



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# Associazione tra i parametri di vasoreattività cerebrale e funzioni esecutive nei pazienti con ischemia cerebrale acuta



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Scuola di specializzazione in Neurologia

Anno accademico 2019 - 2020

**Candidata**

Dott.ssa Michela Sforza

**Relatore**

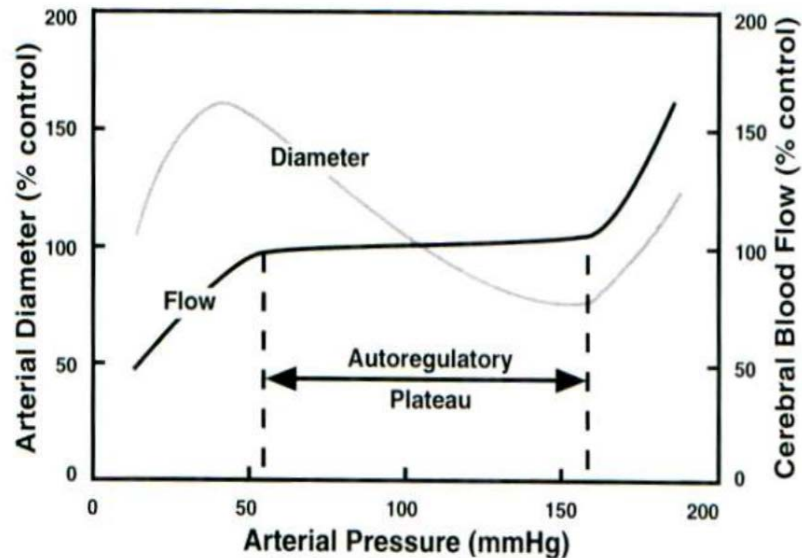
Prof. Francesco E. Pontieri

**Correlatore**

Prof. Giuliano Sette



## Autoregolazione cerebrale



PAM 50-150 mmHg

- Meccanismo che permette di mantenere il flusso ematico cerebrale (CBF) relativamente costante in condizioni di variabilità della pressione arteriosa sistemica o di pressione di perfusione cerebrale (CPP)
- Interazione di tre meccanismi che agiscono in sinergia: miogeno, umorale e neurogeno.
- Dipende principalmente dalla variazione delle resistenze del letto arterioso di “resistenza” (piccole arterie, arteriole e sfinteri precapillari)



## Vasoreattività cerebrale

- Capacità del tessuto nervoso di regolare il CBF in base alle proprie esigenze metaboliche o a variazioni chimiche del microambiente, che possano comprometterne la fisiologica attività.
- Può essere calcolata misurando i cambiamenti del flusso ematico cerebrale in risposta a stimoli vasodilatatori:

### *Indice di vasoreattività*

Rapporto tra la variazione di flusso ematico e l'intensità di uno stimolo metabolico, farmacologico (acetazolamide), chimico (CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>).



## Doppler Transcranico (TCD)



### Parametri emodinamici

Velocità sistolica di picco  
(PSV, cm/s)

Velocità telediastolica  
(EDV, cm/s)

Velocità media di flusso  
(MVF, cm/s)

Indice di pulsatilità  
(PI, Pulsatility Index)

20 - 50% della PSV

$EDV + 1/3 (PSV - EDV)$

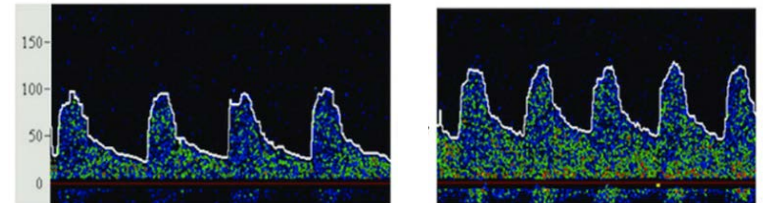
$(PSV - EDV) / MVF$   
>1,22 = elevata resistenza di flusso  
Valutazione delle resistenze  
periferiche e del grado di  
elasticità parietale vasale

## Studio della vasoreattività cerebrale con TCD

- Il TCD permette di studiare la vasoreattività cerebrale mediante la misurazione delle velocità medie di flusso (MVF) delle principali arterie cerebrali, parametro che è correlato in modo affidabile al CBF e alle sue fluttuazioni.
- Il principale stimolo vasodilatatorio utilizzato per l'esecuzione del test di reattività vasomotoria cerebrale è l'ipercapnia

↑ **CO<sub>2</sub>**

- ✓ Test con acetazolamide
- ✓ Test di reattività alla CO<sub>2</sub>
- ✓ Breath-Holding Test (BHT)



Fisiologicamente ↑ MVF in ACM del 2,5-5% per ogni mmHg ↑ di PaCO<sub>2</sub>)



## Breath-Holding Test (BHT)

- Stimolo vasodilatatorio: ipercapnia generata dopo 30 secondi di apnea
- Metodica: monitoraggio bilaterale della velocità di flusso dell'ACM a riposo e al termine della prova di apnea con calcolo del **Breath- Holding Index (BHI)**

$$\text{BHI} = \frac{\text{MFV}_{\text{end}} - \text{MFV}_{\text{baseline}}}{\text{MFV}_{\text{baseline}}} \times \frac{100}{\text{seconds of breath holding}}$$

- ✓ Vantaggi: prova ben tollerata, non invasiva, di facile e rapida esecuzione
- ✓ Svantaggi: necessaria collaborazione del paziente, scarsi incrementi di CO<sub>2</sub> (3-4 mmHg), non perfetta riproducibilità



## Alterata vasoreattività' cerebrale: recenti evidenze

- **Malattia di Alzheimer:** basse MVF, incremento delle resistenze vascolari (PI) e ridotta vasoreattività rispetto ai controlli sani.
- **MCI:** pazienti con riduzione della vasoreattività cerebrale hanno più probabilità di progredire verso un quadro di franca demenza (correlazione statisticamente significativa tra la diminuzione del BHI e la riduzione dei punteggi al MoCA).
- **Malattia dei piccoli vasi:** l'alterazione della vasoreattività cerebrale è direttamente proporzionale alla severità delle leucoaraiosi: pazienti con basso BHI e leucoaraiosi di grado moderato-severo (Fazekas score 2-3) presentano scarse performance ai test neuropsicologici.



## Utilità del monitoraggio della vasoreattività cerebrale mediante TCD

1. Differenziare i pazienti sani da quelli con MCI;
2. Effettuare una diagnosi precoce di malattia di Alzheimer;
3. Identificare i pazienti con leucoencefalopatia multifartuale cronica ad alto rischio di sviluppare decadimento cognitivo.





# Associazione tra alterata vasoreattività cerebrale e decadimento cognitivo nella ischemia cerebrale acuta

Poche evidenze in letteratura:

- *Altmann et al., 2016*: associazione tra alterazioni dei parametri emodinamici ( $\uparrow$  PI) e performance cognitive in pazienti con ischemia lacunare acuta
- *Suministrado et al., 2017*: nei pazienti con ischemia cerebrale acuta sottocorticale vi è un'alterazione della vasoreattività cerebrale indipendente dal deterioramento cognitivo post-stroke

> *J Neuroimaging*. 2016 Jul;26(4):431-5. doi: 10.1111/jon.12335. Epub 2016 Jan 22.

## Middle Cerebral Artery Pulsatility Index is Associated with Cognitive Impairment in Lacunar Stroke

Marianne Altmann<sup>1,2</sup>, Bente Thommessen<sup>1</sup>, Ole Morten Rønning<sup>1,2</sup>, Jüratė Šaltytė Benth<sup>2,3</sup>, Antje S Reichenbach<sup>1</sup>, Brynjar Fure<sup>4,5</sup>

> *J Neuroimaging*. 2017 May;27(3):326-332. doi: 10.1111/jon.12395. Epub 2016 Sep 13.

## Poststroke Cognitive Decline is Independent of Longitudinal Changes in Cerebral Hemodynamics Parameters

Ma Serrie Platero Suministrado<sup>1</sup>, Esther Wan Yee Shuang<sup>2</sup>, Jing Xu<sup>2,3</sup>, Hock Luen Teoh<sup>4</sup>, Bernard Poon-Lap Chan<sup>4</sup>, Narayanaswamy Venkatasubramanian<sup>2,5</sup>, Raymond Chee Seong Seet<sup>3,4</sup>, Christopher Li-Hsian Chen<sup>2,3</sup>, Boon Seng Wong<sup>6</sup>, Vijay Kumar Sharma<sup>3,4</sup>, YanHong Dong<sup>2,3,4</sup>



## Scopo dello studio

- **Obiettivo primario:** Valutare se nei pazienti con ischemia cerebrale in fase acuta vi sia una correlazione tra i parametri emodinamici e di vasoreattività cerebrale misurati tramite TCD e la presenza di disfunzione esecutiva, relativo a funzioni della corteccia prefrontale.
- **Obiettivo secondario:** Verificare l'andamento dei parametri cognitivi ed emodinamici nel tempo, tramite un follow-up ambulatoriale a 3 mesi.



## Selezione della popolazione

51 pazienti afferenti presso la UOC Neurologia e la UOD Stroke Unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea tra aprile 2021 e ottobre 2021

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Età 40-90 anni	Stenosi >50% del circolo intracranico, vertebro-basilare o dell'asse carotideo
<b>Ischemia cerebrale NIHSS <math>\leq</math> 10</b>	Trattamento endovascolare dell'ischemia cerebrale (consentita trombolisi ev)
<b>TIA con ABCD2 &gt; 4</b>	Esordio dello stroke ischemico con afasia, aprassia, agnosia o severi deficit campimetrici
	Pregresso stroke con esiti che potessero inficiare la valutazione neuropsicologica o il TCD
	Leucoaraiosi severa alla RM encefalo (Fazekas 3)
	Demenza grave o patologie psichiatriche non in compenso
	Gravi comorbidità cardiorespiratorie



## Disegno di studio

**Fase acuta  
(entro 7 giorni)**

- ✓ Valutazione clinico-anamnestica (fattori di rischio cardiovascolari, Clinical Dementia Rating Scale, mRankin, NIHSS)
- ✓ ECD-TSA
- ✓ RM encefalo con T2 FLAIR, DWI, AngioRM
- ✓ TCD con studio della vasoreattività cerebrale (BHT)
- ✓ Test neuropsicologici

**Follow-up  
(a 3 mesi)**

- ✓ TCD con BHT
- ✓ Test neuropsicologici

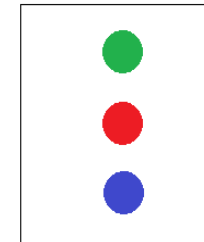


## Test neuropsicologici

- **Montreal Cognitive Assessment (MoCA):** test di screening per la valutazione del deficit cognitivo. Rispetto al MMSE: elevata sensibilità per il rilevamento dell'MCI e superiorità nella valutazione dei domini cognitivi coinvolti nella demenza vascolare (attenzione, funzioni visuo-spaziali e funzioni esecutive).
- **Frontal Assessment Battery (FAB):** breve scala (6 items) in grado di rilevare in modo grossolano la presenza di disfunzioni esecutive di tipo cognitivo e comportamentale
- **Stroop Test:** molto specifico per la valutazione delle funzioni esecutive. Per valutare la performance per ogni test vengono registrati il tempo necessario per completare il test e l'accuratezza (la somma degli errori effettuati).



Word reading



Colour naming



Word-colour interference



## TCD

### **TCD basale**

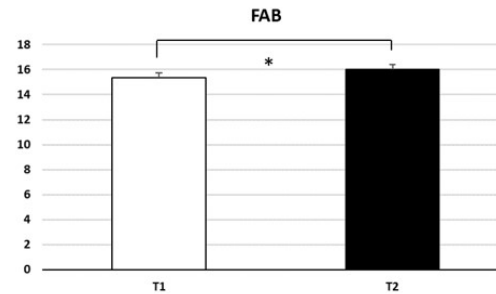
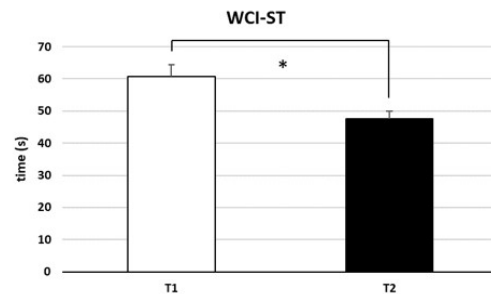
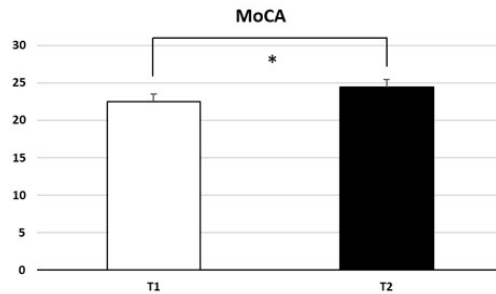
- Paziente supino con la testa lievemente rialzata
- Si ricerca bilateralmente l'ACM attraverso la finestra acustica temporale, con utilizzo di sonda doppler a 2 Mhz
- Si dispone apposito caschetto a fasce elastiche per il mantenimento in posizione fissa delle sonde doppler e il monitoraggio continuo dei parametri emodinamici
- Si registrano i valori di PSV, EDV, MVF e PI

### **Breath-Holding Test (BHT)**

- Apnea per 20-30 secondi
- Registrazione dei parametri emodinamici al termine dell'apnea
- Tale procedura viene ripetuta per 3 volte
- Viene calcolato il BHI di ogni prova
- Il valore finale del BHI è ottenuto dalla media dei 3 singoli valori



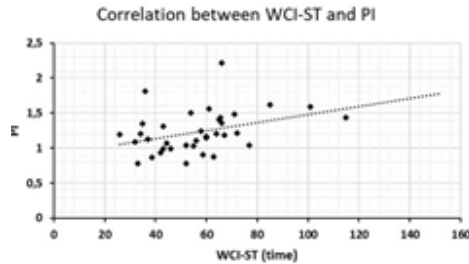
## Risultati – Test neuropsicologici (T1 vs T2)



Tra T1 e T2 miglioramento statisticamente significativo nei punteggi di MoCA, FAB e del tempo di esecuzione del WCI-ST.



## Risultati – Parametri emodinamici vs test neuropsicologici



In fase acuta correlazione statisticamente significativa tra il tempo di esecuzione del WCI-ST e l'incremento del PI

### Ipotesi dell'iperattività vascolare cerebrale

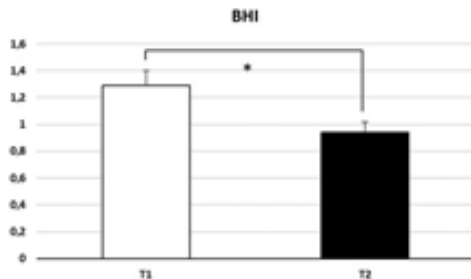
- ✓ L'incremento del PI dipende da un aumento delle resistenze vascolari distali e potrebbe riflettere un'alterazione della microcircolazione cerebrale secondaria all'evento ischemico: diversi studi su modelli animali hanno mostrato che in seguito all'ischemia e alla produzione di radicali liberi dell'O<sub>2</sub>, si verificherebbe una disfunzione dei periciti dei capillari con vasocostrizione del letto capillare.
- ✓ L'ipoperfusione che ne deriva, determinerebbe un'alterazione funzionale della connettività a livello di network correlati alle funzioni cognitive.





## Risultati – Vasoreattività cerebrale (T1 vs T2)

- T1: ↑ del BHI
- T1 vs T2: ↓ statisticamente significativa del BHI



- ✓ L'alterazione del microcircolo secondario all'ischemia potrebbe riflettersi anche sui meccanismi di vasoreattività cerebrale: iperreattività del circolo cerebrale in risposta alla stimolazione ipercapnica, con **incremento del BHI**
- ✓ Tale alterazione si correggerebbe a distanza di tempo permettendo all'emodinamica cerebrale di tornare in un range di normalità: **riduzione del BHI**
- ✓ Tutto questo avrebbe ripercussioni in ambito cognitivo: **miglioramento delle performance esecutive tra T1 e T2**



## Limiti dello studio

1. Lo studio è stato concepito come studio pilota, pertanto il campione è numericamente ridotto e un rigoroso calcolo della numerosità campionaria non è stato effettuato. Tuttavia, le analisi post-hoc hanno evidenziato un'adeguata potenza statistica
2. Il campione è costituito da soggetti con preesistenti fattori di rischio cardiovascolari e un grado variabile di leucoencefalopatia multininfartuale cronica, che possono di per se alterare l'emodinamica cerebrale
3. Metodica utilizzata per la determinazione della vasoreattività: il BHT è una metodologia non perfettamente riproducibile (richiede una numerosità campionaria più elevata)



## Prospettive future

- Aumentare la numerosità campionaria al fine di:
  - a. effettuare un'analisi statistica multivariata che permetta di correggere i valori emodinamici per i fattori di rischio cerebrovascolari e il grado di leucoaraiosi;
  - b. valutare se vi siano delle differenze in termini di variazioni della vasoreattività cerebrale in base alla localizzazione dello stroke (circolo anteriore/posteriore, corticale/sottocorticale) e alla sua severità clinica (NIHSS).
  
- Ampliare la finestra di follow-up effettuando una seconda valutazione dopo un periodo più lungo, in modo da valutare un eventuale ruolo predittivo delle alterazioni dell'emodinamica cerebrale sugli esiti cognitivi a lungo termine in seguito all'evento ischemico.



## Conclusioni

- ✓ **I risultati del nostro studio pilota dimostrano la presenza di una correlazione tra i parametri di vasoreattività cerebrale e la presenza di deterioramento delle funzioni esecutive, nei pazienti con ischemia cerebrale acuta.**
- ✓ Sarebbe importante confermare se il miglioramento delle funzioni cognitive che si osserva a distanza di tempo dall'evento ischemico sia effettivamente dipendente da un ripristino dell'emodinamica cerebrale e, in tal caso, il TCD con studio della vasoreattività potrebbe rappresentare un valido strumento per la diagnosi precoce e il monitoraggio a lungo termine del deterioramento cognitivo post-stroke.
- ✓ Questo permetterebbe di pianificare una strategia riabilitativa appropriata già durante la degenza e di predire l'outcome funzionale del paziente.



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Grazie per l'attenzione!**