



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Metodi di angiografia nell'ictus cerebrale”**

**Relatore: Prof. Mattia Veronese**

**Laureanda: Ambra Checchetto**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**23 settembre 2022**



## Sommario

Questo elaborato nasce dall'interesse di approfondire i sistemi di imaging attualmente utilizzati in ambito medico per poter visualizzare strutture anatomiche cerebrali, studiarne la funzionalità e individuare eventuali patologie.

Lo scopo di tale tesi è quello di presentare e confrontare alcuni tra i diversi metodi di angiografia sfruttati in un contesto di ictus per poter analizzarne la causa, come il sito di occlusione, o l'emorragia cerebrale in atto, al fine di stabilire un piano terapeutico opportuno.

Nello specifico, le tecniche che verranno affrontate sono la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, nelle loro varie tipologie. Quest'ultime presentano ottime prestazioni nello studio delle patologie di tipo vascolare grazie all'accuratezza e al grado di dettaglio che raggiungono le immagini prodotte successivamente alla fase di elaborazione digitale. In tali patologie infatti, la possibilità di avere informazioni ben precise sul distretto arterioso e venoso cerebrale è un requisito fondamentale delle bioimmagini, al fine di garantire la buona riuscita dell'intervento.

Un'ulteriore esigenza delle tecniche di angiografia che viene valutata in tale elaborato è quella di poter acquisire ed elaborare le immagini in tempi rapidi. La ricerca mira infatti ad ottenere sistemi di imaging veloci, non invasivi ma anche ad alta risoluzione.

La tomografia computerizzata permette infatti di svolgere l'esame in brevi tempi ma sfrutta l'assorbimento di raggi X, radiazioni ionizzanti che superata una certa dose possono diventare nocive per l'organismo. Inoltre può essere richiesto l'uso di mezzo di contrasto.

La risonanza magnetica è un esame non invasivo e senza alcuna forma di rischio che permette di ottenere immagini precise dei vasi. Anch'essa può ricorrere all'utilizzo di mezzo di contrasto. Entrambi i metodi illustrati sono da ritenere validi e il loro sviluppo ha permesso a numerosi pazienti colpiti da ictus di poter ripristinare le funzionalità di base, riducendo o eliminando disabilità motorie e cognitive.



# Indice

## Capitolo 1: Le diverse tipologie di ictus cerebrale e i sistemi di imaging

### 1.1 Ictus ischemico

#### 1.1.1 La terapia ripercussiva

### 1.2 Ictus emorragico

### 1.3 “Time is Brain”

### 1.4 Imaging per ictus acuto

#### 1.4.1 Le tecniche di angiografia per diagnosi di ictus acuto

## Capitolo 2: La tomografia computerizzata

### 2.1 Tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto

#### 2.1.1 Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

#### 2.1.2 Spessore di una fetta di scansione CT

#### 2.1.3 Caratteristiche del coagulo rilevabili tramite NCCT

#### 2.1.4 Il metodo “ABC”

### 2.2 Angiografia con tomografia computerizzata

#### 2.2.1 CTA extracranica

#### 2.2.2 CTA intracranica

### 2.3 Perfusion con tomografia computerizzata

## Capitolo 3: La Risonanza Magnetica

### 3.1 Imaging a diffusione ponderata

### 3.2 Imaging a perfusione ponderata

#### 3.2.1 L'uso del gadolinio

### 3.3 Angiografia con risonanza magnetica

## Capitolo 4: Confronto tra tomografia computerizzata e risonanza magnetica

### 4.1 Accessibilità

### 4.2 Valutazione di ictus ischemico ed emorragico

### 4.3 Sicurezza e mezzi di contrasto

#### 4.3.1 L'inserimento del catetere

### 4.4 I pazienti che possono effettuare i test

### 4.5 I tempi di acquisizione

## 4.6 Tecnologie di imaging vascolare emergenti

### 4.6.1 CTA-multifase

### 4.6.2 4D-CTA

### 4.6.3 La risonanza magnetica funzionale: effetto BOLD

Conclusioni

Bibliografia

# Capitolo 1

## Le diverse tipologie di ictus cerebrale e i sistemi di imaging

L'ictus cerebrale è una delle principali cause di disabilità e di morte in tutto il mondo. La sua incidenza è in aumento a causa dell'allungamento della vita media, poiché la probabilità di sviluppare un ictus in età avanzata è maggiore [1]. Nonostante ciò, anche i più giovani possono essere colpiti da ictus cerebrale, in particolare si osserva una frequenza maggiore nei paesi meno sviluppati [2]. L'incidenza e la mortalità dell'ictus cerebrale differiscono tra paesi, regioni geografiche e gruppi etnici. Nei paesi maggiormente sviluppati la neuroriabilitazione, lo studio dei trattamenti farmacologici e le tecniche di prevenzione hanno permesso una sostanziale diminuzione dello sviluppo di ictus negli ultimi 30 anni [3]. Tuttavia, le possibili opzioni di trattamento sono ancora limitate, ed è necessario investire nella ricerca di agenti terapeutici appropriati per la guarigione post ictus al fine di migliorare la situazione clinica del paziente e aiutarlo ad avviare un percorso di ripresa per ripristinare le funzioni vitali di base e di renderlo quindi il più autonomo possibile.

L'ictus si può presentare in due forme: l'ictus ischemico e l'ictus emorragico. La prima forma è la più frequente ed è causata dall'ostruzione di un'arteria che porta sangue ossigenato al cervello, spesso a causa della formazione di trombi. La seconda si manifesta quando si ha la rottura di un vaso sanguigno cerebrale che comporta un'emorragia del tessuto circostante. Spesso la pressione generata dall'emorragia causa ulteriori danni cellulari che rendono questa forma di ictus la responsabile di un numero maggiore di decessi e di gravi forme di disabilità, ma la forma di ictus ischemico è quella che si presenta con maggior frequenza. Si stima che l'87% dei pazienti colpiti da ictus manifesti un ictus ischemico [4], ma l'80% dei deceduti sia per cause di tipo emorragico [2] [5].

### 1.1 Ictus ischemico

L'ictus ischemico si manifesta a causa di un'occlusione di un vaso sanguigno che impedisce il flusso di sangue al cervello.

Tale alterazione del flusso sanguigno comporta la progressione del danno cerebrale ischemico, fino a coinvolgere lo sviluppo di un nucleo di tessuto necrotico che si danneggerà in modo irreversibile all'interno del letto vascolare [6]. La fisiopatologia del danno ischemico cerebrale comporta l'attivazione di una serie di cascate di segnalazione intracellulare dannose.

La mancanza dell'apporto di ossigeno e glucosio al tessuto cerebrale porta un'interruzione del lavoro svolto dalle pompe e dei canali ionici che necessitano di energia, con conseguente rilascio di neurotrasmettitori eccitatori potenzialmente tossici e successiva morte dei neuroni vulnerabili. Il rilascio eccessivo del neurotrasmettitore glutammato è l'elemento principale che avvia la progressione verso il danno cerebrale [7].

L'afflusso di calcio intracellulare porta all'attivazione di una serie di cascate di segnalazione intracellulare con conseguente aumento della generazione di radicali liberi.

Lo stress ossidativo e nitrosativo causato dai radicali liberi viene ulteriormente accelerato ripristinando l'apporto di ossigeno dopo la riperfusione, inducendo perossidazione lipidica, ossidazione proteica e danno al DNA durante ischemia e riperfusione [8].

Inoltre, a causa dello stress ossidativo, le molecole innescano una risposta infiammatoria che coinvolge l'attivazione della microglia intrinseca del cervello, la quale aumenta la permeabilità della barriera ematoencefalica e l'infiltrazione delle cellule immunitarie periferiche [9].

Diversi studi hanno dimostrato che l'infiammazione post-ischemica, la progressione secondaria del danno cerebrale e la gravità dell'esito dell'ictus dipendono dall'entità di questa risposta infiammatoria [10].

Nonostante i progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'ictus, il vero trattamento di successo rimane ancora una grande sfida in medicina clinica [11] [12].

### **1.1.1 La terapia riperfusiva**

Nell'ictus ischemico la terapia riperfusiva, ovvero il ripristino del flusso ematico laddove è avvenuta l'ischemia, ha un ruolo fondamentale.

La trombolisi per via venosa è solitamente il trattamento che viene scelto più frequentemente nei pazienti con ictus ischemico disabilitante, purché avvenga entro 4-6 ore dall'inizio dei sintomi [13]. Numerosi studi infatti hanno dimostrato che l'attivatore ricombinante del plasminogeno (r-tPA), se somministrato per via venosa, stimola la formazione della plasmina, un enzima che è in grado di proteggere l'organismo dalla formazione di occlusioni nei vasi. Tale attivatore ha dunque consentito a molti pazienti un ottimo percorso di guarigione, riducendo notevolmente la disabilità post-ictus [14].

Un'ulteriore tecnica è la trombectomia meccanica, la quale può essere scelta in pazienti che presentano ictus ischemico acuto e un'occlusione di un'arteria prossimale. In questi casi si ottiene una ricanalizzazione parziale o totale del vaso colpito [15].

Tuttavia, la riperfusione, sebbene necessaria per il ripristino dell'attività metabolica cerebrale, comporta rischi aggiuntivi [16], come perforazioni vascolari, emorragie intracraniche o subaracnoidee, o embolie. Per ridurre tali rischi, e uniformare le procedure sono presenti degli appositi protocolli.

Lo sviluppo di strategie di neuroprotezione per salvaguardare le cellule cerebrali sia dall'ischemia che dal danno da riperfusione rimane un obiettivo importante [12].

## **1.2 Ictus emorragico**

Nell'ictus emorragico, il sanguinamento si verifica direttamente nel parenchima cerebrale a causa della fuoriuscita di sangue dalle arterie intracerebrali danneggiate dall'ipertensione cronica [17]. Ciò può accadere quando un vaso sanguigno nel cervello scoppia o quando il tessuto cerebrale inizia a sanguinare. Il danno di un ictus emorragico può derivare dall'aumento di pressione causata dal sanguinamento o dalla mancanza di afflusso di sangue. Questo danneggia il tessuto cerebrale, rendendolo fragile e soggetto a ulteriore sanguinamento.

Alcune cause comuni di ictus emorragico sono tumori che metastatizzano al cervello o direttamente gravi infezioni nel cervello stesso [18].

I ricercatori stimano che circa il 13% [19] dei casi di ictus sono di tipo emorragico e il tipo più comune è quello che comporta un'emorragia intracerebrale. In questo caso, il sanguinamento si verifica all'interno del cervello. Un'ulteriore tipologia è l'emorragia subaracnoidea, dove il sanguinamento si verifica tra il cervello e le membrane che lo ricoprono [20] [21].

Il trattamento e la gestione dei pazienti con emorragia intracerebrale acuta dipendono dalla causa e dalla gravità dell'emorragia. Il supporto vitale di base, così come il controllo di parametri come la pressione sanguigna (BP) e la pressione intracranica, sono fondamentali.

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'ictus acuto includono quanto segue:

- ❖ Anticonvulsivanti: per prevenire il ripetersi di convulsioni;
- ❖ Agenti antipertensivi: per ridurre la pressione arteriosa e altri fattori di rischio di malattie cardiache;
- ❖ Diuretici osmotici: per diminuire la pressione intracranica nello spazio subaracnoideo [17].

### 1.3 “Time is brain”

Con l’espressione “Time is Brain” si intende come il tessuto nervoso vada incontro a rapidi e irrimediabili danni nell’arco di poche ore dopo la manifestazione dei sintomi provocati dall’ictus [22]. Per questa ragione, gli interventi terapeutici devono essere svolti nel più breve tempo possibile in modo da limitare i danni provocati. A partire dall’occlusione del vaso che raggiunge il cervello, come l’aorta o le carotidi, inizia una progressiva distruzione del tessuto nervoso (tabella 1.1) e si manifestano sintomi diversi in base all’area che è stata colpita dall’ischemia e che quindi non è più irrorata. Il danno cerebrale si realizza per gradi: la morte dei neuroni parte dal centro della zona ischemica e si estende verso una zona periferica che viene chiamata area di “penombra” (figura 1.1). Quindi, quanto prima si riesce a procedere con le tecniche di riperfusione per ricanalizzare il vaso occluso tanto minore sarà il danno cerebrale [23]. I concetti di nucleo ischemico e zona di penombra verranno approfonditi nei capitoli successivi in relazione alle tecniche di imaging utilizzate per riconoscerli.

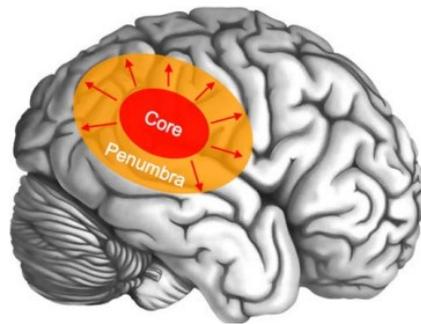


Figura 1.1: Schema di coinvolgimento cerebrale nell'ictus acuto. Un nucleo (core) di tessuto danneggiato irreversibilmente (zona rossa) è circondato da una regione periferica (penombra) potenzialmente recuperabile nella fase iniziale di ictus ischemico acuto (zona arancione). Senza una ricanalizzazione precoce, il nucleo dell'infarto si espande gradualmente secondo la direzione delle frecce rosse (immagine adattata da [24] )

	Neuroni persi	Sinapsi perse	Fibre mieliniche perse
Per ictus	1.2 bilioni	8.3 trilioni	7140 km / 4470 miglia
Per ora	120 milioni	830 bilioni	714 km / 447 miglia
Per minuto	1.9 milioni	14 bilioni	12 km / 7.5 miglia
Per secondo	32000	230 milioni	200 m / 218 iarde

Tabella 1.1: Stima del ritmo della perdita dei circuiti neurali in un vaso sovratentoriale Durante un ictus ischemico acuto (tabella adattata da [23] )

In generale, l'intervallo di tempo dall'inizio dell'ictus al completamento varia da paziente a paziente a seconda di quale sia il sito di occlusione del vaso, dalla pressione sanguigna, dal volume di sangue coinvolto e dalla glicemia.

Le due principali categorie di studio riguardano i tempi di avanzamento della zona di penombra e l'intervallo di tempo in cui le terapie effettuate risultano efficaci. Si è osservato che l'area di penombra risulta ben evidente tra le 8 e le 12 ore [25], e che la terapia riperfusiva sia particolarmente efficace entro le prime 6 ore dalla manifestazione dei sintomi.

Tuttavia, l'espressione "time is brain" è stata di recente sostituita dai medici con "tissue is brain". Questo perché grazie alle nuove tecniche di imaging biomedicale è stato dimostrato che il tempo non è l'unico elemento importante per bloccare l'ischemia in quanto senza lo sviluppo delle neuroimmagini non sarebbe stata possibile l'osservazione dei tessuti danneggiati, vero elemento chiave che costituisce una guida per il medico e permette di intervenire con le opportune terapie [26]. Il crescente sviluppo di sistemi di imaging avanzati è da ritenersi uno tra i motivi principali che ha permesso ai pazienti il recupero parziale o totale delle funzionalità vitali di base e quindi il mantenimento di una propria autonomia.

#### **1.4 Imaging per ictus acuto**

Per poter osservare le lesioni ischemiche o emorragiche nel cervello provocate dall'ictus, quindi causate da disturbi che colpiscono arterie, capillari e componenti venose, è necessario ricorrere alle tecniche di imaging biomedicale. L'imaging fornisce ai medici informazioni dettagliate sul tessuto cerebrale e sulla anatomia vascolare per determinare la loro storia clinica e svolge un ruolo fondamentale durante la fase acuta per formalizzare i piani terapeutici. Tecnologie più avanzate permettono anche di studiare la funzionalità, e quindi il metabolismo degli organi o dei tessuti in oggetto.

I medici spesso hanno la possibilità di scegliere tra varie modalità di imaging per fornire ulteriori informazioni sulla cura dei pazienti con ictus e quindi avere un quadro più approfondito della condizione clinica del paziente. Nello specifico, i dati di imaging permettono di estendere l'esame clinico svolto di routine e di localizzare il sito cerebrale colpito da ictus. I principali parametri osservabili sono l'occlusione di vasi di grandi dimensioni, l'andamento del flusso sanguigno con conseguente modificazione emodinamica e il danno tissutale [26].

Tuttavia, affinché un sistema di imaging risulti efficiente, è necessario valutare ulteriori aspetti oltre al grado di dettaglio che la bioimmagine prodotta permette di raggiungere.

In particolare uno dei requisiti fondamentali riguarda la velocità di acquisizione, al fine di evitare di prolungare eccessivamente la durata dell'esame medico. L'esigenza di disporre di tecniche avanzate e sicure deve inoltre essere combinata all'esigenza di sfruttare modalità non invasive per il paziente. Riuscire a garantire la compresenza di questi elementi è stato uno tra i limiti dell'imaging, campo che però è in continua evoluzione.

Tuttavia, studi e ricerche hanno permesso di ottenere grandi risultati anche sotto questo aspetto. Al fine di osservare in maniera più accurata la struttura anatomica desiderata, spesso è necessario somministrare al paziente un mezzo di contrasto. Le sostanze utilizzate per aumentare il contrasto e quindi facilitare la lettura dell'immagine al medico dipendono dalla tecnica di angiografia utilizzata. Questo perché a seconda della tipologia di imaging viene analizzata una proprietà di interesse biomedico diversa.

In generale infatti le bioimmagini forniscono una distribuzione spazio-temporale di una specifica proprietà, intesa come grandezza fisica, grazie o all'emissione spontanea di energia o all'interazione con l'energia che viene inviata al corpo. Le informazioni che si raccolgono sono quindi differenti e possono essere di carattere strutturale o funzionale. Questo implica che ogni immagine è solo una rappresentazione parziale della realtà fisica esaminata [27].

In tale tesi si faranno riferimento alle neuroimmagini, ovvero le bioimmagini che riguardano il sistema nervoso, in particolare il cervello.

### **1.4.1 Le tecniche di angiografia per diagnosi di ictus acuto**

Attualmente, sono disponibili diverse tecniche di angiografia. Considerando che le neuroimmagini prodotte variano a seconda della modalità di imaging adoperata, disporre di una pluralità di metodi risulta vantaggioso per ottenere maggiori informazioni e ampliare il quadro clinico del paziente.

Gli obiettivi delle neuroimmagini prodotte in un contesto di ictus sono i seguenti:

- escludere o dimostrare la presenza di emorragia;
- dimostrare la presenza di ischemia (poiché escludere l'emorragia non è sufficiente per valutare la presenza o meno di ictus);
- esaminare la presenza della zona di penombra e quindi del tessuto sottoposto a rischio;
- dimostrare la causa che ha provocato l'ictus, come il sito di occlusione del vaso;
- monitorare il trattamento terapeutico e valutarne l'esito [28] [29].

Nello studio dell'ictus, il ruolo dell'imaging vascolare è stato discusso per decenni in riferimento all'efficacia dell'attivatore del plasminogeno (tPA) somministrato per via endovenosa [30].

Le tecniche di imaging attualmente disponibili per la valutazione di ictus acuto sono principalmente quattro: l'angiografia a sottrazione digitale (DSA), la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica (MR), il doppler transcranico (TCD) / ecografia transcranica codificata a colori (TCCS).

In passato la scelta della tecnica di imaging da adoperare non aveva portato a grandi differenze nella decisione del piano terapeutico da assumere ma ora data la numerosa disponibilità di modalità è necessaria la presenza di un protocollo di guida che stabilisca i passi da eseguire nel momento in cui un paziente manifesta sintomi attribuibili a quelli dell'ictus acuto.

Ciascuna delle tecniche sopracitate presenta diversi metodi di acquisizione ma tutte permettono di acquisire immagini sia extracraniche che intracraniche ovvero sulla circolazione arteriosa [31].

Di seguito è riportata una breve descrizione di queste quattro modalità:

- ❖ L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) è una delle modalità di imaging standard nelle diagnosi di malattie cerebrovascolari acute, e in un contesto di ictus ha trovato sempre più spazio nella validazione della terapia endovascolare. Permette la visualizzazione dei distretti sia intracranici che extracranici, la rappresentazione dei processi arteriosclerotici, stenosi, siti di occlusione (Figura 1.2). Questa tecnica è un'estensione della radiografia digitale e permette la formazione di immagini che sono il risultato di un'operazione di sottrazione digitale tra un'immagine maschera (originale) e un'immagine ottenuta dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. L'obiettivo è eliminare le immagini di ossa e dei tessuti molli che sarebbero sovrapposti ai vasi e ne renderebbero difficile l'interpretazione [32].
- ❖ La tomografia computerizzata (CT) è una tecnica di indagine radiologica che permette una scansione tridimensionale dell'organo. Si basa sull'elaborazione elettronica computerizzata dei segnali che si ottengono facendo investire i tessuti da raggi X. In caso di ictus consente di acquisire l'immagine a partire dall'arco aortico fino al collo e alla testa.
- ❖ La risonanza magnetica (MR) si basa sull'applicazione di un campo magnetico ad alta intensità in corrispondenza del distretto corporeo che si vuole analizzare. Essa valuta quindi le proprietà magnetiche dei tessuti. Nell'ictus acuto, il suo scopo principale è identificare la stenosi o l'occlusione.

- ❖ Il doppler transcranico (TCD) è una tecnica ad ultrasuoni che permette di raccogliere i segnali Doppler delle forme d'onda arteriose attraverso il cranio. L'ecografia transcranica codificata a colori (TCCS) invece sfrutta dei sistemi ad alta risoluzione e dei trasduttori di sezione per consentire la visualizzazione delle arterie intracraniche prossimali grazie a una codifica a colori della velocità del flusso sanguigno. Entrambe vengono sfruttate nell'ictus acuto per rilevare il sito di occlusione intracranica. Tuttavia, è necessario completare questa ecografia con quella extracranica tramite l'ecografia duplex carotidea al fine di avere un quadro più dettagliato [31].

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica verranno approfondite rispettivamente nei capitoli 2 e 3.

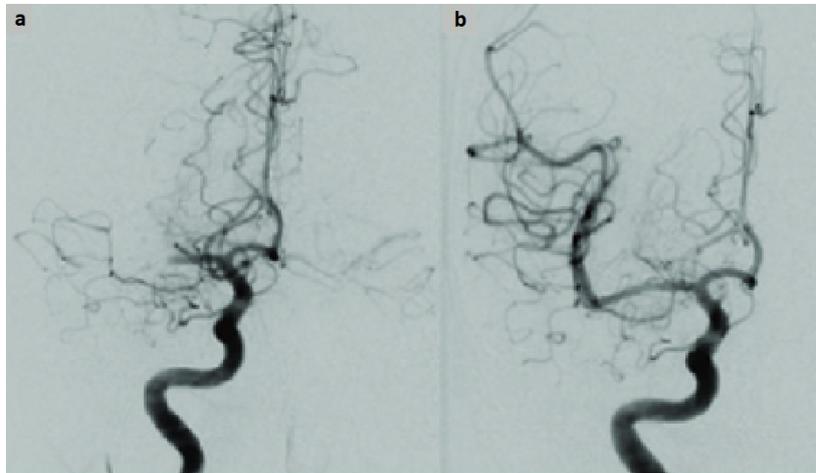


Figura 1.2: Angiografia a sottrazione digitale iniziale che mostra l'occlusione dell'arteria cerebrale media prossimale destra (a) e la ricanalizzazione completa del vaso dopo una trombectomia meccanica riuscita (b) (immagine adattata da [33] )

## Capitolo 2

### La tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata è solitamente il primo esame di imaging a cui viene sottoposto il paziente che presenta sintomi che fanno sospettare la presenza di ictus. Questo perché gli scanner TC sono ampiamente disponibili, ad un costo relativamente basso [34] e con brevi tempi di acquisizione.

Questa modalità di imaging consiste nell'investire il paziente con una moderata dose di raggi X (paragrafo 4.3) e di studiarne l'assorbimento nei tessuti. In base al grado di assorbimento il livello di grigio prodotto nell'immagine cambia. L'immagine risulta tanto più chiara quanto maggiore è l'assorbimento. Questo fenomeno è legato all'attenuazione dei raggi X che attraversano i tessuti: un maggior coefficiente di attenuazione implica che c'è stato un assorbimento maggiore. Infatti spesso vengono utilizzate sostanze radio-opache come i solfati di bario o i composti iodati per aumentare l'assorbimento e percepire meglio i dettagli dell'immagine.

Inoltre, per agevolare l'interpretazione dell'immagine, non si rappresenta direttamente il coefficiente di attenuazione ma una versione normalizzata in riferimento alla scala di Hounsfield. Tale scala permette di descrivere quantitativamente la radiodensità del tessuto rispetto alla radiodensità dell'aria e dell'acqua tramite la seguente formula (2.1):

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua} - \mu_{aria}} \quad \text{dove } \mu_{aria} \text{ è circa nullo.} \quad (2.1)$$

I tipici intervalli di misurazione HU rilevanti per il tessuto intracranico includono: grasso (da -100 a -50), acqua (0), sangue (30–45), sostanza grigia (37–45), sostanza bianca (20–30) e osso (700–3000). Il minimo raggiungibile è -1000 (aria).

Nell'ambito dell'ictus acuto, osservatori esperti spesso identificano sottili anomalie, indicative di ischemia precoce, che indicano un danno cerebrale imminente o irreversibile. Tuttavia, le alterazioni ischemiche precoci (EIC, early ischemic changes), che comprendono la cancellazione del solco, l'edema, e l'ipoattenuazione, o i cambiamenti sottili possono essere difficili da apprezzare. La regolazione delle impostazioni della finestra può però migliorare la visibilità della lesione: ad esempio, centrando l'attenuazione media della sostanza grigia e della sostanza bianca è stato dimostrato che l'accuratezza diagnostica viene migliorata. In particolare, la regolazione delle finestre dalle impostazioni standard di 35 HU al centro e 100 HU di

larghezza a un livello centrale di 35 HU e una larghezza di 30 HU ha migliorato il rilevamento di EIC dal 18% al 70% [35] [36].

La tomografia computerizzata può essere svolta in diverse modalità: senza mezzo di contrasto, angio-CT, CT a perfusione.

## 2.1 Tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto

Le scansioni CT senza contrasto sono facilmente accessibili, veloci ed economiche. Tutti i pazienti che si presentano con una disfunzione neurologica acuta che fa sospettare la presenza di un ictus richiedono immediatamente un esame NCCT (Non Contrast Computed Tomography). Nell'ictus iperacuto, il ruolo principale della NCCT è quello di fornire un rapido e semplice metodo per escludere immediatamente un'emorragia intracranica, oltre a fornire una valutazione sullo stato attuale del parenchima cerebrale.

Non solo fornisce informazioni sulle dimensioni e sulla posizione dell'ematoma (illustrato nella Figura 2.1), ma anche sull'edema perilesionale, sui cambiamenti nel contenuto cerebrale(ernia) e sulla possibile eziologia. A differenza dell'ictus emorragico, nell'ictus ischemico la NCCT è uno strumento che attualmente risulta essere meno preciso perché i cambiamenti ischemici precoci sono difficili da individuare [37].



Figura 2.1: Infarto dell'arteria cerebrale media sinistra (MCA). tomografia computerizzata assiale senza mezzo di contrasto mostra focolai ipoattenuati in tutta la sostanza bianca sul lato sinistro (frecce), coerente con un infarto.

(immagine adattata da [38] )

### **2.1.1 Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)**

I primi cambiamenti ischemici possono essere difficili da identificare in modo affidabile, ma sono un fattore importante nel processo decisionale terapeutico [39]. Questi in genere includono ipoattenuazione del nastro insulare, perdita della differenziazione grigio-bianca nei gangli della base, oscuramento del nucleo lentiforme, cancellazione del solco corticale, ipoattenuazione e iperattenuazione dei grandi vasi. Per questo motivo sono stati introdotti dei metodi di lettura CT standardizzati, come l'Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), che aiutano il medico nel rilevare i cambiamenti ischemici precoci, e costituiscono un ottimo metodo per ridurre la variabilità inter e intra-osservatore [40].

Il metodo ASPECTS (Figura 2.2) è utilizzato nei pazienti con ictus dell'arteria cerebrale media (MCA) ed è strutturato in una scala di 10 punti che misura l'ipoattenuazione parenchimale o la perdita della differenziazione della sostanza grigio-bianca [40].

È sfruttato anche per valutare se un paziente è idoneo per ricevere un trattamento di trombectomia meccanica.

L'area MCA è suddivisa in 10 regioni di interesse e viene sottratto un punto per ogni area in cui si osserva ipodensità o rigonfiamento cerebrale. In base al punteggio finale che si ottiene è possibile determinare la presenza di alterazioni ischemiche precoci: un esame NCCT di una persona sana presenta un punteggio pari a 10, mentre se sono presenti cambiamenti ischemici diffusi in tutta l'area MCA il punteggio risulta pari a 0 [41].

Recenti studi hanno dimostrato che in un trattamento con plasminogeno (tPA) un punteggio finale minore o uguale di 7 è associato a un'incidenza significativamente più alta di emorragia intracerebrale, con conseguente aumento della mortalità [42].

La valutazione ASPECTS è influenzata dalla qualità CT [43]. È quindi importante che i livelli della finestra della CT senza contrasto siano regolati in modo che la differenziazione della materia grigia e bianca sia visualizzata bene nell'emisfero cerebrale considerato normale [37] [44].

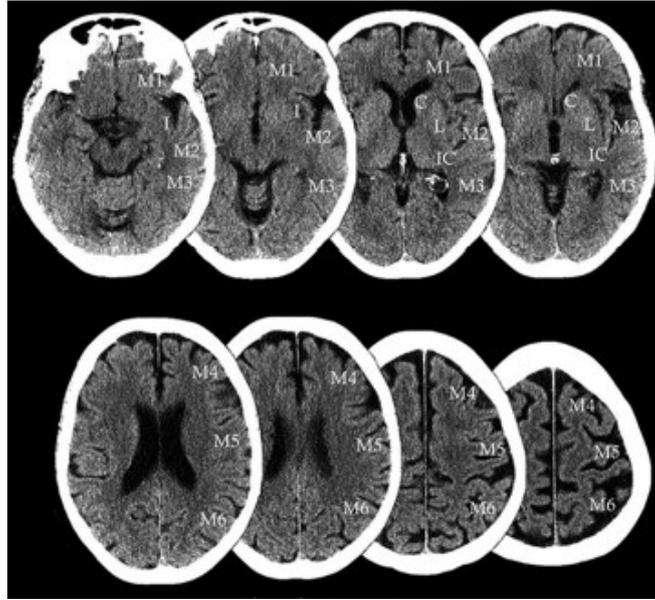


Figura 2.2: Il punteggio CT precoce del programma ASPECTS applicato alla CT senza contrasto. Da M1 a M6 sono sei distinte regioni corticali nel territorio vascolare dell'arteria cerebrale media (immagine adattata da [44] )

### 2.1.2 Spessore di una fetta di scansione CT

Lo spessore della fetta di scansione CT senza contrasto utilizzato nella maggior parte dei centri è di 5 mm. Tuttavia, la larghezza media dell'arteria cerebrale media è compresa tra 3 e 4 mm [45]. Pertanto, le fette da 5 mm potrebbero mancare l'intera MCA. Inoltre, l'aumento dello spessore della fetta si traduce in un aumento del volume parziale dei voxel rendendo difficile determinare se un'arteria è iperdensa. Di recente, fette più sottili di 2,5 mm sono state utilizzate per ridurre al minimo la media del volume e quindi migliorare il segnale Rapporto-Rumore (SNR), che porta a un maggiore contrasto dell'oggetto [46]. Ciò consente di rilevare i trombi che occludono l'MCA prossimale in modo più sensibile e più affidabile [47].

Studi condotti dall' International Stroke Trial-3 (IST-3) hanno mostrato che se la scansione viene eseguita per fette più sottili viene migliorata la sensibilità di rilevamento del segno iperdenso della MCA, ma non la specificità. Infatti, uno spessore della fetta minore o uguale a 3 mm ha presentato una sensibilità del 62% e una specificità del 98%, mentre uno spessore della fetta maggiore di 3 mm ha presentato una sensibilità del 41% e specificità del 92% [48] [37].

### 2.1.3 Caratteristiche del coagulo rilevabili tramite NCCT

Le principali caratteristiche del trombo rilevabili tramite un esame NCCT sono la lunghezza e la densità. Tali parametri presentano importanti implicazioni nei trattamenti di trombolisi endovenosa.

La lunghezza del trombo dell'arteria cerebrale media è stata valutata in uno studio su 138 pazienti, in cui sono state effettuate le misurazioni della lunghezza del coagulo su NCCT con una fetta di spessore pari a 2,5 mm. In tutti i 62 pazienti con lunghezza del coagulo inferiore a 8 mm è stata possibile la ricanalizzazione dopo la somministrazione del plasminogeno (tPA IV), mentre i restanti 76 pazienti, che presentavano una lunghezza del coagulo maggiore di 8 mm non è stata possibile la ricanalizzazione [49]. Pertanto, i pazienti con un trombo maggiore di 8 mm hanno meno probabilità di ottenere la ricanalizzazione con la sola trombolisi endovenosa e ciò suggerisce che la trombectomia endovascolare deve essere fortemente considerata come ulteriore opzione di trattamento.

Anche la densità del trombo influisce sulla possibilità di ricanalizzazione. Minore è la densità del trombo, maggiore è la resistenza alle terapie di ricanalizzazione.

Gli ictus ischemici possono essere dovuti a trombi di globuli rossi, bianchi o misti [50].

I trombi dei globuli rossi presentano maggiori concentrazioni di emoglobina risultando in tal modo in HU più elevati su NCCT. Al contrario, i trombi dei globuli bianchi contengono principalmente detriti ateromatosi e cellulari, fibrina e piastrine. Pertanto, il contenuto di emoglobina è inferiore nei trombi dei globuli bianchi quindi risulta in un HU inferiore su NCCT [51]. Quindi, trombi con unità di Hounsfield (HU) inferiore sono apparsi più resistenti alla trombolisi endovenosa e alla trombectomia meccanica [52] [37].

### 2.1.4 Il metodo "ABC"

La tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto è anche utile per determinare il volume dell'emorragia.

Il metodo maggiormente utilizzato, reso popolare da Kothari [53], si ispira alla formula per determinare il volume di un ellissoide, dati A,B,C come diametri dell'ellissoide:

$$V = \frac{4}{3}\pi \frac{A}{2} \frac{B}{2} \frac{C}{2} \quad (2.2)$$

La formula si riduce a:

$$V = \frac{A \cdot B \cdot C}{2} \quad (2.3)$$

se  $\pi$  è approssimato al numero 3.

Pertanto, sulla CT senza mezzo di contrasto, A è la misura più lunga di emorragia sul piano assiale, B è la misura più lunga di diametro dell'emorragia perpendicolare ad A nello stesso o in un piano assiale diverso, e C è misura più lunga di emorragia nel piano verticale.

Un volume di emorragia di 60 ml o più è associato a prognosi sfavorevoli [54]; nonostante tale previsione potrebbe essere necessario tenerne conto altre variabili come l'età del paziente e altre comorbidità esistenti [44].

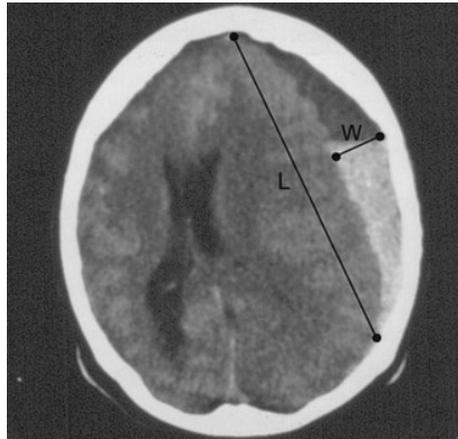


Figura 2.3: Scansione CT che dimostra la tecnica di misurazione per gli ematomi subdurali in cui la lunghezza (L) rappresenta la misura A e la larghezza (W) rappresenta la misura B (immagine adattata da [55] )

## 2.2 Angiografia con tomografia computerizzata

L'angiografia con tomografia computerizzata (CTA), nota anche come angio-CT, è una particolare tecnica che mira alla visualizzazione della vascolarizzazione cerebrale, delle arterie e delle vene sia intracraniche che extracraniche. È uno strumento utile sia nella diagnosi di ictus acuto che emorragico e richiede l'utilizzo di mezzo di contrasto. Nonostante la CT sia l'unico esame necessario da eseguire prima della somministrazione del plasminogeno, molti centri eseguono regolarmente anche la CTA per diagnosticare la stenosi carotidea, l'aterosclerosi intracranica e/o l'occlusione di grandi vasi. Il vantaggio che ne risulta è che l'identificazione precoce del sito di occlusione permette il trasferimento del paziente in un centro interventistico neurologico per iniziare subito terapie e cure avanzate come l'applicazione di stent carotideo o la trombectomia meccanica. Alcuni studi hanno dimostrato come quest'ultima risulti più efficace nei pazienti che erano stati precedentemente sottoposti ad un esame di CTA [56].

Oltre alla conferma dell'occlusione di un grosso vaso (Figure 2.1 e 2.2), la CTA può anche fornire informazioni sul flusso sanguigno collaterale (Figura 2.3) e il carico o le caratteristiche del coagulo.

Inoltre, grazie alla CTA possono essere evidenziate la stenosi dell'arteria carotidea extracranica, (Figura 2.4) e l'anatomia dell'arco aortico [36].

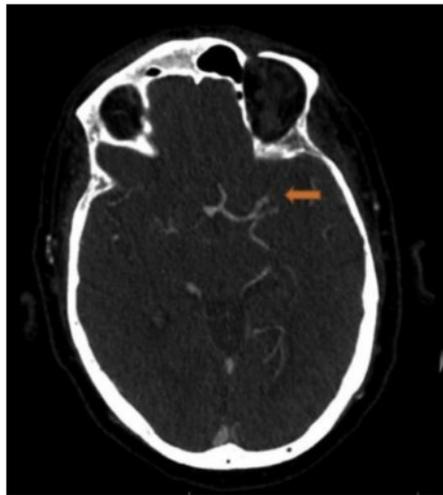


Figura 2.1: Occlusione dell'arteria cerebrale media sinistra su CTA. La freccia indica il sito occlusione nell'arteria cerebrale media sinistra (immagine adattata da [36] )

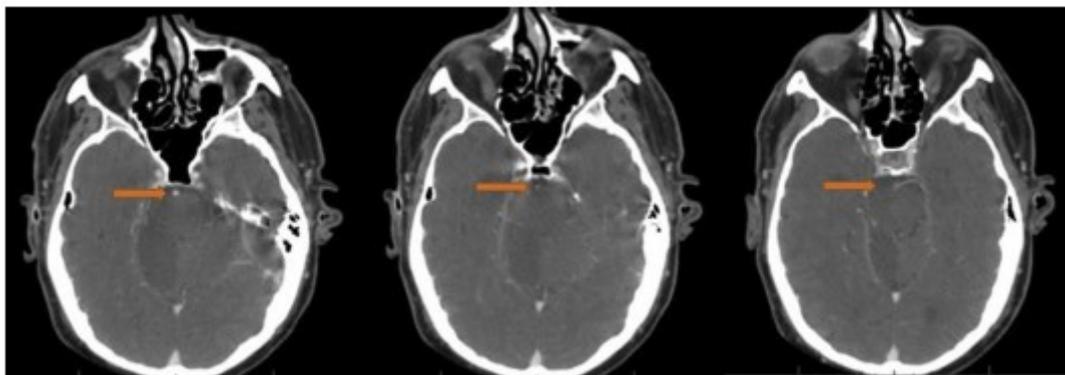


Figura 2.2: Occlusione dell'arteria basilare. Le frecce indicano la posizione dell'occlusione dell'arteria basilare (immagine adattata da [36] )

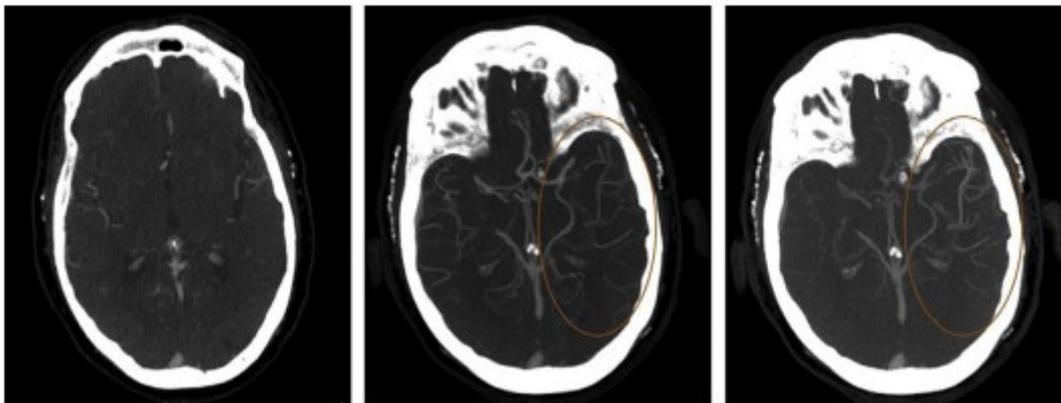


Figura 2.3: CTA multifase. La regione cerchiata indica l'area con flusso sanguigno collaterale (immagine adattata da [36] )

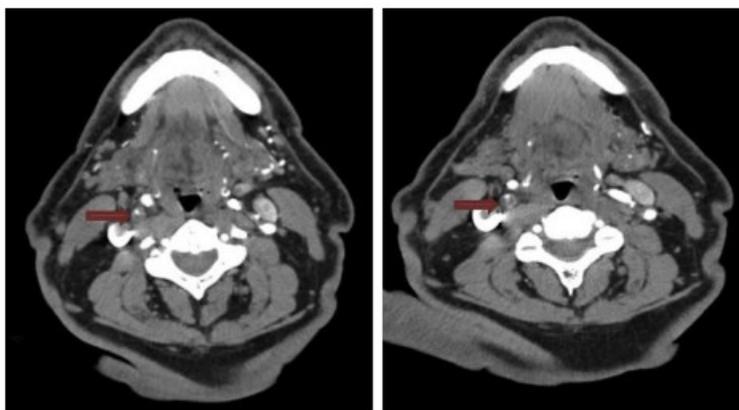


Figura 2.4: Stenosi dell'arteria carotide interna extracranica destra superiore al 90% su CTA. La freccia indica stenosi dell'arteria carotide interna (immagine adattata da [36] )

### 2.2.1 CTA extracranica

La CTA extracranica fornisce importanti informazioni riguardo a lesioni ateromatose, dissezioni arteriose (ad esempio della carotide, Figura 2.5), aneurismi e trombi dall'arco aortico alla base del cranio. È diventato un metodo standard di cura per l'imaging della biforcazione carotidea, poiché consente la visualizzazione delle placche aterosclerotiche, dei difetti di riempimento, delle stenosi o delle occlusioni [57]. La proiezione di massima intensità (MIP) in forma bidimensionale delle immagini multiplanari ricostruite tridimensionalmente fornisce immagini angiografiche ad alta risoluzione dell'albero vascolare che possono essere utili per determinare la necessità di un intervento chirurgico sulle carotidi [58] [59].

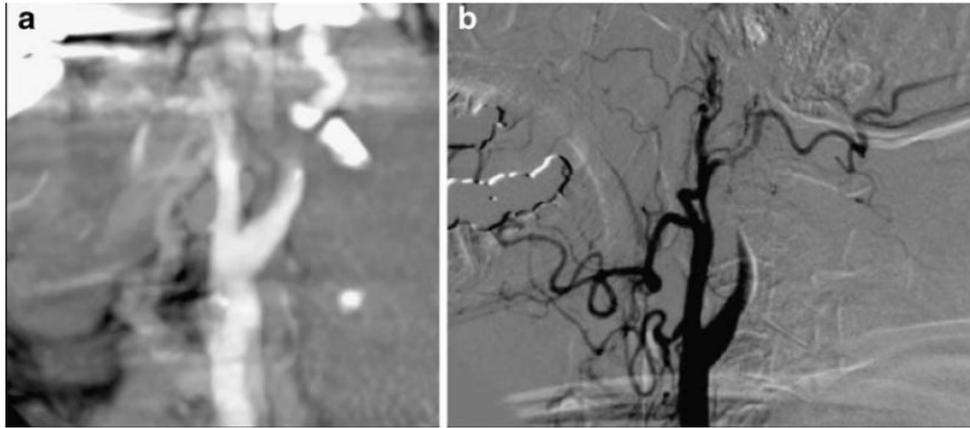


Figura 2.5: Dissezione dell'arteria carotidea ricostruita tramite CTA (a) e confermata tramite DSA (b) (immagine adattata da [29] )

### 2.2.2 CTA intracranica

Ancora più importante è il ruolo dell'imaging vascolare intracranico, il quale permette di confermare la diagnosi di ictus ischemico acuto. Viene eseguito dopo la tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto e aggiunge un tempo di esecuzione minimo, ma necessario per una diagnosi accurata dato che la NCCT non sempre è in grado di individuare i cambiamenti ischemici precoci.

Tuttavia, l'assenza di un'occlusione dopo un esame di CTA non esclude la possibilità di un ictus ischemico, poiché fino al 39% dei casi l'occlusione può non risultare evidente [60]. Questo perché occlusioni correlate a malattie dei vasi a livello arteriolare sono al di sotto della risoluzione della CTA [61].

È però possibile osservare il flusso collaterale a livello del Circolo di Willis nel caso di occlusioni dell'arteria carotidea interna distale. Il circolo di Willis (Figura 2.6) è un sistema di anastomosi arteriose, situato a livello dell'encefalo, che mette in comunicazione l'arteria basilare e le due arterie carotidi interne [62]. I vasi collaterali piali possono essere canali anastomotici tra i rami più piccoli delle arterie cerebrali adiacenti, cioè l'arteria cerebrale anteriore e media. Possono anche rappresentare connessioni anastomotiche tra rami terminali della circolazione extracranica ed intracranica [63]. Il flusso collaterale mantiene la vitalità dei tessuti ed è la base fisiologica della penombra ischemica. Il rilevamento dei flussi collaterali è in grado di predire la risposta alla terapia di riperfusione [64]. Le regioni dove i vasi non risultano opacizzati sulle immagini prodotte sono gravemente ipoperfusi e quindi corrispondono al nucleo ischemico.

Il riempimento ritardato dei vasi si verifica nelle regioni che sono potenzialmente salvabili, ovvero la penombra ischemica. Tale concetto verrà approfondito nel paragrafo 2.2.

La valutazione dell'entità del ritardo è resa difficile dal fatto che le immagini CTA convenzionali vengono acquisite simultaneamente al tracciamento del bolo di contrasto e quindi viene fornita un'immagine istantanea ma non un quadro completo del processo dinamico [59]. La figura 2.7 mostra un confronto tra un esame NCCT, un esame CTA e un esame DSA in un paziente con ictus dell'arteria cerebrale media sinistra.

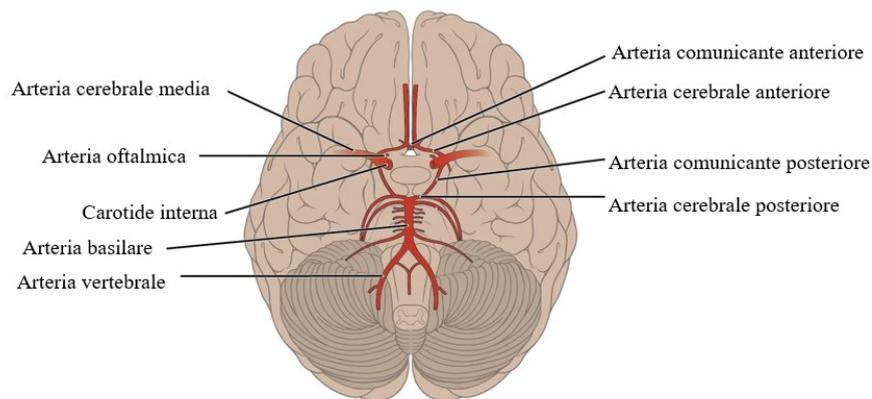


Figura 2.6: Schema del cerchio di Willis e della vascolarizzazione cerebrale in relazione all'anatomia locale (immagine adattata da [65])

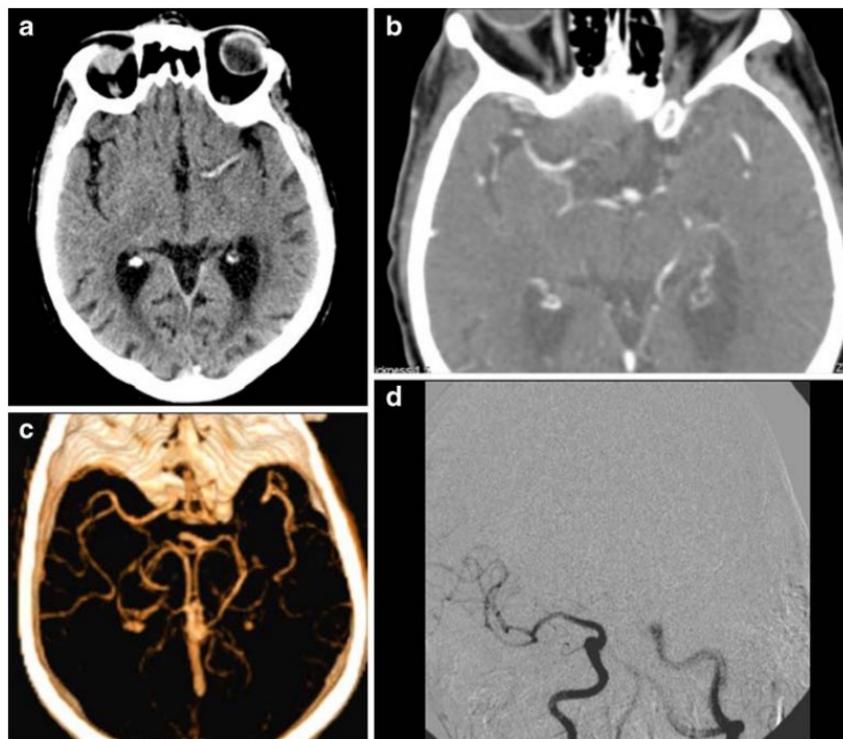


Figura 2.7: Paziente con ictus sull'arteria cerebrale media sinistra: la NCCT mostra il segno della MCA iperdenso (a); visualizzazione con angio-CT (b), ricostruzione 3D (c) e conferma tramite DSA(d) (immagine adattata da [29])

### 2.3 Perfusion con tomografia computerizzata

La CT a perfusione (CTP) è un'applicazione specializzata della CT convenzionale che utilizza tecniche avanzate di elaborazione software. Grazie al mezzo di contrasto, la CT a perfusione consente la visualizzazione in tempo reale dei parametri di fisiologia cerebrovascolare, incluso il flusso sanguigno cerebrale, il volume ematico cerebrale e il tempo medio di transito attraverso il parenchima cerebrale. L'obiettivo è quello di valutare la percentuale di volume di tessuto cerebrale ischemico danneggiato irreversibilmente (nucleo) e quella del tessuto affetto da ipoperfusione (penombra), che è potenzialmente salvabile [36].

La variazione dell'intensità del segnale registrato dall'arrivo del contrasto nel tessuto è proporzionale alla concentrazione di contrasto in ogni momento, e consente di generare delle curve di densità temporale per ciascun voxel. I parametri di perfusione di interesse clinico derivabili da tale curva sono:

- Il flusso sanguigno cerebrale (CBF, cerebral blood flow),
- Il volume ematico cerebrale (CBV, cerebral blood volume),
- Il tempo per picco (TTP, time to peak).

Poiché queste misurazioni vengono effettuate a livello di voxel, sono sensibili a cambiamenti relativamente piccoli del segnale, fattore che risulta particolarmente importante nelle occlusioni di vasi di piccole dimensioni [66].

Gli errori inerenti all'acquisizione dovuti al ritardo e alla dispersione del mezzo di contrasto vengono corretti tramite degli algoritmi matematici. A seconda dell'algoritmo utilizzato, possono essere prodotte anche mappe come Tmax o Delay Time (DT).

Dopo opportune elaborazioni, le mappe CTP vengono utilizzate per determinare l'estensione del nucleo ischemico e l'estensione della zona di penombra.

Le aree in cui i valori di CBF e CBV sono molto bassi corrispondono al tessuto non recuperabile, cioè al nucleo.

La dipendenza dal tempo dell'avanzamento del nucleo in caso di ictus acuto ha reso difficile l'introduzione di una definizione quantitativa per distinguere le due zone.

Tuttavia, negli ultimi decenni sono stati compiuti numerosi studi a riguardo e i dati raccolti hanno permesso di formulare le seguenti definizioni: il tessuto ipoperfuso (quindi la zona di penombra) è il tessuto che presenta un Tmax superiore a 6 secondi o un tempo di ritardo superiore a 3 secondi, mentre il nucleo è il tessuto che presenta un Tmax superiore a 6 secondi e flusso sanguigno cerebrale inferiore al 30% di quello osservato nel tessuto perfuso dell'emisfero controlaterale [67] (Figura 2.8).

Grazie a tali risultati, è possibile prevedere la risposta del paziente alla terapia trombolitica. [59]

Inoltre, grazie alla CT a perfusione recenti studi hanno dimostrato che la ricostruzione raggiunge una sensibilità del 94% e un valore predittivo del 100% per il rilevamento dell'occlusione arteriosa intracranica [68]. La perfusione CT può anche aiutare a confermare la sospetta occlusione del vaso distale (occlusione della circolazione anteriore distale al segmento M2) dopo aver eseguito un esame CTA [69] [36].

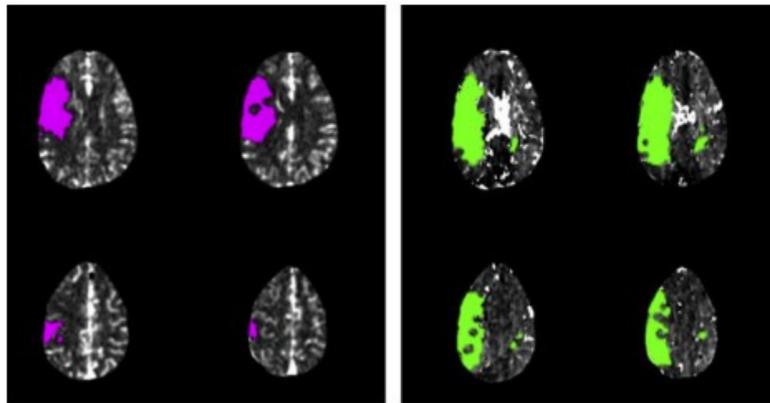


Figura 2.8: Paziente con occlusione dell'arteria cerebrale media destra con volume del nucleo ischemico (viola) di 47 ml (con flusso sanguigno cerebrale <30%) e volume di penombra (verde) di 259 ml (Tmax >6 secondi) (immagine adattata da [36] )

## Capitolo 3

### La risonanza magnetica

La risonanza magnetica (nota con l'abbreviazione MRI, magnetic resonance imaging) è una tecnica di imaging largamente impiegata nella routine clinica. Tale tecnica, sfrutta la presenza di un campo magnetico ad alta intensità (0.3-7 Tesla) [70], normalmente noto con l'abbreviazione  $B_0$ , prodotto da un magnete permanente, e di una catena di impulsi a radiofrequenza. Il risultato che si ottiene è la formazione di immagini che valutano le proprietà magnetiche dei tessuti. In presenza del magnete permanente, i nuclei degli atomi di idrogeno, elemento abbondante nei tessuti biologici vista l'elevata quantità di acqua, si allineano al campo magnetico generato perché si ha una lieve propensione dei nuclei nella configurazione a minor energia (spin-up, ovvero con asse parallelo a  $B_0$ ). È proprio lo spin del protone la proprietà che dà luogo a interazioni con il campo magnetico. Infatti, in assenza di un campo magnetico i dipoli sono orientati in maniera casuale, quindi la loro magnetizzazione macroscopica, intesa come somma vettoriale, è pari a zero. In presenza di  $B_0$ , la magnetizzazione macroscopica è invece diversa da zero, e quindi scindibile in due componenti ( $M_{xy}$  e  $M_z$ ). I protoni mostrano un moto di precessione e ruotano ad una frequenza che viene chiamata frequenza di Larmor. Dopo aver applicato un impulso a radiofrequenza, i protoni variano il loro momento magnetico e si inclinano di un certo angolo (flip-angle). A seguito della rimozione di tale impulso, i protoni si allineano nuovamente al campo magnetico permanente (processo di rilassamento). Il rilassamento si suddivide in due tipologie: rilassamento longitudinale (o rilassamento spin-reticolo) e rilassamento trasversale (rilassamento spin-spin). Nel rilassamento spin-reticolo interessa rilevare la costante di tempo  $T_1$ , la quale indica il tempo in cui si ricostruisce la magnetizzazione lungo l'asse longitudinale. In questo caso si ha la cessione di energia dai nuclei al reticolo circostante. Nel rilassamento trasversale interessa la costante di tempo  $T_2$ , che indica la rapidità con cui viene a mancare la magnetizzazione trasversale, a causa della perdita di coerenza di fase tra gli spin dei nuclei. Il valore della costante  $T_1$  è sempre maggiore del valore della costante  $T_2$ . Le immagini che si produrranno, dopo un'opportuna rielaborazione numerica (image processing), possono essere  $T_1$ -pesate o  $T_2$ -pesate. In base a come vengono pesate, si modifica l'informazione che si vuole ottenere: le immagini  $T_1$ -pesate evidenziano le aree di infiammazione (Figura 3.1), in particolare dopo la somministrazione di gadolinio, mentre le immagini  $T_2$ -pesate permettono di osservare meglio le lesioni presenti nel cervello (Figura 3.2). Nella realtà, a causa di disomogeneità del magnete permanente, sono presenti delle variazioni

della frequenza di precessione che implicano una perdita di fase ancora maggiore di quella descritta da T2. Per questo viene considerato un tempo T2\* che è minore di T2.

L'andamento della magnetizzazione nel piano trasversale viene rilevato da una bobina ricevente, che sfruttando la legge di Faraday-Lenz, rileva il free induction decay (FID). Oltre a raccogliere tale segnale, la bobina ricevente deve poter discriminarlo dal rumore, che è normalmente elevato.

Per la formazione dell'immagine, si ricorre all'utilizzo di tre campi gradienti, che permettono di variare il campo magnetico nelle tre direzioni spaziali x,y,z e ottenere le tre fasi di codifica. La prima è la codifica selettiva e permette la selezione della fetta (o slice) da esaminare, fino a ricoprire l'intero volume variando la frequenza dell'impulso RF.

La seconda è la codifica di frequenza, o di lettura, e permette di rilevare la posizione dell'oggetto sfruttando la diretta proporzionalità tra frequenza di risonanza e campo magnetico.

La terza fase è quella di codifica di fase e valuta come cambiano le fasi dei moti di precessione protonici in presenza di un gradiente.

Questa sequenza è ripetuta più volte fino a che non si ha la formazione completa dell'immagine [71] [72].

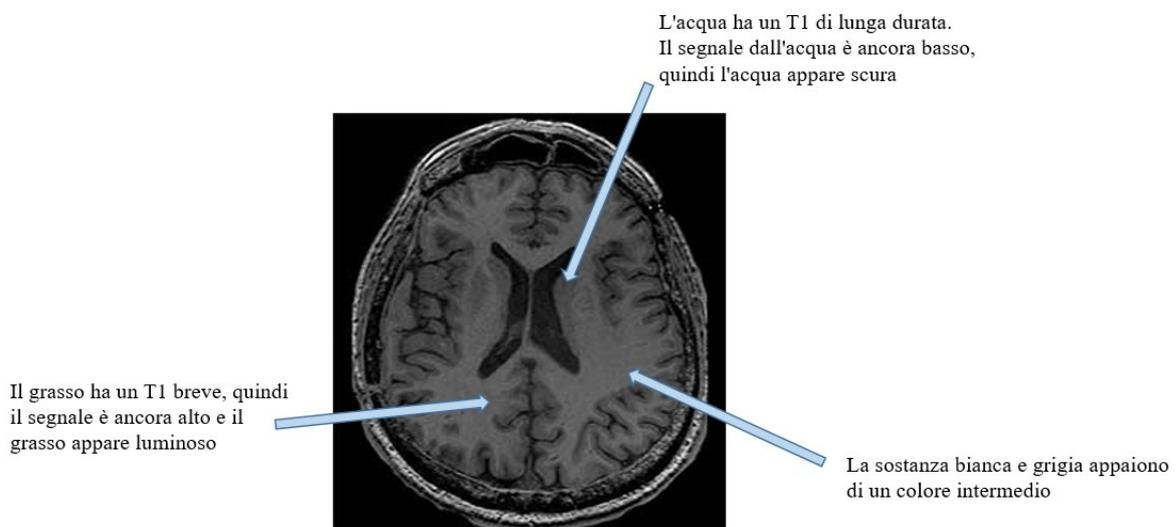


Figura 3.1: immagine T1-pesata (immagine adattata da [73])

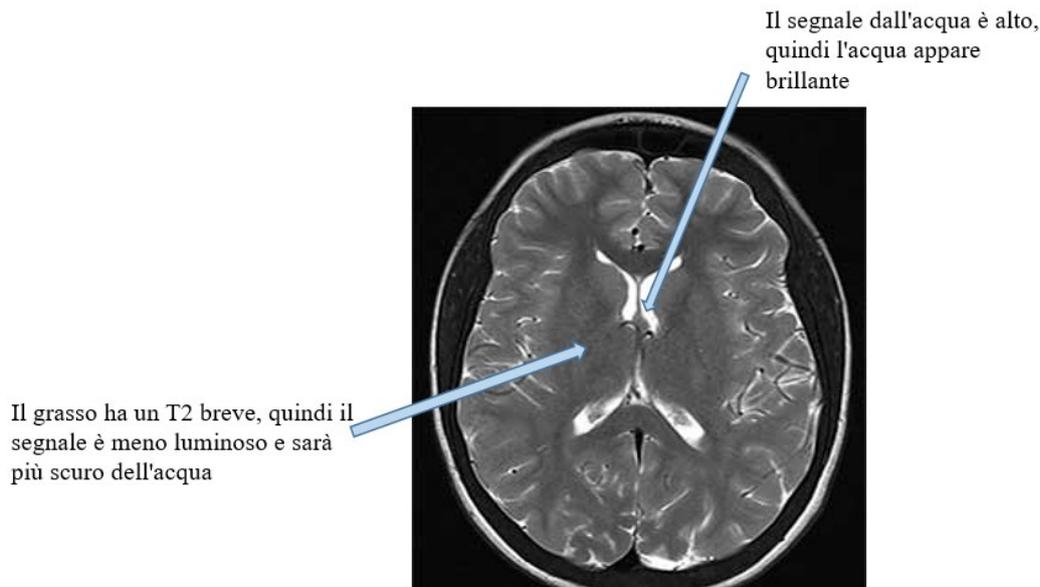


Figura 3.2: immagine T2-pesata (immagine adattata da [73])

Tale modalità di rilevamento è completamente non invasiva e permette di ottenere immagini di qualità elevata. La risonanza magnetica è una delle tecniche di imaging più sfruttate perché non ricorre all'utilizzo di radiazioni ionizzanti, dannose per l'organismo.

Possono essere somministrati per via endovenosa dei mezzi di contrasto (spesso contenenti gadolinio), che vanno ad aumentare la velocità con cui gli spin dei protoni tendono a riallinearsi al campo magnetico permanente. Maggiore è la velocità, più appare chiara la parte relativa tale organo o tessuto nell'immagine.

Le tre tecniche maggiormente utilizzate (illustrate nei prossimi paragrafi) sono l'imaging a diffusione ponderata (DWI), l'imaging a perfusione ponderata (PWI) e l'angio-RM.

### 3.1 Imaging a diffusione ponderata

La diffusione MR è una tecnica che sta avendo un impatto importante nell'approccio e la gestione dei pazienti con ictus [74]. La diffusione MR, meglio nota come DWI (diffusion weighted imaging), può essere ottenuta entro soli 10 minuti quindi si può avere una conferma rapida della presenza di ictus acuto. La DWI è sfruttata per rilevare le alterazioni ischemiche precoci con maggiore visibilità rispetto alla risonanza magnetica standard. La risonanza magnetica con diffusione sta rapidamente diventando il gold standard nell'imaging dell'ictus acuto. Dopo aver escluso la presenza di ictus emorragico con un esame di tomografia computerizzata, la DWI migliora rilevamento dell'ictus dal 50% a più del 95% [75], e rileva in modo non invasivo i cambiamenti ischemici in pochi minuti dall' inizio dell'ictus.

È la capacità di quantificare il movimento delle molecole d'acqua che rende possibile il processo di risonanza magnetica ponderata per diffusione.

Le cellule neuronali normali illese consentono lo stesso movimento dell'acqua che vi è tra le cellule sane. Durante un ictus ischemico le cellule neuronali subiscono un danno citotossico intracellulare, e l'acqua intracellulare si accumula nelle cellule lesionate poiché la capacità delle cellule di consentire all'acqua di diffondersi all'esterno è diminuita. La differenza nel contenuto d'acqua e la diffusione di acqua tra cellule sane e quelle lesionate consentono l'identificazione delle cellule ischemiche. Queste aree danneggiate appaiono luminose nelle immagini MRI a diffusione [76].

Per aiutare a identificare le aree di ischemia, vengono utilizzate mappe del coefficiente di diffusione (ADC, apparent diffusion coefficient) e le aree che sono luminose sulla diffusione e scure su ADC corrispondono a quelle afflitte da ictus (Figura 3.3). È necessario utilizzare le mappe ADC perché alcune aree ad alto segnale, come l'edema vasogenico, appaiono luminose sull'immagine di diffusione iniziale. Questo avviene perché la sequenza di diffusione è basata su T2. Tuttavia, queste aree di alto segnale sono facilmente identificabili sulle mappe ADC e consentono una diagnosi iniziale accurata.

Con l'avanzare del tempo, l'aspetto della diffusione e le anomalie dell'ADC si invertono poiché l'ictus si trasforma in una fase subacuta (da più di 24 ore a 5 giorni).

I modelli lesionati identificati sulla diffusione a risonanza magnetica aiutano il neuroradiologo a datare l'ora di esordio, la progressione, e la risoluzione degli ictus.

L'imaging a diffusione MR consente ai medici che valutano lo stato dei pazienti con deficit neurologici di distinguere tra coloro che hanno effettivamente un ictus ischemico acuto e coloro che non lo hanno. Può quindi aiutare a differenziare un ictus da altre patologie che possono

risultare simili, come a l'emicrania emiplegica, paralisi di Todd (convulsioni) e disturbi dei nervi periferici o cranici [38].

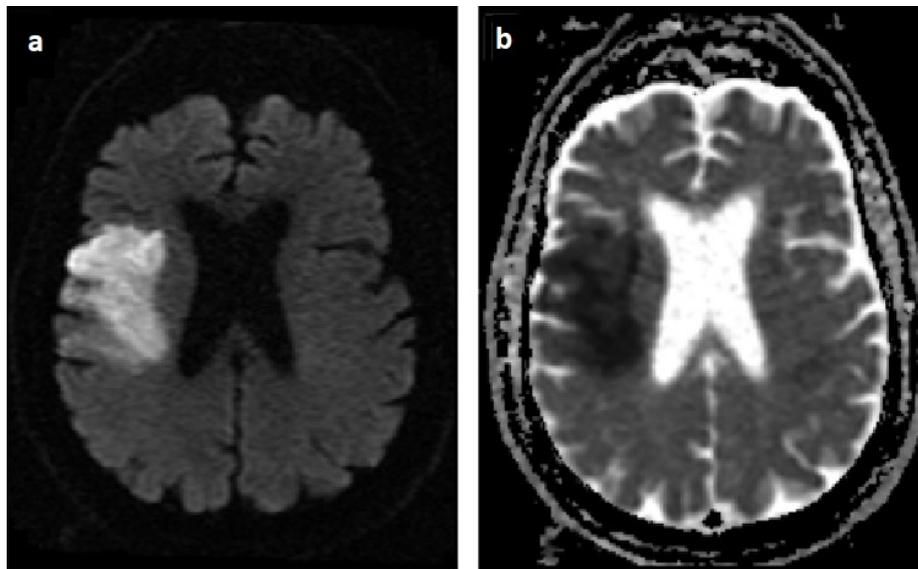


Figura 3.3: Infarto dell'arteria cerebrale media destra. La limitata diffusione dell'acqua nella regione dell'infarto determina un aumento di intensità del segnale sull'imaging ponderato in diffusione (a) e segnale ridotto sull'imaging del coefficiente di diffusione apparente (b) (immagine adattata da [38] )

## 3.2 Imaging a perfusione ponderata

Mentre le immagini a diffusione ponderata permettono di delineare accuratamente il parenchima cerebrale danneggiato irreversibilmente, le immagini a perfusione ponderata (PWI, perfusion-weighted imaging) possono fornire informazioni sull'estensione dell'ischemia reversibile e sull'occlusione dei grandi vasi in presenza di ictus ischemico (Figura 3.4). Sono disponibili due metodi per ottenere la perfusione MR: il primo sfrutta il gadolinio, una sostanza che permette di migliorare il contrasto (simile alla perfusione CT); il secondo non necessita di aumentare il contrasto e utilizza la marcatura continua dello spin arterioso, una tecnica particolarmente utile nei pazienti pediatrici o nei soggetti che presentano insufficienza renale. La PWI viene eseguita insieme alla risonanza magnetica standard (MRI) e all'angiografia con risonanza magnetica (vedi paragrafo 3.3). Inoltre, il flusso sanguigno cerebrale relativo e le mappe del tempo di transito medio possono essere utilizzate anche per identificare rispettivamente nucleo ischemico e zona di penombra [77] [36].

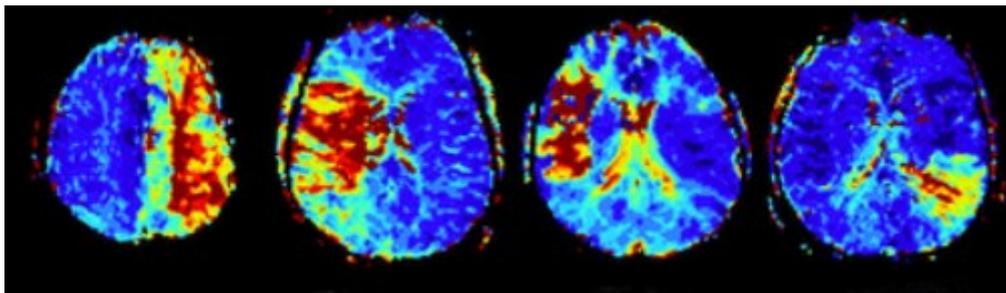


Figura 3.4: Modelli di perfusione di occlusione di grandi vasi (immagine adattata da [78] )

### 3.2.1 L'uso del gadolinio

Il gadolinio è la sostanza che viene maggiormente utilizzata nei mezzi di contrasto negli esami di imaging a risonanza magnetica. I mezzi di contrasto a base di gadolinio prevedono la formazione di molecole complesse date dai legami chimici che si instaurano tra lo ione gadolinio e delle sostanze che agiscono come agenti chelanti. Tali agenti sono in grado di impedire la potenziale tossicità del gadolinio mantenendo però le proprietà di contrasto. Viene iniettato per via endovenosa, in un tempo che varia tra i 10 e i 30 secondi, e poi eliminato dall'organismo grazie ai reni. Questa tipologia di mezzo di contrasto migliora in particolar modo la visualizzazione di infiammazioni, tumori, vasi sanguigni e, per alcuni organi, l'afflusso di sangue. Affinché risulti efficace per l'analisi delle aree ischemiche, è necessaria una somministrazione continua in modo da sviluppare uno stato stazionario [79] [80].

### 3.3 Angiografia con risonanza magnetica

L'angiografia con risonanza magnetica (MRA), o più semplicemente angio-RM, ha la capacità di visualizzare le arterie extracraniche, intracraniche, e le vene (Figura 3.5). Nell'ictus acuto, il suo scopo principale è identificare la stenosi o l'occlusione.

Esistono sostanzialmente due tecniche per l'MRA:

- la prima viene eseguita senza mezzo di contrasto e si distingue in due tipologie: utilizzando il tempo di volo (TOF, time of flight), o il contrasto di fase;
- la seconda sfrutta il gadolinio come mezzo di contrasto (come nella perfusione MR).

Il metodo TOF è quello più comune, specialmente per applicazioni periferiche e intracraniche. Il campo magnetico induce una rotazione continua dello spin del protone di una specifica regione del cervello che porta alla perdita del segnale. Tuttavia, il flusso sanguigno introduce nuovi protoni che non compiono un moto di rotazione e il segnale che emerge aiuta a identificare la vascolarizzazione.

Le acquisizioni TOF possono essere eseguite utilizzando il campionamento 2D o 3D. Il TOF 3D è più comunemente utilizzato per la vascolarizzazione intracranica a causa della natura tortuosa dell'albero arterioso e della necessità di un'elevata risoluzione spaziale [81]. L'angiografia TOF 2D viene utilizzata più spesso nella valutazione clinica delle arterie carotidi e della vascolarizzazione periferica.

Una tecnica alternativa che non prevede l'uso di mezzo di contrasto è l'MRA a contrasto di fase (PC MRA, phase contrast magnetic resonance angiography), in cui vengono sfruttate le variazioni di fase degli spin dei protoni dei tessuti, le quali aiutano a identificare il sangue in movimento. L'intensità del segnale è proporzionale alla velocità del sangue in movimento e all'intensità del gradiente di codifica del flusso bipolare.

PC MRA può essere utilizzata per identificare la direzione e la velocità del flusso e ha una migliore soppressione dello sfondo rispetto a TOF MRA. Il suo utilizzo è limitato a causa dei maggiori tempi di acquisizione delle immagini più lunghi, ma necessario se si vuole effettuare un'analisi del flusso sanguigno.

Tuttavia, la tecnica TOF MRA è da ritenere migliore per quanto riguarda la visualizzazione del collo, e viene eseguita in un arco di tempo più breve.

Nonostante i buoni risultati ottenuti da questi due metodi, la tecnica migliore per la visualizzazione dei vasi rimane quella a contrasto potenziato tramite gadolinio [82].

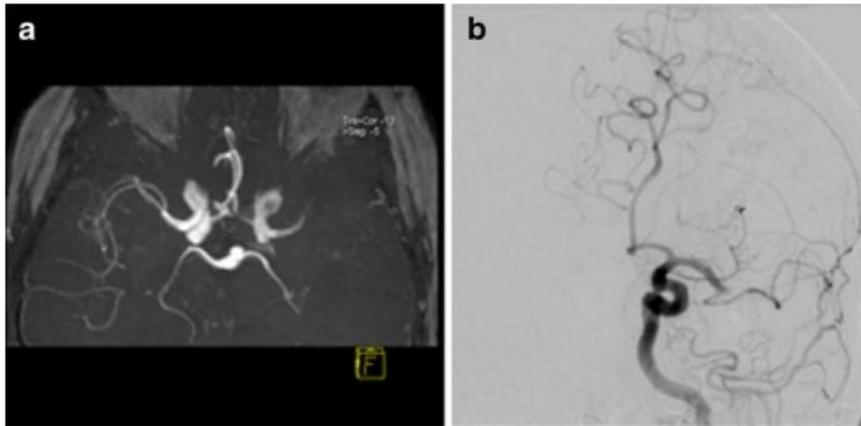


Figura 3.5: angiografia con risonanza magnetica (MRA) (a) di un paziente con occlusione dell'arteria cerebrale media. Conferma della diagnosi con DSA (b) (immagine adattata da [24])

## Capitolo 4

### Confronto tra tomografia computerizzata e risonanza magnetica

Per dare un'accurata valutazione di un sistema di imaging, è necessario tenere in considerazione molti aspetti. In generale, sia la tomografia computerizzata che la risonanza magnetica sono da ritenere due valide tecniche per la diagnosi dell'ictus e per questo sono quelle che vengono maggiormente sfruttate. In un contesto di ictus, una tecnica angiografica deve essere in grado di escludere un'eventuale emorragia e determinare il possibile sito di occlusione, ma allo stesso tempo deve anche fungere da guida al medico nella scelta di un'adeguata terapia, deve permettere di monitorare il trattamento e poterne prevedere l'esito. Tuttavia quando un paziente si presenta in ospedale con sintomi simili a quelli di un ictus, non è possibile determinare dai soli sintomi se si tratta di un ictus ischemico o di un ictus emorragico. Per questo motivo, in prima analisi è necessario ricorrere ad una modalità di imaging che sia in grado di rilevare in maniera accurata entrambe queste tipologie [29].

Non si possono inoltre sottovalutare aspetti come la durata dell'esame, tenendo conto di una prevalutazione dei soggetti che possono o meno effettuare l'esame, in particolare quando viene richiesto l'utilizzo del mezzo di contrasto.

#### 4.1 Accessibilità

La tomografia computerizzata è attualmente l'esame di imaging che viene maggiormente usato nei pazienti che manifestano sintomi che fanno sospettare la presenza di un ictus. Questo perché gli scanner CT sono ampiamente disponibili, presentano costi minori rispetto ai dispositivi necessari per effettuare una risonanza magnetica, e hanno tempi di acquisizione minore, aspetto importante da considerare quando si trattano malattie cerebro-vascolari poiché bisogna evitare il più possibile di rallentare i processi pre-terapeutici.

Inoltre, spesso gli scanner CT si trovano nella maggior parte degli ospedali vicino ai reparti di emergenza. L'accessibilità è invece più limitata per la risonanza magnetica [31] [29].

#### 4.2 Valutazione di ictus ischemico ed emorragico

Diversi studi hanno dimostrato che l'esame CT è da ritenersi ottimo per determinare la presenza o l'assenza dell'emorragia e la presenza di tessuti iperdensi, aspetti particolarmente utili se è necessario procedere con la terapia riperfusiva attraverso la somministrazione di plasminogeno. Tuttavia, la comparsa di nuovi farmaci e il crescente sviluppo della trombectomia meccanica

necessitano la determinazione di ulteriori parametri, più specifici rispetto a quelli rilevabili con un semplice esame CT.

In generale, si preferiscono effettuare modalità di imaging avanzate come l'angio-CT e la CT a perfusione.

Per quanto riguarda la valutazione dell'ischemia, si ritiene preferibile il ricorso ad un esame di risonanza magnetica, la quale ha mostrato ottimi risultati in termini di rilevamento di piccoli infarti corticali e piccole lesioni lacunari in zone più profonde del cervello [83]. Questi aspetti sono essenziali per la somministrazione di farmaci neuroprotettivi.

I cambiamenti di ictus ischemici sono rilevabili in modo più dettagliato tramite la risonanza magnetica a diffusione ponderata, soprattutto nelle prime ore successive all'insorgenza dell'ictus [84].

Uno studio riguardante la sensibilità di queste due tecniche nel rilevamento dell'ischemia ha dimostrato che l'imaging a diffusione ponderata (DWI) presenta una sensibilità tra 86% e 100%, a differenza del 42-75% di un esame CT [85].

Un rischio in cui può incorrere il medico è la presenza di falsi negativi, che comportano un'errata valutazione del quadro clinico con pericolose conseguenze.

La valutazione dell'emorragia cerebrale con un esame di risonanza magnetica è stato per anni messo in discussione e ritenuto inferiore rispetto a un esame CT. Tuttavia, l'incremento nell'utilizzo di tale tecnica ha invece dimostrato come questa sia efficiente anche nell'individuare emorragie intracraniche acute o croniche.

Il confronto tra un'immagine NCCT e un'immagine MRI è di seguito riportato nella figura 4.1 [29] [86] .

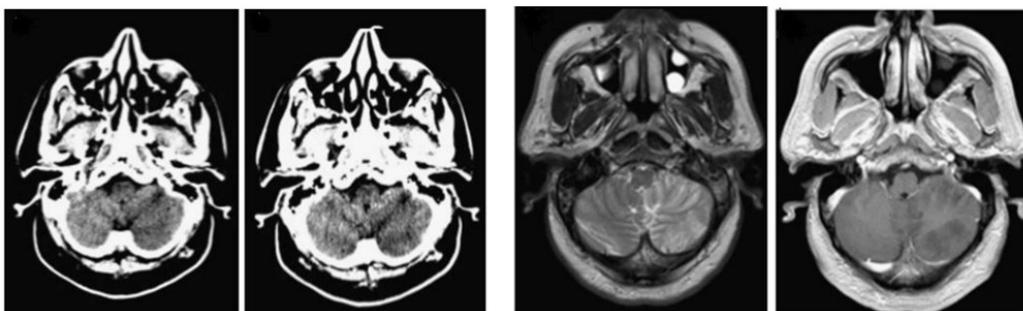


Figura 4.1: infarto cerebrale dell'emisfero sinistro mostrato da un esame NCCT nelle prime due immagini e da un esame MRI nelle ultime due (immagine adattata da [29] )

### 4.3 Sicurezza e mezzi di contrasto

La differenza sostanziale tra esami RM e esami CT riguarda l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, le quali possono aumentare la probabilità di insorgenza di cancro se superata una certa dose. La risonanza magnetica non presenta particolari rischi in termini di sicurezza perché non sfrutta tali radiazioni a differenza della tomografia computerizzata che sfrutta l'assorbimento dei raggi X. Le dosi di radiazioni utilizzate sono:

- 1-3 mSv per l'arco aortico (dose maggiore a causa della maggior estensione);
- 7-9 mSv per un esame CT/angio-CT di testa e collo (conforme al protocollo stabilito nel 2012 dalla Commissione Internazionale per la protezione radiologica);
- 7-11,3 mSv per il torace;
- 8-11,7 mSv per l'addome; [87]

Si stima che la percentuale di morte di cancro attribuibile ad un esame CT sia da 0,02 % a 0,04 % [88].

Un problema comune che riguarda entrambe le tecniche analizzate è il rischio di reazioni allergiche in seguito alla somministrazione di mezzo di contrasto (ovvero di composti iodati negli esami CT e di gadolinio nella risonanza magnetica).

In un esame CT si contano circa 1-2 reazioni allergiche su 1000 negli esami con agenti ad alta osmolarità, e 1-2 su 10000 casi negli esami con agenti a bassa osmolarità [89]. Quasi sempre lo sviluppo di tali reazioni avviene immediatamente dopo l'iniezione. Tuttavia, se si interviene in tempi brevi, queste reazioni allergiche non sono letali.

Una maggior incidenza riguarda invece il rischio di sviluppo di nefropatia, in particolare nei pazienti che presentano insufficienza renale, diabete, insufficienza cardiaca e anemia. Tale patologia può essere diagnosticata controllando il livello di creatinina nel sangue, parametro ematochimico utilizzato per stimare la funzione renale, il cui aumento sta ad indicare un malfunzionamento della capacità di depurazione del sangue effettuata dal rene. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che ci sono stati casi di sviluppo di nefropatia anche in pazienti in cui non è stato somministrato il mezzo di contrasto e questo ha indotto a pensare che la causa sia il cambiamento di equilibrio omeostatico. A fronte di ciò e considerando la rapida perdita neuronale in presenza di stroke acuto, è conveniente effettuare l'esame CTA subito dopo l'esame senza mezzo di contrasto e non ritardarlo per controllare del livello di creatinina, al fine di evitare il progredirsi di danni cerebrali irreversibili. Solo in caso di pazienti che presentano gravi insufficienze renali conviene evitare di svolgere un esame CTA [31].

### **4.3.1 L'inserimento del catetere**

Per iniettare il mezzo di contrasto per via endovenosa, è necessario inserire un catetere. Il neurointerventista ha bisogno di informazioni riguardo il sito di occlusione e sull'anatomia dell'arco aortico e dei vasi prossimali del collo extracranico. Per avere immagini ad alta risoluzione è conveniente ricorrere ad un esame CTA, il quale permette di osservare queste componenti anatomiche ma anche i trombi che occludono il vaso, eventuali placche aterosclerotiche, tortuosità e angoli dei vasi [90]. La risonanza magnetica solitamente non funge da esame-guida nell'inserimento del catetere perché richiede tempi troppo lunghi [31].

### **4.4 I pazienti che possono effettuare i test**

Sia gli esami con tomografia computerizzata che quelli con risonanza magnetica sono controindicata per le donne incinte. La CT è sconsigliata durante tutto il periodo di gravidanza mentre la risonanza magnetica solo per il primo trimestre se viene eseguita senza mezzo di contrasto, altrimenti può essere nociva.

Il mezzo di contrasto è da evitare in entrambe, salvo casi di estrema necessità, nei pazienti che soffrono di insufficienza renale o che hanno subito episodi di forti reazioni allergiche.

La risonanza magnetica è più selettiva perché non può essere effettuata anche in pazienti portatori di dispositivi o semplici frammenti metallici come protesi, pacemaker, schegge, clip intracraniche anti-aneurisma, apparecchi acustici. Questo perché il campo magnetico generato dal magnete principale è di ordini di grandezze maggiori del campo magnetico terrestre e può torcere, attrarre e accelerare oggetti in direzione dell'apertura del foro di uno Scanner MR [91]. Inoltre, l'impulso a radiofrequenza può provocare riscaldamento dei tessuti, specie se sono presenti impianti.

I gradienti di campo magnetico applicati per la codifica spaziale del segnale MRI possono causare la stimolazione dei nervi periferici. Sono anche responsabili del rumore nella sala scanner MRI, che può raggiungere livelli di 100 dB o più e potenzialmente portare a danni all'udito [92]. Per queste ragioni, una corretta preparazione di ogni paziente prima di un esame con risonanza magnetica è necessaria per evitare conseguenze negative anche per i pazienti senza impianti.

Un altro elemento su cui porre attenzione è assicurarsi che i soggetti non soffrano di claustrofobia: per questo la procedura e la modalità di svolgimento dell'esame devono essere accuratamente spiegate prima di effettuare il test [93] [94].

## **4.5 I tempi di acquisizione**

Ognuna delle modalità affrontate introduce un certo ritardo nel processo di valutazione dell'ictus. Questo è un elemento importante da considerare dato che per ogni ora di ritardo dall'inizio della terapia riperfusiva la mortalità può aumentare fino al 4% [95]. La CTA può essere efficiente in termini di velocità di acquisizione se eseguita a seguito della CT senza mezzo di contrasto e ciò aggiunge un tempo di massimo 5 minuti [96]. Le informazioni fornite da quest'ultima non sono necessarie per la somministrazione del plasminogeno ricombinante quindi è possibile eseguire la CT del paziente contemporaneamente alla preparazione della fiala di tPA. Non appena viene terminata l'acquisizione CT è possibile procedere con l'iniezione. Complessivamente quindi l'esame dura circa 10 minuti.

La risonanza magnetica invece presenta una durata maggiore, che può variare dai 15 ai 90 minuti. Si contano quindi ritardi più significativi (aggiunge dai 20 ai 50 minuti prima della somministrazione di plasminogeno poiché bisogna considerare maggiori aspetti prima di procedere con l'esame e anche durante l'esame stesso [97]) [31].

## **4.6 Tecnologie di imaging vascolare emergenti**

Molti dei recenti progressi tecnologici stanno rivoluzionando il modo in cui è possibile valutare la vascolarizzazione cerebrale. Sono in corso numerosi studi che mirano allo sviluppo di tecniche di imaging avanzate per aumentare la risoluzione spaziale e temporale delle immagini, e ottenere informazioni anatomiche e funzionali con maggior grado di dettaglio. Di seguito sono riportate alcune delle tecnologie di imaging vascolare emergenti, come la CTA-multifase, la 4D-CTA e la risonanza magnetica funzionale, che potrebbero rivoluzionare il mondo della neurologia.

### **4.6.1 CTA-multifase**

L'attuale CTA monofase può omettere informazioni fisiopatologiche importanti, in particolare risulta limitata nello studio del flusso del sangue. Si stanno infatti sviluppando tecniche come la CT multifase che genera angiogrammi cerebrali del sistema vascolare dalla base cranica al vertice in 3 fasi dopo l'iniezione di contrasto. La CTA multifase presenta innumerevoli vantaggi come una buona velocità di acquisizione e interpretazione, una dose di radiazione aggiuntiva minima, nessun materiale di contrasto aggiuntivo, una buona copertura dell'intero cervello e nessuna operazione post-elaborazione [98] [31].

### 4.6.2 4D-CTA

Una tecnica ancor più evoluta e in fase di sviluppo è la 4D-CTA (nota anche come CTA dinamica).

4D-CTA ha consentito la valutazione non invasiva della dinamica del flusso nelle patologie neurovascolari (Figura 4.2) e presenta un'elevata risoluzione temporale.

La sfida principale di 4D-CTA è quella di ridurre la dose di radiazioni, che dipende fortemente dai parametri di acquisizione utilizzati, fino al livello di radiazioni della CTA convenzionale, in modo da estenderne l'utilizzo e sfruttarla per controlli clinici di routine. Per raggiungere un'ulteriore qualità dell'immagine, la registrazione dell'immagine e le tecniche di filtraggio dovrebbero essere ulteriormente migliorate. È da questi parametri che dipende la rappresentazione di piccole strutture vascolari, importanti nel rilevamento dell'ictus.

Date le limitazioni ancora presenti, la 4D-CTA richiede ancora ulteriori ricerche prima di giungere all'implementazione clinica [99].

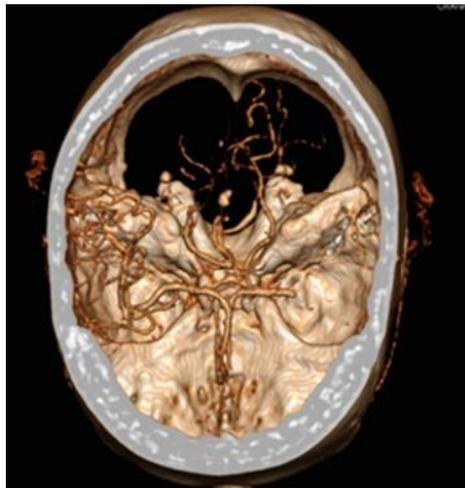


Figura 4.2: 4D-CTA di un paziente presentatosi con emiplegia destra e sospetto di ictus. Si osserva come risulta vantaggiosa l'analisi dei vasi in relazione alle strutture circostanti (immagine adattata da [100] )

### **4.6.3 La risonanza magnetica funzionale: effetto BOLD**

Una recente introduzione nel campo dell'imaging è la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Quest'ultima sta diventando uno strumento importante in ambito neurologico poiché permette l'acquisizione di immagini sia anatomiche che funzionali, quindi in relazione al metabolismo cellulare. È stata infatti introdotta grazie alla scoperta dell'effetto BOLD (blood oxygenation level dependent).

I neuroni hanno una scarsa riserva metabolica e il loro metabolismo dipende dalla quantità di ossigeno nel sangue, necessario per la glicolisi aerobica [101]. Durante l'attività neuronale, si può osservare un aumento del consumo di ossigeno e del flusso sanguigno locale. Quando l'aumento del flusso sanguigno supera l'aumento del consumo di ossigeno, si ha come conseguenza un incremento relativo della concentrazione di ossiemoglobina rispetto alla concentrazione di deossiemoglobina nelle regioni di maggiore attività neuronale. La deossiemoglobina è una sostanza paramagnetica, quindi la risonanza magnetica è in grado di individuare in quali regioni è presente in concentrazione minore.

Nonostante l'innovazione di questa metodologia, è ancora difficile poterla implementare vista la presenza di alcune limitazioni ancora irrisolte. Un esempio di questi limiti è la difficoltà nel determinare in modo preciso il rapporto tra ossiemoglobina e deossiemoglobina, che si traduce in un'imprecisione nella localizzazione della vera zona di attivazione neuronale. Anche la presenza di artefatti di movimento a causa dei movimenti della testa, dalla pulsazione dei vasi e della respirazione comportano delle imprecisioni nella formazione dell'immagine.

La fMRI rimane comunque una tecnica di imaging promettente che può contribuire a spiegare ulteriormente la fisiopatologia dell'ictus ischemico attraverso la delineazione delle reti neuronali funzionali e delle loro connettività. Inoltre presenta un ulteriore vantaggio, ovvero non necessita la somministrazione di alcun mezzo di contrasto. Se combinata con la RM a perfusione può aprire nuove strade per il trattamento dell'ictus e costituire una guida per il monitoraggio dell'intervento, prevenendo in particolare il recupero funzionale dei neuroni, il quale determina il grado di funzioni basilari che il paziente riuscirà a mantenere [102].

Di seguito è riportata una tabella riassuntiva (Tabella 4.1) che illustra le principali caratteristiche delle due tecniche angiografiche appena esaminate.

<b>Caratteristiche</b>	<b>CTA</b>	<b>MRA</b>
Tempo di acquisizione e di interpretazione	10 minuti circa	30 minuti circa
Accessibilità	Disponibile nella maggior parte degli ospedali	Meno disponibile degli scanner CT
Sicurezza	Moderati rischi indotti da radiazioni Rischi di reazioni allergiche o di nefropatia da contrasto	Nessun rischio , ma necessario svolgere una prevalutazione dei soggetti
Emorragia e ischemia	Valida per escludere la presenza di emorragia, ma imprecisa per il rilevamento dell'ischemia	Accurata per entrambe, in particolare per il rilevamento dell'ischemia
Accesso del catetere	Ottimo	Non praticabile
Tecnologie emergenti	CTA multifase 4D-CTA	Risonanza magnetica funzionale (effetto BOLD)

Tabella 4.1: Confronto tra tecniche di imaging vascolare

## Conclusioni

Le tecniche di angiografia hanno permesso di compiere grandi passi avanti nella cura dei pazienti afflitti da ictus cerebrale, sia in forma ischemica che in forma emorragica, e costituiscono il principale metodo di diagnosi di tale patologia.

Attualmente le tecniche disponibili per valutare aspetti lesionali o fisiopatologici dell'ictus sono numerose, ma quelle che vengono sfruttate principalmente sono la tomografia computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (MR). Entrambe si possono effettuare in diverse modalità a seconda di quale sia la tipologia di indagine che si vuole approfondire.

La tomografia computerizzata rimane il primo esame di imaging a cui viene sottoposto il paziente, e viene solitamente effettuata prima senza mezzo di contrasto. In un secondo momento si ricorre all'angio-CT, la quale consente una visualizzazione più accurata del distretto arterioso e venoso cerebrale sia intracranico che extracranico. Un'ulteriore applicazione della CT convenzionale è la CT a perfusione, che permette di distinguere la zona danneggiata irreversibilmente, cioè il nucleo ischemico, da quella che è ancora salvabile, cioè la zona di "penombra".

Anche la risonanza magnetica consente la valutazione di aspetti simili ma con un ulteriore vantaggio che è l'assenza di radiazioni ionizzanti, potenzialmente nocive per il paziente.

L'angio-RM ha un ruolo paragonabile a quello dell'angio-CT, in particolare risulta utile nel rilevamento del sito di occlusione. Due ulteriori applicazioni che hanno trovato ampio spazio nella diagnosi di ictus sono la diffusion-weighted imaging (DWI) e la perfusion-weighted imaging (PWI). La prima è necessaria per valutare i cambiamenti ischemici precoci, la seconda per confermare la distinzione tra nucleo ischemico e penombra.

Tutte le tecniche citate sono da ritenersi un valido strumento per la diagnosi dell'ictus, tuttavia ognuna presenta diversi pro e contro: gli esami CT sono disponibili, poco costosi, e possono essere svolti in tempi relativamente brevi ma non possono essere eseguiti in maniera ricorrente; gli esami RM sono più specifici nella valutazione di ictus ischemico e non hanno particolari controindicazioni ma presentano tempi più lunghi.

Nonostante i vantaggi raggiunti grazie a queste applicazioni, l'imaging vascolare è in continua evoluzione. L'obiettivo primario rimane quello di sviluppare tecniche ad elevata risoluzione spaziale e temporale, veloci e che permettano una diagnosi accurata. Infatti, quanto più è chiaro il quadro clinico del paziente, tanto più semplice sarà la scelta della terapia da effettuare. Riuscire ad intervenire in tempi rapidi è ciò che permette al paziente di ottenere una guarigione rapida ed efficace, e di ridurre quindi al minimo i rischi di invalidità.



## Bibliografia

- [1] *mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national life expectancy, all-causes mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*, 2015.
- [2] V. Feigin e R. Krishnamurthi, «Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013,» *Stroke Panel Experts Group*, pp. 161-176, 2015.
- [3] «Neurological Disorders Collaborator Group,» *Global, regional, national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*, pp. 877-897, 2015.
- [4] O. Shafaat e H. Sotoudeh, «Stroke Imaging,» *Treasure Island*, 2022.
- [5] M. Katan e A. Luft, «Global Burden of Stroke,» 2018.
- [6] P. Ramos-Cabrer, F. Campos, Sobrino T e J. Castillo, «Target the ischemic penumbra,» in *Stroke*, 2011, pp. S7-11.
- [7] W. Pulsinelli, «Pathophysiology of acute ischemic stroke,» 1992.
- [8] M. S. Sun, H. Jin, X. Sun, S. Huang, F. L. Zhang, Z. N. Guo e Y. Yang, «Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy,» in *Oxid Med Cell Longev*, 2018.
- [9] E. Gulke, M. Gelderblom e T. Magnus, «Danger Signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia,» in *Ther Adv neurol Disord*, 2018.
- [10] R. Veltkamp e D. Gill, «Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke,» in *Neurotherapeutics*, 2016, pp. 791-800.
- [11] A. Chamorro, U. Dirnagl, X. Urra e A. M. Planas, «Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, inflammation,» 2016, pp. 869-881.
- [12] S. Paul e E. Candelario-Jalil, «Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies,» *Experimental Neurology*, 2020.
- [13] J. L. Saver, «The 2012 Feinberg Lecture: treatment swift and treatment sure,» in *Stroke*, 2013, pp. 270-277.

- [14] T. Fukuta, T. Assai, Y. Yangida, M. Namba, H. Koide, K. Shimizu e N. Oku, «Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke,» 2017, pp. 1879-1890.
- [15] S. Prabhakaran, I. Ruff e R. A. Bernstein, «Acute Stroke intervention: a systematic review,» 2015.
- [16] A. Mizuma, J. S. You e M. A. Yenari, «Targeting Reperfusion Injury in the Age of Mechanical Thromboectomy,» in *Stroke*, 2018, pp. 1796-1802.
- [17] D. Liebeskid, «medscape,» 2019. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1916662-overview> .
- [18] L. Yuan, W. Weidi, W. Xirun, F. Fengzhi, H. Yong-Lan, Y. Junjun e X. Yang, «Effectiveness of craniotomy and long-term survival in 35 patients with gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: a clinical retrospective analysis,» 2022.
- [19] «Hemorrhagic Strokes Bleeds,» *American Heart Association* , 2022.
- [20] A. Felman, «What to know about subarachnoid hemorrhage,» 2018.
- [21] H. Moawad e V. Higuera, «medicalnewstoday,» 2022. [Online]. Available: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317111>.
- [22] C. Gomez, «Time is Brain,» in *Stroke cerebrovascular disease*.
- [23] J. L. Saver, «Time is Brain,» *American Heart Association*, 2014.
- [24] S. Kloska, M. Wintermark, T. Engelhorn e J. B. Fiebach , «Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective,» *Neuroradiology*, 2009.
- [25] R. Arkus, D. Reutens, S. Kazui, S. Read, P. Wright, D. Pearce, H. TochonDanguy, J. Sachinidis e G. Donnan, «Hypoxic tissue in ischemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival Brain,» 2004.
- [26] K. Malthora e D. S. Liebeskind, «Overview of Neuroimaging of Stroke,» in *Primer on Cerebrovascular Diseases*, 2017.
- [27] Coppini, S. Diciotti e G. Valli, Bioimmagini, Bologna: Patron, 2012.
- [28] K. Lovblad e A. Baird, «Actual Diagnosis approach to the acute stroke patient,» *Eur Radiol*, pp. 1253-1269, 2006.
- [29] K.-O. Lovblad e A. E. Baird, «Computed tomography in Acute Ischemic Stroke,» *Neuroradiology*, 2009.

- [30] «Tissue Plasminogen activator for acute stroke ischemic stroke,» *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group*, pp. 1581-1587.
- [31] A. M. Demchuk, B. K. Menon e M. Goyal, «Comparing Vessel Imaging,» *American Heart Association*, 2015.
- [32] S. Shaban , B. Huasen, A. Haridas, M. Killingsworth, J. Worthington, P. Jabbour e S. Bhaskar, «Digital Substraction Angiography in cerebrovascular disease: current practice and perspectives on diagnosis, acute treatment and prognosis,» 2022.
- [33] S. Fandler-Hofler e H. A. Deutschmann, «Repeated Endovascular Treatment of Early Recurrent Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion,» *Frontiers in Neurology*, 2018.
- [34] J. Wardlaw, J. Seymour e J. Cairns, «Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life,» in *Stroke*, 2004, pp. 77-83.
- [35] S. Ainali, M. Wahba e L. Eljovich, «Detection of early ischemic changes in noncontrast CT head improved with "stroke windows",» in *ISRN Neurosci*, 2014.
- [36] A. P. Jadhav, S. M. Desai, D. S. Liebeskind e L. R. Wechsler, «Neuroimaging of Acute Stroke,» in *Neurol Clin*, 2020.
- [37] P. Eswaradass, R. Appireddy, J. Evans, C. Tham, S. Dey, M. Najm e B. K. Menon, «Imaging in acute stroke,» *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2016.
- [38] D. Birenbaum, L. W. Bancroft e G. J. Felsberg, «Imaging in Acute Stroke,» *Western Journal of Emergency Medicine*, 2011.
- [39] J. Wardlaw e O. Mielke, «Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment,» *Radiology*, pp. 444-453, 2005.
- [40] P. Barber, A. Demchuk, J. Zhang e A. Buchan, «Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy,» in *ASPECTS Study Group Alberta Stroke Programme Early CT score*, 2000, pp. 1670-1674.
- [41] B. Menon, V. Puetz, P. Kochar e A. Demchuk, «ASPECTS and other neuroimaging scores in the triage and prediction of outcome in acute stroke,» in *Neuroimaging Clin*, 2011, pp. 407-423.
- [42] V. Puetz, I. Dzialowski, M. Hill e A. Demchuk, «The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned?,» in *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 2009, pp. 354-364.

- [43] A. Wilson, S. Dey e J. Evans, «Minds treating brains: understanding the interpretation of non contrast CT ASPECTS in acute ischemic stroke,» in *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, pp. 143-153.
- [44] B. K. Menon, «Neuroimaging in Acute Stroke,» *American Academy of Neurology*, 2020.
- [45] T. Krings, D. Noelchen e M. Mull, «The hyperdense posterior cerebral artery sign: a computed tomography marker of acute ischemia in the posterior cerebral artery territory,» in *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2006, pp. 399-403.
- [46] A. Rai, J. Hogg, B. Cline e G. Hobbs, «Cerebrovascular geometry in the anterior circulation: an analysis of diameter, length and the vessel taper,» in *Journal of neurointerventional surgery*, 2013, pp. 371-375.
- [47] C. Koo, E. Teasdale e K. Muir, «What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign?,» in *Cerebrovascular diseases*, 2000, pp. 419-423.
- [48] M. Goyal, A. Demchuk e B. Menon, «Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke,» in *The New England Journal of medicine*, 2015.
- [49] C. Riedel, U. Jensen e A. Rohr, «Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice nonenhanced Computed Tomography reconstructions,» in *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2010.
- [50] C. Riedel, J. Zoubie , S. Ulmer, J. Gierthmuehlen e O. Jansen, «Thin-slice reconstructions of nonenhanced CT images allow for detection of thrombus in acute stroke,» in *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2012.
- [51] P. Castaigne, F. Lhermitte, J. Gautier, R. Escourolle e C. Derouesne, «Internal carotid artery occlusion. A study of 61 instances in 50 patients with post-mortem data Brain,» in *Journal of Neurology*.
- [52] K. Kirchhof, T. Welzel, C. Mecke, S. Zoubaa e K. Sartor, «Differentiation of white mixed and red thrombi: value of CT in examination of the prognosis of thrombolysis phantom study,» in *Radiology*, 2003, pp. 126-130.
- [53] R. Kothari, T. Brott e J. Broderick, «The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes,» in *Stroke*, 1996.
- [54] J. Broderick, T. Brott e J. Duldner, «Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to use predictor of 30-day mortality,» in *Stroke*, 1993, pp. 987-993.
- [55] J. M. Gebel, C. A. Sila, M. A. Sloan, C. B. Granger, J. P. Weisenberg, C. L. Green, E. J. Topol e K. W. Mahaffey, «Comparison of the ABC/2 Estimation Technique to

Computer-Assisted Volumetric Analysis of Intraparenchymal and Subdural Hematomas Complicating,» 1998.

- [56] O. Berkhemer , P. Fransen e D. Beumer, «A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke,» in *The New England Journal of Medicine*, 2015.
- [57] J. Boulanger, M. Lindsay, G. Gubitz, E. Smith, G. Stotts e N. Foley, «Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management,» in *Prehospital Emergency Department and Acute Inpatient Stroke Care*, 2018, pp. 949-984.
- [58] S. Pomerantz, G. Harris, H. Desai e M. Lev, «Computed tomography angiography and computed tomography perfusion in ischemic stroke: a step-by-step approach to image acquisition and three-dimensional postprocessing,» in *Semin Ultrasound CT MR* , 2006, pp. 243-70.
- [59] R. Wannamakerl, B. Buck e K. Butcher, «Multimodal CT in Acute Stroke,» *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2019.
- [60] P. Sylaja, I. Dzialowski, V. Puetz, M. Eliasziw, M. Hill e A. Krol, «Does intravenous rtPA benefit patients in the absence of CT angiographically visible intracranial occlusion,» in *Neurol India*, 2009, pp. 739-743.
- [61] X. Fang, W. Wang, X. Zhang, H. Liu e H. Zhang, «Incidence and survival of symptomatic lacunar infarction in a Beijing population: a 6-year prospective study,» in *Eur J Neurology*, 2012.
- [62] G. Gupta, «Circle of Willis Anatomy,» 2017. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1877617-overview>.
- [63] D. Liebeskind, «Collateral Circulation,» in *Stroke*, 2003, pp. 2279-2284.
- [64] F. Miteff , C. Levi, G. Bateman, N. Spratt, P. McElduff e M. Parsons, «The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischemic stroke,» in *Brain*, 2009, pp. 2231-2238.
- [65] G. Gupta, «Circle of Willis Anatomy,» 2017.
- [66] E. Van Der Hoeven, J. Dankbaar, A. Algra, J. Vos, J. Niesten e T. Van Seeters, «Additional diagnostic value computed tomography perfusion for detection of acute ischemic stroke in the posterior circulation,» in *Stroke*, 2015, pp. 1113-5.
- [67] M. Lansberg, J. Lee, S. Christensen, M. Straka, D. De Silva e M. Mlynash, «automated patient selection for reperfusion therapy,» in *Stroke*, 2011, pp. 1608-1614.

- [68] A. Frolich, M. Psychogios e E. Klotz, «Angiographic reconstructions from whole-brain perfusion CT for the detection of large vessel occlusion in acute stroke,» in *Stroke*, 2012, pp. 97-102.
- [69] M. Becks, R. Manniesing e J. Vister, «Brain CT perfusion improves intracranial vessel occlusion detection on CT angiography,» in *Journal Neuroradiology*, 2019, pp. 124-129.
- [70] R. Wood, K. Bassett e V. Foerster, «Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners Compared with 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging scanners,» 2011.
- [71] National Institute of Biomedical Imaging and bioengineering, [Online]. Available: <https://www.nibib.nih.gov/>.
- [72] Z. Liang e P. C. Lauterbur, «Principles of Magnetic Resonance Imaging,» 2000.
- [73] S. Abdulla, «Radiology Café,» 2021. [Online]. Available: <https://www.radiologycafe.com/frcr-physics-notes/mr-imaging/t1-t2-and-pd-weighted-imaging>.
- [74] R. Latchaw, M. Alberts e M. Lev, «Recommendations for imaging of acute ischemic stroke- a scientific statement from the American Heart Association,» in *Stroke*, 2009, pp. 3646-3678.
- [75] Civetta, Kirby e Taylor, «Critical Care,» 2009.
- [76] A. Srinivasan e M. Goyal, «State of the art imaging of acute stroke,» in *Radiographics*, 2006, pp. S75-S95.
- [77] M. Becks, R. Manniesing e J. Vister, «Brain CT perfusion improves intracranial vessel occlusion detection on CT angiography,» in *Journal Neuroradiology*, 2019, pp. 124-129.
- [78] D. N. Wolman, M. Wintermark , G. Zaharchuck, M. Marks, H. M. Do, R. L. Dodd, G. W. Albers e M. G. Lansberg, «Can diffusion and perfusion imaging alone accurately triage anterior circulation acute ischemic stroke patients to endovascular therapy?,» *Journal of neurointerventional Surgery*, 2018.
- [79] N. Ferris e S. Goergen, «Gadolinio mezzo di contrasto (mezzi di contrasto per risonanza magnetica,» *Inside Radiology*, 2017.
- [80] C. L. Merten, H. O. Knitelius, J. Assheuer, B. Bergmann-Kurz, J. P. Hedde e H. Bewermeyer, «Risonanza magnetica di infarti cerebrali acuti, aumento del contrasto con l'infusione continua di gadolinio,» 1999.

- [81] G. Laub, «time of flight method of MR angiography,» in *Magnetic Resonance Imaging Clinical Neurology*, 1995, pp. 391-398.
- [82] M. P. Hartung, T. M. Grist e C. J. Francois, «Magnetic resonance angiography: current status and future directions,» *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* , vol. 13, n. 19, 2011.
- [83] M. Goyal, B. Menon, W. Van Zwam, P. Mitchell e A. Demchuk, «Endovascular thromboectomy after large vessel ischemic stroke: a meta analysis of individual patient data from five randomised trials».
- [84] S. Warach, D. Chien, W. Li, M. Ronthal e R. Edelman, «Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke,» in *Neurology*, 1992, pp. 1717-1723.
- [85] J. Fiebach, P. Schellinger e O. Jansen, «CT and Diffusion weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higer accuracy and lover interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke,» in *Stroke*, 2002, pp. 2206-10.
- [86] J. A. Chalea, C. S. Kidwell, L. M. Nentwich, L. Marie, J. A. Butman, A. M. Demchuk , M. D. Hill, N. Patronas, L. Latour e S. Warach, «Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison,» 2007.
- [87] R. Fazel, H. Krumholz, Y. Wang, J. Ross, J. Chen e H. Ting, «Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures,» in *The New England Journal of Medicine*, 2009, pp. 849-857.
- [88] D. Brenner e E. Hall, «Computed tomography - an increasing sourc of radiation exposure,» in *The New England Journal of Medicine*, 2007, pp. 2277-2284.
- [89] C. Wang, R. Cohan, J. Ellis, G. Wang e I. Francis, «Frequency outcome and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions,» in *AJR Am J Roentgenol*, 2008, pp. 409-415.
- [90] S. Power, S. McEvov, J. Cunningham e S. Looby, «Value of CT angiography in anterior circulation large vessel occlusive stroke: imaging findings pearls and pitfalls,» in *Eur J Radiol*, 2015, pp. 1333-1344.
- [91] D. Chakeres e F. De Vocht, «Static Magnetic field effects on human subjects related to magnetic resonance imaging systems,» in *Prog Biophys Mol Biol*, 2005, pp. 255-265.
- [92] V. Hartwig, G. Giovannetti e N. Vanello, «Biological effects and safety in magnetic resonance imaging: a review,» *Int J Environ Res Public Health*, pp. 1778-1798, 2009.

- [93] H. Wahba, «Minimizing claustrophobia in an MRI scanner,» in *Nursing*, 1995, pp. 32C-32D.
- [94] S. Sammet, «Magnetic resonance safety,» *Abdominal radiology*, 2016.
- [95] M. Mazighi, S. Chaudhry, M. Ribo, P. Khatry, D. Skoloudik e M. Mokin, «Impact of onset-to-riperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis,» in *Circulation*, 2013.
- [96] S. Chakraborty, J. Ross, D. Dowlatshahi e G. Stotts, «Beating the clock: time delays to thrombolytic therapy with advanced imaging and impact of optimized workflow,» *Stroke Cerebrovascular Disease*, 2015.
- [97] S. Yoo, S. Kwon, D. Lee, S. Kim, D. Kang e J. Kim, «Comparison between MRI screening and CT-plus MRI screening for thrombolysis within 3 h of ischemic stroke,» *J Neurol Sci*, 2010.
- [98] B. Menon, C. d'ESterre, E. Qazi, M. Almekhlafi, L. Hahn e A. Demchuk, «Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke,» *Radiology*, 2015.
- [99] H. G. Kortman, E. J. Smit, M. T. Oei, R. Manniesing, M. Prokop e X. F. Meijer, «4D-CTA in Neurovascular Disease,» *American Society of Neuroradiology*, 2014.
- [100] B. Wagemans, W. Van Zwam, P. J. Nelemans, R. J. van Oostenbrugge e A. A. Postma, «4D-CTA improves diagnostic certainty and accuracy in the detection of proximal intracranial anterior circulation occlusion in acute ischemic stroke,» 2017.
- [101] J. Gore, «Principles and practice of functional MRI of the human brain,» *J Clin Invest*, pp. 112:4-9, 2003.
- [102] H. Kroll, G. Zaharchuk, T. Christen e J. J. Heit , «Topics in Magnetic Resonance Imaging,» vol. 26, n. 2, 2017.