

# Perché gli ultrasuoni nella Stroke Unit e quali le applicazioni future?

Dr. Massimo Filippini

U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione

“Marino Golinelli”

Direttore Prof. Gualtiero Palareti

Dipartimento Cardiovascolare

Policlinico S.Orsola-Malpighi - Bologna

ICTUS acuto ischemico = occlusione di un'arteria cerebrale

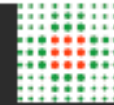
Vari trials clinici hanno dimostrato l'efficacia della terapia fibrinolitica nell'ictus acuto se eseguita entro 3 ore dall'esordio in termini di riduzione della morte o dipendenza a tre mesi (OR 0.64; 95%CI 0.50-0.83).

Il target della terapia trombolitica con Alteplase è il tessuto ischemico ancora vitale, cioè la zona di penombra ischemica che può essere reversibile solo per poche ore dopo l'occlusione vascolare.

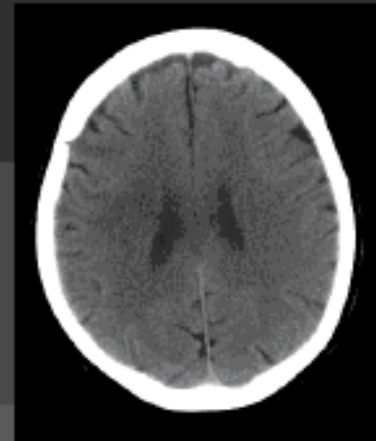
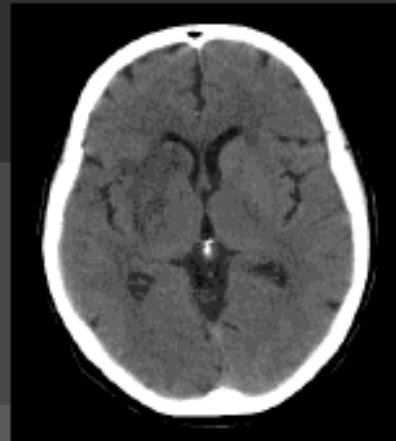
La trombolisi deve essere quindi considerato un trattamento di emergenza



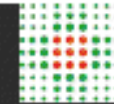
## L'identificazione della penombra ischemica



Il punteggio ASPECTS:

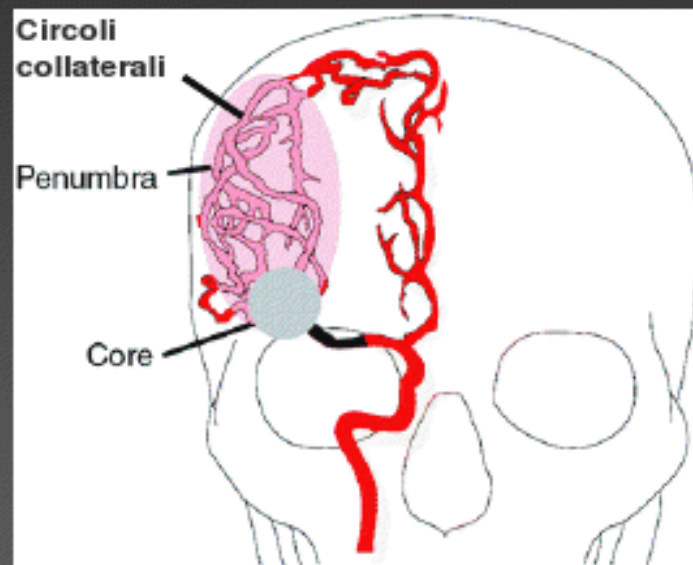


- **determina l'estensione dell'ipodensità precoce corrispondente al core ischemico** e, cioè, la quota di **tessuto danneggiato in modo irreversibile** che evolve irrimediabilmente verso l'infarto
- **non è in grado di identificare la penombra ischemica** e, cioè, la quantità di **tessuto ancora potenzialmente recuperabile**



## La penombra ischemica

La **penombra ischemica** è un'area di tessuto cerebrale che si forma durante la fase acuta dell'ictus ischemico alla periferia del core ischemico ed appare:



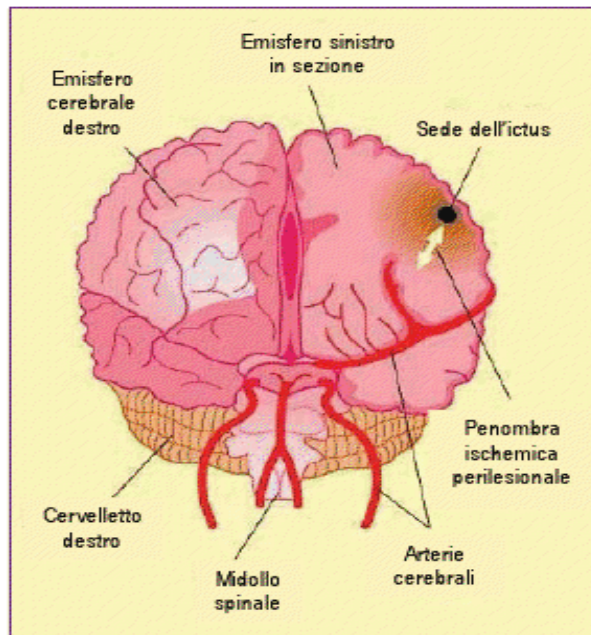
- severamente **ipoperfusa**
  - **danneggiata in modo reversibile** perché funzionalmente compromessa, ma strutturalmente ancora integra grazie alla **vasodilatazione prodotta dalla apertura di circoli collaterali di compenso**
  - **ancora vitale e potenzialmente recuperabile** in caso di riperfusione
- **a rischio di infarto** verso il quale evolve progressivamente **in circa 8-10** ore se non viene riperfusa (“time is brain”)

dato un grosso contributo al miglioramento della qualità di vita di milioni di persone nel mondo.

## Carburante insufficiente: l'ictus

Quando una persona sviluppa un'improvvisa debolezza in una metà del corpo, la causa di ciò è solitamente un ictus nella metà opposta del cervello. Anche la sensibilità, l'equilibrio e il linguaggio possono venire interessati. A volte queste anomalie migliorano con il passare del tempo, spesso fino a rientrare almeno in apparenza nella norma, ma l'ictus rimane pur sempre la causa più frequente di morte e di invalidità. L'ictus può variare per forma e dimensioni e le sue sequele dipendono molto dalla zona cerebrale colpita.

Ciò che è andato storto ha a che vedere con l'interruzione dell'**apporto energetico** necessario al cervello per funzionare. I neuroni e la glia hanno bisogno di carburante per lavorare e sopravvivere. Questo carburante viene erogato attraverso i quattro principali vasi sanguigni che riforniscono il cervello. Il carburante più importante è costituito dall'ossigeno e dai carboidrati sotto forma di glucosio che insieme forniscono la materia prima per la costituzione dell'**ATP**, fonte energetica di tutte le cellule (vedi Capitoli 2 and 3), necessaria per veicolare il flusso di ioni che sta alla base dell'attività elettrica dei neuroni. Circa due terzi dell'energia di un neurone alimenta un enzima detto Na/K ATPasi che ristabilisce il gradiente ionico del sodio e del potassio dopo il verificarsi del potenziale d'azione.



Il disegno mostra il danno cerebrale in un ictus e la zona di penombra circostante a rischio di danno.

alla corteccia motoria dell'emisfero sinistro viene bloccato, il braccio e la gamba destra restano paralizzati. Se l'ostruzione si risolve in fretta, i neuroni possono nuovamente produrre ATP, ricaricare le loro membrane e la funzione torna nella norma. Fortunatamente, dopo un TIA non rimane alcun danno permanente.

Un **ictus** è più grave. Se l'apporto sanguigno viene interrotto per un lungo periodo, può verificarsi un danno irreversibile. In mancanza di ATP, le cellule non possono mantenere l'omeostasi, si gonfiano ed esplodono. I neuroni possono anche depolarizzarsi spontaneamente e rilasciare neurotrasmettitori potenzialmente tossici come il glutammato. Anche le cellule gliali, che solitamente eliminano il glutammato in eccesso attraverso una pompa ATP-dipendente, smettono di lavorare. In assenza di energia, la vita delle cellule cerebrali diviene molto precaria.

Studiando attentamente cosa avviene in corso di ictus, i neuroscienziati sono stati in grado di mettere a punto nuove terapie. La gran parte degli ictus è dovuta a **coaguli di sangue** che occludono i vasi e il trattamento con un farmaco "anti-coagulante" detto **attivatore tissutale del plasminogeno (TPA)** può sciogliere il coagulo e ristabilire il flusso sanguigno. Se somministrato immediatamente, il TPA può avere un effetto drammatico sugli esiti. Sfortunatamente, non è semplice attuare una somministrazione precoce del farmaco, perché spesso non è neppure ovvio ai familiari del paziente ciò che sta accadendo.

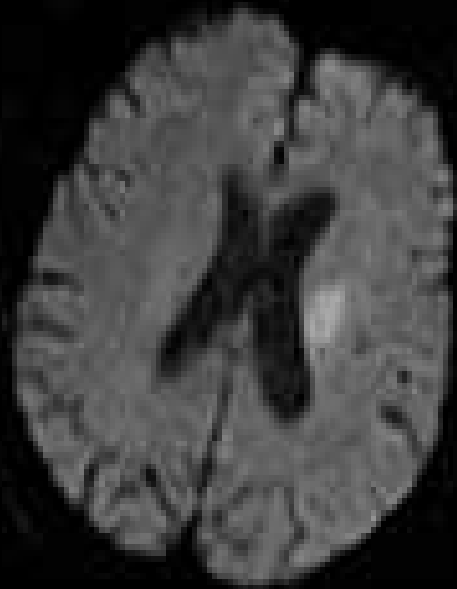
Un'altra terapia innovativa è data da una classe di farmaci che bloccano alcuni neurotrasmettitori, tra cui il glutammato, che si accumula a livelli tossici in corso di ictus. Questi farmaci possono bloccare i recettori stessi del glutammato piuttosto che il segnale intracellulare da esso attivato. Molti di questi farmaci sono in fase di sviluppo anche se nessuno di essi ha ancora trovato un utile impiego nell'ictus.

## Malattie genetiche

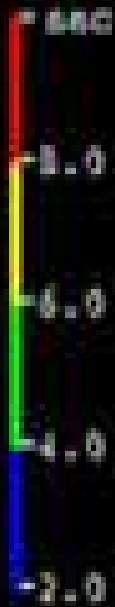
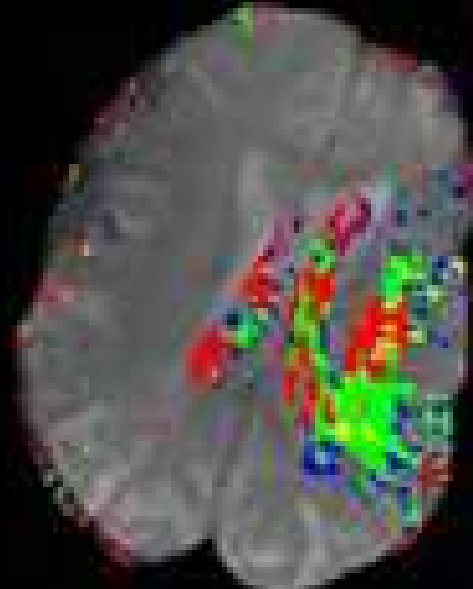
I medici hanno sempre classificato e diagnosticato le patologie cerebrali a seconda della regione colpita. In molti casi, il nome della malattia descrive ciò che non va e la zona cerebrale colpita, spesso attenendosi all'etimologia latina o greca, come nel caso della "aprassia parietale". Nell'ultimo decennio, l'esplosione delle conoscenze genetiche ha completamente cambiato le cose. Per molte malattie ereditarie il problema sta altrove.

Alcuni ereditano un disturbo del controllo fine dei movimenti che li rende sempre più instabili col passare del tempo. Oggi conosciamo l'esatto difetto genetico che causa questa affezione detta, con nome che rispecchia la maniera classica di denominare le malattie, atassia spinocerebellare. Molte altre patologie vengono oggi classificate secondo la causa e i test genetici sono divenuti di prassi nel sospetto di malattie genetiche. La diagnosi viene posta ora con maggior rapidità e con maggior certezza di prima.

DWI



PWI



MRA





# CHI TRATTARE ?

I trials hanno dimostrato la necessità di criteri clinici, laboratoristici e di imaging cerebrale.



Una diagnostica di immagine del circolo extra ed intracranico NON costituisce un criterio per l'esecuzione della trombolisi.

L'ecoDoppler dei tronchi sopraortici e l'ecoDoppler transcranico possono fornire informazioni importanti:

- escludere un'eventuale occlusione o dissezione carotidea per le quali il trattamento fibrinolitico non sembra di prima scelta
- fornire una diagnosi di sede del vaso occluso.

“Patients presented with similar severity of hemiplegia, but the severity of perfusion deficit and recovery were dramatically different

TCD allows early differentiation of patency and natural history of MCA thromboembolic events

This may have important implication in the decision for thrombolytic therapy”

Alexandrov, Stroke 2000

Studio del circolo intracranico nei pazienti con stroke in rapporto all'andamento clinico:

Studio DIAS (Duplex-Sonographic Assessment of the Cerebrovascular Status in Acute Stroke)

Studio NAIS (Study Project of the Neurosonology research Group of the World federation on Neurology)

Studio ELIGIBLE, Malferrari. Cerebrovasc Disease, 2006

Molina et al, Stroke 2004

## VANTAGGI

Si tratta di esami che si possono eseguire al letto del paziente per cui non determinano una perdita di tempo per l'inizio della terapia.

## SVANTAGGI

- finestra acustica che nel 5-10% dei pazienti non è ottimale, ma l'utilizzo dei mezzi di contrasto ultrasonografici con microbolle ha ovviato a questo inconveniente
- Necessaria un'equipe di operatori esperti con pronta reperibilità
- Utilizzo di tecnologia adeguata

# ECO COLOR DOPPLER TRANSCRANICO in ACUTE STROKE

- Studio morfologico
- Valutazione emodinamica (macro- e microcircolo)
- Localizzazione dell'ostruzione in previsione della fibrinolisi
- Studio perfusionale
- Follow-up ricanalizzazione post fibrinolisi
- Bed side examination

## FOLLOW-UP della terapia fibrinolitica per documentare

- una eventuale ricanalizzazione
- la velocità della ricanalizzazione
- stenosi residue a livello delle arterie cerebrali



PROGNOSI

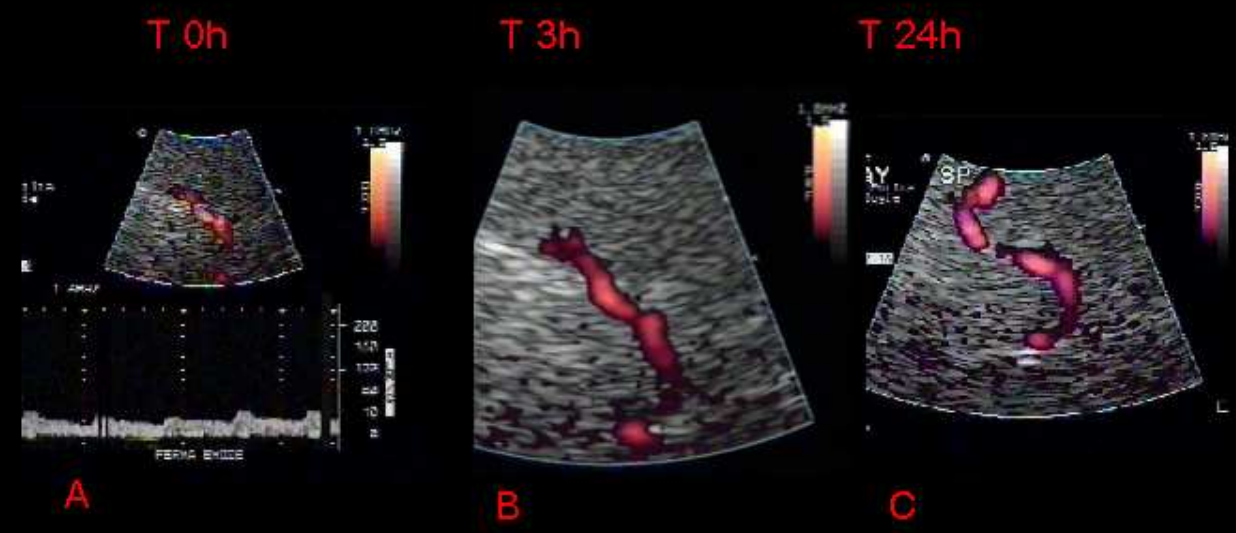
## Protocollo di follow-up

- monitoraggio continuo nei primi 30 minuti di terapia
- Controllo dopo 3-6 ore
- Controllo a distanza dopo 24-36 ore

# ECO COLOR DOPPLER TRANSCRANICO << INTRODUZIONE

Capitolo 1	Capitolo 2	Capitolo 3	Capitolo 4	Capitolo 5	Capitolo 6	Capitolo 7	Capitolo 8	Capitolo 9	Appendice
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-----------

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12



## MORFOLOGIA DINAMICA

Sede - Spettro - Tempo - Morfologia

# RICANALIZZAZIONE

## Classificazione TIBI

### (Thrombolysis in Brain Ischemia)

- Sudden: brusca comparsa del segnale di flusso
- Stepwise: miglioramento del segnale in 1-29 minuti
- Slow: dopo 30 minuti

La rapidità della ricanalizzazione correla con l'outcome clinico

Alexandrov, Stroke 2001

## ESITI della trombolisi- aspetti ultrasonografici

- Occlusione di media con nulla o scarsa riperfusione
- Riperfusione tardiva (inefficace clinicamente)
- Iperemia (rischio emorragico)
- Stenosi intracranica
- Cluster di MES distalmente alla stenosi che possono precedere una completa ricanalizzazione
- Riperfusione del vaso

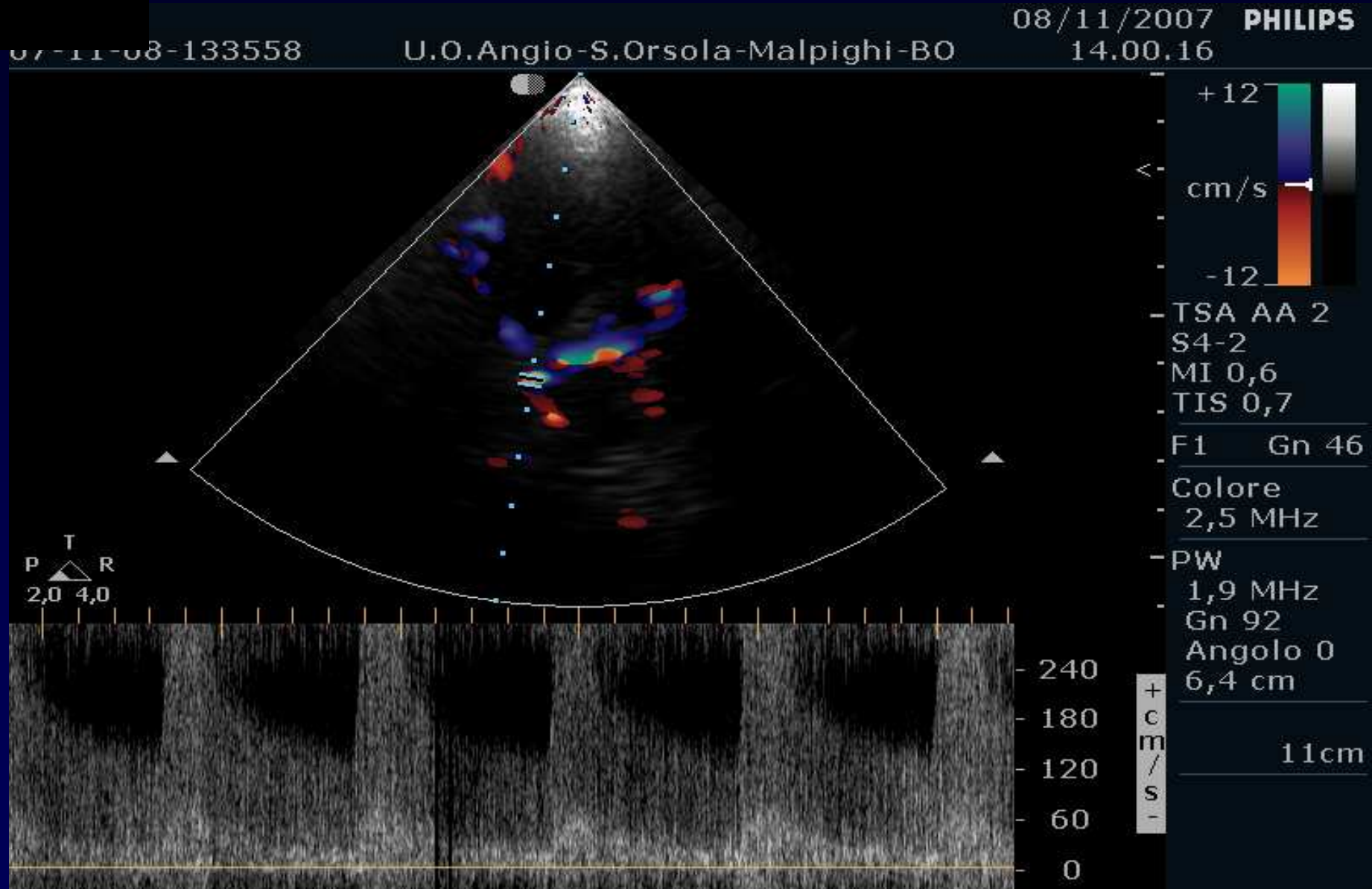
# STENOSI INTRACRANICA

- ◆ Accelerazione segmentaria del flusso con aliasing al color-Doppler ed iperecogenicità in B-mode
- ◆ Turbolenze del flusso nel punto di stenosi
- ◆ Ridotta velocità a valle della stenosi
- ◆ Power-Doppler aiuta ad evidenziare la stenosi

# US detection of intracranial stenosis > 50%

	PSV (cm/sec)	sensibilità	specificità
ACA	>155	100%	100%
MCA	>220	100%	100%
PCA	>145	100%	100%
BA	>140	100%	100%
VE	>120	100%	100%

# F.A. stenosi ICA post fibrinolisi



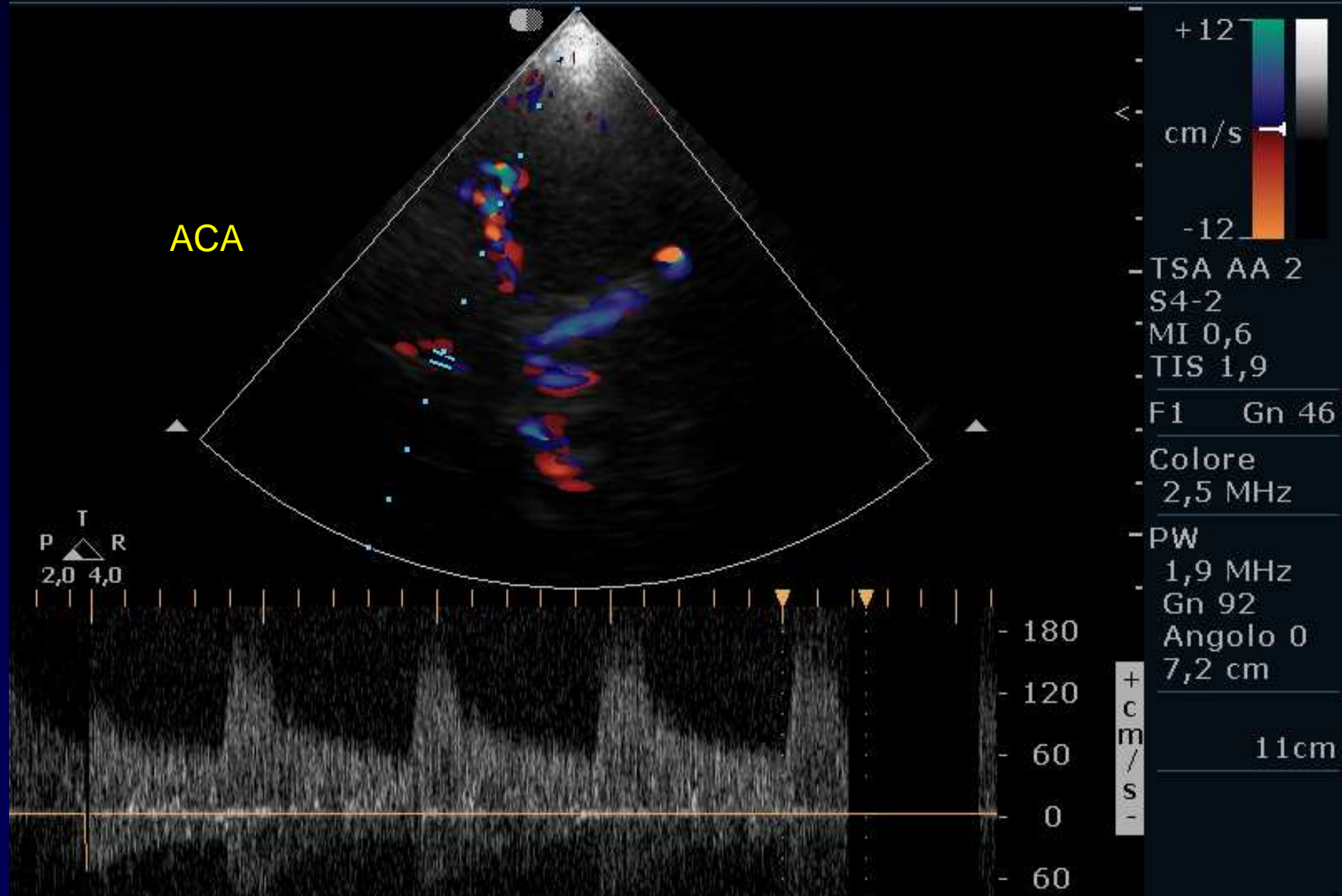
# F.A. stenosi MCA post fibrinolisi

07-11-08-133558

U.O. Angio-S.Orsola-Malpighi-BO

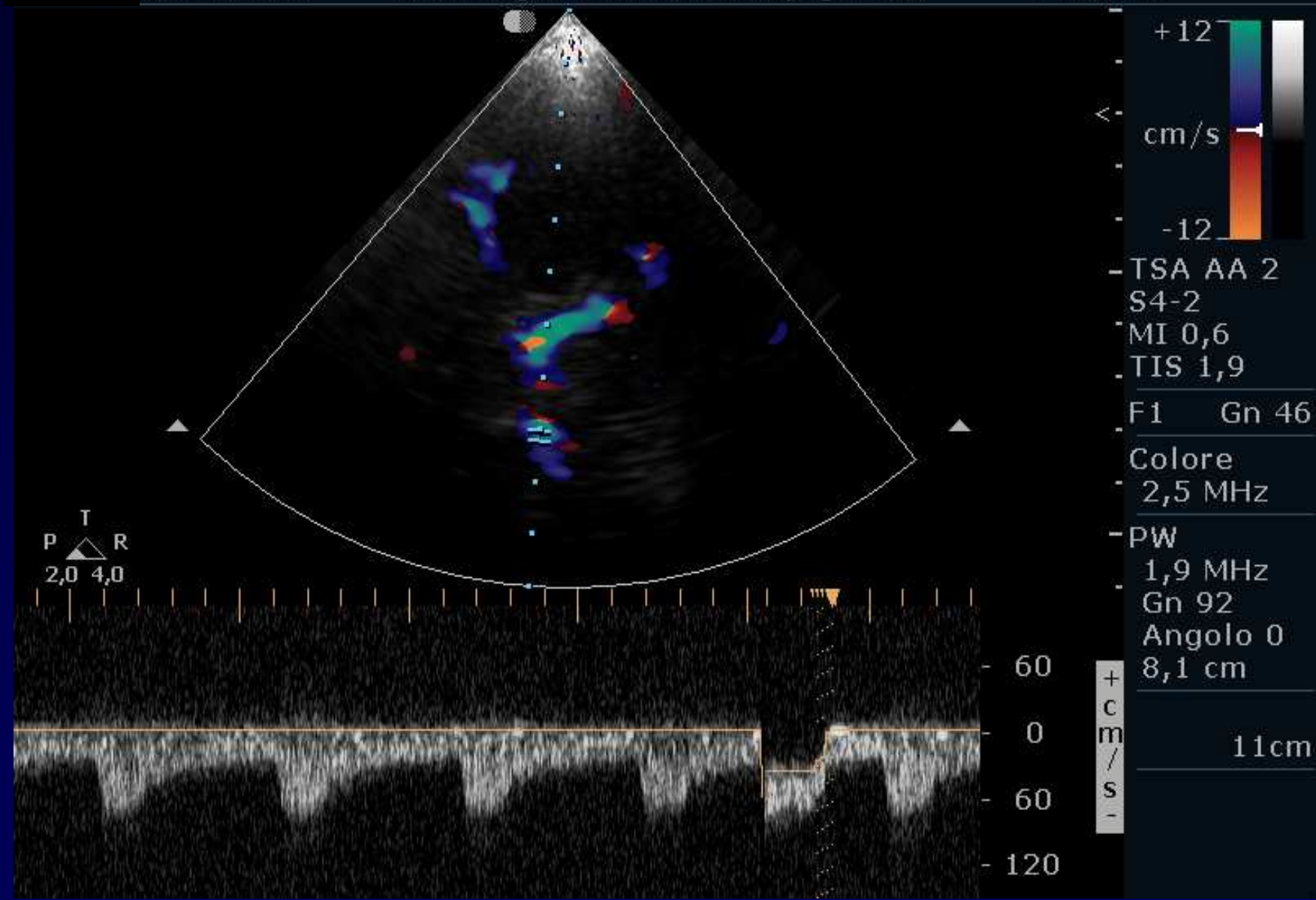
08/11/2007 PHILIPS

14.01.35



# F.A. stenosi ICA post fibrinolisi

08-133558 U.O.Angio-S.Orsola-Malpighi-BO 08/11/2007 PHILIPS 14.00.42

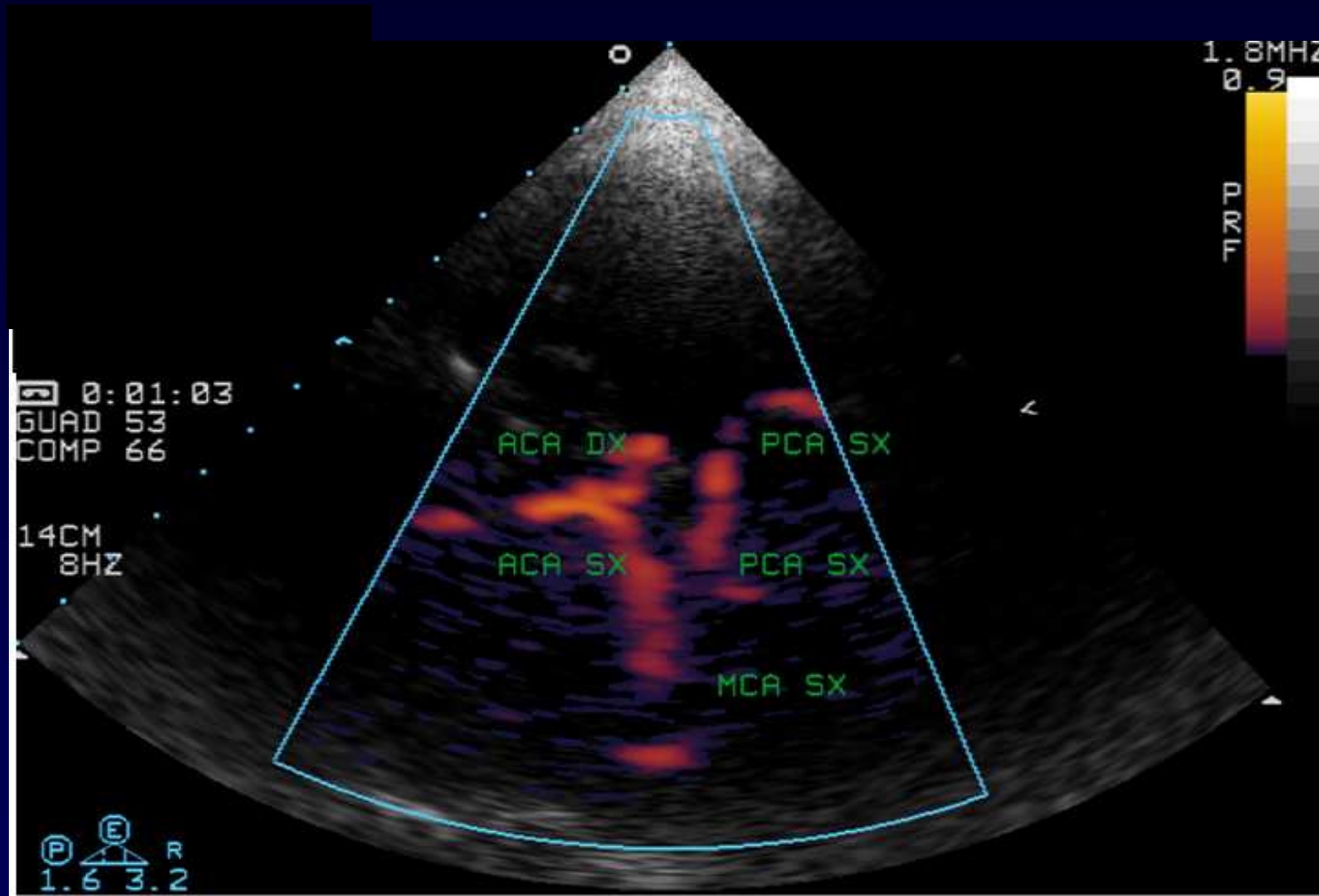


# OCCLUSIONE INTRACRANICA

## Criteri diagnostici

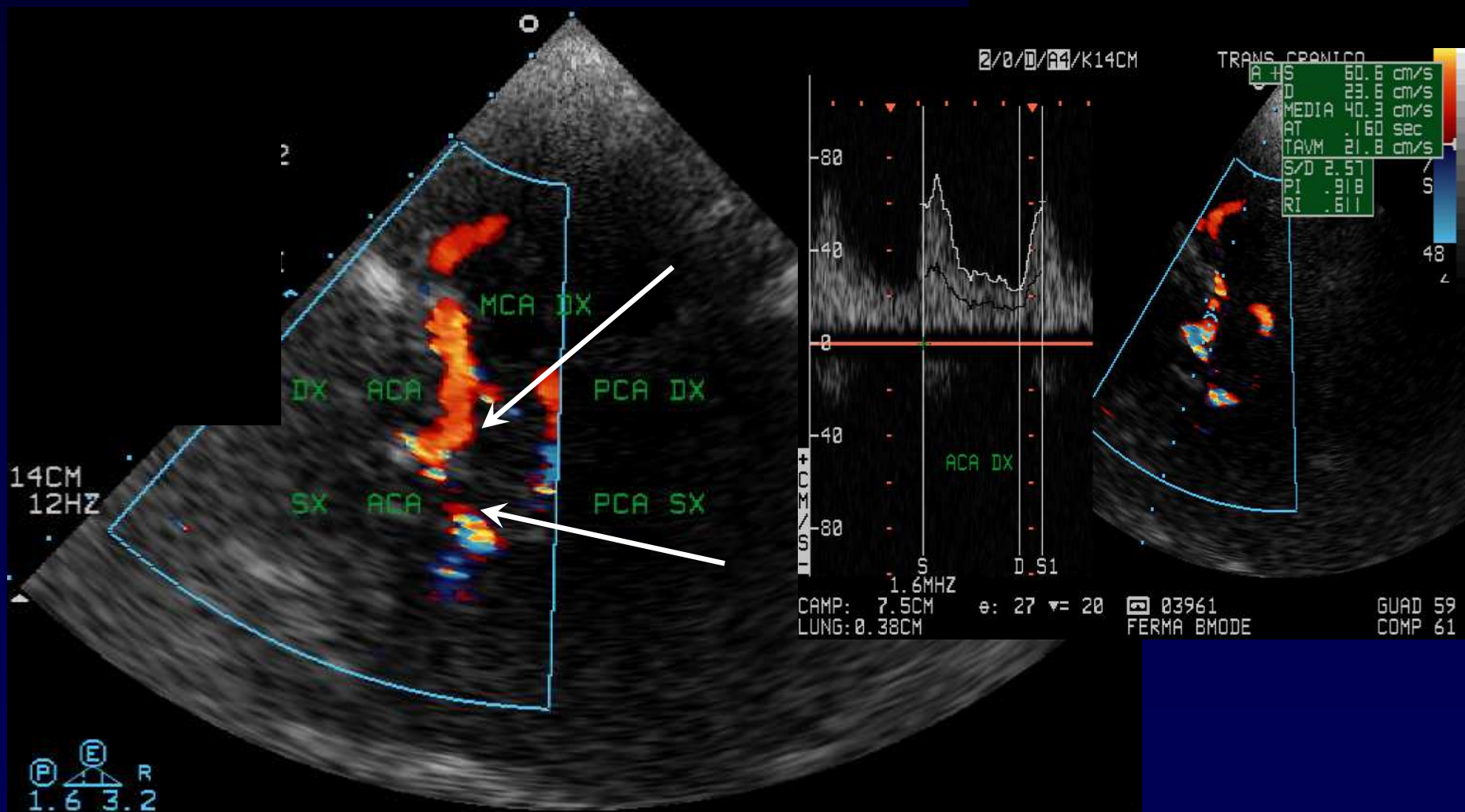
- ◆ Quando alla profondità e posizione tipica il vaso non è rilevabile con Color o Power-Doppler, né con segnale flussimetrico, mentre sono presenti tutti gli altri vasi
- ◆ Spesso è accompagnata da segni di compenso in altri vasi
- ◆ E' in genere un processo dinamico da seguire nel tempo, soprattutto in fase acuta

# OCCLUSIONE INTRACRANICA



# CIRCOLI DI COMPENSO

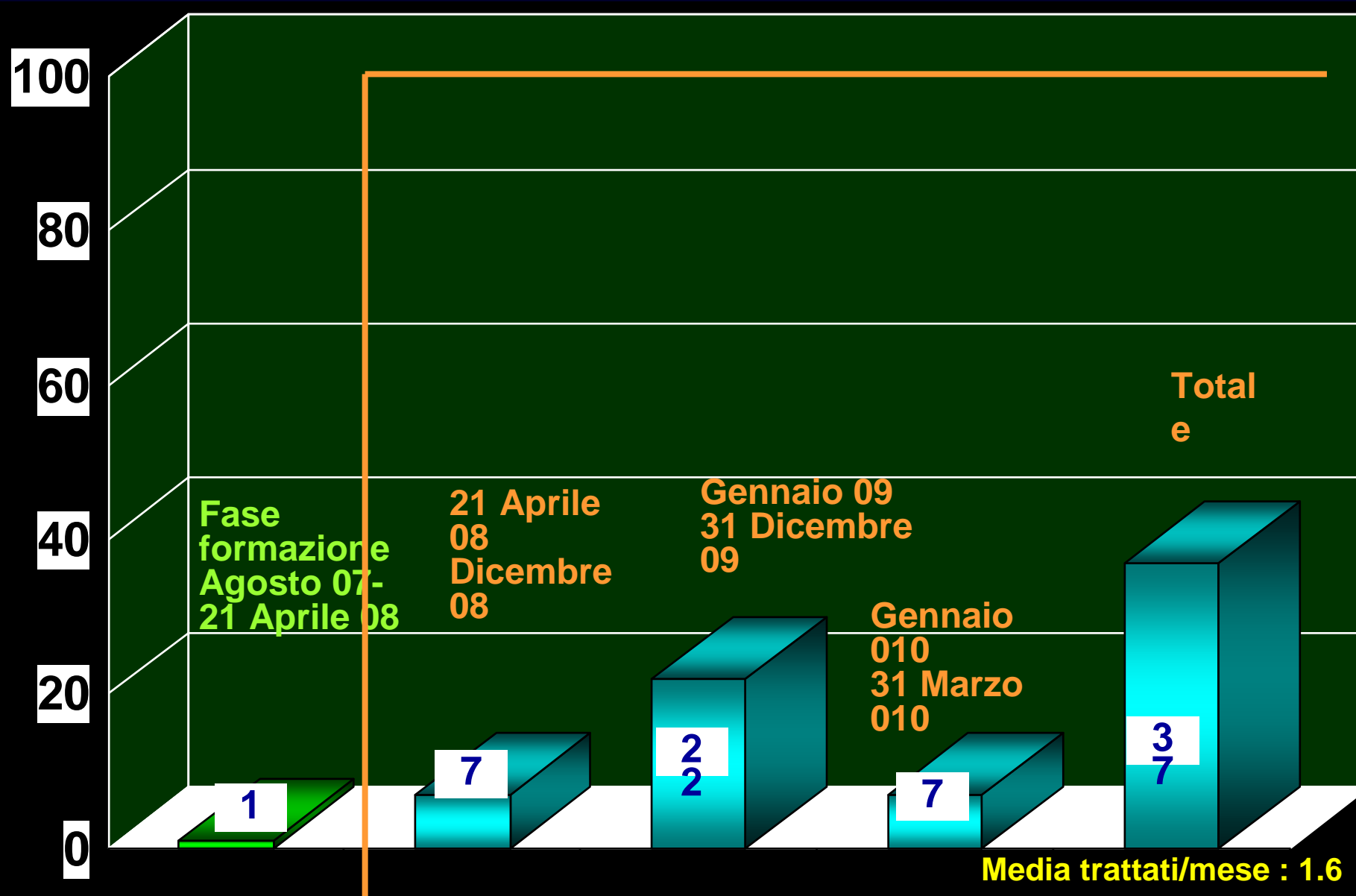
## OCCLUSIONE ICA DX



**Nostra casistica**

# N° trattati con Trombolisi EV (31 Marzo 2010)

“Criteri di selezione: 18-80 anni- es.  $\leq 3$  h”



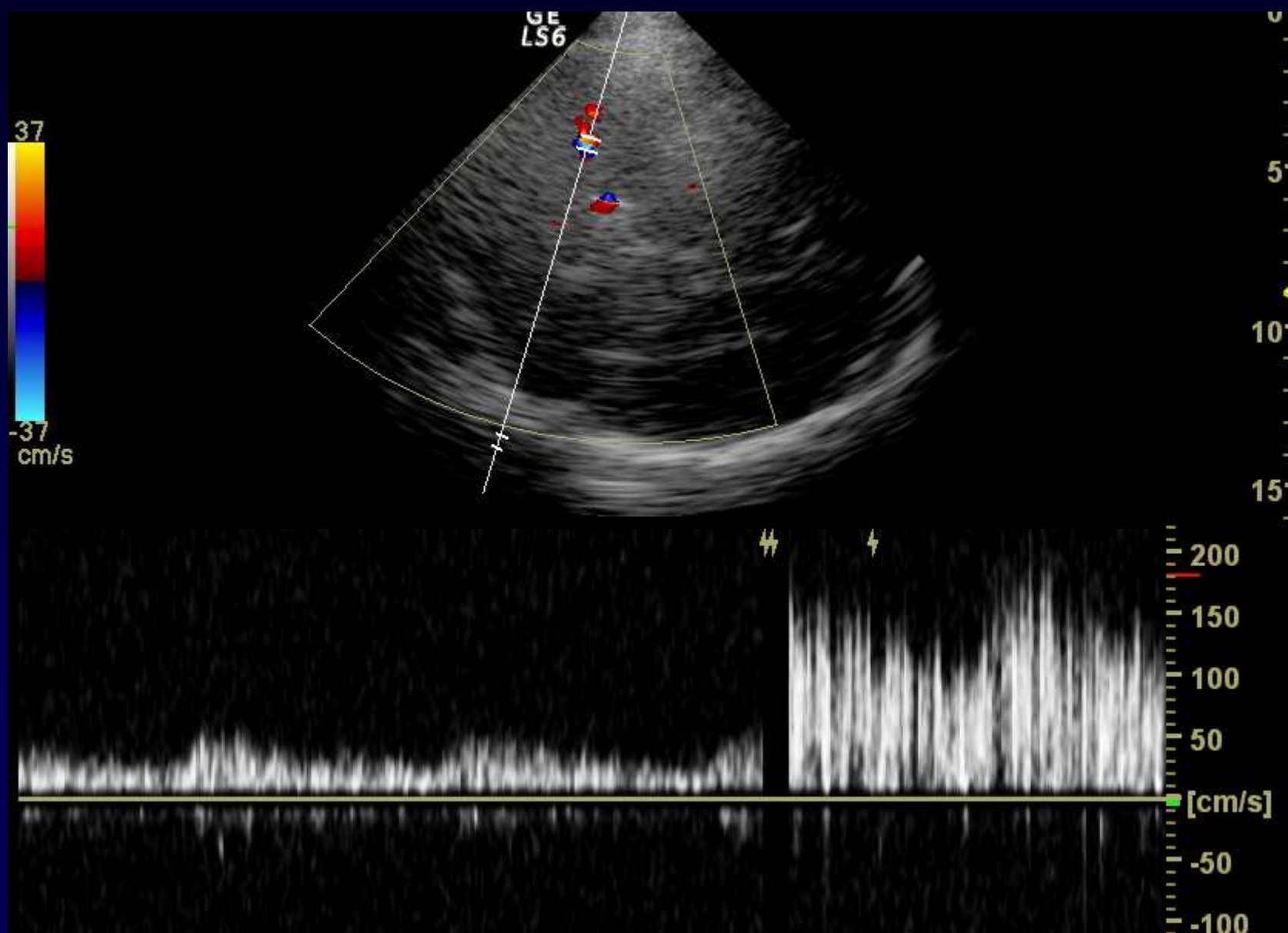
# Caratteristiche 37 pazienti trattati

	<b>S.Orsola</b>	<b>SITS MOST</b>
<b>Età media (range)</b>	<b>69 (43-81)</b>	<b>68 (59-75)</b>
<b>Sesso</b>	<b>48% M</b>	<b>60% M</b>
<b>NIHSS esordio</b>	<b>15.6 (7-25) Mediana 20</b>	<b>12 (8-17)</b>
<b>Trattamento &gt; 3 h</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Età &gt; 80</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Fibrillazione atriale</b>	<b>20%</b>	<b>-</b>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	<b>61%</b>	<b>-</b>
<b>Occlusioni di Carotide</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
<b>Dissecazioni</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
<b>Ictus circolo posteriore</b>	<b>1</b>	<b>-</b>

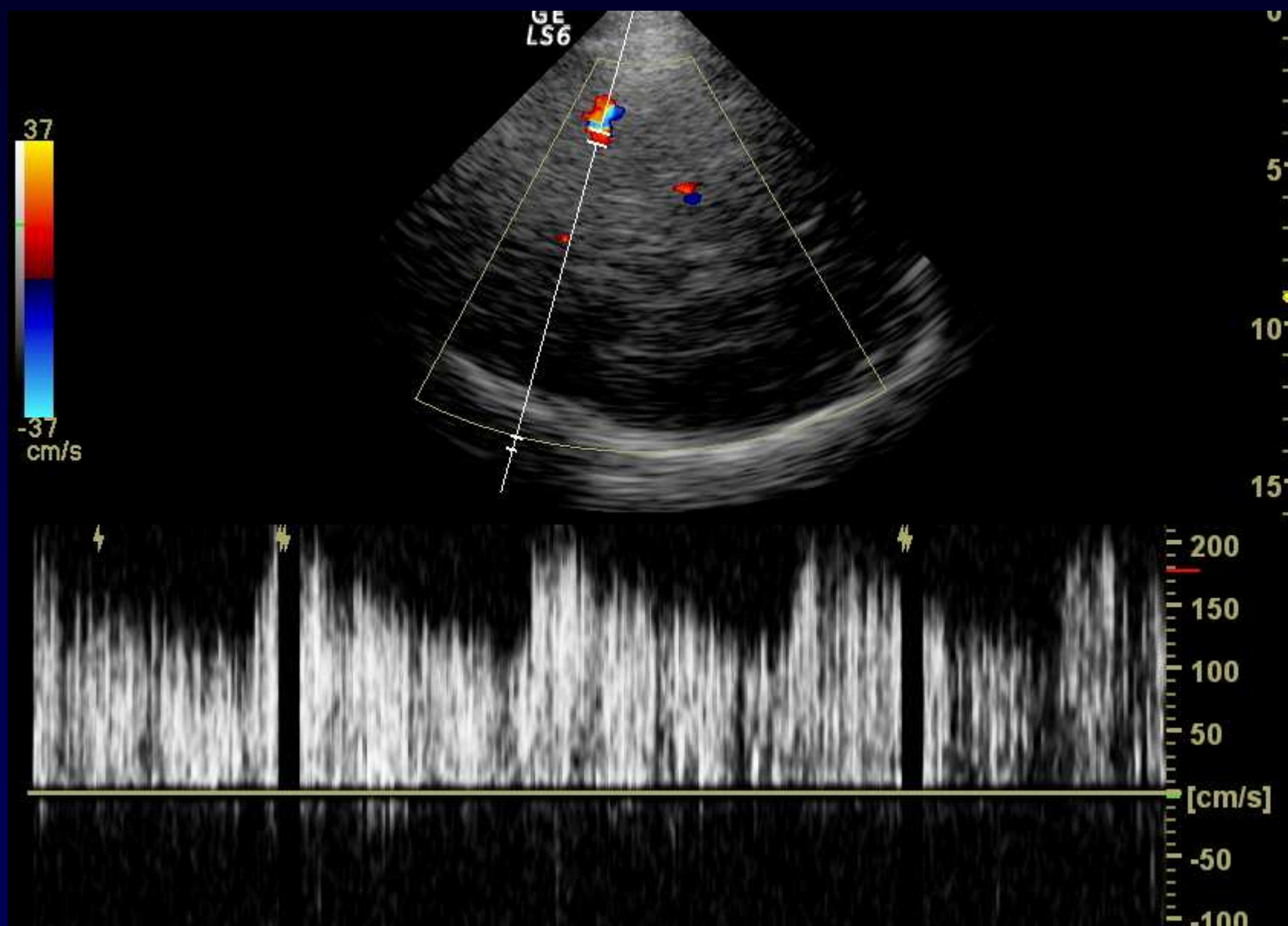
## Esiti/

<b>Indicatori</b>	<b>AOU</b>	<b>Target RCT</b>	<b>Pz non trombolisati</b>
<b>Emorragia sintomatica <math>\leq 7</math> gg</b>	<b>5%</b>	<b><math>\leq 7\%</math></b>	<b>-</b>
<b>mRankin 0 (1-3 mesi)</b>	<b>35%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>mRankin 0-2 (1-3 mesi)</b>	<b>51%</b>	<b><math>\geq 50\%</math></b>	<b>35%</b>
<b>Mortalità intraospedaliera</b>	<b>1/37 (2%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Mortalità 1 mese-3 mesi</b>	<b>1/37 (2%)</b>	<b><math>\leq 11\%</math></b>	<b>18%</b>

## Controllo post fibrinolisi-stenosi ACM



## Controllo post fibrinolisi-stenosi ACM



**C.T. post fibrinlisi**

**Stenosi ACM**

+ Lungh. = 0,837 cm



AA TCD  
S4-2  
MI 1,5  
TIC 4,0

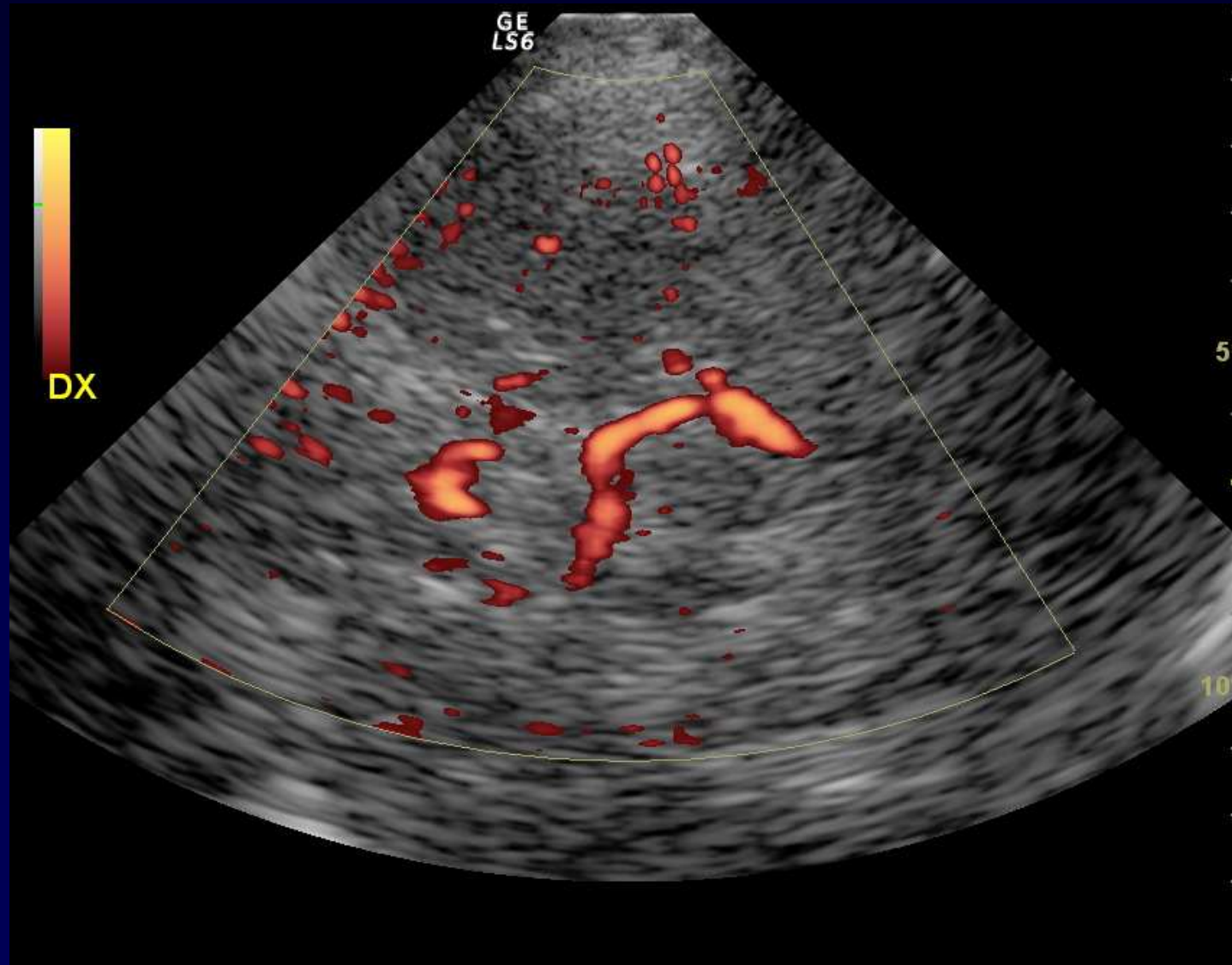
<- F1 Gn 65

Colore  
1,9 MHz  
Gn 80  
F/4/5  
Filtro 3

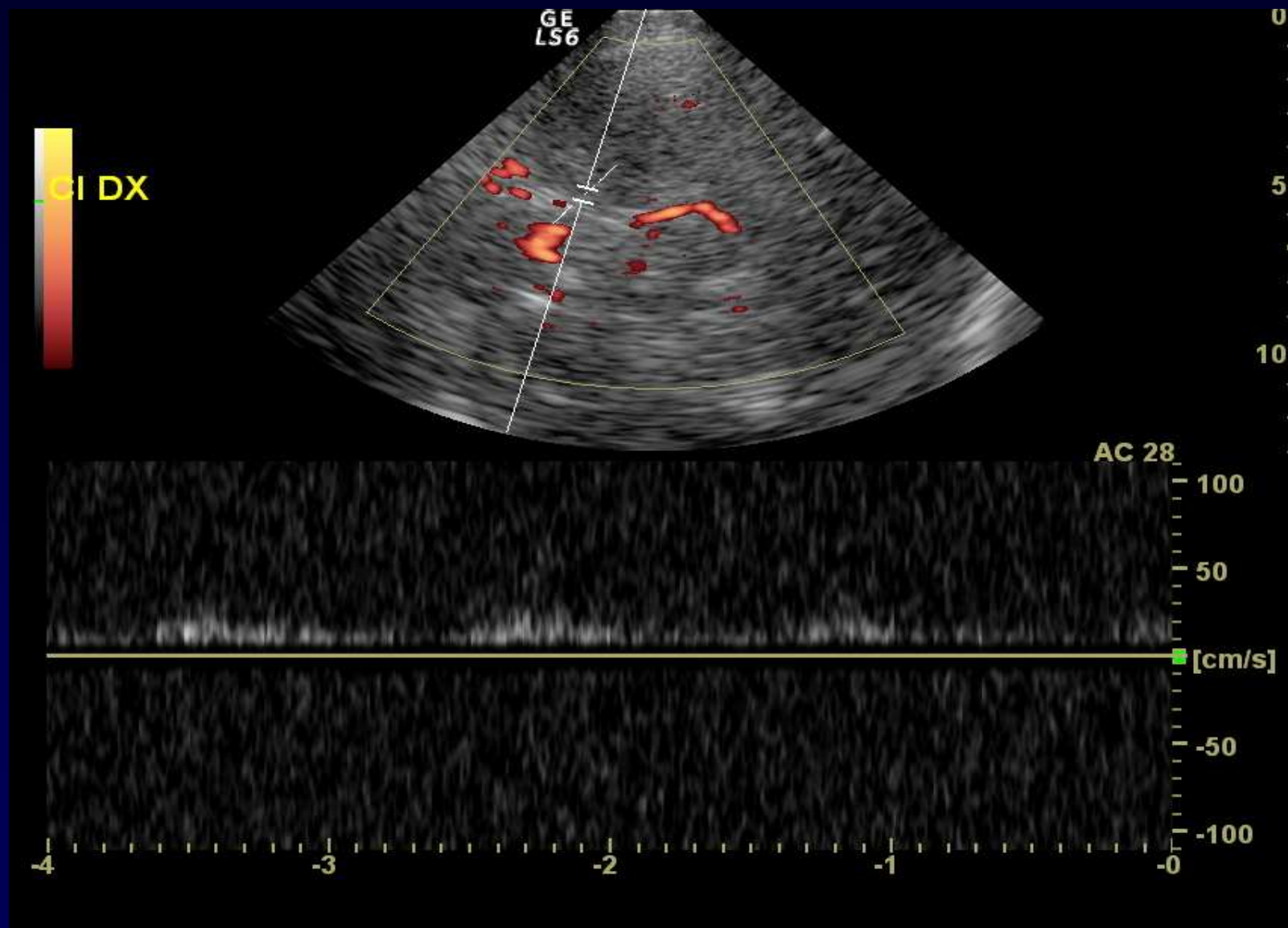
9Hz 8cm

T  
P R  
2,0 4,0

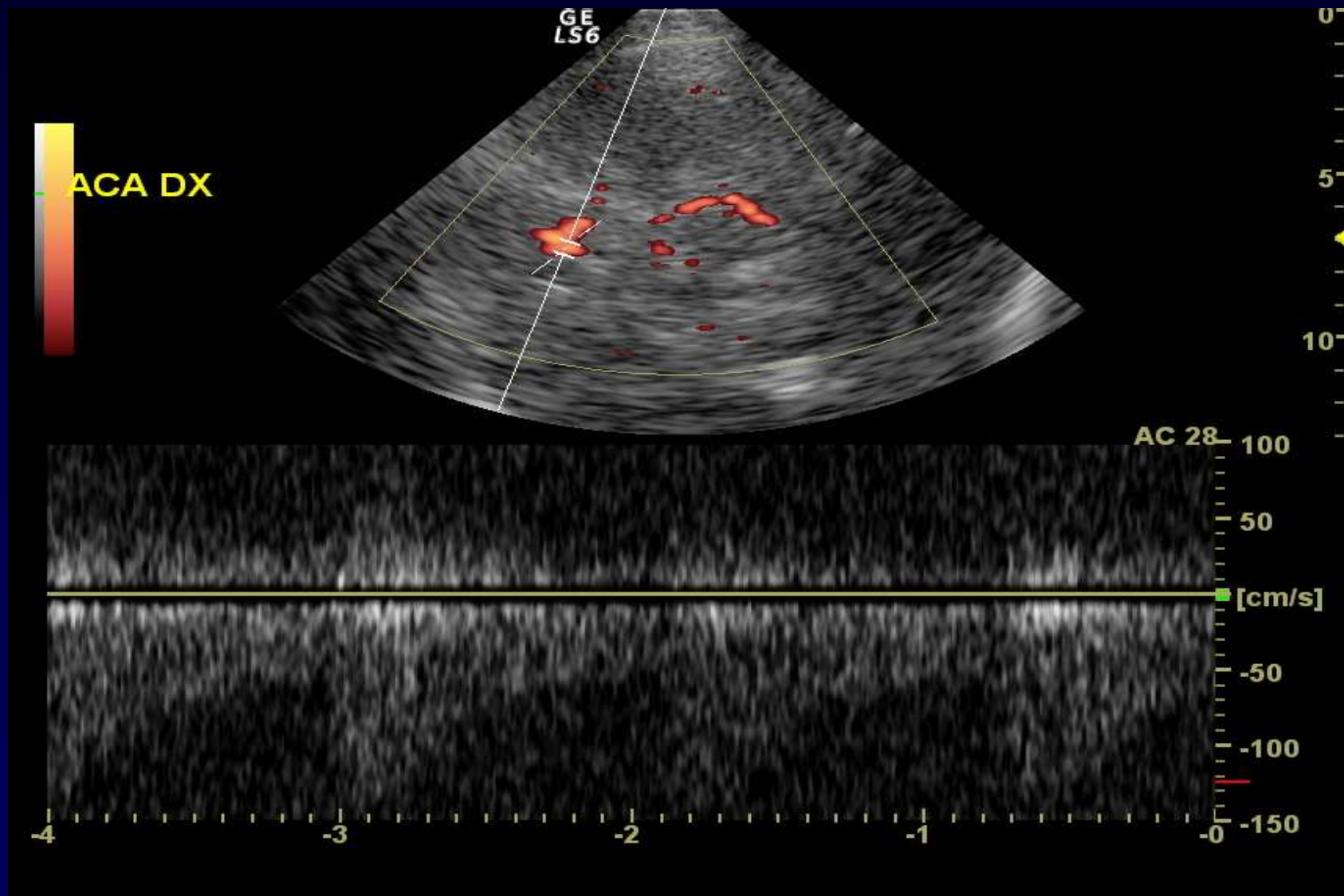
## Controllo post-fibrinolisi-occlusione ACM



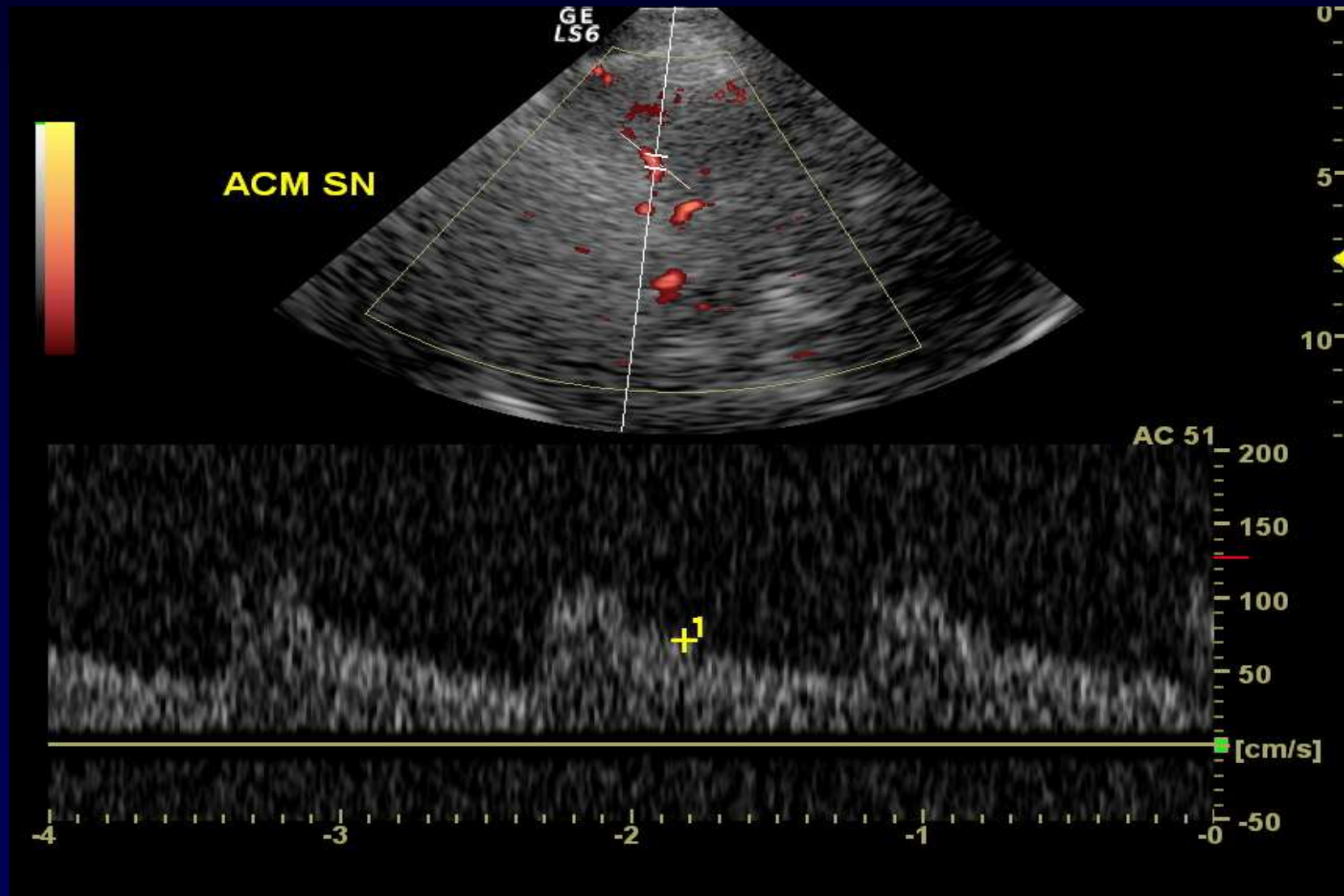
## Controllo post-fibrinolisi-occlusione ACM



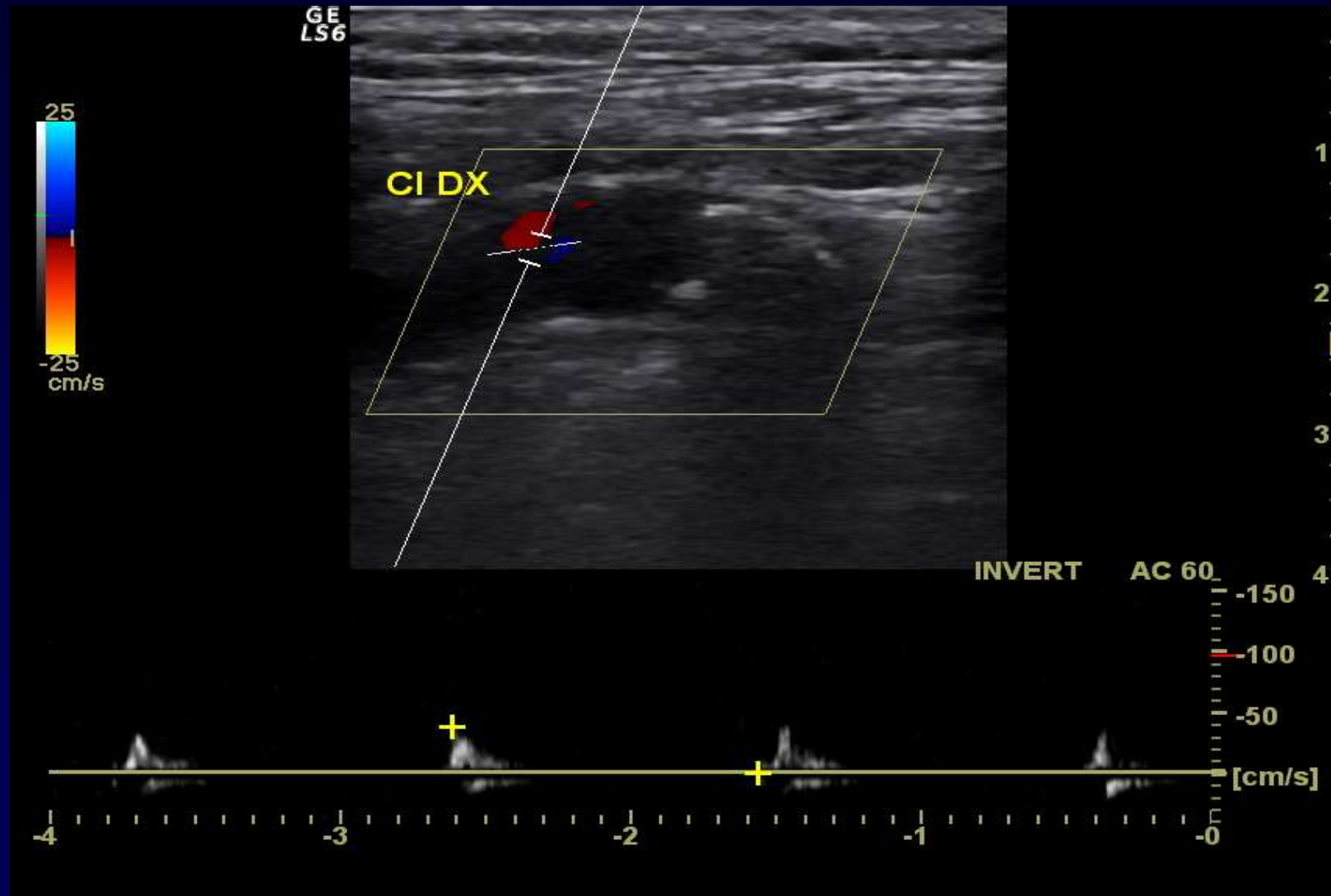
## Controllo post fibrinolisi-occlusione ACM



## Controllo post fibrinolisi-occlusione ACM

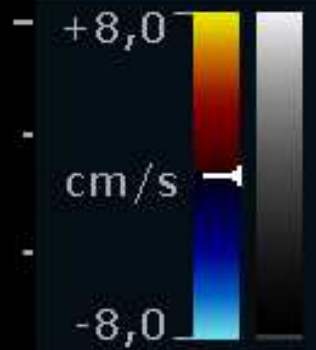
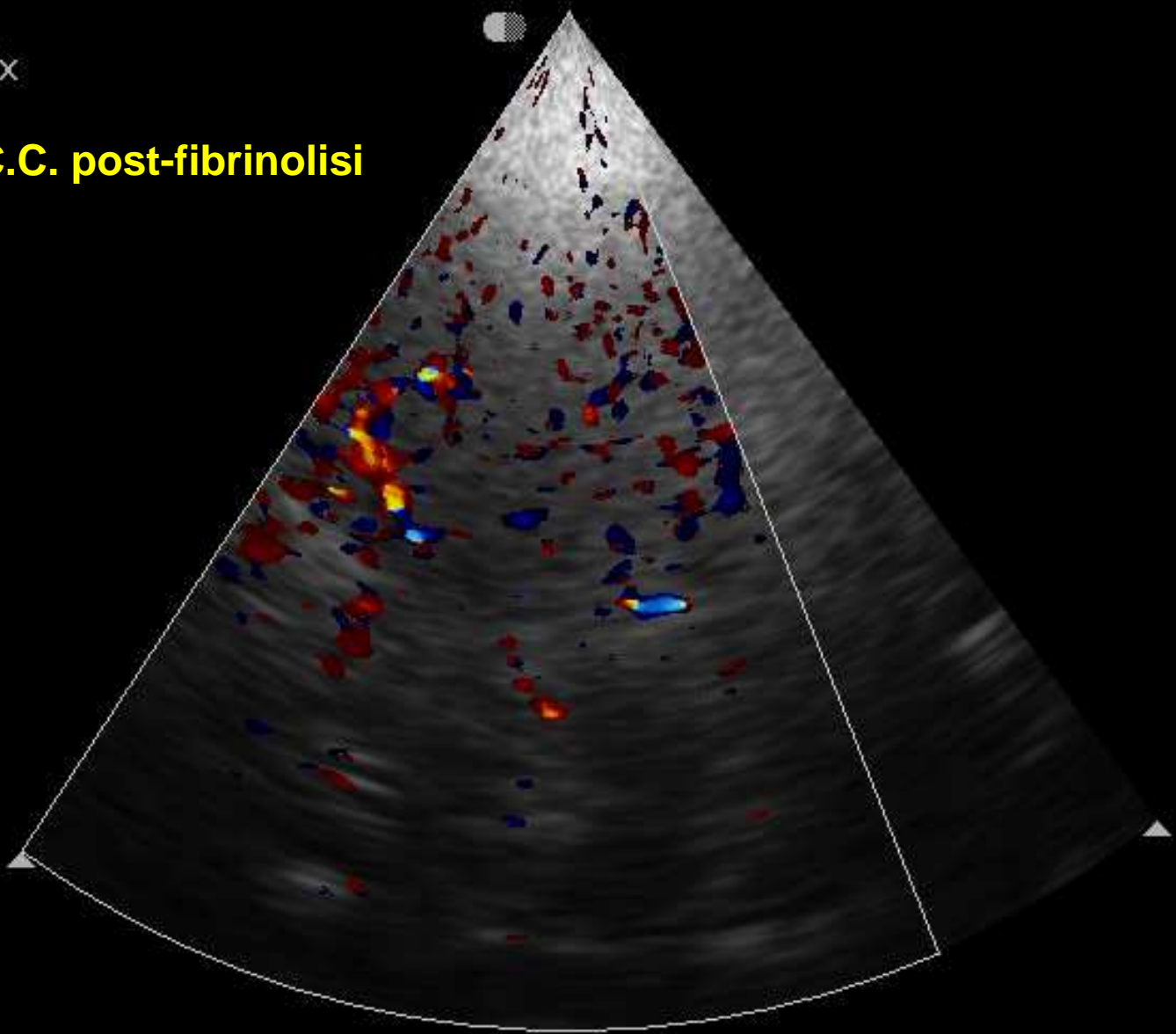


# Controllo post fibrinolisi-occlusione ACM Circolo extra cranico



mca dx

C.C. post-fibrinolisi



TCD  
 S4-2  
 -MI 1,4  
 TIC 4,4  
 -F2 Gn 75

Colore  
 <- 1,9 MHz  
 Gn 81  
 H/3/4  
 Filtro 4

9Hz 10cm

T  
 P ▲ R  
 2,0 4,0

00-10-01-103849

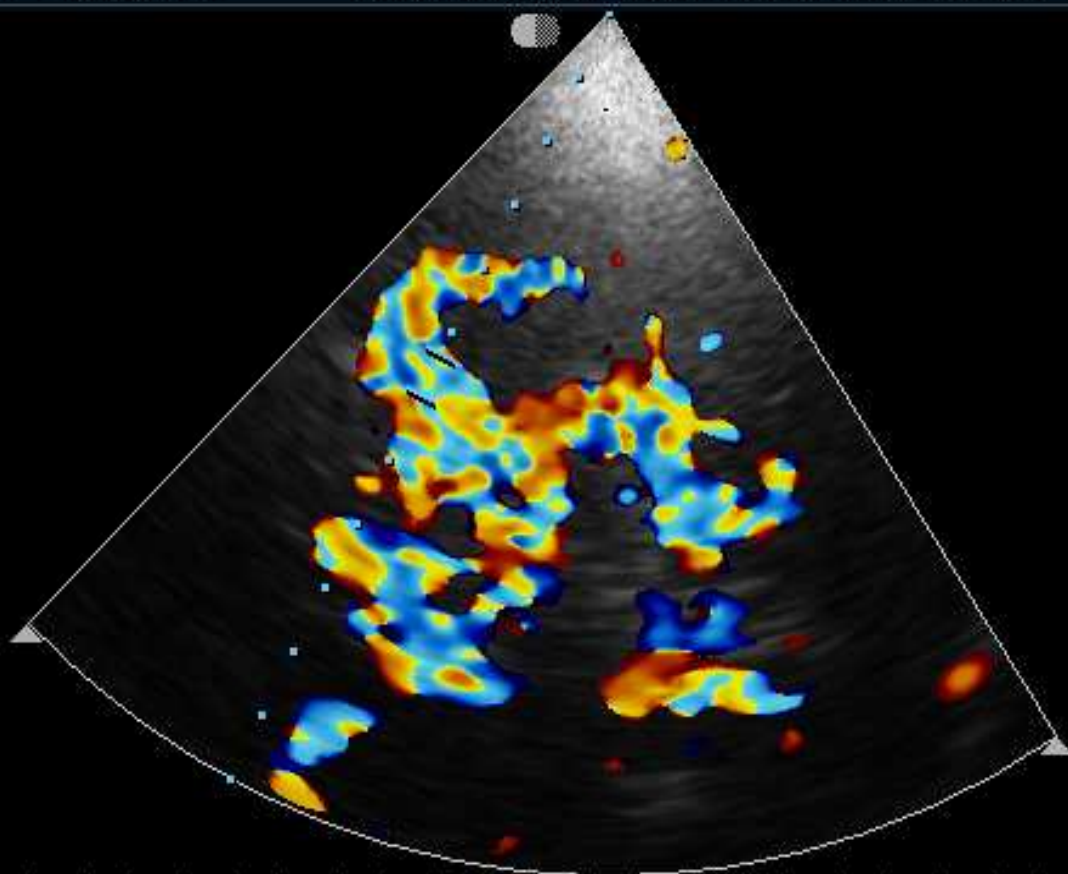
U.O.Angio-S.Orsola-Malpighi-BO

31/10/2008 PHILIPS

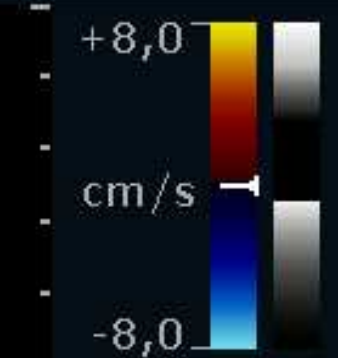
11.12.10

dx

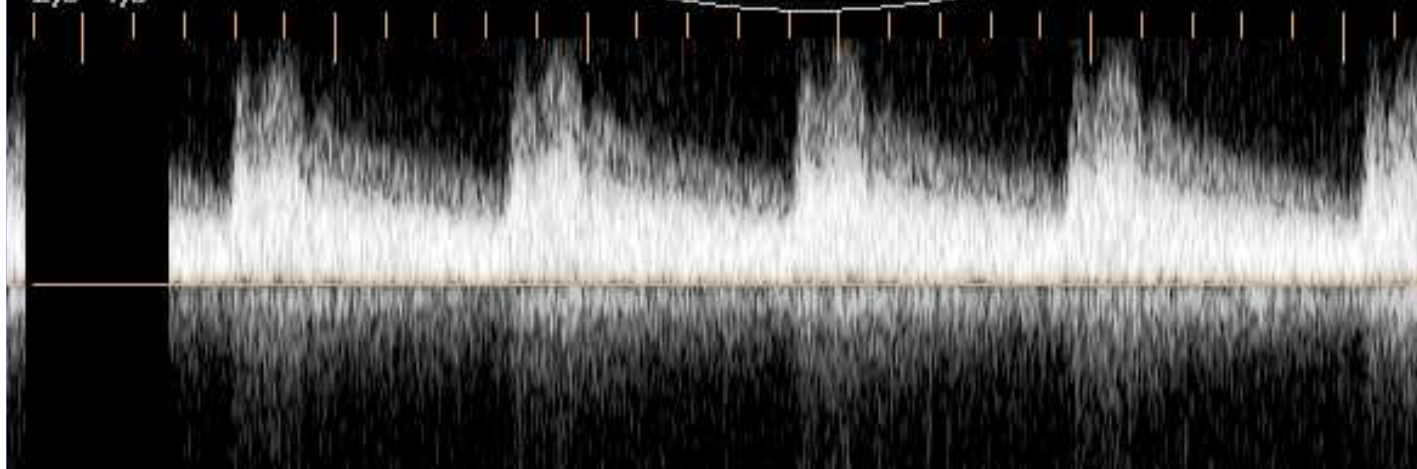
C.C



T  
P ▲ R  
2,0 4,0



TCD  
S4-2  
MI 1,2  
TIC 4,4  
F2 Gn 75  
Colore  
1,9 MHz  
PW  
1,9 MHz  
Gn 60  
Angolo 0  
5,7 cm  
+ cm/s  
6Hz 12cm  
60  
40  
20  
0  
20  
40



# Controllo post-fibrinolisi- reperto normale

08-11-24-141311

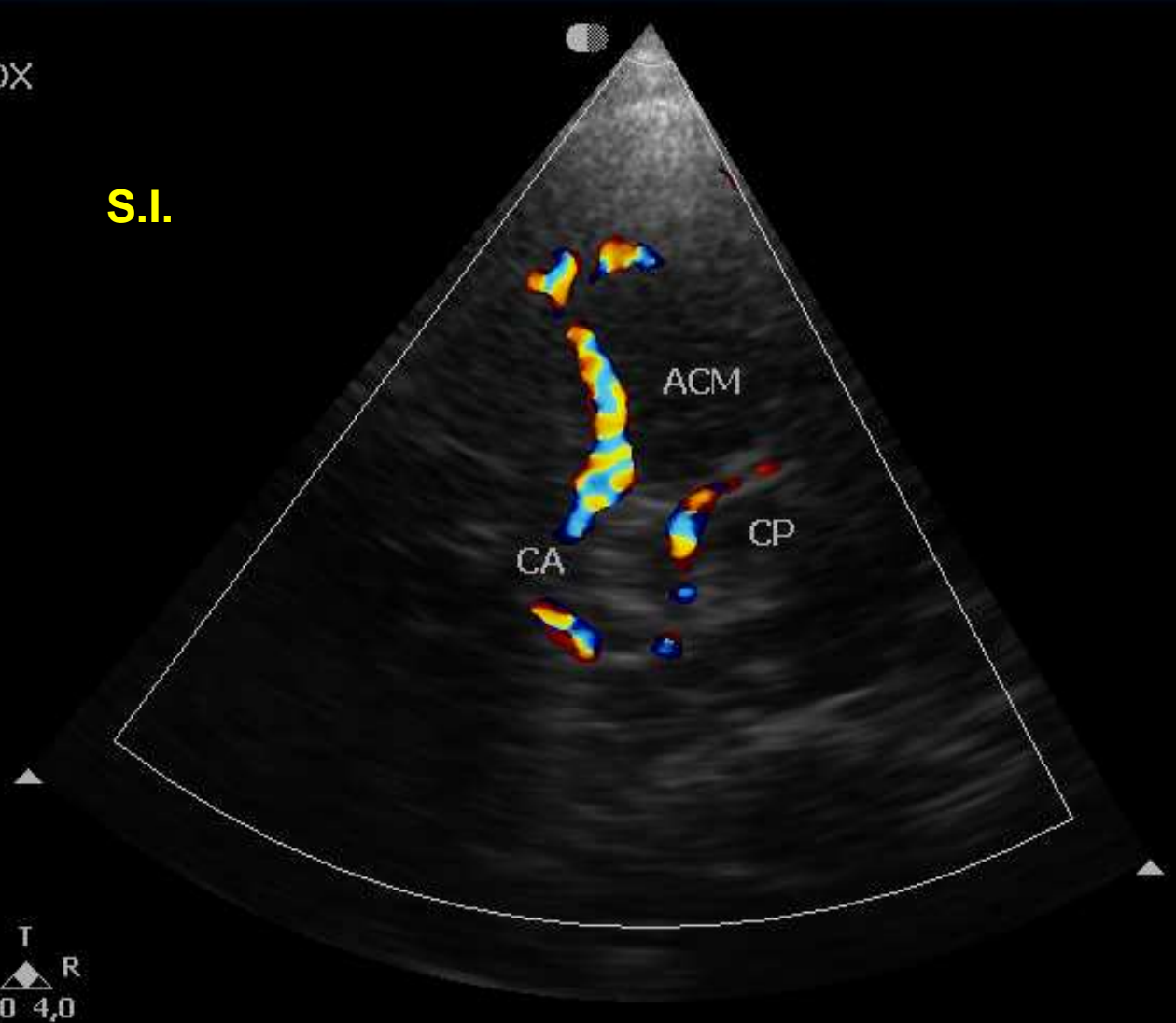
U.O. Angio-S.Orsola-Malpighi-BO

24/11/2008 PHILIPS

14.17.45

DX

S.I.



+18  
cm/s  
-18

TCD  
S4-2  
MI 1,4  
TIC 4,4

<-F2 Gn 75

Colore  
1,9 MHz  
Gn 78  
H/3/4  
Filtro 4

7Hz 12cm



I-141311

U.O.Angio-S.Orsola-Malpighi-BO

14.18.48

ACM DX

S.I.



TCD  
 <- S4-2  
 MI 1,4  
 TIC 1,7  
 F2 Gn 75

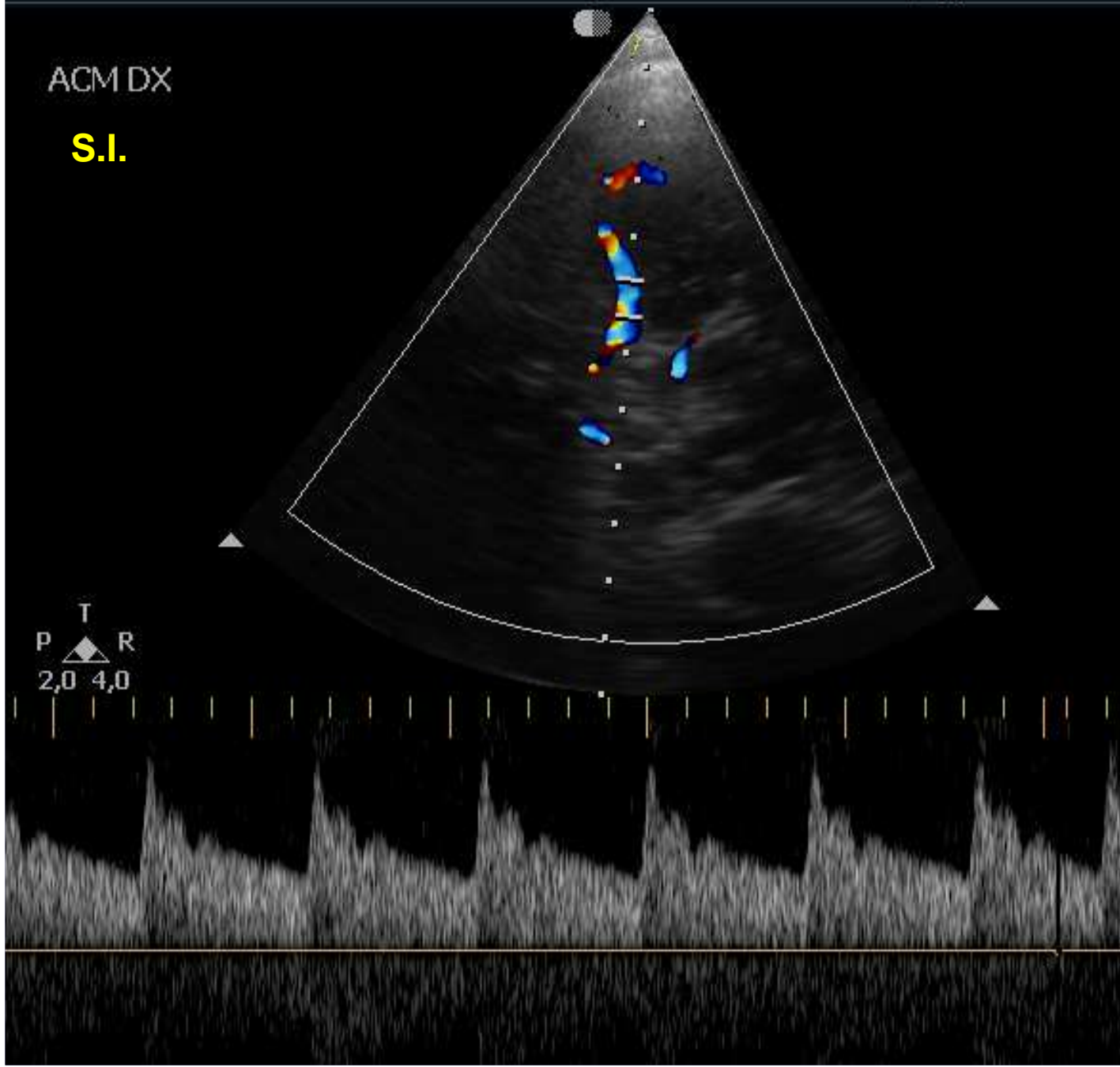
Colore  
 - 1,9 MHz

-PW  
 1,9 MHz  
 Gn 50  
 Angolo 0  
 5,1 cm

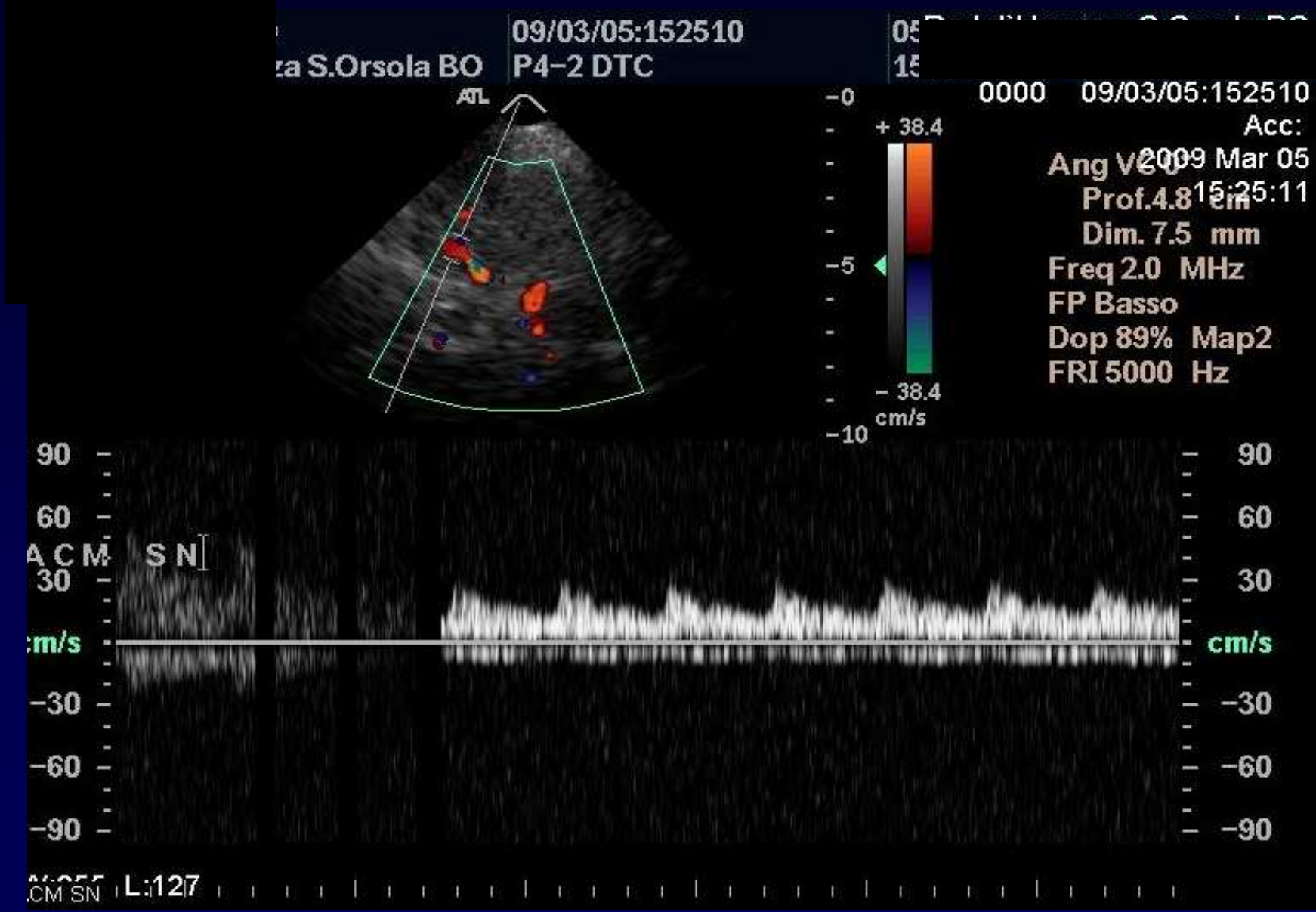
12cm

80  
40  
0  
-40

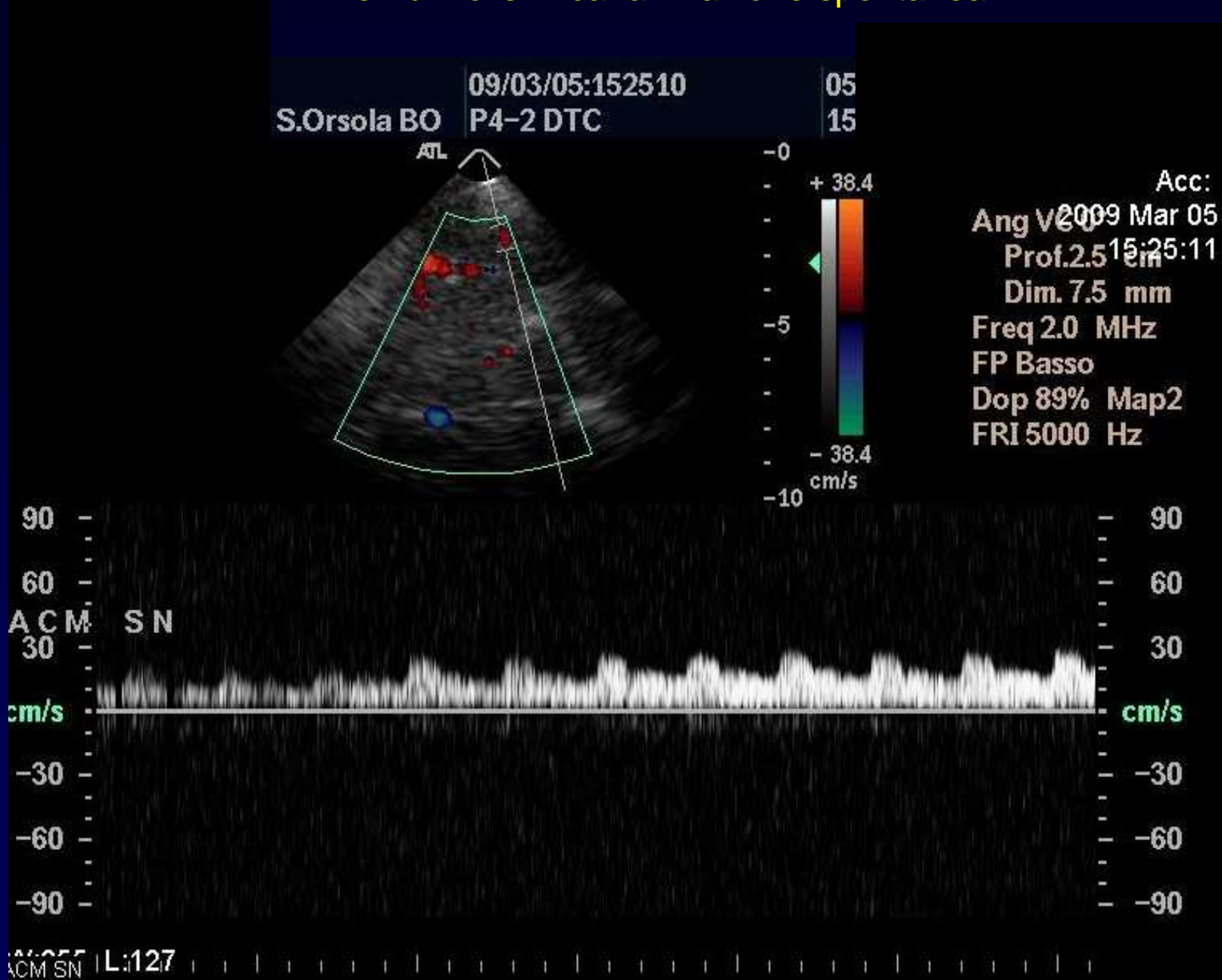
+  
cm  
/  
s  
-



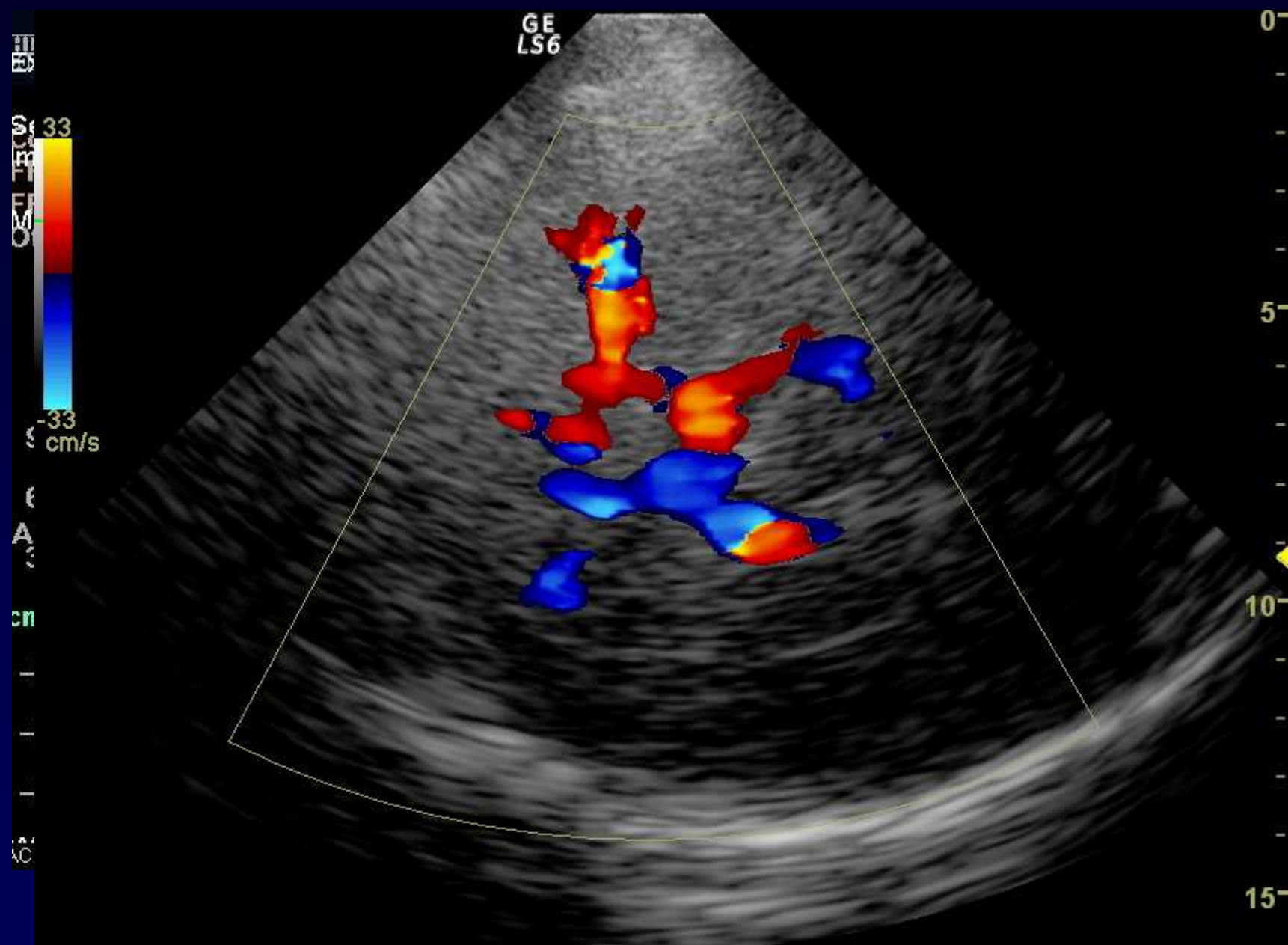
# Pre-fibrinolisi: ricanalizzazione spontanea

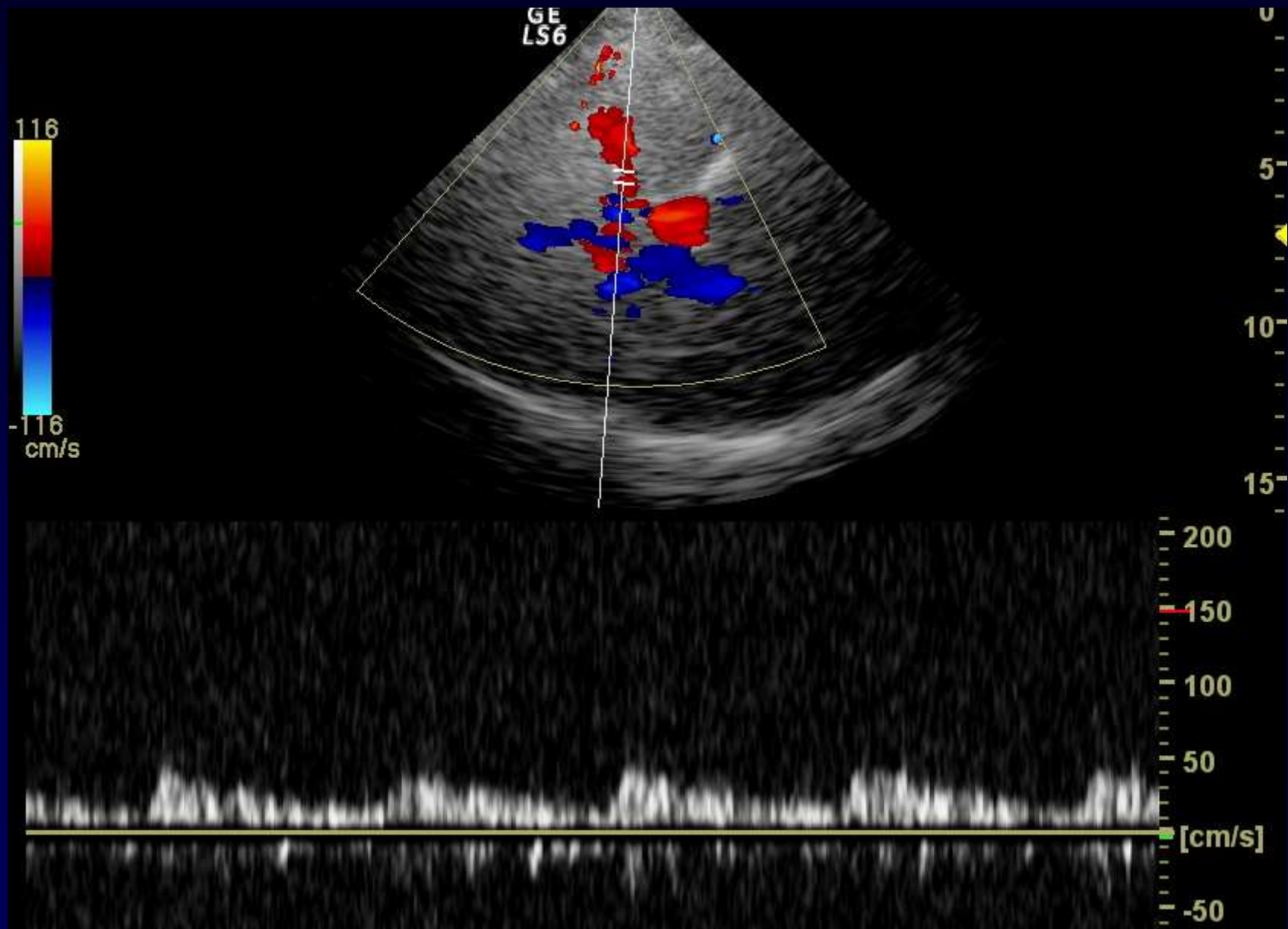


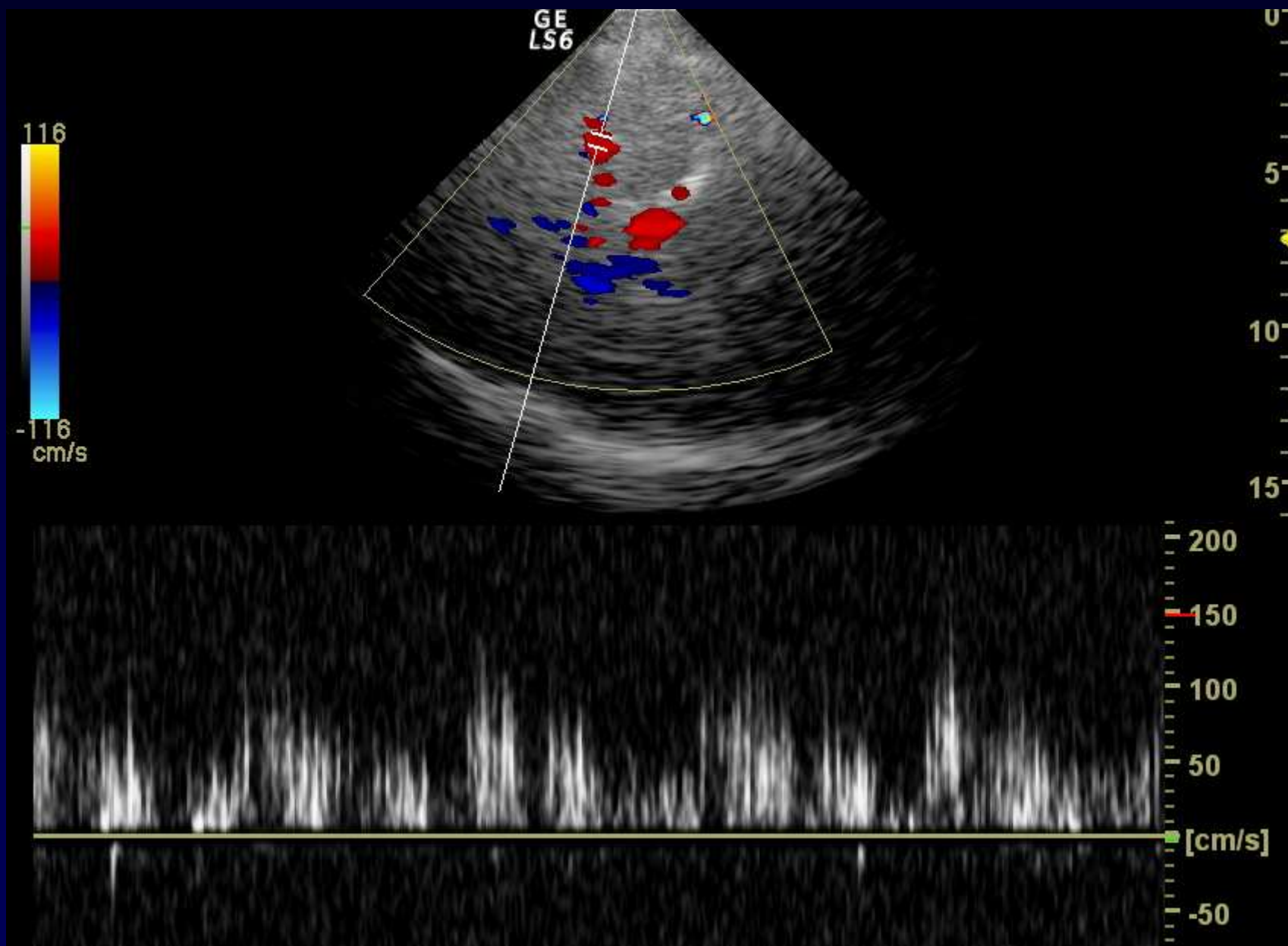
# Pre-fibrinolisi: ricanalizzazione spontanea



## Progressing stroke-escluso dalla trombolisi per motivi temporali







# Ulteriori Sviluppi (I)

Studio dell'Arterial Wall Motion: studio del rimodellamento delle arterie intracraniche dopo riperfusione (necessita di tecnologie avanzate)



Possibili indicazioni prognostiche e terapeutiche

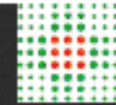
## Ulteriori Sviluppi (II)

Lo studio della perfusione cerebrale potrebbe fornire informazioni complementari:

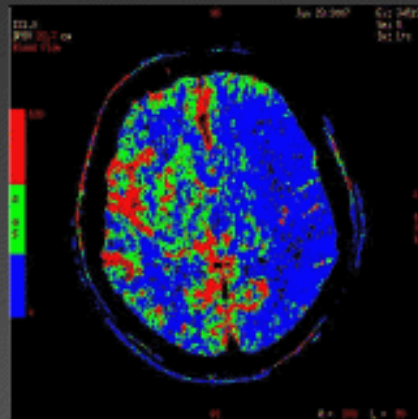
- sul grado di danno ischemico tessutale del parenchima cerebrale
- sull'entità della penombra ischemica ancora suscettibile di miglioramento conseguente a rivascolarizzazione.



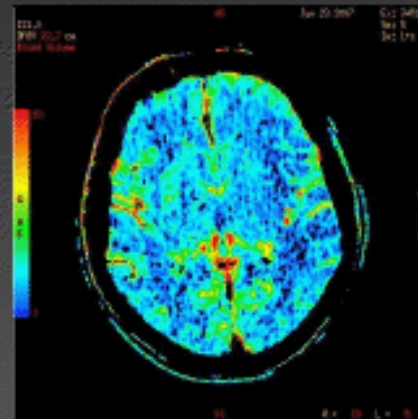
## La TC perfusionale



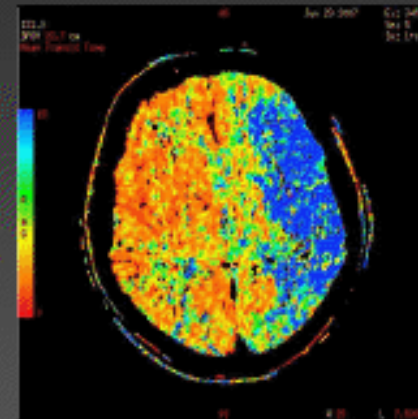
### La TC perfusionale:



CBF



CBV

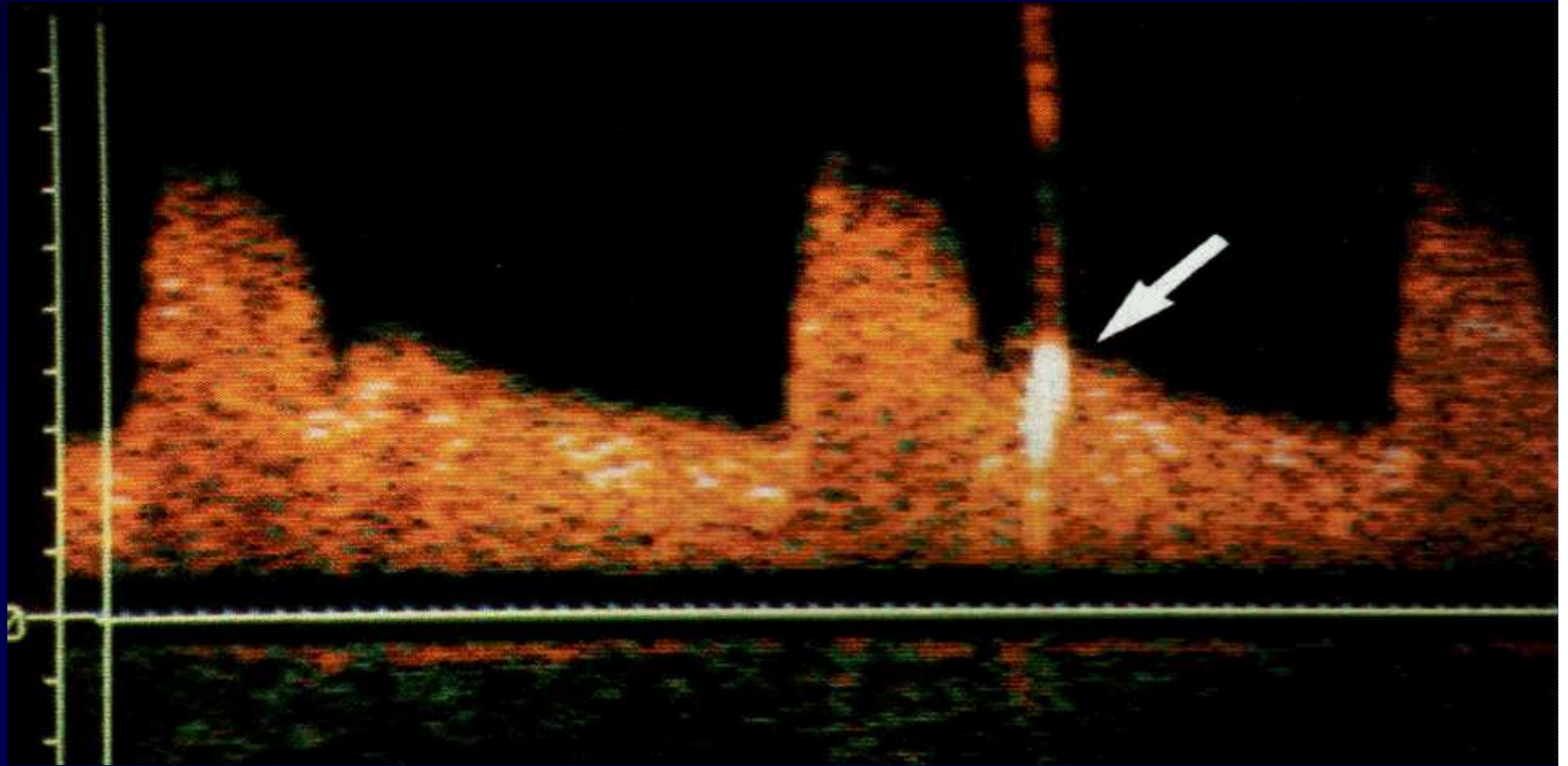


MTT

- è in grado di identificare penombra ischemica e di stabilirne i confini mediante l'utilizzo del mismatch CBF-CBV o MTT-CBV poiché l'area caratterizzata da una riduzione di CBF e CBV rappresenta il core ischemico mentre la zona con CBF ridotto e CBV normale o aumentato costituisce la penombra ischemica

# SONOTROMBOLISI

- Doppler continuo aumenta la ricanalizzazione indotta da rTPA
- Aumenta il legame di rTPA con la fibrina
- Aumenta il trasporto del farmaco
- Provoca una alterazione reversibile della struttura della fibrina
- L'effetto aumenta con il mdc (cavitazione acustica delle microbolle)



**Grazie per l'attenzione**

