

# Fisiopatologia dell'ischemia cerebrale

O. Detante, A. Jaillard, A. Moisan, M. Barbieux, I. Favre, K. Garambois, E.L. Barbier, M. Hommel

*L'ischemia cerebrale (IC) rappresenta l'80% degli accidenti vascolari cerebrali (AVC), seconda causa di mortalità nel mondo. Essa fa seguito all'interruzione del flusso ematico in un'arteria cerebrale. Si definisce come una riduzione della pressione di perfusione cerebrale sotto la soglia di autoregolazione fisiologica del flusso ematico cerebrale, che conduce a un insufficiente apporto in ossigeno e in energia. Si tratta di un fenomeno che evolve molto rapidamente nel tempo e nello spazio, andando dal «silenzio elettrofisiologico» di neuroni ancora vitali (penombra) alla necrosi irreversibile (infarto). La risonanza magnetica o la TC di perfusione permettono di visualizzare in urgenza queste zone di IC. I meccanismi che inducono la morte cellulare (omeostasi di  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+/Cl^-$ ,  $K^+$  ed eccitotossicità, depolarizzazione peri-infartuale, stress ossidativo, infiammazione, ecc.) non sono limitati ai neuroni. Essi coinvolgono l'insieme dell'unità neurovascolare, gli oligodendrociti e la microglia. Inoltre, l'immunodepressione sistemica causata dall'AVC è responsabile di infezioni che peggiorano la prognosi funzionale. È necessaria una migliore comprensione integrativa «al di là del neurone» di questi fenomeni per sviluppare dei trattamenti limitati, a tutt'oggi, alla gestione specializzata delle AVC, alla ri-perfusione per trombolisi e all'emicraniectomia decompressiva per gli infarti estesi. Parallelamente ai meccanismi deleteri, esistono una neuroprotezione endogena iniziale e, poi, un recupero che dura diversi mesi. Questo recupero, facilitato dalla rieducazione, è legato a un compenso dei deficit e alla plasticità cerebrale: riorganizzazione dei circuiti danneggiati e neurosinaptogenesi in relazione con la glia e i microvasi all'interno di «nicchie neuro-oligo-vascolari» perilesionali. L'ottimizzazione di questa plasticità multicellulare è, oggi, l'obiettivo di trattamenti promettenti di medicina rigenerativa basati sull'utilizzo di fattori di crescita e di cellule staminali o differenziate (terapia cellulare).*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Accidente vascolare cerebrale; Infarto cerebrale; Penombra; Eccitotossicità; Depolarizzazione peri-infartuale; Neuroprotezione; Plasticità

## Struttura dell'articolo

■ <b>Introduzione</b>	1
Vascularizzazione arteriosa dell'encefalo	2
Principali cause dell'ischemia cerebrale	2
■ <b>Ischemia cerebrale acuta: dalla penombra all'infarto (emodinamica e ossigenazione)</b>	2
■ <b>Meccanismi della morte cellulare</b>	3
Aumento e tossicità del calcio intracellulare	3
Glutammato ed eccitotossicità	5
Depolarizzazione peri-infartuale e «spreading depression»	5
Edema cellulare («citotossico»)	5
Permeabilità della barriera ematoencefalica (BEE) ed edema vasogenico	5
Stress ossidativo: NO e radicali liberi	6
Glicolisi e acidosi	6
Oligodendrociti e sostanza bianca	6
Infiammazione cerebrale e immunodepressione sistemica	6
Necrosi e apoptosi	6

■ <b>Neuroprotezione endogena, plasticità e recupero</b>	7
Neuroprotezione endogena	7
Plasticità: neurogenesi e «nicchia neuro-oligo-vascolare»	8
■ <b>Dall'animale all'uomo: limiti della ricerca traslazionale</b>	8
■ <b>Implicazioni terapeutiche: gestione dell'infarto cerebrale e prospettive</b>	8
Filiera neurovascolare specializzata e gestione generale	8
Riperfusione cerebrale e trombolisi con l'attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante (rtPA)	8
Neuroprotezione	9
Riparazione tissutale e bioterapie	9

## ■ Introduzione

Gli accidenti vascolari cerebrali (AVC) sono la seconda causa di mortalità (6 milioni di decessi per anno nel mondo secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, 2011) e la prima causa

di disabilità acquisite dell'adulto con un'incidenza in Francia tra due e tre per 1 000 abitanti per anno (130 000-190 000 nuovi casi/anno). Essi riuniscono le emorragie e, soprattutto, le ischemie cerebrali (IC) nell'80% dei casi (infarti e incidenti ischemici transitori).

L'IC, il più delle volte focale, è la conseguenza dell'interruzione del flusso ematico in un'arteria cerebrale, dovuta soprattutto a degli emboli di origine arteriosa o cardiaca. L'IC si definisce come una riduzione della pressione di perfusione cerebrale (PPC) sotto la soglia di autoregolazione del flusso ematico cerebrale (FEC), che porta a un'insufficienza di apporto in O<sub>2</sub> e in energia. Si tratta di un fenomeno dinamico nel tempo e nello spazio, che va dal «silenzio elettrofisiologico» di neuroni ancora vitali (zona di penombra in ischemia lieve) alla necrosi irreversibile (zona di infarto).

I meccanismi che inducono la morte cellulare (omeostasi ionica di Ca<sup>2+</sup> e Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, eccitotossicità, depolarizzazione perinfartuale, stress ossidativo, infiammazione, ecc.) restano ancora poco chiari [1-3]. Essi coinvolgono l'insieme dell'unità neurovascolare, gli oligodendrociti, la microglia e l'immunità periferica [4-8]. È essenziale una migliore comprensione integrativa «al di là del neurone» per sviluppare dei trattamenti volti a limitare le lesioni. A tutt'oggi, eccetto la gestione dei pazienti in un'unità neurovascolare, la riperfusione mediante trombolisi endovenosa e l'emianectomia decompressiva per gli infarti estesi, nessun trattamento protettore ha dimostrato la sua efficacia nell'uomo.

Parallelamente ai meccanismi deleteri, esistono una neuroprotezione endogena [9] e, poi, un recupero funzionale e tissutale che dura diversi mesi [10] legato alla plasticità cerebrale: riorganizzazione dei circuiti danneggiati e neurosinaptogenesi in relazione stretta con la glia (oligodendroglione) e i vasi (plasticità microvascolare) all'interno di «nicchie neuro-oligo-vascolari». L'ottimizzazione di questa plasticità multicellulare è l'obiettivo dei trattamenti promettenti di medicina rigenerativa basati sull'utilizzo di fattori di crescita e/o di cellule (terapia cellulare).

## Vascularizzazione arteriosa dell'encefalo

L'encefalo è vascularizzato da due sistemi arteriosi: anteriore e posteriore. Per il sistema anteriore, le due carotidi interne danno origine alle arterie cerebrali medie e anteriori. Per il sistema posteriore, le due arterie vertebrali alimentano l'arteria basilare e, quindi, le due arterie cerebrali posteriori. Numerose piccole arterie «perforanti» (in particolare lenticolostriatali e talamoperforanti) irrigano i territori profondi.

Il circolo anastomotico di Willis, alla base del cervello, è variabile a seconda degli individui. Esso permette delle anastomosi anteroposteriori (arterie comunicanti posteriori) e tra i due emisferi (comunicante anteriore che collega le due arterie cerebrali anteriori). Esistono, peraltro, altre anastomosi: arterie leptomeningee (o piali) tra i territori i più distali e anastomosi carotide esterna-carotide interna (attraverso l'arteria oftalmica, per esempio). Tutte queste supplenze consentono una protezione dell'encefalo in caso di occlusione di una delle arterie [11], che può aggiungersi alla ridistribuzione cerebrale di settori vascolari sistemici. Tuttavia, l'efficacia di questa rete è variabile a seconda degli individui e dei fattori di rischio neurovascolare. Questi ultimi alterano a lungo termine le piccole arterie (per aterosclerosi o lipoalinosi), inducendo delle lesioni di «ischemia» cronica, in particolare della sostanza bianca (leucoaraiosi per malattia delle piccole arterie) [5], che interferiscono con la vasoreattività e il recupero post-AVC.

## Principali cause dell'ischemia cerebrale

L'IC è quasi sempre dovuta a un embolo di origine arteriosa o cardiaca. A livello arterioso, può trattarsi di un aggregato piastrinico (trombo bianco) o di un trombo fibrocruorico su una placca di ateroma instabile o una dissecazione arteriosa e di un embolo di colesterolo o calcico. Peraltro, un'occlusione localizzata di una piccola arteria perforante su una placca di ateroma intracranico o per lipoalinosi può provocare un infarto profondo di piccole dimensioni (lacuna).

A livello cardiaco, può trattarsi di un trombo fibrocruorico endocavitario (su fibrillazione atriale, valvulopatia o valvola impiantata e infarto del miocardio), di un embolo paradossale (di origine venosa) attraverso un forame ovale pervio, di un embolo calcico (stenosi aortica calcifica) e di un embolo settico (endocardite) o tissutale (mixoma).

Esistono anche degli infarti «giunzionali» tra due territori arteriosi a seguito di un'ipoperfusione grave secondaria a una stenosi arteriosa serrata (ateroma o dissecazione), a un emodirottamento (per esempio, furto della succlavia) o a uno shock emodinamico (infarti bilaterali che coinvolgono i nuclei grigi centrali).

Possono essere riscontrate altre cause rare: vasculite (infettiva o infiammatoria), vasospasmo (cannabis, cocaina o postemorragia subaracnoidea), iperviscosità (leucostasi, ecc.), trombofilia, policitemia e così via.

## ■ Ischemia cerebrale acuta: dalla penombra all'infarto (emodinamica e ossigenazione)

Dal punto di vista fisiologico, la PPC dipende dalla pressione arteriosa media (PA), dalla pressione venosa (PV, di solito trascurabile) e dalla pressione intracranica (PIC):  $PPC = PAM - (PV + PIC)$ . Per delle PPC comprese tra 60 e 150-170 mmHg, il FEC (20% della gittata cardiaca, ossia 750 ml/min) è autoregolato a 50 ml/100 g/min mediante vasodilatazione arteriolare e capillare (riserva vascolare o emodinamica) (Fig. 1). Questo «plateau» di autoregolazione può essere spostato verso valori più alti in caso di ipertensione arteriosa cronica. Il FEC dipende, oltre che dalla PPC, dalle pressioni arteriose in biossido di carbonio (CO<sub>2</sub>) e in ossigeno (O<sub>2</sub>) (il FEC aumenta in ipercapnia o in ipossia per vasodilatazione), dalla viscosità ematica (ematocrito) e dall'attività neuronale (FEC sostanza grigia = 80 ml/100 g/min; FEC sostanza bianca = 20 ml/100 g/min). Questo accoppiamento neurovascolare permette l'aumento dell'ossigenazione per aumento del FEC locale («iperemia funzionale») in risposta all'attività neuronale. Sarebbe iniziato da modificazioni locali e transitorie del pH (delle cellule gliali) e della temperatura. Esso coinvolge l'insieme dell'unità neurovascolare con un ruolo notevole degli astrociti (in particolare acquaporina 4) in questa regolazione del FEC.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'IC si può definire come una riduzione della PPC sotto la soglia di autoregolazione del FEC. La riduzione del FEC sotto 20 ml/100 g/min conduce a un insufficiente apporto in O<sub>2</sub> e in energia (Fig. 1). L'IC è un fenomeno evolutivo nel tempo e nello spazio e può portare molto rapidamente a delle lesioni irreversibili di infarto [12-14] (Fig. 2). La riduzione del FEC (20-50 ml/100 g/min) provoca innanzitutto una zona di oligoemia con un mantenimento del consumo in O<sub>2</sub> (*cerebral metabolic rate of O<sub>2</sub>* [CMRO<sub>2</sub>] = 3 ml/100 g/min) grazie all'aumento della frazione di estrazione in O<sub>2</sub> (FE O<sub>2</sub>) (riserva di estrazione in O<sub>2</sub>). Successivamente, questi meccanismi di compenso diventano insufficienti e la riduzione del FEC provoca un'ischemia con due zone identificabili:

- la penombra con un'ossigenazione ancora sufficiente (0,9 < CMRO<sub>2</sub> < 3 ml/100 g/min) per mantenere la vitalità cellulare ma non l'attività elettrica neuronale («silenzio» elettrofisiologico che induce un deficit clinico) [15];
- l'infarto (o «cuore» ischemico), con una diminuzione grave del FEC (< 8 ml/100 g/min), del volume ematico cerebrale (VEC < 2-2,5 ml/100 g) e dell'ossigenazione (CMRO<sub>2</sub> < 0,9 ml/100 g/min; saturazione tissutale locale in O<sub>2</sub> < 40%) e delle lesioni di necrosi irreversibili (Figg. 1, 2).

Dal punto di vista neuroradiologico, queste diverse aree dell'IC acuta sono state definite mediante diagnostica per immagini nucleari: tomografia per emissione monofotonica, tomografia per emissione di positroni (PET) 15O<sub>2</sub> o 18F-fluoromisonidazolo) e TC allo xenon inalato. Le lesioni neuronali irreversibili (infarti), dal canto loro, sono state identificate mediante la PET con un radioligando dei recettori per le benzodiazepine (11C-flumazenil). Oggi, queste zone dell'IC possono essere stimate con delle tecniche di diagnostica per immagini accessibili (risonanza magnetica [RM] di distribuzione e perfusione o TC di perfusione) [16-18]. La RM di

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049311>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049311>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)