

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND  
PHARMACY TIMIȘOARA  
DOCTORAL SCHOOL  
MEDICINE**



**AN INTEGRATED APPROACH TO THE ROLE OF  
NEUROSONOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF  
CEREBROVASCULAR AND ASSOCIATED DISEASES**

**ABSTRACT - HABILITATION THESIS**

**PROF. JIANU DRAGOȘ CĂTĂLIN**

**DEPARTMENT VIII-NEUROSCIENCES**

**DISCIPLINE of NEUROLOGY**

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**TIMISOARA**

**2020**

## Abstract

*The first part of my habilitation thesis presents the relevance and originality of my achievements.*

**My academic career** has been based on two essential components: ongoing self-improvement to obtain the professional skills required by the progress of neurology, and the transmission of knowledge to all those interested. I completed my PhD in 2001 as an assistant Professor.

**My medical career** Since 2001, I have been senior consultant neurologist. In 2005, I obtained a certificate in Neurosonology. Since 2018, I have been the Secretary of the National Commission of Neurology of the Romanian Health Ministry.

**My scientific achievements** are represented by 7 books as single or first author (one published abroad as single author), 5 chapters (as first author) in 5 treatises published abroad, and 465 scientific papers. I published 24 full-text articles in ISI indexed journals (total IF of 36.069); 8 as a first author, 6 as a principal author (total IF of 16.497). The Hirsch index (Web of Science) is 7. I received 6 scholarships. I took part in 6 grants awarded following a competition (2 as Director).

*My scientific achievements covered different research topics:*

**1) ischemic stroke 2) neuro-ophthalmology 3) vascular aphasias 4) vascular cognitive impairment (VCI).**

*My fields of scientific research have focused on two main areas:*

**A. The role of the extracranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of cerebrovascular (CVD) and associated diseases.**

50% of all ischemic strokes are due to thromboembolic events (from cardiac origin or from large vessels disease), while 25% of them are caused by small vessels disease.

Extracranial Doppler ultrasonography analyzes extracranial vessel wall anatomy and detects parietal anomalies. It can rule out both stenosis and occlusion in the carotid bulb and can assess the arterial blood flow characteristics.

*My main contributions in this field are the following:*

**1. Transient Perivascular Inflammation of the Carotid artery (TIPIC) syndrome** should be considered in the differential diagnosis of neck pain. We propose four major criteria: a) presence of acute pain overlying the carotid artery, which may or may not radiate to the head, b) eccentric perivascular infiltration (PVI) on imaging, c) exclusion of another vascular or nonvascular diagnosis with imaging, d) improvement within 14 days either spontaneously or with anti-inflammatory treatment.

**2. Carotid body paragangliomas**, which are hyper vascularized tumours of the carotid body are represented by a painless latero-cervical mass. Duplex ultrasound helps define vascularity of the tumour, and precise its location at carotid bifurcation.

**3. In the case of multiple congenital anomalies of carotid and vertebral arteries**, their diagnosis is based on combined use of duplex ultrasound and CT-A.

**4. Large vessels GCA.** Duplex ultrasound has a high sensitivity to detect the “dark halo” sign in this disease.

**5. GCA with eye involvement.** It consists in arteritic anterior ischemic optic neuropathy or central retinal artery occlusion, with abrupt, painless, and severe loss of vision of the involved eye. Because Duplex ultrasound data of temporal arteries do not correlate with eye complications, Color Doppler imaging of the orbital vessels is of critical importance, in order to quickly differentiate the mechanism of eye involvement (arteritic, versus non-arteritic); the former should be treated promptly with systemic corticosteroids to prevent further visual loss of the fellow eye.

***B. The role of the transcranial Doppler (TCD) ultrasonography in the diagnosis of CVD and associated diseases.***

TCD combines in real-time intracranial blood flow patterns and velocity modifications with arterial diameter in the stenotic vessels.

*My main contributions in this field are the following:*

**1. Vascular aphasia and Doppler ultrasound.** Aphasia represents a central disorder of language that impairs a person's ability to understand and produce spoken and written language. Vascular aphasia (aphasia in stroke) have not typically corresponded to linguistic domains because lesions involve vascular territories, rather than being restricted to the dorsal fronto-parietal language or the ventral temporal language networks. Doppler ultrasonography is a reliable method for the evaluation of the intracranial arteries stenosis/occlusions and helps identify the intracranial hemodynamic impairment in the cervical ICAs diseases causing vascular aphasia.

**2. In type 2 DM, endothelial dysfunction in the cerebral vessels appears before the endothelial impairment at the glomerular level,** thus explaining why these patients may develop cerebral vessels modifications while remaining normoalbuminuric. At brain level, the plasma levels of a biomarker of endothelial dysfunction (asymmetric dimethyl-arginine) correlated with the cerebral hemodynamic indices, evaluated by TCD.

**3. In normoalbuminuric patients with type 2 DM, proximal tubule (PT) dysfunction may precede the stage of microalbuminuria.** The increase in biomarkers for PT dysfunction in incipient diabetic nephropathy and diabetic cerebral microangiopathy preceded the increase in the urine albumin: creatinine ratio (UACR), thus supporting this statement.

**4. In our studies we found that plasma glycated peptides (AGEs) are directly involved in the endothelial dysfunction in the brain vasculature,** and are associated with the PT dysfunction in normoalbuminuric type 2 DM patients.

**5. Cerebrovascular microangiopathy has a high prevalence in normotensive type 2 DM patients** and has a predictive value for the concomitant development of diabetic nephropathy. The reverse is also valid, because it may also occur in normoalbuminuric type 2 DM patients.

**6. TCD is a sensitive and a reliable tool in the detection of cerebral microangiopathy in DM patients.**

**7. Cerebrovascular reactivity (CVR) is impaired in normoalbuminuric type 2 DM patients.** The cerebral vasodilator capacity is diminished during hypercapnia induced by the breath-holding test. These cerebral haemodynamic changes correlate significantly with duration of DM, endothelial dysfunction, parameters of inflammation, AGEs, UACR, cystatin C, and glomerular filtration rate in these patients.

***The second part of my thesis is dedicated to career development plans.***

The major short-term objective in terms of academic career development is getting my habilitation in order to be able to supervise PhD students in the field of Neurology. Because interdisciplinary studies are the basis for new projects and relevant publications, I will continue to participate in multi-disciplinary research teams, both Romanian and foreign.

I propose the following research directions, focusing on cerebrovascular and associated diseases: *a) cerebral and renal impairment in patients with type 2 DM, b) neuro-ophthalmology, c) Vascular Cognitive Impairment, and vascular aphasias, d) cerebral venous thrombosis.*

## Rezumat

*Prima parte a tezei de abilitare prezintă relevanța și originalitatea realizărilor mele.*

**Cariera academică** s-a bazat pe două componente esențiale: auto-perfecționarea continuă, necesară pentru obținerea abilităților profesionale solicitate de progresul neurologiei și transmiterea cunoștințelor acumulate tuturor celor interesați. Din 2001 sunt doctor în medicină, fiind atunci asistent universitar.

**Cariera medicală** Din 2001 sunt medic primar neurolog. În 2005 am obținut competența în Ultrasonografie Doppler Cerebrală. Din 2018 sunt secretarul Comisiei Naționale de Neurologie a Ministerului Sănătății.

**Realizările științifice** constau în: 7 monografii în calitate de unic sau prim autor (una publicată în străinătate, autor unic), 5 capitole (prim autor) în 5 tratate publicate în străinătate și c) 465 lucrări științifice. Am publicat 24 articole în extenso în reviste indexate ISI (FI cumulat: 36,069), dintre care 8 în calitate de prim autor și 6 de autor principal (FI cumulat: 16,497). Indexul Hirsch (Web of Science) este 7. Am primit 6 premii. Am participat la 6 granturi (2 în calitate de Director de Proiect).

*Realizările mele științifice sunt în următoarele domenii de cercetare:*

**1) Infarctul cerebral 2) Neuro-oftalmologia 3) Afaziile vasculare 4) Deteriorarea cognitivă vasculară.**

*Domeniile mele de cercetare științifică s-au concentrat pe 2 arii principale:*

**A. Rolul Ultrasonografiei Doppler extracraniene în diagnosticul bolilor cerebro-vasculare și asociate.**

50% dintre infarctele cerebrale sunt produse prin mecanism tromboembolic (embolii cardiace sau arterio-arteriale), iar 25% sunt consecința microangiopatiei cerebrale. Ultrasonografia Doppler extracraniană analizează anatomia peretelui vascular și detectează anomalii parietale. Poate exclude stenozele și ocluziile de la nivelul bulbului carotidian.

*Principalele mele contribuții se referă la:*

**1 Sindromul de inflamație perivasculară tranzitorie a arterei carotide** trebuie luat în considerare la diagnosticul diferențial al durerii regiunii gâtului. Propunem 4 criterii de diagnostic: a) prezența unei dureri acute pericarotidiene, care poate sau nu să iradieze spre cap, b) infiltrația excentrică perivasculară evidențiată imagistic, c) excluderea imagistică a unei alte afecțiuni vasculare sau nonvasculare, d) ameliorarea în decurs de 14 zile fie spontan, fie sub tratament antiinflamator.

**2 Paragangliomele de corpul carotidian** sunt tumori hipervascularizate ale acestuia, reprezentate de o formațiune laterocervicală indolentă. Ultrasonografia Doppler relevă vascularizația și localizarea tumorii la nivelul bifurcației carotidiene.

**3 Diagnosticul anomaliilor congenitale multiple ale arterelor carotide și vertebrale** utilizează ultrasonografia Doppler și CT-A.

**4 Arterita cu celule gigante (forma cu afectarea vaselor mari).** Ultrasonografia Doppler prezintă o sensibilitate mare în detectarea semnelor „halo-ului întunecat”.

**5 Arterita cu celule gigante cu afectare oculara.** Afectarea constă în neuropatie optică anterioară ischemică arteritică sau în ocluzie de arteră centrală a retinei, cu scăderea marcată, bruscă și indolentă a acuității vizuale a ochiului implicat. Întrucât datele oferite de ultrasonografia Doppler a arterelor temporale nu se corelează cu afectarea oculară, ultrasonografia Doppler a vaselor oculare este esențială, permițând diferențierea rapidă a mecanismului arteritic sau nonarteritic de afectare a arterelor oculare, primul necesitând inițierea rapidă a corticoterapiei, pentru a preveni pierderea vederii la ochiul congener.

***B. Rolul Dopplerului transcranian (TCD) în diagnosticul bolilor cerebrovasculare și asociate***

TCD combină în timp real modificările velocimetrice cu diametrul stenozelor arteriale.

*Principalele mele contribuții se referă la:*

**1 Afaziile vasculare și ultrasonografia Doppler.** Afazia este o tulburare dobândită de expresie și de recepție a limbajului vorbit și scris, produsă de o leziune cerebrală. Afaziile vasculare (afaziile din accidentele vasculare cerebrale) nu au un corespondent tipic la nivelul domeniilor lingvistice, întrucât leziunile care le determină implică teritorii vasculare care nu se suprapun exact pe rețelele limbajului. TCD este o metoda fiabilă, care permite evaluarea stenozelor/ocluziilor arterelor endocraniene și care ajută la identificarea modificărilor hemodinamice intracraniene produse de stenozele/ocluziile porțiunii cervicale a ACI, care determină infarctele cerebrale soldate cu afazii.

**2 În DZ tip 2, disfuncția endotelială la nivelul vaselor cerebrale precede afectarea endoteliului glomerular,** explicând de ce acești pacienți pot dezvolta modificări la nivelul vaselor cerebrale rămânând normoalbuminurici. La nivel cerebral, nivelul plasmatic al unui biomarker al disfuncției endoteliale denumit dimetil-arginina asimetrică s-a corelat cu indicii hemodinamici cerebrali evaluați prin TCD.

**3 La pacienții normoalbuminurici cu DZ tip 2, disfuncția tubulului proximal poate precede stadiul de microalbuminurie.** Creșterea nivelului biomarkerilor urinari pentru disfuncția tubulară proximală în nefropatia diabetică incipientă și în microangiopatia cerebrală diabetică a precedat creșterea raportului: albumină/creatinină din urină (UACR), argumentând această afirmație.

**4 În studiile noastre, produșii terminali de glicozilare avansată (AGEs) sunt implicați direct în disfuncția endotelială a vaselor cerebrale și sunt asociați cu disfuncția tubulară proximală la pacienții normoalbuminurici cu DZ tip 2.**

**5 Microangiopatia cerebrală are o prevalență ridicată la pacienții diabetici normotensivi,** având o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea concomitentă a nefropatiei diabetice. Reversul este valabil.

**6 TCD este o metodă sensibilă și fiabilă pentru detectarea microangiopatiei cerebrale la pacienții diabetici.**

**7 Reactivitatea cerebrovasculară este afectată la pacienții normoalbuminurici cu DZ tip 2.** Capacitatea vasodilatorie cerebrală este diminuată în timpul hipercapniei induse de testul de monitorizare TCD la apnee. Aceste modificări hemodinamice cerebrale se corelează

semnificativ cu durata DZ, disfuncția endotelială, parametrii inflamației, AGEs, UACR, cistatina C și cu rata filtrării glomerulare.

***A doua parte a tezei de abilitare este dedicată planurilor de dezvoltare a carierei.***

Obiectivul major pe termen scurt al dezvoltării mele academice constă în obținerea certificatului de atestare, ceea ce mi-ar permite să coordonez doctoranzi. Întrucât studiile interdisciplinare sunt baza unor proiecte și a unor articole relevante, voi continua să particip la echipe de cercetare multidisciplinară din țară și din străinătate.

Propun următoarele domenii de cercetare, focalizate *pe bolile cerebrovasculare și asociate:*

*a) afectarea cerebrală și renală la pacienții cu DZ tip 2, b) neuro-oftalmologia, c) deteriorarea cognitivă vasculară și afaziile vasculare, d) flebotrombozele cerebrale.*