Invecchiamento normale

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Invecchiamento normale

- Nella valutazione delle malattie neurologiche legate all'età la conoscenza dell'invecchiamento cerebrale "normale“ e dei cambiamenti ad esso associati è importante ma spesso trascurata.
- Le tecniche radiologiche applicate per valutare la neurodegenerazione mostrano una varietà di alterazioni cerebrali che possono far parte dello spettro dell'invecchiamento "normale", come atrofia cerebrale, iperintensità della sostanza bianca, infarti cerebrali silenti, microemorragie cerebrali, dilatazione degli spazi perivascolari e accumulo di ferro.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

- Gli studi autoptici sui cervelli di persone anziane senza malattie neurologiche mostrano invariabilmente la presenza di placche, grovigli, corpi di Lewy e perdita neuronale.
- Questi sono reperti patologici che sono anche considerati segni distintivi delle malattie neurodegenerative, ma in tali malattie sono più abbondantemente presenti e raggruppati a livello regionale.
- È in gran parte sconosciuto cosa causi tali lesioni e se siano un prodotto dell'invecchiamento "normale" piuttosto che la sua causa, o forse un precursore della neurodegenerazione.
- È anche sconosciuto in che misura queste alterazioni dell'invecchiamento influenzino la funzione cerebrale, come dimostra il fatto che sintomi, come la disfunzione cognitiva, spesso non accompagnano questi reperti patologici incidentali

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

- L'osservazione che quasi tutti i cervelli anziani mostrano cambiamenti caratteristici fortemente correlati alla neurodegenerazione ha portato all'ipotesi che l'invecchiamento cerebrale normale e le malattie neurodegenerative formino un continuum e che la neurodegenerazione patologica sia forse espressione di un invecchiamento accelerato.
- Sebbene questa sia probabilmente una visione troppo semplificata, è un dato di fatto che esiste una considerevole sovrapposizione tra i pattern di patologia nell'invecchiamento e le malattie neurodegenerative e che la conoscenza dei cambiamenti nell'invecchiamento cerebrale è indispensabile come base per valutare le malattie neurodegenerative

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

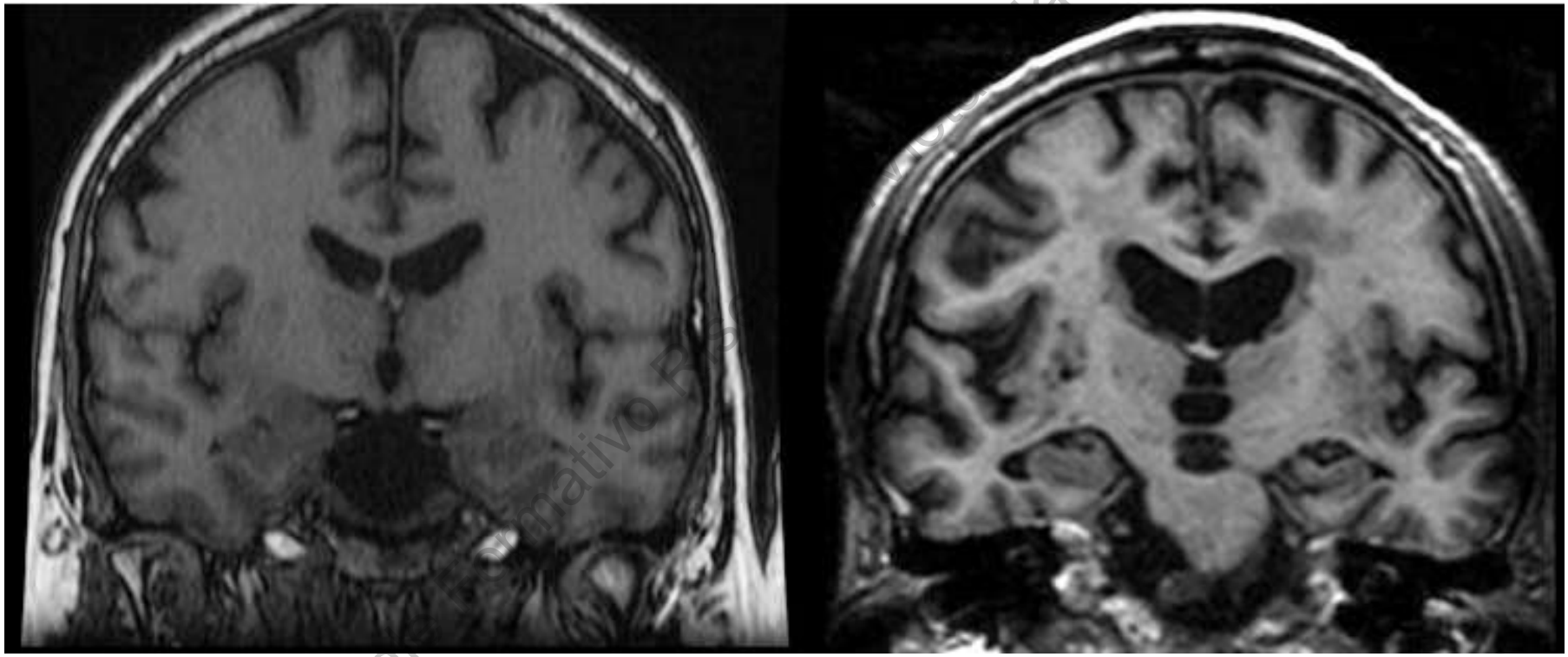
- L'invecchiamento cerebrale è influenzato da un insieme di processi che includono
  - invecchiamento cellulare
  - controllo genetico
  - influenze ambientali e stile di vita.
- La somma di questi fattori porterà a differenze interindividuali nell'invecchiamento cerebrale, con alcune persone che mostrano un "invecchiamento di successo“ più di altre.
- Le definizioni di "invecchiamento di successo“ variano ampiamente e possono includere parametri come salute fisica, benessere, soddisfazione di vita e attività sociale.
- Ma la caratteristica comune più importante e più apprezzata dell'invecchiamento "di successo“ è la cognizione inalterata.

Materiale formativo Riservato Vietata la riproduzione

Immagini coronali T1w in due persone di età simile (maschi, 78 anni), che mostrano un invecchiamento cerebrale più efficace (lato sinistro) rispetto a un invecchiamento cerebrale meno efficace (lato destro).

A destra si nota un maggiore allargamento dei solchi e dilatazione dei ventricoli, nonché una diminuzione dell'altezza dell'ippocampo, tutti compatibili con un'atrofia globale e regionale.

<u>Nonostante queste differenze, entrambi i soggetti presentavano capacità cognitive normali.</u>



Materiale illustrativo Riproduzione vietata

Barkhof

- Sono in corso numerose ricerche per comprendere le basi biologiche di queste differenze, al fine di influenzare il processo di invecchiamento e le sue conseguenze funzionali.
- Concetti come riserva cognitiva (attiva) e riserva cerebrale (passiva) sono emersi solo di recente.
- Esistono numerose prove che un'ampia gamma di fattori, tra cui fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita, influenzano il processo di invecchiamento cerebrale.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Punti chiave sull'invecchiamento cerebrale

- Il cervello che invecchia mostra cambiamenti caratteristici fortemente legati alla neurodegenerazione.
- Un invecchiamento cognitivo di successo è in parte spiegato da un tasso inferiore di atrofia cerebrale e dall'assenza di lesioni vascolari, processi probabilmente influenzati da fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Atrofia cerebrale

- Esistono prove coerenti che
  - il volume cerebrale diminuisce con l'invecchiamento
  - la perdita di volume correlata all'età si manifesta già a partire dai 30 anni (perdita dello 0,2% del volume cerebrale totale all'anno)
  - la perdita di volume accelera dopo i 70 anni fino a una perdita dello 0,5% del volume cerebrale totale all'anno (5% per decennio) negli anziani cognitivamente sani

Materiale formativo riservato/Vietata la riproduzione

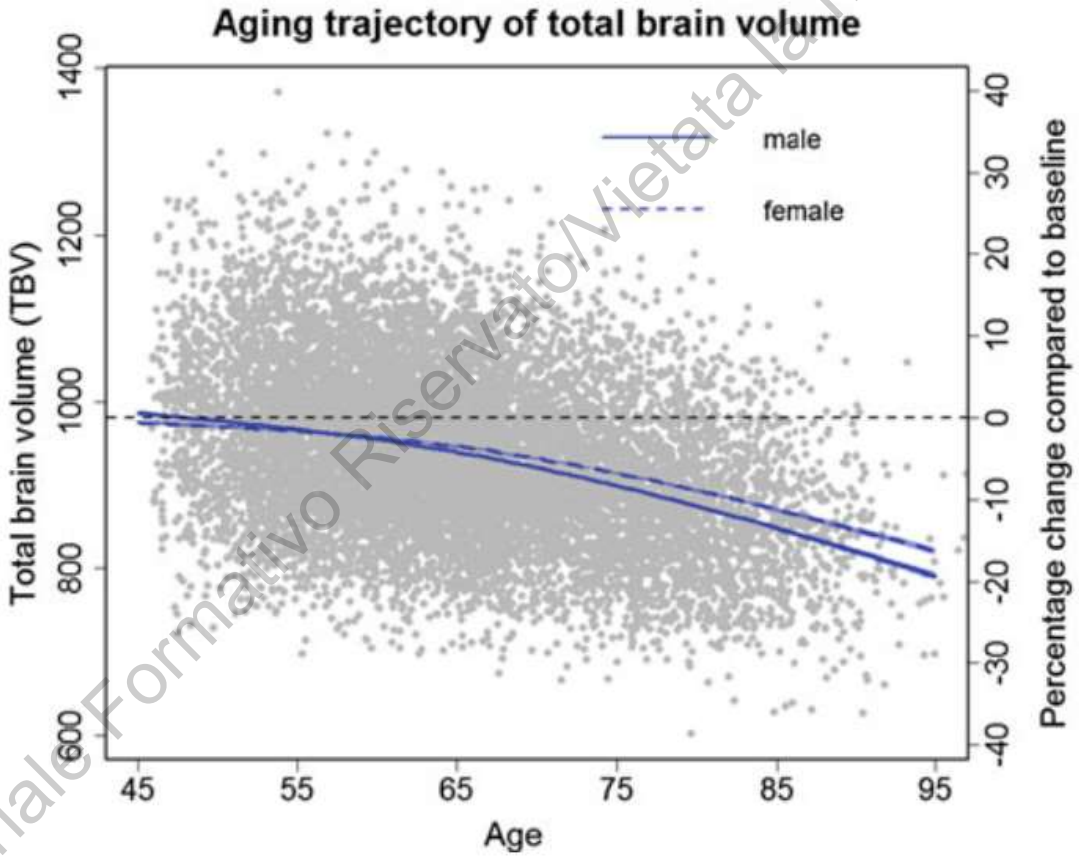
Atrofia cerebrale

- Studi di imaging trasversali e longitudinali hanno dimostrato che questa perdita di volume cerebrale totale è causata dall'atrofia **sia della sostanza grigia che di quella bianca**,
- quest'ultima mostra una diminuzione più esponenziale con l'età

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

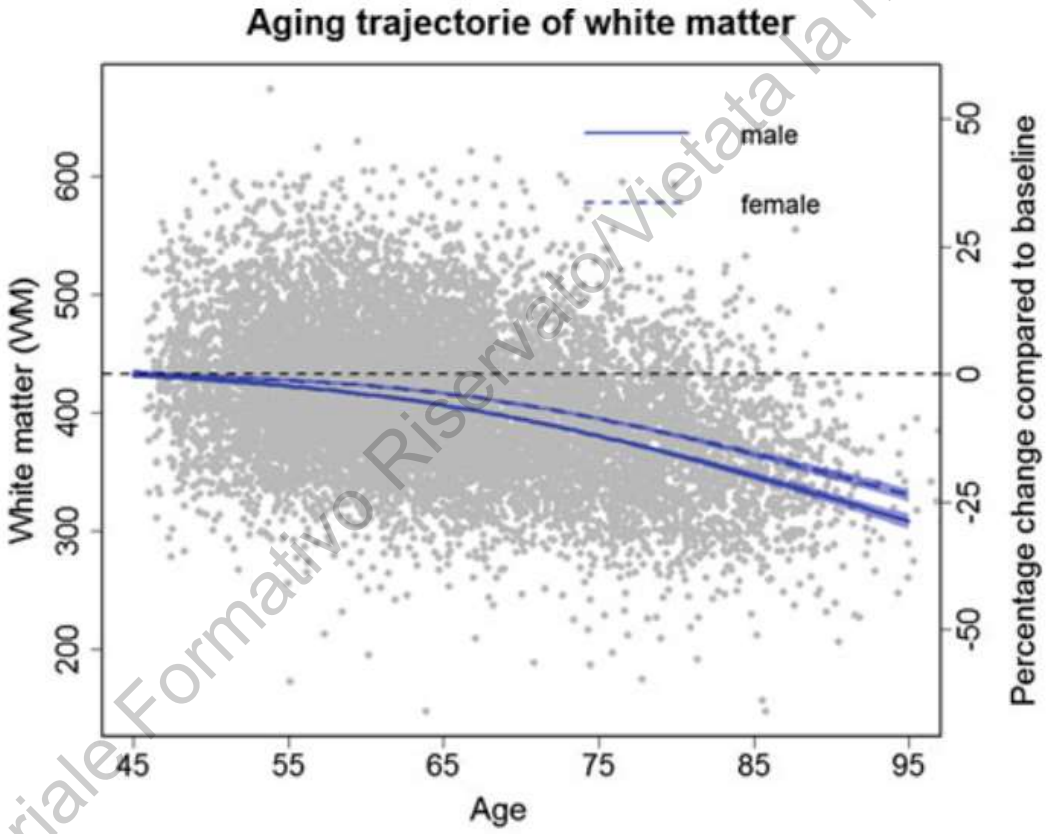
Perdita di volume cerebrale con l'età, per uomini e donne separatamente, per volume cerebrale totale, volume della sostanza grigia e volume della sostanza bianca. (Fonte: dati di oltre 4000 soggetti anziani dello Studio Rotterdam)



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

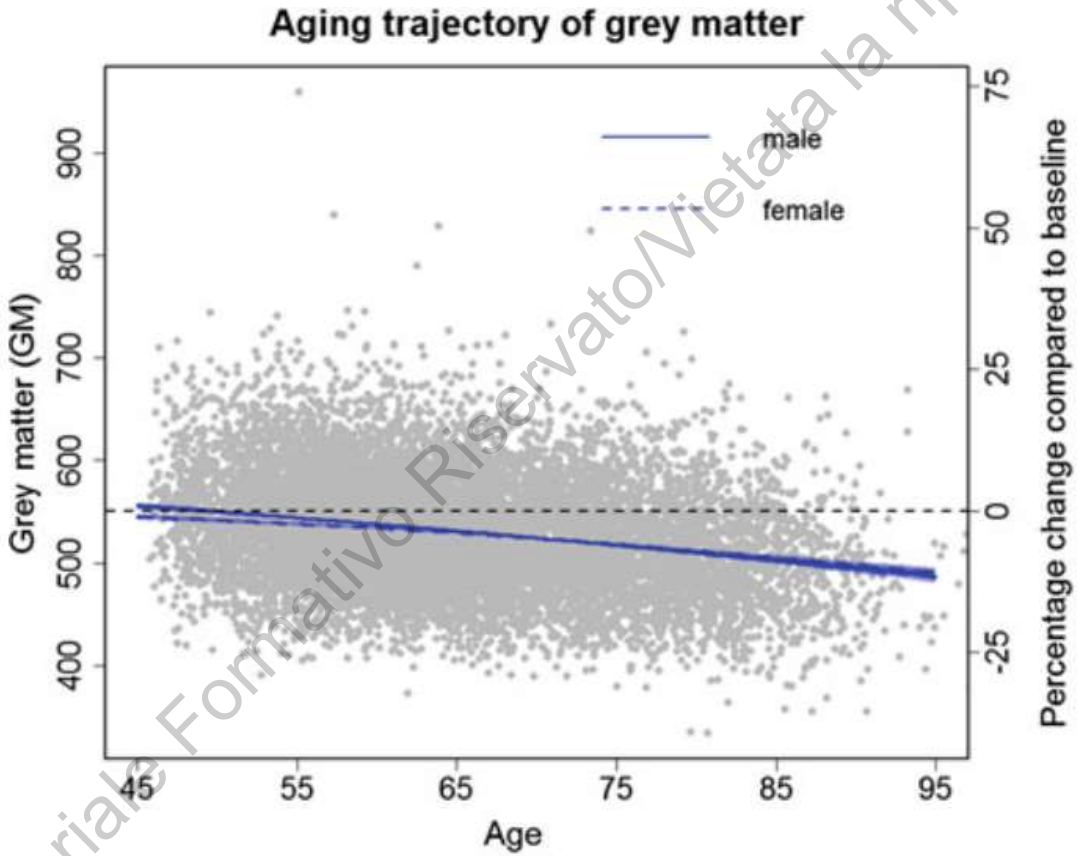
Perdita di volume cerebrale con l'età, per uomini e donne separatamente, per volume cerebrale totale, volume della sostanza grigia e volume della sostanza bianca. (Fonte: dati di oltre 4000 soggetti anziani dello Studio Rotterdam)



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Perdita di volume cerebrale con l'età, per uomini e donne separatamente, per volume cerebrale totale, volume della sostanza grigia e volume della sostanza bianca. (Fonte: dati di oltre 4000 soggetti anziani dello Studio Rotterdam)



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Atrofia cerebrale

- All'età di 75 anni, questo equivale approssimativamente a una perdita di volume cerebrale del 10%, che è facilmente apprezzabile a occhio nudo.
- Si ritiene che la perdita di sostanza grigia derivi in parte dalla morte delle cellule neuronali, ma anche dal “restringimento” neuronale.
- Si ritiene che la perdita di volume della sostanza bianca sia dovuta alla perdita di mielina, alla degenerazione assonale e ad eventi ischemici vascolari subclinici.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Atrofia cerebrale

- L'atrofia cerebrale non si verifica nella stessa misura in tutte le regioni cerebrali: **i lobi frontali e parietali sono più colpiti** rispetto al lobo temporale e occipitale
  - In generale, la perdita di sostanza grigia è più pronunciata nelle regioni orbitale e frontale inferiore, cingolata, insulare, parietale inferiore e, in misura minore, nelle regioni temporali mesiali
  - Le alterazioni della sostanza bianca risultano più diffuse
- Sebbene le popolazioni in cui vengono descritte queste alterazioni costituiscano tipicamente individui asintomatici e non affetti da demenza, tali riduzioni di volume sono state costantemente collegate a variazioni delle funzioni cognitive e a deterioramento cognitivo (subclinico)

Materiale formativo riservato. Vietata la riproduzione

Barkhof

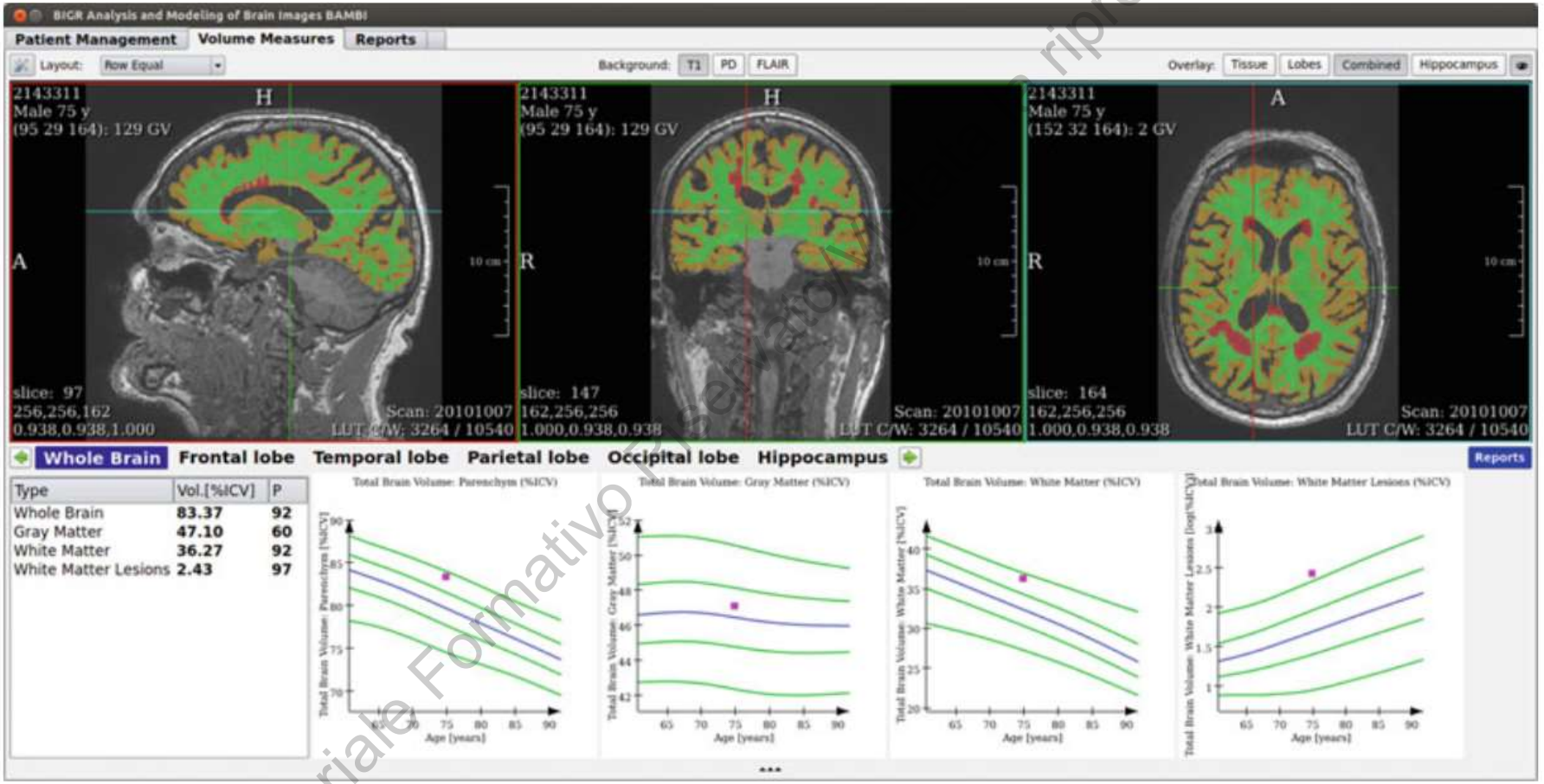
Atrofia cerebrale

- Questo contesto di atrofia cerebrale legata all'età rappresenta un fenomeno importante e spesso trascurato nella pratica clinica neuroradiologica.
- I referti radiologici di pazienti di mezza età e anziani possono contenere frasi come "perdita di volume cerebrale coerente con l'età", sebbene senza una quantificazione assoluta sia molto difficile valutare cosa sia "normale" o anche "previsto" per una specifica età e sesso, in particolare quando si valuta l'atrofia a livello regionale o sottostrutturale.
- Si stanno compiendo progressi negli algoritmi di analisi delle immagini per eseguire una quantificazione completamente automatizzata di tessuti e strutture su scansioni a livello individuale e confrontarle con i database normativi, al fine di supportare le valutazioni radiologiche quotidiane.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Esempio che mostra i risultati volumetrici del tessuto cerebrale e l'applicazione delle curve di riferimento per valutare l'atrofia cerebrale individuale



Materiale Formativo Riservato - vietata la riproduzione

Barkhof

Atrofia cerebrale

- Ai fini pratici, in assenza di volumetria, le scale di valutazione visiva standardizzate descritte in precedenza possono essere tradotte in "normale" rispetto a “patologico".
- Per l'atrofia cerebrale globale, si può utilizzare la scala GCA, in cui un'asimmetria evidente o un'atrofia focale dovrebbero sempre essere considerate patologiche
- In generale
  - un punteggio GCA di 3 è sempre patologico
  - un punteggio di 2 può essere considerato normale negli individui di età > 75 anni

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Atrofia cerebrale

- Analogamente ad altre misurazioni strutturali del cervello, l'ippocampo diminuisce di volume con l'avanzare dell'età, anche se gli individui possono rimanere cognitivamente "normali".
- Data l'importanza dell'atrofia ippocampale come marcatore di imaging nella malattia di Alzheimer la nozione di ciò che è normale rispetto a ciò che è patologico è importante nella pratica radiologica.
- Negli individui **fino a 75 anni**, il cut-off per un MTA anomalo è pari a una media di 1,5, ovvero **avere un punteggio di 2 (o superiore) su un lato è considerato patologico**.
- Negli individui di età **superiore a 75 anni**, avere **un punteggio MTA di 2 (o superiore) su entrambi i lati (ovvero una media di 2,0) è considerato patologico**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Punti pratici sull'atrofia cerebrale

- La perdita media di volume cerebrale dopo i 70 anni è dello 0,5% all'anno (5% per decennio).
- La volumetria automatizzata con l'uso di dati di riferimento aiuterà a distinguere l'atrofia normale da quella anormale, ma richiede dati normativi.
- Nella valutazione visiva, l'asimmetria e l'atrofia cerebrale focale devono essere considerate anormali, così come un punteggio GCA di 3 ("knife-blading") in tutti i soggetti o un punteggio di 2 (chiaro restringimento del giro) nei soggetti di età inferiore ai 75 anni.
- Negli individui fino a 75 anni, un punteggio MTA di 2 o superiore su un lato è anormale
- Negli individui di età superiore ai 75 anni, un punteggio MTA di 2 o superiore su entrambi i lati è considerato anormale.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

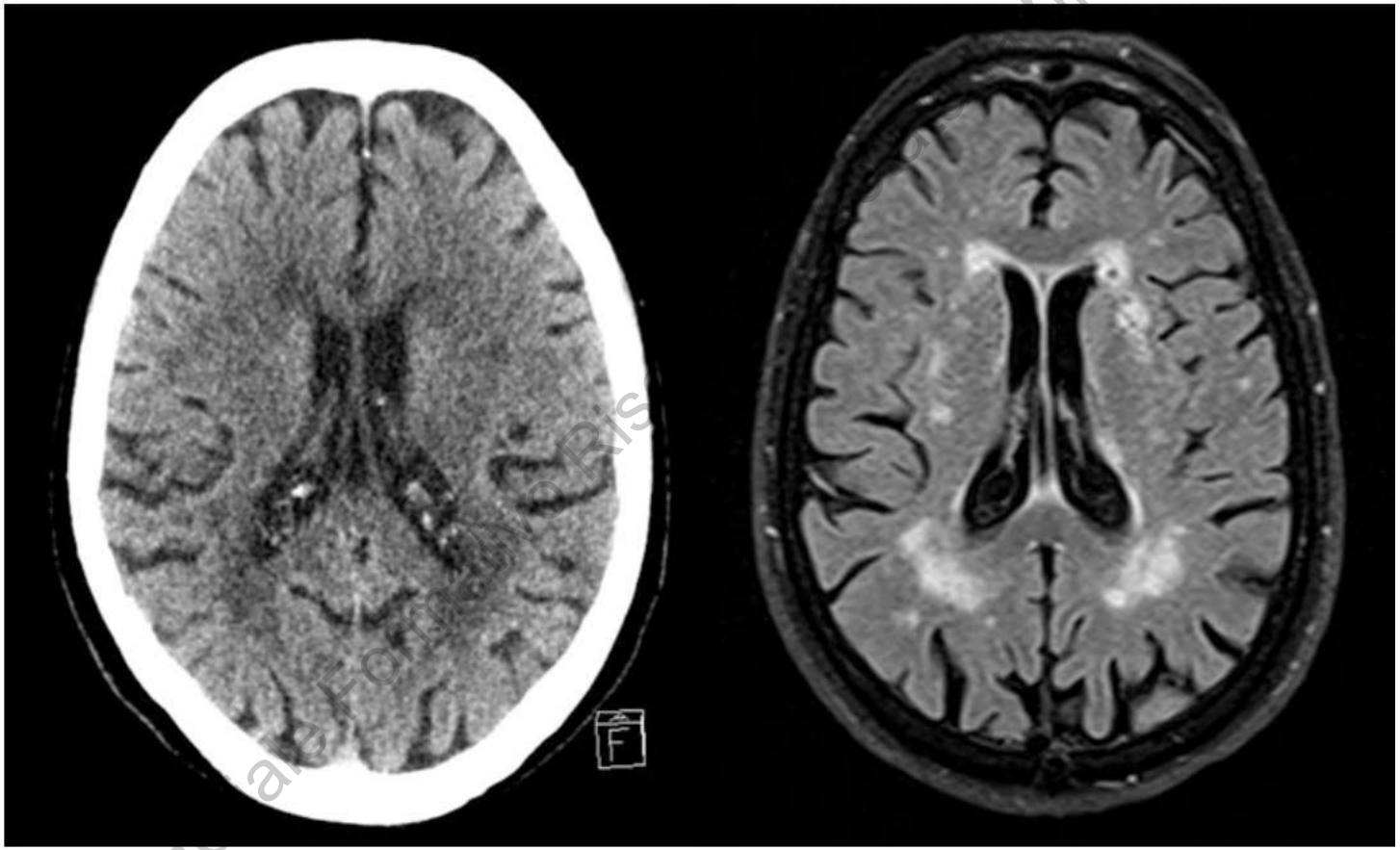
Iperintensità della sostanza bianca

- Le iperintensità della sostanza bianca cerebrale (WMH), visibili come iperintensità nelle sequenze T2-pesate e FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) alla risonanza magnetica e come regioni ipodense alla TC, sono un riscontro molto frequente negli anziani
- A causa dei legami fortemente accertati con fattori ed eventi vascolari, **si ritiene che siano principalmente di origine vascolare, in particolare causate da patologie dei piccoli vasi** che portano alla perdita di mielina, sebbene i meccanismi esatti alla base siano ancora sconosciuti.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Illustrazione di WMH su TC (sinistra) e RM (FLAIR) (destra)



Barkhof

Materiale Formativo Ris riproduzione

Iperintensità della sostanza bianca

- È dimostrato che dopo i 45 anni, solo il 5-10% delle persone è completamente privo di WMH e che la loro presenza e il loro volume aumentano rapidamente con l'età.
  - L'evidenza delle conseguenze cliniche di un carico maggiore di WMH è aumentata negli ultimi decenni.
  - Ampi studi osservazionali hanno fornito prove convincenti del legame tra WMH e rischio di ictus, demenza, disfunzione cognitiva (in particolare funzione esecutiva e velocità di elaborazione delle informazioni), disturbi dell'andatura e cadute, nonché depressione.
- I dati dello studio Leukoaraiosis and Disability (LADIS), una collaborazione multicentrica europea, hanno dimostrato che gli individui con WMH lieve, moderata e grave hanno rischio a 1 anno rispettivamente del 9, 15 e 26% di sviluppare disabilità funzionale
- Tutte queste osservazioni hanno portato a considerare la WMH un'espressione di malattia dei piccoli vasi cerebrali e non un reperto innocuo, soprattutto quando di volume maggiore

Barkhof

Materiale Formativo - Riservato/Vietata la riproduzione

Iperintensità della sostanza bianca

- Nella pratica clinica quotidiana, è possibile applicare scale di valutazione visiva standardizzate come la scala Fazekas
- Grazie alla sua facilità d'uso, questa scala mostra un'elevata affidabilità intra- e inter-osservatore,
  - sebbene studi di correlazione radiologica-patologica abbiano indicato che nella regione periventricolare i radiologi tendono a sovrastimare la quantità di WMH, mentre nelle regioni sottocorticali si riscontra una sottostima, rispetto all'istologia.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Iperintensità della sostanza bianca

- Un punteggio Fazekas pari a 1 può essere considerato normale
- punteggi pari a 2 e 3 indicano la presenza di una patologia dei piccoli vasi.
- Un punteggio pari a 3 è anomalo a qualsiasi età ed è indicativo di un'elevata % (> 25%) di sostanza bianca patologica e contribuisce ai criteri clinici per la demenza vascolare.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Iperintensità della sostanza bianca

- È riconosciuto che le iperintensità visibili della sostanza bianca sono solo la punta dell'iceberg di una patologia sottostante della sostanza bianca.
  - Tecniche come l'imaging con tensore di diffusione (DTI), che consente la quantificazione dell'integrità microstrutturale, hanno dimostrato in modo convincente di dimostrare una patologia della sostanza bianca più precoce e più subdola.
  - Misure DTI come l'anisotropia frazionaria e la diffusività media hanno dimostrato di essere correlate in modo indipendente a esiti come cognizione, ictus e demenza, anche dopo aver preso in considerazione i cambiamenti macroscopici della sostanza bianca.
  - Ciò suggerisce che le misure di integrità della sostanza bianca riflettono una patologia della sostanza bianca più subdola e precoce.
- Tuttavia, a causa della natura quantitativa e della mancanza di valori di riferimento, queste misure non hanno ancora trovato applicazione nella pratica clinica.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Iperintensità della sostanza bianca

- Le iperintensità della sostanza bianca appaiono all'imaging come
  - aree di ipodensità bilaterali, a chiazze o diffuse alla tomografia computerizzata
  - iperintensità alle scansioni FLAIR o T2w.
- Le localizzazioni più comuni comprendono la sostanza bianca periventricolare e la sostanza bianca centro semiovale/sottocorticale.

Materiale Formativo Riservato/vietata la riproduzione

Barkhof

Punti pratici sulle iperintensità della sostanza bianca

- Dopo i 45 anni, praticamente tutti presentano una o più iperintensità della sostanza bianca (puntiformi).
- Un punteggio Fazekas di 2 o 3 è indicativo di una patologia dei piccoli vasi sottostante.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

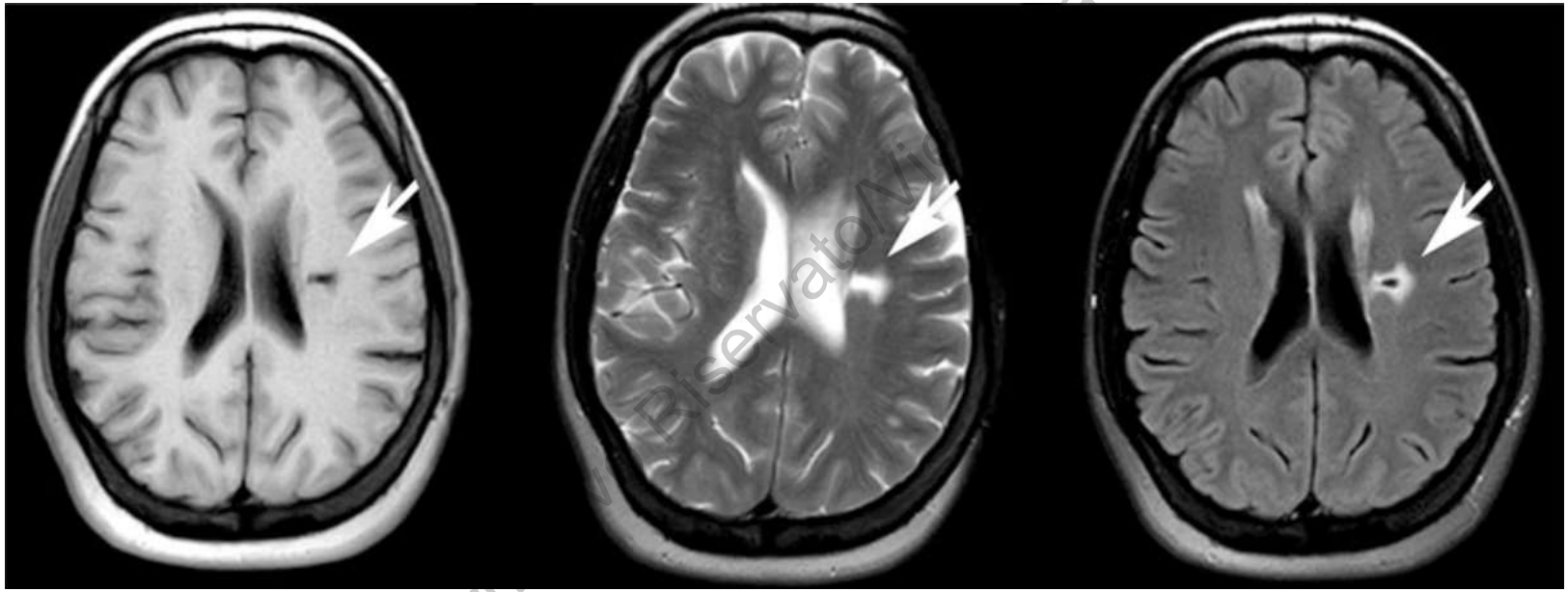
Infarti cerebrali silenti: lacune, microinfarti corticali e piccoli infarti cerebellari

- Gli infarti cerebrali silenti sono molto frequenti negli individui anziani asintomatici, con una prevalenza stimata che va dall'8% al 28% e aumenta con l'età
- Questa prevalenza è fino a cinque volte superiore a quella dell'ictus clinicamente evidente
- **La maggior parte di questi infarti sono <u>lacune</u> nei gangli della base o nella sostanza bianca profonda**, presumibilmente causati da una sottostante malattia ipertensiva dei piccoli vasi o da piccoli emboli.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Lacune (: T1w, T2w, FLAIR). Le lacune sono caratterizzate da una lesione >3 mm e <15 mm, con intensità di segnale simile al CSF in tutte le sequenze, spesso con un bordo di gliosi (iperintensità) alla FLAIR e margini non ben definiti (gli spazi perivascolari dilatati, privi di gliosi, sono nettamente definiti e spesso più vicini al circolo di Willis)



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

- Gli spazi perivascolari dilatati (Virchow-Robin) possono simulare gli infarti lacunari, ma le loro dimensioni (solitamente <3 mm), la forma (rotonda o lineare) e la posizione (regione dei gangli della base inferiori attorno alla commissura anteriore) possono aiutare a differenziarli dagli infarti lacunari.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Infarti cerebrali silenti: lacune, microinfarti corticali e piccoli infarti cerebellari

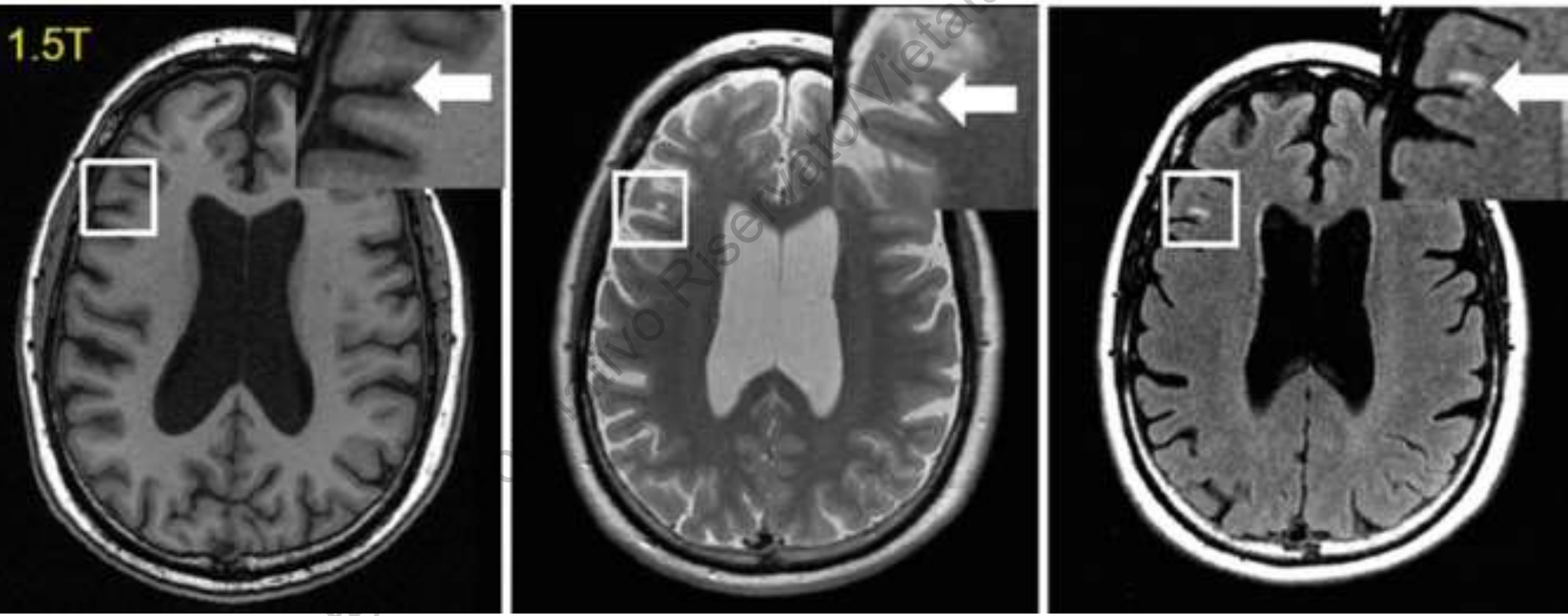
- Sempre più spesso, piccoli infarti corticali (<15 mm) e microinfarti corticali vengono descritti come un riscontro comune negli studi di imaging e di patologia nei soggetti anziani asintomatici

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Microinfarti corticali

Immagini T1w, T2w e FLAIR che mostrano una piccola area focale di perdita di tessuto con gliosi associata nella sostanza grigia corticale (frecce; gli inserti mostrano una vista ingrandita). I microinfarti corticali sono stati descritti per la prima volta in studi di patologia e imaging ad alto campo (7 T), ma oggi possono essere valutati anche con risonanza magnetica a 3 T e persino a 1,5 T.



Barkhof

Materiale protetto da diritto d'autore. Tutti i diritti riservati. Vietata la riproduzione

Infarti cerebrali silenti: lacune, microinfarti corticali e piccoli infarti cerebellari

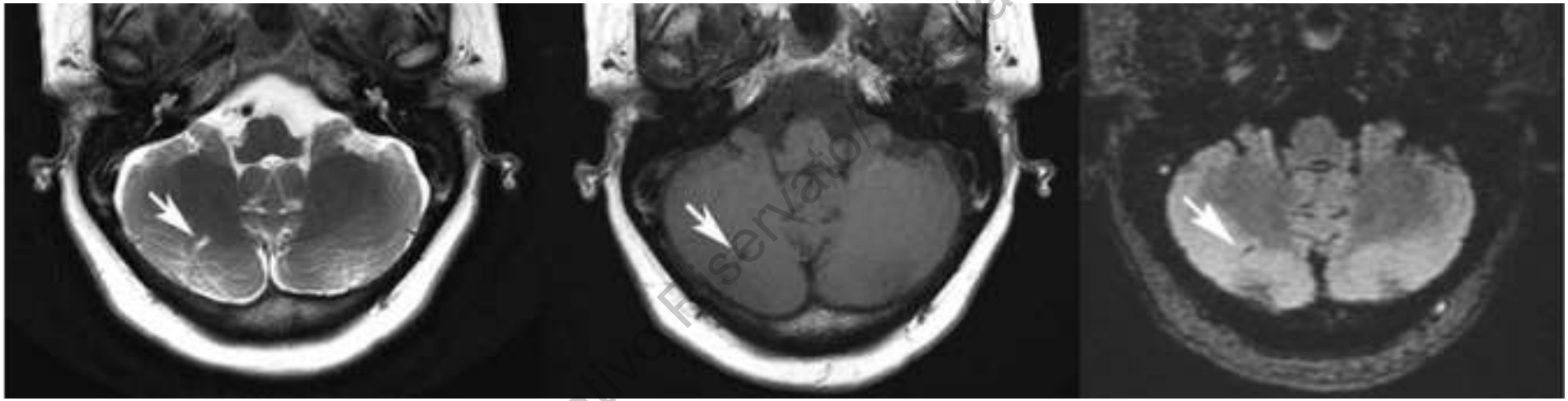
- Infine, un'entità di imaging comune e separata (fino all'11% degli individui) è rappresentata dagli infarti cerebellari a forma di cuneo molto piccoli (< 2 cm)

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Piccolo infarto cerebellare

destro a forma di cuneo (freccia) nelle immagini T2w, T1w e FLAIR. Si noti che queste piccole lesioni sono scarsamente visibili nelle immagini FLAIR e presentano una scarsa gliosi associata.



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Infarti cerebrali silenti: lacune, microinfarti corticali e piccoli infarti cerebellari

- Sebbene in precedenza considerati infarti spartiacque, studi più recenti descrivono questi infarti cerebellari come derivanti dall‘ occlusione delle arterie terminali.
- Questi piccoli infarti cerebellari coinvolgono più comunemente i lobi posteriori e si verificano principalmente nella sostanza grigia corticale.
- Sebbene per definizione gli infarti silenti siano privi di sintomi clinici evidenti, vi sono prove convincenti che siano associati a lievi deficit delle funzioni fisiche e cognitive
- Inoltre, la presenza di infarti silenti, sia lacune che microinfarti, più che raddoppia il rischio di ictus e demenza, soprattutto in presenza di lesioni multiple.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Punti pratici sugli infarti cerebrali silenti

- Oltre agli infarti lacunari, anche i microinfarti corticali e i piccoli infarti cerebellari si verificano frequentemente nel cervello che invecchia.
- Questi infarti cerebrali silenti, sebbene molto frequenti nei soggetti anziani, raddoppiano (e più) il rischio di ictus e demenza e dovrebbero essere considerati indicativi di malattia dei piccoli vasi

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Spazi perivascolari dilatati

- Nonostante il cervello sia privo di vasi linfatici, le prove suggeriscono che l'eliminazione dei prodotti di scarto avviene attraverso gli spazi che circondano il sistema vascolare, i cosiddetti spazi perivascolari (spazi di Virchow-Robin).
- Questo sistema di eliminazione dei prodotti di scarto è anche chiamato sistema glinfatico e si ritiene che serva anche come mezzo per distribuire composti come glucosio, lipidi e fattori di crescita.
- Con l'invecchiamento, la neurodegenerazione e le malattie cerebrovascolari, questi microscopici spazi perivascolari possono dilatarsi, consentendone la visualizzazione e la quantificazione tramite risonanza magnetica strutturale.
- Un'ipotesi prevalente ruota attorno a una ridotta pulsatilità delle arterie cerebrali (dovuta ad angiopatia), che porta a una ridotta eliminazione del liquido interstiziale

Materiale Formativo Riservato/ vietata la riproduzione

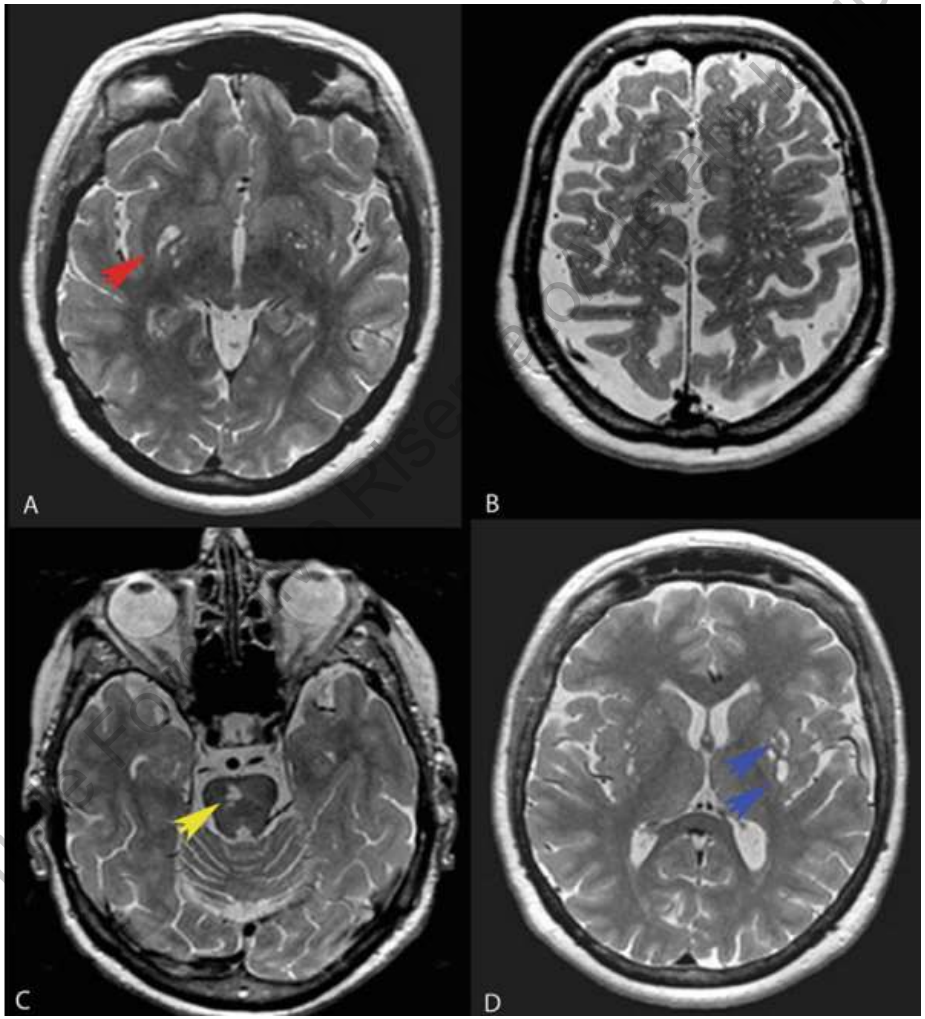
Barkhof

Spazi perivascolari dilatati

- Le regioni cerebrali in cui si osservano comunemente spazi perivascolari dilatati (ePVS) sono la regione dei gangli della base inferiore (intorno alla commissura anteriore), il centro semiovale, il mesencefalo e la regione subinsulare

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Spazi perivascolari dilatati alla risonanza magnetica. Nelle immagini pesate in T2 spazi perivascolari dilatati nei gangli della base (a, punta di freccia rossa), centro semiovale (b), mesencefalo (c, punta di freccia gialla) e regione subinsulare (d, punta di freccia blu). L'aspetto è di spazi lineari o a fessura riempiti di liquido cerebrospinale che seguono i vasi sanguigni che attraversano il cervello.



Barkhof

Materiale protetto da diritto di riproduzione

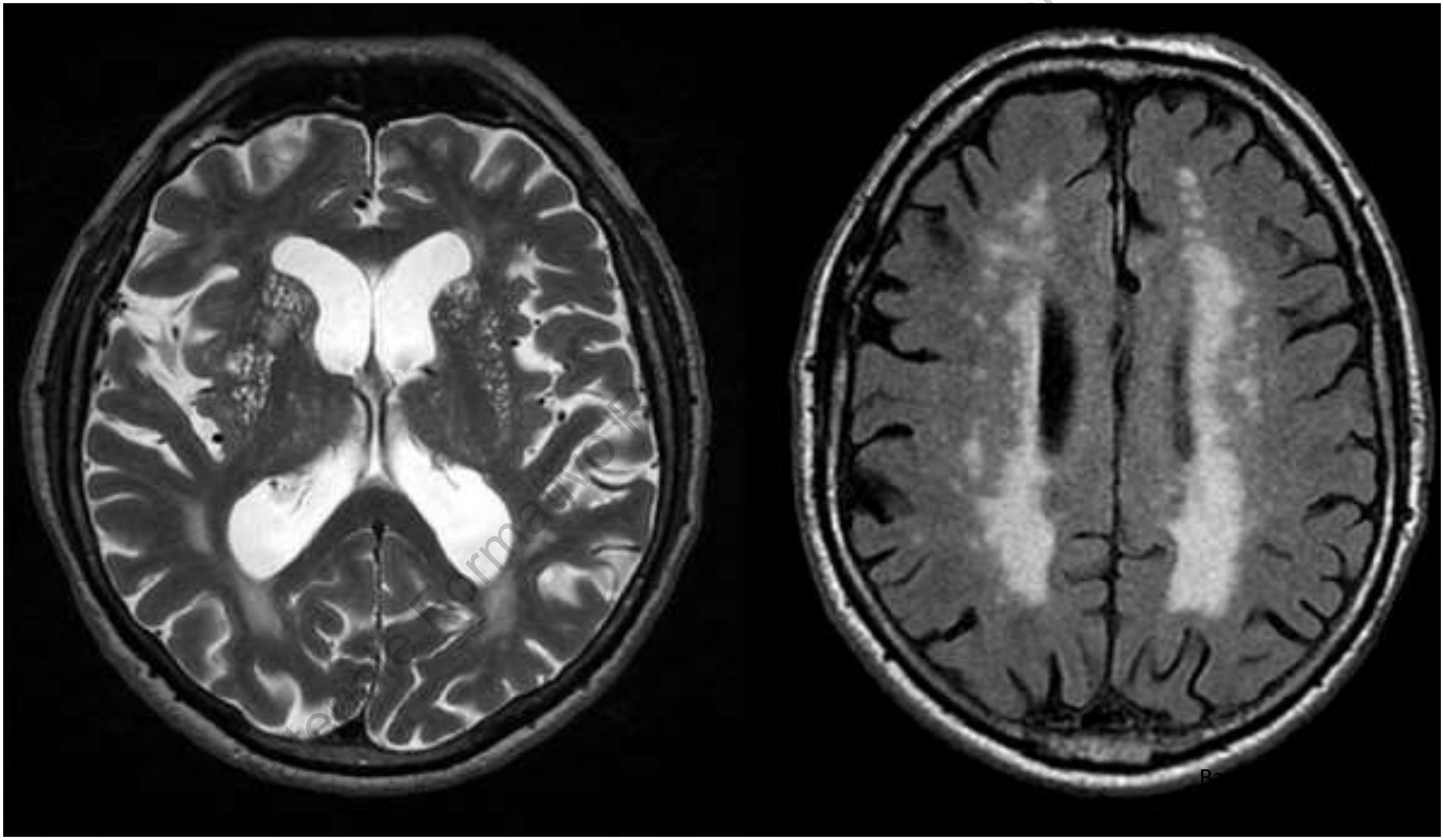
Spazi perivascolari dilatati

- Gli spazi perivascolari marcati e dilatati nei gangli della base sono anche chiamati "état criblé" e spesso coesistono con WMH confluente.
- Alcuni studi hanno descritto differenze spaziali nella patologia sottostante per l'ePVS:
  - quelle riscontrate nella sostanza bianca/centro semiovale sarebbero indicative di angiopatia amiloide cerebrale
  - quelle nei gangli della base che riflettono un'arteriopatia ipertensiva

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Immagine assiale pesata in T2 (sinistra) che mostra marcati spazi perivascolari dilatati nei gangli della base **("état criblé")** in un uomo di 86 anni con nota malattia cerebrovascolare e disturbi cognitivi. L'immagine FLAIR (destra) mostra la presenza di WMH confluente coesistente



Spazi perivascolari dilatati

- Sebbene il significato clinico degli spazi perivascolari dilatati (ePVS) alla risonanza magnetica rimanga piuttosto controverso, studi sempre più numerosi riportano che gli ePVS sono correlati ad altri marcatori di malattia dei piccoli vasi e ad un aumento del rischio di ictus, demenza e declino cognitivo

Materiale Formativo Riservato/vietata la riproduzione

Barkhof

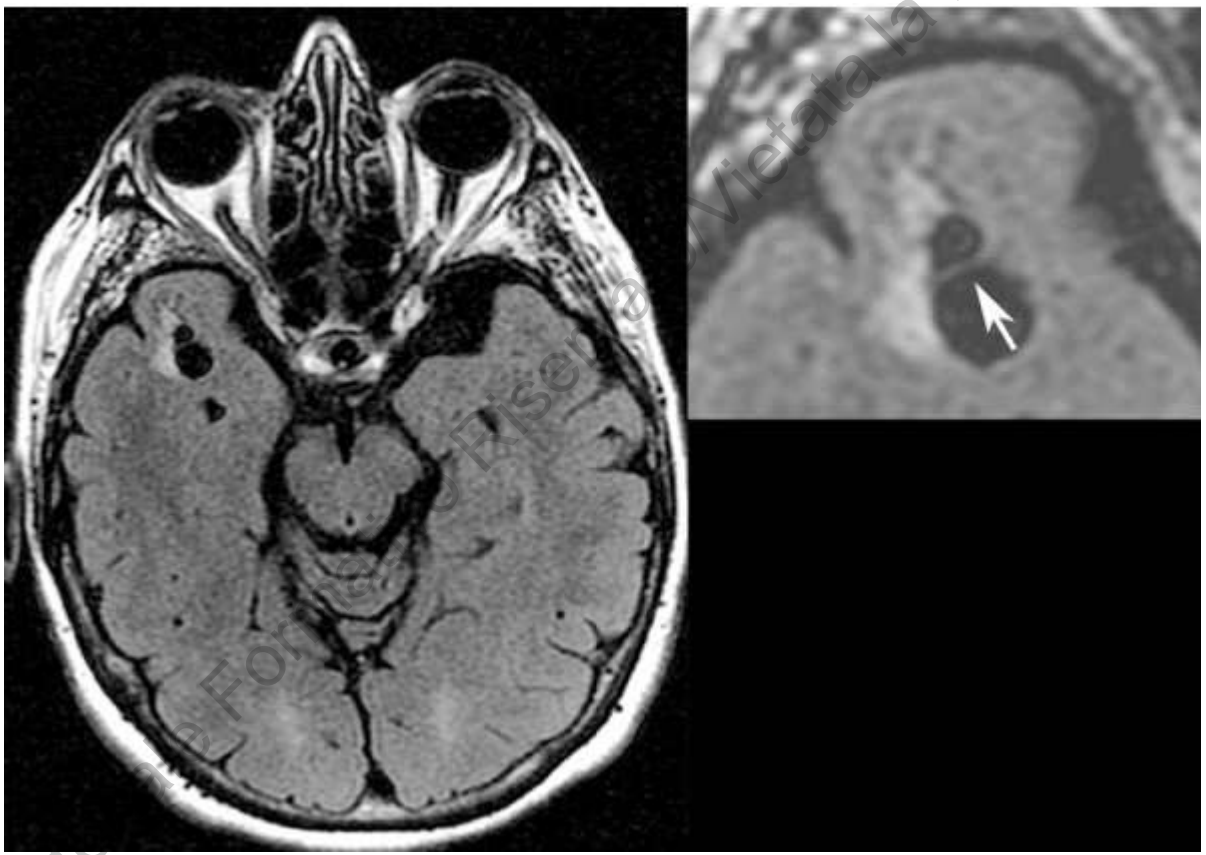
Spazi perivascolari dilatati

- A differenza delle lacune di origine ischemica, gli ePVS
- di solito non presentano gliosi circostante, sono più nettamente definiti e possono avere un aspetto a palloncino e talvolta è possibile identificare un vaso attraversante
- Tuttavia, possono sorgere dilemmi diagnostici quando si presentano in modo meno tipico, e bisogna fare attenzione a non etichettare gli ePVS asimmetrici come lacune.
- Ad esempio, a volte possono essere presenti gliosi estesa o edema circostante, soprattutto attorno agli ePVS giganti localizzati nel lobo temporale anteriore.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Spazio perivascolare ingrandito (gigante) nel lobo temporale, circondato da edema/gliosi. L'immagine ingrandita mostra un vaso che attraversa l'ePVS (freccia)



Barkhof

Materiale Formativo Elsevier - Vietata la riproduzione

Spazi perivascolari dilatati

- Gli studi sono ostacolati dalla mancanza di scale di valutazione standardizzate e di quantificazione automatizzata degli ePVS, che possono essere numerosi e diffusi nel cervello.
- Si prevede che lo sviluppo di metodi volumetrici automatizzati possa far luce su queste lesioni.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Aspetti pratici sugli ePVS

- Gli ePVS si verificano comunemente nei gangli della base, nel centro semiovale, nel mesencefalo e nella regione subinsulare.
- Gli spazi perivascolari giganti nel lobo temporale anteriore possono essere associati a edema o gliosi circostante, senza conseguenze cliniche.

Materiale Formativo riservato/vietata la riproduzione

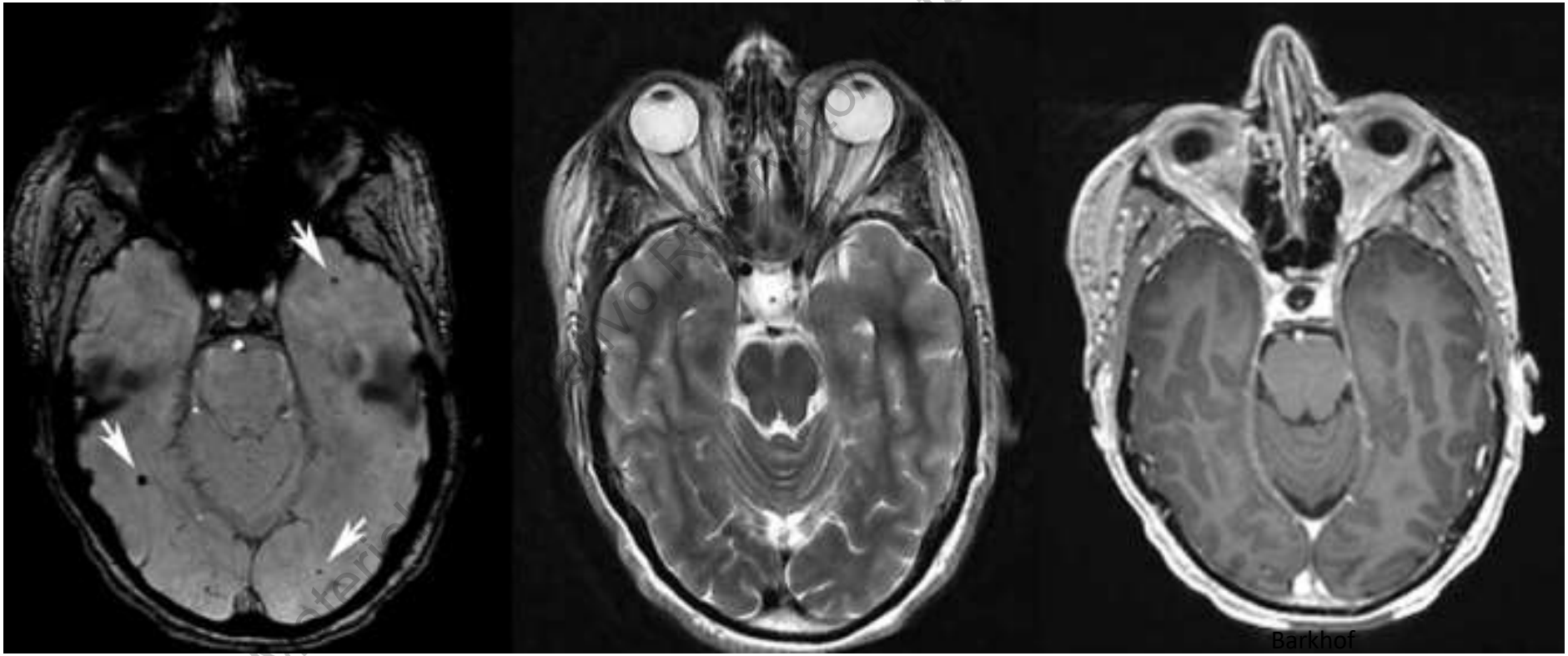
Microemorragie cerebrali

- Si ritiene che le microemorragie, visibili come lesioni focali ipointense su sequenze pesate in T2* sensibili alle proprietà paramagnetiche dei prodotti di degradazione del sangue rappresintino piccole emorragie croniche causate da danni ai piccoli vasi.
- Le linee guida per il rilevamento delle microemorragie le descrivono come piccole aree di vuoto di segnale su sequenze T2* sensibili con associato "blooming" (vuoto di segnale più ampio su T2* rispetto a T2 spin-echo), escludendo fenomeni mimetici come calcificazione o sangue deossigenato nelle vene

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Immagini corrispondenti pesate in suscettività, T2w e T1w di una persona di 72 anni. Immagini pesate in base alla sensibilità che mostrano focolai ipointensi compatibili con microemorragie (frecce), non visibili nelle immagini convenzionali T2w e T1w.



Materiale protetto da diritto di riproduzione

Microemorragie cerebrali

- Negli ultimi decenni, l'implementazione di tecniche di risonanza magnetica ponderate in base alla suscettibilità in ampi studi clinici e di ricerca ha rivelato che i microsanguinamenti sono un riscontro comunenell'invecchiamento.
- Coorti di popolazione di anziani sani descrivono stime di prevalenza che vanno dal 5 al 30%, con un aumento della prevalenza con l'età, ma anche con l'intensità del campo magnetico, ostacolando un facile confronto tra popolazioni o la messa in comune dei risultati.

Materiale formativo Riservato vietata la riproduzione

Microemorragie cerebrali

- I fattori di rischio più importanti identificati sono l'età, il sesso maschile, l'ipertensione, l'allele epsilon 4 dell'apolipoproteina E, i farmaci antitrombotici e la presenza di altri marcatori di imaging della malattia dei piccoli vasi cerebrali.
- Come nell'ePVS, si ritiene che la distribuzione topografica dei microsanguinamenti rifletta il tipo di vasculopatia sottostante.
- I microsanguinamenti lobari, soprattutto quelli multipli e strettamente lobari (giunzione cortico-sottocorticale dei lobi cerebrali), si presume siano causati dall'angiopatia amiloide
- I microsanguinamenti profondi (gangli della base, talamo, tronco encefalico, cervelletto) riflettono l'arteriopatia ipertensiva

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Microemorragie cerebrali

- Il legame tra microemorragie lobari e angiopatia amiloide cerebrale (CAA) è stato supportato da evidenze derivanti da imaging dell'amiloide, che dimostrano che i soggetti neurologicamente sani con microemorragie presentavano una maggiore deposizione di amiloide corrispondentealla sede della microemorragia.
- Tuttavia, mancano ancora prove istopatologiche dirette a supporto di ciò.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Microemorragie cerebrali

- Fino al 30% degli anziani asintomatici presentano microemorragie all'imaging cerebrale, la maggior parte delle quali mostra solo una o poche microemorragie cerebrali, e le loro conseguenze cliniche sono incerte.
- Prove sempre più numerose indicano che le microemorragie multiple (soprattutto oltre 5) sono correlate a un aumento del rischio di ictus (sia ischemico che emorragico) e demenza.
- Queste associazioni sono indipendenti da altri marcatori di imaging della malattia dei piccoli vasi, il che indica che le microemorragie sono forse un marcatore di SVD più grave.
- Inoltre, è in corso un dibattito sulla sicurezza dei farmaci antitrombotici e della trombolisi nelle persone con microemorragie multiple.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

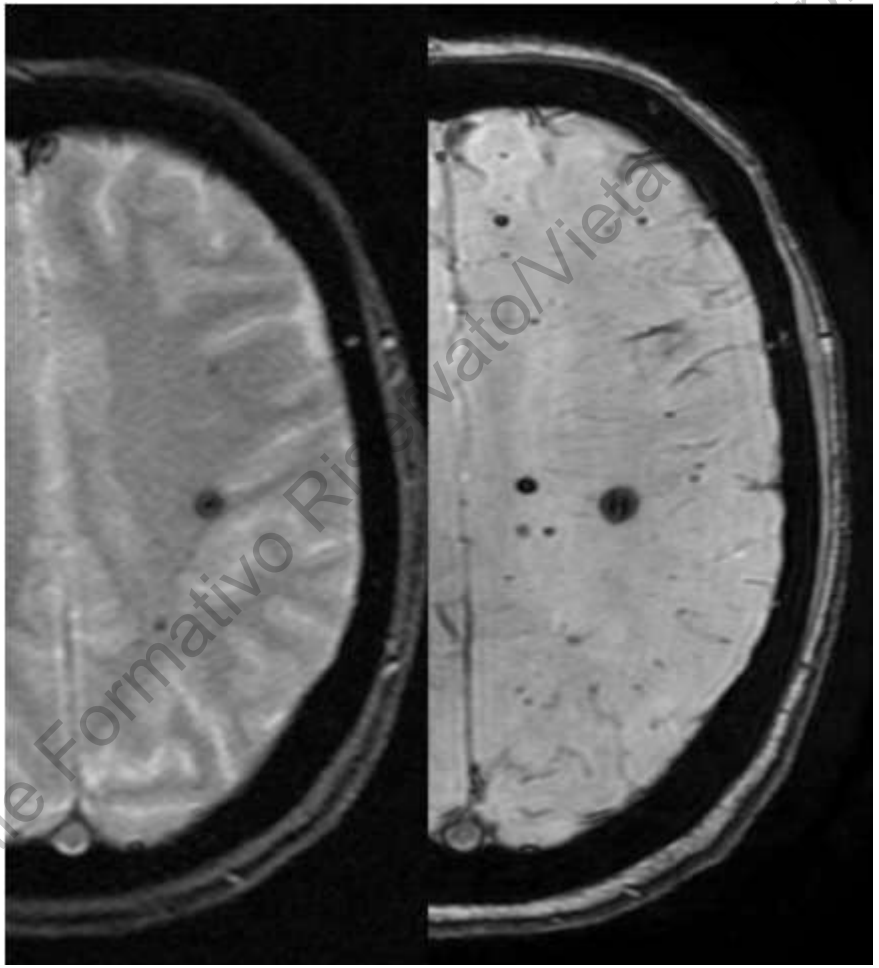
Microemorragie cerebrali

- È importante comprendere che la dimensione e il conteggio dei microemorragie dipende fortemente da parametri tecnici come l'intensità del campo magnetico e la sequenza MRI utilizzata (imaging T2* rispetto a imaging pesato in base alla suscettibilità)

Materiale Formativo Riservato/ Vietata la riproduzione

Barkhof

Impatto della tecnica sulla rilevazione di microemorragie. A sinistra: sequenza gradient-echo 2D di routine a 1,5 T, a destra: sequenza 3D dedicata pesata in suscettibilità a 3 T. Sono visibili microemorragie multiple nell'emisfero sinistro di questa persona di 65 anni, ma nella scansione pesata sulla suscettibilità a 3 T se ne vedono molte di più



Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

- Pertanto, è difficile elaborare linee guida con criteri di cut-off su cui basare le decisioni cliniche. In generale
  - una singola microemorragia in qualsiasi sede cerebrale può essere considerata clinicamente irrilevante.
  - la presenza di più microemorragie (due o più) in sedi cerebrali strettamente lobari in una persona di età superiore ai 55 anni senza altre cause di microemorragie (ad es., precedente radioterapia, trauma cranico) viene classificata come "probabile CAA" secondo i criteri di Boston e potrebbe anche supportare la diagnosi di Alzheimer.
  - la presenza di più microemorragie in sedi cerebrali profonde o nel tronco encefalico dovrebbe essere indicativa di arteriopatia ipertensiva.
  - Le microemorragie cerebellari possono verificarsi sia nel contesto di CAA che di ipertensione e quindi non contribuiscono in modo significativo alla diagnosi differenziale.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Punti pratici sulle microemorragie cerebrali

- Le microemorragie in sede lobare, profonda o cerebellare si verificano frequentemente in età avanzata (fino al 30%).
- Il rilevamento delle microemorragie dipende fortemente da fattori tecnici, impedendo di stabilire cut-off chiari per la conta delle microemorragie e la loro rilevanza clinica.
- Generalmente
  - una singola microemorragia è considerata non rilevante
  - la presenza di più microemorragie fa sorgere il sospetto di una sottostante angiopatia amiloide cerebrale (se strettamente in sede lobare) o arteriopatia ipertensiva (se profonda o nel tronco encefalico)

Barkhof

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Depositi di ferro

- Il ferro è un elemento vitale per il normale funzionamento cerebrale
  - ruolo nella sintesi di adenosina trifosfato (ATP) nei mitocondri
  - principale substrato della mielina.
- Tuttavia, il ferro ha anche proprietà ossidative e l'accumulo di ferro non-eme nel tessuto cerebrale può promuovere la neurodegenerazione attraverso conseguenze infiammatorie e ossidative.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Depositi di ferro

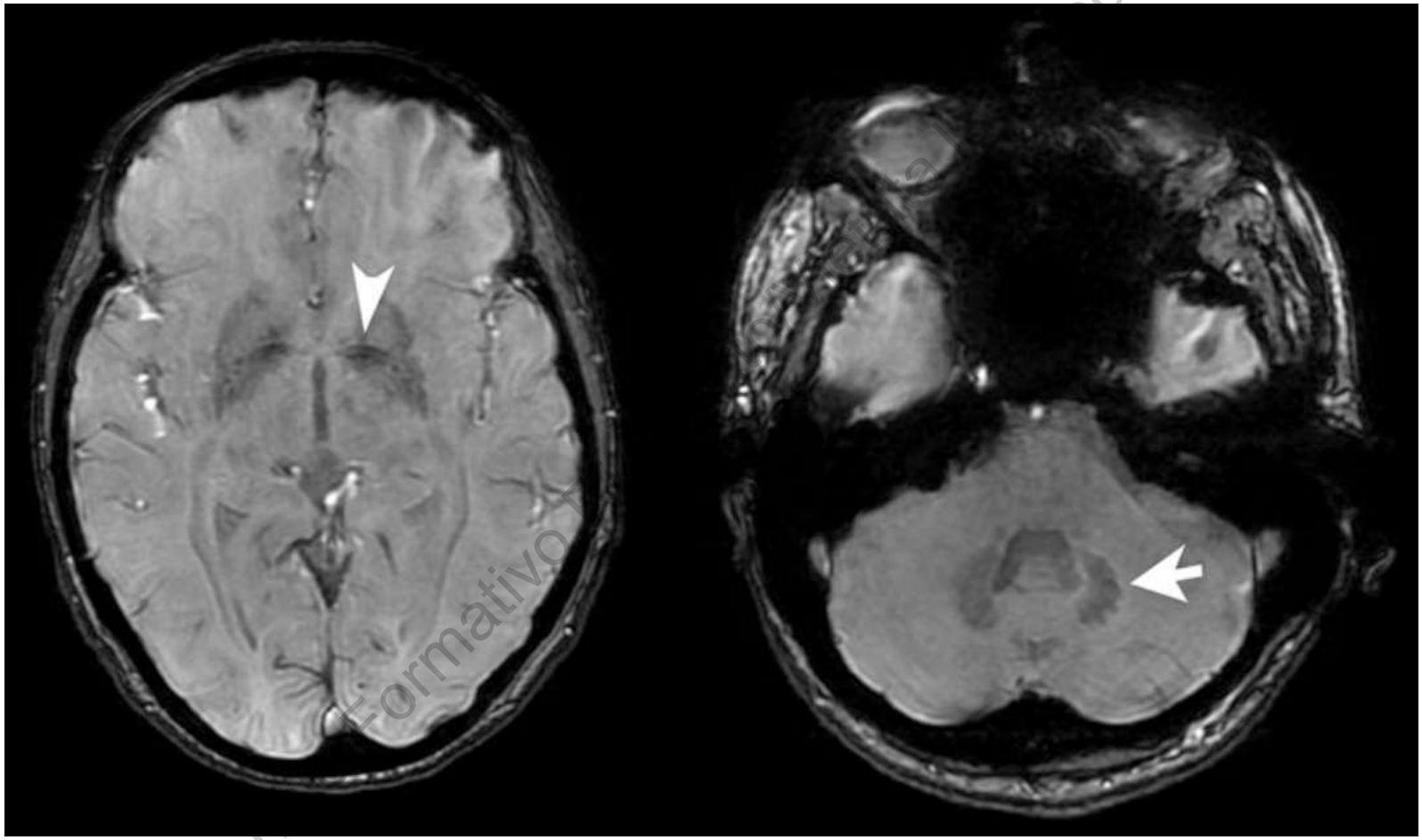
- Negli individui anziani, le maggiori concentrazioni di ferro si verificano nei gangli della base, in particolare nel globo pallido.
- Altre sedi comuni sono il nucleo rosso, la sostanza nera e il nucleo dentato
- L'accumulo di ferro in queste sedi è più evidente come regioni ipointense nelle sequenze RM pesate in T2*, a causa delle spiccate proprietà paramagnetiche del ferro non-eme

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Deposito di ferro normale nel globo pallido (punta di freccia bianca) e nel nucleo dentato (freccia bianca) su immagini ponderate in suscettività (1,5 T)

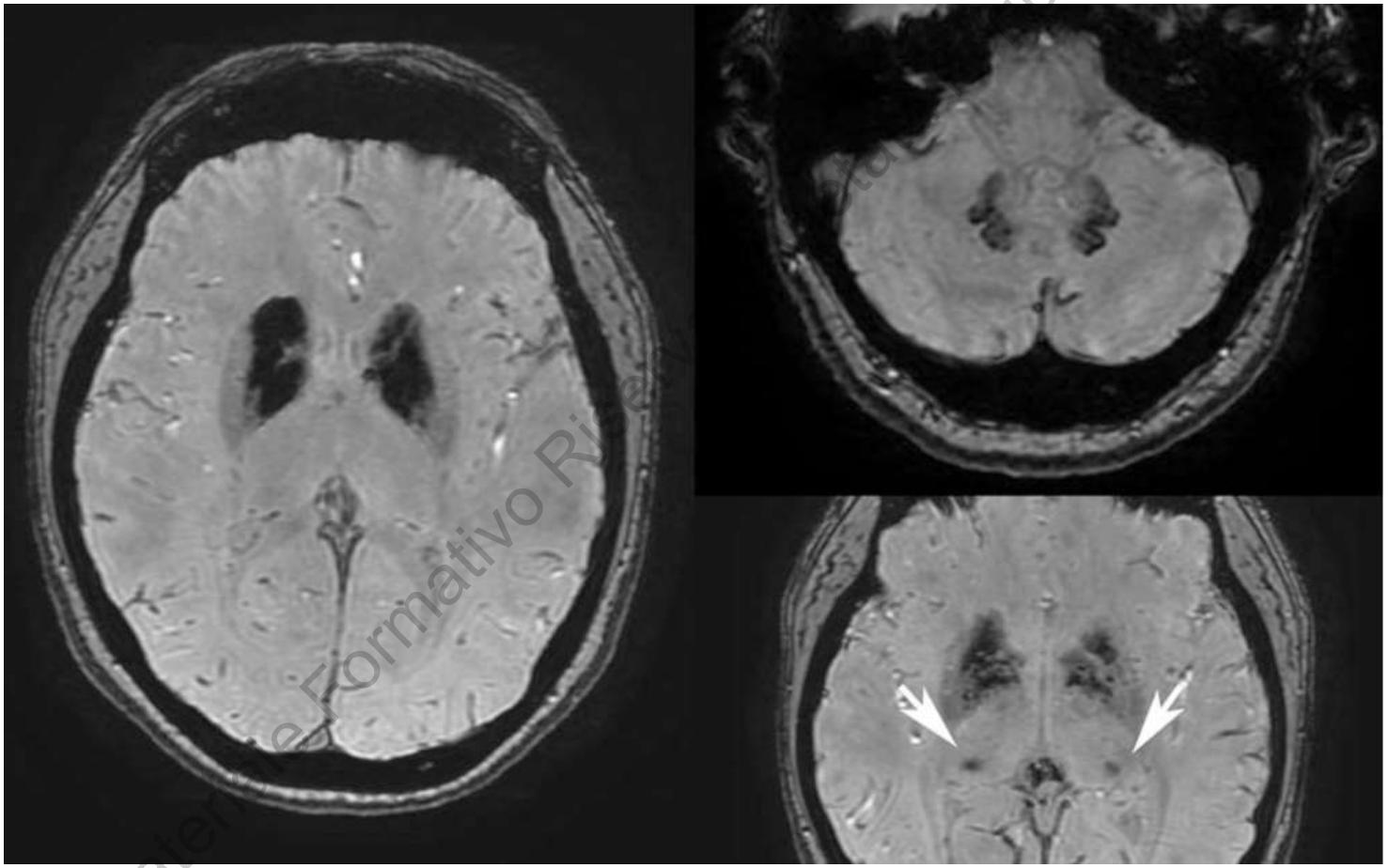
Donna di 46 anni, stato cognitivo normale



Barkhof

Materiale Formativo

Deposito anomalo di ferro nel globo pallido e nel nucleo dentato nelle immagini pesate in base alla suscettibilità (1,5 T). Il deposito di ferro è inoltre visibile nel pulvinar (frecce), un fenomeno raro nell'invecchiamento normale (donna di 44 anni, stato cognitivo normale)



Barkhof

Materiale Formativo Riservato riproduzione

Depositi di ferro

- È stato dimostrato che l'accumulo di ferro non eme nei nuclei della sostanza grigia profonda si verifica già a partire dai 20-30 anni e aumenta costantemente con l'età fino agli 80 anni
- La valutazione visiva del carico di ferro è ostacolata dalla dipendenza della sua visualizzazione da fattori tecnici come le caratteristiche della sequenza e l'intensità del campo.
- Pertanto, la determinazione di un accumulo di ferro "normale" basata sull'osservazione visiva verrà gradualmente sostituita dalla quantificazione assoluta.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Depositi di ferro

- Esistono vari metodi per quantificare il ferro contenuto in vivo, generalmente basati sulla misurazionedel prolungamento del tasso di rilassamento trasversale (R2), come la mappatura quantitativa della suscettibilità.
- Questi progressi hanno posto il ferro come potenziale biomarcatore di neurodegenerazione, disfunzione metabolica e stress ossidativo.
- I fattori che influenzano l'accumulo di ferro negli individui anziani finora descritti consistono in età, ipertensione, indice di massa corporea e fumo.
- Studi trasversali hanno dimostrato che un carico maggiore di deposizione di ferro è correlato a una minore prestazione mnemonica. Tuttavia, i dati longitudinali a supporto di questa associazione sono carenti o contraddicono questa relazione

Barkhof

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

- Nel complesso, il contenuto di ferro nel cervello può rivelarsi un rilevante biomarcatore di un imminente declino nell'invecchiamento o addirittura indicare un aumento del rischio di malattie.
- Tuttavia, restano da chiarire la significativa variabilità intersoggettiva nel contenuto di ferro correlato all'età, il suo contributo al declino cognitivo e i fattori determinanti che guidano le traiettorie individuali di cambiamento.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Punti pratici sulla deposizione di ferro

- La deposizione di ferro nell'invecchiamento inizia già a partire dai 20 ai 30 anni
- si verifica più frequentemente nel globo pallido.
- Un elevato carico di ferro ha potenziali conseguenze neurodegenerative, che diventeranno più chiare quando il carico assoluto di ferro potrà essere quantificato utilizzando tecniche di mappatura T2.
- A causa dell'ampia variabilità interindividuale, non esistono linee guida semplici per definire un deposito anomalo di ferro

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

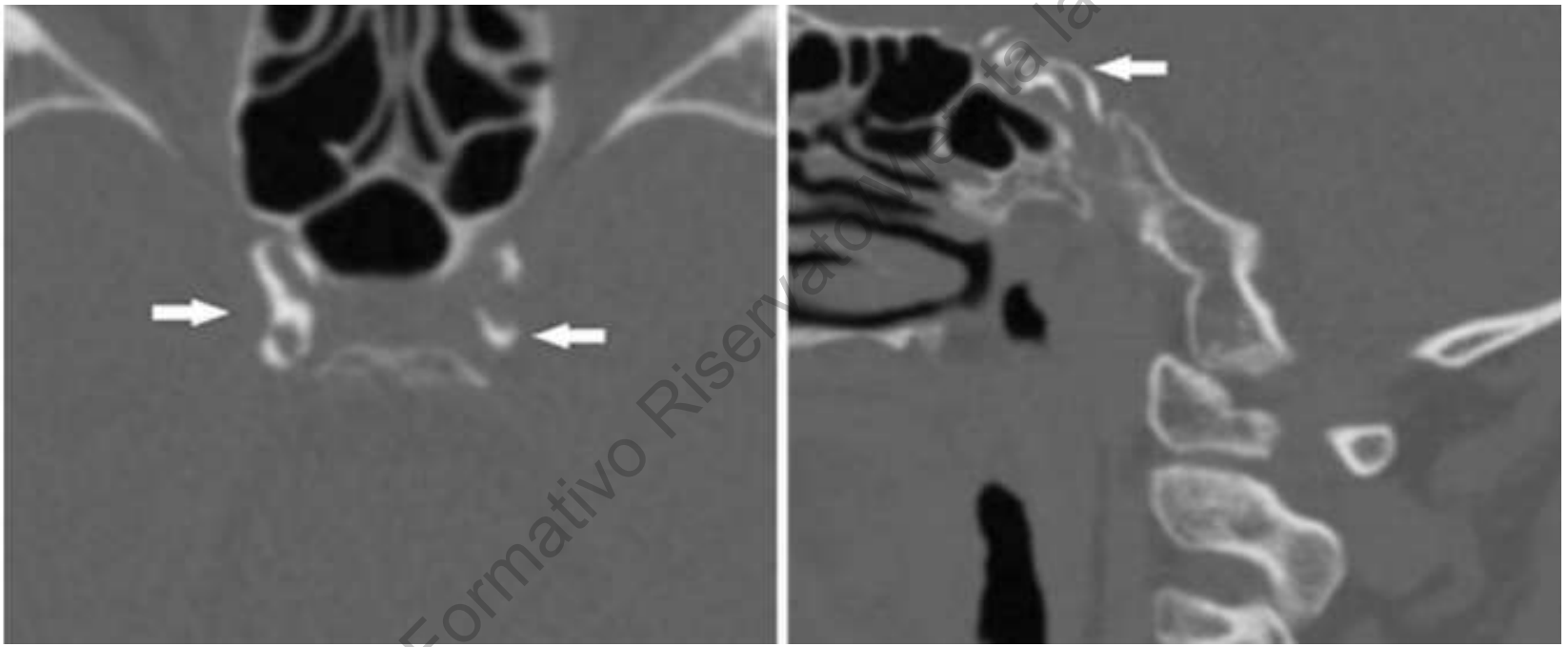
Calcificazioni arteriose intracraniche

- Le calcificazioni nelle arterie che irrorano il cervello sono molto diffuse e aumentano gradualmente con l'età.
- La sede di gran lunga più colpita dalle calcificazioni è la parte intracranica dell'arteria carotide interna (ovvero il sifone carotideo
- La prevalenza complessiva nella popolazione generale è stimata intorno all'80% nelle persone di età pari o superiore a 60 anni.
- Oltre gli 80 anni, questo numero si avvicina al 95%.

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Calcificazione dell'arteria carotide intracranica

Le frecce bianche indicano la calcificazione arteriosa negli esami di tomografia computerizzata senza contrasto nel sito dell'arteria carotide interna (sifone carotideo)



Barkhof

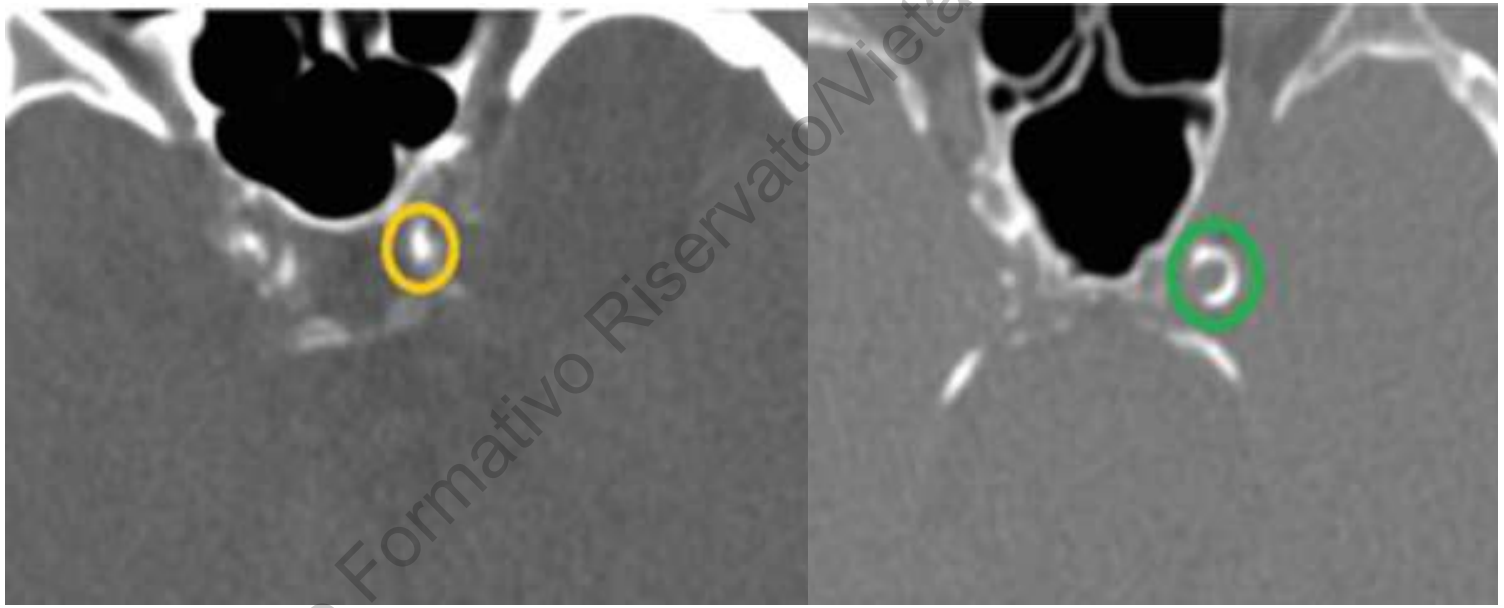
Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Calcificazioni arteriose intracraniche

- In generale, le calcificazioni riflettono una malattia aterosclerotica sottostante.
- La malattia aterosclerotica intracranica aumenta il rischio di declino cognitivo, demenza e stroke

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Due distinti pattern di calcificazione nell'arteria carotide interna intracranica.
Frammento di calcificazione (cerchio giallo) segno di malattia aterosclerotica.
Calcificazione circolare (cerchio verde) che corrisponde a calcificazione non aterosclerotica della membrana elastica interna



Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Cheklist per la refertazione dell'invecchiamento cerebrale

- **Atrofia cerebrale**: segnalare MTA, GCA, qualsiasi pattern di atrofia lobare e qualsiasi asimmetria.
  - L'asimmetria e l'atrofia cerebrale focale devono essere considerate patologiche
  - È sempre patologico un punteggio GCA 3 ("a lama di coltello")
  - È patologico un GCA 2 nei soggetti di età <75 anni.
  - fino a 75 anni, un punteggio MTA 2 o superiore su un lato è patologico
  - Oltre i 75 anni, è patologico un punteggio di 2 o superiore su entrambi i lati

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Cheklist per la refertazione dell'invecchiamento cerebrale

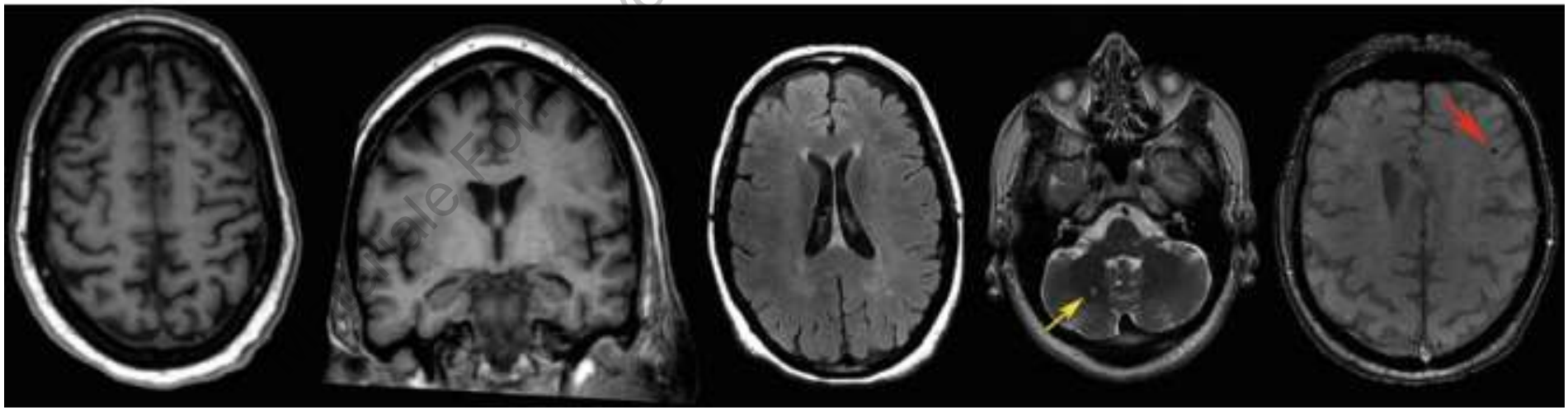
- **WMH**: refertare la scala di Fazekas, normale fino a 1. Fazekas 2 o 3 è indicativo di patologia dei piccoli vasi
- **Presenza di infarti lacunari, infarti corticali (micro) infarti, piccoli infarti cerebellari**.
- **Spazi perivascolari notevolmente dilatati** (gangli della base, centro semiovale, mesencefalo, regione subinsulare). Lo stato criblé è sempre anomalo.
- **Microemorragie**, numero e localizzazione (lobari vs centrali). Indicare l'intensità del campo magnetico e la sequenza.
- **Deposizione di ferro**, indicare l'intensità del campo magnetico e la sequenza.

Barkhof

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

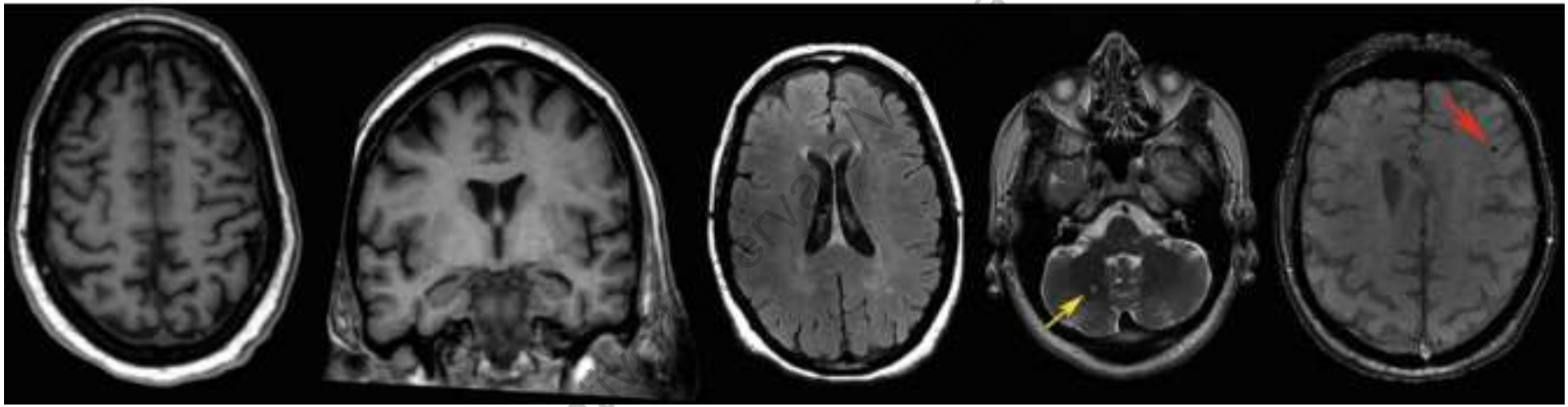
Esempio di referto radiologico

- **Indicazione clinica e quesito**: Uomo di 77 anni, disturbi soggettivi della memoria. Pattern anomali di atrofia o lesioni vascolari?
- **Tecnica**: sequenze 3D T1w, assiale 2D T2w, 3D FLAIR, 3D T2* GRE e assiale 2D DWI, eseguite con RM 3,0 T.
- **Reperti:**
  - Lieve perdita generalizzata di volume cerebrale (GCA 1) in base all'età del paziente, nessuna preferenza lobare, nessuna asimmetria.
  - Lieve atrofia ippocampale, MTA 1 a destra, MTA 1-2 a sinistra, normale per l'età.
  - Rare WMH puntate in sede periventricolare e sottocorticale, Fazekas 1.
  - Nessun infarto lacunare o corticale.
  - Un singolo piccolo infarto cerebellare nell'emisfero destro.
  - Una singolo microemorragia lobare nel lobo frontale sinistro.
  - Lieve deposito di ferro nel globo pallido (a 3 T), nessun deposito di ferro patologico per l'età o in sedi anomale.
- **Conclusioni**: lievi alterazioni cerebrali degenerative e vascolari, compatibili con il normale invecchiamento cerebrale, nessuna evidenza di malattia neurodegenerativa.



Tutti i diritti riservati/Vietata la riproduzione

Uomo di 77 anni : GCA 1 (assiale T1w), MTA 1–2 (cor T1w), Fazekas 1 (FLAIR), infarto cerebellare destro (T2w, freccia gialla) e microemorragia lobare frontale sinistro (T2*GRE, freccia rossa)



Materiale Formativo riservato/Non è la riproduzione