

IPERTENSIONE E DANNI CEREBRALI: RECENTI RILIEVI ED IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

V. Trimarco, F. Rozza[^], R. Izzo[^], B. Trimarco[^]*

[^]Dipartimento di Medicina Clinica e
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche.

*Dipartimento di Neuroscienze, Università "Federico II" di Napoli.

Il cervello costituisce uno dei principali organi-bersaglio dell'ipertensione arteriosa ed è responsabile di un'ampia quota della morbilità e della mortalità legata a questa patologia, che rappresenta il più importante fattore di rischio per l'ictus cerebrale ed un determinante non secondario del declino cognitivo¹ e della malattia di Alzheimer, la causa più comune di demenza negli anziani².

Il meccanismo patogenetico del danno cerebrale indotto dall'ipertensione arteriosa è stato a lungo individuato nell'effetto meccanico dell'aumento della pressione idrostatica sulle pareti dei vasi, ma recentemente sono stati individuati nuovi possibili meccanismi che possono contribuire a chiarire le basi molecolari di questo evento patologico, consentendo lo sviluppo di terapie più specifiche ed efficaci.

Danno acuto indotto dall'ipertensione arteriosa

L'ictus cerebrale è la manifestazione clinica tipica della rapida perdita delle funzioni cerebrali dovuta al venir meno dell'apporto di sangue al cervello a causa di una trombosi o di un'embolia (ictus ischemico) o di un'emorragia (ictus emorragico). L'ipertensione arteriosa è, dopo l'età, il più importante fattore di rischio per l'ictus, sia ischemico che emorragico, che colpisce ogni anno, secondo le recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 15 milioni di persone in tutto il mondo, con 5 milioni di morti ed altrettanti disabili permanenti.

L'ictus riconosce, in verità, una base genetica per l'associazione con polimorfismi che contribuiscono allo sviluppo di ipertensione, all'ispessimento del complesso intima-media della parete della carotide, al rimodellamento vascolare ipertrofico o eutrofico (riarrangiamento delle cellule muscolari che riduce il lume vascolare con o senza ispessimento della parete), a determinare malattia dei piccoli vasi con infiammazione ed aumento dello stress ossidativo. Anche la dislipidemia, l'abitudine al fumo di sigaretta, l'eccessiva assunzione di alcool, l'obesità,

il diabete mellito, la fibrillazione atriale ed altre forme di cardiopatia costituiscono fattori di rischio per l'ictus.

Ictus ischemico

Il tessuto cerebrale va incontro ad alterazioni della funzione dopo 60-90 secondi di mancato apporto di ossigeno, mentre l'infarto, cioè il danno irreversibile con morte cellulare, si realizza dopo qualche ora di ipossia³. La carenza di ossigeno nel tessuto cerebrale ischemico impedisce la produzione di composti con fosfati ad alta energia, come l'adenosinatrifosfato (ATP), bloccando i processi necessari per la sopravvivenza del tessuto e le attività neuronali che richiedono consumo di energia, come le pompe ioniche. Questo determina una serie di eventi che portano al danno ed alla morte cellulare; tra questi eventi riveste grande importanza la liberazione di glutammato, un neurotrasmettitore ad effetto eccitatorio. La concentrazione di questa sostanza nel mezzo extracellulare del tessuto nervoso viene ordinariamente mantenuta bassa da trasportatori, che sono attivati dai gradienti di concentrazioni ioniche attraverso la membrana cellulare. L'ictus, interrompendo la produzione di energia che ordinariamente consente il funzionamento delle pompe che mantengono i gradienti trans membrana, fa sì che i trasportatori invertano la loro azione rilasciando glutammato nello spazio extracellulare. Esso agisce così sui recettori delle cellule nervose, producendo un influsso di calcio che attiva gli enzimi che digeriscono le proteine cellulari, i lipidi ed i componenti del nucleo. Inoltre, l'ingresso del calcio blocca il funzionamento dei mitocondri, con ulteriore deplezione delle fonti energetiche ed innesco della morte cellulare per apoptosi.

L'ischemia induce anche produzione di radicali liberi dell'ossigeno che danneggiano strutture cellulari ed extracellulari, tra le quali assume particolare importanza il danno dell'endotelio vascolare, che comporta un'alterazione del controllo delle resistenze periferiche con innesco di quel processo definito "cascata ischemica" che risulta particolarmente dannoso a livello cerebrale per la scarsissima riserva respiratoria del tessuto cerebrale che, a differenza di altri tessuti, ha un metabolismo esclusivamente aerobico⁴. È anche da tener presente che oltre all'effetto dannoso sulle cellule cerebrali, l'ischemia e l'infarto possono determinare anche la perdita dell'integrità strutturale dei vasi cerebrali, almeno parzialmente mediante la liberazione di metallo proteasi, enzimi zinco e calcio dipendenti che frammentano il collagene, l'acido ialuronico ed altri componenti del tessuto connettivo e della matrice extracellulare. A questo danno vascolare consegue la rottura della barriera protettiva emato-encefalica che contribuisce all'insorgere di edema, il quale può causare una progressione del danno cerebrale.

Ictus emorragico

L'emorragia intracranica può essere intra o extra-assiale: la prima è un accumulo di sangue nel parenchima o nei ventricoli cerebrali. La principale emorragia extra-assiale è l'ematoma epidurale o subdurale e l'emorragia sub aracnoidea. L'ictus emorragico determina compressione dei tessuti da parte della raccolta sanguigna che ha anche un effetto tossico e, oltre a danneggiare direttamente i tessuti, comprime i vasi riducendo l'apporto di sangue e causando ischemia.

L'ipertensione arteriosa può portare alla rottura di un aneurisma cerebrale, determinando un'emorragia sub aracnoidea ed eventualmente uno spasmo dei vasi

cerebrali che favorisce l'ipoperfusione dei tessuti circostanti giustificando le due fasi del quadro clinico: l'attacco ischemico acuto al momento dell'iniziale emorragia seguito da un vasospasmo cerebrale generalizzato⁵. Inoltre, la formazione del coagulo può causare degradazione degli eritrociti, con liberazione di emoglobina: quest'ultima attiva una reazione infiammatoria che favorisce la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno, i quali possono avere un ruolo nel determinismo del vasospasmo.

Ruolo della reazione infiammatoria indotta dall'ictus ischemico o emorragico

Si sviluppa in genere come conseguenza di due fenomeni sequenziali ma strettamente connessi: l'attivazione della microglia e dei macrofagi residenti perivascolari e parenchimali, e l'infiltrazione nel cervello di cellule infiammatorie periferiche. Una volta attivate, le cellule gliali sono in grado di produrre una grande varietà di mediatori pro infiammatori, a loro volta capaci di danneggiare l'endotelio cerebrale⁶ che, oltre a costituire la barriera emato-encefalica, è coinvolto nel determinismo e nella modulazione della risposta infiammatoria cerebrale. Ad esempio, la liberazione di mediatori vasoattivi pro infiammatori da parte dell'endotelio cerebrale durante la fase acuta dell'ictus può indurre la coagulazione del sangue nel microcircolo estendendo la zona infartuale. Una volta innescata la risposta "neuro infiammatoria" indotta dall'ictus ischemico o emorragico progredisce per diversi giorni dopo la comparsa dei sintomi, contribuendo alla patogenesi delle fasi più tardive del danno cerebrale e determinando un peggioramento della prognosi neurologica. Queste considerazioni offrono supporto a nuove strategie terapeutiche per l'ictus per cui occorre un approfondimento delle conoscenze del processo neuro infiammatorio⁷.

Nell'animale da esperimento, l'ischemia cerebrale induce nel tessuto cerebrale danneggiato l'espressione di citochine infiammatorie, come il TNFalfa e l'Interleukina-1beta⁸. L'aumentata produzione di citochine indotta dall'ictus, descritta anche nell'uomo, induce a sua volta un'aumentata espressione di molecole di adesione, quali ICAM-1 (IntraCellular Adhesion Molecule), selectine ed integrine da parte di cellule endoteliali, leucociti e piastrine⁶. I recettori di adesione gestiscono l'interazione tra cellule endoteliali e leucociti, con infiltrazione di questi ultimi attraverso la parete delle venule nel parenchima cerebrale. Le cellule ematiche sono guidate nella loro migrazione dalle chemochine, particolarmente espresse nel territorio ischemico⁶.

La neuro infiammazione induce una risposta del sistema immunitario che, secondo alcuni²⁴, svolgerebbe un effetto favorevole. In particolare, questi Autori riportano che la riduzione dei linfociti T aumenta marcatamente il danno cerebrale peggiorando la prognosi funzionale, facendo crescere il numero delle cellule infiammatorie residenti o infiltrate, che costituiscono la principale sorgente di sostanze dannose, quali il TNFalfa e l'interferone-gamma⁹.

Iperensione e danno cerebrale cronico

Le alterazioni delle funzioni cognitive riconoscono molteplici eziologie, ma le cause emodinamiche, e soprattutto l'ipertensione arteriosa rivestono un ruolo predominante. Numerosi studi hanno dimostrato la stretta associazione tra valori

pressori elevati e demenza¹⁰ o messo in luce l'effetto protettivo della terapia anti-ipertensiva. Un possibile legame tra le due patologie potrebbe essere costituito dalla leucoaraiosi indotta dall'esposizione a livelli pressori elevati e di frequente riscontro nei pazienti con demenza. In particolare, nello studio di Goteborg, uno studio longitudinale su una popolazione di 70 anni seguita fino agli 85 anni¹⁰, si rileva che nei pazienti che presentavano ipertensione all'età di 70 anni si riscontra che quelli con una più grave malattia della sostanza bianca vanno incontro ad una più marcata caduta della pressione all'età di 85 anni e ad una maggiore compromissione delle funzioni cognitive. Gli Autori ipotizzano che l'ipertensione possa contribuire alla leucoaraiosi determinando ialinizzazione delle pareti dei vasi. La successiva riduzione dei valori pressori, che anche secondo i dati dello studio di Framingham si realizza dopo i 75 anni di età¹¹, forse a causa dell'alterato controllo dell'omeostasi pressoria da parte del Sistema Nervoso Centrale danneggiato, indurrebbe ipoperfusione ed ischemia nelle aree vulnerabili, come nella sostanza bianca profonda che è irrorata dalle lunghe arterie penetranti con pochi rami collaterali. La conseguente demielinizzazione potrebbe determinare la demenza attraverso la disconnessione dei collegamenti tra la corteccia e le aree subcorticali.

La malattia di Alzheimer

Questa malattia rappresenta la causa più frequente di demenza senile ed è tradizionalmente definita dall'accumulo negli spazi extracellulari del cervello di depositi insolubili di una sostanza, la beta-amiloide.

Questa sostanza si accumula anche nei vasi cerebrali dando luogo alla cosiddetta "angiopatia cerebrale da amiloide"^{12,13}. Accanto alla tipica malattia di Alzheimer, ad andamento familiare e con insorgenza tra i 30 ed i 60 anni, esiste una forma ad insorgenza tardiva, senza andamento familiare, che viene definita Alzheimer sporadico, ed è anch'essa caratterizzata da accumulo di beta-amiloide, probabilmente dovuto ad una riduzione della clearance di questa sostanza da parte del sistema nervoso centrale. I depositi di beta-amiloide, comunque, svolgono un'azione neurotossica e si organizzano negli spazi per vascolari e nel parenchima cerebrale. Questa forma di Alzheimer colpisce soggetti di età superiore a 65 anni, si associa a fattori di rischio che alterano la circolazione cerebrale^{14,15} ed in particolare all'ipertensione arteriosa. Studi epidemiologici suggeriscono che fattori di rischio come ipertensione, diabete ed ipercolesterolemia, possono dar luogo prima ad un'alterata regolazione del flusso ematico cerebrale e, successivamente, ad una ipoperfusione del cervello, che determina degenerazione del tessuto cerebrale¹⁶. In conseguenza di questa disfunzione dei vasi cerebrali si può avere un'alterazione della barriera emato-encefalica che può avere conseguenze negative sui neuroni, i quali possono arrivare fino alla morte cellulare.

Infatti, a livello cerebrale va considerata la cosiddetta "unità neuro vascolare" che definisce l'interazione tra le cellule endoteliali dei capillari cerebrali, i podociti degli astrociti e gli assoni neuronali. Questo complesso anatomico e funzionale costituisce la prima linea di difesa contro le azioni dannose dell'ischemia e di altre forme di danno cerebrale, inclusa la pressione di perfusione elevata. In differenti modelli murini di ipertensione sperimentale è stato dimostrato che l'aumento della pressione di perfusione cerebrale altera la barriera emato-encefalica ed induce una patologia simile all'Alzheimer, caratterizzata da tipici accumuli di beta-amiloide nella corteccia e nell'ippocampo cerebrale¹⁷.

Risposta neuroinfiammatoria nelle patologie neurodegenerative

In questi casi, la risposta neuroinfiammatoria si basa essenzialmente su meccanismi immunitari nativi piuttosto che su quelli adattativi. In particolare, il primo tipo di processo coinvolge i macrofagi, il sistema del complemento e numerose citochine, chemochine, proteine della fase acuta e metaboliti dell'acido arachidonico. La risposta immunitaria adattativa, che usa gli stessi mediatori chimici, i linfociti T e B ed anticorpi specifici, è scarsamente coinvolta nella malattia di Alzheimer. La reazione infiammatoria di difesa è innescata dalla microglia, le cellule immunitarie residenti del cervello, fornite di numerosi recettori in grado di avvertire modifiche delle condizioni fisiologiche¹⁸, per esempio in conseguenza di danno neuronale con liberazione di ATP, neurotrasmettitori, fattori di crescita o citochine¹⁹, oppure sostanze che ordinariamente non si riscontrano nel cervello sano, come fattori della coagulazione, costituenti intracellulari rilasciati da cellule necrotiche, cellule apoptotiche. In qualunque modo sia stata attivata, la microglia può proliferare ed andare incontro a modificazioni della morfologia cellulare dall'aspetto ramificato a quello ameboide, rispondendo in maniera adeguata alla noxa patogena in maniera tradizionale o alternativa. Quest'ultima risposta della microglia è meno potente di quella classica ed è caratterizzata da una ridotta produzione di ossido nitrico ed un'umentata produzione di citochine antiinfiammatorie^{20,21}.

La conoscenza di questi meccanismi è particolarmente importante per individuare nuove prospettive terapeutiche. Infatti, se la riduzione dei valori pressori ha abbassato marcatamente l'incidenza di ictus, soprattutto di quello emorragico, che rappresentava la quota maggiore dal punto di vista epidemiologico, è ancora in discussione la strategia più efficace per ridurre ulteriormente l'ictus ischemico e soprattutto il danno cerebrale indotto dall'aumento cronico dei valori pressori. In questo contesto, un primo contributo è venuto certamente dallo studio LIFE²² e dallo studio MOSES²³, che hanno coerentemente dimostrato un'ulteriore riduzione del rischio di ictus, di entità pari ad oltre il 20%, quando la riduzione di pressione viene ottenuta con un regime terapeutico a base di un antagonista dei recettori AT1 dell'angiotensina II piuttosto che con un bloccante dei recettori beta-adrenergici o di un calcio antagonista. Le osservazioni precedentemente riportate, che dimostrano un ruolo del sistema renina angiotensina nella trasduzione del segnale patogeno innescato dall'aumento della pressione, forniscono un'esauriente spiegazione di questo fenomeno. Più complesso appare il discorso della prevenzione del danno cerebrale da aumento cronico della pressione arteriosa. In questo contesto, risultati ottenuti in un modello murino dimostrano che un trattamento acuto o cronico con una endotossina batterica lipopolisaccaride²⁴, capace di indurre un'intensa attivazione della microglia, riduce l'accumulo di beta-amiloide indotto dall'ipertensione, suggerendo che la stimolazione della risposta neuroinfiammatoria può rappresentare una promettente strategia per limitare la malattia di Alzheimer indotta da patologia vascolare.

Un'ulteriore prospettiva terapeutica riguarda il controllo delle alterazioni cognitive ed in particolare la riduzione della memoria tipiche della patologia ipertensiva e, più in generale, aterosclerotica. In questo contesto va sottolineato che studi sperimentali hanno fornito risultati interessanti per una sostanza presente in natura, la berberina. Questa ha dimostrato effetti antidepressivi e neuroprotettivi nelle malattie neurodegenerative^{25,26}. Recenti studi hanno dimostrato la capacità di migliorare e prevenire i sintomi legati alla Malattia di Alzheimer attraverso l'ini-

bizione delle colinesterasi e della produzione della β -amiloide^{27,28} e degli effetti antiossidanti²⁹. Altri studi hanno dimostrato la capacità della berberina di aumentare i livelli di noradrenalina e serotonina nel cervello di ratti e contemporaneamente di inibire il sistema dopaminergico^{30,31}. Studi attualmente in corso nell'uomo potranno dirci se questo tipo di terapia, con effetti favorevoli, sia utilizzabile come cura nei confronti delle alterazioni cognitive indotte dall'ipertensione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Messerli FH, Williams B, Ritz E*. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591-603
- 2) *Palmer AJ, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beevers DG, Coles EC, Ledingham JG, O'Riordan PW, Petrie JC, Rajagopalan BE, Webster J et al*. Relation between blood pressure and stroke mortality. *Hypertension* 1992; 20:601-605
- 3) *Zhang H, Thijs L, Staessen JA*. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006; 48:187-195
- 4) *Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C*. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-26
- 5) *Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark HG et al*. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354:588-600
- 6) *Vecchione C, Frati A, Di Pardo A, Cifelli G, Carnevale D, Gentile MT, Carangi R, Landolfi A, Carullo P, Bettarini U et al*. Tumor necrosis factor-alpha mediates hemolysis-induced vasoconstriction and the cerebral vasospasm evoked by subarachnoid hemorrhage. *Hypertension* 2009; 54:150-156
- 7) *Stanimirovic D, Satoh K*. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol* 2000; 10:113-126
- 8) *Iadecola C, Alexander M*. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:89-94
- 9) *Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, Giese T, Veltkamp R*. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med* 2009; 15:192-199
- 10) *Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A*. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-45
- 11) *Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA*. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37:345-350
- 12) *Mandybur TI*. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45:79-90
- 13) *Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Ghiso J, Frangione B*. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. *Brain Pathol* 2002; 12:343-357
- 14) *Zlokovic BV*. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008; 57:178-201
- 15) *de la Torre JC*. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33:1152-62
- 16) *Marin DB, Breuer B, Marin ML, Silverman J, Schmeidler J, Greenberg D, Flynn S, Mare M, Lantz M, Libow L et al*. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness. *Atherosclerosis* 1998; 140:173-180
- 17) *Gentile MT, Poulet R, Di Pardo A, Cifelli G, Maffei A, Vecchione C, Passarelli F, Landolfi A, Carullo P, Lembo G*. Beta-amyloid deposition in brain is enhanced in mouse models of arterial hypertension. *Neurobiol Aging* 2009; 30:222-228

- 18) *Hanisch UK, Kettenmann H.* Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 2007; 10:1387-94
- 19) *Colton CA, Mott RT, Sharpe H, Xu Q, Van Nostrand WE, Vitek MP.* Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD. *J Neuroinflammation* 2006; 3:27
- 20) *Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M.* The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25:677-686
- 21) *McGeer PL, McGeer E Rogers J, Sibley J.* Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 1990; 335:1037
- 22) *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003
- 23) *Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC.* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218-26
- 24) *Carnevale D, Mascio G, Ajmone-Cat MA, D'Andrea I, Cifelli G, Madonna M, Cocozza G, Frati A, Carullo P, Carnevale L et al.* Role of neuroinflammation in hypertension-induced brain amyloid pathology. *Neurobiol Aging* 2012; 33:205 e219-229
- 25) *Kulkarni SK, Dhir A.* On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. *Eur J Pharmacol* 2008; 589:163-172
- 26) *Kulkarni SK, Dhir A.* Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytother Res* 2010; 24:317-324
- 27) *Xiang J, Yu C, Yang F, Yang L, Ding H.* Conformation-activity studies on the interaction of berberine with acetylcholinesterase: Physical chemistry approach. *Progress in Natural Science* 2009; 19:1721-25
- 28) *Huang L, Shi A, He F, Li X.* Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2010; 18:1244-51
- 29) *Jung HA, Min BS, Yokozawa T, Lee JH, Kim YS, Choi JS.* Anti-Alzheimer and antioxidant activities of *Coptidis Rhizoma* alkaloids. *Biol Pharm Bull* 2009; 32:1433-38
- 30) *Peng WH, Lo KL, Lee YH, Hung TH, Lin YC.* Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci* 2007; 81:933-938
- 31) *Lee B, Yang CH, Hahm DH, Choe ES, Lee HJ, Pyun KH, Shim I.* Inhibitory Effects of *Coptidis rhizoma* and Berberine on Cocaine-induced Sensitization. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6:85-90