

Linee guida relative all'applicazione delle indagini strumentali di flusso ematico cerebrale in situazioni particolari, ai fini della diagnosi di morte in soggetti affetti da lesioni encefaliche

(Decreto Ministeriale 22 agosto, 1994, n° 582)

Gruppo di lavoro della Consulta Nazionale per i Trapianti

Rianimatori: A.G. Chiarelli, F. Giordano, F. Lusenti, C. Martini, F. Procaccio, D. Testasecca

Neurologi: C. De Fanti, G. Ottonello, P. Rossini

Neuroradiologi: A. Beltramello, F. Di Paola, F. Menichelli

Medici Legali: A. Gianelli, D. Rodriguez

NITp: C. Pizzi

Premessa

La stesura delle linee guida tiene conto:

- del contesto normativo italiano vigente;
- dell'evidenza scientifica (ove disponibile);
- della buona pratica clinica.

Il Comma 2 dell'Articolo 2 del Decreto Ministeriale 22 agosto, 1994, n° 582 impone che l'iter diagnostico terapeutico, finalizzato anche alla certezza della diagnosi eziopatogenetica, debba prevedere, in situazioni particolari, l'esecuzione di indagini strumentali atte ad evidenziare l'esistenza o assenza del flusso ematico cerebrale.

Le situazioni particolari riguardano:

- i bambini di età inferiore ad uno anno;
- la presenza di fattori concomitanti (farmaci depressori nel Sistema Nervoso Centrale, ipotermia, alterazioni endocrino-metaboliche, ipotensione sistemica pregressa) di grado tale da interferire sul quadro clinico complessivo;
- le situazioni che non permettono una diagnosi eziopatogenetica certa o che impediscono la esecuzione dei riflessi del tronco encefalico o dell'elettroencefalogramma.

Vengono di seguito discusse le problematiche relative alla presenza di fattori concomitanti ed alle metodiche per l'accertamento del flusso ematico cerebrale.

FATTORI CONCOMITANTI

1. Farmaci depressori del Sistema Nervoso Centrale

Per quanto attiene all'interferenza di sostanze ad azione neurodepressiva nella diagnosi di morte, si ricorda che il problema può riguardare un'intossicazione da sostanze la cui natura sia nota o sospetta, ma per lo più è relativo all'impiego di farmaci sedativi somministrati in infusione continua.

Si richiama l'attenzione sul fatto che il comma 2 dell'articolo 2 del DM 582/94 indica la necessità di escludere la presenza di fattori concomitanti “.. di grado tale da interferire sul quadro clinico complessivo”, cioè sulla diagnosi di morte con criteri neurologici.

Non è quindi la semplice nozione anamnesticca di somministrazione recente o attuale di farmaci o di sostanze ad azione sedativa che impedisce la diagnosi di morte, bensì solo un'eventuale, persistente azione neurodepressiva di grado tale da interferire sui parametri fondamentali su cui la diagnosi di morte si basa: l'assenza dei riflessi del tronco encefalico, della respirazione spontanea e la presenza di silenzio elettrico cerebrale (D.M. 582/94 art. 2 c. 1 e art. 3 c. 1).

Anche se non è possibile formulare linee guida analitiche riguardanti tutte le molteplici e diverse situazioni che possono verificarsi nella pratica clinica, pur tuttavia nel caso di impiego per ragioni terapeutiche di farmaci neurodepressori, si può affermare con sicurezza e concordare sui punti seguenti:

- **Il rilievo di livelli ematici compresi nel range terapeutico della sostanza esclude di per sé un'interferenza significativa sui parametri clinici ed elettroencefalografici**, per quanto concerne l'uso di farmaci antiepilettici, ivi comprese le benzodiazepine.
- Nel caso di impiego prolungato e ad alti dosaggi di alcuni farmaci neurodepressori, si ricorda la possibilità di far ricorso ad antidoti specifici, allo scopo di verificare la risposta clinica ed elettroencefalografica; in ogni caso occorre considerare la farmacocinetica del singolo farmaco rispetto ai dosaggi utilizzati, alla durata di infusione del farmaco e all'intervallo di tempo intercorso dalla somministrazione in bolo o dalla sospensione dell'infusione, sulla base delle conoscenze cliniche e farmacologiche consolidate.

In conclusione i criteri sopra descritti possono indirizzare nel singolo caso la valutazione della necessità o meno di ricorrere alle indagini atte ad evidenziare l'assenza o la presenza di flusso ematico cerebrale.

2. Ipotermia

È noto che lo stato di ipotermia può alterare il quadro elettroencefalografico e neurologico, come pure dalla letteratura sono riferiti dati che indicano come necessari per la diagnosi di morte valori della temperatura corporea centrale al di sopra dei 32°C. Ma ad ulteriore garanzia della procedura diagnostica di morte nei soggetti affetti da lesione encefalica è necessario protrarre ogni trattamento rianimatorio sino a quando la temperatura corporea centrale non abbia raggiunto e mantenuto i 35°C.

3. Alterazioni endocrino-metaboliche

Allo stato attuale non esistono dati significativi riguardanti l'influenza delle alterazioni endocrino-metaboliche sulla diagnosi di morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche.

E' comunque possibile almeno ricordare alcuni punti.

- Gli squilibri elettrolitici non sono in grado di determinare da soli il silenzio elettrico cerebrale.
- L'ipoglicemia grave può indurre la cessazione dell'attività elettrica cerebrale dovuta a necrosi neuronale
- Non sono noti altri casi di deficit endocrini in grado di produrre silenzio elettrico cerebrale.
- Alcune forme d'encefalopatia tireotossica progressiva possono portare, anche se raramente, a quadri di EEG gravemente rallentato e spesso periodico (ma mai isoelettrico).
- L'encefalopatia uremica e/o epatica può comportare una gravissima compromissione dell'attività elettrica cerebrale e del quadro clinico neurologico.

In considerazione di quanto precedentemente espresso, è raccomandata la correzione delle alterazioni endocrino-metaboliche rilevate, onde permettere la diagnosi di morte. Qualora ciò si dimostri impossibile, si rende necessario il ricorso alle indagini atte ad evidenziare l'assenza o la presenza di flusso ematico cerebrale.

4. Ipotensione sistemica progressa

Nei casi di ipotensione arteriosa progressa è comunque importante che questa sia stata corretta al momento di effettuare la diagnosi di morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche: in caso contrario si rende necessario il ricorso alle indagini atte ad evidenziare l'assenza o la presenza di flusso ematico cerebrale.

Bibliografia (relativa ai fattori concomitanti)

- 1.KNOESTER PD, JONKER DM, VAN DER HOEVEN RT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br.J.Pharmacol.* 2002, 53: 501-507
- 2.STOVER JF, LENZLINGER PM, STOCKER R, MORGANTI-KOSSMAN MC et al Thiopental in CSF and serum correlates with prolonged loss of cortical activity. *Eur. Neurol.*, 1998, 39: 223-238.
- 3.WINER JW, ROSENWASSER RH, JIMENEZ F. Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic end point during barbiturate coma. *Neurosurgery*, 1991, 29: 739-741.
- 4.GUERIT JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. *Neurophysiol.Clin.* 1999, 29: 301-317
- 5.GUERIT JM, FISCHER C, FACCO E, TINUPER P, MURRI L, RONNE-ENGSTROM E, NUWER M. Standards of clinical practice of EEG and EPs in comatose and other unresponsive states. *Guideline of the International Federation of Clinical neurophysiology, EEG J. suppl* 52,1999, pp 117.131
- 6.Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993 Jul; 7(3):611-25.
Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology.
Auer RN, Siesjo BK.
- 7.C. in *Neurol.Neurosurg.* 1984, 86:295-298
Thyroid crisis presenting as coma.
Laman DM, Berghout A, Endtz LJ, van der Vijver JC, Wattendorff AR.
- 8.*J.Clin. Neurophysiol.* 1984, 1: 357-407
Electroencephalography in diffuse encephalopathies.
Markand ON.
- 9.EFMWijdicks
The diagnosis of brain death.
N Engl J Med 344:1215-1221, 2001
- 10.AG Chiarelli
Linee guida interne dell'AO di Careggi per la valutazione clinica e laboratoristica della possibile interferenza delle sostanze neurodepressive nella diagnosi di morte encefalica.
"Manuale del corso nazionale per coordinatori alla donazione e prelievo di organi".
Ed. Compositori, Bologna, 2002, pp 85-87

METODICHE PER L'ACCERTAMENTO DEL FLUSSO CEREBRALE

Le indagini strumentali volte ad accertare l'assenza di flusso cerebrale devono essere indicate e fatte eseguire dal rianimatore nella fase della diagnosi di morte nell'ambito dell'iter diagnostico- terapeutico globale definito dalla Legge.

Per l'esecuzione di tali indagini si configura lo stato di necessità (articolo 54 del Codice Penale) in virtù del quale si deve agire in assenza del consenso del paziente; in queste condizioni il consenso acquisito dai congiunti di soggetti maggiorenni non ha alcun valore legale, il che non esime i medici dall'informare i medesimi in maniera esaustiva.

Nei soggetti minorenni il consenso sarà acquisito dai genitori o da chi esercita la patria potestà.

Tra le metodiche attualmente disponibili per l'accertamento del flusso ematico cerebrale **sono ammesse e raccomandate l'Angiografia cerebrale, la Scintigrafia cerebrale e il Doppler Transcranico (TCD).**

Le altre metodiche, quali la Risonanza Magnetica, l'Angio-RM, l'Angio-TAC, e la Xenon-TAC sono degne di attenzione e potranno essere affiancate alle precedenti, qualora in futuro maggiormente validate.

1. Angiografia Cerebrale

L'angiografia cerebrale rappresenta l'indagine che può essere eseguita in ogni Ospedale dotato di una diagnostica angiografica digitale. E' tecnica di indagine codificata ed eseguita da molti anni, il cui indice di affidabilità è estremamente elevato ed accettato all'unanimità dalla letteratura internazionale. E' inoltre un'indagine che abbisogna di una chiara esplicitazione circa il materiale da utilizzare, il tipo ed il quantitativo di mezzo di contrasto da utilizzare ed inoltre necessita di una definitiva decisione circa la sede e la modalità di iniezione del mezzo di contrasto per valutare l'assenza di flusso ematico cerebrale. L'opacizzazione dei quattro tronchi epi-aortici (arterie carotidi, arterie vertebrali) ottenuta mediante arteriografia con cateterizzazione selettiva dei loro ostî potrebbe essere considerata il miglior mezzo di accertamento di arresto circolatorio intracranico, ma in realtà per l'espletamento di tale indagine sono necessarie competenze non ovunque diffuse in tutto il territorio nazionale, senza trascurare la possibilità - anche se minima - di possibili danni iatrogeni (ad esempio: dissezioni vasali) che potrebbero inficiarne l'attendibilità. Inoltre la visualizzazione artefattuale dei vasi intra-cranici per l'elevata pressione di iniezione, pur in presenza di morte encefalica, è più probabile per le iniezioni selettive dei vasi epi-aortici rispetto all'iniezione del mezzo di contrasto in arco aortico (Heiskanen). Per questi motivi si ritiene preferibile - e se ne raccomanda l'utilizzazione - l'angiografia dei tronchi sovraortici ottenuta mediante iniezione di elevata quantità di mezzo di contrasto sotto pressione nell'arco aortico a livello dell'aorta ascendente attraverso catetere "pig-tail" con fori laterali. Ai fini dell'accertamento di morte tale esame deve essere effettuato sul soggetto non ipoteso e deve documentare l'assenza di riempimento delle arterie intracraniche a livello del loro ingresso intra-cranico (a livello della porzione petrosa delle arterie carotidi interne per la circolazione anteriore e a livello del forame magno per le arterie vertebrali del circolo posteriore). La opacizzazione del seno longitudinale superiore - possibile attraverso rami meningei o vene emissarie - non inficia il giudizio di positività per arresto di flusso cerebrale. Il criterio di correttezza dell'esame deve essere costituito dalla normale opacizzazione delle arterie carotidi esterne.

Metodologia nel paziente adulto

- Sede di iniezione: arco aortico cateterizzato per via femorale (se possibile) posizionando il catetere utilizzato a livello della porzione sopra-valvolare dell'aorta ascendente onde ottenere una omogeneizzazione la più completa possibile del bolo di contrasto ed ottenere pertanto l'opacizzazione del circolo carotideo anteriore e del circolo vertebro-basilare posteriore.
- Tipo di catetere: tipo "pig-tail" di calibro 4-5 french;
- Mezzo di contrasto: m.d.c. organo-iodato idrosolubile non ionico a concentrazione non inferiore a 300 mgr. I/ml;
- Quantità: 30-35 ml con iniezione mediante pompa automatica;
- Flusso: 15 ml/secondo;
- Ritardo: 0.5 sec;
- P.S.I.: 750-1000 a seconda del tipo di catetere utilizzato;
- Tempo di ripresa: 20 sec.

Metodologia nei bambini di età inferiore ad un anno

- Tipo di catetere: tipo "pig-tail" 3-4 french;
- Mezzo di contrasto: m.d.c. organo-iodato idrosolubile non ionico a concentrazione non inferiore a 300 mgr. I/ml;
- Quantità: 6-8 ml con iniezione mediante pompa automatica;
- Flusso: 2 ml/sec;
- Ritardo: 0.5 sec.;
- P.S.I.: 450-700 a seconda del tipo di catetere utilizzato;
- Tempo di ripresa: 20 sec.

Bibliografia

1. EELCO FM WIJCKS, MD. The diagnosis of Brain Death: N. Engl. J Med Vol. 344, 16: 1215-1221, 2001.
2. BRADAC GB, SIMON RS. Angiography in brain death. Neuroradiology 7: 25-28, 1974.
3. HEISKANEN O. Cerebral circulatory arrest caused by acute increase of intracranial pressure. Acta Neurol. Scand. 40 (suool.): 7-59, 1964

2. Scintigrafia Cerebrale

La Medicina Nucleare riveste un ruolo determinante nella dimostrazione di arresto di flusso ematico cerebrale.

La scintigrafia cerebrale utilizza un radiofarmaco, capace di attraversare la barriera ematoencefalica intatta (Tecnezio 99mTC HMPAO o 99mTC ECD), che è trattenuto dalle cellule cerebrali dopo la fase iniziale di flusso, indicando non soltanto la presenza di quest'ultimo, ma anche l'eventuale attività cerebrale. Altro vantaggio offerto da questa metodica è che l'esame, nella sua semplicità di esecuzione, potendo avvalersi di una semplice acquisizione planare, può essere eseguito in ogni ospedale dotato di Medicina Nucleare. Ove disponibile (la grande maggioranza dei grandi ospedali ne è dotata), è preferibile espletare tale indagine in acquisizione Tomografica Brain SPECT (Singol Photon Emission Computed Tomography).

Per la dimostrazione di arresto del flusso ematico cerebrale, la scintigrafia deve documentare l'assenza dell'"uptake" intracerebrale del tracciante (c.d. segno della "testa vuota").

Metodologia

- Si prepara un eluato fresco di 740 MBq (20mCi) di TC 99 unito a HMPAO (Ceretek) o ECD ricostituito in 5 ml di NaCl 0,9% e iniettato in vena al paziente entro 30 minuti dalla ricostituzione;
- lo studio planare viene acquisito in proiezione anteriore a paziente supino e registrato per 60 secondi dopo il bolo endovena;
- dopo 5-10 minuti viene acquisita una proiezione planare statica anteriore, una laterale destra e una sinistra;
- si esegue, al termine delle acquisizioni planari, una acquisizione tomografica SPECT, per 360° di rotazione, a paziente supino, step and shoot, ogni 5° con tempo di 20 secondi/step, della durata totale di 25 minuti;
- si ottiene poi una ricostruzione secondo i tre piani ortogonali;
- si ricerca la presenza di flusso ematico intracranico e la captazione del 99mTC-HMPAO per presenza o meno di funzione cerebrale;
- si pone la diagnosi di assenza di flusso arterioso a livello delle arterie intracraniche del circolo anteriore e di quello posteriore;
- il criterio di correttezza dell'esame può prevedere il rilievo dell'"uptake" epatico del tracciante.

Bibliografia

1. COSTA DC, MOTTEUX IM, Mc CREADY AC. Diagnosis of brain death with TC99m HMPAO. European Journal of Nuclear Medicine 18: 503-506, 1991.
2. BONETTI MG, CIRITELLA P, VALLE G, PERRONE E. 99Mtc HMPAO brain perfusion SPECT in brain death. Neuroradiology 37: 365-369, 1995.

3. Doppler transcranico nella diagnosi di morte encefalica

Metodologia

L'esame Doppler Transcranico può essere utilizzato per la dimostrazione di arresto del flusso ematico cerebrale purchè vengano rispettate le seguenti condizioni procedurali:

- a. l'esplorazione deve essere condotta tanto in sede sovratentoriale bilateralmente (utilizzando la finestra ossea temporale), quanto in sede infratentoriale (utilizzando la finestra occipitale). In tal modo risulterà valutato sia il circolo cerebrale anteriore bilateralmente sia quello posteriore;
- b. devono essere valutati, in concomitanza con l'esecuzione del test, i valori di PA sistemica che non deve essere inferiore a 70 mm Hg come valore sistolico. Ciò al fine di escludere transitori arresti del circolo cerebrale dovuti a ipotensione.
- c. devono essere considerati probatori di arresto di circolo i seguenti pattern:
 - c1. inversione del senso del segnale in diastole rispetto alla sistole ("segnale riverberante", "segnale oscillante");
 - c2. presenza di "punte sistoliche", caratterizzate da velocimetria e durata molto ridotte, senza alcun segnale diastolico
 - c3. assenza di segnale sia durante la sistole che durante la diastole, solo nei due casi seguenti:

- I.** quando attraverso ognuna delle tre finestre ossee (temporale sinistra, temporale destra, occipitale) venga evidenziato il segnale di almeno un vaso, con uno dei quadri descritti ai punti *c.1* , *c. 2*, in modo che sia dimostrata la pervietà delle tre finestre stesse.
- II.** quando attraverso un precedente esame eseguito dallo stesso operatore sullo stesso paziente sia stata dimostrata la pervietà delle finestre ossee, evidenziando la presenza di flusso nelle arterie intracraniche usualmente valutate con il Doppler transcranico.
- d.** i pattern descritti al punto **c.** devono essere rilevati in almeno due esami eseguiti a non meno di 30' l'uno dall'altro

Bibliografia

1. AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE. Assessment: Transcranial Doppler. Neurology 40: 680-681, 1990.
2. DUCROCQ X, HASSLER W, MORITAKE K, NEWELL DW, VON REUTERN GM, SHIOGAI I, SMITH RR. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology ReseaRCH Group of the World Federation of Neurology. J. Neurological Sci. 159: 145-150, 1998.
3. WIJICKS EFM. The diagnosis of brain death. N. Engl. J. Med. 344, 16: 1215-1221, 2001
4. AZEVEDO E, TEIXEIRA J, NEVES JC, VAZ R. Transcranial Doppler and brain death. Transplant. Proc. 32 (8): 2579-2581, 2000
5. KARAAL K, CEVIKOL C, SENOL U, ARICI G, KABAALIOGLU A, RAMAZANOGLU A, BIRCAN O. Orbital Doppler Sonography findings in cases of brain death. AJNR Amm. J. Neuroradiol. 21(5): 58-60, 2002
6. LAMPL Y, GILAD R, ESCHER Y, RAPOPORT A, SADEH M. Diagnosis of brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. Arch. Neurol. 59 (1): 58-60, 2002.
7. FAYEN DM, LAMER C, PILORGET A, MOREAU T, BELOUCIF S, ECHTER E. Evaluation of pulsed Doppler common carotid blood flow as a noninvasive method for brain death diagnosis: a prospective study. Anesthesiology 72: 222-229, 1990

Si riporta per completezza una breve descrizione delle caratteristiche delle tecniche strumentali prima accennate, che potranno avere in futuro maggior diffusione.

4. Risonanza magnetica ed Angio-RM

La Risonanza Magnetica può rilevare l'assenza di flusso utilizzando sequenze in densità protonica e T2, dimostrando l'assenza di differenziazione tra sostanza bianca e sostanza grigia. L'angio-RM può fornire rilievi di flusso simili a quelli dell'Angiografia per catetere; l'espletamento però di questa indagine, non sempre facile in Pazienti in ventilazione assistita, unito alla possibilità di falsi negativi (rilievo di opacizzazione di rami endo-cranici con sangue stagnante per l'elevato segnale associato alla metaemoglobina in assenza di flusso ematico reale) fanno sì che anche questo esame possa essere validato e raccomandato solo dopo ulteriori studi comparativi aventi per "gold standard" l'angiografia cerebrale per catetere o la scintigrafia cerebrale.

Bibliografia

1. KENDALL MJ, PATRICK PB. MR diagnosis of Brain Death. AJNR 13: 65-66, Jan/Fe 1992.

2. KARANTANAS AH, HADJIGEORGION GM, PATERAKIS K. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. EUR Radiol 12 (11): 1210-6, Nov 2002.

5. Angio-TAC

L'angio-TAC può fornire rilievi di flusso simili a quelli dell'Angiografia per catetere e non presenta, almeno in teoria, possibilità di falsi positivi o negativi. Uno svantaggio può essere costituito dalla non ancora globale diffusione delle macchine spirali nel territorio nazionale. L'accoppiamento, nella stessa seduta, con il rilievo TAC morfologico e dell'eventuale TC-perfusione che consente la valutazione del flusso ematico (BF), del volume ematico (BV), del tempo di transito medio (MTT) e del tempo di picco (PT), sia a livello emisferico che regionale nei territori vasculo-distributivi dei tre principali assi arteriosi (arterie cerebrali anteriore, media e posteriore) rendono tale metodica sicuramente molto interessante e degna di essere validata dopo ulteriori studi comparativi aventi sempre per riferimento l'Angiografia per catetere o la scintigrafia cerebrale.

Bibliografia

1. KOENIG M, KRAUS M, THEEK C et al. Quantitative Assessment of the Ischemic Brain by Means of Perfusion-Related Parameters Derived From Perfusion CT. Stroke 32: 431-437, 2001.

6. XENON-TAC

Tale metodo, pur altamente affidabile, è al momento, troppo poco diffuso in Italia per poter essere proposto su scala nazionale.

Bibliografia

1. JOHNSON DW, WARREN AS, MICHAEL PM et al. Stable Xenon CT Cerebral Blood Flow Imaging: Rationale for and Role in Clinical Decision Making. AJNR 12: 201-213, March/April 1991.

2. PISTOIA F, JOHNSON DW, DARBY JM et al. The role of xenon CT measurements of cerebral blood flow in the clinical determination of brain death. AJNR Am J Neuroradiol 12(1): 97-103, Jan-Feb 1991.

Conclusioni

Il Gruppo di Lavoro sottolinea la validità e l'attualità dell'impianto legislativo vigente. Nel corso degli anni sono state introdotte e validate nuove tecnologie (neuroradiologiche, ultrasonografiche, di medicina nucleare e neurofisiopatologiche) che integrano il tradizionale esame EEG e sono state accumulate numerose evidenze scientifiche che potrebbero richiedere una revisione del Regolamento (D.M. 582/94) che detta gli aspetti tecnici che supportano la diagnosi clinica di morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche.

Inoltre, in un ambito in cui gli aspetti professionali qualificanti svolgono un ruolo fondamentale, è estremamente opportuna l'identificazione e l'attuazione di percorsi di formazione permanente per tutte le figure professionali che ruotano intorno al problema in oggetto.

Il Gruppo di Lavoro infine raccomanda:

- **Di redigere a livello locale procedure di indagine basate sulle presenti linee guida sia per la determinazione dei livelli ematici dei farmaci neurodepressori sia per l'impiego delle metodiche strumentali atte alla dimostrazione dell'assenza del flusso ematico cerebrale;**
- **Di fare ricorso, ai fini della obbligatoria refertazione finale di assenza di attività elettrica cerebrale, alle indagini strumentali in tutti quei casi in cui la valutazione del silenzio elettrico cerebrale possa essere inficiata da fattori artefattuali documentati.**

1 settembre 2003