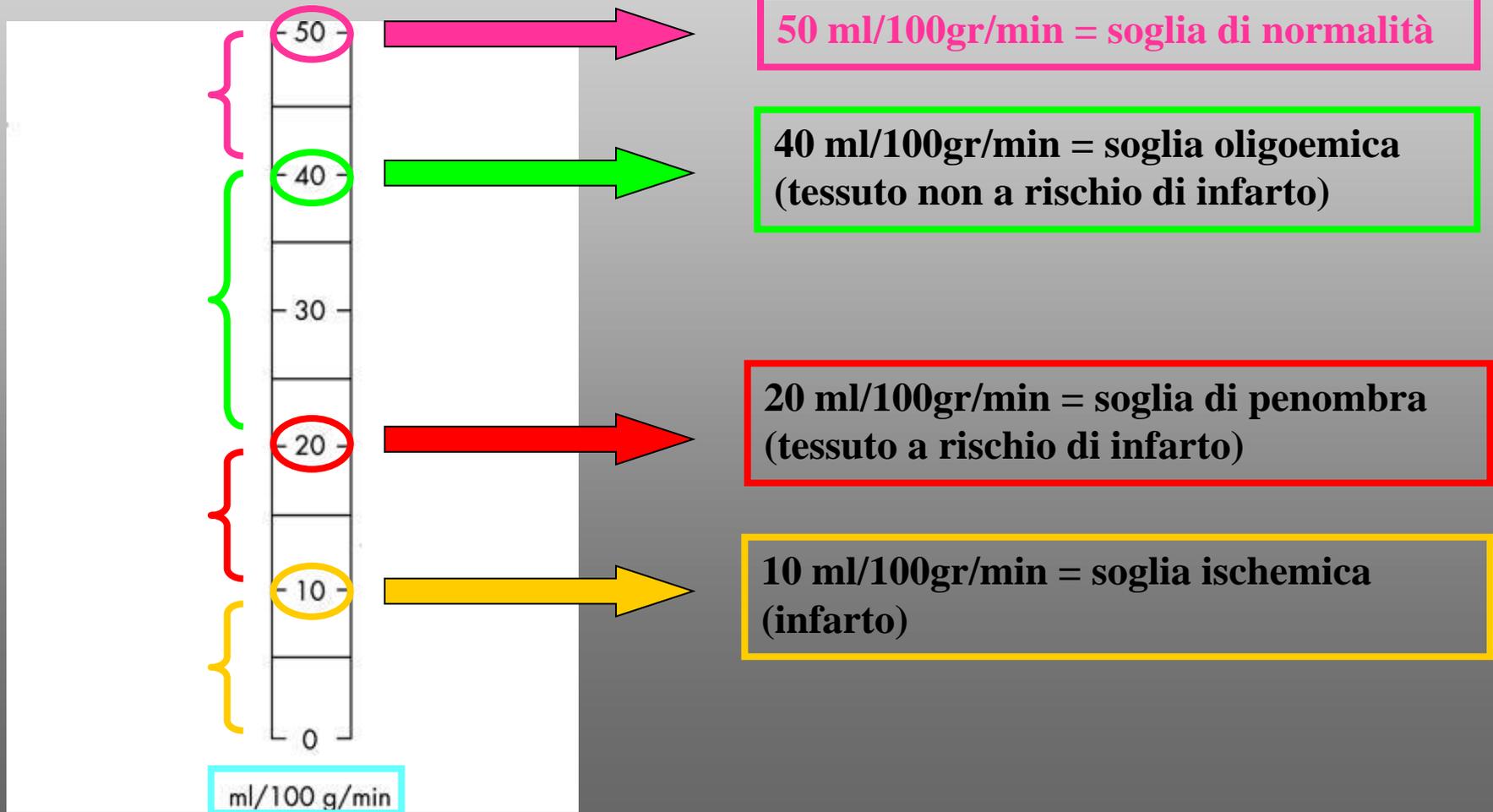


- se i *circoli collaterali falliscono* nel territorio di irrorazione dell'arteria occlusa, le dimensioni della penombra sono piuttosto piccole

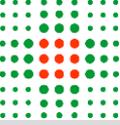


Severità dell'ischemia

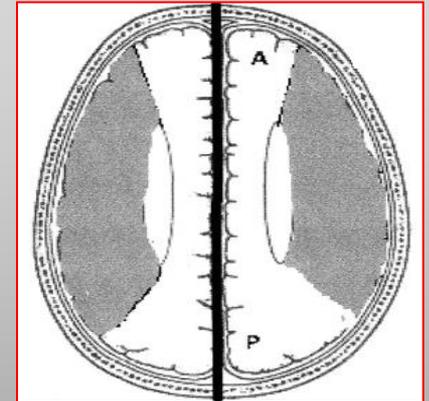
La penombra esiste solo se i valori di *flusso ematico cerebrale* sono compresi fra 10-20 ml/100gr/min



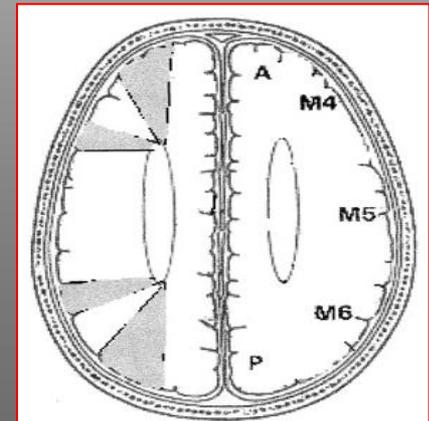
Estensione dell'ischemia



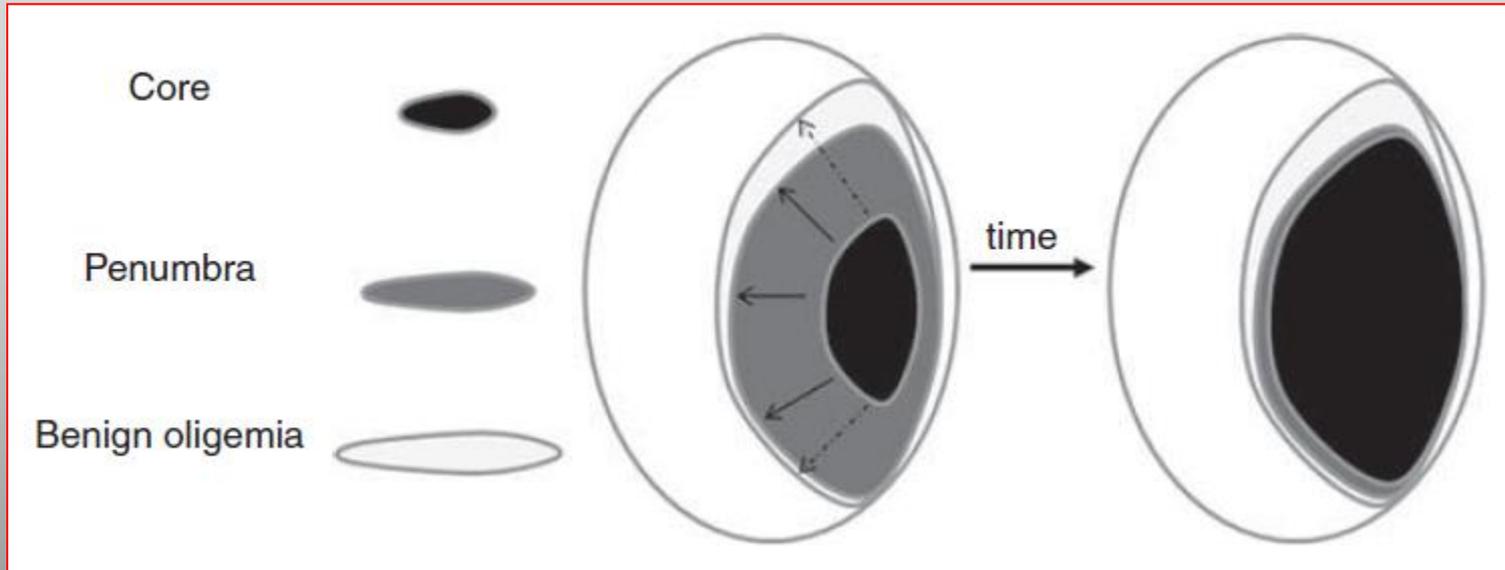
- se il *core ischemico corrisponde all'intero territorio* di irrorazione dell'arteria occlusa, la zona di penombra è praticamente inesistente



- se il *core ischemico coinvolge solo parzialmente il territorio* di irrorazione dell'arteria occlusa, le dimensioni della penombra dipendono dall'estensione della circolazione collaterale



Durata dell'ischemia



- in assenza di riperfusione, *la penombra si trasforma in infarto dopo 8-10 ore per il fallimento di tutti i meccanismi di compenso*

L'autoregolazione

L'*autoregolazione cerebrale* è la capacità da parte dei vasi cerebrali di mantenere costante il CBF nonostante le variazioni della pressione arteriosa sistemica e, quindi, della pressione di perfusione cerebrale (CPP)

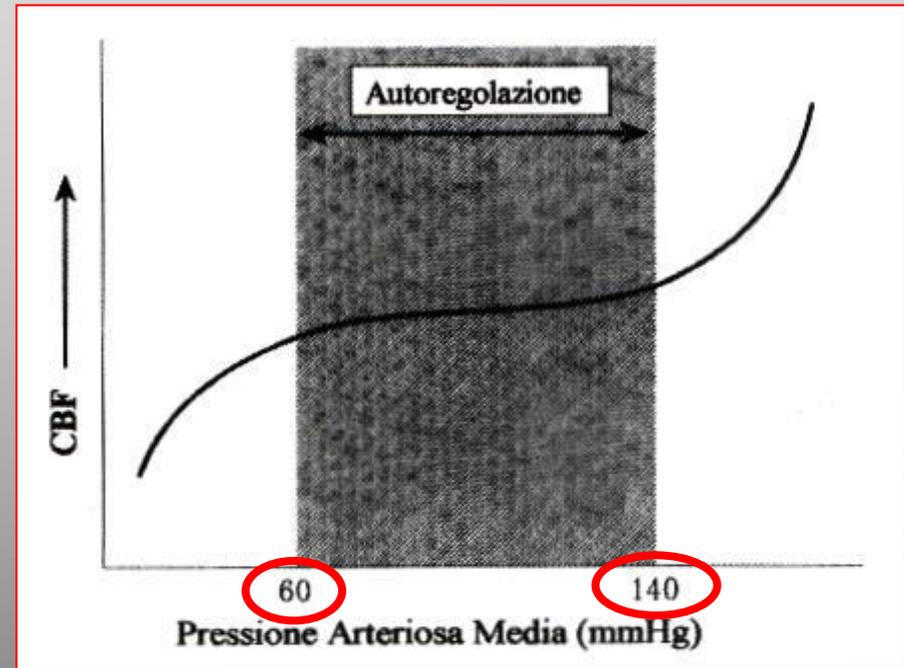
- Il CBF è il rapporto fra CPP e resistenze cerebrovascolari (CVR)

$$\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR}$$

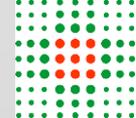
- una riduzione della CPP (ipotensione) = riduzione delle CVR (vasodilatazione)

- un aumento della CPP (ipertensione) = aumento delle CVR (vasocostrizione)

L'autoregolazione funziona entro un determinato intervallo di valori pressori: al di sotto del limite inferiore ed al di sopra del limite superiore *il CBF dipende direttamente dalle variazioni della pressione arteriosa sistemica e, quindi, della CPP*



Il fallimento dei meccanismi di compenso



Stadio I:

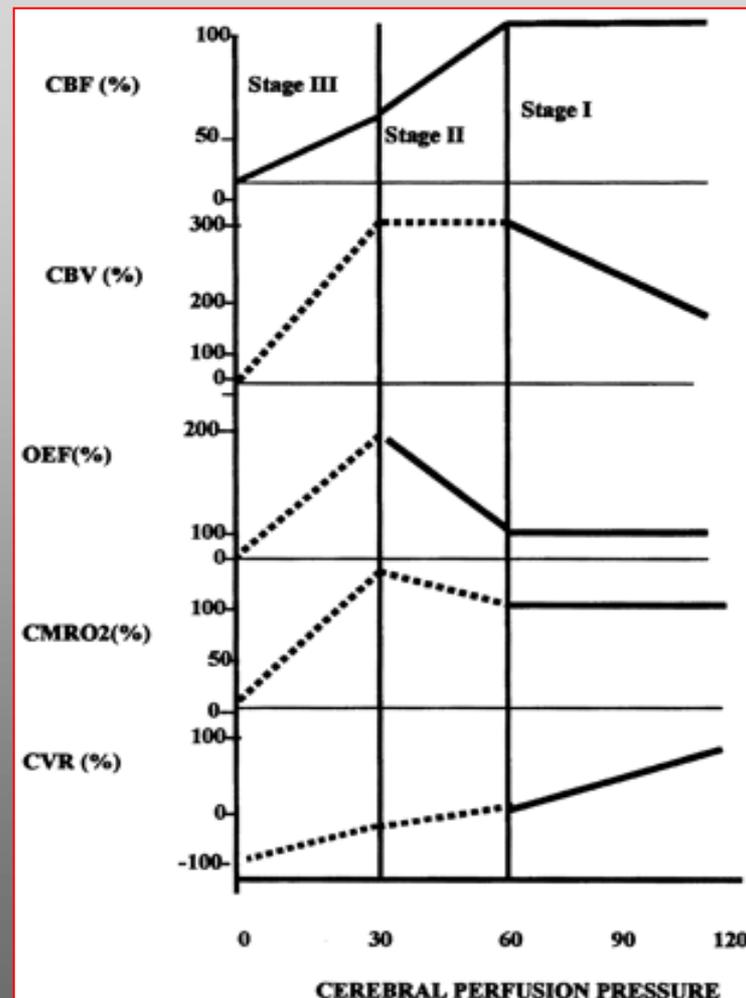
- cala la CPP
- vasodilatazione per apertura dei circoli collaterali
= si riducono le CVR e aumenta il CBV
- il CBF rimane costante

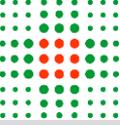
Stadio II:

- cala ulteriormente la CPP
- vasodilatazione massimale = le CVR si riducono ancora mentre il CBV rimane costante
- aumenta la frazione di estrazione dell'ossigeno (OEF)
- il consumo metabolico dell'ossigeno (CMRO₂) si innalza
- il CBF inizia a diminuire

Stadio III:

- la CPP continua a calare
- crollano CBV, OEF e CMRO₂
- crolla il CBF





L'importanza della penombra ischemica

Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke

**A Guideline From the American Heart Association/
American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology
Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the
Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care
Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups**

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline
as an educational tool for neurologists.*

Harold P. Adams, Jr, MD, FAHA, Chair; Gregory del Zoppo, MD, FAHA, Vice Chair;
Mark J. Alberts, MD, FAHA; Deepak L. Bhatt, MD;

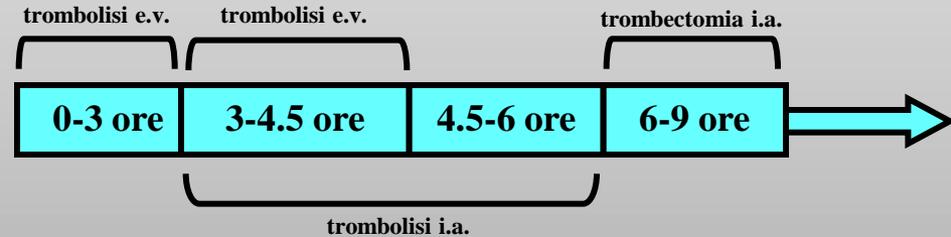
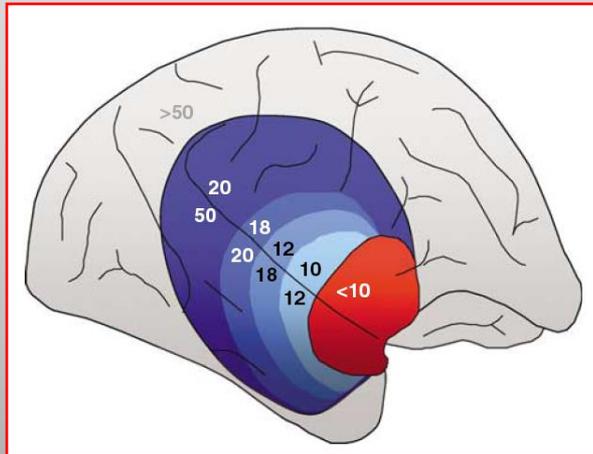
Lawrence Brass, MD, FAHA†; Anthony Furlan, MD, FAHA; Robert L. Grubb, MD, FAHA;
Randall T. Higashida, MD, FAHA; Edward C. Jauch, MD, FAHA; Chelsea Kidwell, MD, FAHA;
Patrick D. Lyden, MD; Lewis B. Morgenstern, MD, FAHA; Adnan I. Qureshi, MD, FAHA;
Robert H. Rosenwasser, MD, FAHA; Phillip A. Scott, MD, FAHA; Eelco F.M. Wijdicks, MD, FAHA

(*Stroke*. 2007;38:1655-1711.)

Le terapie di riperfusione sistemiche e endovascolari possono potenzialmente ottenere il salvataggio della penombra ischemica:

- **trombolisi per via endovenosa o endoarteriosa con la forma ricombinante dell'attivatore del plasminogeno tissutale (rtPA)**
- **trombectomia meccanica per via endoarteriosa**

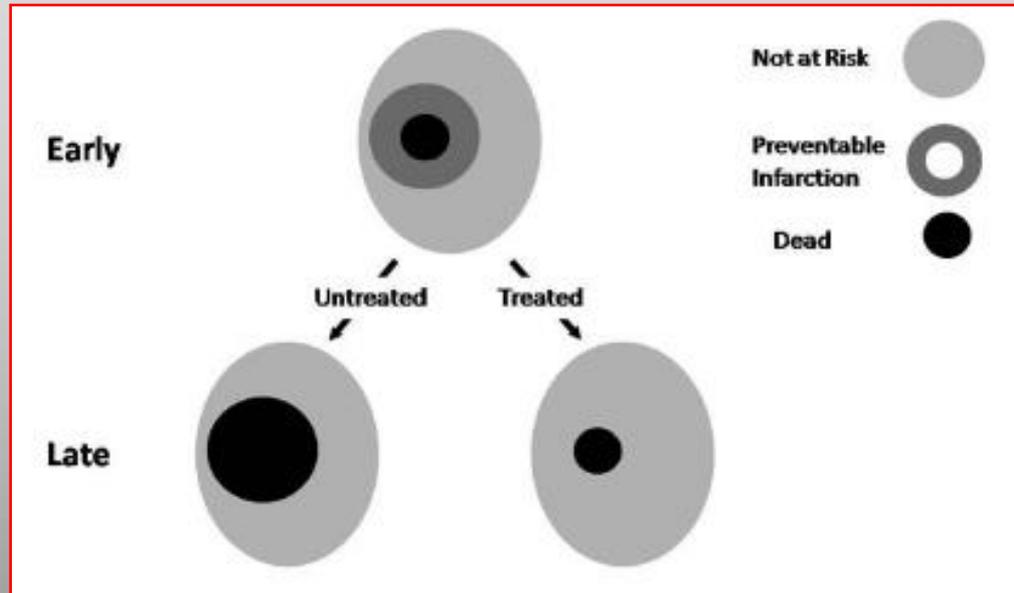
La finestra terapeutica



La finestra terapeutica è al momento molto rigida perché si raccomanda di praticare la *trombolisi endovenosa* entro 3 ore dall'esordio dei sintomi

Recenti evidenze suggeriscono però che il recupero della penombra ischemica può essere ottenuto anche estendendo la finestra a 4.5 ore (*trombolisi endovenosa*), a 6 ore (*trombolisi intra-arteriosa*) e a 9 ore (*trombectomia endoarteriosa*) dall'ictus

La finestra terapeutica



L'utilizzo di una finestra temporale così ristretta avviene perché la riperfusione è efficace solo se eseguita precocemente quando le dimensioni della penombra ischemica sono sufficientemente ampie da permettere almeno un parziale un recupero funzionale del tessuto danneggiato

TC standard

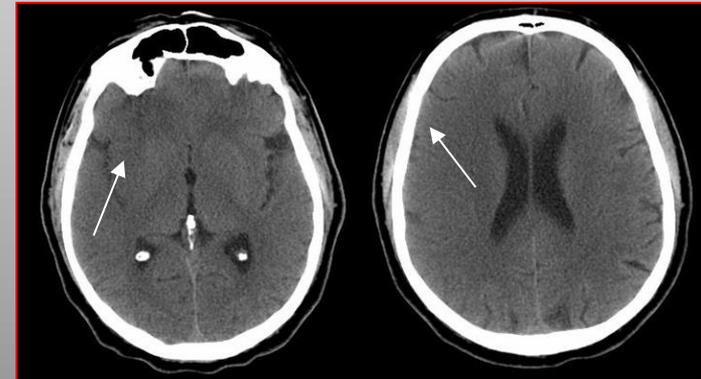
La TC convenzionale è lo strumento di prima scelta per la valutazione dell'ischemia cerebrale in fase iperacuta

1) identificare i segni precoci di infarto (ipodensità e rigonfiamento cerebrale focale)

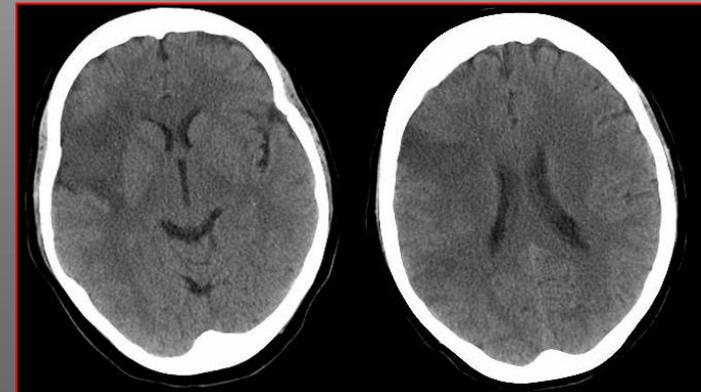


ipodensità

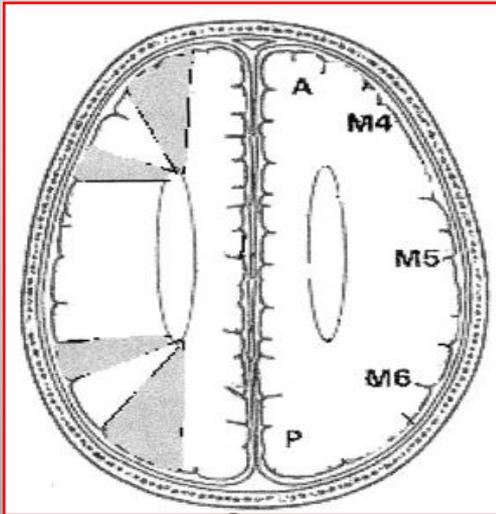
appiamento dei solchi



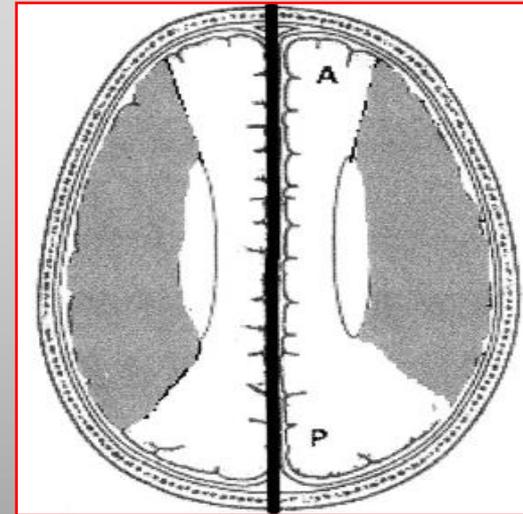
2) definire l'estensione del core ischemico = danno irreversibile (entro le 3 ore dall'esordio)



Criteria TC per la trombolisi

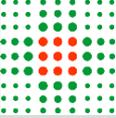


Core ischemico $< 1/3$
(trombolisi sì)

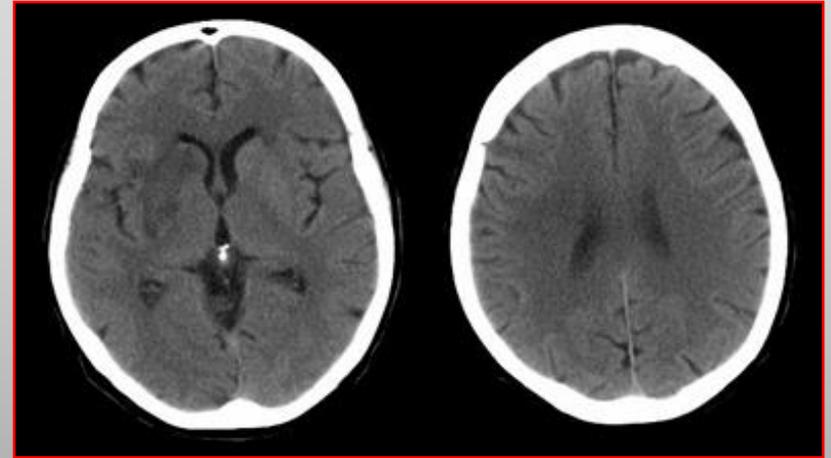
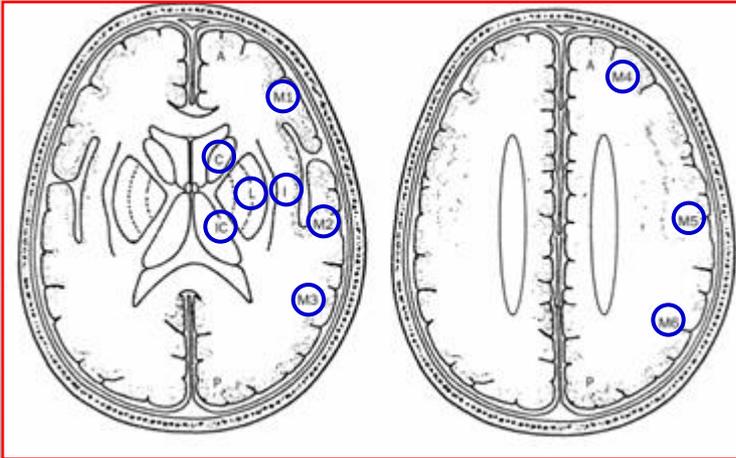


Core ischemico $> 1/3$
(trombolisi no)

La trombolisi endovenosa si esegue solo se l'ampiezza del core ischemico è inferiore a $1/3$ del territorio dell'arteria cerebrale media



ASPECTS



Per calcolare l'estensione dell'infarto si usa il punteggio ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score):

- si suddivide il territorio dell'arteria cerebrale media in dieci zone
- si sottrae un punto per ogni area interessata da ipodensità o rigonfiamento cerebrale focale
- la grandezza dell'infarto è inferiore ad 1/3 quando il punteggio è superiore a 7

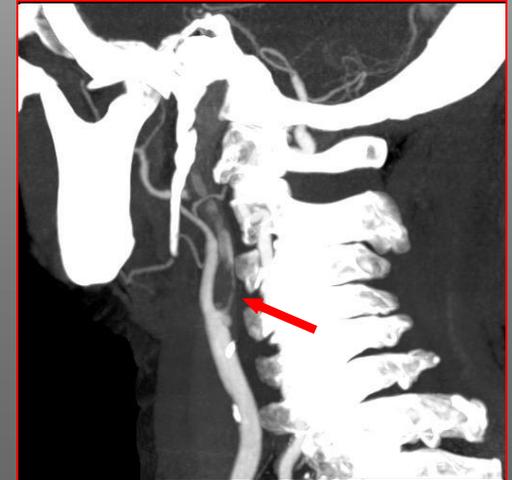
Limiti della TC convenzionale

La TC standard non vede la sede dell'occlusione arteriosa = rischio di una non corretta selezione del trattamento:

- **occlusione ACM = trombolisi endovenosa**



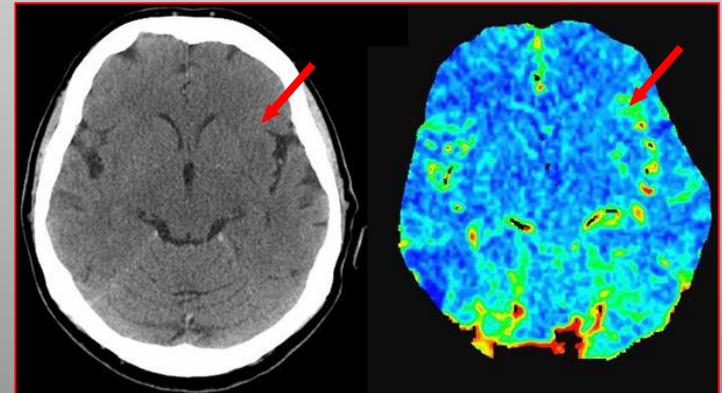
- **occlusione ACI = terapia endoarteriosa (trombolisi con o senza stenting)**



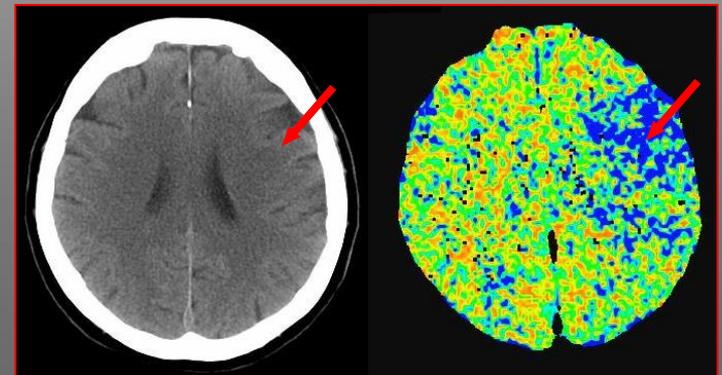
Limiti della TC convenzionale

La TC standard non vede la penombra ischemica = rischio di una non corretta selezione dei pazienti:

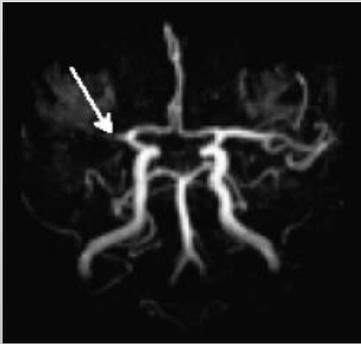
- il rigonfiamento cerebrale focale rappresenta una zona di penombra e non di infarto (esclusione di potenziali candidati)



- una parte del tessuto ipoperfuso = core + penombra appare di densità normale (inclusione di pazienti non eleggibili)



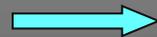
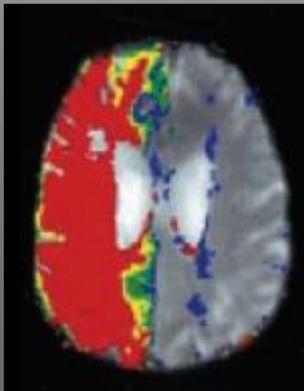
La superiorità della RM



- la angio-RM (MRA) è in grado di documentare la sede dell'occlusione vasale da parte del trombo

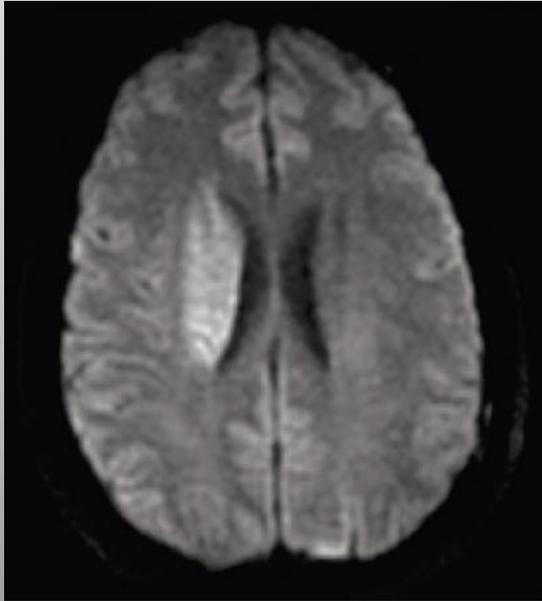


- la diffusione RM (DWI) definisce le dimensioni del core ischemico

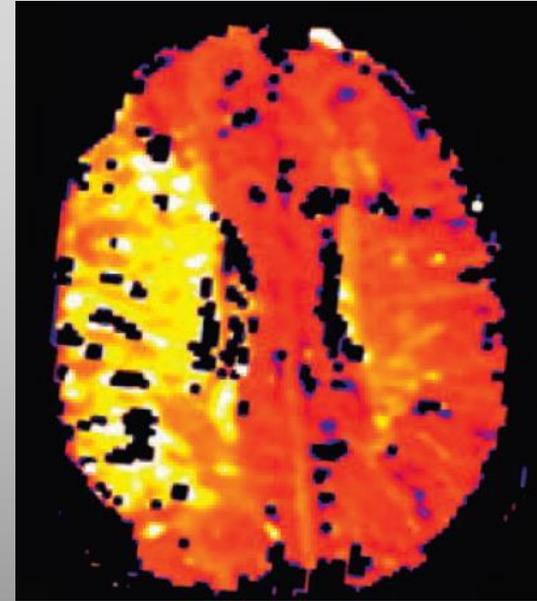


- la perfusione RM (PWI) indica l'estensione dell'area ipoperfusa (core + penombra)

Il mismatch $PWI > DWI$



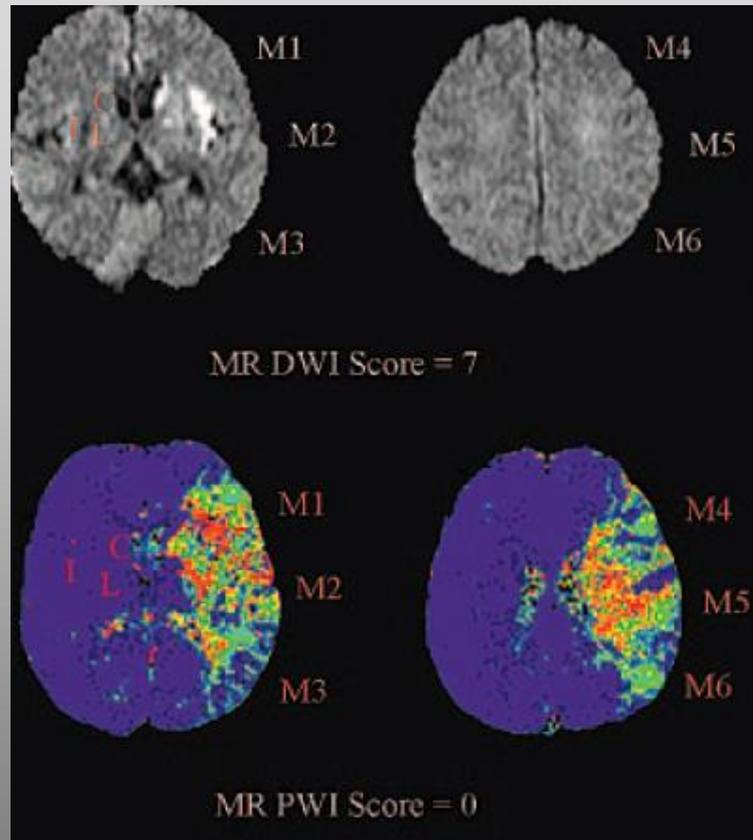
DWI



PWI

Pertanto, la differenza fra le dimensioni dell'area ipoperfusa alla PWI e del core ischemico alla DWI (*mismatch $PWI > DWI$*) rappresenta la penombra ischemica

Il mismatch $PWI > DWI$ e la trombolisi

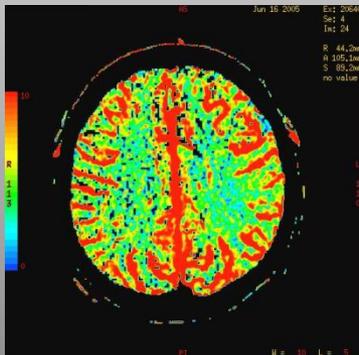


Il mismatch $PWI > DWI$ è superiore ai criteri TC convenzionali nell'individuare l'estensione della penombra ischemica e, quindi, nell'identificare i pazienti che possono beneficiare del trattamento trombolitico

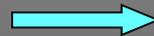
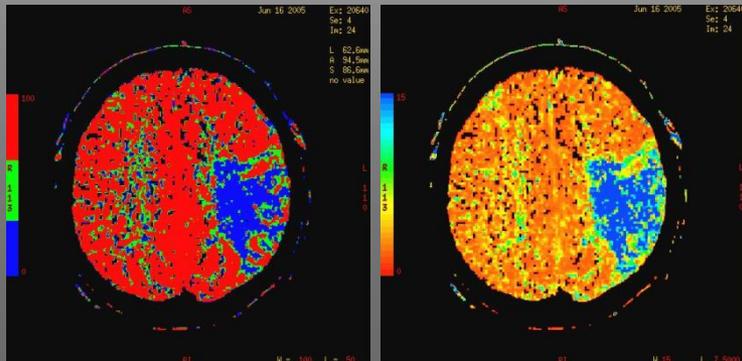
La superiorità protocollo CTA/CTP



• la angio-TC (CTA) è in grado di individuare la sede dell'occlusione vasale da parte del trombo



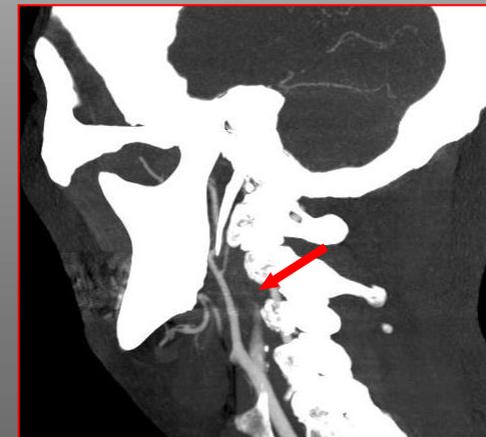
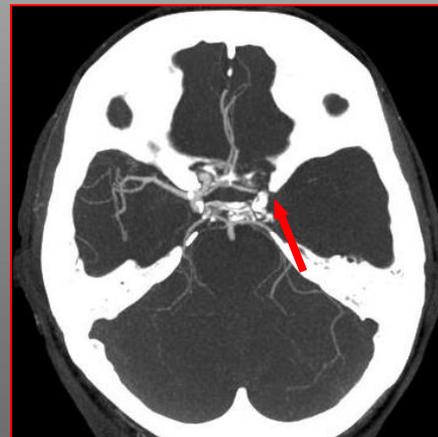
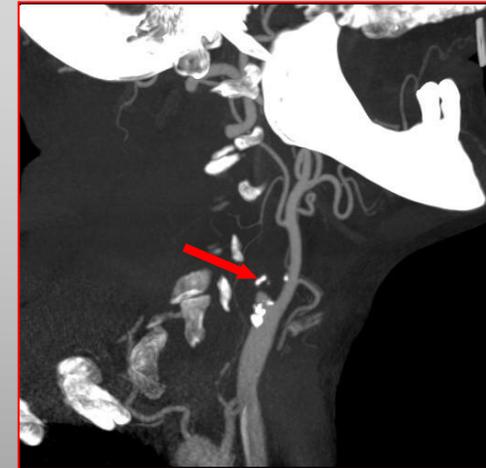
• il volume ematico cerebrale (CBV) stabilisce le dimensioni del core ischemico



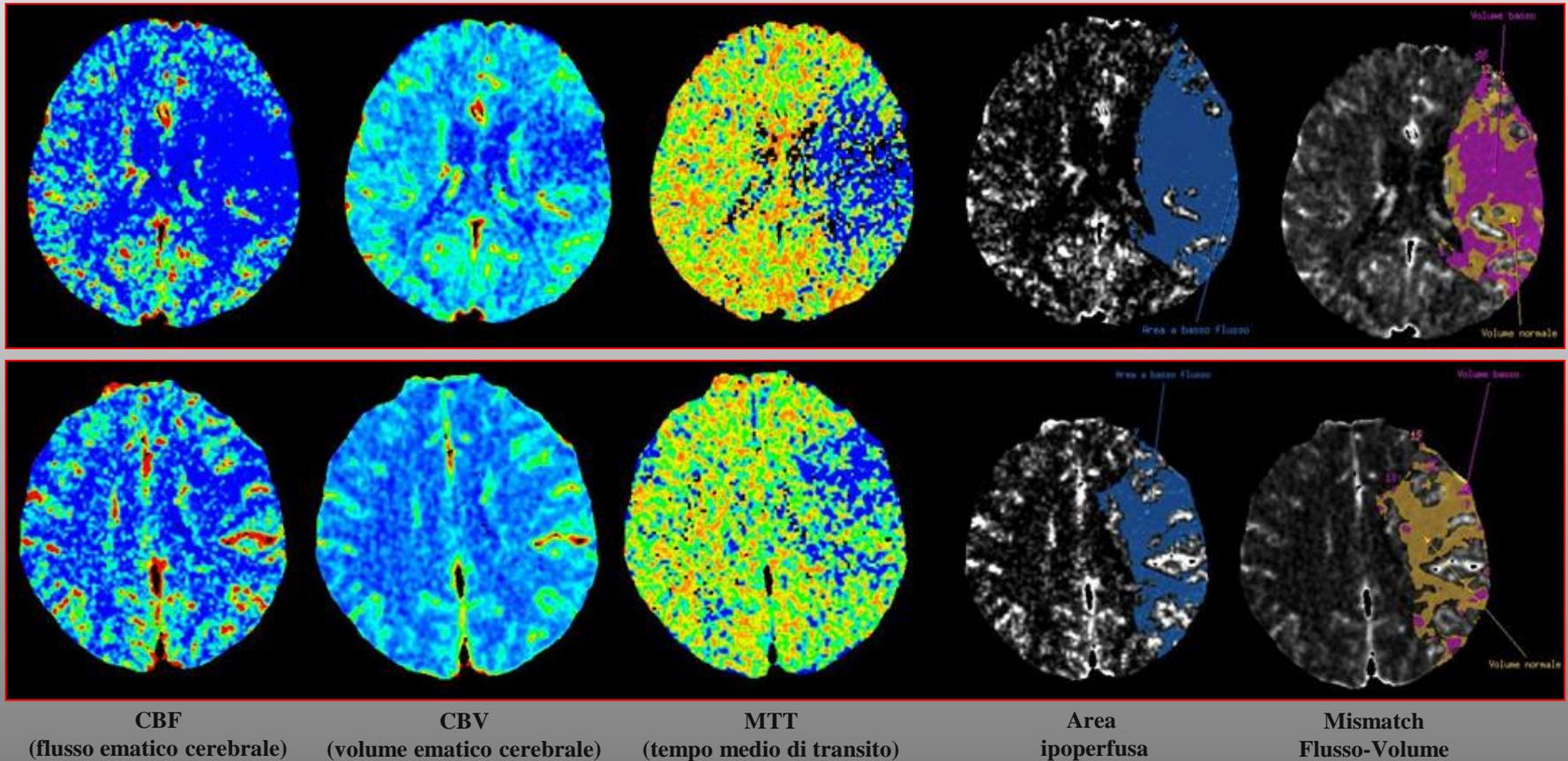
• il flusso ematico cerebrale (CBF) e il tempo medio di transito (MTT) mostrano l'estensione dell'area ipoperfusa (core + penombra)

Angio-TC

La angio-TC che indica la sede dell'occlusione

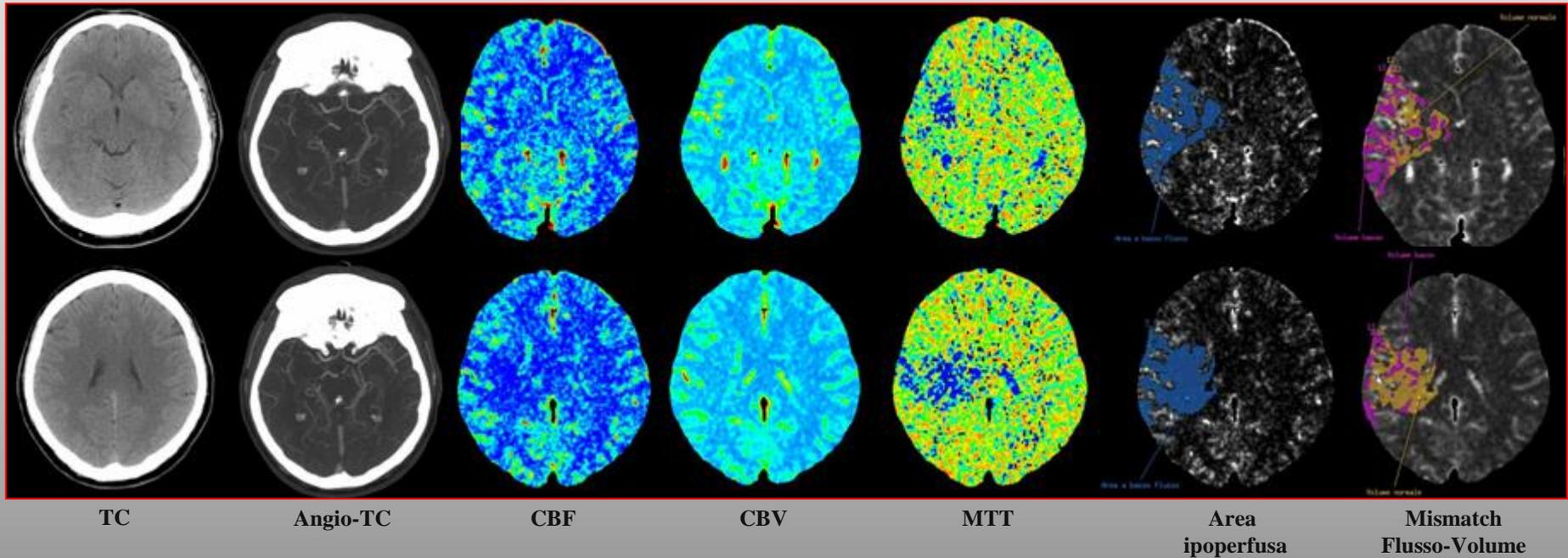


TC perfusionale



La TC perfusionale visualizza e quantifica la penombra rappresentata dalla differenza fra l'ampiezza dell'ipoperfusione (mappa CBF o MTT) e quella della ipovolemia (mappa CBV) = *mismatch CBF o MTT > CBV*

Protocollo TC entro 3 ore

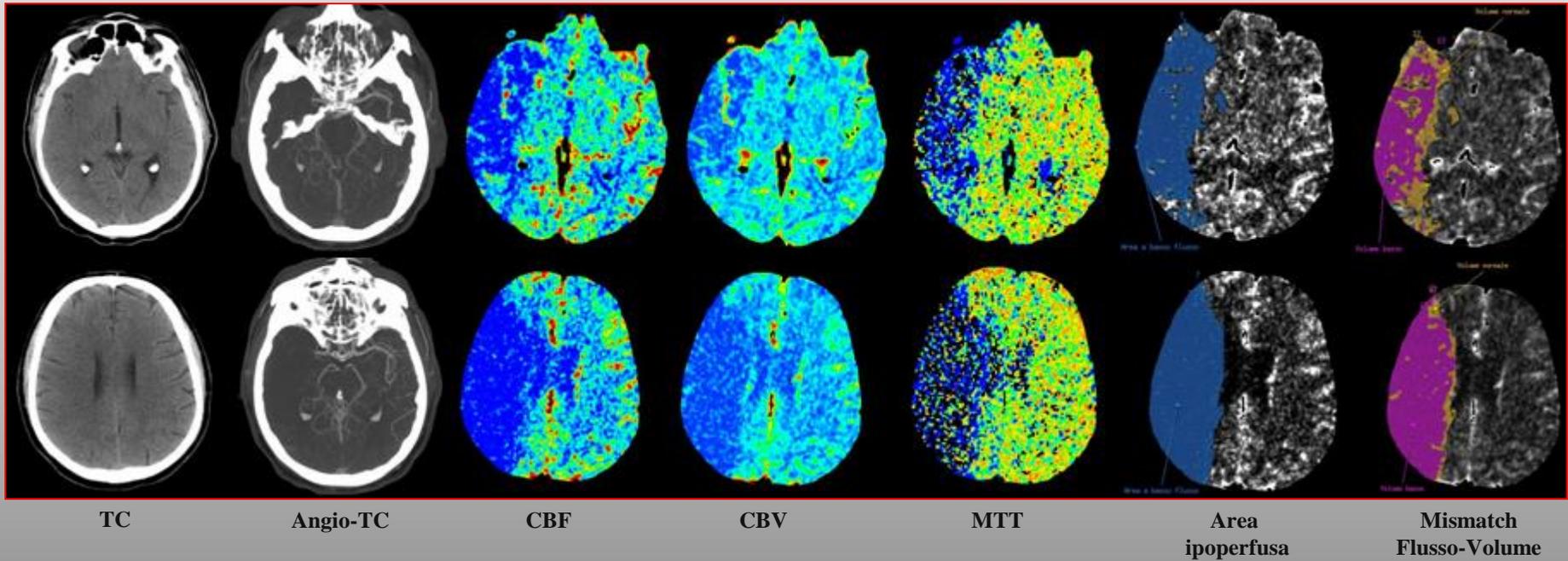


Decisione se trattare o no = ASPECTS TC di base

Informazioni aggiuntive:

- sede dell'occlusione (Angio-TC)
- estensione della penombra (TC Perfusionale)

Protocollo TC entro 3-9 ore



Decisione se trattare o no = presenza dell'occlusione (Angio-TC) + estensione della penombra (TC Perfusione)