

STROK VE PET ÇALIŞMALARI

Kürşad KUTLUK

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) sistemik uygulanan radyoaktif maddelerin doku konsantrasyonlarını ölçen bir inceleme yöntemidir. Bu yöntemle beyindeki lokal biyokimyasal süreçlerin kantitatif kinetik ölçümleri yapılır. Bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme olduğu gibi PET çalışmasında da eksternal radyasyon detektörleri kullanılır ve matematiksel görüntü rekonstrüksiyonları yapılarak noninvaziv bir şekilde aksiyal görüntüler elde edilir. Ancak burada radyasyon kaynağı incelenen organın içidir, bu da injekte edilen radyoizotoplar aracılığıyla olur. Kısa ömürlü olan bu radyoizotopların pozitron ışını yayma özellikleri vardır ve başlıca kullanılanları: Fluorine 18, Oksijen 15, Nitrojen 13 ve Karbon 11'dir. Bu izotoplar biyolojik olarak aktif bileşikler ya da analoglarını, kimyasal yapılarını bozmadan işaretler. Bunun için gerekli teknik hazırlıklardan geçerler. Siklotron adındaki aygıtlarda hazırlanarak uygulanan pozitronlar, dokuda zıt yönlere foton yayarlar ve inceleme objesinin iki tarafında bulunan detektörlerle aynı anda alınırlar. Bu şekilde sinyal elde edilmiş olur. Toplanan veriler tomografik bir görüntü haline dönüştürülür.

PET ölçtüğü dinamik parametrelerin topografik haritasını çıkarır. Bu parametreler şunlardır:

- 1- CBF: Cerebral blood flow: Beyin kan akımı. 50ml/100gr/dak.
- 2- CBV: Cerebral blood volume: Beyin kan volümü.
- 3- CMRO₂: Cerebral metabolic rate of oxygen: Beyin oksijen metabolizma oranı: 165 mikromol/100gr/dak. 3.5ml/100gr/dak.
- 4- CMRGl_u: Cerebral metabolic rate of glucose: Beyin glukoz metabolizma oranı. 30 mikromol/100gr/dak. 5mg/100gr/dak.
- 5-OEF: Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu.

Bu harita sayesinde hem patofizyolojide, hem de tedavi ve iyileşme mekanizmalarında yeni kavramların gelişimine katkıda bulunmuştur.

Fizyolojik koşullarda bu parametrelerin lokal değerleri arasında lineer bir ilişki-eşleşme vardır. Bir örnek olarak CBF-CMRO₂ eşleşmesi verilebilir. Burada CMRO₂'nin en yüksek olduğu alanlarda CBF de yüksektir. Bunun tersi de geçerlidir. Bu olay serebral sirkülasyonun metabolik

regülasyonu ile ilgilidir. Yine normal bireylerde CBF ve CBV arasında da bir eşleşme vardır ki bu, lokal vazodilatasyon derecesinin lokal doku perfüzyonuna çok sıkı bir şekilde bağlı olduğunu gösterir. Bunlardan başka CBV ve CMRO₂ arasında da lineer bir ilişki gösterilmiştir. Sonuçta bütünüyle CBF-CBV-CMRO₂ eşleşmeleri serebrovasküler rezistansın metabolik regülasyonunu gösterir. Bir başka deyişle normal beyinde lokal düzeyde doku perfüzyonunu yansıtır. CMRO₂/CMRGl_u oranının 6 olması, glukoz metabolizmasının hemen tamamının oksidatif olduğunu bildirir.

Stroktaki PET çalışmaları bu lokal CBF, CBV, CMRO₂ ve CMRGl_u değerleri arasındaki ilişkinin bozulduğunu göstermektedir. Yukarıda sözü edilen fizyolojik eşleşmelerin oldukça iyi tanımlanmış değişikliklerinin her biri, farklı patofizyolojik durumlar hakkında bilgi verir.

STROKTA PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BOZULMASI

İyi bilinen 3 ana patern şunlardır:

- 1-Primer metabolik depresyon
- 2-Hemodinamik yetmezlik
- 3-Lüks perfüzyon

1- PRİMER METABOLİK DEPRESYON

CBF ve CMRO₂'nin beraberce düşmesi, OEF'de ise bir değişikliğin olmaması demektir. Başka bir deyişle, hipometabolik bir alan vardır ancak bu alandaki perfüzyon metabolizma eşleşmesi normaldir. Genel olarak primer metabolik depresyon, normal regüle bir dokuda sinaptik aktivitenin global azalmasıyla ilgilidir. Stroktan sonra primer metabolik depresyonun kortikal ve subkortikal yapıları geniş olarak tutması diskonneksiyona bağlıdır (uzak metabolik etki).

2- HEMODİNAMİK YETMEZLİK

Serebral perfüzyon basıncının otoregülasyon sınırının altına düşmesiyle karakterizedir. CBF düşer fakat CMRO₂ bu düşüklüğe eşlik etmez. Sonuç olarak akım metabolizma eşleşmesi bozulur. Burada OEF'de fokal bir artma olur. Bu artış normal değer olan 0.40 üzerinde (100'e kadar) olur. Bu sayede beyin CBF düşüklüğüne rağmen normal CMRO₂'yi idame ettirir.

CMRO2'nin tamamen korunduğu bu başlangıç fazına oligemi adı verilir. Ancak bu sınırın ötesinde eğer perfüzyon basıncı daha da düşerse, CMRO2 de düşmeye başlar ve gerçek iskemi ortaya çıkar.

3. LÜKS PERFÜZYON

Lüks perfüzyon, ihtiyaçtan çok fazla miktarda kan demektir ve PET göstergesi OEF'nin fokal düşüklüğüdür. Görüldüğü gibi buradaki eşleşme bozukluğu hemodinamik yetmezliğin tam tersidir ve iskemik dokuda perfüzyonun tekrar sağlandığını gösterir.

Özetle, parametreler arasındaki ilişki bozukluğu PET diliyle şu şekilde ifade edilebilir:

1- PRİMER METABOLİK DEPRESYON

CBF : azalmış
CMRO2 : azalmış
OEF : normal

2- HEMODİNAMİK YETMEZLİK

A-Oligemi	B- İskemi
CBF : azalmış	CBF : çok azalmış
CMRO2 : normal	CMRO2 : azalmış
OEF : artmış	OEF : çok artmış

3- LÜKS PERFÜZYON

CBF : artmış
OEF : çok azalmış
CMRO2 : azalmış

Akut olguların % 90'ında akım-metabolizma eşleşmesi bozulmuştur. Burada OEF artmış ya da azalmış olabilir. PET çalışmasının 3-4 gün içinde yapıldığı olgularda hemodinamik yetmezlik % 35-45 oranında bulunmuş, 24 saat içinde çalışılan olgularda bu oran % 57'ye çıkmıştır. Tetkik 12 saat içinde yapılmışsa % 83 oranında, 9 saat içinde yapılmışsa % 100 oranında bulgu saptanmıştır. Bunun anlamı oligemi iskemi fazının strok sonrası dokuzuncu saatte daha devam ediyor olması demektir (1-3). Çok yüksek OEF (0.80 üstü) ve normal CMRO2 oligemik alana işaret eder ve prognoz iyidir. Buna karşı hafif yükselmiş OEF ve çok düşük CMRO2 gösteren alanlarda prognoz daha kötüdür. Ackerman'ın çalışmasında (1) CMRO2 değeri 1.5ml/100gr/dak olan sahalara kritik eşikte duruyor gibi görünmektedir. Bunun altındaki değerler bilgisayarlı tomografide daha sonra infarkt olarak ortaya çıkmaktadır. CMRO2 değeri 2.5ml/100gr/dak üzerindeki alanlar kurtulmaktadır. Bu iki düzey arasındaki bölgeler belki de penumbra olarak bilinen sahaya uyumaktadır.

Touzani ve arkadaşları (4) maymunlarda kalıcı orta serebral arter oklüzyonu sonrası meydana gelen ağır hipometabolik doku volümünün sekans çalışması yapmışlardır. Önce 1-4-7-24' üncü saatlerde, daha sonra 14 ve 29 gün geçtikten sonra PET çalışması yapılmış, bundan başka 19-41 gün arası bir zamanda kantitatif histolojik yöntemlerle infarkt volümü hesaplanmıştır. Çalışmada hipometabolik alanın progresif olarak büyüdüğü görülmüştür. Burada ilginç olan, hipometabolik alanın tıkanmadan sonraki 1 ve 4 hatta, 7 saat sonra stabil görünürken 24 saat sonra çok belirgin hale gelmesi, daha ötesi kronik dönemde 17 gün sonra iyice büyümüş olmasıdır. Maksimum infarkt volümü 24 saatle 17 gün arası bir zamanda meydana gelmektedir. Yazarlar, kalıcı tıkanmadan sonra şiddetli hipometabolik alan ekstansiyonunu dinamik penumbra kavramının kanıtı olarak kabul etmişler ve nöroprotektif tedavi stratejileri için belki de sanıldandan daha geniş bir pencerenin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Marchal ve arkadaşlarının (5) strok sonrası potansiyel canlı beyin dokusunun uzamış direnci adlı çalışmasında PET ve BT korelasyonu yapılarak strüktürel ve fonksiyonel lezyon birbiri üzerine çakıştırılmıştır. Orta serebral arter tıkanması olan 8 hastada birinci PET çalışması 7-17 saat içinde, ikinci PET çalışması da 13-41 gün arası bir zamanda yapılmıştır. CMRO2 kritik düzeyi kabul edilen 1.4ml/100gr/dak üstü ve altı alanlar ölçülüp BT'deki infarkt alanı içine superimpoze edilmişlerdir. Burada da önceki çalışmaya benzer şekilde CMRO2 akut dönemden kronik döneme doğru ileri bir düşme göstermiştir. İlginç olarak CMRO2 eşiği yüksek alanlar final infarktın %10 ile %52 (ortalama %32) gibi bir kısmını meydana getirmiş ve daha çok infarkt sahasının çevresinde yer almışlardır. Sonuç olarak burada da 17'nci saate kadar bile CMRO2 eşiği nekroza gitmeyecek kadar yüksek olan, fakat eninde sonunda nekroza giden bir alanın; penumbra komponenti temsil ettiği ve uygun tedaviyle kurtarılabilceği iddia edilmiştir.

UZAK ETKİLER

Strok bölgesinin uzağında, morfolojik olarak intakt beyin alanlarının metabolik depresyonu PET'le çok iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bunlardan birisi iyi bilinen çapraz serebellar diasizistir. En çok frontoparyetal ve internal kapsül lezyonlarında görülür. İnci kortikopontoserebellar sistem hasarı sonucu transnöronal fonksiyonel depresyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bazen birkaç günde iyileşir, bazen dejenerasyona gider. Talamokortikal diasizis talamik ya da talamokortikal strokta ipsilateral kortekste ortaya çıkar. Bunların dışında kortikal lezyonun

subkortikal etkisi ya da intrakortikal uzak etkileşimler çalışma konusu olmuşlardır (6,7). Yamauchi'ye (8) göre, çapraz serebellar hipoperfüzyon; major serebral arter tıkanmasından sonra ortaya çıkan akım-metabolizma eşleşme bozukluğunun derecesini saptayan bir ölçüm olabilir.

SONUÇ

PET bölgesel serebral hemodinamik ve metabolik kantitatif ölçümleri veren üstün bir inceleme yöntemidir. Serebrovasküler hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasına eşsiz katkılar sağlamaktadır ancak akademik araştırmalardan klinik pratiğe taşınmasını engelleyen en önemli neden maliyetinin çok yüksek olmasıdır. Bazı araştırmacılar beş yüz bin nüfuslu yerleşim merkezlerinde bile halkı PET'in sağladığı bilgilerden mahrum etmemek gerektiği düşüncesini savunurken, karşıt görüş sahipleri PET'in yegane ölçümleri yaptığını kabul etmekte ancak bunun hasta tedavisinde ne işe yaradığını sorgulamaktadırlar (9).

Stroktaki PET çalışmalarındaki bütün amaç, özellikle iskemik olaylarda henüz daha ölmemiş dokuyu saptamak ve bunların ne kadar süre dayandığını bulmaya çalışmak olmuştur. Ancak metabolik zarara uğramış nöronların da eninde sonunda başka faktörlerle ve geç biyokimyasal reaksiyonlarla öldüğü bilinmektedir. Bir başka deyişle iskemik strokta tek mekanizma CBF düşmesi değildir. Gelecekte nöroprotektif stratejilerle kombine çalışmalar yaygınlaştırıldığında

hem patofizyolojinin anlaşılmasında hem de tedavinin gelişmesinde PET'in daha somut ve pratik kullanım sahası belirlenmiş olacaktır.

Not: Hazırlığım sırasında yardımlarını gördüğüm Doç.Dr.Erkan Derebek ve Prof.Dr.Hatice Durak'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Ackerman RH, Lev MH, Mackay BC et al: PET studies in acute stroke: findings and relevance to therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*, suppl 1. 9: 359,1989
2. Baron JC, Boussier MG, Comar D et al: Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo: potentials, limitations and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 20: 273, 1981
3. Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RJS et al: The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 106: 197, 1983
4. Touzani O, Young AR, Derlon JM et al: Sequential studies of severely hypometabolic tissue volumes after permanent middle cerebral artery occlusion: A positron emission tomographic investigation in anesthetized baboons. *Stroke* 26: 2112-2119, 1995
5. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P et al: Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke. A correlative PET-CT study with voxel based data analysis. *Stroke* 27: 599-606, 1996
- 6- Feehey D, Baron JC: Diaschisis. *Stroke* 17: 817, 1986
- 7- Heiss WD, Pawlik G, Hebold I et al: Can positron emission tomography be used to gauge the brain's capacity for functional recovery following ischemic stroke? *Cerebrovascular disease*. Raven press, New York, 345, 1989
- 8- Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J et al: Crossed cerebellar hypoperfusion indicates the degree of uncoupling between blood flow and metabolism in major cerebral arterial occlusion. *Stroke* 25: 1945-1951, 1994
- 9- Finlayson G: PET: An overview. *Aplied Radiology*, 10-14, October, 1989