

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 34

**Settore Concorsuale:** 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

PROTEZIONE CEREBRALE NELLA CHIRURGIA DELL'ARCO AORTICO

**Presentata da:** Alessandro Leone

**Coordinatore Dottorato**

Gaetano Domenico Gargiulo

**Supervisore**

Davide Pacini

**Esame finale anno 2022**

## **Abstract**

Negli ultimi decenni, l'outcome dei pazienti sottoposti a chirurgia dell'aorta toracica è migliorato grazie ai progressi ottenuti nella gestione della circolazione extracorporea, della protezione miocardica e cerebrale e del monitoraggio intra- e postoperatorio dei pazienti. Malgrado questo però, la chirurgia dell'arco aortico è ancora gravata da una significativa mortalità e morbilità dovute principalmente alle complicanze neurologiche conseguenti all'interruzione temporanea della circolazione cerebrale.

Nel presente studio sono stati analizzati 364 pazienti trattati per sostituzione dell'arco aortico con l'ausilio della perfusione cerebrale selettiva anterograda, presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Ospedale di Sant'Orsola di Bologna dal 1° gennaio 2015 al 31 maggio 2020.

Le disfunzioni neurologiche permanenti sono state diagnosticate in 33 dei 364 pazienti (9.1%) operati, utilizzando la perfusione cerebrale selettiva anterograda come tecnica di perfusione cerebrale; di questi, 23 pazienti (6.3%) hanno presentato uno stroke ischemico, 4 (1.1%) uno stroke emorragico, 4 (1.1%) una paraplegia e 2 (0.5%) un coma post-anossico. Pertanto abbiamo confrontato due gruppi di pazienti: un gruppo di 33 pazienti con deficit permanenti con il resto dei pazienti (331) che non aveva alcun deficit ovvero

Dall'analisi descrittiva delle caratteristiche preoperatorie emerge che i pazienti operati in regime di emergenza/urgenza (165 [49.8%] vs 23 [69.7%], p-value=0.030) e per dissezione aortica acuta di tipo A (133 [40.2%] vs 21 [63.6%], p-value=0.009) sviluppano più frequentemente complicanze neurologiche permanenti.

Tra le variabili intraoperatorie, i tipi di cannulazione arteriosa, in particolare la cannulazione dell'arteria femorale (109 [32.9%] vs 17 [51.5%], p-value=0.032) e

dell'aorta ascendente (56 [16.9%] vs 0, p-value=0.010), presentano delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Per quanto riguarda la perfusione cerebrale selettiva anterograda, i valori del flusso medio ( $899.63 \pm 214.12$  vs  $952.52 \pm 160.72$ , p-value=0.051) presentano una differenza statisticamente significativa tra i due campioni.

All'analisi multivariata, la dissezione aortica di tipo A ( $p = 0.010$ ), la cannulazione femorale ( $p = 0.033$ ) e l'arresto di circolo totale ( $p = 0.046$ ) si confermano dei fattori di rischio statisticamente significativi per l'insorgenza di disfunzioni neurologiche permanenti.

## Indice

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Introduzione</b> .....                                                                       | 2  |
| <b>Capitolo 1</b> Cannulazione per la circolazione extracorporea e la protezione cerebrale..... | 3  |
| <b>Capitolo 2</b> Chirurgia dell'arco aortico.....                                              | 5  |
| <b>Capitolo 3</b> Monitoraggio cerebrale.....                                                   | 9  |
| <b>Capitolo 4</b> Perfusionazione cerebrale selettiva anterograda.....                          | 14 |
| <b>Capitolo 5</b> Materiali e metodi.....                                                       | 20 |
| <b>Capitolo 6</b> Analisi statistica.....                                                       | 23 |
| <b>Capitolo 7</b> Risultati.....                                                                | 24 |
| <b>Capitolo 8</b> Discussioni.....                                                              | 32 |
| <b>Capitolo 9</b> Limitazioni.....                                                              | 36 |

## **Introduzione**

Negli ultimi decenni, l'outcome dei pazienti sottoposti a chirurgia dell'aorta toracica è migliorato grazie ai progressi ottenuti nella gestione della circolazione extracorporea, della protezione miocardica e cerebrale e del monitoraggio intra- e postoperatorio dei pazienti. Malgrado questo però, la chirurgia dell'aorta toracica è ancora gravata da una significativa mortalità e morbilità dovute principalmente alle complicanze neurologiche conseguenti all'interruzione temporanea della circolazione cerebrale. Il cervello rappresenta l'organo con la più alta sensibilità all'ischemia, per cui l'interruzione temporanea della circolazione cerebrale, necessaria per eseguire interventi chirurgici sull'arco aortico, può causare complicanze neurologiche transitorie e permanenti. Risulta pertanto fondamentale adottare tecniche di protezione cerebrale atte a ridurre la mortalità e la morbilità associate a questo tipo di chirurgia.

L'arresto di circolo (AC) in ipotermia profonda è una tecnica ormai ben standardizzata; essa garantisce sia una buona protezione cerebrale, anche se di durata limitata, sia un campo operatorio esangue<sup>1-3</sup>. Tuttavia, richiede lunghi tempi di circolazione extracorporea legati al raffreddamento e al successivo riscaldamento del paziente ed è spesso associato a complicanze emocoagulative e polmonari. Inoltre, c'è una correlazione altamente significativa tra i deficit neurologici transitori e la durata dell'AC. Successivamente la perfusione cerebrale retrograda (PCR) viene stata introdotta per migliorare la protezione cerebrale e prolungare il tempo "sicuro" di AC anche se i meccanismi alla base della sua efficacia protettiva non sono ancora interamente chiari<sup>4-6</sup>. Inoltre, le complicanze descritte per l'ipotermia profonda rimangono le stesse con questa metodica.

La perfusione cerebrale selettiva anterograda è la tecnica che, al momento, ha fornito i migliori risultati nella chirurgia dell'arco aortico<sup>7-11</sup>.

## Capitolo 1

### **Cannulazione per la circolazione extracorporea e la protezione cerebrale**

La strategia di cannulazione arteriosa, per gli interventi di sostituzione dell'arco aortico, risulta fondamentale per il buon esito della perfusione cerebrale e sistemica. Inoltre, parleremo di cannulazione centrale se viene eseguita nella cavità toracica o periferica se il sito di cannulazione è extratoracico.

Il principale sito di cannulazione arteriosa per l'avvio della circolazione extracorporea è rappresentato dall'aorta ascendente, ma in determinate condizioni, come in presenza di un'aorta particolarmente calcifica, dilata o dissecata, non è utilizzabile, in quanto aumenterebbe il rischio di rottura, dissezione o malperfusione cerebrale e sistemica inaccettabile.

La cannulazione dell'arteria femorale è la tecnica più utilizzata e diffusa tecnicamente meno complessa e facilmente riproducibile, che viene utilizzata come alternativa alla cannulazione aortica quando quest'ultima non risulta praticabile. Tuttavia suo principale svantaggio è il mantenimento di un flusso retrogrado durante la circolazione extracorporea, che può determinare la mobilizzazione di placche aterosclerotiche dalla parete dell'aorta toracica e toracoaddominale e la loro embolizzazione a livello dei tronchi sovraortici o, in caso di dissezione aortica, la perfusione del falso lume con conseguente malperfusione<sup>12</sup>.

Una valida alternativa è rappresentata dalla cannulazione dell'arteria ascellare, che ha il vantaggio di preservare un flusso anterogrado ed elimina i rischi associati alla cannulazione diretta dell'aorta ascendente. Essa, inoltre, permette di evitare la momentanea interruzione del flusso cerebrale allo stabilirsi dell'arresto di circolo mediante un passaggio dalla circolazione extracorporea alla perfusione cerebrale selettiva cerebrale unilaterale, previo clampaggio del tronco brachiocefalico e riducendo il flusso sanguigno attraverso la cannula arteriosa a quello nominale per il cervello che vara da paziente a paziente. Nonostante i numerosi vantaggi, è

importante ricordare che l'arteria ascellare è particolarmente fragile, con un rischio elevato di andare incontro dissezione o rottura, e che non sempre è di dimensioni adeguate per essere utilizzata, in aggiunta, il plesso brachiale, essendo localizzato in prossimità dell'arteria, può subire un danno durante le procedure di esposizione del vaso. Inoltre, per garantire un monitoraggio corretto della perfusione cerebrale, è utile interporre una protesi di 8 mm in dacron, tra l'arteria e la cannula, per poter monitorare la pressione di perfusione all'arteria radiale di destra.

Il tronco brachiocefalico rappresenta un sito di cannulazione arteriosa frequentemente utilizzato, mediante interposizione di una protesi tubulare di 8 mm, a causa dei suoi numerosi vantaggi. Innanzitutto, esso garantisce un flusso in direzione anterograda, tale da ridurre il rischio di embolia cerebrale e mal perfusione sistemica, e facilita la perfusione cerebrale selettiva durante l'arresto di circolo, garantendo un flusso cerebrale continuo unilaterale. Inoltre, esso non necessita di un ulteriore accesso chirurgico periferico che può andare incontro a complicanze locali intraoperatorie, quali sanguinamento e/o kinking della cannula, e postoperatorie, come infezioni e compromissioni vascolari. Le controindicazioni alla cannulazione del tronco brachiocefalico sono rare e comprendono la dissezione o la dilatazione aneurismatica del vaso e la presenza di calcificazioni parietali <sup>13</sup>.

Infine, un ulteriore sito di cannulazione arteriosa, recentemente introdotto, è rappresentato dall'arteria carotide comune. Anch'essa è in grado di garantire un flusso anterogrado durante la circolazione extracorporea e il mantenimento del flusso cerebrale selettivo unilaterale durante l'arresto di circolo<sup>14</sup>. Tuttavia presenta una maggiore fragilità ed un rischio di microembolizzazione cerebrale durante la sua manipolazione, anche qui come per l'arteria ascellare e il tronco anonimo e consigliabile interporre una protesi tubulare in dacron di 8 mm.

## Capitolo 2

### Chirurgia dell'arco aortico

Il tipo di intervento chirurgico varia in base alla localizzazione e all'estensione della patologia che colpisce l'arco aortico. Se un aneurisma coinvolge l'aorta ascendente e la porzione prossimale dell'arco si esegue la sostituzione dell'aorta ascendente e dell'emiarco, con anastomosi a "becco di flauto" in corrispondenza della piccola curvatura [Figura 1].

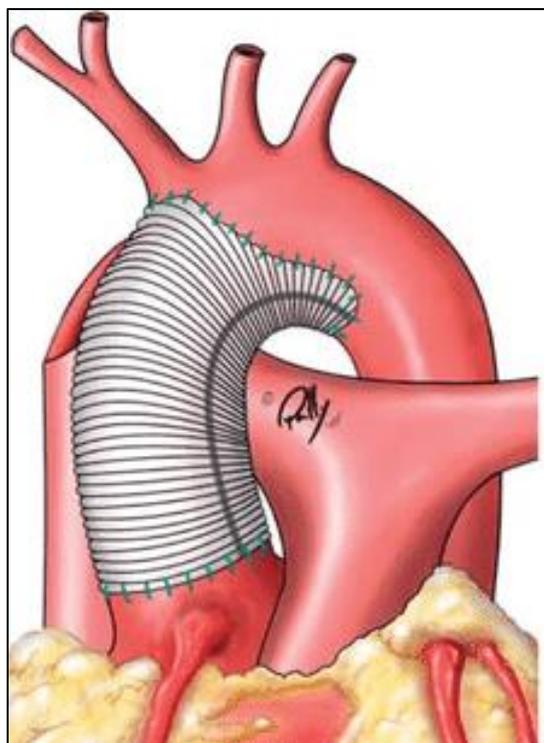


Fig.1: Sostituzione protesica "emiarco"

Se l'arco risulta globalmente interessato da un aneurisma, si effettua la sostituzione totale con reimpianto, en-bloc o singolo, dei tronchi sovraortici. Invece, in caso in cui l'aneurisma si estenda all'aorta toracica discendente, è possibile eseguire interventi più complessi, come l'Elephant Trunk o il Frozen Elephant Trunk, che permettono una correzione completa della patologia, oppure l'esecuzione di un successivo

trattamento dell'aorta toracica discendente mediante un approccio chirurgico tradizionale o endovascolare [Figura 2].

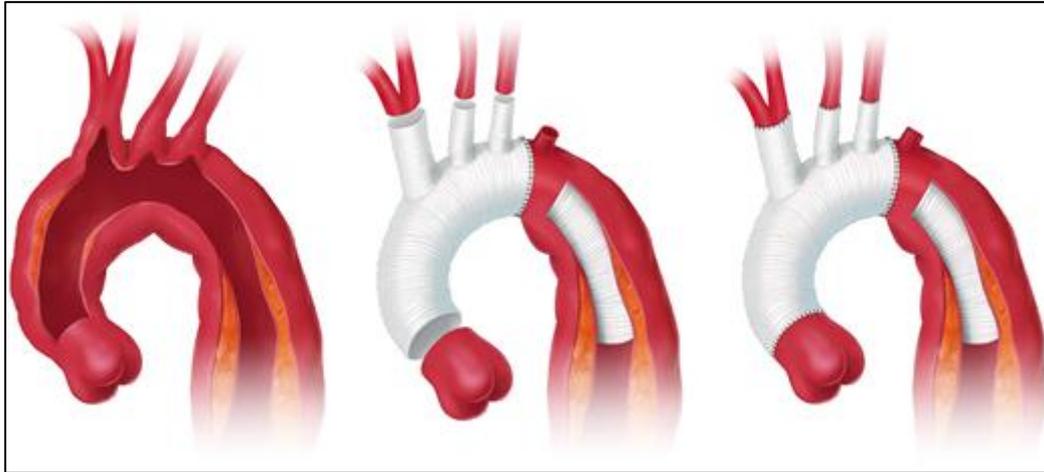


Fig.2 Sostituzione protesica dell'arco aortico con la tecnica dell'"Elephant trunk"

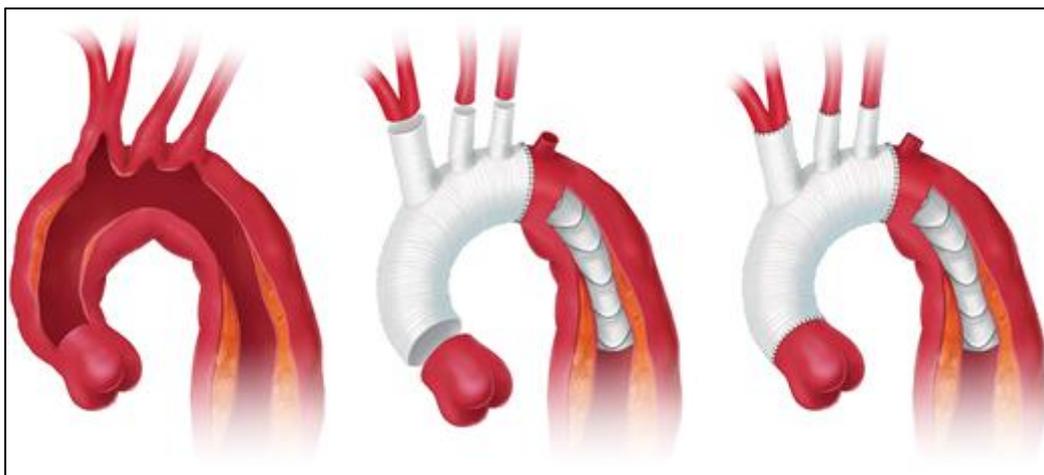


Fig.3 Sostituzione protesica dell'arco aortico con la tecnica del Frozen Elephant Trunk

L'intervento chirurgico della dissezione aortica acuta di tipo A consiste nel resecare e sostituire con una protesi vascolare la porzione di aorta interessata dal processo dissecante. L'estensione di tale sostituzione dipende da numerosi fattori, quali la localizzazione dell'intimal tear, la presenza di malperfusion (coronarica, cerebrale e/o viscerale), l'età e le condizioni cliniche del paziente<sup>15</sup>.

La strategia chirurgica più comunemente utilizzata è rappresentata dalla sostituzione dell'aorta ascendente sovracoronarica e/o dell'emiarco, la quale riduce al minimo il rischio operatorio e permette di salvare la vita del paziente. Se l'intimal

tear è localizzato a livello dell'aorta ascendente, tale procedura è sufficiente a ripristinare il flusso sanguigno nel vero lume. La presenza di tear intimali in arco aortico o in aorta toracica discendente, invece, favorendo la permanenza della perfusione del falso lume, è associata ad una prognosi sfavorevole<sup>16</sup>; per tale motivo, in questi casi è necessario adottare un approccio maggiormente aggressivo. Se l'intimal tear è localizzato a livello dell'aorta toracica discendente, con estensione retrograda della dissezione all'arco e all'aorta ascendente, è possibile estendere la sostituzione a questo livello mediante l'utilizzo di protesi vascolari ibride che presentano una protesi vascolare convenzionale associata ad una porzione endoprotesica che si posiziona per via anterograda durante la procedura chirurgica [Figura 4].

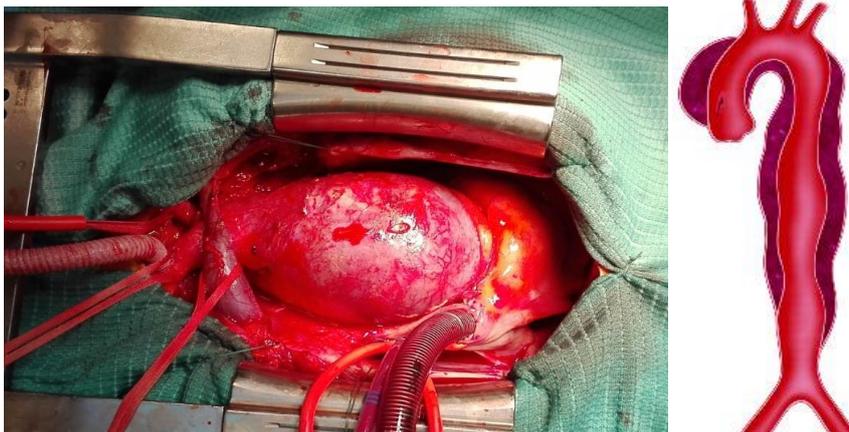


Fig.4: Dissezione aortica tipo A, con coinvolgimento dell'aorta ascendente

Questa tecnica si chiama Frozen Elephant Trunk e, in presenza di un coinvolgimento estensivo dell'aorta da parte del processo dissecativo o di malperfusioni viscerale, determina la chiusura dell'intimal tear e l'espansione del vero lume, promuove la trombosi del falso lume, favorisce il rimodellamento aortico e migliora la perfusione viscerale. Inoltre, questa procedura permette l'esecuzione di un'eventuale futura estensione endoprotesica, fornendo un'ottima landing zone per il rilascio dell'endoprotesi in aorta toracica discendente<sup>17</sup>.

La decisione sull'estensione della sostituzione aortica non dipende solo dalle caratteristiche anatomiche della patologia, ma anche dall'età e dalle condizioni

cliniche. Nei pazienti anziani si tende ad eseguire un trattamento più conservativo, riducendo i tempi di arresto di circolo, di perfusione cerebrale e di circolazione extracorporea; nei pazienti giovani, invece, si preferisce eseguire una sostituzione aortica più estensiva, in modo da effettuare un trattamento completo e ridurre al minimo la possibilità di futuri reinterventi<sup>15</sup>. La dissezione aortica residua è caratterizzata dalla persistenza di perfusione del falso lume, presente tra il 50% e il 100% dei casi, in un paziente precedentemente sottoposto ad intervento di sostituzione dell'aorta ascendente per dissezione aortica acuta di tipo A<sup>18</sup>.

In questo caso, un progressivo incremento delle dimensioni del diametro aortico determina la formazione di un aneurisma dissecante che può andare incontro a rottura. In base al tratto aortico interessato dall'aneurisma dissecante, è possibile eseguire la sostituzione totale dell'arco aortico con reimpianto, en-bloc o singolo, dei tronchi sovraortici, oppure è possibile effettuare procedure più complesse, come l'Elephant Trunk o il Frozen Elephant Trunk.

## Capitolo 3

### Monitoraggio cerebrale

Un attento monitoraggio intraoperatorio del sistema nervoso centrale è di fondamentale importanza nella prevenzione delle complicanze neurologiche. I metodi di monitoraggio cerebrale comprendono l'elettroencefalografia (EEG), il Doppler transcranico e la misurazione della saturazione cerebrale di ossigeno<sup>19</sup>.

L'utilizzo dell'elettroencefalografia (EEG) come monitoraggio intraoperatorio dell'attività cerebrale è particolarmente utile durante le procedure sull'arco aortico con arresto di circolo ipotermico, anche se poco eseguita per problemi economici organizzativi, permettendo di identificare l'insorgenza di inattività cerebrale e garantendo di conseguenza la massima soppressione metabolica. Tale metodica è specifica anche nel rilievo di ischemia cerebrale, in particolar modo se l'insulto è repentino e se l'EEG preoperatorio risulta normale. L'elettroencefalografia, tuttavia, presenta dei limiti che ne riducono notevolmente la sensibilità nella diagnosi di ischemia cerebrale durante gli interventi sull'arco aortico. Prima di tutto, essa monitorizza esclusivamente gli strati superficiali della corteccia cerebrale, rendendo impossibile rilevare un insulto ischemico nelle regioni subcorticali o nelle aree più profonde. Inoltre, numerosi fattori confondenti, quali la profondità dell'anestesia, l'ipotermia, i farmaci, l'attività elettromiografica intrinseca, l'attività epilettica non convulsiva, le interferenze elettriche dell'elettrobisturi e un insulto corticale preesistente, rendono complicata e poco affidabile l'analisi intraoperatoria dell'EEG<sup>19</sup>.

A causa di tali limiti, l'utilizzo dell'EEG è stato ridotto notevolmente come monitoraggio intraoperatorio.

Il Doppler transcranico permette un monitoraggio continuo del flusso sanguigno nelle principali arterie cerebrali; generalmente durante l'intervento chirurgico viene

monitorata l'arteria cerebrale media, in grado di fornire approssimativamente il 40% del flusso sanguigno nell'emisfero cerebrale. Una repentina riduzione della velocità del flusso cerebrale rilevata dal Doppler transcranico indica l'insorgenza di una malperfusionazione cerebrale secondaria o ad un problema periprocedurale, come ad esempio il malposizionamento di una cannula, o ad embolia cerebrale. Tale metodica, tuttavia, non fornisce una misura affidabile del flusso sanguigno cerebrale, essendo quest'ultimo influenzato da numerosi fattori, quali il diametro del vaso, la viscosità sanguigna, il pH 38 e la temperatura. Inoltre, può essere difficile identificare una finestra transcranica adeguata ed è una metodica che necessita di specifiche competenze tecniche dell'operatore<sup>20</sup>.

Il monitoraggio della saturazione di ossigeno nel bulbo venoso giugulare (SjvO<sub>2</sub>) e la misurazione della saturazione cerebrale regionale mediante la NIRS (rScO<sub>2</sub>) sono due metodi che permettono la valutazione dell'adeguatezza dell'ossigenazione cerebrale<sup>19</sup>.

La prima metodica si basa sul posizionamento di un catetere venoso centrale dotato di un ossimetro in corrispondenza della parte distale nel bulbo giugulare, il quale permette una misurazione continua della saturazione venosa cerebrale (SjvO<sub>2</sub>), che in condizioni di normalità raggiunge un valore compreso tra il 55 e il 71%. Una riduzione di questo valore può essere secondaria ad un incremento dell'attività metabolica cerebrale (epilessia o febbre) o ad una riduzione della disponibilità di ossigeno (ipossia, anemia, eccessiva iperventilazione, ipotensione, ipertensione intracranica o vasospasmo).

L'incremento dell'SjvO<sub>2</sub>, invece, può essere determinato dalla presenza di malformazioni arterovenose intracraniche oppure da ipotermia. Durante il monitoraggio intraoperatorio, una riduzione o un incremento repentino e significativo dell'SjvO<sub>2</sub> indicano l'insorgenza di ischemia cerebrale<sup>21</sup>. L'accuratezza di tale misurazione è inficiata da numerosi fattori, quali kinking del catetere,

modifiche dell'ematocrito, deposizione di fibrina intorno al catetere e cambiamenti della temperatura. Inoltre, questa tecnologia presenta due grandi limitazioni. La prima è che la S<sub>iv</sub>O<sub>2</sub> rappresenta una misurazione globale del drenaggio venoso cerebrale, non in grado di fornire informazioni sulla variazione della saturazione cerebrale in specifiche regioni cerebrali.

Secondariamente, un'accurata misurazione della saturazione nel bulbo venoso giugulare richiede un flusso continuo attraverso il catetere, rendendo la S<sub>iv</sub>O<sub>2</sub> non adeguatamente affidabile durante la fase di arresto di circolo<sup>22</sup>.

La NIRS (near-infrared spectroscopy) [Figura 5], viene utilizzata per la misurazione della saturazione cerebrale regionale di ossigeno (rScO<sub>2</sub>). Questo monitoraggio si basa sul posizionamento di adesivi in corrispondenza della fronte che contengono, entrambi, una fonte di luce (diodo ad emissione di luce o laser) e un sensore ottico. I fotoni attraversano i tessuti mediante un percorso parabolico.



Fig.5: NIRS near-infrared spectroscopy

I sensori ottici sono posizionati a distanze diverse dalla fonte luminosa: un sensore prossimale, posto a 3 cm dalla sorgente luminosa, rileva i fotoni non assorbiti che attraversano i tessuti superficiali (ad esempio il cuoio capelluto, i muscoli, le ossa e la dura madre), mentre un sensore distale, a 4 cm dalla sorgente luminosa, rileva i

fotoni non assorbiti dal tessuto corticale<sup>23</sup>. La misurazione della saturazione tissutale di ossigeno è determinata dalla differenza di intensità luminosa tra la fonte di luce ed il sensore ottico. La riduzione dell'intensità della luce trasmessa è equivalente all'entità della luce assorbita per unità della sostanza stessa; questo è un fattore definito come coefficiente di estinzione ( $\epsilon$ ), il quale varia a seconda della sostanza e della lunghezza d'onda della luce incidente. La trasmissione della luce ad una determinata lunghezza d'onda dipende dalla combinazione di riflessione, diffusione e assorbimento. La determinazione dell' $\text{ScO}_2$  è possibile mediante l'analisi della trasmissione delle lunghezze d'onda relative all'ossiemoglobina ( $\text{HbO}_2$ ) e alla deossiemoglobina ( $\text{Hb}$ ). La prima presenta un range di assorbimento compreso tra 700 e 1150 nm, la seconda tra 650 e 1000 nm. I principali device presenti in commercio sono particolarmente sensibili a questi cromofori ed utilizzano lunghezze d'onda comprese tra 700 e 850 nm, range che garantisce il massimo intervallo tra lo spettro di assorbimento di  $\text{HbO}_2$  e di  $\text{Hb}$ . La NIRS è una tecnica estensivamente utilizzata come monitoraggio intraoperatorio, in quanto permette una misurazione continua e non invasiva della saturazione cerebrale.

Tale tecnica, tuttavia, presenta dei limiti metodologici che devono essere presi in considerazione durante l'interpretazione dei dati. Innanzitutto, la NIRS misura il livello medio di saturazione di ossigeno cerebrale, riflettendo la saturazione dell'emoglobina nel sangue arterioso, venoso e capillare. A livello corticale, l'emoglobina è distribuita con una proporzione pari al 70% nel sangue cerebrale a livello venoso e pari al 30% nel sangue arterioso. Rappresentando l' $\text{ScO}_2$  un indicatore dell'equilibrio tra richiesta e apporto regionale di ossigeno, individui differenti presentano differenti percentuali di sangue venoso a livello frontale, il che potrebbe spiegare la variabilità interindividuale dell' $\text{ScO}_2$  misurata tramite l'ossimetria cerebrale. Di conseguenza, durante l'interpretazione dei dati della NIRS in corso di un intervento di sostituzione dell'arco aortico con perfusione cerebrale

selettiva anterograda, è importante prendere in considerazione il divario tra il valore basale dell'ScO<sub>2</sub> e il valore registrato in corso di perfusione cerebrale, al fine di valutarne l'efficacia e/o l'eventuale insorgenza di ischemia cerebrale<sup>21</sup>. Inoltre, essendo la profondità media raggiunta dai fotoni di circa 1,7 cm, l'85% dell'ScO<sub>2</sub> rilevata deriva dal tessuto corticale e il rimanente 15% deriva dal tessuto extra-cerebrale, consentendo di monitorare, tuttavia, solamente una limitata area anteriore del cervello, rendendo di conseguenza impossibile il monitoraggio delle restanti parti del cervello<sup>24</sup>.

A tal proposito, una riduzione del 20% del livello di saturazione di ossigeno rispetto al valore basale o un valore assoluto al di sotto del 50% permette di definire una desaturazione cerebrale clinicamente significativa e di conseguenza una mal perfusione cerebrale in corso di perfusione cerebrale selettiva anterograda<sup>25</sup>.



ipotermia moderata, con un raffreddamento sistemico di 26-28°C. La mortalità riportata fu del 30% e nessun paziente riportò lesioni neurologiche permanenti.

La perfusione cerebrale unilaterale permette una perfusione cerebrale completa attraverso un intatto circolo del Willis. L'unica situazione nella quale l'emisfero sinistro può essere a rischio di ipoperfusione è quando l'arteria comunicante anteriore e l'arteria comunicante posteriore sinistra sono contemporaneamente assenti o occluse. Questa eventualità è comunque rara perché, per esempio, l'incidenza di assenza isolata dell'arteria comunicante posteriore sinistra è solo dello 0.3% e non c'è evidenza di essa in letteratura.

Nel 1991, Bachet et al.<sup>28</sup> furono tra i primi a proporre la perfusione cerebrale bilaterale. Gli autori introdussero la "cerebroplegia fredda" e la tecnica della open aortic anastomosis, perfondendo il tronco brachiocefalico e l'arteria carotide comune di sinistra con sangue tra 6°C e 12°C utilizzando pompe e scambiatori di calore separati, con buoni risultati.

Solo successivamente nel 1992 Kazui et al.<sup>29</sup> introdussero l'uso di pompe separate per la circolazione sistemica e per quella cerebrale. Questa tecnica che è quella attualmente più utilizzata, prevede l'ipotermia moderata (22-25°C), che riduce i problemi causati dall'ipotermia profonda e previene il danno ischemico ai visceri addominali e al midollo spinale. La perfusione cerebrale è ottenuta attraverso la cannulazione delle arterie anonima e carotide comune di sinistra, ed è regolata da una singola pompa roller separata dalla circolazione sistemica. Il flusso per la perfusione cerebrale è di 10 ml/kg/min e viene regolato in modo da avere una pressione radiale destra tra 40 e 70 mmHg. L'arteria succlavia sinistra viene clampata o occlusa con un catetere di Fogarty per evitare il fenomeno del furto della succlavia. L'entità della perfusione è importante perché sia l'iperperfusione che l'ipoperfusione possono causare danno cerebrale, inoltre va considerato che il tasso

ottimale di perfusione varia con la temperatura del perfusato cerebrale e delle resistenze cerebrovascolari.

Nel 1995, Tanaka et al.<sup>30</sup> condussero uno studio sperimentale su 36 cani per determinare il livello ottimale di flusso e pressione per la perfusione cerebrale anterograda in ipotermia moderata (25°C). La perfusione cerebrale veniva eseguita per 90 min al 100%, 50%, 25% del flusso fisiologico e in assenza di flusso. Gli autori dimostrarono l'assenza di alterazioni dei PESS per flussi del 100% e del 50%, anomalie che comparivano invece in alcuni animali con un flusso pari al 25%, ed in tutti i cani in assenza di flusso. Questi risultati suggerivano che il range sicuro di flusso per la perfusione cerebrale durante l'ipotermia moderata è >50% del livello fisiologico con una pressione in arteria carotide approssimativamente di 30 mmHg o più. La pressione ottimale per la somministrazione della perfusione cerebrale anterograda è stata descritta da Halstead et al.<sup>31</sup> e Haldenwang et al.<sup>32</sup> in un altro studio sperimentale su maiali, dividendo gli animali in tre gruppi con perfusione cerebrale erogata rispettivamente a 50, 70 e 90 mmHg a 20 ° C. In questo studio si è visto che ad un aumento del flusso ematico cerebrale con pressione crescente è corrisposto inizialmente una simile soppressione metabolica cerebrale, ma un elevato tasso metabolico nel periodo post-CEC nel gruppo dei maiali a 90 mmHg. Inoltre, l'aumento della pressione intracranica (ICP) durante la perfusione cerebrale ha portato ad un recupero neurologico inferiore nel "modello" cronico. Questo dato evidenzia come nei pazienti più anziani, l'ipertensione cronica e la malattia cerebrovascolare aterosclerotica, possono influire sull'autoregolazione cerebrale. Per questo motivo alcuni autori si sono concentrati sul flusso cerebrale, cercando di identificare i limiti di perfusione superiori e inferiori ideali. Haldenwang et al.<sup>32</sup>, hanno utilizzato due gruppi di animali con perfusione rispettivamente a 8 e 18 ml / kg / min, ed entrambi i gruppi hanno mostrato una soppressione metabolica cerebrale equivalente. Tuttavia, il gruppo ad elevata pressione di perfusione ha

dimostrato un aumento del flusso sanguigno regionale con elevata pressione intracranica PIC e pressione del seno sagittale (SSP), che sono indice di una minore preservazione cerebrale.

Shimizu et al.<sup>33</sup> hanno eseguito uno studio clinico, monitorando direttamente la distribuzione del flusso attraverso le tre cannule utilizzate per la perfusione cerebrale, la cannula nel tronco brachiocefalico, nella carotide sinistra e nella arteria succlavia di sinistra. La pressione target misurata sulla punta delle cannule variava tra 30 e 50 mmHg, e pertanto il flusso veniva regolato di conseguenza. Le portate totali e i rapporti di flusso nei tronchi sopraaortici erano rispettivamente 5,8, 3,3, 3,4 ml / kg / min e 46,5%, 26,5% e 27,0%. Il flusso totale era risultato significativamente più basso in quei pazienti che nel corso della degenza avevano manifestato eventi neurologici avversi (732 vs 806 ml / min). Gli autori concludono che possono essere necessarie portate maggiori di quella suggerita da Kazui, ovvero 10 ml / kg / min quando si utilizza la perfusione cerebrale con l'ipotermia moderata.

Pertanto, quale sia il flusso ottimale per la perfusione cerebrale selettiva anterograda non è stato ancora definito né dimostrato, inoltre non vi sono attualmente linee guida ufficiali che ne definiscono la sua gestione.

Bisogna comunque tenere a mente sempre che un flusso elevato, infatti, incrementa le resistenze vascolari e la pressione idrostatica, le quali, in combinazione con l'alterata funzione endoteliale indotta dalla circolazione extracorporea, causano edema cerebrale. Un flusso eccessivamente basso, invece, determina ipoperfusione regionale ed ischemia nelle zone di confine delle arterie cerebrali.

L'utilizzo della perfusione cerebrale selettiva anterograda ha permesso, nel corso delle ultime tre decadi, di incrementare gradualmente il target di temperatura per l'arresto di circolo.

Attualmente, viene utilizzata un'ipotermia moderata, definita come una temperatura compresa tra 20.1°C e 28°C 55.

La perfusione cerebrale selettiva anterograda presenta numerosi vantaggi che la rendono superiore rispetto alle altre tecniche di protezione cerebrale. In primo luogo, essa fornisce un continuo flusso di sangue ossigenato all'encefalo, il quale garantisce un fisiologico metabolismo energetico, consentendo di prolungare il periodo di arresto di circolo fino ad oltre 90 minuti e permettendo di eseguire anche le ricostruzioni dell'arco aortico più complesse. Inoltre, non necessitando di un'ipotermia profonda, tale tecnica è in grado di ridurre le complicanze relative sia alla prolungata circolazione extracorporea che all'ipotermia come l'insufficienza respiratoria e la coagulopatia.

Nei vari confronti diretti della perfusione anterograda con le altre tecniche di protezione cerebrale, riportate negli ultimi decenni, la perfusione anterograda ha quasi sempre mostrato risultati migliori in termini di mortalità e out come neurologico.

Nel 1991, Crittenden et al <sup>34</sup>, in una sperimentazione animale, hanno dimostrato la superiorità della perfusione cerebrale selettiva anterograda rispetto all'arresto di circolo ipotermico con o senza perfusione retrograda, essendo in grado di preservare il pH intracellulare e le riserve di energia cellulari. Tanoue et al <sup>35</sup> nel 1999 hanno confrontato la velocità del flusso ematico nell'arteria cerebrale media in pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico con perfusione cerebrale selettiva anterograda e perfusione retrograda, registrando flussi notevolmente migliori con la prima metodica. Un altro studio che mette a confronto queste due metodiche di protezione cerebrale è stato eseguito da Okita et al <sup>36</sup> nel 2001, evidenziando l'assenza di differenze statisticamente significative in termini di mortalità, ictus e disfunzioni neurocognitive, ma con il riscontro di un maggior numero di disfunzioni neurologiche temporanee con l'utilizzo della perfusione retrograda.

Il principale svantaggio della perfusione cerebrale anterograda è rappresentato dalla manipolazione dei tronchi sovraortici, la quale aumenta il rischio di embolia e di malperfusione cerebrale. Per tale motivo, è necessario attuare alcuni accorgimenti che permettano di minimizzare il rischio di insorgenza di queste complicanze.

Per evitare embolizzazioni cerebrali conseguenti al dislocamento di frammenti di placche aterosclerotiche, è importante avere cura di resecare i tronchi sovraortici a circa 1 cm distalmente dalla loro origine, dove non sono presenti placche, ed inserire le cannule in visione diretta. Le embolizzazioni gassose possono essere evitate posizionando il paziente in Trendelenburg durante l'istituzione dell'arresto di circolo, in modo da incrementare la pressione venosa cerebrale e creare un flusso retrogrado nei tronchi sovraortici che impedisca la formazione di aria; inoltre, il flusso di sangue all'interno delle cannule viene mantenuto costante durante il loro posizionamento nei vasi. In presenza di una dissezione aortica, il rischio maggiore è rappresentato dalla cannulazione del falso lume e quindi dalla malperfusione cerebrale. A tal proposito, è di fondamentale importanza distinguere, attraverso visione diretta, il vero ed il falso lume, ed inserire le cannule per la perfusione cerebrale selettiva anterograda nel vero lume.

## Capitolo 5

### Materiali e Metodi

Dal 1995 al 31 maggio 2020, nell'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Ospedale di Sant'Orsola di Bologna, 1159 pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico dell'arco aortico usando la perfusione selettiva anterograda come metodo di protezione cerebrale. Al fine di eseguire un'analisi dettagliata della gestione intraoperatoria della perfusione, nel presente studio sono stati analizzati 364 pazienti trattati presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Ospedale di Sant'Orsola di Bologna dal 1° gennaio 2015 al 31 maggio 2020. Le caratteristiche preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie dei pazienti, i flussi della circolazione extracorporea e della perfusione cerebrale selettiva anterograda, e i valori di ScO<sub>2</sub> sono stati raccolti retrospettivamente in un database SPSS.

Il follow-up è stato eseguito mediante consultazione dei sistemi elettronici ospedalieri e contatto telefonico. In questo studio, sono stati raccolti i dati relativi ai flussi sia della circolazione extracorporea (flusso teorico, minimo e massimo) che della perfusione cerebrale selettiva anterograda (flusso medio e indicizzato espresso come ml/kg). I tempi di circolazione extracorporea, di clampaggio aortico, di arresto di circolo cerebrale e di ischemia viscerale, in associazione alla temperatura minima e alla pressione arteriosa media minima raggiunte durante il periodo di perfusione cerebrale selettiva anterograda, sono stati inseriti nel database e successivamente elaborati. Inoltre, sono stati esaminati i valori di ScO<sub>2</sub> rilevati mediante la NIRS, la quale è stata utilizzata in tutti i pazienti come tecnica di monitoraggio cerebrale. I valori analizzati sono stati la ScO<sub>2</sub> basale, rilevata al momento dell'induzione, e minima, in corso di perfusione cerebrale selettiva anterograda, bilaterale e media. Dato che si parla di desaturazione cerebrale clinicamente significativa in presenza di un valore assoluto al di sotto del 50% o di una riduzione del 20% del livello di saturazione di ossigeno rispetto al valore basale, abbiamo analizzato anche queste

variabili. La percentuale di riduzione dell'ScO<sub>2</sub> rispetto al valore basale è stata calcolata secondo la seguente formula:  $\{(X_f/X_i) \times 100\} - 100$  % dove X<sub>f</sub>: valore di ScO<sub>2</sub> minimo durante perfusione cerebrale selettiva anterograda, X<sub>i</sub>: valore di ScO<sub>2</sub> basale. Le complicanze neurologiche postoperatorie sono state suddivise in PND (Permanent Neurological Dysfunction) e TND (Transient Neurological Dysfunction). Nel primo caso vi è l'insorgenza di una nuova disfunzione neurologica focale, come lo stroke, o globale, come il coma, oppure l'evidenza di una o multiple lesioni cerebrali visualizzate mediante esami radiologici specifici, quali la tomografia assiale computerizzata o la risonanza magnetica nucleare. Le TND comprendono delirium, confusione, stato soporoso, crisi tonico-cloniche e parestesie che si risolvono completamente prima della dimissione. Nel campione in esame, 99 pazienti (27.2%) hanno presentato una complicanza neurologica postoperatoria; di questi, 66 (18.1%) una TND e 33 (9.1%) una PND. L'età media è di 64.65 ± 11.96 anni e 253 pazienti sono di sesso maschile (69.5%). Le principali indicazioni all'intervento chirurgico sono la dissezione aortica acuta di tipo A in 154 pazienti (42.3%), la dissezione aortica di tipo B in 17 (4.7%), l'aneurisma degenerativo in 70 (19.2%), l'aneurisma dissecante cronico in 79 (21.7%) e lo pseudoaneurisma in 9 (2.5%). Per quanto riguarda i fattori di rischio preoperatori, l'ipertensione arteriosa è presente in 264 pazienti (72.5%), l'abitudine tabagica in 147 (40.4%) e il diabete in 18 (4.9%). Una pregressa patologia cerebrovascolare acuta ha interessato 26 pazienti (7.1%); di questi, 5 pazienti (1.4%) hanno presentato un attacco ischemico transitorio e 21 (5.8%) uno stroke. Centosette pazienti (29.4%) sono stati sottoposti ad un precedente intervento cardiocirurgico: 11 (3.0%) per una patologia coronarica, 40 (11.0%) per una patologia valvolare e 86 (23.6%) per una patologia aortica. Il campione è stato suddiviso in due gruppi: il primo comprende 331 pazienti (90.9%) che non hanno presentato problematiche neurologiche permanenti a seguito dell'intervento chirurgico sull'arco aortico con perfusione cerebrale selettiva

anterograda, il secondo 33 pazienti (9.1%) che hanno presentato una complicanza neurologica permanente.