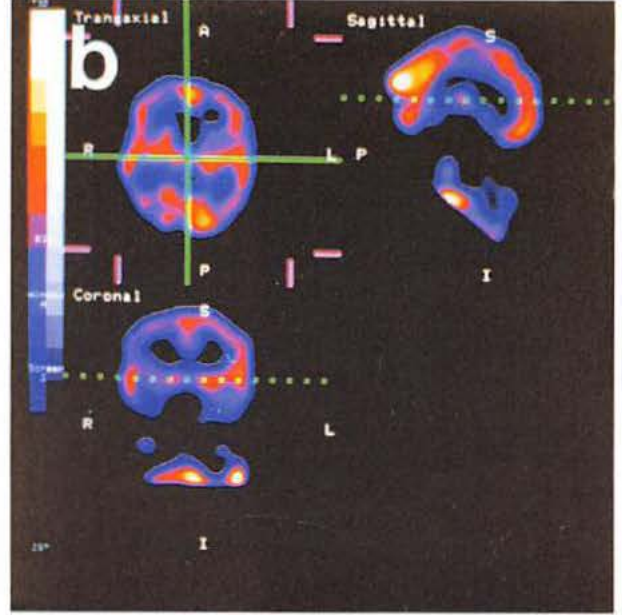


STROK'TA SPECT'İN YERİ VE ÖNEMİ

Erkan Vardareli

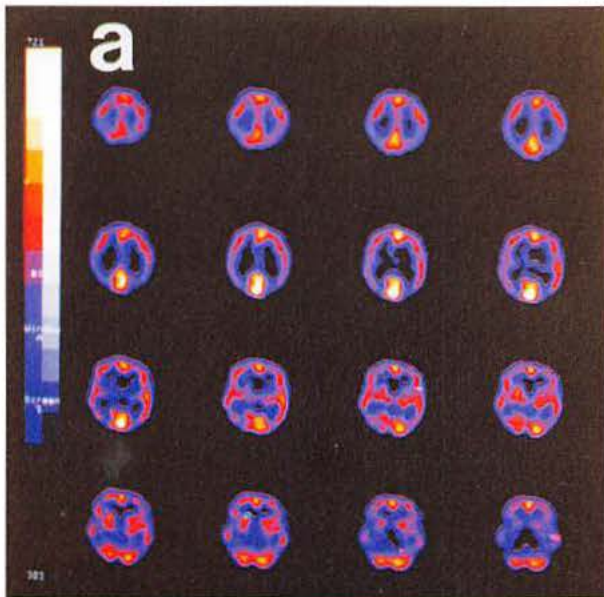
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir

Serebrovasküler hastalığı olanlarda bölgesel beyin kan akımının (rCBF) incelenmesi, beyin Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) nin ilk uygulamalarını oluşturmuştur. İlk kez 1944 yılında Seymour S. Kety tarafından inert bir gaz olan nitrous oxide inhalasyonu sonrası beyin arteriyel ve venöz kan örnekleri toplanarak ölçülen rCBF (1), bu teknikte radyoaktif krypton (Kr-85) kullanılarak Nükleer Tıbbın ilgi alanı içerisinde gelişmiştir (2). Sonraki yıllarda Xenon (Xe-133) inhalasyonu ve eksternal sayım tekniği ile sürdürülen çalışmalarda ilk SPECT tekniği 1978'de Lassen tarafından uygulanmıştır (3). 1980'li yıllarda kullanıma katılan çeşitli radyofarmasötiklere 1985 yılında Teknesyum (Tc-99m) ile işaretli heksamethylpropyleneamineoxime (HMPAO) ve 1988 de ise yine Tc-99m ile işaretli ethyl-cysteinate-dimer (ECD)'in eklenmesiyle uygulamalar günümüzdeki durumuna ulaşmıştır (4, 5). Kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusu içerisine girebilen bu lipofilik maddelerin bölgesel beyin dağılımları direkt olarak kan akımına bağlı olduğu gibi dokudaki retansiyonları da hücre içerisindeki bazı kimyasal özellikleri yansıtmaktadır. Kan akımının gri cevherde relatif olarak daha fazla olması nedeniyle, Tc-99m-HMPAO ile yapılan SPECT çalışmalarında özellikle kortikal yapıların kan akımının değerlendirilmesi üç boyutlu tomografik kesitlerle yapılmaktadır (şekil 1).



Şekil 1: Tc-99m HMPAO ile yapılan beyin SPECT çalışmasında normal transaxial kesitler. Kortikal ve subkortikal yapılar ile serebelluma ait perfüzyon dağılımı vertex'den başlayarak bazale doğru giden kesitlerde izlenmektedir (a). SPECT çalışmasında elde edilen transaxial kesitler yardımı ile sagittal ve coronal kesitler oluşturularak çeşitli düzlemlerde elde edilen tomografik görüntüler (b).

rCBF : Bölgesel Kan Akımı
rCBV : Bölgesel kan volümü
DFH : Distal alanda hipoperfüzyon



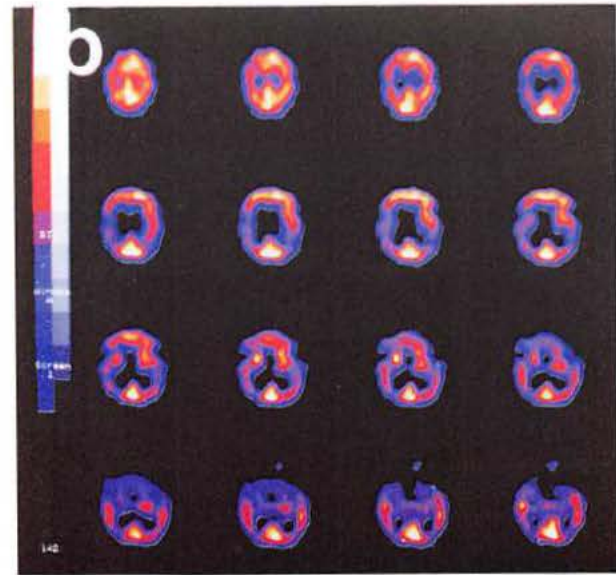
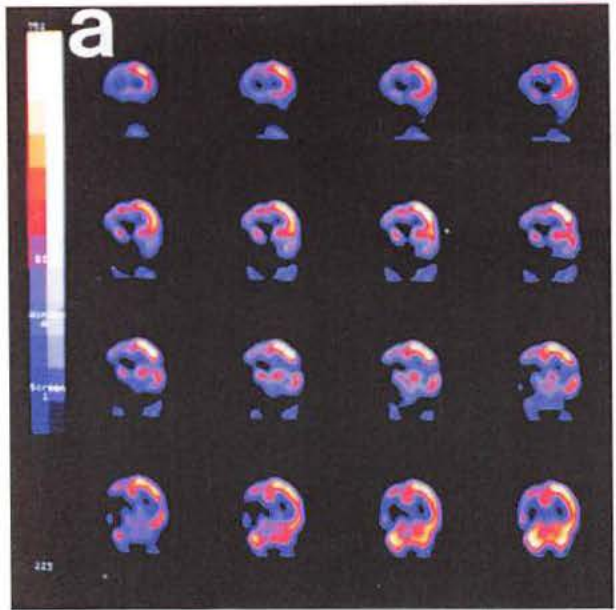
Özellikle son bir kaç yıldır, strok ve serebral iskeminin erken tanısının giderek artan bir klinik ilgi alanı haline gelmesine paralel olarak Nükleer Tıp uygulamaları da bu yönde gelişmiştir. Komputere tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile elde edilecek anatomik bilgilerden başka Tc-99m-HMPAO SPECT ile perfüzyonun değerlendirilmesi, serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür hastalarda beyin perfüzyonunun bilinmesi, ayırıcı tanı ve inisyel tedavide önemli klinik bilgiler edinilmesini sağlayacaktır. Hemodinamik değişikliklerin saptanması, yalnızca semptomatik olanlarda değil aynı zamanda sessiz strok ve diğer asemptomatik lezyonlarda da hastanın tedavisi ve subtiplemenin yapılabilmesi açısından önemli olacaktır (6). Strok'ta beyin SPECT uygulaması ile sağlanacak klinik yararları şu şekilde sınıflandırmak mümkündür.

Strok'ta erken tanı

Serebral infarktlerde akut tedavinin etkinliği öncelikle tanının erken ve doğru şekilde konulmasına bağlıdır. Strok tedavisine olayın ortaya çıkışından sonraki ilk birkaç saat içinde başlanması önemlidir. Ancak CT ve MRI'ın strok'un başlangıcından sonraki 2-3 saat içerisinde morfolojik değişiklikleri belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir (7). Her iki anatomik görüntüleme yöntemi ile de ilk saatlerde patoloji gözlenmezken, rCBF değişikliklerinin yapısal değişimlerden daha önce görülebilmesi nedeniyle, fizyolojik parametrelerin incelendiği radyonüklid teknikler ile serebrovasküler olayın yaygınlığı belirlenebilmektedir. Örneğin strok sonrası ilk 8 saat içerisinde CT ile yalnızca % 20 kadar olguda pozitif bulgu saptanırken (8, 9), SPECT çalışmasında bu oran % 90 civarında olmaktadır (10, 11). MRI çalışmalarında da morfolojik değişikliklerin ortaya çıkması için zamana gereksinim vardır. Akut strok'da infarkt büyüklüğü ve kullanılan magnetin gücüne bağlı olarak MRI'da yanlış negatiflik oranı % 7-20 arasında bildirilmektedir (12).

Bölgesel beyin kan akımının kantite edilmesinde bazı kısıtlamaları olmasına karşın Tc-99m-HMPAO SPECT ile metabolik parametrelerin incelenebildiği Positron Emission Tomography (PET) arasında rCBF açısından iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (13). Strok'un başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde beyin SPECT'te hipoperfüzyonun saptanması erken tanı açısından önem taşımaktadır (şekil 2). Erken dönemde SPECT'de gözlenen hipoperfüze alan genellikle CT ve MRI'daki lezyondan daha geniş olarak belirmektedir. Oluşan nekrozun yanısıra iskemik penumbra'yı da yansıtan SPECT tekniği, özellikle trombolitik tedavi ile iskemik alandaki kan akımının düzeltilmesi ve toksik metabolitler ile hücre içi Ca^{+2} nin yol açacağı hasardan korunmaya yönelik tedavi girişimlerinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini de sağlayacaktır (14). Yakın zamana kadar iskemik penumbra'nın belirlenmesi için Tc-99m-HMPAO ile rCBF değerlendirmesinin yanısıra PET ile glukoz utilizasyonunun veya oksijen metabolizmasının belirlenmesi yada difüzyon MRI görüntülemenin yapılması gereklidir. Lythgoe ve arkadaşları tarafından 1997 yılının başında yayınlanan bir çalışmada ise Tc-99m-HMPAO ile birlikte I-125 ile işaretli iodoazomycin arabinoside (I-125-IAZA) ile simultane SPECT çalışmasıyla iskemik penumbra ve nekrotik alanın ayrılacağı otoradyografik olarak gösterilmiştir (15).

Anatomik görüntüleme ile fonksiyonel görüntüleme arasında erken dönemde beliren bu farklılıklar genellikle 72 saat sonunda ortadan



Şekil 2: Erken dönem strok'ta sağ hemisferin büyük kısmında hipoperfüzyon görülmekte. Subkortikal yapıların normal perfüzyonda oldukları dikkati çekmektedir (a). Bir başka olguda sağ parieto-temporal bölgede erken dönemde izlenen hipoperfüzyon (b).

kalkar (16). Erken tanı için beyin SPECT çalışması yapıldığında duyarlılığı etkileyen bazı durumların da bilinmesi gereklidir. Tc-99m-HMPAO SPECT çalışmasının duyarlılığı laküner infarktlerde belirgin olarak düşmektedir. Duyarlılığı etkileyen bir başka durum da "luxury perfüzyon" dur. SPECT'te erken dönemde hipoperfüze olarak izlenen strok alanı, bazı durumlarda 5. günden başlayıp 20. güne kadar uzanan bir dönemde normal hatta hiperperfüze olarak görülebilir. Subakut dönemde yanlış negatif sonuca yol açan

bu durumun nedeni tam olarak anlaşılammıştır (17) (şekil 3). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, hiperperfüze alanlarda kan volümü ve oksijen gereksinimi artarken oksijen ekstraksiyon fraksiyonunun belirgin olarak azaldığı ve kronik dönemde tüm bu değişikliklerin normale döndüğü görülmüştür. Bu sonuca göre subakut dönemde görülen hemodinamik ve metabolik değişikliklerin muhtemel rekanalizasyon sonrası vazodilatasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür (18).



Şekil III: Erken dönemde sağ fronto-parietal bölgede izlenen hipoperfüzyonun (alt sıra) bir hafta sonra yapılan çalışmada normal olarak izlenmesi (üst sıra). Luxury perfusion.

Strok subtiplerinin belirlenmesi

SPECT ile rCBF'un belirlenmesi strok'un subtiplerinin yapılabilmesinde bazı bilgiler verebilmektedir. Klinik bilgiler ve anatomik görüntüleme ile bu ayırımın yapılmasındaki zorluklar ve kısıtlamalar bilinmektedir (19). Ancak tedavi, rekürrens, iyileşme ve mortalite açısından son derece önemli olan bu subtiplerinin mutlaka çabuk ve doğru bir şekilde yapılması gereklidir. Hemodinamik değişikliklerin temelinde, farklı tedavi yaklaşımları gerekli olmaktadır. Bazı hastalarda iskemik durum sürerken, bazılarında spontan reperfüzyon görülebilmektedir (20). Bundan başka tüm infarktların yaklaşık % 10'unda distal alanda hipoperfüzyon (DFH) görülebilmektedir. DFH patterni CT ve MRI'da görülebildiği gibi hastalığın çok daha erken döneminde SPECT ile de saptanabilmektedir (10, 21). DFH'nın görülmesi büyük damarlarda hemodinamik olarak belirgin değişiklik olduğunu göstermesi açısından önem taşımaktadır (22, 23). Erken dönemde normal SPECT bulguları elde

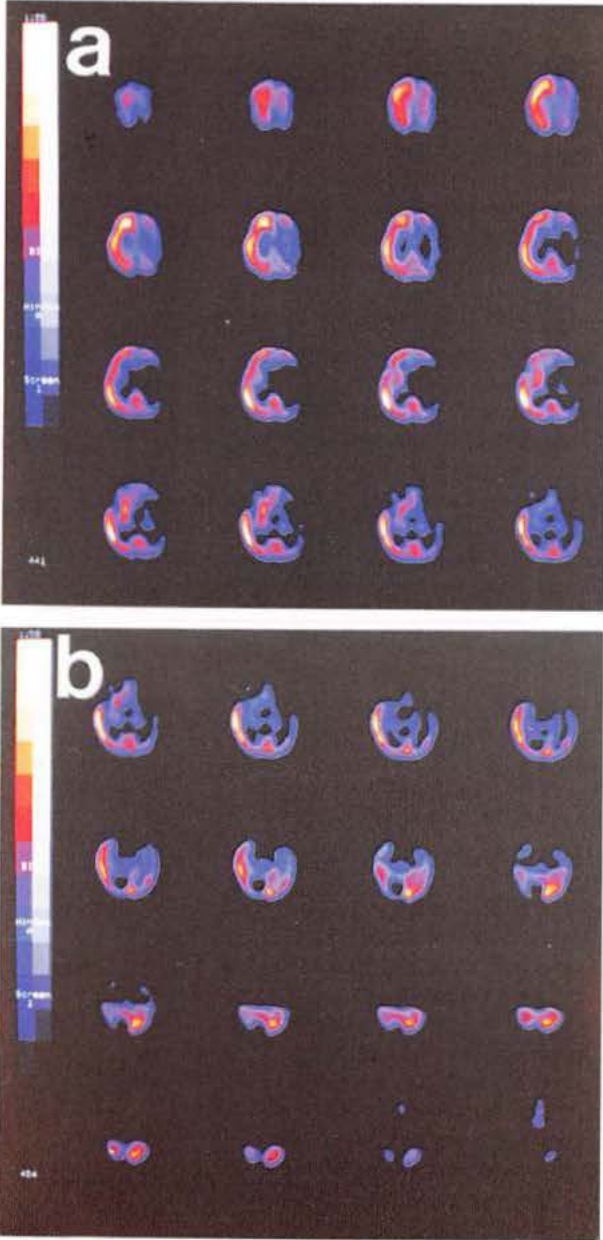
edilmesi laküner veya küçük subkortikal infarktlar yada spontan rekanalizasyon olduğunu düşündürmektedir. Yine Tc-99m-HMPAO SPECT çalışması ile hemorajik ve non-hemorajik strok tipleri arasında da ayırım yapılabilmesi mümkündür. Kantitasyon yöntemleri ile saptanan lezyon/serebellum radyofarmasötik tutulum oranlarının hemorajik olanlarda nonhemorajik stroka oranla daha düşük (0.22 ± 0.08 karşın 0.52 ± 0.16 , $p < 0.05$), asimetri indekslerinin ise daha yüksek (1.63 ± 0.10 karşın 1.26 ± 0.13) olduğu gösterilmiştir (24).

Diaschisis araştırması

Asıl lezyon bölgesinin dışında kortikal, subkortikal yada serebellar alanlarda bölgesel kan akımının ve metabolizmanın azalması (diaschisis) strok'ta sık gözlenen bir durumdur. Strok sonrası ortaya çıkan klinik durumun açıklanmasında olduğu kadar prognoz açısından da önemi olan diaschisisin belirlenmesi SPECT çalışmalarının bir diğer yönüdür. Kortikal strok'a sıklıkla çapraz serebellar diaschisis eşlik eder. Bu fenomende kortiko-pontin-serebellar yolların etkilendiği bilinmektedir (6). Serebral iskemiyi takiben karşı taraf serebellumda görülen azalmış perfüzyon, luxury perfüzyon esnasında da devam edebilir (25). Ayrıca basal ganglia veya internal kapsül lezyonlarında kortikal yapılarda diaschisis görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda middle serebral arter infarktlarında aynı taraf talamusda diaschisis varlığının gösterilmesi, bu lezyonlardaki patogenezin çapraz serebellar diaschisis ile aynı olmadığını ortaya koyması açısından önemlidir (26). Yine Torun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada izole pontin infarktlarında aynı taraf ve karşı taraf serebral korteksde, subkortikal yapılarda ve serebellumda diaschisis saptanması tüm asandan ve desandan yollarda etkilenmenin mekanizmada önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (27) (şekil 4).

Serebrovasküler rezervin incelenmesi

İstirahat halinde yapılan SPECT çalışması vazodilatasyon rezervi hakkında bir bilgi vermez. Ancak bunun belirlenmesi strok sonrası acil girişim gereksiniminin ve sekonder strok riskinin belirlenmesi açısından önemlidir. Serebrovasküler rezervin belirlenmesinde SPECT ile rCBF ve bölgesel beyin kan volümü (rCBV) belirlenebilir. rCBF/rCBV oranı bölgesel oksijen ekstraksiyon oranı ile ilişkili olup, aynı zamanda perfüzyon basıncının indirekt bir göstergesidir (28, 29). Serebrovasküler rezerv, ayrıca CO₂'e veya bir karbonik anhidraz inhibitörü ve potansiyel serebral vazodilatatör olan asetazolamid'e olan

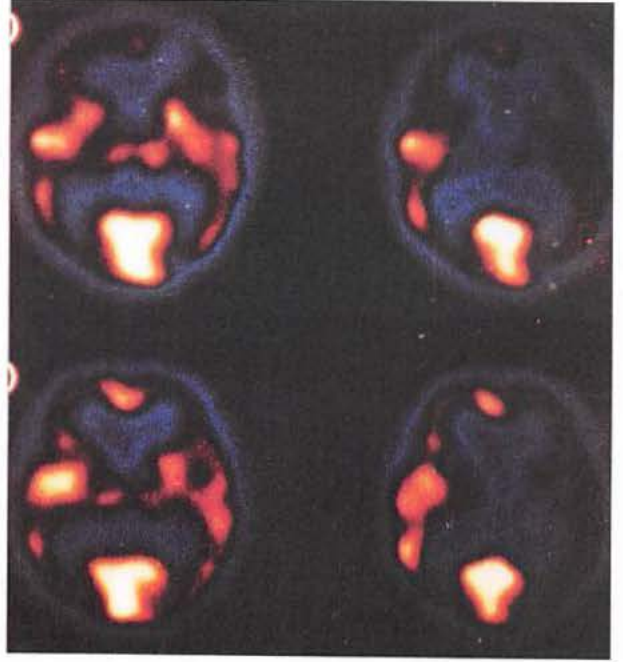


Şekil IV: Sol frontal, parietal ve temporal bölgede gözlenen hipoperfüzyonun yansıya aynı taraf subkortikal yapılarda (a) ve karşı taraf serebellumda hipoperfüzyon (b). Diaschisis.

cevabın izlenmesiyle de ölçülebilir (30). Beyin stres testi adı da verilebilecek olan bu yöntemde CO₂ efektif bir vazodilatör olsa da inhalasyon yoluyla alınmasının serebral vazoreaktiviteyi değiştirmesi nedeniyle, sıklıkla tercih edilen madde olmaktan çıkmıştır. Bunun yerine kullanılan asetazolamid, intravenöz olarak 1 g verildiğinde, 20 dakikada maksimum vazodilatasyonu sağlayarak uniform olarak normal beyin dokusundaki kan akımını % 35 kadar yükseltir. Hasarlı yada risk altındaki alanlarda asetazolamid'e cevap gözlenmez. SPECT ile asetazolamid stres testi stroktan başka,

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 71-76

transient iskemik atak, arterio-venöz malformasyon, epilepsi ve demans'ta da, rCBF değişikliğinin vasküler yada nöronal kökenli olduğunun araştırılmasında, uygulanarak serebrovasküler rezerv incelenmelidir (31, 32). Primer nöronal disfonksiyon durumlarında düşük rCBF bulunan alanların asetazolamid'e cevabı normal olacaktır (şekil 5).



Şekil V: Sol frontal bölgede görülen hipoperfüzyonun (üst sıra), asetazolamid uyarısı ile normale döndüğü izlenmektedir (alt sıra).

Prognozun belirlenmesi

Strok'lu hastalarda prognozun belirlenmesi klinik araştırmalar, hastaların tedavisi ve rehabilitasyon programlarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu değerlendirme sıklıkla klinik bulgular ve anatomik görüntüleme ile yapılıyorsa da her iki yöntemin de bazı kısıtlamaları olduğu bilinmektedir (33, 34). rCBF'un prognozun belirlenmesindeki değeri, öncelikle rCBF'da ortaya çıkan defektin volümü ile ilgili olarak bildirilmektedir. SPECT ve CT'de ortaya çıkan lezyon büyüklüğünün oranı prognoz ve klinik gidiş ile doğrudan ilişkili olarak görülmektedir. Daha büyük SPECT/CT lezyon oranlarının daha iyi prognozu belirttiği saptanmıştır (35, 36). Ayrıca SPECT çalışmasında lezyon alanındaki sayım yoğunluğunun lezyon alanına oranlanmasından elde edilen akım indeksi 1 ay sonraki klinik durum ile belirgin korelasyon göstermektedir.

İlk iki haftada SPECT'te elde edilen perfüzyon paterni strok'un ciddiyeti ile yakın ilişki

göstermektedir. Normal yada artmış Tc-99m HMPAO uptake'i olan hastaların % 97 sinde iyi bir düzelme olduğu, perfüzyon yokluğu görülen hastaların ise % 62 sinde kötü prognoz görüldüğü bildirilmektedir (37). Bir başka çalışmada ise SPECT'te saptanan infarkt genişliğinin prognoz açısından önemi olduğu vurgulanırken, 1 yıllık takipte luxury perfüzyon olan ve olmayan hastaların klinik gidişi açısından farklılık bulunmadığı bildirilmektedir (38).

Intravenöz olarak I-123-IMP verilmesinden sonra erken ve geç dönemde (4 saat) yapılan SPECT incelemelerinde geç dönemde daha yüksek radyofarmasötik uptake'inin görülmesi iskemik alanda viabl doku bulunduğunu belirlemesi açısından önem taşımaktadır. Yine aynı şekilde Tc-99m-HMPAO ile erken dönemde uptake olması ve retansiyon görülmesi prognostik bir indeks olarak belirlemekte ve daha iyi prognozu göstermektedir (39).

KAYNAKLAR

1. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945, 143: 53-66
2. Lassen NA, Munck O. The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton. *Acta Physiol Scand* 1955, 33: 30-49
3. Lassen NA, Sveinsdottir E, Kanno I, et al. Fast moving, single photon emission tomography for regional cerebral blood flow studies in man (abstr). *J Comput Assist Tomogr* 1978, 2: 661-662
4. Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, et al. Development of a Tc-99m-labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *Nucl Med Commun* 1985, 6: 499-506
5. Walovitch RC, Hall KM, O'Toole JJ, et al. Metabolism of Tc-99m-ECD in normal volunteers. *J Nucl Med* 1988, 29: Abstr 27, p. 747
6. Devous MD, Brass LM. SPECT imaging in cerebrovascular disease. In: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Murray IPC, Ell PJ. (eds). 1994, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, pp: 559-574
7. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995, 26: 807-812
8. Bose A, Pacia SB, Fayad P, et al. Cerebral blood flow imaging compared to CT during the initial 24 hours of cerebral infarction. *Neurology* 1990, 40: 190
9. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, et al. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Psychiatr* 1989, 91: 311-322
10. De Roo M, Mortelmans L, Devos P, et al. Clinical experience with Tc-99m HM-PAO high resolution SPECT of the brain in patients with cerebrovascular accidents. *Eur J Nucl Med* 1989, 15: 9-15
11. Podreka I, Suess E, Goldenberg G, et al. Initial experience with Tc-99m HM-PAO brain SPECT. *J Nucl Med* 1987, 28: 1657-1666
12. Alberts MJ, Faulstich M, Gray L. Sensitivity of magnetic resonance imaging in patients with acute stroke. *Ann Neurol* 1990, 28: 57
13. Gemmell HG, Evans NTS, Besson JAO, et al. Regional cerebral blood flow imaging: a quantitative of technetium-99m-HMPAO SPECT with $C^{15}O_2$ PET. *J Nucl Med* 1990, 31: 1595-1600
14. Bakker D, Pauwels EKJ. Stroke: the role of functional

- imaging. *Eur J Nucl Med* 1997, 24: 2-5
15. Lythgoe MF, Williams SR, Wiebe LI, et al. Autoradiographic imaging of cerebral ischemia using a combination of blood flow and hypoxic markers in an animal model. *Eur J Nucl Med* 1997, 24: 16-20
16. Holman BL, Hellman RS, Goldsmith SJ, et al. Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium-99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. *J Nucl Med* 1989, 30: 1018-1024
17. Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to metabolic acidosis located with the brain. *Lancet* 1966, 2: 1113-1115
18. Marchal G, Furlan M, Beaudouin V, et al. Early spontaneous hyperperfusion after stroke. A marker of favourable tissue outcome? *Brain* 1996, 119: 409-419
19. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, et al. The national stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988, 19: 547-554
20. Hakim AM, Pokrupa RP, Villanueva J, et al. The effect of spontaneous reperfusion on metabolic function in early human cerebral infarcts. *Ann Neurol* 1987, 21: 279-289
21. Pacia SV, Bose A, Fayad P, et al. Single photon emission tomography (SPECT) in distal field infarction. *Neurology* 1990, 41 (suppl 1): 214
22. Baird AE, Donna GA, Saling M. Mechanisms and clinical features of internal watershed infarction. *Clin Exp Neurol* 1991, 28: 50-55
23. Pacia SV, Bose A, Fayad P, et al. Single photon emitted computed tomography in distal field infarction. *J Neuroimaging* 1991, 1: 31-33
24. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994, 25: 298-303
25. Pantano P, Veron JC, Samson Y, et al. Crossed cerebellar diaschisis. Further studies. *Brain* 1986, 109: 677-694
26. De Reuck J, Decoo D, Lemahieu I, et al. Ipsilateral thalamic diaschisis after middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci* 1995, 134 (1-2): 130-135
27. Torun Ş, Vardareli E, Ak I, et al. The associated diaschisis patterns in pontine infarction (abstr). *Cerebrovasc Dis* 1996, 6 (suppl 2): 163
28. Duell U, Braun H, Ferbert A, et al. Combined SPECT imaging of regional cerebral blood flow (Tc-99m hexamethyl-propyleneamine oxime, HM-PAO) and blood volume (Tc-99m-RBC) to assess regional cerebral perfusion reserve in patients with cerebrovascular disease. *Nuklear Medizin* 1988, 27: 51-56
29. Devous MD Sr, Arora GD. Direct measurement of rOER, rCBF, and rCBV define a relationship between rOER and the rCBF/rCBV ratio in acute stroke. *J Nucl Med* 1991, 32 (5): 960
30. Tikofsky RS, Hellman RS. Brain single photon emission computed tomography: new activation and intervention studies. *Semin Nucl Med* 1991, 21: 40-57
31. Chollet F, Celsis P, Clanet M, et al. SPECT study of cerebral blood flow reactivity after acetazolamide in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1989, 20: 458-464
32. Hojer-Pedersen E. Effect of acetazolamide on cerebral blood flow in subacute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke* 1987, 18: 887-891
33. Oxbury JM, Greenhall RCD, Grainger KMR. Predicting the outcome of stroke: acute stage after cerebral infarction. *Br Med J* 1975, 3: 125-127
34. Levy DE, Caronna JJ, Lapinski RH, et al. Clinical predictors of recovery from ischemic stroke. In: Reivich M, Hurtig HI eds. *Cerebrovascular Diseases*. Raven Press, New York, pp 121-128
35. Mountz JM, Modell JG, Foster NL, et al. Prognostication of recovery following stroke using the comparison of CT and technetium-99m HM-PAO SPECT. *J Nucl Med* 1990, 31: 61-66
36. Bowler JV, Wade JP, Jones BE, et al. Single-photon emission computed tomography using hexamethylpropyleneamine oxime in the prognosis of acute cerebral infarction. *Stroke* 1996, 27(1): 82-86

37. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al. Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO SPECT predicts early outcome in acute stroke. *Stroke* 1996, 27(9): 1537-1542

38. Christopher JW, Alison AB, Sharon T, et al. Prognostic value

of single photon emission tomography in acute stroke. *Eur J Nucl Med* 1997, 24: 21-26

39. Costa DC, Ell PJ. Tc-99m-HMPAO washout in prognosis of stroke. *Lancet* 1989, 213-214