

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERGİSİ

Cilt: 4 Sayı: 1 Haziran 1998

İÇİNDEKİLER

Migren Hastalarında Yüksek Dereceli Görsel Uyarı ile Nöron Fonksiyonuna Eşlik Eden Bölgesel Kan Akımı Değişikliklerinin Eşzamanlı İki Taraflı Transkranyal Doppler ile Değerlendirilmesi Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	1
İskemik İnmede Yeni Bir Antiagregan'a Gerekçinim Var mı? Emre KUMRAL	9
İskemik İnmeyle Bağlı İzole Medial Longitudinal Fasikulus Lezyonları Mehmet ÇELEBİSOY, Gülümser İRTMAN, Olcay KARACA, Mustafa BAŞOĞLU, Behiye ÖZER	13
Progresif Hemifasial Atrofide SPECT Bulguları Abdullah TALASLIOĞLU, Fehim ARMAN, Hasan ÖZKIRIŞÇI, Ahmet TUTUŞ, Emel KÖSEOĞLU	17
İskemik Serebrovasküler Hastalıkta Kardiyovasküler Sistem İncelemesi Önder ÖZSOY, Zeki GÖKÇİL, Cemal SAĞ, Okay VURAL, Muzaffer YARDIM	21
Geçici İskemik Atak Sonrası Erken Dönemde İnme Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri Sibel ÇETİN, Sibel KARŞIDAĞ, Feriha ÖZER, Mustafa UFACIK, Sibel KIZGIN, Baki ARPACI	29
Karotis Darlık Derecesini Saptamada Renkli Doppler Dupleks Ultrasonografinin Güvenirliğinin Dijital Substraksiyon Anjiyografi ile Karşılaştırılması Betül YALÇINER, Gülsin BAKAÇ, Hayriye KÜÇÜKOĞLU, C. Dayan, Sibel KARŞIDAĞ, Sevim BAYBAŞ, Dursun KIRBAŞ	35
Afazi Farmakoterapisinde Lizurid'in Yeri Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Nevzat UZUNER	39
Serebrovasküler Olaylı Hasta Nasıl İncelenmeli? Gazi ÖZDEMİR	43
Stroklı Hasta Kardiyolojik Yönden Nasıl Ele Alınmalı? Birsin İNCE	49
Brain - Heart An Eternal Union, But Sometimes Dangerous Philippe VAUDENS	55
Hipertansiyon ve İskemik Serebrovasküler Hastalıkların Önlenmesi S. BAHAR, Y. KRESPI	61
CNS Applications Of Magnetic Resonance Angiography Tim LEWIS	63
Strok'ta SPECT'in Yeri ve Önemi Erkan VARDARELİ	71
Strok ve PET Çalışmaları Kürşad KUTLUK	77
Carotid Doppler In The Management Of Stroke N.M. BORNSTEIN	81
Kanamalı Strok Hastalarında Transcranial Doppler Sonografi'nin Tanıdaki Yeri ve Uygulamaları Nevzat UZUNER	87
Akut Serebral Arter Tıkanmalarında Süperselektif Lokal İntraarteriyel Trombolitik Tedavi Saruhan ÇEKİRGE	99

THE JOURNAL OF TURKISH CEREBROVASCULAR DISEASES SOCIETY

Volume: 4 Number: 1 June 1998

CONTENTS

Assessment Of Vasoneuronal Coupling In Migraine Patients By Simultaneous Two-Channel Transcranial Doppler Using Higher-Level Visual Stimuli Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR	1
Is A New Antiagregant Agent Necessary For Ischemic Stroke? Emre KUMRAL	9
Medial Longitudinal Fasciculus Lesions Due Ischemic Stroke Mehmet ÇELEBİSOY, Gülümser IRTMAN, Olcay KARACA, Mustafa BAŞOĞLU, Behiye ÖZER	13
SPECT Findings In Progressive Hemifacial Atrophy Abdullah TALASLIOĞLU, Fehim ARMAN, Hasan ÖZKIRIŞCI, Ahmet TUTUŞ, Emel KÖSEOĞLU	17
Investigation Of Cardiovascular System In Ischemic Cerebrovascular Disease Önder ÖZSOY, Zeki GÖKÇİL, Cemal SAĞ, Okay VURAL, Muzafer YARDIM	21
Risk Factors Affecting The Occurrence Of Stroke Following The Early Periods Of Tia Sibel ÇETİN, Sibel KARŞIDAĞ, Feriha ÖZER, Mustafa UFACIK, Sibel KIZGIN, Baki ARPACI	29
Comparing The Reliability Of Color Doppler Duplex Ultrasonography In Determining The Degree Of Carotid Stenosis With Digital Substraction Angiography Betül YALÇINER, Gülser BAKAÇ, Hayriye KÜÇÜKOĞLU, C. Dayan, Sibel KARŞIDAĞ, Sevim BAYBAŞ, Dursun KIRBAŞ	35
The Place Of Lizuride In Aphasia Pharmacotherapy Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Nevzat UZUNER	39
Algoritma in Stroke Patients Gazi ÖZDEMİR	43
Cardiologic Approach of Stroke Patient Birsen İNCE	49
Brain - Heart An Eternal Union, But Sometimes Dangerous Philippe VAUDENS	55
Hypertension and Prevention of Ischemic Stroke S. BAHAR, Y. KRESPI	61
CNS Applications Of Magnetic Resonance Angiography Tim LEWIS	63
SPECT in Stroke Erkan VARDARELİ	71
Stroke and PET Studies Kürşad KUTLUK	77
Carotid Doppler In The Management Of Stroke N.M. BORNSTEIN	81
TCD in Hemorrhagic Stroke Nevzat UZUNER	87
Local Intraarterial Thrombolytic Therapy in Acute Cerebral Artery Occlusion Saruhan ÇEKİRGE	99

TÜRK İSMİ VE DERGİ'DE 4 ncü CİLT

1993 yılının sonunda Dernekler Masasına yaptığımız resmi başvurudan sonra bize güvenen ve inananlara karşı mahcup düşmemek için tüm gücümüzle derneği ayakta tutmaya ve aktivitelerle geliştirmeye çalıştık. Ümitsizliklerimiz, olumsuzluklarımız oldu, maddi sıkıntılarla karşılaştık. Fakat başarıya mahkumduk ve güçlükleri aşmak zorundaydık. Bu uğraşlarımızda bizlere siz sayın meslektaşlarımızın olumlu eleştirileri ve önerileri yanında, ilaç firmalarından gelen ilan destekleri, Bilimsel Danışma Kurulu sayın üyelerimizin makale incelemelerindeki titizlikleri önemli katkılar sağlamıştır. Böylece derneğin yayın organı olarak gerek bilimsel içeriği, gerekse basım kalitesi ile dergi 4 ncü cildinin yayınlanması aşamasına ulaşmıştır.

Bizleri onurlandıran bir konu ise 2 yıldan beri süren çok aşamalı uğraşımızın sonuçlanması ve derneğin "TÜRK" ön ismini alıp ülkemizi yurtiçinde ve yurtdışında temsil etme konumuna ulaşmasıdır.

Yurt geneline dağılmış üyeleri, 2 yılda yapılacak geleneksel Sempozyumları, çok merkezli bilimsel çalışma organizasyonları ve şimdilik yılda 2 kez yayınlanmakta olan bilimsel dergisi ile dernek belli bir konuma gelmiş bulunmaktadır.

Şimdiye kadar olduğu gibi, bundan sonraki yurtiçi ve yurtdışı girişimlerimizde de gerekli desteğinizi bekler, çalışmalarınızda başarılar diler, saygılar sunarım.

Editör
Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR

MİGREN HASTALARINDA YÜKSEK DERECELİ GÖRSEL UYARI İLE NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİNİN EŞZAMANLI İKİ TARAFLI TRANSKRANYAL DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Zemin ve amaç: Nöron fonksiyonlarına bölgesel kan akım değişikliklerinin eşlik etmesi, nöron ve damar fonksiyonları arasındaki işbirliğine bağlıdır ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Bundan yola çıkarak tasarladığımız bu çalışmada, atak dışındaki migren hastaları ile kontrol grubunda transkranyal Doppler ile her iki arka serebral arterde görsel uyarıya karşı cevap olarak oluşan kan akım hızı değişikliklerini araştırdık.

Yöntem ve gereçler: Yirmi beş migrenli ve 25 kontrol grubu hasta incelemeye alındı. Yirmi saniyelik göz açma ve kompleks görsel imajları araştırma ile peşinden 20 saniyelik göz kapama işlemleri 10'ar kez yapılarak görsel korteks bölgeleri uyarıldı. Bu işlem sırasında her iki arka serebral arterin kan akım hızları Transkranyal Doppler ile izlendi.

Sonuçlar: Ne migren hastalarında ne de kontrollerde hemisferler arasında mutlak kan akım hızı, göreceli sapma indeksi ve göreceli kan akım hızı artışı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Migrenli hastalarda kontrol grubuna göre her iki tarafta görsel uyarıya cevap daha düşük saptandı. Ancak, auralı migren hastalarında sağ tarafta göreceli sapma indeksi (ortalama $\pm$ SH, % 24.0 ± 5.2 , $p=0.015$) ve kan akım hızının göreceli artışı (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) kontrol grubu (38.0 ± 2.2 ve 47.8 ± 3.1 sırasıyla göreceli sapma indeksi ve kan akım hızının göreceli artışı) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gösterecek kadar yükselmişti.

Yorum: Bulgularımız auralı migren hastalarının yüksek dereceli görsel uyarıya karşı kontrollere göre daha düşük nöronal ve/veya damarsal cevap verdiğini göstermektedir ve bu da auralı migren hastalarının atak dışı dönemde de anormal nöronal ve damarsal ilişkiye sahip olduklarına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Migren, serebral kan akımı hızı, transkranyal Doppler sonografi.

ASSESSMENT OF VASONEURONAL COUPLING IN MIGRAINE PATIENTS BY SIMULTANEOUS TWO-CHANNEL TRANSCRANIAL DOPPLER USING HIGHER-LEVEL VISUAL STIMULI

Objective: Vasoneuronal coupling depends on integrity of neuronal function and vascular reactivity. We, therefore, assessed the blood flow velocity changes of bilateral posterior cerebral arteries by transcranial Doppler sonography in migraine patients to the visual stimulus during attack free period and control subjects.

Materials and methods: Twenty-five migraine patients and 25 control subjects were investigated. Transcranial Doppler sonography from the both posterior cerebral arteries were monitored during 10 cycles of 20 seconds eyes open observing and searching complex moving visual images, and 20 seconds eyes close to assess blood flow velocity changes on activated striate and extra striate visual cortical areas.

Results: Neither migraine patients nor control subjects had significant side to side differences considering the absolute blood flow velocities, relative deviation indexes and relative increase of blood flow velocities. Migraine patients showed lower reactivity to visual stimulus on both sides than control subjects. However, only relative deviation index (mean $\pm$ SEM, %; 24.0 ± 5.2 $p=0.015$) and relative increase of blood flow velocities (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) reached statistical difference on the right sides in the migraine patients with aura comparing to control subjects (38.0 ± 2.2 and 47.8 ± 3.1 , relative DI and relative increase of BFV respectively).

Conclusions: Our results showed that, the migraine patients with aura had significantly lower neuronal activity and/or vascular reactivity to higher-level visual stimuli than those of control subjects indicating that migraine patients with aura, but not without aura, have abnormal neuronal and vascular integrity even during headache-free period.

Key words: Cerebral blood flow velocity, migraine, and transcranial Doppler sonography.

GİRİŞ

Metabolik gereksinmeye bağlı olarak nöron fonksiyonuna bölgesel serebral kan akım artışı eşlik eder ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Şimdiye kadar "single photon emission computerized tomography" (SPECT), fonksiyonel "magnetic rezonance imaging" (MRI) ve "positron emission tomography" (PET) gibi bir çok görüntüleme yöntemi nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır [1-3]. Bu yöntemler yüksek gösterim gücüne sahip olmalarına karşın, ölçüm işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle anlık değişiklikleri saptamak açısından yetersizdirler.

TCD	: Transcranial Doppler
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKAH	: Serebral Kan Akım Hızı
ASA	: Arka Serebral Arter
SI	: Sapma İndeksi
ΔSI	: Göreceli Sapma İndeksi
ΔSKAHA	: Göreceli Serebral Kan Akım Hızı Artışı
Hu	: Uyarı sırasındaki en yüksek hız
Hi	: İstirahat sırasındaki en düşük hız
Hort	: Ortalama hız
ERP	: Olaya bağlı potansiyel

"Transcranial Doppler" sonografi (TCD), serebral kan akımının (SKA) bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı (SKAH)

değişikliklerini gösterebilmektedir [4,5]. Bundan başka TCD damarsal cevabın anlık değişimlerine ait bilgi verebilmektedir [6].

Baş ağrısız dönemde görsel uyarıya karşı oluşan cevaplar anlamında, migrenin damarsal yönünü araştıran çok az sayıda TCD çalışmaları olmasına karşın, henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konamamıştır [7,8]. Bu nedenle, baş ağrısız dönemde migren hastaları ile kontrol grubunda TCD ile her iki arka serebral arterde (ASA) görsel uyarı ile oluşturulan nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım hızı değişikliklerini inceledik.

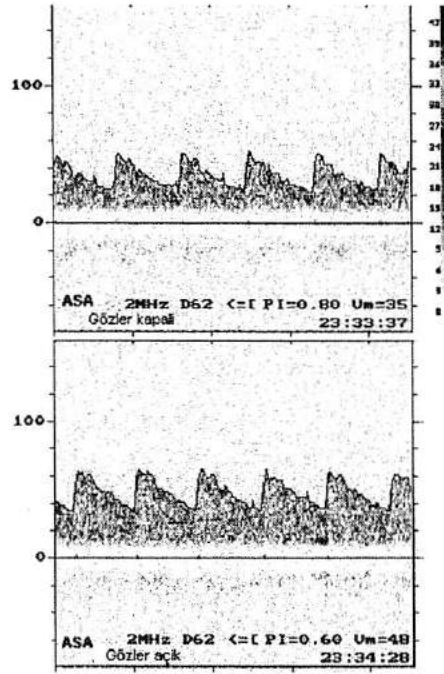
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya uluslararası baş ağrısı derneğinin öngörülen kriterlerine [9] göre seçilen 25 migrenli hasta (7 erkek, 18 kadın; yaş ortalaması $\pm$ standart hata, 28.1 ± 1.8 yıl) ve 25 kontrol (12 erkek, 13 kadın; yaş ortalaması $\pm$ standart hata, 25.4 ± 0.7 yıl) alındı. Hastaların migren öyküleri 1 ile 13 yıl arasında olup ortalama atak sıklığı yılda 7 olarak bulundu. Hastalara testten önceki 1 hafta içinde tedavi verilmedi. Kontrol kişilerinin tıbbi veya nörolojik bir hastalık öyküsü yoktu. Bütün hastalar ve kontroller rutin hematolojik ve klinik muayeneden geçirildi, yapılabilenlere kranyal kompute tomografileri yapıldı. Hastaların hepsi baş ağrısı atağından sonraki en az beş gün sonra muayene edildi.

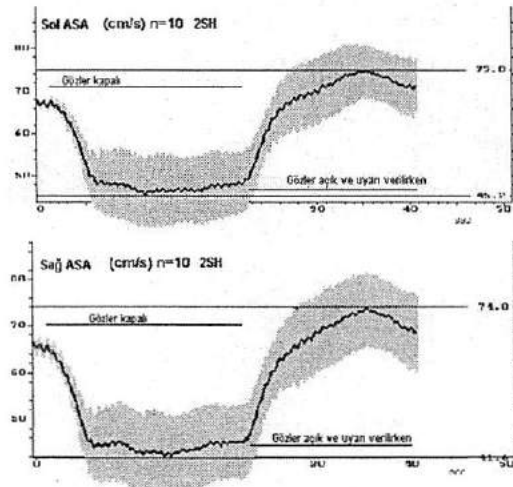
Hastalara sıkıca takılan bir kafa bandı ile iki taraflı olarak yerleştirilen 2-MHz'lik Doppler problemleri ile her iki ASA eşzamanlı olarak kaydedilerek uzun süreli TCD (Multidop X/TCD7, DWL Elektronische Systeme GmbH) ekranında izlendi. İşlemin detayları ve kan damarlarının bulunması ve tanımlanması daha önceki yayınlarda bildirilmiştir [10,11]. Kısaca, temporal kemik üzerinden ASA'nın ikinci segmenti (kan akımının yönü probdan uzaklaşır şekilde) 60-64 mm derinliğinde bulundu. Her iki tarafta da kan akım hızının görsel uyarı ile belirgin derecede artması, bulunan damarın ASA olduğuna işaret etmektedir (şekil 1 ve 2).

Görsel uyarı, üzerinde resimler olan, 40 cm yükseklikte ve 25 cm çapında bir silindir kullanılarak gerçekleştirildi. Resimler farklı şekil, büyüklük ve renktiydi. Silindir, kişilerin 50 cm önüne yerleştirildi, uyarının devamlılığını sağlamak ve sakkadik göz hareketlerini ortaya çıkarmamak için devamlı düşük hızda (dakikada 5 devir) çevrildi. Başlangıçta bütün denekler tüm resimleri gördüler ve gözlerini açtıkları zaman döneminde aramaları için bir hedef resim seçmeleri ve akıllarında tutmaları istendi. Hedef resim, alışkanlık yaratmamak için her bir siklusa değiştirildi. Tüm deneklere 10 siklus boyunca 20'şer saniyelik göz açıp hareketli silindir üzerindeki hedef resmin kaç adet olduğunu

akıllarında tutma ve takiben 20'şer saniyelik göz kapama işlemi yaptırılarak uyarılmış görsel alanlardaki SKA hızı değişiklikleri izlendi (şekil 3).



Şekil 1: ASA hız sinyalleri P2 segmentinde kaydedildi. Üstteki kayıt gözlerin kapalı olduğu döneme karşılık gelmektedir. Altındaki kayıta gözler açıldığında kan akım hızındaki artış görülmektedir. D, milimetre cinsinden ölçüm yapılan derinliği; $\leftarrow$, akım yönünü; PI, pulsatilite indeksini; Vm, ortalama kan akım hızını göstermektedir.



Şekil 2: Üstteki ve altındaki şekillerde, kontrol grubunda yer alan bir kişiye, gözler kapalı ve gözler açık uyarı verildiği zamanlara ait olan peşpeşe 10 siklus boyunca her iki ASA'nın 2.segmentinden alınan cevapların ortalamaları gözlenmektedir. Belirgin bir artış görülmektedir. Gölge alanlar ± 2 Standart hatayı göstermektedir. En yüksek ve en düşük olarak ifade edilen değerler en üst ve en alt kısma gelen değerlerdir.

MİGREN HASTALARINDA YÜKSEK DERECELİ GÖRSEL UYARI İLE NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİNİN EŞZAMANLI İKİ TARAFLI TRANSKRANYAL DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Zemin ve amaç: Nöron fonksiyonlarına bölgesel kan akım değişikliklerinin eşlik etmesi, nöron ve damar fonksiyonları arasındaki işbirliğine bağlıdır ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Bundan yola çıkarak tasarladığımız bu çalışmada, atak dışındaki migren hastaları ile kontrol grubunda transkranyal Doppler ile her iki arka serebral arterde görsel uyarıya karşı cevap olarak oluşan kan akım hızı değişikliklerini araştırdık.

Yöntem ve gereçler: Yirmi beş migrenli ve 25 kontrol grubu hasta incelemeye alındı. Yirmi saniyelik göz açma ve kompleks görsel imajları araştırma ile peşinden 20 saniyelik göz kapama işlemleri 10'ar kez yapılarak görsel korteks bölgeleri uyarıldı. Bu işlem sırasında her iki arka serebral arterin kan akım hızları Transkranyal Doppler ile izlendi.

Sonuçlar: Ne migren hastalarında ne de kontrollerde hemisferler arasında mutlak kan akım hızı, göreceli sapma indeksi ve göreceli kan akım hızı artışı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Migrenli hastalarda kontrol grubuna göre her iki tarafta görsel uyarıya cevap daha düşük saptandı. Ancak, auralı migren hastalarında sağ tarafta göreceli sapma indeksi (ortalama $\pm$ SH, % 24.0 ± 5.2 , $p=0.015$) ve kan akım hızının göreceli artışı (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) kontrol grubu (38.0 ± 2.2 ve 47.8 ± 3.1 sırasıyla göreceli sapma indeksi ve kan akım hızının göreceli artışı) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gösterecek kadar yükselmişti.

Yorum: Bulgularımız auralı migren hastalarının yüksek dereceli görsel uyarıya karşı kontrollere göre daha düşük nöronal ve/veya damarsal cevap verdiğini göstermektedir ve bu da auralı migren hastalarının atak dışı dönemde de anormal nöronal ve damarsal ilişkiye sahip olduklarına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Migren, serebral kan akımı hızı, transkranyal Doppler sonografi.

ASSESSMENT OF VASONEURONAL COUPLING IN MIGRAINE PATIENTS BY SIMULTANEOUS TWO-CHANNEL TRANSCRANIAL DOPPLER USING HIGHER-LEVEL VISUAL STIMULI

Objective: Vasoneuronal coupling depends on integrity of neuronal function and vascular reactivity. We, therefore, assessed the blood flow velocity changes of bilateral posterior cerebral arteries by transcranial Doppler sonography in migraine patients to the visual stimulus during attack free period and control subjects.

Materials and methods: Twenty-five migraine patients and 25 control subjects were investigated. Transcranial Doppler sonography from the both posterior cerebral arteries were monitored during 10 cycles of 20 seconds eyes open observing and searching complex moving visual images, and 20 seconds eyes close to assess blood flow velocity changes on activated striate and extra striate visual cortical areas.

Results: Neither migraine patients nor control subjects had significant side to side differences considering the absolute blood flow velocities, relative deviation indexes and relative increase of blood flow velocities. Migraine patients showed lower reactivity to visual stimulus on both sides than control subjects. However, only relative deviation index (mean $\pm$ SEM, %; 24.0 ± 5.2 $p=0.015$) and relative increase of blood flow velocities (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) reached statistical difference on the right sides in the migraine patients with aura comparing to control subjects (38.0 ± 2.2 and 47.8 ± 3.1 , relative DI and relative increase of BFV respectively).

Conclusions: Our results showed that, the migraine patients with aura had significantly lower neuronal activity and/or vascular reactivity to higher-level visual stimuli than those of control subjects indicating that migraine patients with aura, but not without aura, have abnormal neuronal and vascular integrity even during headache-free period.

Key words: Cerebral blood flow velocity, migraine, and transcranial Doppler sonography.

GİRİŞ

Metabolik gereksinmeye bağlı olarak nöron fonksiyonuna bölgesel serebral kan akım artışı eşlik eder ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Şimdiye kadar "single photon emission computerized tomography" (SPECT), fonksiyonel "magnetic rezonance imaging" (MRI) ve "positron emission tomography" (PET) gibi bir çok görüntüleme yöntemi nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır [1-3]. Bu yöntemler yüksek gösterim gücüne sahip olmalarına karşın, ölçüm işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle anlık değişiklikleri saptamak açısından yetersizdirler.

TCD	: Transcranial Doppler
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKAH	: Serebral Kan Akım Hızı
ASA	: Arka Serebral Arter
SI	: Sapma İndeksi
ΔSI	: Göreceli Sapma İndeksi
ΔSKAHA	: Göreceli Serebral Kan Akım Hızı Artışı
Hu	: Uyarı sırasındaki en yüksek hız
Hi	: İstirahat sırasındaki en düşük hız
Hort	: Ortalama hız
ERP	: Olaya bağlı potansiyel

"Transcranial Doppler" sonografi (TCD), serebral kan akımının (SKA) bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı (SKAH)

değişikliklerini gösterebilmektedir [4,5]. Bundan başka TCD damarsal cevabın anlık değişimlerine ait bilgi verebilmektedir [6].

Baş ağrısız dönemde görsel uyarıya karşı oluşan cevaplar anlamında, migrenin damarsal yönünü araştıran çok az sayıda TCD çalışmaları olmasına karşın, henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konamamıştır [7,8]. Bu nedenle, baş ağrısız dönemde migren hastaları ile kontrol grubunda TCD ile her iki arka serebral arterde (ASA) görsel uyarı ile oluşturulan nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım hızı değişikliklerini inceledik.

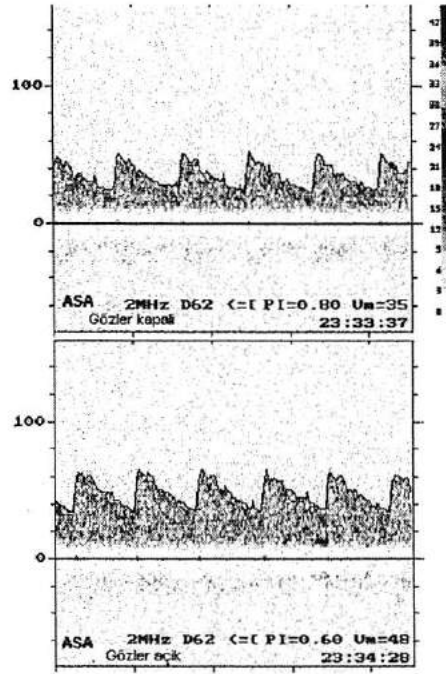
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya uluslararası baş ağrısı derneğinin öngörülen kriterlerine [9] göre seçilen 25 migrenli hasta (7 erkek, 18 kadın; yaş ortalaması $\pm$ standart hata, 28.1 ± 1.8 yıl) ve 25 kontrol (12 erkek, 13 kadın; yaş ortalaması $\pm$ standart hata, 25.4 ± 0.7 yıl) alındı. Hastaların migren öyküleri 1 ile 13 yıl arasında olup ortalama atak sıklığı yılda 7 olarak bulundu. Hastalara testten önceki 1 hafta içinde tedavi verilmedi. Kontrol kişilerinin tıbbi veya nörolojik bir hastalık öyküsü yoktu. Bütün hastalar ve kontroller rutin hematolojik ve klinik muayeneden geçirildi, yapılabilenlere kranyal komputere tomografileri yapıldı. Hastaların hepsi baş ağrısı atağından sonraki en az beş gün sonra muayene edildi.

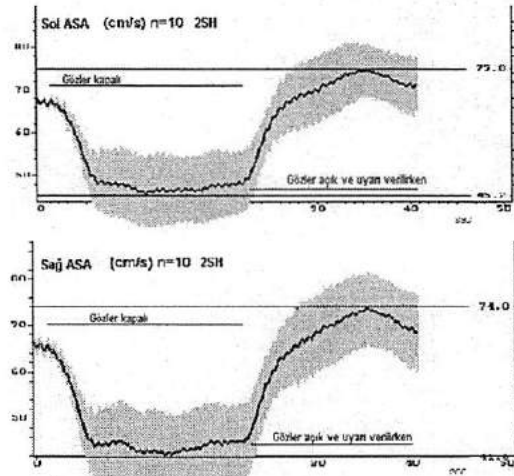
Hastalara sıkıca takılan bir kafa bandı ile iki taraflı olarak yerleştirilen 2-MHz'lik Doppler problemleri ile her iki ASA eşzamanlı olarak kaydedilerek uzun süreli TCD (Multidop X/TCD7, DWL Elektronische Systeme GmbH) ekranında izlendi. İşlemin detayları ve kan damarlarının bulunması ve tanımlanması daha önceki yayınlarda bildirilmiştir [10,11]. Kısaca, temporal kemik üzerinden ASA'nın ikinci segmenti (kan akımının yönü probdan uzaklaşır şekilde) 60-64 mm derinliğinde bulundu. Her iki tarafta da kan akım hızının görsel uyarı ile belirgin derecede artması, bulunan damarın ASA olduğuna işaret etmektedir (şekil 1 ve 2).

Görsel uyarı, üzerinde resimler olan, 40 cm yükseklikte ve 25 cm çapında bir silindir kullanılarak gerçekleştirildi. Resimler farklı şekil, büyüklük ve renkteydi. Silindir, kişilerin 50 cm önüne yerleştirildi, uyarının devamlılığını sağlamak ve sakkadik göz hareketlerini ortaya çıkarmamak için devamlı düşük hızda (dakikada 5 devir) çevrildi. Başlangıçta bütün denekler tüm resimleri gördüler ve gözlerini açtıkları zaman dönen silindirde aramaları için bir hedef resim seçmeleri ve akıllarında tutmaları istendi. Hedef resim, alışkanlık yaratmamak için her bir siklusta değiştirildi. Tüm deneklere 10 siklus boyunca 20'şer saniyelik göz açıp hareketli silindir üzerindeki hedef resmin kaç adet olduğunu

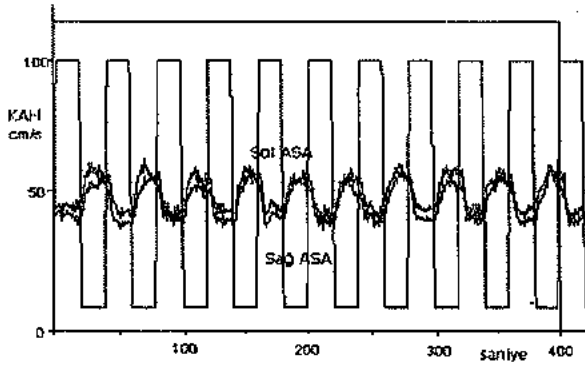
akıllarında tutma ve takiben 20'şer saniyelik göz kapama işlemi yaptırılarak uyarılmış görsel alanlardaki SKA hızı değişiklikleri izlendi (şekil 3).



Şekil 1: ASA hız sinyalleri P2 segmentinde kaydedildi. Üstteki kayıt gözlerin kapalı olduğu döneme karşılık gelmektedir. Aittaki kayıtta gözler açıldığında kan akım hızındaki artış görülmektedir. D, milimetre cinsinden ölçüm yapılan derinliği; $\leftarrow$, akım yönünü; PI, pulsatile indeksi; Vm, ortalama kan akım hızını göstermektedir.



Şekil 2: Üstteki ve alttaki şekillerde, kontrol grubunda yer alan bir kişiye, gözler kapalı ve gözler açık uyarı verildiği zamanlara ait olan peşpeşe 10 siklus boyunca her iki ASA'nın 2.segmentinden alınan cevapların ortalamaları gözlenmektedir. Belirgin bir artış görülmektedir. Gölge alanlar ± 2 Standart hatayı göstermektedir. En yüksek ve en düşük olarak ifade edilen değerler en üst ve en alt kısma gelen değerlerdir.



Şekil 3: 10 siklus boyunca her iki ASA'de eşzamanlı olarak devamlı yapılan ölçümler. Her siklus 20 saniye süreli göz kapama ve peşinden 20 saniye süreli gözler açık ve uyarı verilme dönemi içermektedir. Gözlerin açılması ile her siklusta düzenli olarak kan akım hızlarında artışa yol açmaktadır.

Değerlendirme işlemi "off-line" yapıldı. Kişisel reaktiviteyi ölçmek için pulsatilete indeksine benzer şekilde $[\Delta SI = 100 \cdot (Hu - Hi) / Hort]$ göreceli sapma indeksi tanımlandı [11]. Göreceli serebral kan akım hızının artışı ($\Delta SKAHA$) taban değerlerinin yüzde değişimi olarak belirlendi $\Delta SKAHA = 100 \cdot (Hu - Hi) / Hi$. Hu uyarı sırasındaki en yüksek hız (göz açık), Hi istirahat sırasındaki en düşük hız ve Hort ortalama hız anlamına gelip, şekillerde gösterildiği gibi işlem sırasında özel bir programla hesaplandı.

İstatistiksel analiz için eşleştirilmemiş t testi ve ki kare testi kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrollerin demografik verileri tablo 1'de görülmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından kontrol ve migrenli hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Auralı 1, aurasız 4 hasta tek taraflı baş ağrısına sahipti.

Tablo 1: Migren hastalarının ve kontrollerin demografik verileri

	Hastalar			Kontroller
	Auralı Migren	Aurasız Migren	Tüm Migren hastaları	
Erkek/Kadın	1/5	6/13	7/18	12/13
Yaş (ortalama±Standart hata, yıl)	29.16±3.73	27.77±2.14	28.10±1.82	25.41±0.70
Aura tarafı (tek taraflı/ iki taraflı)	3/3	-	-	-
Baş ağrısı (tek taraflı/ iki taraflı)	1/5	4/15	5/20	-

Grup ortalamaları için two-tailed t-test, grup değerleri için Khi kare testi

Tablo 2 TCD bulgularını özetlemektedir. Kontrollerde sol taraftaki SKA hızları uyarı ve istirahatte sağ tarafa göre hafif derecede az olarak saptandı. Bu farklılık göreceli SI ve göreceli SKA hız artışı için de geçerli idi. Benzer sonuçlar tüm migrenli hastalar ve auralı migren hastalarında görüldü.

Tablo 2: Yüksek dereceli uyarılmış cevapların özeti

	Hastalar		Kontroller	
	Auralı Migren (N=5)	Aurasız Migren (N=20)	Tüm Migren Hastaları (N=25)	(N=25)
Sol_Hu (cm/s)	52.48±3.03	53.08±2.90	52.96±2.38	54.95±2.01
Sol_Hi (cm/s)	41.44±2.66	39.22±1.67	39.67±1.43	38.66±1.23
Sol_Hort (cm/s)	47.00±2.64	45.73±2.04	45.98±1.70	46.80±1.54
Sol_ΔSI (%)	23.61±6.09	29.05±3.57	27.96±3.08	34.26±2.25
Sol_ΔSKAHA (%)	27.70±8.11	35.52±4.83	33.95±4.17	42.31±3.17
Sağ_Hu (cm/s)	52.20±4.84	54.49±2.67	54.04±2.31	57.18±2.36
Sağ_Hi (cm/s)	40.64±2.82	38.34±1.34	38.80±1.20	38.89±1.62
Sağ_Hort (cm/s)	46.60±3.65	46.42±1.88	46.45±1.64	48.06±1.91
Sağ_ΔSI (%)	24.02±5.23 *	33.52±3.26	31.62±2.87	37.99±2.17
Sağ_ΔSKAHA (%)	28.07±6.89 §	41.90±4.53	39.13±3.98	47.79±3.09

Grup ortalamaları için two-tailed t-test

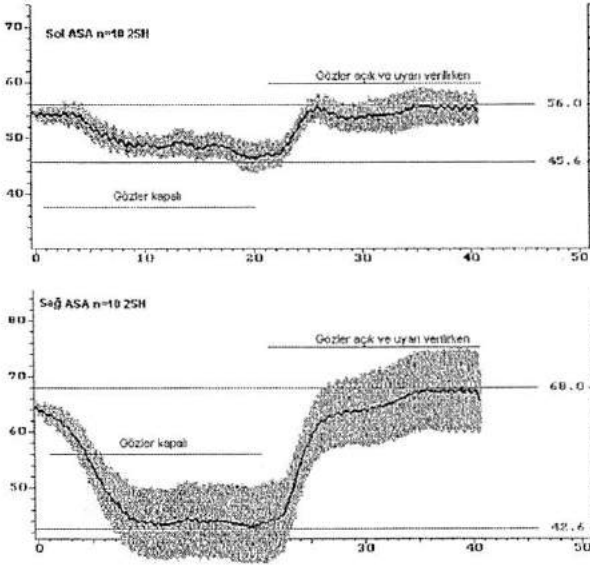
Değerler ortalama±standart hata şeklindedir, (n) kişi sayısını göstermektedir.

* $p = 0.015$ (auralı migren ve kontroller arasında)

§ $p = 0.014$ (auralı migren ve kontroller arasında)

Auralı migren hastalarında taraflar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ve aurasız migren hastaları ile kontrollere göre uyarı sırasındaki SKA hızları daha düşük ve istirahat sırasındaki SKA hızları daha yüksek bulundu (şekil 4). Bu farklılıkların bir sonucu olarak her iki tarafta göreceli SI ($p=0.015$) ve göreceli SKA hız artışı ($p=0.014$) kontrollere göre daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel anlamlılık gösterdi.

Tüm migren hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman istirahatte sol taraftaki SKA hızı hafifçe daha yüksek, diğer parametrelerde kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bununla beraber bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık göstermiyordu.



Şekil 4: Üstteki şekil auralı migreni olan bir hastaya, alttaki şekil aurasız migreni olan bir hastaya aittir. Auralı hastada görsel uyarıya cevap olarak gelişen kan akım hızındaki artışın aurasız migreni olan hastaya göre daha az olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Görsel uyarı, hem migrenli hastalarda hem de kontrollerde taraflar arasında farklılık göstermeksizin, her iki ASA' da SKA'da belirgin artışa yol açtı. Bununla beraber sağ taraftaki artışlar daha fazla idi. Bu bulgu, görsel olaylarda sağ hemisfer dominansını düşündüren PET çalışmalarına paralel özellik göstermektedir [12]. Çok yakın zamanda transkraniyal magnetik uyarı ile yapılan bir çalışmada, magnetik uyarılmış potansiyelin birleşik motor aksiyon potansiyeline oranı, magnetik uyarılmış potansiyel eşiğinin ve latansının aura veya baş ağrısı tarafına bağlı olmadığını gösterilmesi ile migrende her iki hemisferin de eşit olarak etkilendiğine işaret edilmiştir [13].

Çalışmamızda auralı 1 hasta ve aurasız 4 hastada tek taraflı baş ağrısı olduğu için, erken bir yargıdan kaçınmak amacıyla baş ağrısı tarafına göre bir analiz yapmadık.

Sağlıklı kişilerde ASA tarafından beslenen oksipital bölgenin görsel uyarısı sırasında SKA'larında artış olduğu çeşitli TCD çalışmaları ile gösterilmiştir [11,14-16]. Bununla beraber bu sonuçlar büyük değişkenlikler gösteriyordu. Bunlar büyük bir olasılıkla uygulanan uyarı tipine (göz açma-kapama, gözler açıkken çevreye bakma- kapama, farklı hızlarda ışık uyarısı, hareketli kompleks resimleri gözlemleme) ve normal kişisel farklılıklara bağlıdır.

Tersine, migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde görsel uyarılmış cevapları incelemek

amacı ile yapılmış az sayıda TCD çalışması vardır [7,8]. Bununla ilgili ilk raporda, migrenli hastalarda basit göz açma ve kapama ile ASA'de kan akım hızı artışının (%14.1) kontrollere göre (%11.4) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç ile migrenli hastalarda ışık uyarısına karşı oluşan bu aşırı cevaptan damar tonusunun artışı veya instabilitesinin sorumlu olabileceği fikri ortaya atılmıştır [7].

Diğer çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiştir. ASA'da görsel uyarıya karşı cevap oluşturmak için uyguladıkları uyarı, ya ışık yada kompleks resimleri gözlemleme şeklindeydi. Migrenli hastalarda ışık uyarısı ile (%17.4) ve kompleks imajları gözleme sırasında (%20.3) her iki ASA'da SKA hızında artış saptandı. Bu değerler kontrol grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla %9.9, %10.2) [8].

Migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde yapılmış çok sayıda uyarılmış potansiyel çalışmaları vardır. Yakınlarda Shibata K ve arkadaşları "visual evoked potential" (VEP) amplitüdlerini değerlendirdikleri çalışmalarında, aurasızlar dışında auralı migrenli hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek VEP amplitüdlere saptadılar [17]. Benzer sonuçlar başka yazarlar tarafından da bildirildi [18,19]. Bu çalışmaların ortak sonuçları migrenli hastalarda, serebral dokuda uyarılma artışına veya inhibisyon yokluğuna işaret etmektedir. Bununla beraber normal veya anlamlı olmayan VEP amplitüd farklılıkları belirlenmiştir [20,21]. Tsounis S ve arkadaşları, kesin tek taraflı baş ağrısı olan auralı migrenli hastalarda P100 latansını kontrollere göre daha kısa buldular. Ancak tüm migrenli hastalar ile kontroller arasında ve aurasız migrenli hastalar ile kontroller arasında anlamlı farklılıklar bulamadılar [22].

Özetle, farklı metodlar kullanılarak yapılan uyarılmış potansiyel çalışmalarında, migrenli hastaların beyin dokusunun ataklar arasında bazı tip uyarılara aşırı duyarlılık gösterdiği saptandı.

Yakın zamanda Wray SH, ve arkadaşları auralı migrenli hastalara düşük dereceli uyarı uygulandığı zaman, görsel uyarıya aşırı duyarlılık gösterdiklerini, yüksek dereceli uyarı (resim isimlendirme, kelime okuma) uygulandığı zaman ise kontrol ve migrenliler arasında anlamlı bir farklılık bulunamadığını saptadılar [23]. Onların uyguladıkları uyarı teknik olarak bizimkinden farklı idi ve ayrıca uyarı cevap zamanını ve hata hızını da değerlendirdiler. Bununla beraber, düşük dereceli görsel uyarının esas olarak görme korteksini uyardığını tanımladılar. Diğer taraftan, yüksek dereceli görsel uyarı sadece birincil görme korteksini değil, aynı zamanda kognitif fonksiyonların da katılması ile ikincil ve bunlarla bağlantılı görme kortekslerini de uyarır kavramını ileri sürdüler.

Maymunlarda yapılan deneysel bir çalışmada, kısa süreli hipoksileri takiben "γ-amino-bütirik aside" (GABA) salınımını sağlayan nöronların selektif olarak hasarlandığını gösterdiler [24]. GABA'erjik terminallerdeki bu dejenerasyon ve intrakortikal GABA'erjik inhibitör sistemin lokalize yaygın yetmezliğinin ışık ile oluşturulan epileptik cevapların nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı varsayım normal kişilerde oluşturulan görsel olarak ortaya çıkarılan varsanılar için de ileri sürülmüştür [25].

Bu bilgilerin ışığında, daha önceki TCD çalışmalarında uygulanan görsel uyarılar [7,8,11,14-16] düşük dereceli görsel uyarı olarak tanımlanabilir. Migren hastaları ve kontrolleri karşılaştıran bu çalışmalarda bulgular, migrenli hastaların aşırı cevap veren bir birincil görme korteksine sahip olduklarını desteklemektedir. Bunların dışında kortikal inhibitör sistemin yetmezliği ve uyarılarının niteliklerinin de bu cevapların oluşmasında katkısını da akılda tutmak gerekir.

Biz, çalışmamızda hareketli cisimleri izlemenin ötesinde bir kognitif fonksiyon ekledik. Bu nedenle uyguladığımız uyarıyı yüksek dereceli görsel uyarı olarak isimlendirdik. Bu nedenle sonuçlarımızı daha önceki çalışmalarla uygun biçimde karşılaştıramıyoruz.

Beyin enerji metabolizma bozuklukları, "31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy" (31P-MRS) kullanılarak hem baş ağrılı dönemde [26] hem de baş ağrısız dönemde çalışıldı [27,28]. Her iki durumda da beyin hücrelerinin fosforilasyon potansiyelinin azalmasına neden olarak yüksek enerjili fosfatların düşük enerjili fosfatlara oranında bir azalma saptandı. Bunun anlamı migrenli hastaların beyinlerinin daha düşük enerji rezervine sahip olması ve bu nedenle enerji gerektiren durumlara yeterli uyum gösterememeleridir [29]. Bu bulgular, belli bir eşik noktasından sonra beyin fazla enerji gerektiren uyarı ve mental aktivite durumlarında aktivitenin devamlılığını sağlamak için gerekli iyon pompalarını çalıştıramaması ve fonksiyon kaybının olduğu varsayımı ile uyumludur [30].

Bir başka bulgu, baş ağrısız dönemde migrenli hastalarda yapılan olaya bağlı potansiyel "event-related potential" (ERP) çalışmalarında, standard uyarılara karşı N1 latansının kısalmasıdır. Bununla beraber, bu hastalarda kontrollere göre, hem P3a hem de P3b latanslarının uzaması, N1 ve P3b arasındaki sürenin uzaması, daha küçük P3 amplitüdü, ve ek olarak da reaksiyon zamanının uzaması ve hata sayısının daha fazla olması gözlenmiştir. Bu bulgular migrenli hastaların ataklar arasında uyanıklıklarının daha yüksek, yüzeysel dikkatlerinin daha fazla olduğunu, ancak otomatik ve/veya istemli olaylar için daha fazla zamana

ihtiyaçları olduğunu düşündürmektedir [31]. çok yakınlarda, Evers S ve arkadaşlarının bulguları da bu varsayımı desteklemektedir. Bu araştırmacılar kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında auralı migren hastalarında ERP latanslarında artış buldular ve bunu önceki çalışmalar ile uyumlu olarak hastaların kognitif süreç zamanındaki artış ile açıkladılar [32].

31P-MRS ve ERP çalışmalarının ışığında, bizim sonuçlarımız, auralı migrenli hastaların yüksek dereceli görsel uyarı gibi fazla enerji gerektiren durumlara cevap vermede yetersiz kaldığı düşüncesini açıklayabilir. Bu düşüncüyü destekleyen diğer bir gözlemimiz, görsel uyarı sırasında hastaların hiçbirinde huzursuzluk olmayışı veya atak geçirmemeleridir. Bu da, uygulanan görsel uyarıya karşı beyin hücrelerinin daha fazla uyarılamamasına bağlı olabirdi.

Migrenin nöronal yanımı yansıtan uyarılmış potansiyel çalışmalarının yanısıra baş ağrısız dönemde migrenin vasküler görünümünü yansıtacak çok sayıda SPECT ve TCD çalışması vardır. Son yıllardaki çalışmalar, migrenli hastaların bazal serebral arterlerinde daha yüksek kan akım hızı olduğunu gösterdiler ve bunun fizyolojik temelini bazal vazokonstriksiyon olduğunu ileri sürdüler [33-35]. Yakın zamanda auralı migrenli hastalara hiperventilasyonla oluşturulan hipokapninin reaktivite indeksi anlamlı artışlara neden olduğu gösterildi [36,37]. Biz çalışmamızda, migrenli hastalar ile kontroller arasında ASA'de kan akım hızları arasında anlamlı farklılıklar bulamadık. Migrenli hastalarda, serebrovasküler reaktiviteyi yansıtan asetozalamid testinde kontrol grubuna göre daha yüksek kan akımı sonuçları çok yeni bir çalışmada da gösterilmiştir [38]. Yine yeni bir çalışmada auralı migrenli hastaların hem hipokapni hem de hiperkapniye daha az reaktif olduğu gösterildi. Hiperkapniye olan cevabın hipokapniye oranla daha az olduğu yine bu çalışmada ileri sürüldü. Yazarlara göre bazal serebral arterlerin artmış vasküler tonusu ve/veya arteriollerin vazodilatasyonu, aurasız migrenli hastalarda ağrısız dönemde hipokapniye daha fazla cevap vermeye engel oluyor şeklinde açıklandı [39].

Bu TCD çalışmaları olasılıkla farklı yöntem ve hasta seçimlerinden dolayı farklı sonuçlar vermektedir. Buna rağmen hepsinin işaret ettiği ortak nokta, migrenli hastaların baş ağrısız dönemde bile stabil olmayan bir damar yapısına sahip olduklarıdır. Çalışmamızı metodolojik olarak farklılık olmasına karşın bu çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, auralı migren hastalarında nöronal fonksiyonun normal olduğunu kabul edersek, artmış metabolik ihtiyaç karşısında daha az damarsal cevabın olması sonucu bu çalışmalar ile uyumludur. Diğer taraftan damarsal fonksiyonu normal olarak düşündüğümüz zaman,

daha yüksek dereceli görsel uyarıya karşı nöronal uyarılmanın daha az olabildiğini görüyoruz. Her iki durumda da sonuçlarımız önceki çalışmalar ile tam olarak uyumluluk göstermese de ortak noktada birleşmekte ve nöronal ve/veya damarsal sistemde yapısal veya fonksiyonel olarak bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bize göre bu çalışmanın en önemli dezavantajı fonksiyon bozukluğunun yerini tam olarak gösterememesidir. Nöronal aktivite ve vasküler cevap arasındaki bütünlük normal astrosit fonksiyonlarını da gerektirmektedir [40,41]. Ancak günümüz şartlarında astrosit fonksiyonlarını ölçemiyoruz.

Sonuç olarak hem migrenli hastalarda hem de kontrol gruplarında düşük dereceli görsel uyarı uygularken daha yüksek kan akımı cevabı fikrinden yola çıkarak, ek bir kognitif fonksiyon ekleyerek modifiye bir görsel uyarı geliştirdik. Bununla beraber bu yöntem deneklerde daha fazla kooperasyon gerektiriyordu. Düşük dereceli görsel uyarının tersine bizim bulgularımız, auralı migrenli hastaların, baş ağrısız dönemde kontrol grubuna göre, yüksek dereceli uyarı uygulandığı zaman daha düşük nöronal aktivite ve daha düşük vasküler cevaba sahip olduklarını gösterdi. Bunun nedeni büyük bir ihtimalle enerji gerektiren durumlara uyumunun sağlanmasında yetmezliği ve daha düşük enerji rezervinin olmasından ileri gelmektedir. Tüm bu bulgular taraf farklılığı göstermedi. Bu da migrenli hastalarda her iki hemisferin az veya çok etkilendiğine işaret etmektedir. Son olarak, benzer yöntemle yapılacak gelecekteki çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemek ve tartışmak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991; 32:210-215.
2. Connely A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993; 188:125-130.
3. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localisation of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989; 12:282-284.
4. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke.* 1987; 18:771-775.
5. Sortenber W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
6. Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenber W, Nornes H. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989; 20:45-52.
7. Thie A, Fuhlenberg A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine: Ultrasonic features during headache-free period. *Headache.* 1990; 30:201-208.
8. Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, Spitzer K, Kunze K. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: A transcranial Doppler study. *J Neurol.* 1992; 239:338-342.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988; 8(Suppl 7):1-96.
10. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand techniques. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:9-31.
11. Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M. Visually evoked cerebral blood flow response. *J Neuroimaging.* 1992; 2:65-70.
12. Corbetta M, Miezin FM, Petersen Se. Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science.* 1990; 248:1556-1559.
13. van der Kamp W, Maassen-VanDen Briuk A, Ferrari MD, van-Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci.* 1996; 139(1):106-110.
14. Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res.* 1989; 77:437-441.
15. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke.* 1990; 21:1. 16-1748.
16. Sturzeneger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke.* 1996; 27:2256-2261.
17. Shibata K, Osawa M, Iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visually evoked potentials in migraine. *Cephalalgia.* 1997; 17:742-747.
18. Kennard C, Gawel B, Rudolph N de M, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: *Research and Clinical Studies in Headache.* Friedman AP, Granger M, Critchley M (eds). Karger, Basel. 1978:73-80.
19. Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982; 45:464-467.
20. Mariani E, Moschini V, Pastorino G, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern-reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache.* 1988; 28:269-271.
21. Raudino F. Visual evoked potentials in patients with migraine. *Headache.* 1988; 28:531-533.
22. Tsounis S, Milonas J, Gillian F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia.* 1993; 13:267-271.
23. Wray SH, Mijovic-Prelec' D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain.* 1995; 118: 25-35.
24. Sloper JJ, Johnson P, Powel TPS. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res.* 1980; 198:204-209.
25. Wilkins AJ, Nimmo-Smith I, Tait A, McManus C, Della Sala S, Tilley A, et al. A neurological basis for visual discomfort. *Brain.* 1984; 107: 989-1017.
26. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31NMR spectroscopy. *Neurology.* 1989; 39:538-541.
27. Barbioli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Lotti S, Monari L, Pierangeli G, Zanid P, Lugaressi E. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology.* 1992; 42:1209-1214.
28. Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, Lotti S, Frassinetti C, Zanid P, Lugaressi E. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology.* 1994; 44(4):666-669.
29. Montagna P, Cortelli P, Barbioli B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia.* 1994; 14:184-193.
30. Welch KMA. Migraine: a behavioural disorder. *Arch Neurol.* 1987; 44:323-327.
31. Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive

functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995;25(1):3-11.

32. Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt JW, Grotemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997;48:108-113.

33. Maini C, Turco G, Castellano G, Libani W, Podio V, Chianole G, Cornaglia G. Cerebral blood flow and volume in symptom-free migraineurs; a SPECT study. *Nuclear Medicine* 1990;29(5):210-214.

34. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbance in migraine; pathophysiological complications. *Cerebrovascular Brain Metabolism Rev* 1992;3(1):1-28.

35. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, Ramos M, Call D, O'Rourke D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.

36. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R,

Giacomini P. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995;92(2):166-169.

37. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura - a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995;15:211-215.

38. Valikovic A, Olah L, Fulsdi B, Kaposzta Z, Ficzer A, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996;36(5):323-328.

39. Totaro R, Marini C, DeMatteis G, Di Napoli M, Cardei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997;17:191-194.

40. Newman EA. High potassium conductance in astrocyte endfeet. *Science* 1986;233:453-454.

41. Kandel ER. Nerve cells and behavior. In: *Principles of Neural Science*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (eds) Elsevier, New York. 1991:18-32.

İSKEMİK İNMEDE YENİ BİR ANTIAGREGAN'A GEREKSİNİM VAR MI?

Emre KUMRAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

ÖZET

Son 25 yılda, iskemik inmelerde ve arteriosklerotik kalp hastalıklarında ikincil korunma amacıyla kullanılan ajanlar arasında en önemli yeri aspirin (30-1200 mg/gün) almıştır. Ancak, 40.000 innmeli hastanın izleminde, inmeden korunmanın ancak % 25 hastada sağlanabildiği görülmüştür. Bu nedenle geliştirilen daha güçlü bir ilaç olan, tiklopidin iskemik beyin damar hastalıklarında, iskemik kalp hastalıklarında ve periferik damar hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Tiklopidinin ciddi nötropeni yapması ve hematopoetik sisteme olan yan etkilerinden korunma amacıyla, son yıllarda klopidogrel adında yeni bir ajan üretilmiştir. Bu ilacın, beyin ve kalp iskemik damar hastalıklarında yararlı olacağı CAPRIE çalışmasında gösterilmiş olup, gelecek için, yeni antiagregan ajanlarla birlikte umutsuz olunmaması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, aspirin, tiklopidin, klopidogrel

IS A NEW ANTIAGREGANT AGENT NECESSARY FOR ISCHEMIC STROKE?

In the last 25 years, the most important therapeutic agent for the treatment of ischemic stroke and arteriosclerotic heart disease was aspirin (30-1200 mg/per day). Unfortunately, on follow-up only one fourth of the 40.000 patients with ischemic stroke had prophylactic benefit from the aspirin. Thereafter, ticlopidine has been developed as a new drug for the secondary prophylaxis of ischemic stroke, ischemic cardiac disease, and peripheric arterial disease. The most important side-effect of ticlopidine is on the hematologic system, because of that effect a new agent, clopidogrel, has been produced. The advantage of clopidogrel versus aspirin was shown in the CAPRIE, and we might expect new and hopeful future in the treatment of cerebral and cardiac ischemic disease.

Key Words. Ischemic stroke, aspirin, ticlopidine, clopidogrel

GİRİŞ

1990'lı yıllarda serebrovasküler olaylara yol açan patolojileri ortaya koymaya yarayan büyük teknolojik gelişimin yanı sıra, sağaltımına yaklaşımında da büyük adımlar atılmıştır. Daha önceki dekadlarda, uzun süreli iskemik serebrovasküler hastalıklara, akut ve ikincil korunma dönemine yönelik, büyük gruplu rastgeleleştirilmiş, çift kör çalışmalar son yıllarda alabildiğine artmıştır. Ancak bunların etkinliği %25'ler civarında olup, yeni antiagregan ajanlara ve bunların kombinasyonlarına gereksinim vardır. Son yıllarda, tiklopidin ve klopidogrel gibi, oldukça etkin ve klinik yararları yüksek ilaçların çıktığını görmekteyiz. Bunların uzun dönem sonuçlarını izlemek ve birbiriyle kombine kullanılmasıyla ilgili verilerini almak 2000 li yılların konusu olacaktır.

İSKEMİK SÜREÇ

Beyin iskemisi, beyinin bir bölgesine kan akımı azalmasında gelişir. Bu genellikle, bir damar içindeki kan akımının kesilmesinden veya ender olarak, kalp durması veya sistemik hipotansiyon gibi genel dolaşım bozukluklarından olur. Serebral kan akım durmasının en büyük etkeni, tromboemboli veya embolilerdir. Bu süreçler, genellikle aterosklerotik yapı özelliğini kazanmış

damar endotelinde başlar, trombosit, lökosit ve birçok endojen madde bu sürece katılır. Emboliler genellikle, kalbden, aortadan veya proksimal arterlerden gelişmektedir. Enfeksiyonlar, maligniteler, yangısal hastalıklar, cerrahi girişimler ve travmalar da, trombosit agreabilitesini, yapışkanlığını, sekresyonunu artırarak, trombosit-fibrin, eritrosit-fibrin yumaklarının oluşmasını ve akışkanlığını kaybetmiş damar duvarına yapışma sürecinin hızlanmasına yol açar. Trombosit-fibrin yumaklarının oluştuğu, yavaş akımlı alanlar, genişlemiş kardiak atrium, ventriküler anevrizmalar, geniş bacak venleri veya stenoze damarlarda embolizasyonun ana kaynaklarındandır. Bir başka önemli tromboemboli kaynağı, intra ve ekstrakraniyel damarlar, fibromusküler displazi ve bunların disseksiyonlarıdır (1-4). Bu patolojilerin yaptığı embolizasyonlar, son zamanlardaki geliştirilen transkranial Doppler teknikleriyle saptanabilmekte ve buna yönelik hangi sağaltım metodunun yararlı olduğu sonucuna daha doğru olarak gidilebilmektedir.

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA TROMBOSİTLERİN ROLÜ

Trombositler, dolaşım sisteminde dolaşan

çekirdeksiz ancak birçok biyolojik işlevi olan kan elemanlarıdır. İçlerinde, koagülasyon, trombosit aktivasyonu, vazomotor ve vasküler büyüme faktörleri (PDGF) vardır. Fizyolojik durumlarda trombositler, damar endoteli kenarından salgılanan maddelerin de etkisiyle, akarak geçerler. Trombosit aktivasyonunu engelleyen maddeler, nitrik oksid ve prostasiklidir. Bu maddeler ayrıca vazodilatasyon ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu da inhibe eder. Nitrik oksid, trombositleri siklik GMP, prostasiklin ise siklik AMP üzerinden inhibe eder. Ancak damar üzerinde olan değişiklikler, yırtıklar, ve travmayla bu maddelerin salgılanması değişir ve trombosit aktivasyonunda artma gelişir. Değişik süreçlerle başlayan, trombosit aktivasyonu trombinin oluşmasını ve arkasından trombositlerin kümelenmesinin artmasına yol açar. Trombositler aktive olmaya başladığında ADP ve ATP de salgılanmaya başlar, bu da arkasında glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörlerinin aktive olmasını ve trombositlere fibrin bağlanma sürecinin başlamasına yol açar. Ayrıca trombosit aktivasyonu konsantrasyonuna bağlı olarak, tromboksan A₂ ve serotonin aracılığıyla vazokonstriksiyon gelişir. Bu süreç bir aterosklerotik plak üzerindeyse iki ana süreç hızlanır: (1) plak parçalanabilir ve endotel içindeki lipid yüklü parçacıklar ortaya çıkar ve trombosit birikimi hızlanır, (2) endotelde gelişen erozyonla trombus formasyonu gelişir ve büyüyen trombus ufak ya da büyük parçacıklar şeklinde periferiye atılmaya başlanır. Bu süreç kısmen engellenebilir veya geciktirilebilir.

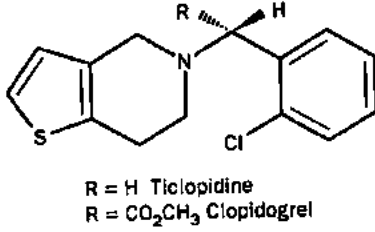
Bugün için, tromboembolizme bağlı iskemik inme geçiren bir hastanın sağaltımına, akut ve ikincil korunma dönemleri olarak iki şekilde yaklaşılmaktadır. Akut dönemde, trombolitik ajanlarla, damarın ilk üç saat içinde yeniden rekanalizasyonu sağlanmaya çalışılmaktadır (5,6). İkincil korunma döneminde ise, yeniden agregasyon olmaması için antiagregan maddelerle korunma sağlanmaya çalışılmaktadır (7). Antiagregan ajanlardan olan aspirin, siklooksigenaz enzimi inhibisyonu ile TxA₂ oluşumunu azaltarak, tiklopidin ve klopidogrel ADP ile oluşan trombosit aktivasyonunu engelleyerek antiagregasyon sağlar. Trombin antagonisti hirudin ise, trombin ile oluşan trombosit agregasyonunu engeller. Bu maddenin büyük bir etkinliği gösterilmemiştir, ancak, aspirin, tiklopidin ve klopidogrel ile bilgiler son yıllarda berraklaşmaya başlamıştır. Antiplatelet Trialists' Collaboration çalışmasında, 140 merkezdeki 1170 hastanın sonuçlarının analizi yapılmıştır. Vasküler riski bulunan hastalarda aspirinin koruyucu etkisinin, fatal olmayan inmede ve miyokard infarktında % 25'er civarında olduğu görülmüştür (8). Aspirinin dozu da değişik merkezlerde 30 dan

1200 mg/gün kadar değişmektedir (9,10). Daha sonraları, tiklopidin hidroklorid klinik çalışması yapılmış ve iskemik inmenin, ikincil korunmasında aspirinden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Aspirin, miyokard infarktını, vasküler ölümleri, inmeyi %25 azaltmasına rağmen, bu oran tiklopidinde % 33 gibi daha yüksek bir orandadır. Ancak tiklopidinin de nötropeni gibi bir yan etkisi bildirilmiştir (11-17). Bu nedenlerden dolayı, daha güçlü ve yan etkisi az antiagregan arayışları sürmüştür ve yeni ürünler ortaya çıkmaya başlamıştır.

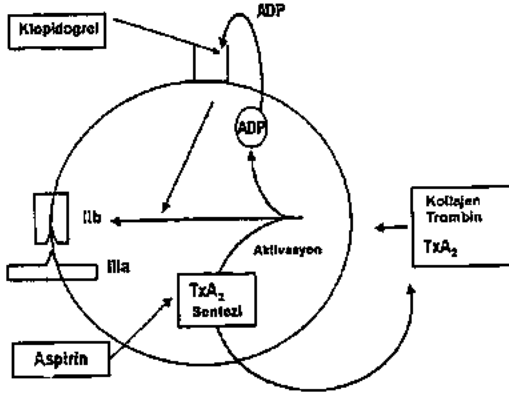
YENİ BİR ANTIAGREGAN: KLOPIDOGREL (PLAVIX)

Klopidogrel yeni bir tieno piridin türevidir olup, tiklopidinden türevlenmiştir (Şekil 1). Hayvan çalışmalarında trombozunu gelişimini engellemekte tiklopidinden üstün olduğu görülmüştür (18-20). Birçok hayvan çalışmasında arteriyel ve venöz trombozu engellemesi yanında, aterogenezi de azalttığı saptanmıştır. Klopidogrel etkisini, adenosin difosfatın (ADP) nin trombositlerdeki reseptörlere bağlanmasını inhibe ederek, trombositteki fibrinojenin major reseptörü olan GpIIb-IIIa kompleksinin aktive olmasını engeller (Şekil 2). Yapılan çalışmalar, tiklopidinin 250 mg. günde iki kez verilmesine karşın, 75 mg. klopidogrel günde bir kez verilmesi, trombosit - agregasyonun engellenmesine yetmektedir. Klopidogrel'in etkinliğinin araştırılması için son yıllarda, CAPRIE çalışması yapılmıştır (21). Bu çalışmada, klopidogrel ve aspirin, yeni inme, miyokard infarktı ve periferik arter hastalığı olan hastalarda etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastalar 1 ile 3 yıl arasında izlenmiştir. Çalışmaya her gruba da 630'den fazla hasta olmak üzere toplam 19185 hasta alınmıştır. Klopidogrel ile sağaltım görenlerde inme, miyokard iskemisi veya vasküler ölüm açısından yıllık risk % 5.32 olmasına karşın, aspirinde bu oran % 5.83'dür. Bu oran istatistiksel anlamlı olup, klopidogrelde aspirine göre % 8.7 oranında rölatif risk azalması vardır. Güvenirlilik açısından iki ilaç arasında fark yoktur. Bu çalışmada, klopidogrel'in nötropeni yaratması %0.10, aspirinin ise %0.17 oranındadır. Sonuçta görülmüştür ki, aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalarda klopidogrel'in uzun süre kullanılması, iskemik inme, miyokard infarktı ve vasküler ölümlerin kombine riskini, aspirine göre daha fazla azaltmaktadır. Somutlanacak olursa, bir yıl içinde klopidogrel kullanan 1000 hastadan 24'ü major bir vasküler olaydan korunurken, aspirin kullananlarda bu sayı 19 olacaktır. Klopidogrel kullananlarda aspirin kullananlara göre, % 26 oranında mutlak risk azalması olacaktır. Ayrıca, klopidogrel kullananlarda aspirine göre, gastroenteral (GE) yakınmalar (bulantı, yanma

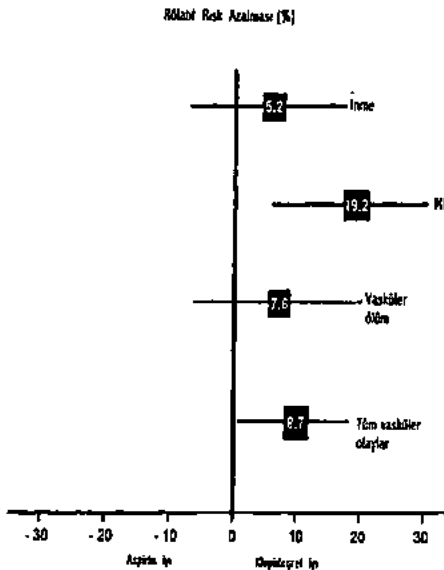
hissi, kusma), GE kanamalar daha az olup, karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesi daha azdır. Tiklopidinde görüldüğü gibi, kemik iliği toksisitesi ve nötropeni yoktur.



Şekil 1: Klopidoğrel ve tiklopidinin kimyasal yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2: Klopidoğrel'in etki mekanizması



Şekil 3: Aspirin ve klopidoğrel kullanan hastalarda, değişik hastalık grupları göre rölatif risk azalması ve %95 güven aralığı (GA).

SONUÇ

Son yıllarda, iskemik inmenin etyopatogeneze yönelik geliştirilen büyük teknolojik devrim [spiral BT ve anjiyografi, diffüzyon, perfüzyon ve fonksiyonel magnetik rezonans (MR) görüntüleme, MR anjiyografi, transkraniyel Doppler] hastanın sağaltımında hangi yöntemin en doğru ve akılcı olduğuna dair kesin kanıtlar vermeye başlamıştır. Trombosit-fibrin tromboembolileri için yıllarca kullanılan aspirinin yanında, tiklopidin ve son olarak da güçlü bir ajan olan klopidoğrel (plavix) kullanıma girmiştir. Ayrıca, non-steroidal ajanlardan, abciximab (c7E3) ve ω3 yağ asitleri kardiyovasküler hastalıklarda çalışılmış (22), ancak serebrovasküler alandaki rolleri için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Yeni çıkacak maddelerin, diğer antiagregan, antikoagulanlar ve nöroprotektif ilaçlarla olan kombinasyonlarına ait ileri çalışmalar önümüzdeki yıllarda yapılacaktır (23,24). Sonuç olarak diyebiliriz ki, tekrarlayan iskemik inmede, ikincil korunma amacıyla, yan etkisi en az, kullanımı kolay, yeni ajanlara gereksinim vardır ve bunlar hızla kullanıma sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Caplan LR. New therapies for stroke. Arch Neurol 1997;4:1222-1224
2. Hennerici MG. Acute stroke therapy in Europe today. Cerebrovasc Dis 1998;8 (suppl 1): 6-8
3. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: new concepts in cerebral embolism. Cerebrovasc Dis 1998;8 (suppl 1):2-5
4. Kumral K, Kumral E. Santral siniri sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege üniversitesi Basımevi, 1993
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) JAMA 1995;274:1117-1125
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587
7. Marsh EF, Adams HP, Biller J. Use of antithrombotic drugs: the treatment of acute ischemic stroke. Neurology 1989;39:1631-1634
8. Antiplatelet-Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;318:81-116
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. N Engl J Med 1997;349:1569-1581
10. Mohr JP and the WARSS Group. Design considerations for the Warfarin-Antiplatelet Recurrent Stroke Study. Cerebrovasc Dis 1995;5:156-157
11. Hass, KW, Easton D, Adams HP ve ark.: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med 1989;321:511-517
12. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al and the CATS Group. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in the thrombotic stroke. Lancet 1989;i:1215-1221

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998; 4: 9-12

- 13.Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. Ticlopidine versus Aspirin for stroke prevention: on-treatment results from the ticlopidine aspirin stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:168-176
- 14.Grotta JC, Norris JW, Kamm MA and the TASS Baseline and angiographic data subgroup. Prevention of stroke with ticlopidine. *Neurology* 1992;42:111-115
- 15.Bellavance A, for the ticlopidine aspirin stroke study group. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The ticlopidine aspirin stroke study. *Stroke* 1993;24:1452-1457
- 16.Pryse-Phillips W, for the ticlopidine stroke study group. Ticlopidine aspirin stroke study: outcome by vascular distribution of the qualifying event. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:49-56
- 17.Moloney BA. An analysis of the side-effects of ticlopidine. In: Hass WK, Easton JD, eds. Ticlopidine, platelets and vascular disease. New York: Springer-Verlag, 1993;117-139
- 18.Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation following arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1171-1179

- 19.Savi, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of H2 methylthio ADP rat platelets: effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:772-777
- 20.Savi P, Heilmann E, Nurden P et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:35-42
- 21.CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1999;348:1329-1339
- 22.The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435
- 23.Fisher M. Prophylactic Neuroprotection in Stroke Therapy. Boston, Mass:Butterworth-Heinemann. 1995;233-245
- 24.Hennerici MG. Acute Stroke therapy in Europe today. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 1):6-8

TEŞEKKÜR VE BİLGİLENDİRME

Bu yazı SANOFI-Doğu ilaç firmasının literatür ve bilimsel katkılarıyla hazırlanmıştır.

İSKEMİK İNMEYE BAĞLI İZOLE MEDİAL LONGİTUDİNAL FASİKULUS LEZYONLARI*

Mehmet ÇELEBİSOY, Gülümser IRTMAN, Olcay KARACA, Mustafa BAŞOĞLU, Behiye ÖZER

Atatürk Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir

ÖZET

İnternükleer oftalmopleji medial longitudinal fasikulus (MLF) lezyonuna bağlı ipsilateral gözde adduksiyon yetersizliği ve karşı gözde nistagmus ile karakterizedir. Birçok nedene bağlı gelişebilir. Bu çalışmada iskemik nedene bağlı 8'i unilateral, 2'si bilateral MLF tutuluğu gösteren 10 olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Medial longitudinal fasikulus, internükleer oftalmopleji, laküner

MEDİAL LONGİTUDİNAL FASCICULUS LESİONS DUE TO İSCHEMIC STROKE

Internuclear ophthalmoplegia is characterised by ipsilateral adduction deficiency and contralateral nystagmus as a result of medial longitudinal fasciculus lesion. It may develop due to many causes. In this study we present 10 cases (8 unilateral, 2 bilateral) of isolated involvement MLF due to ischemic lesions.

Key Words: Medial longitudinal fasciculus, internuclear ophthalmoplegia, lacunar infarct

GİRİŞ

Lezyonlarında horizontal bakışta ipsilateral gözde adduksiyon kısıtlılığı, karşı gözde nistagmus oluşan medial longitudinal fasikulus (MLF) beyin sapında orta hattın iki tarafında, mezensefalondan kaudal medullaya ve oradan ventral spinal korda uzanır. Abdusens nukleusları arasında, trokleer nukleusların ventral ve lateralinden ve okulomotor nukleusların lateralinden seyreder. Beyin sapında şu yapılardan oluşur.(1)

1. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan assenden sekonder vestibüler lifler yani vestibülomezensefalik lifler.
2. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan dessenden vestibüler lifler yani vestibülospinal lifler.
3. Posterior komissür, intertisyel nukleus, Darkschewitsch nukleusundan inen lifler.
4. Süperior olivadan inen lifler.
5. Okuler motor nukleuslar ile servikal kasları innerve eden spinal nöronlar arası bağlantıyı sağlayan lifler.
6. Okuler motor ve fasial nukleusları bağlayan lifler.
7. Hipoglossal ve fasial nukleusları bağlayan lifler ile talamusa projekte olan lifler.

MLF'nin liflerinin çoğu servikal kordda sonlanır, ancak bazıları lumbal spinal kord düzeylerine kadar iner.

Bu çalışmamızda iskemik inmeye bağlı olarak gelişen ve sadece izole MLF tutuluğu ile giden 10 olgularımızı sunduk.

OLGULAR VE SONUÇLAR

Çalışmaya 1995-97 yılları arasında Atatürk Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yatarak tanı alan ve tedavi gören 10 olgu alınmıştır. Olguların

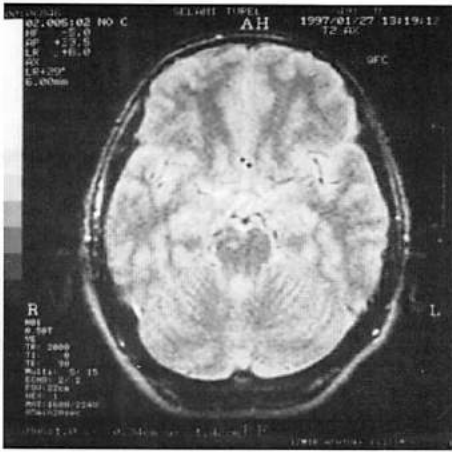
MLF	: Medial Longitudinal Fasciculus
MRG	: Magnetik rezonans Görüntüleme
INO	: İnternükleer Oftalmopleji
BD	: Baş dönmesi
ÇG	: Çift görme
BLNO	: Bilateral INO

7'si erkek 3'ü kadındır. Yaşları 42-75 (ortalama:59.9)'dur. Başvuru yakınmaları 8'inde baş dönmesi, 8'inde çift görme, 5'inde bulantı kusma, 1'inde hıçkırık idi. 8 olgu hipertansif ,7 olgu diabetik idi.

Nörolojik bakılarında 4 olguda sağ, 4 olguda sol, 2 olguda bilateral MLF tutuluğu saptandı. Bunun dışında nörolojik bakıları olağandı. 9 olguya BT, 6 olguya MRG çekildi. (Bkz.Resim 1,2) Sonuçlar tablo-I ve II de özetlenmiştir.



Resim 1: Olgu 7'nin MRG'si: Sağ ponsta laküner infarkt



Resim - II: Olgu 5'in MRG'si: Bilateral mezensefalik laküner infarkt

Tablo-I:

olgu	yaş	cins	yakınma	NM
1	60	E	BD-ÇG	sağ izole MLF
2	60	K	BD	sol izole MLF
3	68	E	BD-ÇG	sağ izole MLF
4	72	E	BD-ÇG	sol MLF
5	48	K	BD-ÇG	bilateral MLF
6	65	E	BD-ÇG	sağ MLF
7	49	E	ÇG	sağ MLF
8	75	K	ÇG	sol MLF
9	60	K	BD-ÇG	sol MLF
10	42	E	BD	bilateral MLF

BD: Baş dönmesi, ÇG: Çift görme

Tablo-II:

BT	MRG
N	(--)
N	bilateral multipl hemisferik lakünler
(--)	bilateral multipl hemisferik lakünler
N	(--)
N	bilateral mezensefalik lakün
sol hemisferik multipl lakün	(--)
N	sağ pons, sağ kapsüla ext & int lakünler
sol mezensefalik lakün	(--)
N	N
N	bilateral mezensefalik lakün

TARTIŞMA

1921'de ilk kez Paton tarafından tanımlanan internükleer oftalmopleji (İNO) horizontal bakışta ipsilateral gözde adduksiyon yetersizliği ve buna eşlik eden abduksiyon yapan gözde jerk tipte nistagmus ile karakterlidir. Konverjans genellikle korunmuştur. İNO, MLF lezyonunun spesifik

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 13-15

bulgusudur. Daha sonraları PPRF ile okulomotor nükleuslar arası çaprazlaşmaksızın yükselen, MLF'den başka ona komşu yapıların varlığı gösterilmiş ve bunlara 'paraMLF' adı verilmiştir. ParaMLF medial rektus inhibisyonundan sorumludur. Bunun sonucu olarak lezyonlarında supranükleer abduksiyon paralizisi ve adduksiyon nistagmusu ortaya çıkar. Ters İNO olarak adlandırılabilcek bu tabloya Lutz 'posterior İNO' adını vermiştir (2). Bizim olgularımızın tümü Anterior İNO olarak adlandırılabilcek birinci tipin özelliklerini taşımaktadır.

MLF direkt olarak baziler arterden çıkan paramedian delici arterler tarafından sulanır. Küçük iskemik paramedian lezyonlara bağlı İNO da başlangıç anidir ve genellikle tek taraflıdır, daha nadir olarak bilateral olabilir (1,3). Olgular genellikle hipertansif ve diabetiktirler. Multipl sklerozda ve daha nadir olarak neoplazmlarda ve infeksiyonlarda da tek taraflı İNO görülebilir. Olgularımızın 8'i unilateral, İNO idi. Tek taraflı olgularda çift görme , başdönmesi yakınması sıklıtır. Bizim olgularımızdan 8'inde başdönmesi , 8'inde çift görme yakınması vardı.

Bilateral İNO ise Walsh ve Hoyt'a göre hemen hemen MS için tipiktir (1); Gonyea ise sık olmayarak vasküler lezyonlarda da BİNO görülebileceğini bildirmiştir (4). Baziler arter hastalığında enfarktüsin dağınık ve yamalı oluşu sık ve tipik özelliktir ve bu nedenle serebrovasküler olaylara bağlı BİNO gelişimi mümkündür (4). BİNO beyin sapı tümörlerine (5), akciğer karsinomu metastazına (6) , nörosifilize (7), karsinomatoz menenjitte (8), kafa travmasına (9) ve sistemik lupus eritematosusa (10) bağlı da bildirilmiştir. Bizim 2 olgumuzda ise iskemik inmeye bağlı BİNO mevcuttur. Petroz ve oksipital kemiklerin yarattığı artefakt nedeni ile BT'de beyin sapındaki küçük enfarktlar saptanamayabilir. MRG ise bu konuda oldukça üstündür. Ayrıca daha erken dönemde enfarktların görülebilmesi ise diğer bir avantajdır (11). Awerbuch ve ark. BT de gösterilemeyen MLF lezyonlarının sebebini MRG de saptayabilmişlerdir (12). Kumral ve ark. MRG ile beyin sapı bulguları olan olguların %5-6 sında iskemik lezyonların gösterilemediğini vurgulamışlardır (13). Burada aletin duyarlılığı da önemlidir ve 0.6-1.5 tesla MRG önerilmektedir (11). Olgularımızın 9'u BT, 6'sı MRG ile görüntülenmiştir. Bu incelemeler sonucu sadece bir olgunun BT'sinde ve 3 olgunun MRG'sinde beyin sapında lezyon saptanabilmiştir. BT'lerin biri haricinde (8 nolu olgu) tümü olayın ilk günü çekilmiştir. MRG deki düşük oranın (%50) ise aletin duyarlılığı (0.3 tesla) ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak unilateral ya da bilateral izole İNO, beyin sapı iskemik infarktları sonucu gelişebilir ve laküner infarktların sınıflamasında izole İNO ları

da katmanın doğru olacağını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Walsh FB, Hoyt WF. Clinical Neuro-Ophthalmology. Third Ed. Vol. One Williams and Wilkins Company, Baltimore. 185-6, 239-243, 1969.
2. Thömke F, Hopf HC, Kramer G. internuclear ophthalmoplegia of abduction: clinical and electrophysiological data on the existence of an abduction paresis of prenuclear origin. J. Neurology Neurosurgery Psychiatry 1992;55:105-111
3. Bogouslavsky J, Meisberg O. Eye Movement disorders in brain-stem and cerebellar stroke. Arch. Neurol 1987;44:141-148.
4. Gonyea EF. Bilateral internuclear ophthalmoplegia, association with cerebrovascular disease. Arch Neurol 31:168-173, 1974
5. Cogan DG, Wray SH & internuclear ophthalmoplegia as an early sign of brain stem tumors. Neurology 20:629-633, 1970
6. Saygi S, Tan E, Kansu T, Önal B, Sungur A, Erbenli A, Zileli T. Bilateral internuclear ophthalmoplegia as an initial sign of metastatic breast carcinoma. Neuro-ophthalmology 1990;10 (4):181-185
7. Cogan DG. internuclear ophthalmoplegia, typical and atypical. Arch Ophthalmol 84:583-589, 1970
8. Ford CS, Cruz J, Biller. J. BINO in carcinomatous meningitis. J. Clin. Neuro-ophthalmol 3:127-130, 1983
9. Keane VR. Traumatic internuclear ophthalmoplegia. J. Clin Neuro-ophthalmol 7:165-166, 1987
10. Cogan MS, Kline LB, Duvall ER. BINO in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Neuro-ophthalmol 7:69-73, 1987
11. Goldberg HI, Lee SH, Rao K, Zimmerman RA. Cranial MRI and CT 3ed. McGraw-Hill. 1992:670-672
12. Awerbuch C, Brawn M, Levin JR. Magnetic resonance imaging correlates of internuclear ophthalmoplegia. Int J Neurosc 52:39, 1990
13. Kumral K, Edipoğlu H, Uludağ B. Beyin sapı iskemik lezyonlarında MRC'nin yeri: 5. Ulusal Nöroloji kongresi özet kitabı 147, 1992

PROGRESİF HEMİFASİYAL ATROFİDE SPECT BULGULARI*

Abdullah TALASLIOĞLU, Fehim ARMAN, Hasan ÖZKİRİŞÇİ, Ahmet TUTUŞ, Emel KÖSEOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Yüzün sağ tarafında atrofi ve tonik klonik epilepsisi olan bir progresif hemifasial atrofi vakası sunuldu. Hastanın çekilen EEG' sinde yavaş dalga paroksizmleri saptandı, serebral BT'si normaldi. Serebral 99m Tc- Hexamethylpropylene amin oxim (HMPAO) SPECT ile kontralateral parietal bölgelerde azalmış serebral perfüzyon saptandı. Bu sonuç, Progresif Hemifasial Atrofi patogenezinde vasküler nedenlerin bulunduğunu desteklemektedir. SPECT çalışmalarının bu hastalığın etiolojisini aydınlatmada faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Progresif Hemifasial Atrofi, SPECT, vasküler.

SPECT FINDINGS IN PROGRESSİVE HEMIFACIAL ATROPHY

A case of progressive hemifacial atrophy, involving the right side of the face is presented. The patient had tonic clonic seizures. EEG showed slow wave paroxysms and CT was normal. Cerebral 99m Tc- Hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO) SPECT revealed decreased cerebral perfusion on the contralateral parietal regions that suggests an underlying neurological disorder with vascular component. SPECT findings may give important clues to explain the etiology of this unknown disorder.

Key Words: Progressive Hemifacial Atrophy, SPECT, vascular.

GİRİŞ

Progresif Hemifasial Atrofi (Parry- Romberg Sendromu) sporadik, sebebi belli olmayan bir hastalıktır. Hastalık ilk kez 1825 yılında Parry ve 1846 yılında Romberg tarafından tanımlanmıştır. Yüzün bir tarafında progresif doku kaybı ile karakterizedir. Bu doku kaybı kas, kemik ve özellikle kutanöz, subkutanöz ve adipoz dokuyu tutmaktadır. Bu durum kafatasına, boyuna, kola ve kontralateral yüze yayılabilir. Hastalık yirmili yaşlarda başlamaktadır. Vakaların %15' inde konvülsiyonlar ve mental retardasyon görülür. Alopesia, Horner Sendromu, ekstraoküler kaslarda kuvvet kaybı, baş ağrısı, trigeminal parestezi, kronik iridosiklit, göz kapağı kolobomu, heterokronik iridis ve enoftalmi de rapor edilmiştir. (1,2,3-7)

Vaka Sunumu: Onsekiz yaşında hastanın yüzünün sağ yarısında erime ile şekil bozukluğu vardı ve 10 yaşından beri tonik klonik nöbetler geçirmekteydi. Giderek sıklaşan ve son iki yıldan beri hemen her gün olan nöbetleri çeşitli antiepileptiklerin denenmesinden sonra ancak klonezepam ile kontrol altına alınabildi. Hastanın yüzündeki şekil bozukluğu, bu nöbetlerin başlangıcından kısa bir süre sonra gözlenmişti. Fizik muayenede, sağ hemifasial, frontal, mandibular yumuşak doku ve kemik atrofisi ile dilin sağ yarısında atrofi saptandı(Fotoğraf 1). Fasial X ray filminde sağ frontal, maksiller ve mandibular kemiklerde ve yumuşak dokuda atrofi

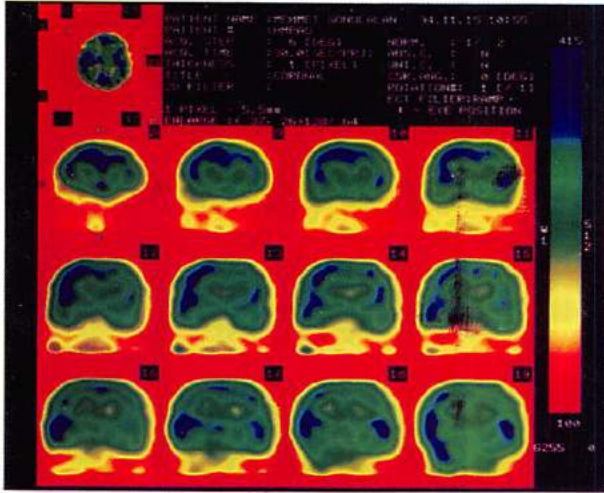
görüldü (Fotoğraf 2). çekilen EEG'de minimal yavaşlama ve yavaş dalga paroksizmleri saptandı. (Fotoğraf 1). Serebral BT normaldi. 99m Tc- HMPAO- SPECT de ise sol serebral hemisfer parietal bölgelerde azalmış perfüzyon saptandı (Fotoğraf 3,4). MR incelemesi yapılamadı.



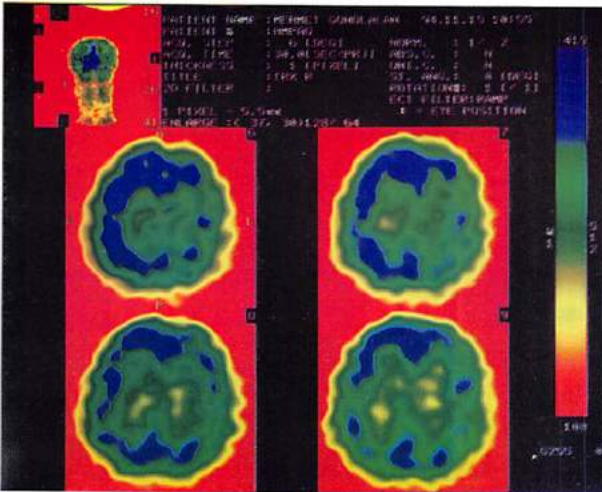
Fotoğraf 1: Sağ hemifasial atrofi görünümü



Fotoğraf II: Sağ frontal, maksiller ve mandibular kemik ve yumuşak doku atrofisini gösteren Fasial X-Ray Filmi



Fotoğraf III: Koronal ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT kesiti sol parietal bölgede perfüzyon azalmasını göstermekte



Fotoğraf IV: Trans aksiel ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT kesiti sol parietal bölgede perfüzyon azalmasını göstermekte

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 17-19

TARTIŞMA

Parry Romberg sendromunun etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Nörolojik veya morphea gibi bir konnektif doku bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine servikal sempatik fonksiyon kaybı, enfeksiyonlar, endokrin disfonksiyonlar, skleroderma ve travma gibi değişik faktörleri suçlayan, fakat etiolojinin tam olarak açıklanamadığı birçok yayın bulunmaktadır (1,2,8-12). Skuraoko ve arkadaşları, dermatan sulfat/ hyaluronik asit oranını artmış saptamışlar ve hemifasial atrofisinin lokalize veya sistemik bir konnektif doku hastalığı olduğunu öne sürmüşlerdir (9). Birçok vakada BT ve MR bulguları normal bulunmuş olmakla birlikte Asher ve arkadaşları inceledikleri üç vakanın ikisinde bu tetkiklerde struktürel ve vasküler anormallikler saptamışlardır(10). BT ve MRI incelemelerinde, bazı vakalarda lezyonlar hemifasial atrofi ile ipsilateral saptanırken, birkaç vakada kontralateral saptanmıştır. Biz vakamızda, serebral ^{99m}Tc-HMPAO SPECT ile kontralateral serebral kan perfüzyonunda azalma saptadık. Bu durum etiogeneizde vasküler patolojiyi düşündürmektedir. Literatürde vasküler patolojiyi destekleyen ve değişik vasküler mekanizmalar öne süren yayınlar bulunmaktadır. Terstegge ve arkadaşları, vasküler tutulumu olan kronik lokalize meningoensefalitin hastalıktan sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir (1). Bir başka çalışmada, Borrelia enfeksiyonuna sekonder nörovaskülitin etiolojik faktör olduğunu belirtmişlerdir (11). Wolf ve Verity bir vakada serebral biopside dejenerasyon ve angiomatoz malformasyonlar saptamıştır.

Hemifasial atrofide, ilk kez ^{99m}Tc HMPAO-SPECT ile azalan serebral perfüzyon saptanmıştır. Bu durum, hastalığın patogenezinde vasküler faktörlerin varlığını desteklemektedir. SPECT çalışmalarının bu hastalığın etiolojisini aydınlatmada faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Terstegge K, Kunath B, Felber S ve ark. MR of brain involvement in progressive facial hemiatrophy (Romberg disease) , reconsideration of a syndrome. Am J Neuroradiol 1994; 15(1): 145-150.
2. La Hey E, Baarsma GS. Fuch's Heterochromic cyclitis and retinal vascular abnormalities in progressive hemifacial atrophy. Eye. 1993; 7:426-428.
3. Fry JA, Alverellos A, Fink CW ve ark. Intracranial findings in progressive hemifacial atrophy. J Rheumatol. 1992; 19(6): 956-8.
4. John A. Aita, In Vincen PJ, Bruyn GW. Hemifacial atrophy. In: Handbook of Clinical Neurology. North Holland Publishing Company, 1972, Vol.1, Chap 26, pp 776-777.
5. Howard Tessler, Peyman GA, Sonders DR, Goldberg MF. Progressive hemifacial atrophy. In: Principles and Practice of 5. Ophthalmology. Philadelphia 1980, Vol 1, Chap 6, pp 1584.
6. E.M. Brett. Progressive hemifacial atrophy. In: Pediatric Neurology. Longman Group, UK.1991, pp 587-589.

7. Penbler JM, Murphy GF, Mulliken JB. Clinical ultrastructural studies of Romberg's Hemifacial atrophy. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85 (5). 669-74.
8. Goldman NC. Progressive hemifacial atrophy. *Clinical photographs.* 1993;108:100-101.
9. Sakuraoke K, Tajima S, Nisikawa T. Progressive facial hemiatrophy: Report of five cases and a biochemical analysis of connective tissue. *Dermatology.* 1992; 185: 196-201.
10. Asher SW, BergBO. Progressive hemifacial atrophy: Report of three cases, including one observed over 43 years and computed tomographic findings. *Arch Neurol* 1982; 39:44-46.
11. Stern HS, Elliott LF, Beegle PH. Progressive hemifacial atrophy associated with Lyme disease. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 90(3): 479-83.
12. Nakozawa a, Matsuo I, Okhido M. Progressive hemifacial atrophy with localized scleroderma. *Tokai J Exp Clin Med.* 1992; 17(2): 85-7.

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM İNCELEMESİ

Önder ÖZSOY, Zeki GÖKÇİL, Cemal SAĞ, Okay VURAL, Muzaffer YARDIM

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET

Serebrovasküler hastalıkların (SVH) çoğunu oluşturan iskemik serebrovasküler hastalıkların (İSVH) etyolojisinde kardiyovasküler sistem hastalıkları önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmaya, GATA Nöroloji Anabilim Dalında yatarak İSVH tanısı alan, Transient iskemik ataklar (TIA) hariç 127 erkek, 81 kadın toplam 208 hasta alınmıştır. Hastaların, 142'sinde (%68.7) EKG'de; 133'ünde (%63.9) karotis Doppler ultrasonografide (US) ve 113'ünde (%54.3) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefagial ekokardiyografi (TÖE) de patoloji bulunmuştur. Hastaların 168'inde (%80.7) hipertansiyon ve bunların 43'ünde sol ventrikül hipertrofisi (LVH), 149'unda (%71.6) kalp hastalığı ve bunların 118'inde (%79.1) beraberinde hipertansiyon bulunmuştur. Sonuç olarak; TTE, EKG, Karotis Doppler US, TTE'de gerek görülürse TÖE incelemelerinin, başta gençlerde olmak üzere tüm İSVH'lı hastalarda rutin olarak uygulanmasının İSVH prevansiyonuna etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler : Serebrovasküler hastalık, risk faktörleri, kardiyovasküler sistem

INVESTIGATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE

Cardiovascular system diseases have an important role in the etiology of ischemic cerebrovascular diseases. Total 208 patients (127 male, 81 female) who had been hospitalized at GATA Neurology Department were taken into the study. Of patients, 142 electrocardiograms (68.7 %), 133 carotis Doppler US (63.9 %), 113 Transthoracic echocardiography (TTE) and Transesophageal echocardiography (TEE) (54.3) were found pathologic. One hundred sixty-eight patients (80.7 %) suffered hypertension of these 168, 43 had left ventricular hypertrophy, 149 (71.6 %) had heart disease. 118 patients with heart disease (79.1 %) had hypertension. As a result, routine TTE, electrocardiogram, carotis Doppler US and if necessary TEE in all patients with ischemic cerebrovascular disease especially in the young ones and multifactorial approaches to the risk factors of ischemic cerebrovascular disease were thought to be effective in the prevention of ischemic cerebrovascular disease.

Key Words : Cerebrovascular disease, risk factors, cardiovascular system

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), beynin en sık görülen hastalıkları olup, kanser ve kalp hastalıklarından sonra ölüme sebep olan üçüncü sıradaki hastalık grubunu oluşturmaktadır. SVH'lar, ilgili uzmanlar bir yana tüm hekimlerin günlük ilgi ve uğraşları arasında olup endüstrileşmiş toplumlar sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. SVH prevalansı, yaşla birlikte artar ve SVH'lı hastaların %75'i 65 yaş üzerindedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik serebrovasküler hastalık (İSVH) tüm SVH'ların %80-85'ini oluşturmaktadır. 45 yaş öncesinde İSVH'nın oranı %55 ve 15 yaştan önce ise iskemik ve hemorajik SVH'ların oranı birbirine yakındır (1-7).

İlk stroke atağı geçiren olguların yaklaşık %20'sinde embolinin kardiyak kaynaklı olduğu saptanmıştır. Kardiyomiyoz, iskemik SVH nedenleri arasında aterosklerotik mekanizmalardan sonra ikinci sırada yer alır. Son yıllarda tıptaki teknik gelişmelere paralel olarak kardiyomiyoz tanısında artış olmuştur. Bu patolojilerin akut stroke döneminde saptanması, tedavi planı açısından önem taşımaktadır. Embolik İSVH'nın tanınmasında ilk adım, kardiyojenik emboli kaynağının ortaya konmasıdır. Olguların çoğunda kardiyak ve ekstrakranial damar hastalığı birlikte olduğu için kardiyak emboli tanı kriterleri hala tartışmalıdır. Kardiyojenik serebral embolinin

TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TÖE	: Transözefagial ekokardiyografi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
İSVH	: İskemik Serebrovasküler Hastalık
KDUS	: Karotis Doppler Ultrasonografi
DM	: Diabetes Mellitus
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
MUP	: Mitral Kapak Prolapsusu
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı

tanısı, bulgu ve belirtilerin birliğine dayanır; klinik tanı kriterlerinin hiçbiri tek başına tanıyı sağlayamaz(7-13).

Bu çalışmada, GATA Nöroloji Kliniğinde yatırılarak İSVH tanısı konulmuş 208 hastada kardiyovasküler sisteme yönelik incelemeler yapıldı. Tüm İSVH'lı hastaların etyolojisinde kardiyovasküler sistem patolojilerinin yeri ve oranları saptanarak Türk toplumuna ait verilerin ortaya çıkarılmasına katkı sağlanmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, 1993-1996 yılları arasında Gülhane Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde, yatarak tüm tetkikleri yapıp tanısı konularak tedavi edilen İSVH'lı, yaşları 20 ile 95 arasında (ort. yaş : 61) olan, 127'si erkek (%61 ve ort. yaş : 59) ve 81'i kadın (%39 ve yaş ortalaması : 64) toplam 208 hasta alındı. Transient iskemik ataklı (TIA) hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan detaylı anamnez alınarak sistemik, nörolojik ve ek

olarak kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Tüm kardiyolojik tetkikler ve kardiyoloji konsültasyonları bir kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda nörolojik ve kardiyolojik muayenenin yanısıra, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile rutin biyokimya tetkikleri; akciğer grafisi, karotis Doppler ultrasonografi (US), 12 derivasyonlu standard EKG, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve ek olarak TTE'de gerek görülen 12 hastaya transözefagial ekokardiyografi (TÖE) yapıldı.

Hipertansiyon tanısı; kliniğe yatışında her iki koldan oturarak ve yatarak iki ayrı ölçüm sonucu sistolik kan basıncı 160 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı da 90 mmHg'nın üstünde olanlar ile antihipertansif ilaç alan hastalar arteriyel kan basıncı değeri ne olursa olsun hipertansif olarak değerlendirildi.

Hastaların, İSVH'dan dolayı büyük bir çoğunluğunun grafileri yatar pozisyonunda çekilebildiğinden, kardiyotorasik indeks (KTİ) ölçümlerinin hatalı olacağı göz önüne alınarak KTİ'ler çalışmaya bir parametre olarak dahil edilmedi.

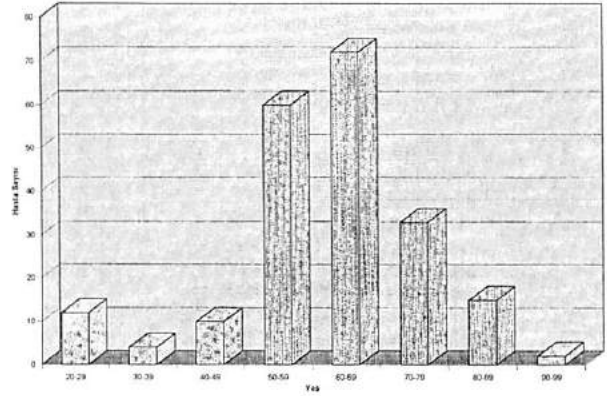
Tüm hastalara karotis Doppler US uygulandı. Bulguları normal veya patolojik olarak ikiye ayrılarak patolojiler; stenoz, oklüzyon, aterotrombotik plak, ateroskleroz, ülsere plak ve intimal proliferasyon olarak sınıflandırıldı. Stenotik lezyonlar; ipsilateral, bilateral, kontralateral ve grup I (%0-24 darlık), grup II (%25-49 darlık), grup III (%50-74 darlık), grup IV (%75-99 darlık) olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

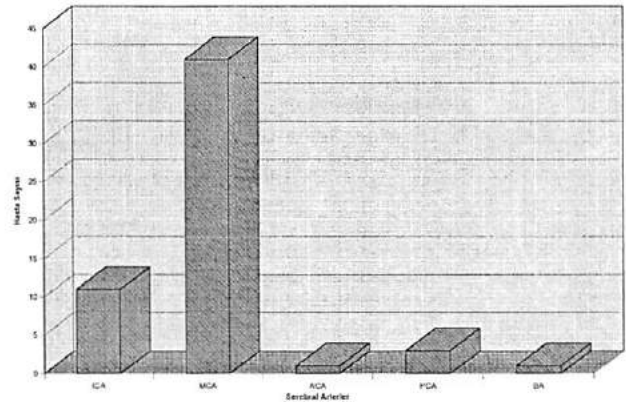
Çalışmaya alınan hastalar 20 ile 95 yaş arasında, tüm hastaların yaş ortalaması 61 olarak bulundu (Şekil-I). Hastaların 127'si erkek (%61), yaş ortalaması 59.0 ve 81'i kadın (%39) yaş ortalaması 64.0 bulundu. Hastaların 6'sında erken dönem BBT-MRG çekiminden dolayı enfarkt natürü ve lokalizasyonu yapılamadı. 202 hastanın BBT-MRG bulgularına göre enfarktların arteriyel dağılımı; %87.6'sı karotis, %12.4'ü vertebrobasiler sistemde bulundu. Serebral enfarktların %55'ini küçük subkortikal+laküner, %45'ini ise büyük subkortikal + kortikal enfarktların oluşturduğu gözlemlendi. Hastalarımız etyolojilerine göre İSVH subgruplarına ayrıldı (Tablo-I)(4). Kardiyojenik embolizm bulunan hastaların 57'sinde (%95) embolik sürecin büyük arterlere, 3'ünde (%5) arteriollere ve perforan arterlere atıldığı bulundu. Kardiyojenik embolizmin materyalin en çok MCA alanına atıldığı gözlemlendi(Şekil-II).

Hastaların özgeçmişinde; 208 hastanın 36'sında (%17.3) eski İSVH, 23'ünde(%11.0) TIA, 4'ünde (%1.9) RIND, 5'inde (%2.4) hemorajik SVH

saptandı. Özgeçmişinde, sistemik ve periferik arteriyel embolizm saptanan 11 hastanın 10'nunda (%91) kardiyojenik kaynaklı İSVH geçirdiği gözlemlendi. 3 hastada (%1.4) migren anamnezi (sistemik sorgulama yapılamadı) bulundu ve tümünün 45 yaş altı (genç) İSVH'lı hastalarda olduğu gözlemlendi. Ayrıca 6 hastanın(%2.8) koroner by-pass operasyonu geçirdiği ve bu hastaların tümünün kardiyojenik embolizm geçirdiği saptandı. Hastaların 5'inde mitral kapak protezi bulunduğu ve bu hastaların tamamının kardiyojenik embolizm geçirdiği izlendi. Embolik gruptaki 78 hastanın ilk 6-72 saat içinde çekilen BBT'lerinde 11 hastada (%14.1) hemorajik enfarkt bulundu.



Şekil I: Hastaların Yaş Dağılımı



Şekil II: Kardiyojenik Embolinin Arteriyel Dağılımı

Hastaların 168'inde(%80.7) hipertansiyon ve hipertansiyonlu hastaların 43'ünde (%25.5) sol ventrikül hipertrofisi (LVH) saptandı. 87 hastada (%41.8) Diabetes Mellitus (DM), 83 hastada(%39.9) ise DM+Hipertansiyon saptandı. Hastaların 53'ünde(%31.5) hipertansiyon tek ve bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Karotis Doppler ultrasonografide (KDUS), 55 hastada(%26.4) normal ve 153 hastada(%73.6) ise patolojik bulgu izlendi. 140 hastada(%67.3) stenoz, serebral olaya ipsilateral olarak bulundu (Tablo-II,III).

Tablo-I: Etiyolojiye Göre İSVH Subgrupları

İSVH Subgrupları	n	%
Aterotrombotik grup	(n)	141
• aterosklerotik	(80)	57.7
• laküner	(43)	
• tromboembolik	(18)	
Kardiyoembolik grup	60	28.8
Diğer daha az yaygın nedenlere bağlı grup	7	3.5

Tablo-II : Hastaların Karotis Doppler US'lerinde Bulunan Patolojiler

Patolojinin cinsi	Hasta sayısı (n)	Çalışılan popülasyonda (%)
İpsilateral stenoz	140	67.3
Bilateral aterom plağı	106	50.9
Kontralateral stenoz	59	28.3
Ateroskleroz	46	22.1
Oklüzyon	17	8.1
İlsere plak	12	5.7
Bilateral stenoz	9	4.3
İntimal proliferasyon	8	3.8
Büklüntü	6	2.8
Normal	75	36.7

Not: Bazı hastalarda birden fazla patoloji bulunduğundan toplam sayı 208'i aşmaktadır.

Tablo-III: KDUS'de İpsilateral Stenoz Bulunan Hastaların Bulguları

Stenoz derecesi	n	208 hastada (%)
I. derece stenoz (%0-24)	58	27.8
II. derece stenoz (%25-49)	34	16.3
III. derece stenoz (%50-74)	33	15.8
IV. derece stenoz (%75-99)	15	7.2

Hastaların 142'sinin(%68.3) EKG'leri patolojik, 66'sının(%31.7) normal bulundu(Tablo-IV). En sık rastlanan patoloji 93 hasta(%44.7) ile iskemik kalp hastalığı(IKH) olarak bulundu(Tablo-V). EKG'de rastlanan ikinci sıradaki patoloji, 46 hastada (%22.1) saptanan ritm bozukluğu idi. Bununda 34'ünü(%16.3) atriyal fibrilasyon, 12'sini de (%5.8) diğer ritm bozuklukları oluşturdu. Atriyal fibrilasyonlu hastaların 20'sinde(%58.8)

nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAf) ve 14'ünde(%41.2) valvüler atriyal fibrilasyon (VAF) bulundu. Bu hastaların 23'ü(%67.6) kardiyoembolik grupta idi ve atriyal fibrilasyonun kardiyoembolik İSVH için önemli bir risk faktörü olduğu gözlemlendi. Atriyal fibrilasyona, kalp hastalıklarından en çok iskemik kalp hastalığının ve sonrasında da romatizmal kalp hastalığının eşlik ettiği izlendi. Romatizmal kalp hastalığının eşlik ettiği AF'lu hastaların tamamının kardiyoembolik İSVH geçirdiği saptandı. Kalp hastalığı dışında, hipertansiyonun (%79.4) AF'na en yüksek oranda eşlik ettiği bulundu. Sadece 9 (%26.4) hastada atriyal fibrilasyon + hipertansiyon birlikteydi. AF'lu 34 hastadan sadece birinde hiçbir kardiyovasküler hastalık saptanmadı (Tablo-VI).

Tablo-IV : Hastalarda Saptanan EKG Patolojileri

EKG bulgusu	n	%
İskemik Kalp Hst	93	44.7
Ritm bozukluğu	46	22.1
İletim bozukluğu	13	6.2
Pace-maker ritm	2	0.9

Tablo-V : İskemik Kalp Hastalığı Bulunan Hastaların Lezyon Lokalizasyonları

	İKH n:93 (%44.7)	Anterolateral n:64 (%30.7)	Inferolateral n:10 (%4.8)	Inferior n:18 (%8.6)	Subendokardiyal n:10 (%4.8)
Miyokard iskemisi(MI) n:50 (%24.0)	35	8	6	1	
Kronik MI n:41 (%19.7)	27	2	12	0	
Akut MI n:2 (%0.9)	2	0	0	0	

Tablo-VI : Atriyal Fibrilasyona Eşlik Eden Kardiyovasküler Hastalıklar

AF (n:34)	n	%
AF + İKH	17	50
AF + RKH	14	41.1
AF + KKY	12	35.2
AF + Trombüs	8	23.5
AF + SVDHB	7	20.5
AF + Periferik Arter Embolizmi	5	14.7
AF + Hipertansiyon	27	79.4

AF: Atriyal fibrilasyon, İKH: İskemik kalp hastalığı, RKH: Romatizmal kalp hastalığı (Mitral kapak hastalığı+Aort kapak hastalığı), KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVDHB: Sol ventrikül duvar hareket bozukluğu

Hastaların transtorakal ekokardiyografi (TTE) incelemesinde 95 hastada (%45.6) normal, 113 hastada (%54.4) patolojik bulgu saptandı. TTE'de trombus şüphesi izlenen 12 hastaya transözefagial ekokardiyografi (TÖE) yapıldı. TÖE yapılan hastaların tümünde kesin trombus olduğu saptandı. Hastaların ekokardiyografilerinde saptanan potansiyel kardiyembolik risk faktörleri Tablo-VII'de gösterildi.

Tablo-VII : Ekokardiyografide Saptanan Potansiyel Kardiyembolik Risk Faktörleri.

Potansiyel Kardiyembolik Risk Faktörleri	İSVH		Kardiyembolizm	
	n	%	n	%
Romatizmal Kalp ve Kapak Hastalığı	38	18.2	20	52.6
Sol Ventrikül Duvar Hareket Bozukluğu	32	15.3	14	43.7
Intrakardiyak Trombus	27	12.9	10	37
Konjestif Kalp Yetmezliği+Dilate Kardiyomiopati	22	10.5	8	36.3
Kalsifik Aortik Stenoz	10	4.8	2	20
Mitral annulus Kalsifikasyonu	5	2.4	0	
Papiller Adele Hipertrofisi ve Nodülü	4	1.9	1	
Miksoma	2	0.9	2	
Mitral Valv Prolapsusu	2	0.9	2	
İnfektif Endokardit	1	0.4	1	
Aort Anevrizması	1	0.4	1	

Romatizmal kapak hastalıklarının 35'inin (%92.1) mitral kapak patolojisinden ve 33'ünün (%86.8) mitral stenozundan oluştuğu bulundu. Mitral stenozu bulunan hastalardan 19'nun(%57.5) kardiyembolizm geçirdiği saptandı. Mitral stenoz ve mitral kapak hastalığı haricindeki hastalardan 1'inde kardiyembolizm, tüm romatizmal kapak hastalığı bulunan hastaların %52.6'sında (20 hasta) kardiyembolizm görüldü(Tablo-VIII).

Sol ventrikül duvar hareket bozukluğu (SVDHB) bulunan hastaların verileri Tablo-IX'da gösterildi. Sol ventrikül anevrizması olan 7 hastanın tümünde apikal anevrizma, diğer kardiyembolik risk faktörleri ve kardiyembolik İSVH bulundu. Hastaların 27'sinde (%12.9) intrakardiyak trombus ve bunların 10'unda (%37) kardiyembolizm belirlendi. Sol ventrikül anevrizmalı 7 hastanın 4'ünde (%57.1), sol ventrikül diskinezi olan 25 hastanın 10'unda (%40) ve dilate kardiyomiopati 5 hastanın 3'ünde (%60) yüksek oranda intrakardiyak trombus saptandı. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile birlikte dilate kardiyomiopati 22 hastada (%10.5) bulundu. Dilate kardiyomiopati hastaların tamamında kardiyembolizm saptandı. Çalışma grubundaki 208 hastanın 149'unda(%71.6) kalp hastalığı bulundu ve bu hastalıklar gruplara ayrıldı(Tablo-X).

Tablo-VIII : TTE'de Romatizmal Kapak Hastalığı Olan Hastaların Bulguları

Transtorakal Ekokardiyografi bulguları (n:38)	n	%
Mitral Stenoz	21	55.2
Mitral stenoz + Mitral Yetmezlik : Mitral Kapak Hastalığı	12	31.5
Aort Stenozu+Aort Yeimezliği : Aort Kapak Hastalığı	3	7.8
Mitral yetmezlik	2	5.5

Tablo-IX : Sol Ventrikül Duvar Hareket Bozukluğu (SVDHB) Bulunan Hastaların Bulguları

SVDHB	Hipokinezi		Akinezi		Ventriküler Anevrizma	
	n	%	n	%	n	%
n:32	22	68.7	3	9.5	7	21.8

Tablo-X: Kalp Rahatsızlığı Bulunan 149 Hastanın Bulguları

Kalp Hastalığı	n	%
İskemik Kalp Hastalığı	93	62.4
Hipertansiyona Sekonder sol ventrikül hipertrofisi	43	28.8
Romatizmal Kapak Hastalığı	38	25.5
Atriyal Fibrilasyon	34	22.8
Sol Ventrikül Duvar Hareket Bozukluğu	32	21.4
Intrakardiyak Emboli Kaynağı (Trombus + miksoma)	29	19.4
Mitral Annulus Kalsifikasyonu +		
Kalsifik Aortik stenoz + MVP	23	15.4
Kalp Yetmezliği + Dilate Kardiyomiopati	15	10
Atriyal Fibrilasyon Haricindeki Diğer Ritim Bozuklukları	14	9.3
Kalbin İletim Bozuklukları	13	8.7
İnfektif Endokarditis	1	0.6

TARTIŞMA

Son yıllara kadar kardiyojenik emboli, serebral embolizm olgularının küçük bir kısmından sorumlu tutulmakta iken gelişen tanı yöntemleri, klinik ve patolojik çalışmalar bu görüşü değiştirmiştir. Günümüzde kardiyojenik emboli, İSVH olgularının yaklaşık %15-20'sinden sorumlu tutulmaktadır. Kardiyojenik İSVH'nın geleneksel tanı kriterleri arasında olan sistemik embolizm bu hastalarda %2-23 oranında görülebilir (8-14). Literatürle uyumlu olarak, çalışma grubumuzda 11 hastada(%5.2) sistemik ve periferik arteriyal embolizm saptanmış ve bunların 10'unda(%91) kardiyembolik İSVH gözlenmiştir. Çalışmamızda İSVH'lı olguların %28.8'inde kardiyojenik bir neden ortaya konmuş olup bu oran bu konudaki çalışmalar arasında yüksek olanlardan biridir.

İskemik stroklarda ekstrakranial damarların Doppler US ile incelenmesi, tedavinin planlanması ve tekrarlama riskinin belirlenmesinde önemli bir tanı aracıdır. Genel popülasyonda karotis Doppler US ile yapılan çalışmalarda 65 yaş yukarısında,

%50'den fazla asemptomatik karotis stenozu %4-5 dolayında bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise karotis stenozu 65 yaşın altındaki erkeklerde %2.4 olarak saptanmış ve bu oranın zamanla artış göstererek 75-84 yaş arası %30'lara vardığı görülmüştür (6,13,15,16). Çalışmamızda KDUS incelemesi ile hastalarımızın %73.6'sında karotis damar hastalığı bulguları saptanmıştır. İpsilateral stenozlu hastalarımızın %65.7'sinde karotiste %50'den az asemptomatik stenoz ve %34.3'ünde %50'den fazla semptomatik stenoz literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Dupleks-Renkli Doppler US ile deneyimlerin artması, transkraniyal doppler ve MR anjiyografideki yeni gelişmelerle karotis damar hastalıklarının tanısında konvansiyonel anjiyografinin daha az kullanılır bir yöntem olacağı düşünülmüştür.

Kardiojenik embolilerin büyük çoğunluğu karotis sistemi ile anterior sirkülasyona olur. Yaklaşık %20 kadarı vertebrobaziler arterler ile posterior sirkülasyona gider. Sol ventrikülden çıkan emboliler aorta kavsine ve buradan büyük damarlara yönelerek beyinde embolilere neden olurlar. Kardiojenik embolilerin çoğu MCA ve dallarına oturur, ACA alanında ise emboli azdır (10,11,13). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak 41 hasta (%68.3) ile kardiyembolik embolizmin en çok MCA, 4 hasta(%6.6) ile en az vertebrobaziler sisteme olduğu gözlenmiştir.

Ekokardiyografi, kardiyak anatomi ve fonksiyonun güvenli, portabl ve kısmen ucuz olan bir tanı metodudur. Kardiyembolik İSVH'lı hastaların ekokardiyografik incelemesinde yüksek oranda saptanan patolojilerden biri romatizmal kapak hastalığı ve büyük bir kısmını oluşturan mitral stenozudur (8,10,13,17,18). Mitral stenozlu hastaların ortalama %20'sinde klinik olarak embolik olaylar gelişmektedir. Romatizmal mitral stenozlu hastalarda emboli insidansı yılda %4 dolayındadır ve bazen RKH'nın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir(9,10,18). Çalışmamızda, ekokardiyografik incelemede en yüksek oranda saptanan kardiyak patolojinin romatizmal kapak hastalığı (%18.2) ve bunun da %86.8' inin mitral stenozu olduğu bulunmuştur. Literatürden farklı olarak çalışmamızda, romatizmal kapak hastalıklarının %18.2 ve mitral stenozlu hastalarımızdaki kardiyembolizmin %57.5 gibi yüksek bir oranda olmasının nedeni, romatizmal kalp hastalığı insidansının ülkemizde yüksek oranda bulunmasına bağlanmıştır.

Kalsifik aortik stenoz, kardiyembolik diğer risk faktörleri dışlanmadıkça kardiyembolik İSVH kaynağı olarak kabul edilmemelidir. Olguların çoğunluğunda bu patolojiye diğer risk faktörleri eşlik etmektedir (4,8,10,13). Çalışmamızda 10 hastada (%4.8) kalsifik aortik stenoz ve bu olguların tümünde ek risk faktörleri bulunmuştur. Mitral annulus kalsifikasyonu ise

önemli, ancak seyrek tanınabilen emboli nedenidir. Mitral annulus kalsifikasyonu bulunan hastaların çoğunda diğer İSVH risk faktörleri ve özellikle AF saptanmaktadır (8,13,19). Çalışmamızda, 5 hastada (%2.4) mitral annulus kalsifikasyonu bulunmuş ve hiçbirinde kardiyembolizm gözlenmemiştir.

Protez kapaklar, kardiyembolik İSVH'ın %10'unda emboli nedeni olmaktadır. Emboli riski mekanik protezlerde, biyoprotezlerden daha fazla olmaktadır. Antikoagülan tedavi alan mitral mekanik kapaklı hastalarda İSVH oranı yılda %4, aortik mekanik kapaklı hastalarda %2'dir (8-10). Antiagregan tedavi eklenirse bu oran düşmektedir. Hastalarımızın 5'inde mitral kapak mekanik protezi saptanmış olup tümünün kardiyembolik İSVH geçirdiği ve kardiyembolik grubun %8.3'nü oluşturduğu bulunmuştur.

Mitral kapak prolapsusu (MVP) konusu strokta tartışmalı olmaya devam etmektedir. MVP'nun çok yüksek insidansına karşın MVP ile ilişkili strok oldukça düşüktür. Bununla birlikte ileri yaşlarda potansiyel bir kaynak olabileceği dışlanmamıştır. Genel olarak İSVH'lı hastaların %0.13-4.2'sinde MVP görülmektedir (8,13,20-25). Çalışmamızda, 2 hastada (%0.9) mitral valv prolapsusu bulunmuş ve 2 hastanın da genç İSVH'lı olduğu saptanmıştır. Eski miyokard infarktüslerinde (MI) yüksek oranda gelişen sol ventrikül diskinezileri, akut MI döneminde ya da kronik evrede anevrizmaya dönüşmüşse anterior lokalizasyon ağırlıklı %50 oranında trombüs gelişir ve %5'inde kardiojenik serebral emboli görülür (9,10,13,26,27). Ventrikül anevrizmasından gelişen kardiyembolik İSVH tanısı için diğer risk faktörleri dışlanmalıdır (4,9,13). Literatürden farklı olarak ventrikül anevrizmalı olgularımızın %100'ünde kardiyembolizm saptanması, tümünde diğer kardiyembolizm risk faktörlerinin de bulunmasına bağlanmıştır. Sol ventrikül anevrizması bulunan 7 olgumuzun 4'ünde(%57.1) ve sol ventrikül diskinezi bulunan 25 hastanın 10'unda (%40) trombüs saptanmıştır.

İskemik stroklarda emboli kaynağını saptamak için transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi uygulanabilir. Transözefageal ekokardiyografi aorta, atriumlar, kalp kapakları ve septal bölgelerin daha iyi görüntülenmesini sağlar. İntrakardiyak küçük trombüslerin saptanmasında transözefageal ekokardiyografi, transtorakal ekokardiyografiye üstündür (10,13,16,17,28,29). Çalışmamızda hastaların ekokardiyografik incelenmesinde, 27 hastada (%12.9) intrakardiyak trombüs ve intrakardiyak trombüsü bulunan 10 hastada (%37) kardiyembolik İSVH bulunmuştur. 27 olgumuzun 12'sinde TTE ile saptanamayan intrakardiyak trombüs, TÖE ile saptanmıştır. Endikasyon konulduğunda, transtorakaldan daha üstün olan transözefageal ekokardiyografinin

rutine indirilmesinin İSVH prevansiyonunda önemli rol oynayacağı düşünülmüştür.

Nedeni ne olursa olsun konjestif kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopatiler, serebral emboliyle birliktelikleri sık kardiyak hastalıklardandır. Bunlardan bir kısmında neden, birlikte bulunan atriyal fibrilasyon ya da kapak hastalıklarıdır. Bazen serebral emboli, dilate kardiyomiyopatinin ilk bulgusu olabilir (8,9,13). Çalışmamızda, dilate kardiyomiyopati hastalarının tamamında kardioembolizm saptanmış ve dilate kardiyomiyopati 5 hastanın 3'ünde (%60) intrakardiyak trombus bulunması dikkati çekmiştir. Ekokardiyografik olarak trombus saptanmasa bile, dilate kardiyomiyopati olgularında antikoagülan tedavinin verilmesi kardioembolik İSVH insidansını azaltabilir.

Atriyal miksoma olgularının %27-55'i embolizm geçirirler ve bunların büyük kısmı beyinedir (4,8,10,13). Hastalarımızın 2'sinde (%0.9) miksoma bulunmuş ve olguların tekrarlayıcı iskemik ataklar sergilediği saptanmıştır. İnfektif endokarditin de önemli komplikasyonlarından biri, olguların %20'sinde görülen serebral embolidir. Ekokardiyografide vejetasyon saptanması emboli riskinin yüksek olduğunu gösterse de, embolik İSVH oluşum oranı düşüktür (8-10). Çalışmamızda, İSVH'lı 1 hastada (%0.4) görülen infektif endokardit literatürle uyumlu olarak düşük oranda bulunmuştur.

EKG'nin, İSVH'da kardiyak risk faktörlerini ortaya koymadaki yeri tartışılmazdır. İSVH'lı hastaların EKG'lerinde en sık rastlanan bulgu İKH ve AF'dur. Akut miyokard infarktüsü(MI) sonrasında hastaların %3'ünde 4 hafta içinde İSVH gelişebilir(8-10,13,30-33). Transmural anterior MI'lı hastaların %35'inde sol ventrikül mural trombozlar bulunur ve bu tip hastalar potansiyel emboli riski taşırlar(9,13). Çalışmamızda, İKH'lı olgularımızın %24'ünde miyokard iskemisi, %19.7'sinde kronik MI, %0.9'unda akut MI bulunmuştur.

Sistemik ve serebral embolizm için, romatizmal kapak hastalığı(RKH) ve beraberinde AF, Türkiye'de en yüksek risk faktörü olarak görülmektedir (7). İSVH'lı olguların %15-19'unda AF görülebilmektedir (8,13,34-41). RKH olmayan nonvalvüler atriyal fibrilasyonda (NVAF) İSVH riski 5.6 kat ve RKH da olan valvüler atriyal fibrilasyonda (VAF) 17.6 kat artmaktadır. Başka bir yaklaşımla AF'lu hastaların yaklaşık %35'inde yaşam boyunca İSVH ortaya çıkar ve İSVH geçiren hastaların %20'sinde veya daha çoğunda bir yıl boyunca tekrarlayan İSVH'lar olabilir (39-44). Çalışmamızda, olgularımızın 34'ünde (%16.3) AF bulunmuş ve %58.8'i nonvalvüler, %41.2'si valvüler olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; ateroskleroz ve hipertansiyonun tedavisi, kolesterolün düşürülmesi ve sigara içiminin azaltılmasıyla strok insidansında düşme

sağlanabilmektedir. Ek olarak; tanıda EKG, karotis Doppler US ve transtorakal ekokardiyografi ile gerektiğinde transözefagial ekokardiyografi gibi tanı yöntemlerinin rutin olarak uygulanmasının; kardiyojenik emboli kaynaklarının saptanması ve tedavi planlaması ile strok insidans ve rekürrensinde azalma sağlanabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990; 21:382-386.
2. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke* 1989; 20:577-582.
3. Herman B, Leyten A, Van Lujik J. Epidemiology of stroke in Tilburg, The Netherlands. The population-based stroke register. *Stroke* 1982; 13:629-634.
4. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No : 72, 1993.
5. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28:2180-2184.
6. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayer B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28:1702-1709.
7. Sarbaş O. İnme ve kalp hastalıkları. *Türk Nöroloji Dergisi* 1995; 1:63-68.
8. Lambert CD. Neurological manifestations of acquired cardiac disease and dysrhythmias. In: Aminoff MJ(ed). *Neurology and General Medicine*. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1989, 69-83.
9. The Second Report of the Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1989; 46:727-743.
10. Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43:71-84.
11. Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996; 100 (4):465-474.
12. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regh F. The Lausanne Stroke Registry : Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19:1083-1092.
13. Streifler JY, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: Incidence, varieties, treatment. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. (eds). *Stroke* (2nd ed.) Edinburgh:Churchill Livingstone, 1992, 967-994.
14. Caplan LR, Hier D, Dierus C. Cerebral embolism in Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1983; 14:530-536.
15. Norris JW, Bornstein NM. Progression and regression of carotid stenosis. *Stroke* 1986; 17:755-757.
16. Yasaka M, Omae T, Tsuchiya T, Yamaguchi T. Ultrasonic evaluation of the site of carotid axis occlusion in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1992; 23:420-422.
17. Peterson JW, Orsinelli DA. Transesophageal echocardiography. When is it superior to standard imaging in clinical practice? *Postgrad Med* 1995; 97:47-53.
18. Easton JD, Storman DG. Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke* 1980; 11:433-442.
19. Furlan AJ, Groucin AR, Salcedo EE, Mellino M. Risk of stroke in patients with mitral annulus calcification. *Stroke* 1984; 15:801-803.
20. Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti V. Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic arch and mitral valve prolapse. *Stroke* 1985; 16:219-223.
21. Barnett HJM. Embolism in mitral valve prolapse. *Annu Rev Med* 1982; 33:489-507.
22. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. *Stroke* 1982; 13:429-430.
23. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: A practical approach. *Stroke* 1983; 14:110-114.

24. Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJM. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events in young patients. *Neurology* 1984;34:784-787.
25. Wolf PA, Sila CA. Cerebral ischemia with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113:1308-1315.
26. Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G. Left ventricular thrombosis and cerebrovascular accident in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1984;51:553-556.
27. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med* 1983;143:1567-1571.
28. Küçükoglu H, Ceyhan A, Küçükoglu S, Kaleli Ö, Karşıdağ S, Baybaş S, Kırbaş D. Sol atriumdaki spontan eko kontrastın inmedeki prognostik anlamı. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997; 3:43-45.
29. Özeren A, Acartürk E, Sarıca Y, Demirkıran M. Transesophageal echocardiography in various ischemic stroke subtypes. *Jpn Heart J* 1997; 38(2):199-206.
30. Dexter DD, Whisnant JP, Connolly DC, O'Fallon WM. The association of stroke and coronary heart disease: A population study. *Mayo Clin Proc* 1987;62:1077-1083.
31. Furlan AJ. Stroke: The heart of the matter. *Stroke* 1986;17:583-585.
32. Komrad MS, Coffey CE, Coffey KS. Myocardial infarction and stroke. *Neurology* 1984;34:1403-1409.
33. Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ. Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1984;100:789-794.
34. Broderick JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992; 23:1250-1256.
35. D'Olhaberriague L, Vidal AH, Molina L, Singla LS, Marrugat J, Pons S, Moral A, Serradell A. A prospective study of atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 1992;20:1648-1652.
36. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; 21:47-51.
37. Jonas S. Anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: review and meta-analysis. *Stroke* 1988;19:1043-1048.
38. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25:958-962.
39. Sherman DG, Hart RG, Easton JD. The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 1986;43:68-70.
40. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
41. Wolf PA, Singer DE. Preventing stroke in atrial fibrillation. *Am Fam Physician* 1997; 56:2242-2250.
42. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke non-rheumatic atrial fibrillation. *The Lancet* 1987; 5:526-529.
43. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18:1098-1100.
44. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation : A major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1560-1564.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞI SONRASI ERKEN DÖNEMDE İNME GELİŞİMİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Sibel ÇETİN, Sibel KARŞIDAĞ, Feriha ÖZER, Mustafa UFACIK, Sibel KIZGIN, Baki ARPACI

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi - 1 Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda, inme gelişiminde etkili risk faktörlerini belirlemek amacı ile hastaneye yatırılan geçici iskemik ataklı (GİA) hastalar, atağın ilk bir haftasında izlendi. Çalışma 156 hastayı kapsamaktaydı (K/E: 63/93, yaş ortalaması: 61±12 yıl). 94 hasta GİA olarak kalırken, 62'inde ilk bir haftada inme gelişti. GİA grubu 94 hastadan (K/E: 42/52, yaş ortalaması: 61.5(±11yıl), inme grubu 62 hastadan (K/E: 21/41, yaş ortalaması: 59.1±11yıl) oluşmuştu. Risk faktörlerinin analizinde, sigara inme gelişmesinde en önemli belirleyici faktör olarak saptandı (p=0.02).

Anahtar Sözcükler: İnme, geçici iskemik atak, risk faktörleri

RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF STROKE FOLLOWING THE EARLY PERIODS OF TIA

In our study, the TIA patients hospitalized in our service were followed during the first week in order to investigate the risk factors for stroke occurrence. In a series of 156 patients (F/M: 63/93, median age 61±12 years) included in this study. 94 remained as TIA, whereas 62 of them had stroke during the first week. In the TIA group having 94 patients F/M ratio was 42/52, the median age was 61.5±11 years, whereas F/M ratio was 21/41, the median age was 59.1±11 years in the stroke group having 62 patients. In the analysis of risk factors between TIA group and stroke group, cigarette smoking was detected as a major risk factor in stroke occurrence(p=0.02).

Key words: Stroke, transient ischemic attack, risk factors

GİRİŞ

Geçici iskemik ataklar (GİA), yüksek inme riski taşıdıkları için (1-3), inmeler ise morbidite ve mortalite riski açısından acil medikal sorunlar olarak dikkat çekmektedir (3). GİA'ların üçte birinde (%25-30) GİA lokalizasyonunda serebral iskemi gelişir. Atakların inme riski özellikle ilk ay içinde yüksek olup izleyen altı ayda da risk yüksektir. Bu risk ilk yıldan sonra azalır ve %5/yıl düzeyine iner (4-6). Bu açıdan, geniş epidemiyolojik çalışmalar yaparak, GİA ve GİA sonrası iskemik inme gelişiminde etkili faktörlerin belirlenmesi ve özellikle değiştirilebilir ve azaltılabilir olanların ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması o toplumda alınacak koruyucu önlemler açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda gerek ön gerekse arka sistem GİA ile hastanemize yatırılan hastalarda erken dönemde inme gelişiminde etkili risk faktörleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada prospektif olarak 1995-1997 döneminde Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) Nöroloji kliniklerinde yatırılan hastalar arasından son bir hafta içinde bir veya daha fazla sayıda 24 saati aşmayan, tam olarak düzelen fokal nörolojik defisit ile başvuran ve tetkikleri neticesi GİA tanısı konan 156 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalara hastaneye

yatışlarından itibaren antiagregan olarak 300mg asetilsalisilik asit uygulanmıştır. Ön sistem GİA tanısı hemiparezi, hemihipoestezi, afazi, apraksi, dizatri, hemikore, hemiballismus, amorozis fugax, homonim hemianopsi; arka sistem GİA tanısı vertigo, diplopi, disfaji, ataksi, dizatri, vizüel agnozi, aleksi, prosopagnozi, bellek bozuklukları, motor ve/veya duyuşsal bozukluk bulguları ile konulmuştur. Tüm hastalara erken dönem bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve inme gelişen hastalara geç dönem BBT çekilmiştir.

Evvelce saptanmış hipertansiyonu olanlar ve antihipertansif kullanan hastalar yada klinikte yattığı süre içerisinde arteriyel kan basıncı 160/90mmHg üzerinde seyreden hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir (7). Yine evvelce tanısı konmuş, antidiyabetik ilaç kullanan yada klinikte yattığı süre içinde açlık kan şekeri (AKŞ) 140mgr/dl ve üstünde seyredenler diyabetik kabul edilmiştir. Kolesterol düzeyi 200mg/dl üstünde olan hastalar hiperkolestrolemi (+) olarak kodlanmıştır (8). Her hastaya rutin hemotolojik ve biokimyasal incelemeler yapılmıştır. Bütün hastalar risk faktörleri açısından yaş, cins, alkol ve sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, hiperlipidemi, ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyon açısından dikkatle incelenmiştir. GİA'yı takiben bir haftadan daha

geç inme gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Grupların analizinde parametrik veriler için student-t testi, parametrik olmayan verilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 156 hastanın yaş ortalamaları $60,8 \pm 12$ yıl olarak bulundu. Olguların 63'ü kadın, 93'ü erkekti. Geçici iskemik atakla gelen hastaların %40'unda (n:62), ilk bir hafta içinde inme gelişti. Ön sistem GİA yakınmasıyla gelen hastalar %78 (n:122), arka sistem GİA yakınmasıyla gelen hastalar %22 (n:34) olarak bulundu. Ön sistem GİA ile gelen hastaların %38 de ön sistem inme, arka sistem GİA ile gelen hastaların %47'de arka sistem inme geliştiği saptandı. Tüm grupta risk faktörlerinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Tüm hasta grubunun risk faktörlerinin dağılımında HT%56 gibi yüksek bir oranla ilk sırada bulunmakta ve bunu sıklık sırasına göre hiperkolesterolemi, sigara, obezite, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, alkol, atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği izlemektedir.

Tablo 1: Tüm grubun risk faktörlerine göre dağılımı

Hipertansiyon	% 56
Hiperkolesterolemi	% 37
Sigara	% 33
Obesite	% 24
İskemik kalp hast	% 16
Diabetes Mellitus	% 14
Alkol	% 14
Konjestif kalp yet.	% 10
Atriyal fibrilasyon	% 11

Tablo 2'de GİA olarak kalan 94 hasta (%60) ile GİA sonrası inme gelişen 62 hastanın (%40) risk faktörleri açısından karşılaştırılması görülmektedir. Risk faktörleri incelendiğinde, sigara kullanımı GİA grubunda %27, inme grubunda % 44 olup, GİA'ı takiben inme gelişmesinde sigara önemli bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir (p=0.02).

Tablo 2: GİA grubu ile GİA'ı takiben inme gelişen hasta grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	GİA grubu	Inme grubu	p
n	94	62	
Yaş	$61,5 \pm 11$ yıl	$59,1 \pm 11$ yıl	0,07
Cins (Kadın/Erkek)	42/52	21/41	0,17
Hipertansiyon	%59	%52	0,39
Diabetes mellitus	% 14	% 13	0,86
İskemik kalp hast.	%18	%13	0,38
Konjestif kalp yet.	%13	%7	0,20
Obesite	%24	%24	0,99
Sigara	%27	%44	0,02*
Alkol	%11	%18	0,20
Atriyal fibrilasyon	%12	%10	0,69
Hiperkolesterolemi	%33	%42	0,26

Tablo 3'de ön sistem GİA'lı hasta grubu ile GİA'ı takiben ön sistem inme gelişen hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Yaş açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, cinsiyet dağılımına bakıldığında, ön sistem GİA'yı takiben inme gelişen hasta grubunda erkeklerin istatistiksel düzeyde fark gösterecek şekilde büyük çoğunluğu oluşturduğu dikkat çekmiştir (p=0.05). Sigara kullanımı GİA grubunda % 24, inme grubunda %46 olup, sigara ön sistem serebrovasküler olaylarında önemli bir risk faktörü olarak yerini korumuştur (p=0.01).

Tablo 3: Ön sistem GİA grubu ile GİA'ı takiben inme gelişen hasta grublarının risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Ön sistem GİA	Ön sistem inme	p
n	76	46	
Yaş	62 ± 11 yıl	$59,6 \pm 11$ yıl	0,17
Cins (Kadın/Erkek)	35/41	13/33	0,05*
Hipertansiyon	% 58	% 52	0,53
Diabetes mellitus	% 13	% 13	0,98
İskemik kalp hast.	% 18	% 13	0,43
Konjestif kalp yet.	% 13	% 7	0,24
Obesite	% 27	% 18	0,29
Sigara	% 24	% 46	0,01*
Alkol	% 11	% 20	0,16
Atriyal fibrilasyon	% 13	% 7	0,24
Hiperkolesterolemi	% 36	% 40	0,71

Tablo 4'de arka sistem GİA'lı hastalarla GİA'ı takiben arka sistem inme gelişen hastaların risk faktörleri karşılaştırılmıştır. Obesite ve hiperkolesterolemi, arka sistem inme gelişen hastalarda istatistiksel düzeyde olmasa da yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla p=0.06, 0.07).

Tablo 4: Arka sistem GİA grubu ile GİA'ı takiben inme gelişen hasta grublarının risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Arka sistem GİA	Arka sistem inme	p
n	18	16	
Yaş	62 ± 8 yıl	58 ± 12 yıl	0,23
Sex (K/E)	7/11	8/8	0,51
Hipertansiyon	% 61	% 50	0,51
Diabetes mellitus	% 17	% 13	0,73
İskemik kalp hast.	% 17	% 13	0,73
Konjestif kalp yet.	% 11	% 6	0,61
Obesite	% 12	% 40	0,06
Sigara	% 39	% 38	0,93
Alkol	% 11	% 13	0,90
Atriyal fibrilasyon	% 6	% 19	0,23
Hiperkolesterolemi	% 19	% 50	0,07

TARTIŞMA

GİA'ların prognozu farklı olup, GİA sonrası birçok hastada erken dönemde inme gelişir. Hastaların 1/3'de GİA arkasından iskemik inme

gelişir, 1/3'de serebral inme gelişse bile GİA'lar tekrarlar ve 1/3'de ise GİA'lar spontan olarak kaybolur (1,9). GİA'yı takiben bazı hastalarda serebral inme gelişmesinin nedeni bilinmemektedir. Bogousslavsky, 12 GİA'lı hasta üzerinde SPECT ile yaptığı çalışmada, yaklaşık 50 saat sonra, hastaların 4'ünde %30-50 arasında hipoperfüzyon tespit etmiş ve bu hastaların üçünde 3-7 gün içinde inme gelişmiştir. Bu hastalarda risk faktörleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı, inme gelişiminde en önemli risk faktörünün GİA süresinin uzunluğu olduğu belirtilmiştir (4). GİA'lı hastaların yarısında ilk 24 saat içinde enfarkt geliştiği, buna karşın geç dönemde inme gelişme riskinin ilk yılda %11, beş yıllık izlemde %5,9 olduğu belirtilmiştir (2, 4-6).

Bizim çalışmamızda da, GİA yakınımasıyla başvuran 156 hastanın %40'ında ilk bir hafta içinde inme gelişmiştir. Ön sistem için inme gelişme sıklığı %38 ve arka sistem için %47 olarak bulunmuştur. Dennis ve ark. GİA ile gelen hastaların %80'ninin ön sistem, %20'sinin arka sistem olduğunu belirtmiştir (10). Çalışmamızda ön sistem GİA'lar %78 ve arka sistem GİA'lar ise %22 olarak bulunmuştur.

Bogousslavsky'nin çalışmasında enfarkt gelişen hastalarda yaş ortalaması 58,5 yıl ve enfarkt gelişmeyen GİA'lılarda 59 yıl olarak bulunmuş, yaş açısından gruplar arasında farklılık saptanmamış, GİA sonrası enfarkt gelişiminde yaşın önemli bir parametre olmadığı belirtilmiştir (4,11). Çalışmamızda GİA olarak kalan hastalarda yaş ortalaması 61,5±11 yıl, inme gelişenlerde 59,1 (12 yıldır. Aynı şekilde gerek ön sistem gerek arka sistem inme grubunun GİA grubuna göre daha genç hastalardan oluştuğu dikkat çekmiştir. Ancak bu yaş farklılığı istatistiksel fark göstermemektedir.

Cinsiyet yönünden tüm yaş gruplarında erkeklerde ateroskleroz eğilimi ve serebrovasküler hastalık insidansı daha fazladır (3,12). Erkek cinsiyeti, bağımsız risk faktörü olup ateroskleroz ile bağlantılı bulunmuştur (12-16). Ancak bu bağlantının kadınlarda menapoz döneminden sonra azaldığı ve ileri yaşlarda kaybolduğunu öne süren araştırmacıların yanısıra (12,17), her iki cinsiyet arasında farklılık olmadığını savunan araştırmacılar da vardır (9,18). Bazı çalışmalarda GİA'ların erkeklerde sık görüldüğü (10,19,20), buna karşılık GİA sonrası enfarkt gelişiminde ise cinsiyet farkının önemli olmadığı belirtilmektedir (4,11). Bizim çalışmamızda ön sistem GİA sonrası inme gelişen hastalarda erkek cinsiyeti istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

Hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür. Lausanne inme çalışmasında hipertansiyonun en önemli risk faktörlerinden biri olduğu ve özellikle beyinin derin dallarını tuttuğu belirtilmektedir (21).

Giovannani genç ve yaşlı GİA'lı hastalarda risk faktörlerini karşılaştırmış ve hipertansiyon insidansını yaşlılarda %60, gençlerde ise %33 olarak bulmuştur (22). Zvan'ın yaptığı çalışmada ise GİA'lı hastalarda inme gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisinin hipertansiyon olduğu belirtilmiştir (23). Buna karşılık Bogousslavsky çalışmasında GİA sonrası enfarkt gelişiminde hipertansiyonun önemli olmadığını, enfarkt gelişen hastalarda hipertansiyonun %56 ve enfarkt gelişmeyenlerde ise %61 olduğunu belirtmiştir (4). Çalışmamızda tüm hasta grubunda risk faktörleri arasında hipertansiyon %56 ile ilk sırada gelmektedir. Hipertansiyon, GİA olarak kalan hastalarımızda %59, inme gelişenlerde ise %52 oranında olup, GİA sonrası erken dönemde inme gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak dikkat çekmemektedir.

Diabetes mellitusun(DM) epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik hastalıklar ile pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmektedir (24,25). Diabetes mellitusun genellikle hipertansiyon ile birlikte bulunması, bağımsız bir risk faktörü olarak rolünü belirlemeyi güçleştirmektedir. Hipertansiyonu olmayan diabetiklerin inme insidansı, hipertansiyonu olanlardan farklı bulunmamıştır (3). Zvan'ın çalışmasında GİA sonrası inme gelişiminde DM anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmasına karşın (23), Bogousslavsky DM'un inme gelişiminde önemli bir risk faktörü olmadığını belirtmiştir (26). Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda, DM %14 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda DM'da hipertansiyon gibi GİA'ı takiben erken dönemde inme gelişmesinde belirleyici faktör olarak dikkat çekmemiştir.

Aterosklerotik serobrovasküler hastalıkların patogenezinde plazma lipitlerinin rolü çelişkilidir (27). Zvan ve arkadaşlarının, GİA'lı hastalarda inme gelişimiyle ilgili risk taramasında hiperlipidemi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (23). Bizim çalışmamızda hiperkolestrolemi tüm grupta %37 oranı ile ikinci sıklıkta risk faktörü olup, GİA'ı takiben inme gelişmesinde belirleyici bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Yalnız arka sistem GİA'larda hiperkolestrolemi %19 iken, arka sistem GİA sonrası inme gelişen hastalarda %50 oranında görülmesi (p:0,07) arka sistem inmelerde önemli bir risk faktörü olabileceğini, vaka sayısının artırılmasının bu konuya ışık tutacağını düşündürmüştür.

Bogousslavsky ve arkadaşları obesite ile ateroskleroz arasında bağlantı olduğunu savunurken(28), Folsom ve arkadaşları böyle bir ilişki saptamamışlardır (24). Bizim çalışmamızda tüm grupta obesite %24 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında farklılık saptanmamakla birlikte arka sistem GİA grubu ile GİA'ı takiben inme

gelişen hastaların obezite açısından karşılaştırılmasında sınır düzeyde farklılık saptanmıştır (p:0,06). Çalışmamızda obezite değerlendirilmesinin görsel olarak yapılması, bu konuda daha objektif verilerin kullanılmaması nedeni ile vaka sayısının artırılarak ve daha objektif verilerin kullanılarak çalışmalar yapılması bu konuya daha açıklık getirecektir.

Caplan ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik kalp hastalığı ve intrakraniyal, ekstrakraniyal ateroskleroz arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (29). Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı %16 ve koroner kalp yetmezliği %10 olarak bulunmuştur. GİA'ı takiben erken dönemde inme gelişiminde kalp hastalıklarının belirleyici rolü saptanmamıştır.

Sigara kullanımının intrakraniyal arter, koroner arter, aorta ve ekstrakraniyel karotis aterosklerozunu da hızlandırarak aterosklerozda etkin rol oynadığı gösterilmiştir (12, 14, 24, 25, 28). Her iki cins ve her yaşta sigara içenlerde inme riski içmeyenlere göre %50 oranında daha fazladır (17). Sigara içen ve içmeyenler arasında yaşın artmasıyla riskin yükseldiği, özellikle sigara içme süresinin artışıyla bu riskin çok daha hızlı arttığı gözlenmiştir (25). Zvan'ın GİA'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, GİA sonrası inme gelişiminde sigara önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (23). Sigara içme oranı çalışma grubumuzda %33 olarak saptanmıştır. GİA olarak kalan hastalarda bu oran %27, inme gelişenlerde ise %44 olarak tespit edilmiş ve GİA sonrası erken dönemde inme gelişiminde sigara anlamlı bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir (p=0,02). Sigara kullanma oranı, ön sistem inme gelişiminde de belirleyici rol üstlenirken (p=0,01), arka sistem inme gelişiminde etkin rolü saptanmamıştır.

Valvüler olmayan atrial fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda GİA'lar nadirdir. NVAF+GİA'lı hastalar diğer sebepler açısından araştırılmalıdır (9,30,31). Yaşla atriyal fibrilasyon (AF) riski artar (6). Çalışmamızda tüm grup için AF oranı %11 olup, GİA'ı takiben erken dönemde inme gelişiminde NVAF'nun rolü saptanmamıştır.

Sonuç olarak GİA ile gelen hastaların yaklaşık olarak yarısında erken dönemde inme geliştiği, sigara ve erkek cinsiyetin bu açıdan özellikle risk taşıdığı saptanmıştır. Toplumumuzda sigara içenlerin sayısının giderek artması, sigaraya başlama yaşının düşmesi ve kadınlarda da sigara içenlerin sayısının giderek artması önenebilir risk faktörlerinden olan sigaranın önemini ortaya koymaktadır. Sigara kullanımının önlenmesi ile inme riskinde belirgin azalma olacağı ve bunun da koruyucu hekimlik açısından önemli olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Baumgartner C, Zeller K, Kollegger H, Lind C, Oder W, Deecke L : Prognosis after transient ischemic attacks. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 29-33

Versicherungsmedizin.1991 Jun 1;43 (3):75-9.

2. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C: Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire community stroke project. Stroke 1990;21:848-853.
3. Ince B: Serebrovasküler hastalıkta risk faktörleri. Bakış 1996; (2):4-7.
4. Bogousslavsky J, Regli F: Cerebral infarct in apparent transient ischemic attack. Neurology 1985;35:1501-1503.
5. Kumral K, Kumral K: Nıme epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ege Üniv. Tıp Fak. yay. No: 72. 1993;9-23.
6. Mendel T, Pasierski T, Czlonkowska A, Szwed H and Baranska-Gieruszcak M: Transesophageal echocardiography findings in stroke and TIA patients in respect to age group. European Journal of Neurology. Vol. 2 Suppl. 2; 1995:75
7. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP: A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic stroke. Stroke 1989;20:1494-1499.
8. Study group of the European Atherosclerosis society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis society. Eur Heart J. 1988;9:571-600.
9. Palle P: Tromboembolic complications in Atrial fibrillation. Stroke 1990;21:4-13.
10. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP: Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. Stroke 1989;20:333-339.
11. Bogousslavsky J, Bischof AD, Regli F, Delaloye B: Prolonged hypoperfusion and early stroke after transient ischemic attack. Stroke 1990;21:40-46.
12. Fabris F, Zanocchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergaglio I, Ferrario E, Fernigutti L: Carotid plaque, aging, and risk factors. Stroke 1994;25:1133-1140.
13. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Haugaku H, Oqawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Komada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. Stroke 1991;21:1567-1572.
14. Heiss G, Sharret AR, Barnes R, Chambless LE, Szkio M, Alzola C: Carotid atherosclerosis measured by B-Mode ultrasound in population: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol 1991;134:250-6.
15. Lemne C, Jogestrant T, Faire D: Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. Stroke 1995; 26(1): 34-9
16. Palomaki H, Kaste M, Rainin R, Salonen O, Juvela S, Soma S: Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. Stroke 1993; 24(7): 970-5
17. Karşıdağ S, Sönmez N, Bakaç G, Ceyhan A, Özer F, Arpacı B, Kırbaş D, Baybaş S: İnme alt gruplarında risk faktörlerinin dağılımı. Klinik gelişim 1995;8(2):349-502.
18. Yasoko M, Yaomaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. Stroke 1993;24:206-211.
19. Ford CS, Howard J, Howard G, Frye JL, Toole JF, Mc Kinney WM: The sex difference in manifestations of carotid bifurcation disease. Stroke Vol 17, No 5, 1986.
20. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB: Management of risk factors. Neurologic clinics-Vol 10, Num. 1, Feb. 1992;177-189
21. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F: The Lausanne Stroke Registry. Stroke 1988;19:1083-1092.
22. Giovannoni G, Fritz VU: Transient ischemic attacks in younger and older patients. Stroke 1993;24:947-953.
23. Zvan B, Zalete M, Pecnik B, Pogacnik T: Atherosclerotic lesion and risk of stroke in patients with transient ischemic attack. European Journal of Neurology. Vol 2, Suppl 2. 1995;65:37.
24. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Crom KV, Hutchinson RG: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin body size and physical activity. Stroke 1994; 25(1): 66-73
25. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Falon WM, Wiebers DO: Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. Stroke 1990;21:707-714.

26. Adams HP, Bendixen BH, Karpella LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
27. Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagaman AP, Crouse JR: Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke* 1992; 23: 823-828.
28. Bogousslavsky J, Regli F, Melle GV: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. *Arch Neurol-Vol 42*, Sept 1985.
29. Caplan L, Babikian V, Helgason C, Hier DB, Dawitt P, Patel D, Stein R: Occlusive disease of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1985; 35: 975-82.
30. Cerebral embolism task force: Cardiogenic brain embolism; *Arch Neurol-Vol 43*, Jan 1986.
31. Shuaib A, Hachinski VC: Carotid transient ischemic attacks and normal investigations: A follow-up study. *Stroke* 1992; 23: 1220-1224.

KAROTİS DARLIK DERECEİNİ SAPTAMADA RENKLİ DOPPLER DUPLEKS ULTRASONOGRAFİNİN GÜVENİRLİĞİNİN DİJİTAL SUBSTRAKSİYON ANJİYOGRAFI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Betül YALÇINER, Gülsen BAKAÇ, Hayriye KÜÇÜKOĞLU, C. DAYAN, Sibel KARŞIDAĞ, Sevim BAYBAŞ, Dursun KIRBAŞ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Klinikleri

ÖZET

Bu çalışmada, non invazif bir inceleme yöntemi olan karotis arter renkli Doppler dupleks ultrasonografi (DUS) incelemesinin karotis darlık derecesini saptamadaki güvenilirliğinin, dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren 46 olguya DUS ve DSA incelemeleri yapılmıştır. Bulgularımız, DUS incelemesinin özellikle ileri derecede dar ve tıkalı damarları saptamadaki güvenilirliğinin oldukça yüksek olduğunu, ancak endarterektomi öncesi DSA incelemesinin gerekli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: anjiyografi, dupleks ultrasonografi, karotis endarterektomi

COMPARING THE RELIABILITY OF COLOR DOPPLER DUPLEX ULTRASONOGRAPHY IN DETERMINING THE DEGREE OF CAROTID STENOSIS WITH DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY

Carotid Ultrasonography has become widely available and is currently the principal noninvasive tool for evaluating carotid artery disease. In this study, we aimed to compare DUS results with DSA results in determining the degree of stenosis in symptomatic patients presented with transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke. Fourty six patients with ischemic stroke or TIA of carotid distribution were identified for whom both DUS and DSA were available. Our results show that the reliability of carotid DUS in determining especially the severely stenosed and occluded vessels is quite high but not adequate enough to go to surgery without performing angiography.

Key Words: angiography, duplex ultrasonography, carotid endarterectomy

GİRİŞ

İskemik inme veya geçici iskemik atak geçiren ve ekstrakraniyal karotis arterlerinde ileri darlığı olan hastaların sekonder profilaksisinde, bir tedavi seçeneği olarak endarterektomi son yıllarda gündeme geldi. Özellikle North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarının sonuçlarının, semptomatik taraftaki karotiste anjiyografik olarak $\geq 70\%$ stenoz saptanan hastalarda, karotis endarterektomisi ile birlikte antiagregan tedavinin sadece antiagregan tedaviye oranla inme riskini anlamlı derecede azalttığını göstermesinden sonra cerrahi tedavi seçeneği, daha yaygın olarak tartışılmaya başlandı (1,2,3). Bu nedenle, stenozun en az riskle ve en güvenilir şekilde ölçülebilmesi hastalar açısından çok büyük bir önem taşımaktadır.

AMAÇ

Bu çalışmada, iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) gelişen ve karotis arter renkli Doppler dupleks ultrasonografi (DUS) incelemelerinde semptomatik tarafta orta veya ileri derecede darlık ya da oklüzyon saptanan olgularda, non invazif bir inceleme yöntemi olan DUS incelemesinin karotis darlık derecesini saptamadaki güvenilirliğinin, Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
PPD	: Pozitif Produktif değer
NPD	: Negatif Produktif Değer
ICA	: Internal Karotid Arter
PSV	: Pik Sistolik Velositi
CCA	: Kommon Karotid Arter

GEREÇ VE YÖNTEM

Karotis sistemine ait iskemik inme veya GİA geçiren 46 olguya, DUS incelemesi, 128xP10c cihazı ile 7 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı. Darlık oranı, darlık bölgesinde transvers planda yapılan alan ölçümleri ile aynı seviyede longitudinal planda ve uygun açı ile alınan peak sistolik, end diastolik hızlar ve bu hızların ICA/CCA oranları göz önüne alarak hesaplandı.

Tüm olgulara Siemens Poystar DSA cihazı kullanılarak, femoral kateterizasyon ve selektif karotis kommunis enjeksiyonları ile serebral anjiyografi yapıldı. Karotis bifürkasyonu en az iki farklı projeksiyonla görüntülendi. Darlık oranlarının anjiyografik değerlendirilmesinde Cammon Carotid (CC) yöntemi kullanıldı. Buna göre, stenoz (%) = $(1-d/n) \times 100$, (d=darlığın en ileri olduğu bölgede ölçülen rezidüel lümen çapı, n=sağlam görülen distal cammon carotid arter çapı) formülü ile hesaplandı (4,5) ve NASCET kriterlerine göre derecelendirildi (hafif=% 0-29, orta=%30-69, ileri=%70-99) (6).

DSA bulguları standart alınarak, karotis arter stenozunun derecesini belirlemede DUS bulgularının sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı.

Sensitivite, gerçek pozitif sonuçların, gerçek pozitif ve yalancı negatif sonuçların toplamına bölünmesi ile; spesifisite, gerçek negatif sonuçların, gerçek negatif ve yalancı pozitif sonuçların toplamına bölünmesi ile; pozitif prediktif değer, gerçek pozitif sonuçların, gerçek pozitif ve yalancı pozitif sonuçların toplamına bölünmesi ile; negatif prediktif değer, gerçek negatif sonuçların, gerçek negatif ve yalancı negatif sonuçların toplamına bölünmesiyle hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya, GİA veya iskemik inme geçiren, 37'si erkek, 9'u kadın 46 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 63, yaş aralığı 38-78 idi. 46 olguda 92 karotis bifurkasyonu incelendi. DSA incelemesi sonucunda, damarlardan 21'i normal bulunurken, 4 damar hafif derecede dar, 18 damar orta derecede dar, 26 damar ileri derecede dar, 23 damar da tıkalı bulundu.

DUS incelemesinin, hafif derecede dar damarlar için sensitivitesi ;0.50, spesifisitesi ;0.99, PPD ;0.67, NPD ;0.98, orta derecede dar damarlar için sensitivitesi ;0.72, spesifisitesi ;0.90, PPD ;0.65, NPD ;0.93, ileri derecede dar damarlar için sensitivitesi;0.88, spesifisitesi ;0.92, PPD; 0.82, NPD ;0.95, tıkalı damarlar için ise, sensitivitesi ;0.87, spesifisitesi ;0.98, PPD ;0.95, NPD ;0.96 olarak bulundu. (Tablo)

Stenoz Derecesi	% Sensitivite	% Spesifisite	% PPD	% NPD
%30-69	72	90	65	93
%70-99	88	92	82	95
%100	87	98	95	96

Tablo: DUS incelemesinin anjiyografik stenoz dereceleri için sensitivite, spesifisite, PPD and NPD sonuçları.

TARTIŞMA

Karotis anjiyografisi, diğer diagnostik testlerle karşılaştırıldığında, "gold standard" olarak kabul edilmektedir. Anatomik detayları iyi göstermesinin yanı sıra, karotis lümenini iyi gösterdiği için tıkalı lezyonlar, plak ülserasyonları yönünden bifurkasyonu değerlendirmekte uygun olması, ayrıca, beklenmeyen herhangi bir anatomik varyasyon, kink, koil, karotid body tümörleri ve anevrizmaların değerlendirilebilmesi anjiyog-

rafinin avantajlarıdır. Bir diğer avantajı da aortosefalik arterlerin orjinini ve intrakranial damarları gösterebilmesidir. Proksimal lezyonlar da benzer nörolojik semptomlara yol açabilirler ve özel olarak araştırılmazlarsa kolayca gözden kaçabilirler. Arteriovenöz malformasyon, anevrizma veya sifon stenozu gibi cerrahi endikasyonu etkileyecek intrakranial patolojiler de anjiyografi ile saptanabilirler (7,1).

Bu avantajlara karşılık serebral anjiyografi invazif bir yöntem olduğu için belli riskler taşır. Lokal, sistemik veya nörolojik komplikasyonlara yolaçabilir. Ayrıca, plak yapısı hakkında (soft, kalsifiye, miksed) bilgi vermiyor olması da bir dezavantajdır. Ve son olarak maliyeti de oldukça yüksek olan bir inceleme yöntemidir (7).

Karotis hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek daha yaygın şekilde kullanılan, başlıca non invazif inceleme yöntemi DUS incelemesidir. Non invazif oluşu, hastaya çok az rahatsızlık verilerek uygulanabilmesi, kontrast kullanımı olmadığından, buna ait problemlerin olmaması nedeniyle esas olarak risk taşımayan bir inceleme yöntemi olarak kabul edilir. Anatomik detayları anjiyografi ölçüsünde verememekle birlikte, hemodinamik ölçümler ve plak yapısına ait ek bilgiler verir. Hemodinamik ölçümler yapılabilmesi, bazı durumlarda akım karakteristikleri nedeniyle bir dezavantaja da dönüşebilir. Örneğin, sepsis gibi hiperdinamik süreçler stenoz derecesini abartılı gösterebilir. Klinik deneyimlerin gösterdiği bir başka sonuç da dupleksin tam tıkalılık ile çok ileri darlığı ayırmadaki yetersizliğidir. En önemli dezavantajı ise, proksimal lezyonların ve intrakranial patolojilerin değerlendirilememesidir. Son olarak, ve belki de en önemlisi, dupleks incelemenin kullanıcının bireysel performansına çok bağımlı olduğu ve değişik laboratuvarların farklı sonuçlar verebildiğidir (7,8).

DUS sonuçları ile anjiyografi sonuçlarının karşılaştırılması, özellikle DUS bir tarama testi olarak kullanıldığında, hafif ve orta derecede darlıklarla ileri dar ve tıkalı damarları ne ölçüde ayırdedebildiğinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Akım parametreleri kullanıldığında stenoz derecesini ölçme konusunda DUS'un doğruluk derecesinin oldukça yüksek olduğu, bu açıdan DUS'un karotis hastalığı olmayanları ileri incelemeden korumak için bir tarama testi olarak kullanılabileceği, ancak anjiyografinin temel inceleme yöntemi olmayı sürdürdüğü bildirilmiştir (1).

Bir çalışmada ICA pik sistolik velositi (PSV)'nin stenoz derecesini söylemede daha iyi diyagnostik performans gösteren bir parametre olduğu belirtilmiş ve özellikle %70-99 stenozun değerlendirilmesinde ICA PSV $\geq$ 2300 mm/sn

ölçütleri kullanıldığında, sensitivite %94, spesifisite %83 olarak bulunmuştur(9).

ICA PSV'nin CCA PSV'ye oranının 4.0 dan büyük olmasının %70-99 stenoz için ölçüt olarak alındığı bir başka çalışmada ise, sensitivite %81.0, spesifisite %82.2, PPD %68.0, NPD %90.2 bulunmuştur(10).

Bizim çalışmamızda ise, %70-99 stenoz için sensitivite %88, NPD %95, tıkalı damarlar için sensitivite %87, NPD %96 olarak bulunmuştur. Sensitivite ve NPD yüksekliği yalancı negatif sonuçların düşük olduğunun bir göstergesidir ve DUS'un güvenilir bir tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürür(11).

Yanlış operasyonlardan kaçınmak için ise, yalancı pozitif sonuçların düşük olması yani, spesifisite ve PPD'nin yüksek olması gerekir(11).

Bizim çalışmamızda, %70-99 stenoz için spesifisite %92, PPD %82, tıkalı damarlar için spesifisite %98, PPD %95 olarak bulunmuştur.

Bir grup çalışmacı, yalnızca DUS sonuçları ile karar verilmiş olsaydı, incelenen 66 damardan 8'inin gereksiz yere opere edileceğini, 4'üne ise operasyon gerektiği halde yapılmayacağını bildirmişlerdir(10).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, operasyon kararı yalnızca DUS sonuçlarına bakılarak verilmiş olsaydı, 10 damar gereksiz yere operasyona verilecekti, 6 damar ise gerektiği halde opere edilmeyecekti.

MRA ve DUS'un birlikte kullanımının karotis hastalıklarının değerlendirilmesinde anjiyografinin yerini alıp alamayacağı tartışmaları da gündeme gelmiştir. Bir grup araştırmacı MRA DUS kombinasyonunun hastayı endarterektomiye göndermek için yeterli olamayacağını, çünkü her iki modalitenin de bazan stenozu olduğundan fazla, daha az sıklıkla da olduğundan düşük gösterebildiğini belirtmektedirler(10). Başka bir grup çalışmacı ise, operasyon öncesi araştırmalarda, anjiyografinin sadece DUS ve MRA'nın sonuçlarının farklı olduğu vakalarla sınırlı tutulabileceğini, ancak bunun yüksek kalitede inceleme yapan ve deneyimli merkezler için geçerli olacağını bildirmişlerdir(9).

Sonuç olarak;

1-Karotis arterlerinde hafif ve orta derecede darlığı olanları ileri darlıktan ayırtma

konusunda DUS, bir tarama testi olarak yeterince güvenilirirdir.

2-DUS damarları bazan olduğundan fazla dar, bazan da daha az dar gösterebilmektedir. Bu özellik, endarterektomiye verilecek hastalar hakkında yalnızca DUS sonuçları ile karar verilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

3- DUS incelemesi yüksek oranda kullanıcıya bağımlı bir inceleme yöntemidir. Bu nedenle her merkezün DUS ile anjiyografi sonuçlarını karşılaştırarak kendi güvenilirlik sınırlarını belirlemesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Eliasziw M., Rankin R.N., Fox A.J. et al. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1747-1752
2. Moore W. S., Barnett H.J.M., Beebe H. G. et. Al. Guidelines for carotid endarterectomy, A multidisciplinary consensus statement from the Ad hoc Committee, American Heart Association Stroke. 1995; 26: 188-201
3. Barnett H., Meldrum H. Status of carotid endarterectomy Current Opinion in Neurology 1994; 7: 54-59
4. Young G. R., Humprey P. R. D., Nixon T.E., Smith E. T. S., Variability in measurement of extracranial internal carotid artery stenosis as displayed by both digital subtraction and magnetik resonance angiography, An assesment of three caliper techniques and visual impression of stenosis *Stroke*. 1996; 27: 467-473
5. Rothwell P. M., Gibson R. J., Slaterry J., Warlow C. P., for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis, A comparison of three methods on 1001 angiograms *Stroke*. 1994; 25: 2440-2444
6. Rothwell P. M., Gibson R. J., Slaterry J., Warlow C. P., for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group Equivalence of measurements of carotid stenosis, A comparison of three methods on 1001 angiograms *Stroke*. 1994; 25: 2435-2439
7. Caplan L. R., Shifrin E. G., Nicolaidis A. N., Moore S. W. *Cerebrovascular Ischaemia*. London, Med-Orion Publishing Company, 1996
8. Ringelstein E. B., Skepticism toward carotid ultrasonography, a virtue, an attitude, or fanaticism? *Stroke* 1995; 26: 1743-1747
9. Patel M.R., Kuntz K.M., Klufas R.A. et al. Preoperative assesment of the carotid bifurcation. Can magnetik resonance angiography and duplex ultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke* 1995; 26: 1753-1758
10. Mittl R.L., Broderick M., Carpenter J.P. et al. Blinded reader comparison of magnetik resonance angiography and duplex ultrasonography for carotid artery bifurcation stenosis. *Stroke* 1994; 25: 4-10
11. Carpenter J.P., Lexa F.J., Davis J.T. Determination of duplex dopler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1996; 27: 695-699

AFAZİ FARMAKOTERAPİSİNDE LİZURİD'İN YERİ

Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Nevzat UZUNER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Afazinin tedavisinde bugüne kadar birçok farmakolojik ajan denenmiş ise de sonuçlar tam anlamı ile başarılı değildir. Biz bu çalışma ile bir dopamin agonisti olan lizurid'in, strok sonucu gelişen afazi tedavisindeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmaya 50 tutuk afazili hasta (ortalama yaş; 54.12 ± 10.99 , ortalama eğitim durumu; 6.2 ± 3.70) alındı. Afazi dereceleri Gülhane afazi testi ile değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I' deki hastalara (40 hasta) 0.6 mg/gün lizurid başlandı. Grup II (10 hasta) kontrol grubu olarak hiçbir ilaç verilmeden 3 ay takip edildi. Grup I'de ilk ayın sonunda verbal akıcılık ve tekrarlama fonksiyonunda, 2. ayın sonunda resim tanımlama ve yazı yazma fonksiyonunda, 3. ayın sonunda ise kompleks sorulara yanıt verme ve karşılaştırma fonksiyonunda anlamlı düzelme saptandı ($p < 0.05$). Grup II'de sadece 3. ayın sonunda verbal akıcılık fonksiyonunda anlamlı düzelme saptandı ($p < 0.05$). Her iki grup afazi subgrupları açısından karşılaştırıldığında, grup I 'de verbal akıcılıktaki düzelme daha anlamlı bulundu ($p < 0.005$). Tüm bu sonuçların ışığında, bir dopamin agonisti olan lizurid'in afazik hastalarda özellikle verbal akıcılık ve tekrarlama fonksiyonlarını düzeltmede kullanılabilir özellikle olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Afazi, Dopamin agonist, serebrovasküler hastalık

THE PLACE OF LIZURIDE IN APHASIA PHARMACOTHERAPY

Although pharmacotherapeutic studies of aphasia have been employed by variety of agents, results remain unsatisfactory. The purpose of this study is to determine the efficacy of lizuride, dopamine agonist, on nonfluent aphasia secondary to stroke. This study involved 50 patients (23 women-27 men, mean age $\pm$ SD: 54.1 ± 10.99 , a mean education $\pm$ SD: 6.2 ± 3.70) with nonfluent aphasia. Their aphasia severity rating was performed with a scale which are modified from Mayo clinic and the modified Boston Diagnostic Aphasia Examination for Turkish citizen. Group I (40 patients) was given 0.6 mg/daily of lizuride per oral. Group II (10 patients) was given no drugs considering as controls. All patients were followed up three months. Group I; It was found that verbal fluency and repetition improved in the first month, picture description and writing improved in 2nd month, copying, answering to complex questions and confrontation improved in the 3rd month significantly ($p < 0.05$). Group II: It was found that verbal fluency improved in the 3rd month significantly ($p < 0.05$). When the Group I and group II were compared to subtext of aphasia, improvement to verbal fluency was found more significantly high in the group I ($p < 0.005$). Our results suggest that lizuride may be useful for improving subtexts of aphasia in nonfluent aphasic patients, especially verbal fluency and repetition.

Key words: Aphasia, Dopamine agonist, cerebrovascular disease

GİRİŞ

Afazi serebral hastalıklarda sıklıkla karşılaşılan bir semptom olup hastanın sosyal hayatını da yakından etkiler. Tedavide amaç bozulmuş lisan yapısını yeniden oluşturmak veya iletişimi mümkün olduğu kadar düzeltebilmektir. Bu amaçla kullanılan farmakoterapi son 50 yıldır yerini korumakta ise de tam bir sonuç elde edilememiştir. Farmakoterapinin amacı serebral lezyon sonucu bozulmuş olan nörotransmitter sistemini yeniden düzenlemektir (1,2,3,4). Son yıllarda bu amaçla en çok denenmiş ilaçlar dopamin agonistleridir. Bromokriptin ise bu amaçla en çok kullanılan dopamin agonistidir. Bu çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Etkisiz olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra özellikle motor akıcılıkta önemli düzeltilmeler gösteren çalışmalar da vardır (5,6,7,8).

Bu çalışmanın amacı ise afazi tedavisinde bir başka dopamin agonisti olan lizuridin etkinliğini göstermeye yöneliktir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya serebral iskemik bir olay geçirdikten sonra servisimizde takip edilen ve tutuk afazi gelişen 50 hastayı aldık. Hastaların 23'ü kadın-27'si erkek olup, yaş ortalaması 54.12 ± 0.99 olarak bulundu. Ortalama eğitim süresi 6.28 ± 3.70 yıldır.

Tümü okuma yazma bilen ve sağ elini kullanan hastalardı. Her hastaya nörolojik muayene, tam kan ve biyokimya, elektrokardiyografi ve CT/MRI incelemeleri yapıldı. Çalışmanın başında hastalara afazi testi olarak Gülhane afazi testi uygulandı (9). Birinci, ikinci ve üçüncü ayın sonunda aynı test tekrarlandı. Açık, prospektif ve kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, rastgele seçilmiş 40 hastaya 7. Günde 0.6 mg/dl olarak lizurid başlandı (Grup I). Geriye kalan 10 hasta ise (Grup II) ilaç verilmeden izlendi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Grup I ve Grup II' nin hasta özellikleri tablo I' de gösterilmektedir.

Tablo I- Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

	Kadın/Erkek	Ortalama yaş ± SD	Ortalama eğitim durumu ± SD
Grup I	19/21	53.51 ± 11.31	5.83 ± 3.61
Grup II	4/6	56.67 ± 10.49	7.12 ± 4.01

Hastalara çekilen CT/ MRI sonucunda tüm hastalarda MCA alanında farklı büyüklüklerde lezyonlar saptandı. Afazinin tipi ise tüm hastalar için tutuk motor afazi olarak değerlendirildi. Lizurid dışındaki tüm tedavi protokolü Grup I ve Grup II için ortak tedavi olup, tüm hastalar antiödem, antihipertansif ve antioksidan ilaçlar kullanmakta idi.

Hastalardan alınan sonuçlar, çalışmanın başı, 1.ay, 2. ay ve 3. ay sonunda ayrı ayrı değerlendirildi. Sonuçlar bir PC'de SPSS paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Grup içi subtestler eşleştirilmiş t-testi, gruplar arası ise eşleştirilmemiş t testi uygulandı.

SONUÇLAR

Grup I ve grup II' de kendi içlerinde ve kendi aralarında yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Çalışmanın başında tüm hastalara uygulanan afazi testinde grup I ve II' in değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Birinci ay sonunda yapılan değerlendirmede grup I' de verbal akıcılık ve tekrarlama parametrelerinde anlamlı düzelme saptandı ($p<0.05$, $p<0.05$).

Tablo II: Grup I ve II'nin verbal akıcılığı

Maximum skor=6	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	2.90 ± 0.23	3.00 ± 0.33
1. ayın sonunda	4.50 ± 0.22*	3.10 ± 0.31
2.ayın sonunda	5.05 ± 0.23*	3.70 ± 0.30
3. ayın sonunda	5.30 ± 0.20 §	4.00 ± 0.29 §

* $p<0.05$, § $p<0.001$ (grup içinde eşleştirilmiş t testi)

§ $p<0.005$ (grup I ve grup II arasında eşleştirilmiş t testi)

İkinci ayın sonunda grup I' de resim tanımlama, yazma fonksiyonlarında çalışma öncesine ve grup II' ye göre anlamlı düzelme belirlendi ($p<0.05$, $p<0.05$). Üçüncü ayın sonunda yapılan değerlendirmede kopyalama, kompleks sorulara cevap verme ve konfrantasyon subtestlerinde hem çalışma öncesine hem de grup II' ye göre anlamlı düzelme saptandı ($p<0.05$, $p<0.05$).

Tablo III: Grup I ve grup II arasında kompleks soruları yanıtlama ve okuma fonksiyonunun değerlendirilmesi

	Kompleks soruları cevaplama (maksimum=6)		Okuma (maksimum=9)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	1.70 ± 0.16	2.40 ± 0.22	2.82 ± 0.22	4.10 ± 0.78
1. ayın sonunda	2.07 ± 0.16	2.50 ± 0.16	3.60 ± 0.34	3.70 ± 0.61
2.ayın sonunda	2.50 ± 0.19*	2.50 ± 0.16	4.20 ± 0.37*	4.50 ± 0.60
3. ayın sonunda	2.62 ± 0.19*	2.50 ± 0.16	4.62 ± 0.37*	4.50 ± 0.60

* $P<0.05$ grup I içinde eşleştirilmiş t testi

* $P<0.05$ grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Tablo IV: Grup I ve II arasında tekrarlama ve kopyalama skorları

	Tekrarlama fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum: 19)		Kopyalama fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum:4)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	5.62 ± 0.84	6.40 ± 1.41	1.75 ± 0.15	1.60 ± 0.22
1. ayın sonunda	8.35 ± 0.78*	5.90 ± 1.14	2.25 ± 0.13	1.50 ± 0.22
2.ayın sonunda	9.80 ± 0.77*	7.30 ± 1.18	2.32 ± 0.16*	1.70 ± 0.21
3. ayın sonunda	10.87 ± 0.80*	7.30 ± 1.18	2.47 ± 0.16*	1.70 ± 0.21

* $P<0.05$ grup I içinde eşleştirilmiş t testi

* $P<0.05$ grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Tablo V: Grup I ve II' de karşılaştırma ve resim tanımlama fonksiyonunun skorları

	Karşılaştırma fonksiyonunun Değerlendirilmesi (maksimum:6)		Resim tanımlama fonksiyonunun Değerlendirilmesi (maksimum=7)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	2.77 ± 0.29	3.00 ± 0.42	2.32 ± 0.29	2.20 ± 0.51
1. ayın sonunda	3.25 ± 0.26	2.80 ± 0.35	3.20 ± 0.31	2.40 ± 0.47
2.ayın sonunda	3.60 ± 0.29	2.90 ± 0.31	3.47 ± 0.29*	2.50 ± 0.45
3. ayın sonunda	3.72 ± 0.29*	2.90 ± 0.31	3.67 ± 0.30*	2.50 ± 0.45

* $P<0.05$ grup I içinde eşleştirilmiş t testi

* $P<0.05$ grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Grup II' de ise 3. ayın sonunda verbal akıcılıkta çalışmanın başlangıcına göre anlamlı düzelme saptandı ($p<0.05$). Verbal akıcılık açısından her iki grup karşılaştırıldığında grup I' deki düzelme grup II' ye göre daha anlamlı bulundu ($p<0.005$).

TARTIŞMA

Afazi farmakoterapisinin temelinde yatan

gerçek, serebral lezyonlar sonucu etkilenen nörotransmitter sistemleridir. Deneysel çalışmalarda oluşturulan, iskemik modellerde iskemiye takiben beyin sapı ve subkortikal yapılarda katekolamin konsantrasyonlarında anlamlı düşmeler kaydedilmiştir (10,11,12). Yine hayvan çalışmalarında endojen ve ekzojen katekolaminlerin, özellikle norepinefrinin, alfa reseptörleri etkileyerek tedavi fazında olumlu rol oynayabildikleri fikri ortaya atılmıştır (13,14). İnsan çalışmalarında ise bu amaçla çok farklı ajanlar denenmiştir. İnsandan insana lisan fonksiyonunun farklılığı, etkilenen serebral lezyonların büyüklüğü ve bunun sonucunda çok farklı afazi formlarının ortaya çıkması tedavide problem yaratmaktadır. Aynı zamanda afazi formları arasında görülen bu heterojenite geniş grup çalışmalarını da zorlaştırmaktadır. Son yıllarda en çok kullanılan ajan bir dopamin agonisti olan bromokriptindir. Bir çalışmada strok sonrası ortaya çıkan transkortikal motor afazinin tedavisinde bromokriptinin özellikle verbal akıcılığı düzelttiği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu düzelme ilacın kesilmesinden sonra da devam etmektedir (5). Başka bir çalışmada ise bromokriptin benzer bir afazi olgusunda düzeltmeyi sağlamada başarısız kalmıştır. Bu çalışmanın yazarları bromokriptinin plaseboya benzer etkiler yapabileceğini söylemektedirler (15).

Afazi patofizyolojisi incelendiğinde karşımıza dopaminin etkileri çıkmaktadır. Orta serebral alanı tutan lezyonlarda orta frontal bölgeye mezensefalondan gelen (mezokortikal) dopaminergic sistemin kesintiye uğradığı ve bunun derecesinin de afazinin tipi ve derecesiyle paralel olduğu düşüncesi yaygındır. Bunu destekleyen diğer bir görüş özellikle akinetik mutizm olgularında frontal kortekste D2 reseptör sayısının azalmış olarak bulunmasıdır. Bu teoriler dopamin agonistlerinin tedavide yer alabileceği düşüncesini doğurmuştur (16,17).

Biz çalışmamızda diğer bir dopamin agonisti olan ve D2 agonist etkisi daha güçlü olduğu bilinen lizuridi kullandık. Prospektif bir çalışma olarak 3 ay süresince hastaları izledik. Lizurid almaya başlayan hastalarımızda birinci ayın sonunda konuşma akıcılığında ve tekrarlama komponentinde belirgin bir düzelme oldu. Konuşma akıcılığını saptarken bir cümleye başlama, cümle içinde hecelerde duraklama sayıları ve süreleri esas alındı. İlaç almayan izlediğimiz olgularda ise böyle bir düzelme gösteremedik. İkinci ayın sonunda ise kopyalama,

kompleks soruları yanıtlama ve okuma komponentleri belirgin olarak düzeldi. Üçüncü ayın sonunda resim tanımlama ve karşılaştırma fonksiyonlarında düzelme saptandı. İlaç almayan grupta ise 3. ayın sonunda ancak verbal akıcılıkta düzelme saptandı ve bu düzelme ilaç alan grupla kıyaslandığında oldukça düşüktü.

Tüm bu sonuçlarla şunu söyleyebiliriz; afazi tedavisinde dopamin agonistleri oldukça yararlı sonuçlar vermektedir. Lizurid bu anlamda daha üstün görünmektedir. Ancak ne zaman başlamalı, ne dozda ve ne kadar kullanılmalı soruları hala tam net değildir. Bunun için kontrollü, diğer ajanlarla karşılaştırmalı, geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Mimura M, Albert ML, Mc Namara P. Towards A Pharmacotherapy For Aphasia. Kirshner HS (Ed). Handbook Of Neurological Speech And Language Disorders. New York, Marcel Dekker, Inc, 1994:465-479
2. Bakar M, Bora I. Afazide Farmakoterapi. Arşiv 1996;597-103
3. Özören A, Afaziyoloji, Adana: Çukurova Üniversitesi, 1996, 155-160
4. Ohshima M, Senda Michio, Kitamura S. Role Of The Nondominant Hemisphere And Undamaged Area During Word Repetition In Poststroke Aphasics. Stroke. 1996, 27:897-903
5. Albert M, Bachman D, Morgan A. Pharmacotherapy For Aphasia. Neurology June 1988;38:877-879
6. Sabe L, Laguardo R, Segio E. An Open-Label Trial Of Bromocriptine In Nonfluent Aphasia. Neurology 1992; 42, 1637
7. Moore R, Catecholamine Neuron System In Brain. Ann. Neurol 1982, 12: 321-325
8. Fleet WS, Watson RT, Valenstein E, Heilman KM. Dopamine Agonist Therapy For Neglect In Humans. Neurology 1986; 36:347
9. Tanrıdağ O. Afazi. Ankara GATA Basımevi 1993.
10. Cohen HP, Woltz AG, Jacobson RL. Catecholamine Content Of Cerebral Tissue After Occlusion Or Manipulation Of Middle Cerebral Artery In Cats. J Neurosurg. 1975;43:32-36
11. Brown RM, Carlson A, Ljunggren BL, Seisjö BK, Snider SR. Effect Of ischemia On Monoamine Metabolism In The Brain. Acta Scand Physiol. 1974; 90: 789-791
12. Boyeson MG, Feeney DM. The Role Of Norepinephrine In Recovery From Brain injury. Proceeding Of The Annual Meeting Of The Society For Neuroscience. 1984:68. Abstract.
13. Bachman DL, Morgan A. The role of pharmacotherapy in the treatment of aphasia. Aphasiology 1988; 3-4: 225-228
14. Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumf M. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behavior. Nature. 1975; 255: 332-334
15. Mac Lennan DL, Nicholas LE, Morley GK, Brookshire RH. The effects of Bromocriptine on Speech and Language function in a man with transcortical motor aphasia. Clin Aphasiol. 1991; 21:145-155
16. Albert ML. Aphasia is now treatable. Hosp.prac. 1988; 38:877-879
17. Kumral E, Evyapan D, Şirin H. Dopamin agonistleriyle tedavinin afazinin düzelme sürecine etkisi. Beyin damar hastalıkları Dergisi, 1996; 2(1), 19-23.

BU KISIMDA
TÜRK
BEYİN DAMAR HASTALIKLARI
DERNEĞİ
2. SEMPOZYUMU'NA
İLİŞKİN KONFERANSLARIN
MAKALE OLARAK
GÖNDERİLENLERİ
YER ALMAKTADIR.

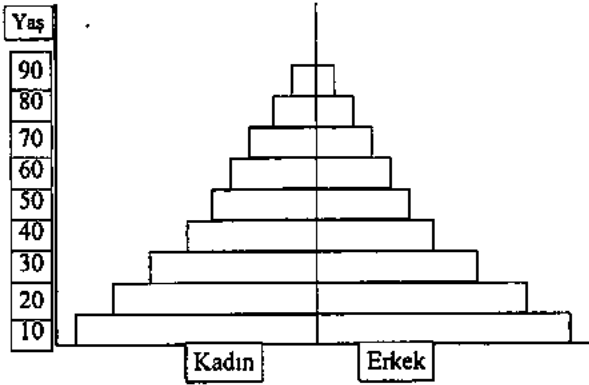
27-30 Nisan 1997
Kemer - ANTALYA

SEREBROVASKÜLER OLAYLI HASTA NASIL İNCELENMELİ (Algoritma)

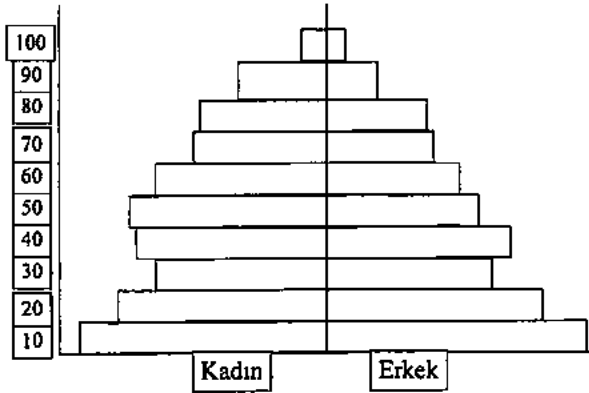
Gazi ÖZDEMİR

Eskişehir Tıp Fakültesi Nöroloji AD Başkanı

Dünya nüfusu, özellikle gelişmiş ve kısmen de gelişmekte olan ülkelerde bu yüzyılın başlarında ve yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmeye göre düzenli bir piramit şeklindeydi (Resim-1). Piramidin tepesine doğru yaşlı nüfus oranı azalıyordu. Son dekadlarda ise yaş gruplarının piramidi düzgünlüğünü kaybetmiş, erişkin yaştakilerin sayısındaki artışa paralel olarak orta kısmı göbeklenmiş ve 80-100 yaş dilimindeki sayı artışı nedeniyle tepe kısmı sivrilmesini kaybetmiştir (Resim-2). Dolayısıyla gün geçtikçe orta ve ileri yaş gruplarında yaşayan nüfus oranlarındaki bu değişime paralel olarak Serebrovasküler Olaylarda da (SVO) sayısal bir artış söz konusu olmaktadır.



Resim 1: Bu yüzyılın başlarında dünya nüfusunun yaş ve cinslere göre dağılım piramidi



Resim 2: Son yıllarda gelişmiş ve kısmen de gelişmiş ve kısmen de gelişmekte olan ülkelerde nüfus dağılım piramidi

Bilindiği gibi SVO prevalansı binde 0,5-1 kadardır. Ölüm sıralamasında SVO'lar 3. sırada yer almasına karşın, kronik fonksiyonel kapasite

yetmezliğine yol açan hastalıklarda ilk sıradadır. Dolayısıyla hem kendisine, hem de çevresi ve tüm topluma sıkıntı verici ve uzun vadeli bir sakatlık durumu söz konusu olmaktadır. Çünkü son yıllarda SVO'dan ölüm oranı %50-53 kadar bir azalma göstermekte ve bu azalış a) Geçici İskemik Atakların (GIA) erkenden belirlenmesine, b) SVO'lar için önemli olan Risk Faktörleri ile mücadele edilebilirliğe, c) Hastahaneye erken başvuru bilincinin artmasına, d) Tedavi stratejisindeki gelişmelere, e) Yoğun Bakım Ünitelerinin yaygınlaşmasına ve f) Tanı yöntemlerinin gelişmesi ve erken tanı olanaklarının artmasına bağlanmaktadır.

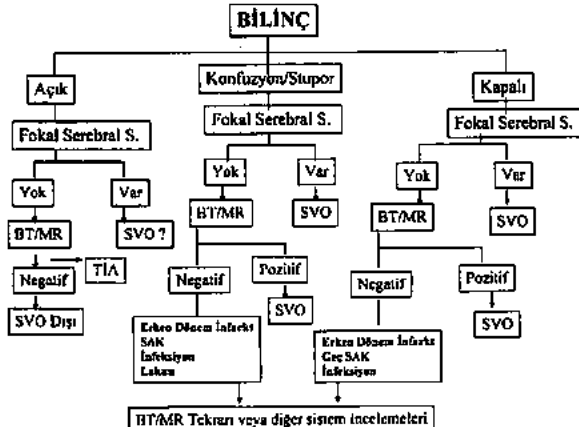
Böylesi önemli toplumsal bir hastalık grubunda "Hastayı İnceleme Stratejisini = Algoritma" yı oluşturmak da önemlidir. Hastaya yaklaşım planında I) Anamnez alma, II) Ayrıntılı bir Nörolojik muayene ve III) Laboratuvar incelemeleri (Non-invazif, invazif) yer alır.

I) Anamnez alırken olayın oluş şekli (ani, progressif yerleşimli), oluş zamanı (saati) ve uykuda veya uyanırken oluşması sorgulanmalı, öz ve soy geçmişte önemli risk faktörleri mutlaka araştırılmalı, olayın oluşu sırasında baş ağrısı (hemorajide daha sık), bilinç değişikliği ve konvülsiyon olup olmadığı kaydedilmelidir. Konvülsiyon genellikle intraparenkimal hemoraji, subaraknoid kanama (SAK), karotid veya Middle Cerebral Arter (MCA) oklüzyonunda, hemorajik infarktta, borderzone infarktta, ani ve fazla reperfüzyon sırasında (endarterektomi, trombolitik girişim sonrası) ve nadiren subkortikal lakuner infarktlarda rastlanır. Lakuner infarktlarda konvülsiyona rastlama oranı %18 olarak bildirilmiş ve konvülsiyonun oluşması sekonder kortikal deafferentasyona ilişkin kortikal disfonksiyon ve azalmış kortikal kan akımına bağlanmaktadır (7)

II) SVO ile başvuran bir hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesinde a) bilinç durumu, b) merkez sinir sistemine yönelik lokalizasyon bulguları (serebral hemisfer, beyin sapı, serebellum veya medulla spinalis), c) serebral kortikal fonksiyonlar, d) bellek (cognition) muayenesi, e) konuşma muayenesi ve f) günlük yaşam aktivitelerini belirlemeye yönelik testler uygulanır.

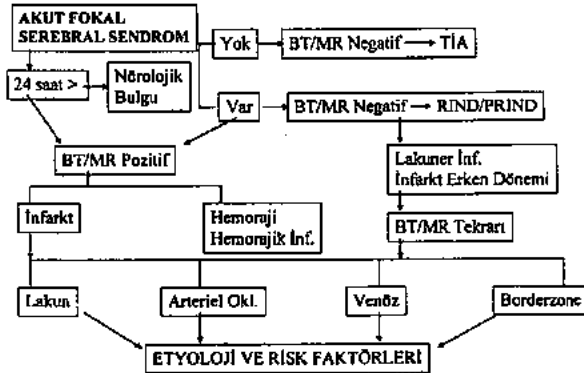
Hastanın bilinç durumu açık (Glasgow Koma skalası 15), konfüzyonel (skala 13), Letarjik (somnolans, kolay uyanır ve uyanınca bilinçli dönem var, skala 11), stupor (uyandırma güç ve

ağrı stimülasyonu ile olabilir, uyanma hali kısa ve net bilinçlilik yok, veya kısa emirleri yapabilir, skala 8-11) veya kapalı (skala 8>) olabilir. Bilinç değişikliği yanında fokal serebral semptom olup olmayışına göre hastanın değerlendirilmesi yapılarak sonuca gidilmeğe çalışılır (Tablo-I).



Tablo I: Bilinç durumuna göre SVO'lu hastada izlenecek yol.

Akut fokal serebral sendrom durumunda nörolojik bulguların olup olmayışına bakılarak hastanın incelemeleri ve klinik durumu değerlendirilerek etyoloji ve risk faktörlerine yönelebilmektedir (Tablo-II).



Tablo II: Fokal nörolojik bulgulara göre hastanın değerlendirilmesi

Gerek etyolojiyi belirlemede gerekse tanıya gitmede birçok radyolojik yöntemden yararlanılır;

Bilgisayarlı Tomografi (BT)'den önce hemorajilerin %25-30 kadarı iskemik olarak tanımlanıp tedaviye alınır. İlk 6 saat içinde çekilecek BT'de infarkt negatif, 12-24 saatler arasında %50 pozitif, 48 saatten sonra ise %100 oranında pozitif görüntü vermektedir. Korteks yakın hemorajik transformasyonlu infarktın hematomdan ayrıncı tanısını yapmak güç olabilir. Ancak erken dönemde böyle bir görünüm, hemorajik transformasyon için erken olacağından

hematom lehine değerlendirilmelidir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) yönteminde ise ilk birinci saatten itibaren infarkta ilişkin belirtiler belirlenebilir, 12 saatten sonra kısmen, 24 saatten sonra ise kesin olarak infarkt saptanır. AVM ve Kavernöz Hemanjiom gibi kan akımı olan lezyonlar T2 çekimlerde hiperintens olarak izlenirler.

MR Diffusion-Weighted Imaging (MR-DWI) çekimi 15-30 dk. içinde iskemik sonrası gelişen serebral değişikliklerin belirlenmesini sağlayan ve su moleküllerinin hareketinin duyarlılığı ve belirlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir.

MR Perfusion Imaging (MR-PI), kontrast madde kullanımı ve doku bölgesel kan akımı ve dolayısıyla perfüzyon kapasitesinin belirlenmesini sağlar.

Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR, konvansiyonel MR'dan daha duyarlı ve 6 saatten önceki dönemde iskemik SVO'da daha belirleyicidir (13).

Proton MR Spectroscopy (PMRS), C13, Na32, H gibi maddeler kullanılarak yapılan ve serebral dokunun spesifik kimyasal durumu ile nükleusların fizyolojik durumları hakkında (laktat, N-asetil sinyallerinin ölçülmesi gibi) bilgi veren bir yöntemdir.

Single Photone Emulsion Tomography (SPECT) ile bölgesel serebral perfüzyon, lokal veya transsinaptik fonksiyonel diaschisis belirlenebilmekte ve vazospazm gelişimi de erken izlenebilmektedir.

Positron Emission Tomography (PET) verilen radyoaktif maddenin serebral dokuda dedektörlerle ölçülmesi ve serebral metabolik, farmakolojik, nörotransmitter durumu, ayrıca C, O2, nitrojen ve florin gibi pozitron emülsiyon izotopları kullanılarak madde, ilaç işaretlemeleri yapılmakta ve işaretli maddenin beyindeki değişim özelliklerinin belirlenmesiyle beyin biyokimyasal özellikleri hakkında bilgi edinilmektedir.

Serebrovasküler olay arteriyel veya venöz olabilir. Arteriyel SVO'da olay iskemik, hemoraji veya hipertansif ensefalopatidir. iskemik olaylar Geçici İskemik Atak (GIA) veya infarkttır. Gelişmiş batı ülkelerinde iskemik olaylar tüm SVO'ların % 85-88, hemorajik olaylar ise % 11-14 oranlarında, Türk çok Merkezli Strok çalışmasında ise bu oranlar % 71 ve %28.8 olarak bulunmuştur.

GIA'lar ortaya çıkan nörolojik semptomların kalış süresine göre farklı deyimlerle tanımlanırlar. Nörolojik semptomlar bir saat kadar sürüp sonra kayboluyorsa Transient Ischemic Attack (TIA), 24 saatte düzeliyorsa Cerebral Ischemic Transient Signs (CITS), 48-72 saat kalıyorsa Reversible Ischemic Neurologic Deficite (RIND), 21 gün devam edip kayboluyorsa Prolonged RIND (PRIND) olarak tanımlanır. GIA'lı bir hastada

mutlaka ateroskleroz, ani hipo-hipertansiyon halleri, servikal osteoporoz, akut gelişmiş veya kronik bir kan hastalığı, Subklavian Steal Sendromu, aritmiler, dal blokları, kalp kapak hastalıkları, serebral AVM, hiperlipidemi, serebral neoplazm veya kranial travma araştırılmalıdır. Ayrıca GİA'lı hasta aile öyküsü ve diğer major risk faktörleri yönünden incelenmeli ve anamnezi buna göre alınmalı, senkop ve dizziness gibi benzer tablolar dışında A-V blok, migren, hiperventilasyon sendromu, epilepsi ve Menier Sendromu gibi durumlardan ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu nedenle ayrıntılı bir nörolojik muayene yanında diğer sistemlerin de incelenmesi ve sonografik yöntemlerden Renkli Karotid Doppler, Transkraniyal Doppler (TCD), Transkraniyal Color-coded Duplex Doppler (TCDD) veya Transkraniyal Duplex Sonography (TDS) ile radyolojik yöntemlerden de direkt konvansiyonel grafiler, non - invazif incelemelerden BT, MR, MR-anjiyografi, SPECT ve PET, invazif yöntem olarak da Digital Substraction Angiography (DSA) yapılmalıdır.

İnfarakta oluş mekanizması okluzif veya non-okluziftir. Okluziyona ilişkin infarkt aterotrombotik veya embolik olabilir. Aterotrombotik okluziyon durumunda hastada Karotis interna'nın Renkli Doppler incelemeleri normal ve kalpte bir emboli kaynağı bulunmaz. Emboli olayında ise okluziyon nedeni ya aterotromboembolidir ve burada karotis interna veya aort kavsinden bir emboli kaynağı söz konusu olup arterden artere emboli olmuştur, veya emboli kardiyak kaynaklıdır. Nadiren de emboli kaynağı hava zerreciği veya metastaz parçasıdır. Non-okluzif infarkta, arteriyel infarkta neden olan etken hemodinamik faktörler veya vazospazmdır.

İnfarakta etkilenen serebral vasküler yapı arter ana dalı, yan dalları, arterioller (lakuner infarkt) veya arterler arası sınır bölgeleridir (borderzone-watersheed infarkt). Lakuner infarktlar sadece beyaz maddede oluşur ve burayı etkilerken, diğer infarktlar aynı anda hem gri madde, hem de beyaz maddeyi etkilerler.

Hiç bir risk faktörü olmayan bir insanın serebral akımı 54-30 ml/100 mg/dk sınırları içinde olunca serebral otoregülasyon mekanizmaları sayesinde tolere edilir ve kişi bu değerler arasındaki değişimlerin çoğunlukla farkına varmaz. Kan akımı 20-30 ml/100 mg/dk değerlere düşünce GİA, 20 ml'den daha aşağı değerlere düştüğünde ise infarkt oluşur ve nekroz gelişir. Serebral infarkt risk faktörleri olarak başlıca genetik predispozisyon (ateroskleroz ve vasküler varyasyonlar için özellikle), hipertansiyon, kalp hastalığı, sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı (opiat, amfetamin, kokain, fenil propanolamin içeren nazal dekonjestanlar akut

hipertansiyon veya vaskülit oluşturarak), diyabet, akut stres, kan hastalığı, hiperhomosisteinemi, infeksiyon, kollajenoz, hiperlipidemi (HDL düşüklüğü, LDL, trigliserid, apolipoprotein (a) fazlalığı), otoimmün bozukluk, inaktivite, yaşın ilerlemesi, siyah ırkta olma, obezite, horlama, migren, durumu uygun olmayan hastada diüretik, oral kontraseptif kullanma, gebelik-lohusalık hali, diare, tek yönlü ve doymuş yağ asidi bol yiyeceklerle beslenme ve bazen özellikli çevrede yaşama sayılabilir.

Kalp hastalıkları olarak AF, infektif endokardit, mitral stenoz, yeni ve geniş transmural MI, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, segmental duvar hareket abnormaliteleri, nonbakteriyel endokardit, mitral annular kalsifikasyon, mitral valv prolapsusu (MVP), kapak iplikçikleri ve marantik vejetasyonlar, kapak protezleri, atrial trombus, spontan ekokontrast, aort stenozu, kardiyak girişimler (operasyon, kateter vs), Patent Foramen Ovale (PFO), atrial septal defekt ve atrial septal anevrizma araştırılmalıdır.

SVO'lu hastada kan hastalıkları olarak hematokrit ve fibrinojen artışı, lösemi, koagülasyon inhibitör proteinlerinden antitrombin III, protein C ve S, heparin kofaktör II bozuklukları, fibrinolizisin herediter bozukluklarından disfibrinogeni, plazminojen P1 aktivatör, faktör XII ve prekallikrein bozuklukları, koagülasyon faktörlerinden faktör VIII ve V'te artma, otoantikör sendromları olarak Lupus, antifosfolipid ve antikardiolipin A, eritrositlerle ilgili olarak eritrosit agregasyon artışı, polisitemi, orak hücreli anemi, orak-C, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, ve beta talassemia, trombositlerle ilgili olarak esansiyel trombositopeni, sekonder trombositozis ve hiperagregable trombosit, hemostatik markerlerden fibrinopeptid, beta tromboglobulin ve Cross-linked D-dimer artışı incelenmelidir (3).

Gebelik veya lohusalıkta oluşan SVO serebral venöz tromboz, AVM, anevrizma rüptürü, eklampsi, hemoraji, vertebral arter disseksiyonu, postpartum serebral anjiyopati, protein S yetmezliği veya amniotik sıvı embolisi ile birlikte gelişen Dissemine Intravascular Coagulopathy (DIC) nedeniyledir. Olguların %9 kadarında ise hiçbir neden belirlenememektedir (14).

Sadece beyaz maddede olmak üzere ve bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı, sentrum semiovale veya çok ender olarak da serebellumda oluşan lakuner infarktlar, arteriosklerozlu arteriyollerde mural kalınlaşma veya lipohyalinolizis yanında karotis interna'lardan veya kalpten gelen mikroemboliler sonucu gelişirler. Özellikle hipertansiflerde küçük penetran arteriyollerde intramural lipid ve hiyalin birikmesi lakuner infarktlarda önemli bir

yer tutmaktadır. Hastanın klinik tablosunun saf motor hemiparezi, saf duysal SVO, sensorimotor SVO, ataksik hemiparezi veya dizartri-beceriksiz el sendromu örneklerinde olması, ayrıca AF, hipertansiyon veya eski TIA öyküsü bulunması lakuner infarkt tanısına yönlendirmelidir.

Serebral arterler arası sınır bölgesi (borderzone-watershed) infarkt, hemodinamik etkenler, karotid interna okluziyon veya ileri stenozu veya MCA yan dal okluzyonu sonucu oluşmaktadır. Borderzone infarktının oluşmasında önemli bir yeri olan hemodinamik yetmezlik akut hipotansiyon, anemi, hipoksi, metabolik enzimatik bozuklukla seyreden mitokondrial ensefalopatiler, hipertansif ensefalopati, eklampsi, ileri output yetmezlikli kalp hastalığı veya ileri hematokrit yükseklikleri sonucu gelişir.

Çoğunlukla vazospazm ile birlikte seyreden vaskülit durumunda bakteriyel veya viral infeksiyon, mekanik travma, noninfeksiyöz nekrotizan anjiitis (allerji, intoksikasyon vs.), temporal anjiitis, granulomatoz anjiitis, periarteritis nodoza, hipersensitivite (lökositoklastik) anjiitis veya nekrotizan Lupus düşünülmelidir.

Serebral hemoraji %6-8 oranlarında subaraknoid (SAK), %80 kadar intraparenkimal ve %12-14 oranlarında mikst özellikte olmaktadır. Intraparenkimal kanama ventrikül geçişli ise hemoraji, ventrikül geçişsiz ise hematoma olarak tanımlanır. SAK tanısı konulan hastalarda hipertansiyon, anevrizma (sakkular, dissekan, fuziform, mikotik, onkotik), vasküler malformasyonlar (kapiller telanjiektazi, venöz anjiom, kavernöz hemanjiom, AVM), travma, kan hastalıkları, vaskülit, madde kullanımı, venöz tromboz, aşırı alkol kullanımı, amiloid anjiyopati, eklampsi ve neoplazm araştırılmalıdır. Ancak tüm incelemelere rağmen nedeni belirlenemeyen serebral hemoraji oranı %20 kadar olmaktadır. Serebral hemorajili hastanın infarkttan farklı olmak üzere klinik tablosu çok akut olur, bilinç daha sık etkilenmiştir, bulantı-kusma-başağrısı sıktır, klinik belirtiler kanamanın olduğu yere göre farklılık gösterir.

Ülkemizde BT gittikçe yaygınlaşmakta ve hemen hemen her şehirde artık bulunmakta ise de, SVO nedeni ile acilen getirilen hastalarda infarkt veya hemoraji ayırımının yapılması birçok hastahane veya sağlık ocağında yine güç olmakta ve klasikleşmiş olan bir tablo ile yapılmaktadır (Tablo-III).

Tabloda GX mesafesi olarak geçen deyim ile Glabella-Xyphoid arasının ölçülmesi kastedilmektedir. Toplam 93 SVO'lu hastada Glabella-ksifoid (G), iç malleol-ksifoid (M) uzaklığı ve boy faktörünü dışlamak için G/M indeksi belirlenerek bu parametrelerin ayrıncı

	TROMBUS	EMBOLİ	HEMORAJİ
YAŞ	60 <	Her yaş	50<
BAŞLAYIŞ	İlerleyici	Ani	Ani
BİLİNÇ	Açık-Somnol.	Açık-Somnol.	Kapalı
MENİNGEAL BELİRTİLER	Yok	Yok	Var
HİPERTANS.	Var	Yok	Önce var, sonra yok
KARDİOPATİ	%35-50 var	Var	Yok
GÖRÜNÜŞ	Yüz soluk	Yüz soluk	Yüz hiperemik
VULPIAN	Genellikle yok	Yok	Var
GX MESAFESİ	Kadın 34< Erkek 39<	-	Kadın 34> Erkek 39>

Tablo - III: SVO'lu hastanın infarkt - hemoraji ayırımı

tanıda ek bir kriter olarak değeri araştırılmıştır. Olguların 64'ünde serebral infarkt, 29'unda parenkimal hemoroji vardı. İnfarktlı olgularda ortalama G değeri 39.3 cm (kadınlarda: 26.9, erkeklerde: 41.8), ortalama G/M indeksi 0.35 (kadınlarda: 0.33, erkeklerde: 0.37), hemorajili olgularda ise ortalama G değeri 36.6 cm (kadınlarda: 34, erkeklerde 39.2), ortalama G/M indeksi 0.32 (kadınlarda: 0.32, erkeklerde: 0.34) olarak bulunmuştur. (11).

Venöz orijinli SVO'lar venöz sinüs trombozu, kortikal ven trombozu veya serebral konjesyon alt gruplarında olabilirler. Venöz trombozlarında hiperkoagulabilite durumları, KBB infeksiyonları, infekte bronşektazi, endokardit, miyokardit, lohusalık infeksiyonları ve serebral YKL'lar etyolojik faktör olarak düşünülebilir. Serebral venöz tromboz ayırıcı tanısında BT veya MR ile 3 farklı görünümün belirlenmesi yardımcı bulgulardır; 1) SAK ile birlikte diffüz ödem ve ventriküllerde daralma, 2) 2 veya daha fazla arter alanında uni-bilateral lezyon, ödem ve kolay hemorajik transformasyon, 3) Superior Sagittal Sinüs Trigonunda Delta Sign. Bu belirtinin BT veya MR'da belirlenebilmesi için kemik pencere ile bakılmalıdır. Yeni trombus BT veya MR'da (T1'de) hiperdens/hiperintens, eski trombus ise hipodens/hipointens olarak izlenir.

SVO'DA İNCELEME YAKLAŞIMI

SVO'larda yapılacak incelemeler olağan ve gerekli görülürse uygulanacak incelemeler olmak üzere 2 ana başlık altında toplanabilir. Her SVO'lu hastada yapılan olağan incelemelerden tanıya yönelik olmak üzere BT ve MR, etyolojinin saptanmasına yönelik olarak ise komple kan sayımı, hematokrit, glukoz, serum kreatinin, azotemi, elektrolitler, PTZ, aktif-PTZ, PTT, lipidler, tam idrar, karaciğer fonksiyon testleri, direkt grafiler ve EKG incelemeleri yapılır.

Her hastada değil de gerekli görülecek hastada istenecek incelemelerden tanıya yönelik olmak

üzere EEG, renkli karotid doppler, renkli dupleks sonografi, MR-anjiyografi, TCD, DSA, LP, SPECT, Laser Doppler Scanning, serebral oksimetri, Diffusion-perfusion MR, Dinamik Duyarlılık Kontrastlı MR, Proton MR Spektroskopi ve PET incelemelerine başvurulabilir. Bu tetkiklerden MR-anjiyo veya DSA ile vazospazm, anevrizma, vasküler malformasyonlar, aterosklerotik değişikliklerden stenoz, ülserasyon veya okluzyon, karotid veya vertebral arter disseksiyonları, fibromuskuler displazi, vaskülit, dolikoektaziler, Moya Moya hastalığı ve renkli karotid dopplerin şüpheli kaldığı durumların tanısı konulabilir.

Intraparenkimal hematomlarda negatif sonuç veren BOS incelemesine BT-MR yapılamayan durumlar, BT-MR ile tanı konulamayan ve özellikle bir hafta geçmiş SAK'ta, serebral infeksiyon ve nedensiz ateşin tanısı için, serebral lezyonlarda artan enzimler olan GOT, LDH, CPK, aldolaz ve adenilat siklazin ölçülmesinde ve önemli markerlar olan Miyelin Basık Protein (MBP), Tau fraksiyonu, ferritin ve otoimmün hastalıklarda IgG düzeylerinin belirlenmesi gerektiğinde başvurulur.

TCD ekstra ve intrakranial damarların incelendiği komplet damar incelemesi, çalma fenomenleri ve hemodinamik kompensatris akım değişimleri yönünden anjiyografiden üstün veriler sağlar. Tanısal yaklaşım, tedavinin izlenmesi, klinik tablonun seyri ile outcome'in belirlenmesi ve beyin ölümüne karar vermede kullanım alanları olan bir yöntemdir. Bu yöntem ile ekstrakranial damarlarda ateroskleroz, aterom plağı, stenoz-okluzyon, ektazi, hemodinamik değişimler olarak aort ve kalp patolojileri ile serebral vasküler değişikliklerin yansımaları ve anevrizma varlığı anlaşılabilir. İntrakranial damarlarla ilgili olmak üzere de kan akımı özellikleri, Willis poligonunun yapısı, vazomotor reaktivite özellikleri, emboli arama, demans ayırımı, senkop incelemesi, migren, AVM incelemesi ve Patent Foramen Ovale'nin Bubbles Testi ile araştırılması gerçekleştirilebilir. Serebral damarlarda emboli taraması özellikle kalp hastalığı olarak AF, MI, prostetik kapak, konjenital defekti olan veya operasyon, anjiyoplasti geçirenlerde, serebral anjiyografi sırasında, antikoagulan ve antiagregan etkinliğinin izlenmesinde, iskemik SVO'lularda, SVO riski taşıyanlarda ve büyük ameliyat geçirenlerde yapılması gereken bir inceleme yöntemidir.

SVO'lu hastalarda gerekli görüldüğünde etyolojiye yönelik olmak üzere yapılacak incelemeler trigliseridler, fibrinojen, ANA, Anti-DNA, HbA1c, Hemoglobulin Elektrofrezisi, Demir-demir bağlama, B12 vit düzeyi, kan kültürü, Antikardiyolipin Antikorları, Protein C ve S düzeyleri, Antitrombin III, Lupus Antikoagulan,

Faktör VII, VIII, IX, X, AIDS testleri, Lipid-Ig elektrofrezisi, Kollajenoz testleri, Holter EKG, Ekokardiyogram (TTE, TEE ve kontrast), kalp sine BT, Kalp MR, Feokromasitoma için idrarda VMA ve Metanefrin, Antinötrofil sitoplazma antikorları, Bazal ve aktive olmuş laktik asid, Piruvik asid, Trombosit-eritrosit adezyonu-agregasyonu, Euglobulin Lysis Time, Antiektaktable nuklear antijen antikorlarıdır. Bu incelemelerden TEE (Transeusofegal ECHO) özellikle TTE abnormalitesi saptanmışsa, hasta genç SVO ise, sol atrium spontan ECHO kontrast varsa, sol atrial trombus tanısı şüpheleniliyorsa, mobil pedünküler aortik aterom plağı ve Patent Foramen Ovale araştırılacaksa yapılmaktadır.

Acil olarak gelen SVO'lu hastanın klinik sonucunun (Outcome) kötü olacağını önceden gösterecek bazı belirleyiciler söz konusudur. İlk 24-48 saatte yüksek ateş, fibrinojen artışı, serebral ödem, hemorajik transformasyonlu infarkt, alkolik durum, Glasgow Koma Skorunun 12 nin altında olması ve hemoraji varsa ventriküler geçişli ise, hasta 60 yaşın üzerindeyse ve hematoma hacmi 40 cm³ ten büyükse hastanın eks olma olasılığı fazla olmaktadır.

Sonuç olarak SVO'nun erkenden belirlenmesi yanında infarkt ve hemoraji tanısının da akut dönemde konabilmesi, erken tedavi stratejisi yönünden oldukça önemli olduğundan, tanı girişimlerine yönelik olanakların yaygınlaştırılması ve izlenecek yolun bilinmesi büyük yararlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM and Yatsu FM. Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Sec Ed. Churchill Livingstone, N York, 1992.
2. Özdemir G. Serebro-spinal vasküler hastalıklar. Temel İç Hastalıkları Kitabı. İlçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akah S, Süleymanlar G. Güneş Tıp Kitabevi 1996, 2551-79.
3. Pöhlmann-Eden B, Cochins JJ, Hoch DB, Hennerich MG. Stroke and Epilepsy: Critical Review of the Literature. Part II. Cerebrovasc Dis 1997; 7:2-9.
4. Faber CG, Troast J, Vermer I et al. Enhanced Red Blood Cell Aggregation Unrelated to Fibrinogen: A Possible Stroke Mechanism in Young Patients. Cerebrovasc Dis 1997; 7:70-76.
5. Graham CD, Kalvach P, Blamire AM et al. Clinical Correlates of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Findings after Acute Cerebral Infarction. Stroke 1995; 26:225-29.
6. Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G et al. Plasma Lipoprotein (a) is an Independent Factor Associated with Carotid Wall Thickening in Severely but not Moderately Hypercholesterolemic Patients. Stroke 1996; 27:1044-49.
7. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of Alcohol Intake and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. Stroke 1996; 27:1033-39.
8. Hansögi H, Romelsjö A et al. Alcohol Consumption and Stroke Mortality. Stroke 1995; 26:1768-73.
9. Feinberg WM, Erickson LP, Bruck D and Kittelson J. Hemostatic Markers in Acute Ischemic Stroke. Stroke 1996; 27:1296-1300.
10. Sharshar T, Lamy C, and Mas JL. Incidence and Causes of Stroke Associated with Pregnancy and Puerperium. A Study in Public Hospitals of de France. Stroke 1995; 26:930-36.

11. Özdemir G, Torun Ş, Erdiñç O, Uysal S. İskemik/hemorajik strok ayırımında yardımcı bir klinik parametre. Anadolu Tıp Derg. 14:2, 55-59, 1992
12. Herholz K, Heindel W et al. Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Leucoaraiosis and Atherosclerotic Carotid Artery Disease. Arch Neurol 1990, 47:392-396.
13. Steinke W, Meairs S, Ries S and Hennerichi MG. Sonographic Assessment of Carotid Artery Stenosis. Comparison of Power Doppler Imaging and Color Doppler Flow Imaging. Stroke 1996, 27:91-94.
14. Baumgartner RW, Schmid C, Baumgartner I. Comparative Study of Power-Based Versus Mean Frequency-Based

- Transcranial Color-Coded Duplex Sonography in Normal Adults. Stroke 1996, 27:101-104.
15. Özdemir G, Uzuner N, Kutluk K. Transcranial Doppler'in Klinik Kullanımı. Beyin Damar Hastalıkları Derg. 1997, 3:47-54.
- 16.2. Davalos A, Castillo J, Pumar JM. Body Temperature and Fibrinogen are related to Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis 1997, 7:64-69
17. Beldman TFJ, Rinkel GJE and Algra A. Prediction of Long-Term Outcome after Primary Intracerebral Haemorrhage: The Importance of the Site of Lesion. Cerebrovasc Dis. 1997, 7:85-88.

STROKLU HASTA KARDİYOLOJİK YÖNDEN NASIL ELE ALINMALI?

Birsen İNCE

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bir araştırmacı, tıp uzmanlarının organ sistemleri konusunda son derece sınırlı bir bakış açısına sahip olduğunu belirterek, "... Mesela kardiyologlar için vücuttaki en önemli organ kalptir. Diğer sistemlerin, böbreklerin, sinir sisteminin önemi ihmal edilebilir. şaka gibi görünüyor ama ne yazık ki gerçek. Bu yakın zamanlara kadar da böyle devam etmiştir. Nihayet son gelişmeler ani kardiyak ölümlerin ve digital intoksikasyonlarının patogeneğinde sinir sisteminin önemli rolünü ortaya koydu, buna bağlı bazı terapötik gelişmeler kaydedildi de, kardiyologlar hiç değilse kalp üzerinde sonlanan sinir uçları ile ilgilenmeye başladılar" diye yakınmaktadır.

Aslında nörologlar için de durumun farklı olduğunu söylemek mümkün değildir. Onlar da hedef organ olarak beyni seçmiş ve kalbi "terra incognita" (tanınmayan alan) olarak ilan etmişlerdir.

Geçmişte bakıldığında, kalp beyin ilişkisinin ilk kez 1930'larda dikkat çekmeye başladığı görülmektedir. O yıllarda anestezi amacıyla kloroform uygulanan hastaların kalp ritm bozukluğu ile öldükleri gözlenmiş, deneysel çalışmalarda ise kloroform anestezisi altında olan kediler deserebre edilirse, aritminin ortaya çıkmadığı fark edilmiştir. Bu sonuç, beyin-kalp ilişkisinin temelini oluşturmuştur. Ancak aradan geçen 70 yıla yakın zamanda konunun biraz ihmale uğradığı görülmektedir. Halbuki bu iki organ arasındaki etkileşim tanı, tedavi ve prognozu belirlemede önemli bir etkiye sahiptir.

Stroklı bir hastanın kardiyolojik yönden ele alınması üç ana başlık altında değerlendirilebilir.

- 1- Beyin damar hastalıklarına bağlı olarak gelişen kalp hastalıkları
- 2- Kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen beyin damar hastalıkları (kardiyoemboli)
- 3- Beyin ve kalp damar hastalıklarının birlikte bulunduğu durumlar

Beyin Damar Hastalıklarına Bağlı Olarak Gelişen Kalp Hastalıkları:

Günümüzde strok sonrası ölümlerde en presipite edici faktörlerin kardiyak kökenli olduğu kabul edilmektedir. Strokun kalp üzerinde etkisi, özellikle fatal sonlanma üzerindeki etkisi önemli olmasına rağmen, bu konunun sahipsiz kaldığı görülmektedir. Literatürde bulunan çalışma sayısının azlığı bunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Akut strok sonrası kardiyak etkilenim en yaygın şekliyle, EKG değişiklikleri ve ritm bozukluklarıyla kendini göstermektedir. Akut strok sonrası görülen EKG bulguları ;

- * QT aralığında uzama
- * septal U dalgaları
- * T dalgası bozuklukları
- * ST segmentinde çökme veya yükselme

Bu bulgular hem hemorajik, hem iskemik strok sonrası görülen bulgulardır. Strok tipine göre görülme oranları değişiklik göstermektedir. Subaraknoid kanama (SAK) da %98, intraserebral hematoma (ISH) da %77, serebral infarkt (Si) da %22 oranında görülen EKG değişiklikleri, bütün stroklar gözönüne alındığında %74 oranında görülmektedir. Kontrol grubunda ise %14 oranında görüldüğü rapor edilmektedir. Bu EKG değişiklikleri bazen miyokard infarkt (MI) ı taklit edebilmektedir. SAK'lı bir hastanın EKG sinde MI bulguları saptandığı için ameliyatının ertelendiği, hastanın yeniden kanayıp öldüğü ve otopside MI lehine bir bulgu tesbit edilmediği, ilginç bir vaka olarak bildirilmiştir.

Strok sonrası rapor edilen ritm bozuklukları oranı ise, atrial fibrilasyon %21, ventriküler aritmi %13 dür. Kolon kanseri nedeniyle izlenmekte olan aynı yaş grubundaki hastalarda ise bu rakamlar sırasıyla %2 ve %3 dür. Bu oranlar, geçmişte hiçbir kalp hastalığı anamnezi olmayan, strok sonrasında ilk 3 gün içinde çekilen EKG de ritm bozukluğu saptanan hastalara aittir. Strok öncesi dönemde çekilmiş EKG si bulunan hastalarda strok sonrası dönemde ortaya çıkan ritm değişiklikleri de benzeri oranlar göstermektedir. Hatta bu ritm bozukluklarının bir kısmının kısa süre ortaya çıkıp kaybolmaları nedeniyle, hastaların monitorize edilmemesinin bu oranların gerçeğinden az bulunmasına yol açtığı bildirilmektedir. Ancak, her vakada bu ritm bozukluklarının yeni olup olmadığını kanıtlamak çok güçtür.

Strok sonrası görülen aritmiler sıklıkla ilk 48 saat içinde ortaya çıkıp günler içinde kaybolma eğilimindedir. Nadiren aylarca devam eder. Halbuki MI da ortaya çıkan EKG bulguları genellikle kalıcıdır. Bu özellik primer kalp hastalığı olmaksızın strok sonrası EKG bozukluğu ortaya çıkabileceğinin bir göstergesi olarak ele alınmaktadır.

Hastalarda strok sonrası dönemde kreatin kinaz düzeyleri de artma göstermektedir. Ancak MI dan farklı olarak, strok sonrasında yavaş bir

yükselme ile 4. günde pik izlenmektedir. Bu da yine primer kardiyak iskemi aleyhine bir bulgudur.

Strok sonrasında ortaya çıkan ritm ve EKG değişikliklerinin prognoz konusunda bilgi verici olduğu belirtilmiştir. Ventriküler aritmilerde (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve asistol) ölüm oranı yüksektir. Mortalite ventriküler aritmi (+) ise %80, (-) ise %23 bulunmuştur. Aritmiler de dahil olmak üzere yeni EKG değişikliği var ise %69 olan mortalite oranı, EKG değişikliği yok ise %0 olarak bildirilmektedir.

Yeni EKG değişikliği en yüksek oranda SAK lı hastalarda saptanmaktadır. Bu hastalarda şu triadın saptanmış olması kötü prognoz lehine alınmaktadır: QT uzaması, ST çökmesi, anormal U dalgaları. Bu bulguların anjiyografik olarak saptanan vazospazm ile korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Hastalarda saptanan kardiyak hadiselerin, sağkalım üzerine etkisi anlaşıldığından beri bu etkilerin mekanizması üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Otopsi yapılan stroklu hastalarda saptanan bulgular, başlıca dağıntık miyokardiyal nekroz ve hemoraji odaklarıdır. Bu bulgular "miyositolizis" olarak isimlendirilmektedir ve miyokarda sınırlı bir harabiyeti göstermektedir. Bu değişiklikler miyokarddaki kan damarları çevresinden ziyade, sınır uçları çevresinde bulunduğu için bunların nörojen kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Miyositolizis görülme oranları strok tipine göre şöyle rapor edilmiştir: SAK dan ölenlerin %89 unda, ISH dan ölenlerin %71 inde, SI dan ölenlerin %52 sinde. Septik şok veya tirotoksikoz gibi strok dışı nedenlerle ölenlerin %26 sında benzeri bulgular rapor edilmektedir ve aradaki fark belirgindir.

Bu patolojik bulgular sistemik katekolamin uygulamasından sonra görülen miyokard lezyonları ile büyük benzerlik gösterdiği için, mekanizmada sempatik aktivasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Deneyisel ve klinik gözlemler insüler korteksin anterior kısmının tad, posterior kısmının kardiyopulmoner fonksiyonlarda ilgili olduğunu göstermiştir. Bu fonksiyonlarda lateralizasyon olduğu iddia edilmektedir. Sağ insüler korteks sempatik kardiyovasküler tonustan, sol insüler korteks parasempatik aktiviteden sorumlu tutulmaktadır.

Sağ insüler bölgeyi içine alan infarktlerde daha fazla kardiyak komplikasyon görülmektedir. Sağ insüler korteksin uyarılması taşikardiye, sol insüler korteksin uyarılması bradikardiye yol açmaktadır. Bu fonksiyonlarda insüler korteksin limbik sistem, hipotalamus ve otonom kontrolden sorumlu diğer alanlar ile yoğun bağlantı içinde olmasının önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Stroka bağlı kardiyovasküler yapıların anatomisi kadar, altta yatan mekanizmalar da tam açıklığa kavuşmamıştır. Serebral infarkt varlığında, aktivasyonun ortaya çıkışında disinhibisyonun rolü üzerinde durulmakla birlikte biyokimyasal özellikler belirsizdir.

Serebral etkinin kalbe iletilmesini sağlayan yolların ve mekanizmaların da oldukça karışık olduğu bilinmektedir. Deneyisel koşullarda elde edilen bilgiler her zaman klinik ile korelasyon göstermemektedir. Klinik araştırmalar ise yetersizdir. Bu nedenle laboratuvar çalışmaları bilim adamları, artık bu alanda kardiyolog ve nörologları görmek istediklerini belirtmektedirler.

Bu bilgiler ışığında, hastaların strok sonrası dönemde kardiyak problemler yaşama ihtimalinin yüksek olduğu, bunun hastanın sağkalımına etkisi olduğu, bu nedenle erken dönemde hastayı monitorize etmenin ve kardiyoloji ile işbirliği yapmanın gerekliliği vurgulanabilir.

Kalp Hastalıklarına Bağlı Olarak Gelişen Beyin Damar Hastalıkları:

Kalp-beyin ilişkisinin bu boyutu teknolojik gelişmelere paralel olarak daha fazla ilgi çekmiş, klinisyenlerin daha çok uğraştığı bir konu olmuştur. Stroklerin yaklaşık %20 sinin (%8-40 arasında değişmektedir) kardiyembolik olduğu kabul edilmektedir. Oranlar merkezlere göre değişiklik göstermektedir. Çünkü, hastanın incelenme şekli, potansiyel emboli kaynağı kabul edilen lezyonlar, uygulanan diagnostik kriterler farklılık göstermektedir. Mekanik protez kapak ile mitral valv prolapsusu veya patent foramen ovale aynı derecede embolijenik değildir.

TOAST sınıflamasında belirtilen potansiyel kardiyemboli kaynakları ve kardiyembolik strok kriterleri pek çok merkezde kabul görmüştür. Buna göre emboliye yol açan hastalıklar yüksek ve orta riskli olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu hastalıkların ortak özelliği, görüntüleme, cerrahi veya otopsi ile kalp boşluklarında, özellikle sol atrium, aurikula (apendiks) ve sol ventrikülde değişik büyüklükte trombus veya vejetasyonların saptanabilmesidir. Bu grup hastalıklarda değişik kaynaklarda %5-30 arasında değişen oranlarda serebral emboli bildirilmektedir. Emboli materyali nonbakterial trombotik endokarditte ağırlıklı olarak trombositlerden oluşurken, anevrizmada fibrinden zengin, atrial miksomada ise tümör yapısındadır. Orta risk grubundaki hastalıkların büyük kısmında neden sonuç ilişkisi belirsizdir.

Yüksek risk grubu:

- * mekanik protez kapak
- * atrial fibrilasyonlu mitral stenoz

- * atrial fibrilasyon (yanlız atrial fibrilasyon hariç)
- * yeni miyokard infarktüs (<4 hafta)
- * dilate kardiyomiyopati
- * akinetik segment
- * atrial miksoma
- * enfektif endokardit
- * sol atrial ve auriküler trombüs
- * sol ventrikül trombüsü

Orta risk grubu:

- * mitral valv prolapsusu
- * mitral anulus kalsifikasyonu
- * atrial fibrilasyonsuz mitral stenoz
- * sol atrial turbulans
- * atrial septal anevrizma
- * patent foramen ovale
- * atrial flutter
- * yanlız atrial fibrilasyon
- * bioprotez kapak
- * nonbakteriyel trombotik endokardit
- * konjestif kalp yetmezliği
- * hipokinetik segment
- * miyokard infarktüs (>4 hafta, <6 ay)

Hastalık ani başlangıç gösteriyorsa, semptomlar küçük damar hastalığı düşündürmeyen, kortikal, beyin sapı, serebellar bulgularından oluşuyorsa, birden fazla arter alanını ilgilendiren TIA/strok öyküsü varsa, sistemik emboli öyküsü varsa ve beyin tomografisinde (BT) 1,5 cm den büyük infarkt saptanıyorsa, bunlar kardiyembolik strok düşündürülen özelliklerdir. Hasta izole homonim hemianopsi veya izole afazi bulgularıyla gelmişse kardiyembolik ilk düşünülecek tanılardandır.

Başlangıçta şuur tutulumu, hemisferik defisitte çabuk iyileşme, BT de hemorajik infarkt saptanması ve multipl arterial infarkt kardiyemboli lehine değerlendirilen bulgular olmakla birlikte, bunların prediktif değerinin % 50 leri geçmediği belirtilmektedir.

Stroklı hastayı kardiyolojik yönden değerlendirmede, hastanın nörolojik özelliklerinden başka, kardiyak öykünün detaylı bir şekilde kaydedilmesi esastır. İnisiyal incelemenin temel taşları, kardiyak anamnez, fizik muayene, EKG ve telegrafidir. Alınan ilk sonuçlara göre, hastada majör emboli kaynaklarından (yüksek risk grubu) biri vardır (yeni geçirilmiş MI gibi), veya açık bir neden sonuç ilişkisi olmayan kalp hastalığı vardır (anjina gibi) ya da tesbit edilen bir kalp hastalığı yoktur.

İlk inceleme sonuçları tamamen normal olmasına rağmen ileri tetkik ile, en sık uygulanan şekli ile transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile bir kalp hastalığı bulma oranı %3 dür. Ancak bu hastalıklar daha ziyade minör emboli kaynaklarından (orta risk grubu) biridir. TTE ile

trombüs saptama oranı %1 den az olarak rapor edilmektedir. Transözefageal ekokardiyografi (TEE) ile %1-10 arasında değişen oranlarda intrakardiyak trombüs saptandığı bildirilmektedir.

TIA/stroklı hastalarda yapılan çalışmalarda, majör emboli kaynağı saptama oranı yaklaşık %5 (%0-11), minör emboli kaynağı saptama oranı ise %20 (5-43) dir. TTE tamamen normal iken hastalara TEE yapıldığında, ilave patoloji bulma oranı, majör emboli kaynağı için %2 (%0-3), minör emboli kaynağı bulma oranı %20 (8-24) dir. TEE nin potansiyel emboli kaynağını bulma başarısının TTE den 2-10 misli fazla olduğu bildirilmekle birlikte, ekokardiyografi sonuçlarını karşılaştırabilecek bir "gold standard" bulunmaması, hem TTE nin, hem TEE nin diagnostik ve prognostik değerine gölge düşürmektedir.

Hastalarda inisiyal değerlendirmeden sonra TTE yapılmasının rutine girmesi önerilirken, TEE nin uygulanıp uygulanmaması hastaya göre kararlaştırılmalıdır. TTE noninvaziftir, herhangi bir uygulama riski taşımamaktadır. Buna karşılık TEE semüinvaziftir. Az da olsa özefageal yaralanma, bronkospazm, aritmi riski taşımaktadır. Pahalı bir tetkiktir. Buna rağmen bazı merkezler hastalarına doğrudan TEE yapmayı uygun görmektedir. Çünkü trombüsün sıklıkla yerleştiği yerlerden olan sol atrium ve apendiks daha iyi görüntülenebilmektedir. TTE normal ise hasta ikinci bir tetkik zahmetinden kurtulmaktadır.

Ekokardiyografi dışında ileri tetkik olarak ultrafast BT ve MR inceleme sayılabilir. Ultrafast BT henüz yaygın kullanım imkanı bulmuş değildir. Anatomiye ve emboli kaynağını göstermede yararlıdır. MR incelemede maliyet ve turbulan akım gibi teknik sorunlar şimdilik kullanımı sınırlamaktadır. Bununla birlikte her iki tetkik de umut verici görünmektedir. Platelet sintigrafisi sensitivitesi yüksek olmayan ancak gereğinde aktif trombüs formasyonunu göstermek üzere kullanılabilen bir diğer tetkiktir. İlk kez karotis endarterektomisi ve kardiyak by-pass ameliyatlarından sonra kullanılan emboli tarama yöntemi ise, kardiyembolik strok/TIA düşünülen hastalarda yine henüz rutin uygulamaya girmemiş, ancak strok mekanizmasına açıklık getireceği düşünülen tetkiklerdendir. Transkranyal Dopplerin önemli uygulama alanlarından biri olarak görülmektedir.

Beyin ve kalp damar hastalığının birlikte bulunduğu durumlar:

Stroklı bir hastada koroner arter hastalığı (KAH) nı araştırma ayrı bir önem taşımaktadır. Çünkü aterosklerozun iki önemli hedef organı durumunda olan kalp ve beyin her zaman eşit

düzeyde olmasa da birlikte etkilenmektedirler. Stroklu hastaların çok büyük bir kısmına semptomatik veya asemptomatik olarak KAH eşlik etmektedir. Serebral infarktli hastaların %20 den fazlasında anjina öyküsü alınmaktadır. Anjina, koroner ateroskleroz kadar serebral infarkt markeri olarak da değerlendirilmektedir. Aynı şekilde aterotrombotik serebral infarkt KAH için marker kabul edilebilir. Serebral infarkt geçirmemiş ancak ileri karotis stenozu olan hastalarda ölüm oranı %4-6/yıl olarak bildirilmektedir ve bu doğrudan KAH ile ilişkili bulunmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda stroklu hastaların KAH açısından ileri tetkiki kaçınılmaz görünmektedir. Yapılacak tetkikler arasında eforlu EKG, talyum testi, koroner anjiyografi sayılabilir. Bir çalışmada, TIA, minör strok veya asemptomatik karotis hastalığı olan ancak KAH ile ilgili klinik semptomu olmayan hastaların üçte birinde ileri tetkik ile KAH saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda anjina veya MI öyküsü olmasa bile ileri inceleme yapılması prognozu etkileyebilir.

Hastaların kardiyolojik yönden incelenmeleri strokun etyolojisini belirlemek dışında rekürrens ve mortalite oranı gibi prognoz konusunda bilgi verici olmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği ve kapak hastalığında strok rekürrensini yüksek olduğu bilinmektedir. Majör emboli kaynağı (MEK) saptanan ve saptanmayan hastalarda rekürrensini anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmektedir. MEK (+) hastalarda ilk 30 günde %2, bir yılda %5, beş yılda %32 olan rekürrens oranları, MEK (-) hastalarda sırasıyla %2, %4, %26'dır. Görüldüğü gibi anlamlı bir fark yoktur. Ancak, mortalite oranları MEK (+) hastalarda ilk 30 günde %23, bir yılda %44, beş yılda %77'dir. MEK (-) ise bu oranlar sırasıyla %8, %17, %43'dür. Arada çok belirgin fark vardır. Ayrıca ilk 30 günde strok tekrarından 14 misli daha fazla mortalite riski bulunması hastaların kardiyolojik incelemeleri esnasında unutulmaması gereken sonuçlardır. Mortaliteye en fazla etkisi olan faktörlerin başında ileri yaş, MI ve atrial fibrilasyondan söz edilmektedir. MEK bulunmayan hastaların da %25 inde ölüm nedeni yine kalp kaynaklıdır. Bütün bu bulgular stroklu hastada kardiyak incelemenin, etyolojiyi belirleyip sekonder korumaya yönelik tedavi planlamaktan çok daha önemli olarak prognozu etkilemek üzere katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Hastalarda kardiyak incelemeler için nasıl bir yol izleneceği konusunda kesin bilgiler yoktur. Kardiyoloji ile her zaman işbirliği içinde bulunmak esastır. Tedavi seçeneklerine göre bir yol izlenmesi öneriler arasındadır. Çünkü elimizde antiagregan (aspirin ve ticlopidine) ve antikoagülan (coumadin) olmak üzere iki grup ilaç vardır.

Kardiyoembolik strok düşünülmesi halinde antikoagülan tedavi seçimi ağırlık kazanacaktır. Buna göre ilk soru hastanın antikoagülasyon adayı olup olmadığıdır. Eğer hastaya herhangi bir nedenle antikoagülan verilemiyor ise TTE yapılmasının gereksiz olduğu düşünülebilir. Ancak nörolog açısından sonucu değiştirmiyor oluşu, kardiyologun da aynı şekilde yaklaşmasını gerektirmez.

Hasta antikoagülasyon adayı ise hastada klinik olarak potansiyel bir emboli kaynağı olup olmadığı önemlidir. Çünkü romatizmal kalp hastalığı olduğu bilinen atrial fibrilasyonlu hasta mutlaka antikoagülan kullanacaktır ve nörolog açısından TTE sonuca bir katkıda bulunmayacaktır. Ancak kardiyolog açısından kalbe yönelik tedavi seçimi TTE sonucuna göre değişecekse, örneğin kapalı veya açık cerrahi uygulama kararını etkileyecekse, TTE yapılması gereklidir.

Stroklu hastalarda majör bir emboli kaynağı varsa, karotis incelemesinin her zaman gereksiz olmadığı hatırlanmalıdır. Özellikle ileri yaştaki hastalarda hem kardiyak emboli kaynağı, hem ileri karotis stenozu birarada bulunabilir. MEK (+) hastaların %20 sinde muayene, ultrasonografi ve anjiyografi ile ileri karotis darlığı saptandığı bildirilmektedir. Bu hastalar hem karotis endarterektomisi geçirip hem de antikoagüle edilebilirler. Atrial fibrilasyonlu hastaların %10 unda anlamlı karotis stenozu eşlik etmektedir. Aynı yaklaşım bu hastalar için geçerli olabilir. O halde klinik olarak MEK(+) olan hastalarda hem kardiyak hem karotise yönelik tetkikler tedavi seçimini etkileyecektir.

Klinik olarak MEK(-) olan hastalarda, özellikle şüpheli kardiyak anamnez olan hastalarda TTE kararı 50 yaşın altındaki hastalarda hemen, 50 yaşın üstündeki hastalarda başka hiçbir neden bulunamamışsa, verilebilir. Bu yaş seçimi tamamen rastgeledir. Bu yaş gruplarında MEK (+) bulunmuşsa antikoagülan verilir. MEK (-) ise 50 yaş altındaki hastalara TEE yapılırken, ileri yaştaki hastalar antiagregan tedaviye alınıp, strok tekrarı halinde TEE düşünülebilir. Minör emboli kaynağı saptanması halinde ise prognostik ve terapötik yaklaşımlar henüz belirsizdir.

Stroklu bir hastayı değerlendirmede standart bir algoritma oluşturulamamasında kardiyoemboli kaynaklarının çeşitliliği, yaşların, strok şiddetinin hastalarda büyük farklar göstermesi, eşlik eden değişik hastalıklar olması gibi faktörler rol oynamaktadır. Her bir faktör ayrı ayrı gözönüne alınıp, ileri tetkikin hastaya katkısının ne olduğu sorusunun cevabına göre, hatta bazen hasta ve yakınlarının tercihleri de dikkate alınarak bir yol izlenmesi uygun görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Oppenheimer SM, Hachinski VC: The cardiac consequences of stroke. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 167-176
- 2- Broderick JP: Heart disease and stroke (Review). *Heart Disease and Stroke* 1993;2:355-59
- 3- Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic Brain Embolism. *Arch Neurol* 1989;46:727-43
- 4- Hart RG: Diagnosis of cardioembolic stroke. 3 rd World Stroke Congress and 5 th European Stroke Conference Teaching Course of Cardiogenic emboli 1996: 2-16
- 5- Toole JF: Cardiac causes for stroke in " Cerebrovascular Disease" 4 th Edition Raven Press, New York, 1990: 224-239
- 6- Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE: Cardiac evaluation of the patient with stroke. *Stroke* 1990; 21:14-23
- 7- Rauh G, Fishereder M, Spengel FA: Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause. *Stroke* 1996; 27: 691-694
- 8- Tegeler CH, Downes TR: Cardiac imaging in stroke. *Stroke* 1991; 22:1206-1211
- 9- Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A: Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991; 22: 727-733
- 10- Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, Grogan HR, Choi D, Schnittger I: Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991; 22: 734-739
- 11- Natelson BH: Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s. *Arch Neurol* 1985; 42: 178-184
- 12- Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh WF, Grimm RA, Stewart WJ, Thomas JD: Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. *Stroke* 1995; 26: 1820-1824
- 13- Oppenheimer SM: Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Current Opinion in Neurology* 1994; 7: 20-24
- 14- Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS: Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 10: 1765-1769
- 15- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764
- 16- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988
- 17- Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke. Revisiting the dilemmas *Stroke* 1994; 25: 1337-1341
- 18- Cechetto DF: Experimental cerebral ischemic lesions and autonomic and cardiac effects in cats and rats. *Stroke* 1993; 24 (suppl I): 1-6-1-9
- 19- Talman WT: Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 1-12
- 20- Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC: Cerebrogenic cardiac arrhythmias Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513-519
- 21- Oppenheimer SM: The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993; 24 (suppl I): 1-3-1-5
- 22- Hachinski VC: The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 1993; 24 (Suppl I): 1-1-1-2
- 23- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV: Cardiovascular autonomic brain infarction. *Stroke* 1994; 25: 787-792
- 24- Love BB, Grover-McKay M, Biller H, Rezai K, McKay CR: Coronary artery disease and cardiac events with asymptomatic and symptomatic cerebrovascular disease. *Stroke* 1992; 23: 939-945
- 25- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV: Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996; 27: 2059-2063
- 26- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE and the TOAST investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41
- 27- Orenca AJ, Petty GW, Khandheria BK, Annegers JF, Ballard DJ, Sicks JD, O'Fallon WM, Whisnant JP: Risk of stroke with mitral valve prolapse in population-based cohort study. *Stroke* 1995; 26: 7-13
- 28- Bogouslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G for the Lausanne stroke with paradoxical embolism study group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305

BRAIN - HEART AN ETERNAL UNION, BUT SOMETIMES DANGEROUS

Phillippe VAUDENS, Julien BOGOUSLAVSKY

Department of Neurology University Hospital, Lausanne - Switzerland

Introduction

Cardiac arrhythmias, by disrupting blood flow, specially to the brain, may induce neurological manifestations. They tend to occur in an unpredictable manner leading to sudden stroke events.

In the relationship "brain-heart", cardiac arrhythmias interfere on two main levels. At first, heart rate changes may result in thromboembolic events with cerebral insults. But cerebral focal lesions may induce not only electrocardiographic changes, but also cardiac arrhythmias or disturbances of cardiovascular reflexes.

The purpose of this article is to review the mechanisms of cardiac arrhythmias induced by cerebral lesions and develop the current management of atrial fibrillation that frequently results in stroke events.

Cardiac consequences of cerebral lesions

Over the past half century, the possibility that acute strokes may result in cardiac rhythm disturbances, as well as myocardial structural damages has become the subject of several studies (1-5). In humans, it was demonstrated that central nervous system (CNS) lesions may induce heart rate and electrocardiographic abnormalities (6). They affect mainly repolarisation and may lead to severe cardiac arrhythmias (7). Such changes are more frequent consequence of hemisphere than brainstem infarction (8).

The role of CNS on the heart rate was firstly demonstrated by Beattie & al. (9). In their experiment, the cats were protected from cardiac arrhythmias if submitted to Sherringtonian decerebration. Since many animal and human studies have confirmed the importance of autonomic mechanisms in the onset of neurogenic cardiac arrhythmias. Indeed the peripheral autonomic nervous system is influenced by specific structures in the brainstem and cerebral hemispheres, more specifically the brainstem reticular formation, various thalamic and hypothalamic nuclei, the limbic lobe and the prefrontal neocortex. Various ascending and descending pathways interconnect these regions (10).

The sympathetic neurones that influence cardiac activity, both chonotropic and ionotropic, are limited to the upper thoracic segments of the cord. (T1-T4). The descending pathways which innervate and regularize these sympathetic preganglionic neurones, arise from hypothalamic, midbrain, pontine, and medullary cells groups, containing about 20 different amines and peptides. The discharges of these neurones are dependent and independent of baroreceptors inputs and indicate mainly a sympatoexcitatory function. On the contrary, the vagal preganglionic cardiomotor neurones are located in the nucleus ambiguous and less in the dorsal vagal nucleus. They also share inputs from numerous regions of the forebrain hypothalamus, amygdala, and lower brainstem.

At the hemispheric level, cardiac arrhythmias are frequent during the acute phase of stroke. For example, Dimant and Grob found ECG abnormalities seven times more frequent in stroke patients (4). It is Usually admitted that new ECG changes may occur in 15% to 30 % of ischemic or haemorrhagic events and different ECG patterns are reported (Table 1) Indeed, since the first investigation of cortical cardiac control sites, different animal and human studies have partially elucidated the cortical site of cardiac representation (11). It resides in the insular cortex, beneath the frontoparietal and temporal opercula. The middle cerebral artery divides its surface in two parts. In the rat, cardiopulmonary activities are represented in the posterior part of the insular cortex. Pressor responses are mainly located in the rostral posterior part, meanwhile depressor responses are situated in the caudal posterior insula (12,13). Moreover from studies with microstimulation of the insular cortex, a cardiac chronotropic map was derived. Location of pure tachycardia is within the rostral part and bradycardia is produced by stimulation of the insula induce modifications of blood pressure and heart rate. Right insular activities lead to elevation of blood pressure and heart rate (pressor responses), where as the opposite effect is obtained by stimulation of the left side (14,15,16). Lane & al. evaluated patients with right hemisphere strokes and demonstrated a differential influence of stroke localisation on the type and severity of arrhythmias. They speculated that parasympathetic activity was diminished

ipsilateral to the affected hemisphere with an increase in sympathetic tone on that side (17). From the Lausanne Stroke Registry, Vingerhoets & al. confirmed this lateralization of cardiac responses (18). They demonstrated that atrial fibrillation is more common following insular infarction than after other types of stroke and involvement of the left parietoinsular region was predominant. Moreover it seems that intracerebral haemorrhage induced atrial fibrillation more often than embolic infarction.

Table 1: Main electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias related with stroke

Prolongation of the QT interval T waves of increased amplitude and duration abnormal U waves Q waves with ST segment depression	atrial fibrillation multifocal ventricular premature beats couplets unsustained ventricular tachycardia bradycardia torsades de pointes asystole
--	--

Table 2: Annual rates of stroke on pooled data of 5 main trials

	rate of stroke per year (%)	
	placebo	warfarin
Independent risk factors		
HTA	5.6	1.9
diabetes	8.6	2.8
prior stroke or TIA	11.7	5.1
age < 65 yr		
no risk factor	1	1
≥1 risk factor	4	1.7
age 65-75 yr		
no risk factor	4.3	1.1
≥1 risk factor	5.7	1.7
age > 75 yr		
no risk factor	3.5	1.7
≥1 risk factor	8.1	1.2
risk factors in any of 5 trials		
congestive heart failure	6.8	1.6
angina pectoris	6.7	0.9
myocardial infarction	8.2	3.3
current smoker	2.5	1.3
peripheral vascular disease	6	1.8
female	5.8	0.9
intermittent AF	5.7	1.7
AF duration > 1 yr	4.4	1.5

A second pathway mediates the cardiac effects of stroke. It includes the medial frontal cortex and passes through the hypothalamus and amygdala (19).

The cardiac effect of lateralization may be explained by functional asymmetry in autonomic cardiac innervation and because the central autonomic pathways descend uncrossed. On the

right side, the parasympathetic and sympathetic nerves influence the sinus node, whereas they regulate the atrioventricular node and the ventricles. Stimulation of the left side will modify the atrioventricular conduction, the ventricular fibrillation threshold, the Q-T time, and the S-T segment of the ECG.

The ECG changes are mainly represented by disturbances of ventricular depolarisation and therefore they explain a propensity to the development of cardiac arrhythmias. The ECG modifications are generally QT interval prolongation, septal U wave, T wave anomalies, and ST segment elevation or depression. They occurred in 15% to 30% of events (5). They can predict the onset of cardiac arrhythmias. The most frequent abnormality is atrial fibrillation. But multifocal ventricular premature beats, couplets, ventricular tachycardia, torsades de pointes, and asystole may happen. In a study, in which the ECG was taken within 3 days of admission, atrial fibrillation occurred in 21% of cases, followed by ventricular arrhythmias (13%) (4). In two other studies using Holter data from patients with cerebral infarction, intracerebral haemorrhage, or transient ischemic attacks, ventricular arrhythmias were more frequent, about 60% (20,21). Their incidence is various in studies because of the different methods of arrhythmia assessment (5). When prolonged monitoring is conducted, arrhythmias may occur in 10% to 20% of stroke events.

The possibility of associated cardiac disease as a cause of the ECG changes following acute stroke was ruled out by different clinical and autopsic studies (22,23). Indeed, to exclude the effects of concomitant coronary artery disease, Goldstein compared the ECGs taken during the acute phase of stroke and those taken an average 4 months earlier. Prolongation of QT interval was noticed in 32% of stroke patients and in 2% of the controls. T wave inversion appeared in 15% of the stroke group and abnormal U wave in 13.8% patients of this study were autopsied and no evidence of an acute ischemic cardiac event was demonstrated (24). Another study with autopsic confirmation of acute cerebral infarctions revealed no coronary occlusion (25). Lavy & al. followed 25 patients without evidence of previous cardiac disease of 52 patients with an acute ischemic stroke or intracerebral haemorrhage (26). 44% showed ECG changes or cardiac arrhythmias. Usually these ECG effects are evanescent and resolve over a period of days to months (25).

There is also evidence that stroke is associated with myocardial damage, but not ischemic lesions.

In this situation, the CPK level rises progressively and reach a maximum after 4 days, which is unusual in the ischemic process associated with cardiac injury. In spite of the absence of coronary disease, autopsy demonstrates scattered subendocardial haemorrhages with myocytolysis, that may involve the conducting system (22,23). The lesions are centred around intracardiac nerves. Therefore the catecholamines probably play a role in the cause of these pathological changes.

Thence it becomes more and more and more evident that acute stroke may modify heart function, even without coronary disease. This is likely to contribute also to sudden mortality following ischemic or haemorrhagic events. Therefore we suggest that cardiac monitoring for at least 24 hours is necessary after acute stroke. Special attention will be addressed to patients with ventricular repolarisation changes, as well as those with insular lesion.

Cerebral consequences of cardiac arrhythmias

Non rheumatic atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia and certainly the most difficult to treat. Its prevalence increases with age (2-4% before years and more than 17% after 80 years) (27). It is present in about 15% of patients with ischemic stroke. In the great majority of cases, it is associated with cardiopathy (valvulopathy, cardiomyopathy, coronary disease, HTA, etc...).

In presence of AF, it is always important to distinguish between paroxysmal or chronic AF and if a cardiopathy is associated or not. Moreover risk factors for the occurrence of AF include age, diabetes, HTA, congestive heart failure, valvulopathy and myocardial infarction (28). Transient AF in elderly patients is usually related with transient hyperadrenergic states: infection, anaemia, pulmonary disease, hyperthyroidism, etc... Echocardiographic risk factors include increased left atrial size, left ventricular wall thickness, and decreased left ventricular fractional shortening (29).

The most important consequence of AF is thromboembolic events. According to epidemiological data, the presence of AF increases the risk of stroke threefold to fivefold, specially with advancing age, and the risk of mortality threefold. This risk varies between 1% and 5% per year (30,31). The stroke recurrence rate is situated between 2% and 15% per year following the first stroke event, and is 5% yearly thereafter, with a mortality rate of 5% per year (32,33). Strokes are

usually due to embolism from left atrial thrombi. Indeed, transesophageal echocardiographic examination allows to detect left atrial thrombi in about 15-30% of cases (34,35).

Since the beginning of 1990s, the treatment of patients with AF was precisely evaluated by six large clinical trials. Five of them have focused on stroke prevention, while a more recent trial has studied the secondary prevention of recurrent vascular events after recent TIA or minor stroke (32,36-49).

Primary prevention

5 major trials have compared the efficacy of anticoagulants, aspirin or placebo in the primary prevention of stroke (32,36-39). All these studies demonstrated a real benefit of anticoagulants for the prevention of stroke, with a weak haemorrhagic risk between 0.8% and 2.5%

The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) evaluated 420 AF patients who received either low-dose of warfarin or placebo (37). The incidence of major embolic events in patients receiving warfarin was 0.41% per year versus 2.98% per year in the placebo group. The relative risk reduction was 86% with warfarin. The Stroke Prevention Atrial Fibrillation (SPAF) trial enrolled 1330 AF patients to receive 325 mg aspirin per day, low-dose warfarin, or placebo (32). The incidence of major embolic events was 6.3% per year in the placebo group, 3.6% in the aspirin group, and 2.3% in the warfarin group. The risk reduction was 42% with aspirin and 67% with warfarin. The secondary analysis of SPAF data revealed that patients can be divided into a low risk group (<3%/year) and a high risk (>7%/year) of embolic events according to the presence or not of a history of HTA, previous embolism, and recent heart failure (41). In the Copenhagen AFASAK study, 1007 patients received either full-dose warfarin, or 75 mg per day of aspirin, or placebo (36). Once more the warfarin group had a significantly reduced incidence of embolic events (Risk reduction: 59)%. The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study randomised 187 patients receiving full-dose warfarin or placebo (38). The warfarin group had an incidence of major embolic events of 3.5% per year versus 5.2% per year in the placebo group, with a risk reduction of 37%. Finally, the SPINAF study enrolled 571 patients receiving warfarin versus placebo and demonstrated a risk reduction of 79% in warfarin-treated patients (39). To identify criteria predictive of a high or low risk of stroke, and assess the efficacy of antithrombotic therapy, the data of these five trials have been

recently joined (42). According to these pooled data, the rate of stroke per year in non-treated patients with AF is %4.5. If independent risk factors for stroke were considered, this rate varied from %1 in patients younger than 65 years and with no other risk factors to %8.1 in patients older than 75 years who had one or more of the other risk factors.

The independent risk factors for stroke pointed out by pooled data are advancing age, HTA, diabetes, or prior stroke or TIA. In patients with lone AF younger than 60 years, no stroke occurred and the type of AF (paroxysmal or constant) had no effect on the stroke incidence. Other independent risk factors among the five trials, which were not independent in the collaborative analysis, have also an effect on the rate of stroke per year (Table). Only in the SPAF study, the echocardiographic findings were analysed and increased left atrial size and decreased left ventricular function have been retained as independent risk factors of stroke (43). However, an analysis of pooled echocardiographic data is ongoing.

Thus the major risk factor of stroke in patients with AF is a history of prior stroke or TIA. In this case, the annual rate of stroke is as high as %12. Also this result has been confirmed by the European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) collaborative study (40). Moreover, the collaborative analysis of five main trials has confirmed that anticoagulants reduce the risk of embolic events by about two-thirds and mortality by one-third. The annual risk of intracerebral bleeding is lower than %1. Anticoagulants decreased by %48 the rate of the combined events of stroke, systemic embolism, or death. Meanwhile, the annual of stroke in anticoagulated patients was %1.4.

The efficacy for aspirin therapy from AFASAK and SPAF-I studies were very different (36,32). The first study with aspirin 325 mg/day found to decrease the risk of stroke only by %44, meanwhile therapy with aspirin 75 mg/day revealed a non significant reduction of %16. When data are combined with the results of the EAFIT study, aspirin reduced the risk of stroke by %36 (40). This modest is seen mainly among patients with HTA. A more recent study, the SPAF-II study suggests that aspirin is almost half as effective as warfarin (44). But according to the recent data of SPAF study, this therapy is unuseful in patients with congestive heart failure, left ventricular dysfunction, uncontrolled hypertension, a history of prior embolic event or in women older than 75 years (45).

Secondary prevention

Secondary prevention is more important for neurologists, since patients with a recent stroke are referred to them. The results of the European Atrial Fibrillation Trial offered recently essential responses for the management of patients with recent TIA or minor stroke (<3 months) were randomised to open treatment with anticoagulants (INR range: 2.5-4.0) or double-blind treatment with 300 mg aspirin or placebo, and followed during 2.27 years.

The rate of primary events per year was %8 in patients on anticoagulants versus %17 in placebo-treated patients. The risk of stroke alone was decreased from %12 to %4 per year. These results are similar to those of primary prevention studies, except for the much higher risk of subsequent stroke. On the other hand, in all aspirin-treated patients, the annual rate of primary outcome events was %15 against %19 in those on placebo. Thus this study has clearly demonstrated that anticoagulants are significantly more effective than aspirin and thus it determines the optimal therapy in patients with a recent TIA or minor stroke.

Risk of major bleedings

In the collaborative analysis of five main trials, the rate of intracerebral haemorrhage in warfarin-treated group was %0.3 per year versus %0 in the EAFIT study and the incidence of combined bleeding events was %2.8 per year on anticoagulation (40,42). On the other hand, in the SPAF-II trial, the rate intracranial haemorrhage was %1.8 in the subgroup of elderly patients with a mean age of 80 years and who received warfarin (44). But the selection of patients was less restrictive than in the five trials, which explains this difference. Likewise the surprising result of the EAFIT study is explained by the small group of elderly patients. Only 79 patients of 80 years do not allow statistical analysis about the effect of age.

Current recommendations for therapy with anticoagulants

Before anticoagulation therapy, it is necessary to assess thromboembolic risk due to AF alone, haemorrhagic risk and risk of falls or other trauma. If this therapy is judged safe, it is recommended to introduce warfarin therapy at a dose that prolongs the prothrombin time and INR of 2.0 to 3.0 patients with small to moderate-sized stroke (46). Anticoagulation ought to be postponed 5 to 10 days in patients with large embolic stroke

to avoid an haemorrhagic transformation. Anticoagulation treatment should be given for as possible. In patients, specially than 65 years, without clinical or echocardiographic risk factors, use of aspirin (325 mg/day) seems reasonable, but the treatment should be changed if risk factors emerge.

In very elderly patients (>80 years), increasing age is an independent risk factor for embolic events. But there is no consensus of an increased risk of bleeding during anticoagulation therapy. Hart et al. estimated that anticoagulation at conventional doses increases the risk of intracranial haemorrhage by 7-10 times, specially if there is less restrictive selection of patients and uncertain anticoagulation monitoring (47). In fact, it seems logical that elderly patients has an higher risk of haemorrhage in reason of increased comorbidity. Unfortunately, the small number of patients with intracranial bleeding in the different trials do not allow a good evaluation of the related with the effect of age. Moreover, the SPAF-III study evaluated the benefit of adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients (48). This study demonstrated that adjusted-dose warfarin is more efficacious for stroke prevention than low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin. Thus very elderly patients seem to have also much to win from anticoagulation. We recommend anticoagulation therapy for such patients with recent stroke who have no contraindication for anticoagulants.

Conclusion

During the acute phase of stroke, the possibility of heart rate disturbances or unpredictable cardiac arrhythmias must not be neglected. Special attention would be addressed to patients with insular infarction. Because of the relatively high frequency of heart rate modifications, cardiac monitoring is recommended at least during the first 24 hours in order to prevent dramatic consequences.

Moreover, with the pooled data of collaborative studies and the EAFT study, the optimal therapy in AF patients with a recent TIA or stroke is now more clearly defined.

Anticoagulation is the most effective treatment in reducing the risk of thromboembolic events. These results indicate that patients who are less than 60 years old and have no other risk factors do not have a higher risk of stroke than normal patients. Instead, for subjects older than 75 years of age, the real benefit of anticoagulants remain

unclear because of higher risk for haemorrhagic consequences. However, if there is no contraindication, anticoagulants would be proposed for this group of elderly patients with other risk factors. Maintenance of international normalised ratio between 2.0 and 3.0 may make age a less important factor.

REFERENCES

1. Byer E, Ashman R, Toth LA. : Electrocardiogram with large upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J* 1947; 33: 796-799.
2. Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. : A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* 1954; 9: 719-723.
3. Cropp GJ, Manning GW. : Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial haemorrhage. *Circulation* 1960; 22: 25-38.
4. Dimant J, Grob D. : Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977; 8: 448-455.
5. Oppenheimer SM, Hachinski V. : The cardiac consequences of stroke. In *Cerebral ischemia: Treatment and Prevention*. Barnett HJM, Hachinski V (eds). Philadelphia: WB Saunders; 1992: 167-176.
6. Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Ryding C, Wester PO. : Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Med Scand* 1979; 205: 425-428.
7. Oppenheimer SM, Hachinski V. : Cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin North America* 1992; 10: 167-176.
8. Myers M, Norris JW, Hachinski VC, Weingert M, Sole M. : Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke* 1982; 13: 838-842.
9. Beattie J, Brow G, Long C. : Physiological and anatomical evidence for the existence of nerve tracts connecting the hypothalamus with spinal sympathetic centres. *Proc. R Soc Lond* 1930; 106: 253-275.
10. Spyer KM. : The central nervous organisation of reflex circulatory control. In *Central regulation of autonomic functions*. Loewy AD, Loewy AD, Spyer KM (eds.). Oxford University Press, New York 1990, pp 168-188.
11. Ueda H. : Arrhythmias produced by cerebral stimulation. *Jpn Circ J (Abstract)* 1962; 26: 225-230.
12. Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. : Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1991; 303: 335-374.
13. Oppenheimer SM, Cechetto DF. : Cardiac chonotropic organisation of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990; 553: 66-72.
14. Oppenheimer SM, Gelb AW, Girvin JP, Hachinski VC. : Cardiovascular effects of human insular stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1732.
15. Oppenheimer SM, Saleh T, Cechetto DF. : Lateral Hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res* 1992; 581: 133-142.
16. Naver HK, Blomstrand C, Wallin G. : Reduced heart rate variability after right-sided stroke. *Stroke* 1996; 27: 247-251.
17. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. : Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 1992; 23: 362-366.
18. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, van Melle G. : Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993; 24: 26-30.
19. Carpeggiani C, Landisman C, Montaron M, Skinner J. : Ceyblockade in limbic brain (amygdala) prevents or delays ventricular fibrillation after coronary artery occlusion in psychologically stressed pigs. *Circ Res* 1992; 70: 600-606.
20. Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC. : Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 1978; 9: 292-296.
21. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJ. : Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985; 16: 950-956.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998; 4: 55-60

22. Greenhoot JH, Reichenbach DD.: Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage: a clinical, pathologic, and physiologic correlation. *J Neurosurg* 1969; 30: 521-531.
23. Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW.: Myocardial perfusion following subarachnoid hemorrhage in patients electrocardiogram. *Anesth Analg* 1993; 76: 253-258.
24. Goldstein DS.: The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979; 10: 253-259.
25. Fentz V, Gormsen J.: Electrocardiographic patterns in patients with cerebrovascular accidents. *Circulation* 1962; 25: 22-28.
26. Lavy S, Yaar I, Melamed E, Stern S.: The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit. *Stroke* 1974; 5: 775-780.
27. Feinberg VM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG.: Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
28. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, DiAgostino RB, Belanger AJ, Wolf PA.: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population in a population-based cohort: the Framingham Heart study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
29. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D.: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart stud. *Circulation* 1994; 89: 724-730.
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564.
31. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
32. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
33. Sherman DG, Goldman L, Whiting RB, Jurgensen K, Kaste M, Easton JD.: Thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Arc Neurol* 1984; 41: 708-710.
34. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS.: Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1354-1361.
35. Sottdard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM.: Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Col Cardiol* 1995; 25: 452-459.
36. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B.: Placebo controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
37. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators.: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
38. Cornolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C for the CAFA Study Coinvestigators.: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
39. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, for the Veterans Affairs Stroke prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators.: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1992; 327: 1406-1412.
40. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group.: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
41. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 117: 89-90.
42. Atrial fibrillation Investigators.: Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
43. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
44. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
45. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 1995; 5: 147-157.
46. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108(Suppl): 252S-359S.
47. Hart RG, Boop BS, Anderson DC.: oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26: 1471-1477.
48. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.

HİPERTANSİYON VE İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

S. BAHAR, Y.KRESPI

İ.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı Çapa, İstanbul

İnme ve koroner kalp hastalıkları toplumda iki majör mortalite nedeni olma özelliklerini devam ettirmektedir. Hipertansiyon, arkus aorta ve kranyoservikal aterosklerozu artırır, küçük damarlarda arterioskleroz ve lipohyalinozise neden olur ve çeşitli kalp hastalıklarına yol açar. Hipertansiyona bağlı ortaya çıkan bu durumlar serebrovasküler hastalıkların en önde gelen nedenidir.

Popülasyon çalışmalarında tedavi edilmemiş hipertansiyon prevalansında azalma ile birlikte serebral infarkt ve intraserebral kanama insidansında belirgin bir azalma görülmüştür(1). Gözlemlenen bu paralelliğin birebir ilişkisi konusunda geçerli bir epidemiolojik kanıt yoktur (2). Betabloker veya diüretiklerle yapılmış 17 randomize antihipertansif ilaç çalışmasının metaanalizinde yüksek diyastolik hipertansiyonun tedavisi ile kalp-damar hastalığı insidans ve mortalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Birincil korunmada diyastolik kan basıncının birkaç yıl süre ile 5-6 mmHg düşürülmesi inme insidansında % 42, koroner damar hastalığı insidansında ise %14 oranında azalmaya yol açmaktadır. Bu sonuç belli oranlarda hafif, orta ve ileri hipertansiyon için geçerlidir. (3) Yaşlılarda gözlemlenen izole sistolik hipertansiyonun tedavisi de gençlerdeki benzer bir şekilde inme insidansında % 36, koroner damar hastalığı insidans ve mortalitesinde %27 azalmaya neden olmaktadır(4). Epidemiyolojik çalışmalar inme riski için diyastolik kan basıncında eşik bir değer bulamazken ilaç çalışmaları diyastolik kan basıncı ile inme riski arasındaki ilişkinin lineer olduğunu göstermektedir.

İkincil korunmada antihipertansif tedavinin yeri konusunda bilgiler daha kısıtlıdır. Ancak bu konuda yapılmış az sayıda randomize çalışmaların sonuçları antihipertansif tedavinin rekurrent inme insidansını azalttığı yönündedir (5,6,7).

Antihipertansif tedavide ilaç seçimi ilkeleri konusunda belirsizlik sürmektedir. Birincil ve ikincil korunmaya yönelik ilaç çalışmaları betabloker ve diüretiklerle yapılmış ve belirgin bir fark ortaya konulmamıştır. Yeni terapötik ajanların (ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal inhibitörleri,

alfablokerler v.s.) antihipertansif etki dereceleri konusunda şüphe yoktur ve inme sıklığında benzer azalmalara yol açmaları beklenebilir. Modern hipertansiyon tedavisinde sistematik betabloker veya diüretik kullanımı yerine hastaların ırksal özellikleri, yaşı ve diğer klinik ve metabolik özelliklerine uygun ilaç seçimi gittikçe ağırlık kazanan, bir uygulamadır (8). Sürmekte olan ilaç çalışmaları özellikle ACE inhibitörlerinin ikincil korunmadaki yerini yakın bir gelecekte belirleyecektir.

Hipertansiyon tedavisinin gerek birincil gerekse de ikincil korunmada ön planda inme sıklığını azaltmadaki rolü nörolojiye önemli bir sorumluluk yüklemekte ve onu halk sağlığı açısından önemli bir aktör haline getirmektedir. Birincil sağlık hizmetleri organizasyonunun ve aile hekimliği kurumunun iyi organize olmadığı ülkemizde nörolog inmeli hastanın vasküler risk faktörlerine müdahale edecek ve müdahalenin sonuçlarını izleyecek en önemli sağlık personeli. Bu nedenle hipertansiyon tedavisi ve bu tedaviyi izleme konularında yetkinleşmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Whisnant JP, Oi Fallon WM, Sicks J, Ingall T. Stroke incidence with hypertension and ischemic heart disease in Rochester, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 480-482
2. Whisnant Jack P: Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention. *Neurology* 1996; 46: 301-307
3. Collins R et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease part II: effects of short-term reductions in blood pressure-An overview of the unconfounded randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-839
4. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264. Carter AB: Hypotensive Therapy in Stroke Survivors. *Lancet* 1970; :485-489
5. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group: Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*: 1974; 229: 409-418
6. UKTIA Study Group: The United Kingdom transient ischemic attack (UKTIA) aspirin trial: Final results. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054
7. Dutch TIA Trial Study Group: Trial of secodary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 543-548.
8. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee: 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from WHO-ISH meeting. *J. Hypertens* 1993-11: 905-918

CNS APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY

Tim LEWIS

Consultant Neuroradiologist Frenchay Hospital, Bristol - United Kingdom

Introduction

Ever since the identification of magnetic resonance (MR) as a possible method of anatomical and physiological imaging it has been apparent that movement has a major effect on image quality. This is both in the form of artefact from unwanted motion and as the effects of physiological flow, both of blood and cerebrospinal fluid (CSF).

Initially this was treated as artefact and attempts made to reduce its effect. On occasions it was used diagnostically, as in the case of flow voids indicating patency of vessels and increased CSF flow demonstrating the changes of normal pressure hydrocephalus.

It was rapidly clear that several MR effects could be used to highlight flow, such as high velocity signal loss and inflow effects. These became the basis of MR angiography (MRA). Further enhancements allowed the demonstration of phase shifts in fluids moving through an altering magnetic field, resulting in the development of quantisation of flow and phase contrast angiography.

In the last five years the position of MRA has become established as a powerful tool to identify vascular pathology, both in the central nervous system and elsewhere in the body. The purpose of this paper is to give a brief overview of the physics and to provide a clinicians perspective of its current place within the spectrum of neuroradiological imaging procedures.

THE PHYSICS OF MRA

There are three well known techniques for MRA. These are referred to as "Black Blood" (BB) imaging, "Time of Flight" (TOF) and "Phase Contrast" (PC) methods. Each can be obtained as 2 dimensional (2D) or three dimensional (3D) data sets. The commonest method in clinical use is TOF and the majority of this overview will concentrate on this technique.

The acquisition of information as 2D or 3D sequences has profound implications on the time of the sequence and the available information. At its most basic a 2D sequence indicates that data

has been collected in a way that allows its evaluation from one plane only, while 3D data can be viewed as a block of information which can be manipulated in many ways to allow interpretation. 3D data takes longer to acquire and needs rather different parameters. 2D data can also be acquired with multiple single slices, allowing later processing as a 3D data set. This is often referred to as Multiple 2D TOF (M2D TOF).

Time of Flight Angiography

The principle behind TOF angiography is simple. Protons entering an imaging slice with no residual magnetisation will be available to provide a full MR signal following radiofrequency (RF) excitation. This is referred to as the inflow effect. If the volume of tissue that the proton enters is subjected to multiple pulses the background signal will become depressed as the stationary protons become saturated with RF energy and no longer respond to the imaging pulses. In such a situation the entering protons (as in blood) will have a high signal and be clearly visible against the low signal background tissues. Pulses are provided at regular intervals (the TR - time of repetition of pulse) to acquire the data.

As the protons in blood move through the volume of tissue being examined they will absorb the repeated RF energy and gradually become saturated. The longer that the protons are subjected to RF energy the less signal they will return. This is avoided by ensuring that the volume of tissue examined is small enough that blood will pass through it without saturation and by ensuring that the RF energy used is low enough not to saturate protons too quickly.

The basic parameters of the TOF sequence are influenced by the following:

a) Blood velocity

The faster the flow of blood the less saturated it will get, resulting in higher signal

b) TR

The shorter the TR the more RF pulses can be delivered in a unit time, producing more saturation to static protons. Slow flowing protons may also be saturated.

c) Slice Thickness

A 3D TOF sequence can be viewed as a thick slice for the purpose of data collection. The thicker the slice the longer it will take blood to cross it and the greater will be the saturation of protons in blood at the distal edge of the slab. This can be overcome by using the technique of MOTSA3 (multiple overlapping thin slab acquisition) by which a volume of tissue is divided into smaller 3D chunks (the technique is also known as "Multichunk" by some companies) thus reducing the potential saturation.

d) Flip Angle

The energy imparted to a proton is often described by the extent of deflection of the axis of the spin from the long axis of the magnet. For conventional static spin echo imaging this will be 90 degrees. For Angiography such an energy deposition would rapidly induce saturation and much lower flip angles are used. For 2D TOF a flip angle of around 60 degrees is appropriate. For 3D TOF lower flip angles are needed, in the region of 20 - 25 degrees. The precise angle used should depend on the expected blood flow⁴ and will be lower in the elderly. As a general rule we use a 26 degree flip angle for young adult patients (although for children it may be possible to increase this to 30 degrees) reducing to an angle of 20 (or even 18) in the elderly. Although saturation is reduced with the lower flip angles there is both an associated signal loss and a reduction in background suppression, making the resulting images noisier. As with other imaging parameters there is a trade off between small vessel conspicuity and image noise.

Recently new techniques have allowed for the variation of flip angle through a slab⁵. This variable flip angle allows for higher signal in the distal part of the slab. Protons entering the slab will have a low flip angle, which progressively increases through the volume, ensuring that saturation of spins is delayed and higher signal is obtained distally due to the increased flip angle.

e) TE

The time lapse between input of RF and sampling the returning signal is referred to as the TE (Time of Echo). The longer the TE used the greater the chance of dephasing from turbulence and motion. For this reason TE should be as short as possible. A short TE may require ultra fast gradients (not a standard feature on most scanners) and so a compromise is needed. By using a TE that ensures that protons in water and

triglyceride are out of phase a lower background signal will result, producing a better signal to noise ratio and consequently better image quality. At 0.5T and 1.5T field strength this will occur at a TE of 7msec while at 1.0T the same effect occurs at 11msec⁶. It may well be preferable to lengthen the TE to these figures.

f) Background Suppression

In addition to choice of TE unwanted signal can be suppressed by other means.

i) A saturation slab distal to the imaging volume will saturate venous blood travelling in the opposite direction to arterial blood, thus reducing unwanted information.

ii) MTC: A Magnetisation Transfer Coherence prepulse will reduce signal from background tissue⁴. While it may also have positive value in assessment of tissues with other sequences MTC is used in angiography to suppress unwanted background signal.

Further aspects which have to be considered in TOF angiography relate to resolution and acquisition time. These two factors are in opposition: the higher the resolution the longer it will take to acquire useful data. Resolution is usually identified by the matrix of the image in relation to its size. For TOF angiography at Frenchay we use a 110mm field of view with a 256 matrix, producing pixels of 0.42mm. Resolution will not exceed this. With such a sequence the acquisition time is 10 minutes 42 seconds, probably approaching the maximum time than patients can be relied on to keep quite still. Any patient movement will clearly profoundly reduce the resolution of the resulting images.

Multiple 2D TOF sequences are easier to manipulate and have less of a problem with signal to noise ratio due to the much higher flip angle possible. In an M2D TOF sequence the duration of the scan depends on the extent of coverage required.

Phase Contrast Angiography

The principle of PC angiography⁷ is fundamentally different to that from TOF. In PC angiography the signal detected depends on the phase shift induced in a proton while it traverses a magnetic field gradient. This will be dependent on the velocity of the proton and the strength of the magnetic gradient and can be used either to quantify the flow or to maximise signal from blood at a specific velocity. As blood flow is usually in 3

planes a 3D sequence is often the best to evaluate the complete course of an artery.

Phase contrast angiography is usually free of significant noise because of the subtraction effect induced by only imaging phase shift and the technique is quite suitable for 0.5T scanners as well as those of higher field strength. It is less sensitive to the whole range of flow than TOF but can be tailored to be better at low flow rates. This is achieved by incorporating a velocity encoding signal (Venc) into the sequence which maximises signal from protons moving at a specific speed.

Intravenous Contrast

IV contrast has been advocated to improve resolution in MRA 8. It works by increasing signal from moving protons in consequence of the reduction in T1 relaxation time. It is certainly helpful in evaluating smaller and slower flowing vessels but may not be of great help with aneurysm detection or vascular occlusion despite some strong proponents of such a technique 9. In addition the cost of Gadolinium based contrast media is high, representing a very significant increase in the cost of the overall procedure.

Black Blood Angiography

The principle of using signal loss from flowing blood to give vascular images is old.¹⁰ Its possible applications within the brain were investigated¹¹ but the advances in TOF and PC imaging tended to eclipse it.

The technique has recently aroused interest again because of its relative sensitivity to the whole range of flow, thus allowing demonstration of the walls of arteries as well as the higher flowing central areas. It is technically quite difficult to set up and is not applicable where blood vessels pass through bone or adjacent to areas with high susceptibility. Because it is less sensitive to turbulence it may well be a useful addition to TOF for aneurysm detection.

The technique relies entirely on the principle of high velocity signal loss, where fast flowing spins have exited the imaging field before the signal is sampled. As such it requires a sequence with a relatively long TR and a long TE, tailored to reduce T1 and T2 weighting to give a neutral high signal background against which to contrast the signal voids from flow.

CLINICAL APPLICATIONS

MRA is now useful in a wide range of different

clinical situations. These include:

Extracranial vascular disease

Intracranial disease:

occlusive vascular disease

Aneurysms

Arteriovenous malformations

Tumours

Venous occlusive disease

The correct sequence options need to be taken for optimal results and some guidance will be given here as to the appropriate technique.

Extracranial Vascular Disease

Multiple 2D TOF angiography is good at evaluating the extracranial carotid and vertebral arteries. With the appropriate receiver coil the neck arteries can be imaged from the aortic arch to the Circle of Willis, giving excellent detail. For the carotid bifurcations a higher resolution sequence, usually a 3D TOF, is helpful.

Imaging of the bifurcation is of similar clinical accuracy as Ultrasound 12. In the absence of a good ultrasound service (which is often cheaper to obtain and subject to a shorter waiting time) then MRA is a sound diagnostic option. It is subject to artefact from turbulence in the carotid bulb (which may mimic atheroma) and, like ultrasound, requires careful attention to technique and sound experience to be reliable. It seems likely that MRA will completely replace conventional angiography in the diagnosis of carotid stenosis 13. In my practice we do not use MRA routinely as we have a high quality ultrasound service but we do employ the technique when a blocked internal carotid artery is seen on a head scan. In such situations atheroma or dissection 14. are usually easy to identify.

Intracranial Disease

1) Occlusive vascular disease

This is a common clinical problem. Most patients with a clinical diagnosis of stroke will not even have MRI in their investigations, reliance being placed on CT and clinical assessment. Where doubt exists then MRI has proved useful. MRA is an adjunct to conventional imaging, allowing the demonstration of stenoses and complete blocks within major vessels 15,16. It will only show abnormalities in the relatively acute stage of the disease as recanalisation can occur very early. In the chronic stage it may be helpful in evaluating the extracranial carotid arteries (see above). It

seems unlikely that MRA will have a place in the acute management of stroke. If there is the intention to treat large vessel occlusion with thrombolysis this has to be started within 4 hours of the onset of stroke. In such a case diagnostic angiography using DSA will be the investigation of choice, allowing immediate follow on to thrombolysis. For intracranial vascular disease I use the same 3D TOF sequence as is used for aneurysm detection (see above). Investigation of the extracranial circulation is as above.

In paediatric vascular disease MRA can be very helpful. Moya Moya may be shown with clarity and this is one situation where the MRA provides a much clearer image of the pathology than planar imaging.

2) Intracranial aneurysms

Aneurysm detection is an area of radiology where digital subtraction angiography has been the clear "Gold Standard" for some time. There is an unavoidable risk with the technique 17 which, although negligible in the face of proven subarachnoid haemorrhage, is of significance where the rate of aneurysm detection is low. We usually quote a figure of 1.5% for neurological complications of angiography, half of which will be permanent. Other studies have a higher incidence. The risk is higher with pre-existing vascular disease, inexperience of the angiographer and low through-put of the unit. These are not surprising findings.

MRA using 3D TOF has a good sensitivity and specificity 18 but in acute subarachnoid haemorrhage suffers from the restriction that the sequences are noisy and patients with acute haemorrhage do not like the experience. In an emergency it is viable and we have used it where DSA is unavailable.

In patients with the suspicion of an aneurysm or with a family history of subarachnoid haemorrhage MRA is the technique of choice. Patients tolerate the procedure well and images are usually of high quality. Results 18 suggest that all aneurysm of 6mm or more will be visible with 3D TOF along with the majority of smaller aneurysms. Given the clinical doubt as to the bleed rate of unruptured aneurysms the sensitivity and specificity of MRA seems to be a good compromise against the risks of DSA.

The technical aspects of the examination involve taking all the available time examining the areas where aneurysms are common. A high definition sequence to include the Circle of Willis

is mandatory. The resulting source images should then be individually evaluated for the presence of vascular abnormalities and aneurysms. The source images should be combined into series of processed images, using either the maximum intensity projection (MIP) algorithm or a closest vessel projection (CVP) algorithm. Both of these techniques have strengths and weaknesses and it is my practice to vary the sequence used dependent on the anatomy. With multiple tortuous vessels the CVP technique can be very helpful, as it can with demonstrating the anatomy of an aneurysm neck. In general, however, the MIP approach is more widely used. I find that it is helpful to produce sequences for vessels from each part of the brain, resulting in series for the carotid territories and the basilar arteries. These are manipulated to provide different projections in the three orthogonal planes as a routine. Occasionally double oblique projections help.

There is as yet no evidence to indicate the frequency with which screening for asymptomatic aneurysms should take place in the at risk subject. Given the side effects of surgery for aneurysms it seems unlikely that surgery would be offered to patients in their later years and we do not recommend screening MRA for those over 60 years of age. The interval between examinations in younger patients is unclear. A repeat examination every five years may well be appropriate, with the option to reconsider this advice as more information concerning bleed rates comes out of the major study at present investigating this area. Remember that unruptured aneurysms in the presence of a clipped aneurysm cannot be safely followed up in this way. The presence of an intracranial aneurysm clip precludes any MR examination.

3) Arteriovenous malformations

AVM's are usually quite apparent on standard planar imaging, especially T2 sequences where the flow voids are clearly visible. Occasionally this can be difficult when the AVM is around the edge of a haematoma, where the flow voids may be indistinguishable from haemosiderin in the wall of the cavity. Phase contrast angiography is the best way to review large AVM's 19 although the source images from 3D TOF may also be revealing. The velocity encoding with PC angiography allows considerable flexibility in the acquisition of data: for small AVM's I usually encode for a velocity of 30cm/sec, whereas for large AVM's with an apparent rapid shunt 60cm/sec may be preferable. 3D TOF may be helpful with AVM's less than 2cm in size 19.

The definitive investigation for AVM's remains angiography as it is not usually possible to evaluate the different feeding vessels with MRA. Some rather crude saturation of one or other carotid artery will provide a little information but where there is an intent to treat an AVM by embolisation then detailed anatomy and flow rates are necessary. This can only be done with DSA.

4) Tumours

Most tumours will not need investigation with MRA (or angiography) and in particular it is very rare that intrinsic tumours will be better evaluated with angiography. Where MRA has a value is in the investigation of meningiomas and other tumours of the skull base. Meningioma blood supply is not usually of vital significance to a surgeon but the presence of sinus occlusion with a parasagittal lesion is vital information. 2D or 3D PC angiography will help here. Because it can be difficult to interpret 2D PC images it is my practice always to perform a whole head 3D PC MRA to evaluate the sinuses. This is encoded for a flow rate of 30cm/sec, allowing clear demonstration of veins and sinuses along with some residual signal from the main arteries. The 3D sequence allows similar processing of images to that given in detail for the assessment of aneurysms and thus a much clearer understanding of the pathological situation.

For skull base tumours there is benefit in knowing the position and involvement of both carotid arteries and jugular veins. 3D PC may also have a place here, along with multiple 2D TOF MRA. (3D TOF has a rather small coverage in an acceptable time and is not used greatly - for our aneurysm detection the combined slab is only 3cm thick).

5) Venous sinus obstruction

Sinus thrombosis is an important cause of morbidity and here 3D PC MRA is the investigation of choice. The technique has been mentioned for the evaluation of tumours and is not altered in any way. It is usually possible to see all the major sinuses clearly with a flow encoding (Venc) of 30cm/sec although some suggest a lower Venc of 20cm/s²⁰. Care needs to be taken in the region of the transverse sinuses as flow effects from the veins of Labbe can produce dephasing simulating thrombosis.

Many people have observed that 2D TOF has a place in sinus thrombosis. In theory the T1 shortening from methaemoglobin in clotted blood should cause problems with the high signal returned by flowing blood but in practice the signal intensities seem to be quite different and are not a problem. That said - we use 3D PC MRA and not TOF!

Other Modalities

The position of MRA has to be evaluated with respect to CT angiography as well as conventional DSA. CT angiography (CTA) has risen to prominence with the production of spiral CT scanners which allow rapid acquisition of data following a bolus injection of contrast. As with MRA a high degree of technical proficiency is necessary but in careful hands it appears at least as good as MRA. The need for contrast injection is a slight disadvantage but the quieter and shorter scans have appeal for patients with severe headaches.

Conclusion

In a brief essay it is not possible to go into exhaustive detail about the indications and findings in MRA. It has become apparent over the last year that MRA is coming of age and is now competing directly with DSA for the position as investigation of choice in all areas. Although the resolution of MRA is not as good as DSA the greater flexibility of image manipulation has the same effect on image quality as did the extra contrast from DSA have over conventional cut film angiography. I think that for most indications MRA is now the investigation of choice. With aneurysms the situation is less clear cut but MRA is rapidly overtaking DSA and will, in the next five years, become the chosen modality. Already many radiologists who coil aneurysms are arranging MRA as a pre-operative procedure on their patients. Only where the evaluation of AVM's is needed before embolisation will DSA remain the preferred option.



Fig 1) 3D TOF angiogram. The images have been reformatted using a Closest Vessel Projection algorithm and show a terminal carotid artery aneurysm (The reformation has been selective with exclusion of the contralateral carotid and the basilar arteries).

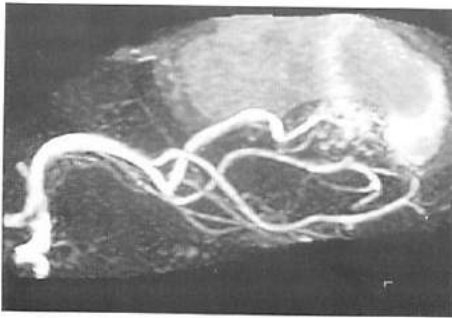


Fig 2) 3D TOF angiogram. This has also been reformatted using the CVP algorithm. It shows feeding vessels and an AVM nidus adjacent to a haematoma. The haematoma, containing methaemoglobin, has T1 shortening which allows it to be visible on the TOF images. If the haematoma is too bright the AVM may be shown less well. Phase Contrast angiography would then be helpful.

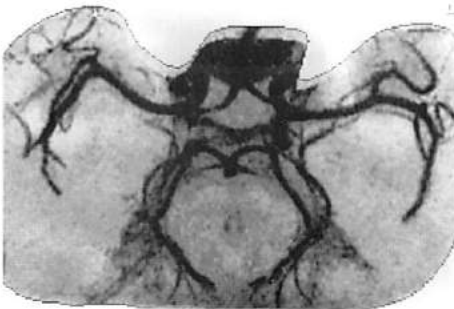


Fig 3) Black Blood angiogram utilising long TE and intermediate TR (TR = 1,000msec, TE = 120msec). This is very free of saturation effects but less sharp than TOF. It also suffers from the disadvantage of prominent low signal arising from bone, preventing visualisation of vascular structures within or adjacent to bone.



Fig 4) Phase Contrast venogram using Venc=30cm/sec. Note good imaging of the major venous sinuses. Note that some arterial signal is also present.

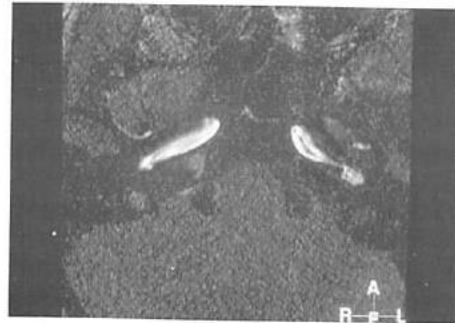


Fig 5) Source images from TOF angiogram. Note high signal from the internal carotid arteries and absence of signal from the basilar artery. This represents basilar thrombosis.

REFERENCES

1. Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance (NMR) tomograph Young IR, Bailes DR, Bulr M et al (1982) *J Comput Assist Tomogr* 6: 1 - 18
2. First Principles of Magnetic Resonance Angiography Listerud J, (1991) *Magnetic Resonance Quarterly* 7: 136-170
3. Intracranial MRA: Single Volume vs. Multiple Thin Slab 3D Time-of-Flight Acquisition Davis WL, Warnock SH, Harnsberger HR et al (1993) *J Comput Assist Tomogr* 17(1) 15 - 21
4. Optimizing Blood Vessel Contrast in Fast Three-Dimensional MRI Haacke EM, Masaryk TJ, Wielopolski PA et al (1990) *Magnetic Resonance in Medicine* 14: 202 - 221
5. Time of Flight Method of MR Angiography Laub GA (1995) *MRI Clin Nth America* 3: 391 - 39
6. Time of Flight Angiography Anderson CM & Lee RE (1993) in: *Clinical Magnetic Resonance Angiography* ed Anderson CM, Edelmann RR & Turski PA, Raven Press, New York
7. Phase Contrast MR Angiography Techniques Dumoulin CL (1995) *MRI Clin Nth America* 3: 399 - 411
8. Efficacy Evaluation of Gadoteridol for MR Angiography of Intracranial Vascular Lesions McLachlan SJ, Francisco JC, Pernicone JR & Hasso AN (1994) *JMRI* 4: 405 - 411
9. Contrast enhanced MR Angiography Runge VM, Kirsch JE, Lee C (1993) *JMRI* 3: 233 - 239
10. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of Atherosclerotic Disease Herfkens RJ, Higgins CB, Hricak H et al (1983) *Radiology* 148 161-166

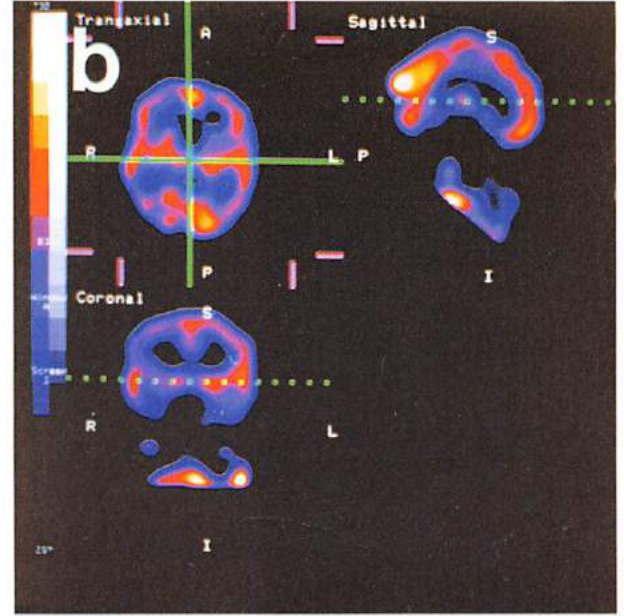
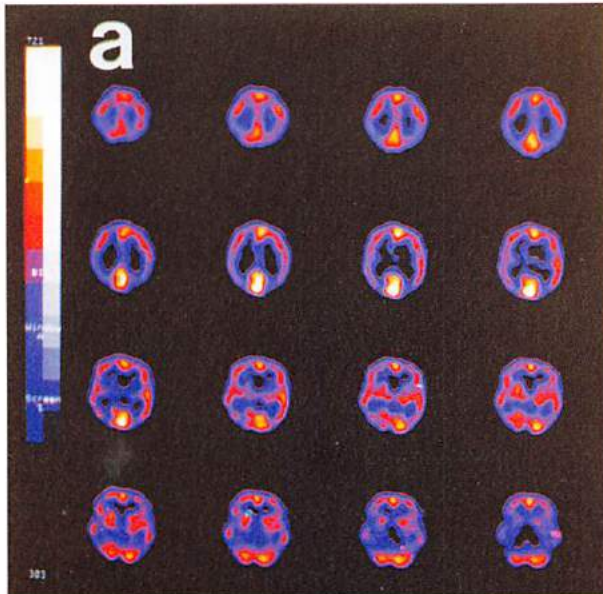
11. Extracranial carotid arteries: evaluation with "black blood" MR angiography Edelman RR, Mattle HP, Wallner B et al (1990) Radiology 177: 45 - 50
12. MR Angiography on Neurologic Disease Atlas SW (1994) Radiology 193: 1 - 16
13. MR Imaging and the Evaluation of Extracranial Carotid Stenosis Rubinstein D (1994) AJR 163: 1213 - 1214
14. Internal Carotid Artery Dissection: MR Imaging Features and Clinical-Radiological Correlation Ozdoba C, Sturzenegger M, Schroth G (1996) Radiology 199: 191 - 198
15. Intracranial Vascular Stenosis and Occlusion: Diagnostic Accuracy of Three-dimensional, Fourier Transform, Time-of-Flight MR Angiography Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N et al (1994) Radiology 193: 187 - 193
16. MR Angiography in Acute Cerebral Ischaemia of the Anterior Circulation: A Preliminary Report Gillard JH, Oliviero PJ, Barker PB et al (1997) AJNR 18: 343 - 350
17. Complications of Diagnostic Cerebral Angiography and Tips on Avoidance Pryor JC, Setton A, Nelson PK & Berenstein A (1996) Neuroimaging Clin Nth Amer 6(3): 751 - 758
18. Blinded Prospective Evaluation of Sensitivity of MR Angiography to Known Intracranial Aneurysms: Importance of Aneurysm Size Huston III J, Nichols DA, Luetmer PH et al (1994) AJNR 15: 1607 - 1614
19. MR Angio evolves in key neurovascular areas Patay Z, Rodesch G & Baleriaux D (1996) Diagnostic Imaging Europe July/Aug 27 - 37
20. MR Venography and Cerebral Venous Thrombosis Turski P (1993) in Clinical Magnetic Resonance Angiography, Eds Anderson CM, Edelman RR & Turski P, Raven Press, New York

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 Tıpın 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

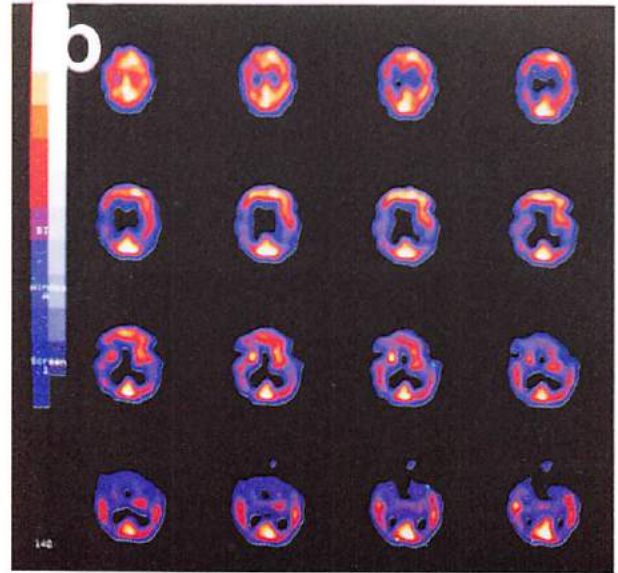
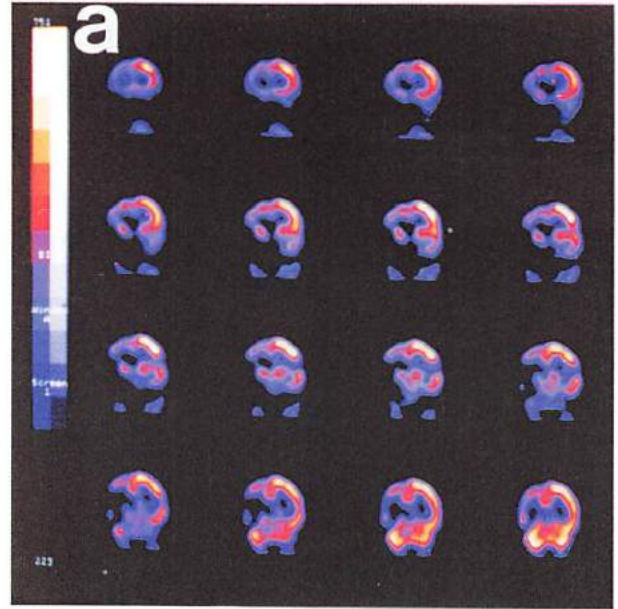
Özellikle son bir kaç yıldır, stroke ve serebral iskemiyin erken tanısının giderek artan bir klinik ilgi alanı haline gelmesine paralel olarak Nükleer Tıp uygulamaları da bu yönde gelişmiştir. Komputere tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile elde edilecek anatomik bilgilerden başka 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 stroke ve diğer asemptomatik lezyonlarda da hastanın tedavisi ve subtilemenin yapılabilmesi açısından önemli olacaktır (6). Stroke'ta beyin SPECT uygulaması ile sağlanacak klinik yararları şu şekilde sınıflandırmak mümkündür.

Strok'ta erken tanı

Serebral infarktlarda 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'nın 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 incelenemediği 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 yanı sıra 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 yanı sıra PET ile glukoz utilizasyonunun veya oksijen metabolizmasının belirlenmesi yada difüzyon MRI görüntülemenin yapılması gerekliydi. 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 ayrılabilirliği otoradyografik olarak gösterilmiştir (15).

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



Şekil 11: 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 infarktlarda 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 anlaşılamamıştır (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

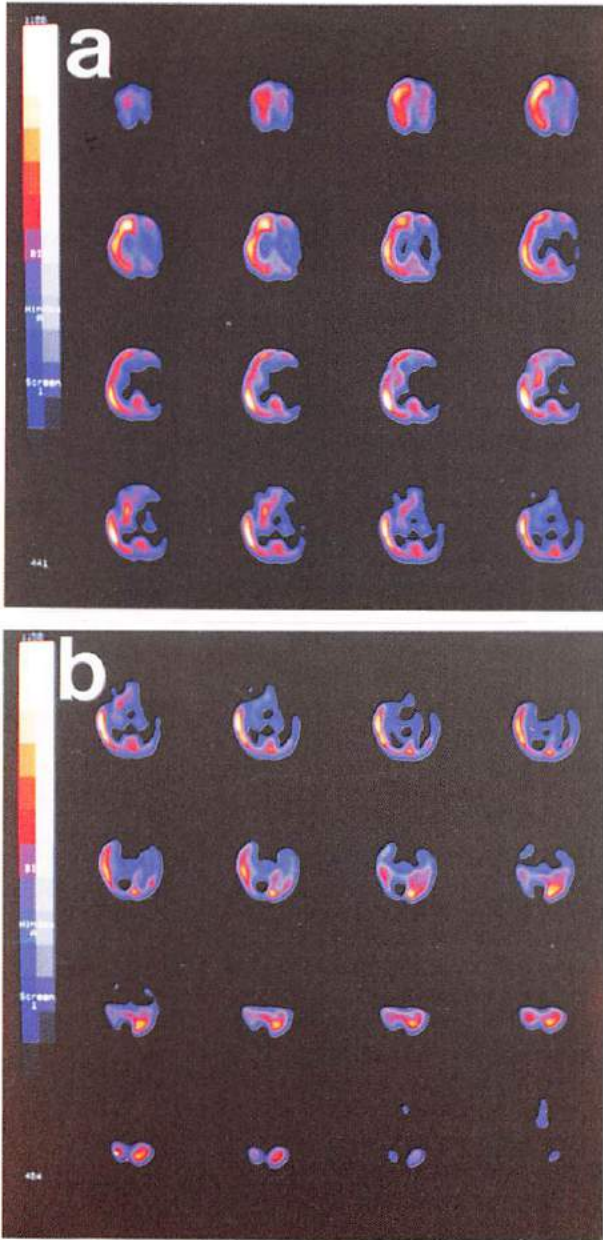
edilmesi laküner veya küçük subkortikal infarktlar yada spontan rekanalizasyon olduğunu düşündürmektedir. Yine Tc-99m-HMPAO SPECT çalışması ile hemorajik ve non-hemorajik strok tipleri arasında da ayırım yapılabilmesi mümkündür. Kantitasyon yöntemleri ile saptanan lezyon/serebellum radyofarmasötik tutulum 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 yollarla etkilenenin mekanizmada önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (27) (şekil 4).

Serebrovasküler rezervin incelenmesi

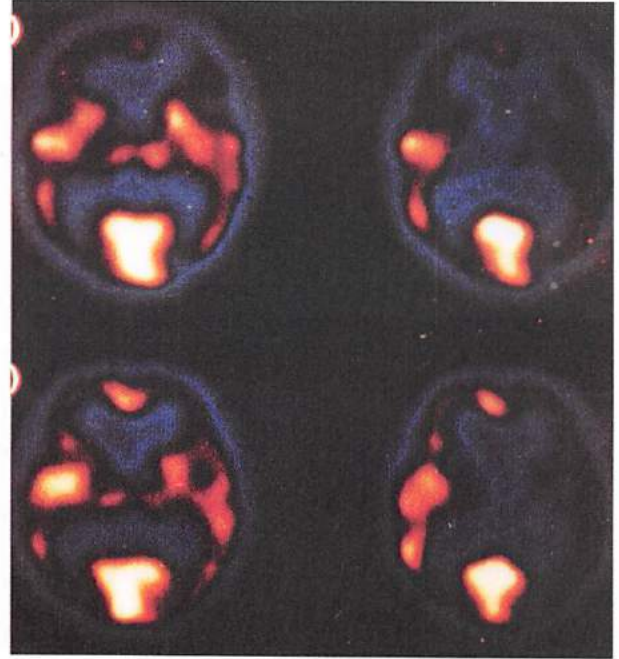
İstirahat halinde yapılan SPECT çalışması vazodilatasyon rezervi hakkında bir bilgi vermez. Ancak bunun belirlenmesi strok sonrası acil girişim gereksiniminin ve sekonder strok riskinin belirlenmesi açısından önemlidir. Serebrovasküler rezervin belirlenmesinde SPECT ile rCBF ve bölgesel beyin kan volümü (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 yanısıra 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,

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, Sveinsson 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, Salting 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 S, Vardareli E, Ak I, et al. The associated diaschisis patterns in pontine infarction (abstr). *Cerebrovasc Dis* 1996, 6 (suppl 2): 163
28. Buell 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 Nuci Med* 1997, 24: 21-26

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

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 bileşikleri ya da anologlarını, kimyasal yapılarını bozmadan işaretlerler. Bunun için gerekli teknik hazırlıklardan geçerler. Siklotron adındaki aygıtlarda hazırlanarak uygulanan pozitronlar, dokuda zıt yönlerde 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- CMRGlu: 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/CMRGlu oranının 6 olması, glukoz metabolizmasının hemen tamamının oksidatif olduğunu bildirir.

Stroktaki PET çalışmaları bu lokal CBF, CBV, CMRO2 ve CMRGlu 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 sanılandan 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 kurtarılabileceği 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. İnici 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 etmek 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- Feeney D, Baron JC: Diaschisis. Stroke 17: 817, 1986
- 7- Heiss WD, Pawlik G, Hebold J 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. Applied Radiology, 10-14, October, 1989

CAROTID DOPPLER IN THE MANAGEMENT OF STROKE

Natan M. BORNSTEIN, M.D.

Department of Neurology Stroke Unit Ichilov Hospital, Tel Aviv - Israel

INTRODUCTION:

Atherosclerosis is the most common cause of extracranial cerebral arterial stenosis, but its cause and pathogenesis remain largely unresolved¹. The role of extracranial carotid lesions in the pathogenesis of ischemic stroke was described as early as 1856 by Savoury², and carotid-to-brain embolism was described by Chiari in 1905³, but it was Fisher⁴ who recognized that the two basic mechanisms causing focal cerebral ischemia from carotid artery disease are embolization and decreased flow through the carotid artery.

Plaques occur preferentially at the carotid bifurcation on the outer and lateral arterial walls either where shear stress is highest⁵ or where shear stress is low and flow-dependent lipids accumulate. The growth of these plaques and ensuing disintegration, surface ulceration, and thrombosis determine the pattern of subsequent symptoms. Therefore, knowledge of the site and degree of stenosis are critical to clinical decision making in patients with ischemic cerebral symptoms.

Carotid Doppler is an accurate, safe and repeatable method of assessing arterial caliber and to identify the stroke-prone individual. It is completely non-invasive and can be used serially to monitor progression in carotid stenosis. It is a valuable clinical tool in diagnosis and management in patients at risk of stroke, but has definite limitations, such as in differentiating carotid occlusion from severe stenosis.

Doppler ultrasound technology has advanced rapidly in the last decade, especially in the combination of B-mode imaging and Doppler (duplex), as well as in evaluation of the intracranial circulation (transcranial Doppler). In the next decade, it may become the new gold standard for evaluating the extracranial circulation.

PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS

Knowledge of the prevalence of carotid arterial disease in the general population would facilitate a rational management of asymptomatic carotid lesions. Carotid Doppler ultrasound examination allows community screening for carotid arterial disease.

In unselected asymptomatic volunteers, the

prevalence of stenosis over 50% was low (3.7%) and over 80% was approximately 1%⁶. However, carotid stenosis is clearly present in an appreciable number of asymptomatic subjects over age 50, and increases with age, but carotid stenosis extensive enough to produce hemodynamic compromise is rare, probably less than 1% in most populations.

Since its introduction in 1927 by Moniz⁷, cerebral arteriography has been considered the only acceptable method for quantifying in vivo the extent and severity of atherosclerotic lesions. However, in addition to the cost, length of the procedure and patients discomfort, a major concern about angiography is its safety since it still carries a morbidity and mortality risk of 0.6-1.0% which precludes its repetitive application⁸. Recent advances in non-invasive techniques such as Doppler ultrasound have considerably improved and extended the capacity for assessing progressive changes in carotid bifurcation. The technique is non-invasive, easily repeatable and without any discomfort or risk for the patient. However, the main challenge and demand for each carotid Doppler laboratory is to evaluate the validity or accuracy and reliability or reproducibility of their test procedure.

ACCURACY OF CAROTID DOPPLER

The principle of Doppler ultrasonography is that an ultrasound beam emitted by crystals in the Doppler probe (applied to the skin over an artery) is reflected back by the moving column of blood. The frequency difference between the emitted and received signals is the "shift", measured in kHz. The faster the blood moves, for instance through an area of stenosis, the greater the shift.

The emitted ultrasound signal may be continuous ("continuous wave") or may be emitted in short bursts ("pulse wave"). The combination of real-time imaging of the artery (B-mode) and Doppler ultrasound is termed "duplex scanning". B-mode imaging shows a magnified picture of the arterial wall, demonstrating the shape, size and consistency of the plaque. However, it is not an accurate method of assessing stenosis which is still best measured by Doppler method. For detecting serial changes in the arterial caliber (i.e. progression), a basic requirement is to evaluate the reliability of the diagnostic test. The reliability of a diagnostic test is its ability to reproduce its findings and to provide

consistent results on repeated applications to the same unchanged subject. Reliability needs: 1) overall agreement with the gold standard (angiography - Doppler correlation curve 2) unbiased interpretation (intra- and inter-observer variation 3) reproducibility - consistency and precision (intra-observer reliability). The overall accuracy of the continuous-wave Doppler is 90% for lesions greater than 50% stenosis, with a sensitivity of 87-89% and specificity of 92-99%.

ACCURACY OF B-MODE IMAGING

High-resolution real-time B-mode imaging is a unique non-invasive technique that images the atherosclerotic plaque and its surface much better than is possible by angiography. Although the angiogram has long been considered the gold standard, this is now challenged especially with the recently developed color-flow Doppler imaging. An international consensus to determine criteria for the quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery was published in 1995¹⁰. Today, new criteria, developed by several teams, are available that are more relevant to modern clinical endpoints¹¹⁻¹⁷. Velocity criteria may be inaccurate in a number of clinical conditions¹⁸. Cardiac arrhythmia, aortic valve insufficiency, tandem plaques, recent hemispheric stroke, carotid dilatation, or aneurysm may result in underestimation of the degree of stenosis. Conversely, carotid coiling or kinking, arteriovenous malformations, carotid body tumors, and contralateral severe stenosis or occlusion may promote overestimation of the luminal narrowing. The residual lumen can also be determined in transverse section for the majority of lesions producing higher grades of stenosis, both in black and white and color modes. Three studies¹⁹⁻²¹ performed since 1992 have produced sensitivities/specificities in the range of 85%/97% and 87%/89%, as well as high interobserver correlations ($r = 0.83$) when compared with angiography.

The differentiation between 99% stenosis and occlusion remains a problem.

Often, in the presence of a 99% stenosis, there is not enough volume flow (energy) to register color, so a careful search for high velocities should be made in the internal carotid artery for at least 1.5 cm from its origin. False positives may arise from small collaterals, and, in our experience, the finding of an occlusion or a 99% stenosis in a symptomatic patient is an indication for angiography. Preliminary results suggest that ultrasonic enhancement agents are likely to provide a solution to this problems²². There is also a new modality, power Doppler, that functions independent of the angle of insonation; it provides

an outline of the lumen similar to angiography. Both of these techniques require further evaluation in large series.

At the moment, it appears that combining velocity criteria with a high-quality visualization of the stenotic channel in B-mode (black and white), color Doppler, or power Doppler offers the best method to ensure accuracy.

However, further prospective studies are required to determine which combinations would be the most accurate for identifying the defined grades of stenosis upon which therapeutic decision can be based.

IMAGING THE CEREBRAL CIRCULATION

In practice, imaging the cerebral circulation must be very carefully directed to answer the relevant clinical question, and the answer must be likely to influence the patient's management.

The main indications for imaging the cerebral circulation are as follows:

1. The patient is a potential candidate for carotid surgery.
2. Frequent vertebrobasilar TIAs, particularly when subclavian steal is suspected.
3. Possibility of traumatic arterial dissection.
4. Young patient under selected circumstances.

SELECTION FOR CAROTID SURGERY

Evaluating carotid artery disease has become particularly important in light of published reports from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)²³, the European Carotid Surgery Trial (ECST)²⁴, The Veteran Affairs asymptomatic carotid endarterectomy study²⁵ and the Asymptomatic Carotid Stenosis Study (ACAS)²⁶. NASCET and ECST showed that carotid endarterectomy significantly reduced the risk of stroke in symptomatic patients with 70-99% angiographically defined stenosis of the internal carotid artery. Although the results of the asymptomatic trials are still debatable^{27,28} they claimed that surgery for patients with greater than 60% stenosis is beneficial. There is no doubt that precision of evaluation of the degree of carotid arterial stenosis is of major importance, the degree of stenosis still remains the preeminent prognostic variable in assessing benefit of carotid surgery. It is certain that this will apply as importantly to the patients with asymptomatic as to those with symptomatic disease.

The ideal will have been achieved when harmless investigations can provide, without equivocation, the outlook for patients with precise degrees of stenosis and when this information can be linked to positive scientifically acquired data regarding the results of medical or surgical

therapy. The role of ultrasound as an accurate tool in reliably measuring the degree of carotid stenosis and replacing angiography for selection of patients for surgery is still controversial^{29,30}.

Several studies have been published showing that carotid endarterectomy can be done without the use of angiography and with acceptable results³¹⁻³⁵.

However, there are certain caveats that must be raised when this issue is discussed. These are as follows:

1. The laboratory must be experienced.
2. The results compared with angiography must be a part of the quality control program.
3. All cases where there is some question of the findings must be subjected to an imaging technique such as angiography, be it standard contrast, spiral computed tomography, or magnetic resonance angiography.
4. Those cases where some serious doubt remains include the following: (a) suggested total occlusion where it is difficult to ascertain the presence of a tight stenosis, (b) lesions not confined to the bulb, (c) tortuous vessels that can make examination very difficult, and (d) extensive calcification making Doppler interrogation impossible.

In our own experience such strategy has been adopted successfully with acceptable results³⁵.

SCREENING FOR PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC CAROTID STENOSIS

In spite of the published results, the answer to the question whether medical or surgical therapy, or a combination of both, can prevent strokes in patients with asymptomatic carotid disease is still controversial. However, the available data suggest that patients with carotid artery stenosis are at an increased risk for subsequent stroke, and even more for non-fatal and fatal myocardial infarction^{36,37}.

Cardiac and cerebral ischemic risk are closely interrelated and cardiac risks and vascular deaths increase proportionally to the severity of carotid stenosis. In persons with asymptomatic carotid stenosis > 75%, the risk of vascular death from all causes is 6.5% annually³⁷. This raises the important question whether screening the population for asymptomatic carotid disease is justified. Is it cost-effective? If it is, who should be screened? How should screening be done?

The goal of screening is to identify the patients who are at risk for stroke and myocardial infarction in order to modify the natural history of the disease either by education (control of risk factors), medical care if available (i.e. antiplatelet drugs), or where justifiable, to select patients for carotid surgery.

Currently, two methods are used to detect potential carotid artery stenosis:

Clinical auscultation for neck bruits and non-invasive studies of the artery.

Cervical auscultation should be included in the physical examination of every patient, especially patients with known vascular risk factors. However, although the auscultation of neck bruits is recommended³⁸ and non-invasive duplex can confirm the presence of significant obstructive lesions, this is of limited clinical value if it can not be followed by an intervention, either medical or surgical, that prevents subsequent vascular events (i.e. strokes and myocardial infarctions). Until evidence regarding carotid endarterectomy becomes more substantial, the effectiveness of screening for carotid artery disease to prevent subsequent stroke remains in question.

The Canadian Task Force, and recently the Canadian Stroke Consortium³⁹⁻⁴⁰ have argued against routine screening, whereas others have recommended a baseline non-invasive study of carotid arteries in patients considered at high risk for extracranial carotid disease³⁸⁻⁴¹. The estimated cost of performing duplex on all Americans with neck bruits is \$200 million and the cost of subsequent carotid endarterectomy also needs to be considered. A cost-effectiveness study is needed in order to solve this burning question. However, when cost-effectiveness is calculated, one should bear in mind that detecting carotid artery disease can prevent many myocardial infarctions and other vascular death, and that about one-fifth of those "asymptomatic" patients have silent brain infarction that subsequently can lead to vascular dementia or disabling stroke.

SUBCLAVIAN STEAL SYNDROME

Transient recurrent attacks of focal brainstem dysfunction in the elderly are usually attributed to ischemia in the posterior circulation. Of the various etiological mechanisms postulated, probably the most appealing is that of retrograde flow in the vertebral artery ipsilateral to severe subclavian stenosis that siphons blood from the basilar artery to supply the vascular demands of the exercising arm, thereby causing brainstem ischemia⁴².

Evidence from carotid and transcranial Doppler evaluation of patients with unequivocal reversed vertebral blood flow suggests a reexamination of this hypothesis.

In 1961 Reivich and colleagues⁴³ described two patients with a lesion of the proximal left subclavian or innominate artery causing reversed blood flow in the ipsilateral vertebral artery. Blood siphoning from one vertebral into the other was said to "steal" blood from the basilar artery, and

Fisher named the syndrome "subclavian steal"⁴⁴. All reports were anecdotal, accompanied by radiographic evidence of appropriately reversed blood flow.

The putative symptoms of the subclavian steal syndrome are coolness, weakness, and pain on use of the ipsilateral arm, sometimes accompanied by dizziness. The most serious consequence proposed is transient brainstem ischemia or stroke, either spontaneously or secondary to arm exercise. The clinical signs of occlusive disease of the subclavian artery consist of a diminished pulse in the affected limb with blood pressure reduced by at least 20 mm Hg, and sometimes a supraclavicular bruit is heard⁴⁵.

Vascular evaluation by continuous-wave Doppler reliably detects both severe subclavian stenosis and the subclavian steal test are phenomenon^{46,47}. The indications for the subclavian steal test by Doppler are⁴⁸:

1. A 20 mm Hg (or more) blood pressure difference between the arms
2. A monophasic waveform from the subclavian artery, including severe stenosis
3. Bidirectional or reversed flow in the vertebral artery while the patient is resting

The subclavian steal test consists of carotid Doppler examination performed with the patient at rest and with a blood pressure cuff around the arm ipsilateral to the subclavian stenosis. The cuff is inflated above systolic pressure for 3 min., the patient exercises the arm for 2 min., and the cuff is quickly deflated. The test is positive if vertebral flow reverses.

Transcranial Doppler ultrasound, a pulsed Doppler technique using a probe with low-emission frequency (2 MHz), allows evaluation of the intracranial posterior circulation⁴⁹. The occipital foramen serves as an ultrasound "window" to examine the distal vertebral artery and the basilar artery and to detect stenosis or changes in flow direction in them.

There is now substantial evidence from angiographic phenomenon and Doppler data of blood flow down the vertebral artery that the "steal" phenomenon is found in 2-9% of patients with generalized atherosclerosis. However, it is merely a benign hemodynamic phenomenon⁵⁰.

REFERENCES:

1. Yatsu FM: Atherogenesis and stroke. In Barnett HJM, et al (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, vol 2, New York, Churchill Livingstone, 1986, p 45-56.
2. Savoury WS: Case of young woman in whom the arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were completely obliterated. [Med Chir Tr London 39:205-219, 1856] in Thomson JE: *Surgery of Cerebrovascular Insufficiency (Stroke)* Springfield, IL, p5.
3. Chiari H: Über das Verhalten des tei-sungswings der carotis communis bei der endarteritis chronica deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol* 9:326, 1905.
4. Fisher CM: Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 65:346-377, 1951.
5. Grady PA: Pathophysiology of extracranial arterial stenosis: A critical review. *Stroke* 15:224-236, 1984.
6. Colgan MP, Strode GR, Sommer JD, et al: Prevalence of asymptomatic carotid disease: Results of duplex scanning in 348 unselected volunteers. *J Vasc Surg* 8:674-678, 1988.
7. Moniz E: Liéncéphalographie arterielle son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. *Rev Neurol* 1927;2:72.
8. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ: Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid artery ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:542-8.
9. Hames TK, Humphries KN, Ratcliffe DA, et al: The validation of duplex scanning and continuous wave Doppler imaging: A comparison with conventional angiography. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:827-834.
10. DeBray JM: Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:414-426.
11. Robinson ML, Sacks D, Perlmuter GS, et al: Diagnostic criteria for carotid duplex sonography. *AJR* 1988;151:1045-1049.
12. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, et al: Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 90% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1993;17:152-159.
13. Mittl RL, Broderick M, Carpenter JP, et al: Blinded-reader comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography for carotid artery bifurcation stenosis. *Stroke* 1994;25:4-10.
14. Moneta GL, Edwards JM, Papanicolaou G, et al: Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: Duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis. *J Vasc Surg* 1995;21:989-994.
15. Williams MA, Deacon DF, Szendro G, et al: Duplex scanning in detection and grading of internal carotid artery stenosis improved criteria. In: Nicolaides AN, Salmasi MA, eds. *Cardiovascular Applications of Doppler Ultrasound*. New York, Churchill-Livingstone, 1989:247-260.
16. Bladin CF, Alexandrov AV, Murphy J, et al: Carotid stenosis index: A new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:230-234.
17. Hood DB, Mattos MA, Mansour A, et al: Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:254-262.
18. Taylor DC, Strandness DE: Carotid duplex scanning. *J Clin Ultrasound* 1987;15:653-644.
19. Steinke W, Hennerici M, Rautenberg W, et al: Symptomatic and asymptomatic high grade carotid stenosis in Doppler color flow imaging. *Neurology* 1992;42:131-137.
20. Sitzer M, Furst HS, Fisher H, et al: Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis. *Stroke* 1993;24:1513-1518.
21. De Bray JM, Galland F, Lhoste P, et al: Color Doppler imaging duplex sonography and angiography of carotid bifurcations. Prospective and double blind study. *Neuroradiology* 1995;37:219-224.
22. Furst HS: Echo-enhancing agents. Carotid Imaging (Abstr.) *Int Angiol* 1995;14(Suppl 1):41.
23. Barnett HJM, Taylor DW, et al (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453.
24. European Carotid Surgery Trialists Group. MRC European Carotid Surgery Trials: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337: 1235-1243.
25. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al: Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993;328:221-227

26. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273:1421-1428.
27. Perry JR, Szalai JP, Norris JW, et al. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 1997;54:25-28.
28. Barnett JM, Eliasziw M, Meldrum HE, et al. Do the facts and figures warrant a 10-fold increase in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology* 1996;46:603-608.
29. Polak JF. Noninvasive carotid evaluation: Carpe Diem. *Radiology* 1993;186:329-331.
30. Massryk TJ, Obuchowski NA. Noninvasive carotid imaging: Caveat Emptor. *Radiology* 1993;186: 325-328.
31. Moore WS, Ziomek S, Quinones-Baldrich WJ, et al. Can clinical evaluation and noninvasive testing substitute for arteriography in the evaluation of carotid artery disease? *Ann Surg* 1988;208:91-94.
32. Ricotta JJ, Holen J, Schenk E, et al. Is routine arteriography necessary prior to carotid endarterectomy? *J Vasc Surg* 1984;1:96-102.
34. Cartier R, Cartier P, Fontaine A. Carotid endarterectomy without angiography: the reliability of Doppler ultrasonography and duplex assessment in preoperative assessment. *Can J Surg* 1993;36:411-416.
35. Shifrin EG, Bornstein NM, Kantarovsky A, et al. Carotid endarterectomy without angiography. *Br J Surg* 1996;83: 1107-1109.
36. Hennerici M, Hulsbom H-B, Heister H, et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: Results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110:777-791.
37. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;1485-1490.
38. Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, et al. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 1990;21:984-988.
39. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. 1984 update. *Can Med Assoc J* 1984;130:1-16.
40. Perry JR, Szalai JP, Norris JW, et al. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 1997;54:25-28.
41. Toole JF, Adams H Jr, Dyken M, et al. Evaluation for asymptomatic carotid artery atherosclerosis: a multidisciplinary consensus statement. *South Med J* 1988;81:1549-1552.
42. Patel A, Toole JT. Subclavian steal syndrome - Reversal of cephalic blood flow. *Medicine* 1965;44:289-303.
43. Reivich M, Holling HE, Roberts B, et al. Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med* 1961;265:878-885.
44. A new vascular syndrome - the subclavian steal. (editorial) *N Engl J Med* 1961;265:912-913.
45. Fields WS, Lemak NA. Joint study of extracranial arterial occlusion, vii. Subclavian steal - A review of 168 cases. *JAMA* 1972;222:1139-1143.
46. Von Reutern GM, Pourcelot L. Cardiac cycle-dependent alternation flow in vertebral arteries with subclavian artery stenosis. *Stroke* 1978;9:229-236.
47. Berguer R, Hiffins R, Nelson R. Noninvasive diagnosis of reversal of vertebral artery blood flow. *N Engl J Med* 1980;302:1349-1352.
48. Bornstein NM, Norris JW. Does subclavian steal cause brainstem ischemia? *J Cardiovasc Ultrasonogr* 1988;7:15-20.
49. Von Reutern GM, Arnolds BJ. Transcranial Doppler sonography in cerebrovascular disease. *Stroke* 1985;16:148.
50. Bornstein NM, Norris JW. Subclavian steal: A harmless haemodynamic phenomenon? *Lancet* 1986; ii: 303-305.

KANAMALI STROK HASTALARINDA TRANSCRANİAL DOPPLER SONOGRAFİ'NİN TANIDAKİ YERİ VE UYGULAMALARI

Nevzat UZUNER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Giriş

Transcranial Doppler sonografi (TCD), ilk defa 1982'de Aaslid ve ark. tarafından intrakranyal damarlardaki kan akımının dolaylı olarak incelenmesi amacı ile uygulamaya konulan, girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, yatak başı uygulanabilir bir tanı yöntemidir (1).

Intrakranyal uygulama için, genellikle 2 MHz'lik prob kullanılarak gönderilen ultrasonik dalgalar, damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından yansıyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. Bu şekilde kanın damar içindeki akım hızı (V ; cm/s cinsinden) ve akım yönü belirlenebilmektedir. Probe ile damar arasındaki açı, damarların kısa ve kıvrımlı olması nedeniyle uygulanan her bir kişide değişmektedir. Probe ile damar arasındaki açının 0° olması halinde ölçülen değerler gerçek değerleri yansıtır. Ancak uygulamada bu şekilde bir açının elde edilmesi oldukça zordur. Bundan dolayı, ölçülen kan akım hızı değerleri hemen daima gerçek değerlerden daha azdır (2).

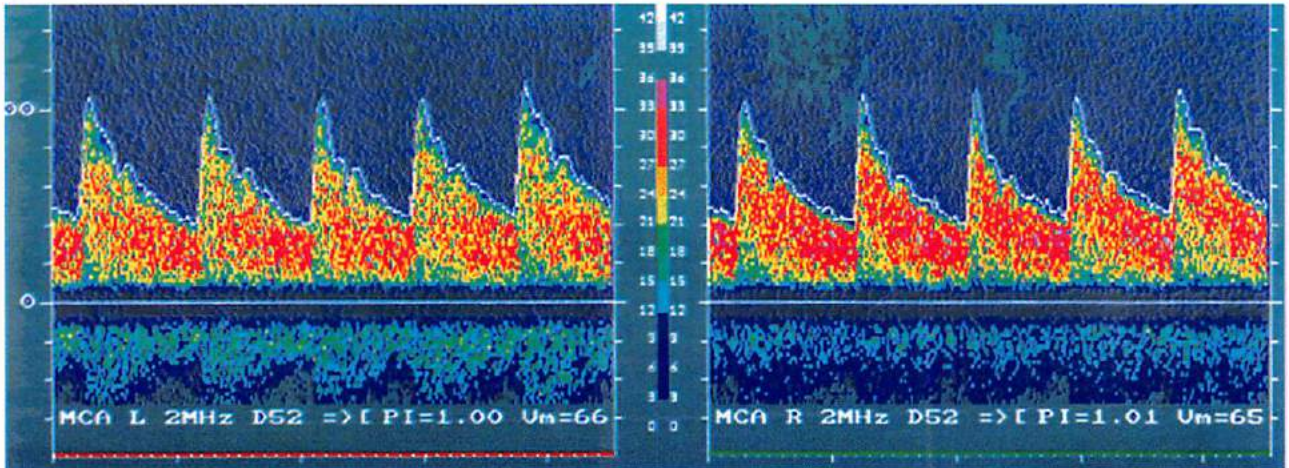
Spektral formda, en üst noktalar maksimum hızı (peak sistolik= V_{max}), en alt noktalar minimum hızı (end diastolik= V_{min}) göstermektedir, Maksimum hız genellikle damarın merkezindeki akım hızını, minimum hız ise damar duvarına yakın hızı yansıtmaktadır (şekil 1). Günümüzde TCD cihazlarında otomatik olarak ölçülen ortalama kan akım hızı (V_{mean}) ise şu şekilde hesaplanmaktadır: $V_{mean}=(V_{max}+2V_{min})/3$. Ancak intrakranyal damarlardaki kan akımı laminar akım

TCD	: Transcranial Doppler
V_{max}	: En yüksek kan akım hızı
V_{min}	: En düşük kan akım hızı
V_{mean}	: Ortalama kan akım hızı
rCBF	: Bölgesel serebral kan akımı
CBFV	: Serebral kan akım hızı
PI	: Pulsatilite indeksi
IR	: Rezistans indeksi

olduğundan hemen daima V_{max} ile V_{mean} arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TCD ölçümlerinde parametre olarak V_{max} ve V_{mean} değerlerinin her ikisi de kullanılmaktadır.

TCD ile elde edilen mutlak kan akım hızları (BFV; cm/s), ölçülen damardaki mutlak kan akımına karşılık gelmemektedir (BF; ml/dak). Damarın enine kesit yüzeyinin (cm^2), damarın beslediği beyin dokusunun miktarının, probe ile ölçülen damar arasındaki açının bilinmesi gerekmektedir. Sağlıklı gönüllülerde ve serebrovasküler hastalığı olanlarda, ^{133}Xe inhalasyonu, single photon emission tomography (SPECT) ve TCD ile yapılan çalışmalarda bölgesel serebral kan akımı (rCBF) ve serebral kan akım hızlarının (CBFV) mutlak değerleri arasında, damarın beslediği alanın ve damar çapının kişiden kişiye değişiklikler göstermesine karşın, sağlıklı gönüllülerde daha fazla olmak üzere, belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır (3,4).

Asetozolamid ve nitrogliserin ile yapılan çalışmalarda, ön serebral arter (ACA), orta serebral arter (MCA) ve arka serebral arterde



Şekil 1: Normal kişide yapılan TCD çalışmasında spektral Doppler kayıtlarından elde edilen V_{max} , V_{min} , V_{mean} ve PI.

(PCA) göreceli kan akım hızı artışları ile göreceli kan akım artışları arasında ise belirgin farklılıklar saptanmasına karşın, ekstrakraniyal iç karotis arterde (ICA) bu farklılık gösterilememiştir. Neden olarak ekstrakraniyal ICA'da damar çapında belirgin değişim olmaması, ancak ACA, MCA ve PCA'da damar çaplarında değişimlerin olmasıdır. Bundan dolayı ACA/ICA ve MCA/ICA kan akım hızları oranlarının (spazm indeksi) değiştiği, ACA/MCA kan akım hızı oranının ise değişmediği gösterilmiştir (3,5,6).

Asetozolamid ve nitrogliserin intrakraniyal damarlar üzerinde farklı etkileri olan maddelerdir. Nitrogliserin yalnızca bazal intrakraniyal arterlerin çapında genişlemeye yol açarken, asetozolamid bazal intrakraniyal damarlarda daralma ile birlikte kortikal küçük damarlarda genişlemeye yol açmaktadır. Serebrovasküler hastalıklar sonucu bazal intrakraniyal damarlarda ve kortikal küçük damarlarda da farklı değişiklikler ortaya çıkabildiğinden göreceli kan akım hızlarının kullanılması yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Mutlak ve göreceli akım hızları dışında pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (IR) gibi parametreler de kullanılmaktadır (7,8). Bu indeksler, probe ile damar arasındaki açıdan etkilenmemektedir. $PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, $IR = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ şeklinde hesaplanır. Aynı kişide, farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde, PI'leri arasında belirgin farklılıklar saptanmış, IR'lerinde ise farklılıklar daha az görülmüştür (9). Ekstrakraniyal ICA'da darlık olması halinde PI düşmektedir. Yine de damarların dinamiğindeki değişiklikler, kalp hızı, kan hacmi, kanın yoğunluğu, damarların kasılıp-genişleyebilirlikleri kan akımının formunu etkiledikleri için PI, damar direncini göstermekte tek başına yetersiz kalmaktadır (10).

TCD, subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın değerlendirilmesinde, AVM'ların besleyen damarlarının saptanmasında, bu hastalıklara yönelik tedavilerin hemodinamik etkilerini saptamada, beyin ölümünün kesin tanısında, kafa travmasının yoğun olarak takip edilmesinde, intra ve postoperatif cerrahi girişimlerde izleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (11).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın tanısında kan akım hızı ölçümleri

Subaraknoid kanama sonrası, komplikasyon olarak serebral arterlerde ortaya çıkan spazm bir çok faktöre bağlıdır ve farklı evreleri olan bir durumdur. Muhtemelen ilk aşamada oluşan spazm, kanama ile ortaya çıkan vazomotor maddelerin damar duvarı ile etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Daha sonra ise organik vasküler hasar oluşmakta ve damar duvarında daralma ile sonuçlanmaktadır (12,13).

Vazospazmın geliştiği damardaki

hemodinamik etkiler şu şekildedir, daralan segmentte kan akım hızı ve rezistans artar, basınç azalır. Eğer kollateral dolaşım yeterli ve serebral otonüregülasyon bozulmamış ise serebral kan akımı iskele oluşturacak kritik değerlere kadar düşmez. Böyle bir durumda vazospazm olmasına karşın hastalarda iskemik belirti ve bulgu gelişmemektedir.

Halen, vazospazmın gelişimini ve operasyon zamanını belirlemede, anjiyografi standart metod olarak kullanılmasına karşın, invazif bir girişim olması ve sık aralıklarla tekrarlamanın zor olması uygulamada güçlük yaratmaktadır.

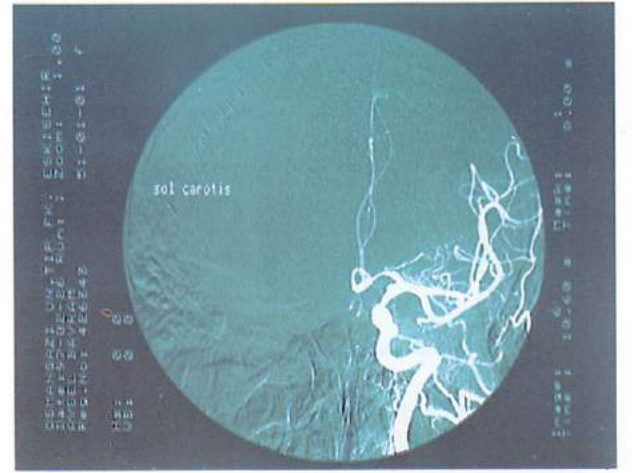
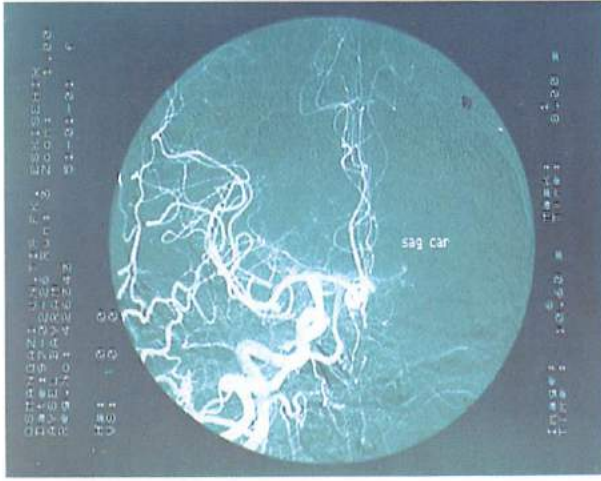
Spazmın geliştiği damar segmentinde kan akım hızı yüksek bulunacaktır. Kan akım hızı, damar çapı ile ters orantılı olduğundan TCD ile vazospazmı değerlendirmek olanaklıdır (14-16). Bu çalışmalarda anjiyografi ile spazm saptanan MCA'da, TCD ile MCA'da artmış kan akım hızları (120 ile 240 cm/s) gösterilmiştir. 150-200 cm/s arasındaki değerler ileri derecede spazmı, 200 cm/s'den daha fazla değerler ise anjiyografik olarak belirgin vazospazm ile birliktedir (17-20).

Kan akım hızları, kişiler arasında geniş değişiklikler gösterdiğinden mutlak değerler yerine, göreceli değerlerin kullanılmasının daha uygun olduğu önerilmiştir. Başlangıç değerinden %50 artış veya azalma, damar daralmasını-genişlemesini veya kan akımının artmasını-azalmasını gösterebildiği gibi normal olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenle %50'den fazla artışın dikkate alınması daha uygundur. Başlangıç değerinin bilinmediği durumlarda 120 cm/s'den fazla değerler değerlendirilmelidir. Bir çok çalışmada, TCD ile günde %50'den fazla kan akım hızı artışı saptandığında vazospazm ile korele olduğunu göstermişlerdir (21-23).

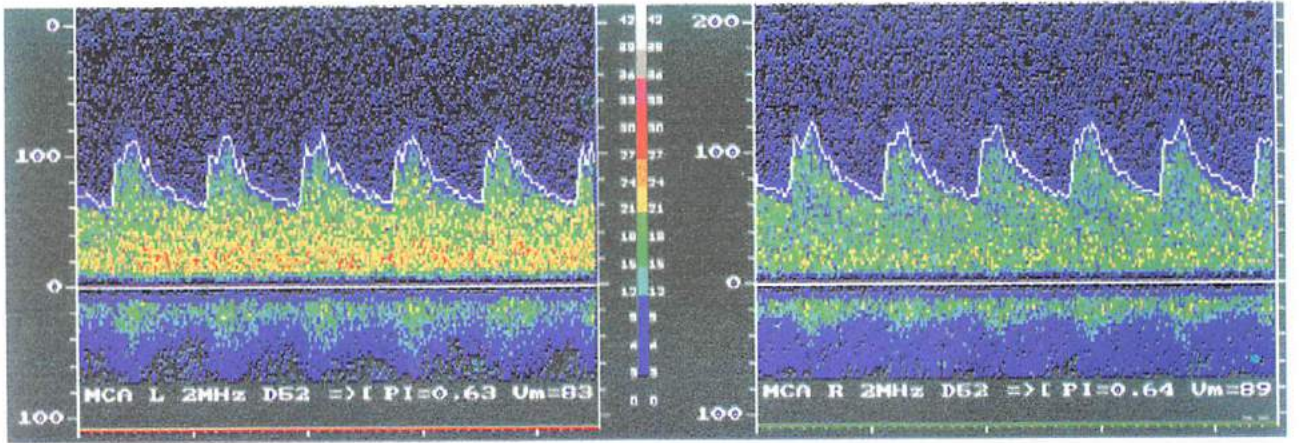
Bundan başka kan akım hızı, damarın daralmasına bağlı olabildiği gibi, kan akımının artmasına da bağlı olabilir. Bunu ortaya çıkarmak için eş zamanlı olarak aynı tarafta MCA ve ICA'da kan akım hızlarının ölçülmesi, ve MCA/ICA oranının hesaplanması gereklidir. Şiddetli vazospazm durumlarında MCA/ICA oranı artacaktır. Bu değer normalde 1.70.4'dir ve 3'ün üzerindeki değerler anjiyografik olarak MCA'da vazospazm ile birliktedir (Tablo I). Çünkü MCA'da kan akım hızı artmıştır, ICA'da ise serebral vasküler direncin artmasına bağlı olarak kan akım hızı azalmıştır (19,24-26).

MCA'da V_{mean}	MCA/ICA hız oranı	Yorum
<120 cm/s	<3	Normal nonspesifik artış MCA'nın distalinde vazospazm
120-200 cm/s	3-6	MCA'nın proksimalinde vazospazm
>200 cm/s	>6	MCA'nın proksimalinde şiddetli vazospazm

Tablo I MCA'da vazospazmın tanı kriterleri (25)



Şekil 2: A.B. 45y kadın hastanın subaraknoid kanamadan sonraki 10. uncu günde yapılan anjiyografisinde sol MCA'nın 1. inci parçasında vazospazm görülmektedir.



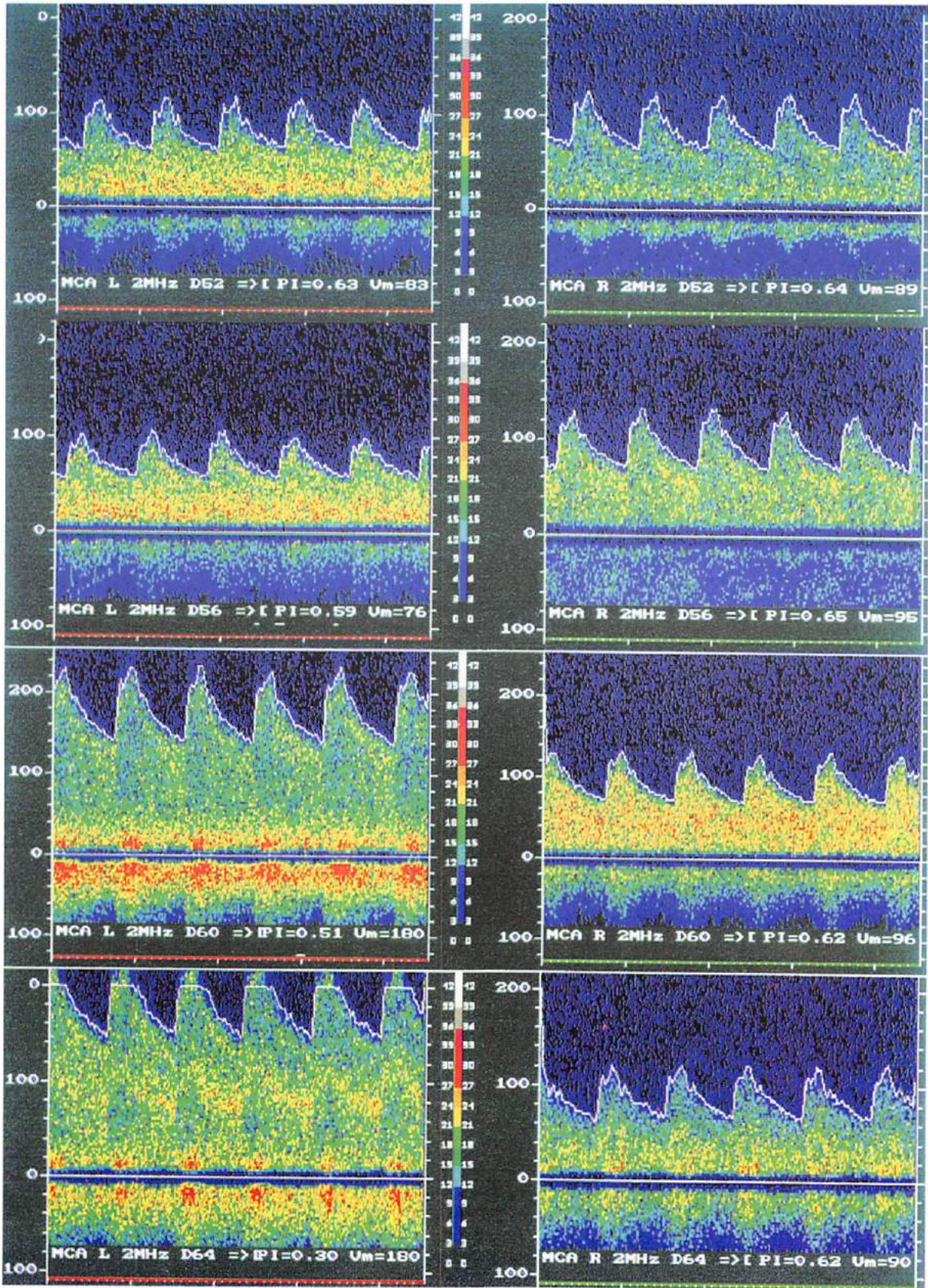
Şekil 3: Aynı hastanın anjiyografiden hemen önce uygulanan TCD ile ölçülen kan akım hızı değerleri, anjiyografik olarak vazospazm ile uyumlu bölge ile korelasyon göstermektedir.

TCD ile vazospazmın yerleşimi saptanabilir. Bir çalışmada anjiyografide %25 oranında eşit dağılım, %50 oranında basal damarlarda sınırlı, %42.5'unda basal ve distal damarlarda birlikte, %7.5'unda distal damarlarda saptanmış. TCD distal damarlardaki vazospazmı göstermede başarılı olmamasına rağmen vazospazmların çoğunluğunun basal damarlarda olması TCD'in önemini artırmaktadır. Ayrıca distal damarlarda oluşan vazospazm sonrasında iskemik defisit gelişme şansı daha azdır (27).

Çok kanallı TCD tekniği uygulanarak vazospazmın yerini saptamak olanaklıdır. Şekil 4'de aynı hastanın değişik derinliklerde elde edilen kan akım hızları vazospazmın yerini saptamada ya da vazospazmın en şiddetli olduğu bölgeyi ve aynı zamanda tek bir derinlikte ölçülen

kan akım hızlarının yanıltıcı olabileceğini göstermektedir.

Klinik durum, serebral vazospazm, intrakranyal basınç ve TCD parametreleri subaraknoid kanama sonrasında karşılaştırılmış ve serebral sirkülasyon rezistans indeksi 0.5'den düşük olanlarda, ortalama kan akım hızları vazospazmın şiddeti ve gerçek zamanını yansıtmada oldukça başarılı olmuştur. Rezistans indeksinin yükselmesi ile birlikte ortalama kan akım hızlarında düşüşler saptanmıştır. Bunun olası nedenini vazospazmın azalmasından çok, intrakranyal basınç artışından olduğunu göstermişlerdir. Belirgin derecede intrakranyal basınç artışı ile birlikte ortalama kan akım hızlarının tek başına değerlendirilmesi yanlış-negatif sonuçlar doğurmaktadır (28).



Şekil 4: Aynı hastanın değişik derinliklerde elde edilen kan akım hızları

ACA'da vazospazmı değerlendirmek zordur. Çünkü spastik ACA'nın saptanması teknik olarak zorluk çıkarır, ayrıca Willis poligonunda ACA ile değişkenlikler çok fazladır. Ek olarak ACA, kollateral dolaşım ile kolaylıkla kompanze edilebilir. Bu nedenlerle ACA'da damar çapı ile kan akım hızları arasında korelasyon yapmak oldukça zordur. Yine de her iki taraf ACA'daki kan akım hızlarının karşılaştırılması fikir verebilir (14).

Anterior kommunikan arter anevrizmaları ile oluşan subaraknoid kanamada vazospazm ile ortalama kan akım hızlarının korelasyonu yapılmış. ACA'da ortalama kan akım hızları 120-140 cm/s iken anjiyografik olarak vazospazm gösterilmiş, ancak 140 cm/s hızı spazm ile daha fazla korele bulunmuştur. MCA'da ortalama kan akım hızları ile spazm arasında sensitivite %86, spesifiklik %98, ACA'da sensitivite %13, spesifiklik %100 bulunmuş. Toplam olarak sensitivite %45, spesifiklik %96 (29), bir başka çalışmada ise ACoA anevrizmasında, MCA'da sensitivite %55 olarak bulunmuştur (30). Sonuç olarak MCA'da kan akım hızları ACoA anevrizmaları için sensitif değildir ve negatif sonuçlar verebilmektedir.

PCA'da kan akım hızları 85 cm/s'den daha fazla olduğunda vazospazm geliştiği düşünülebilir, ancak anjiyografi ile normal olarak gözlenen PCA'larda artmış kollateral dolaşımdan dolayı, yüksek kan akım hızları da elde edilmiştir (24). Vertebral arter için sensitivite %44, spesifiklik %87.5, baziller arter için sensitivite %76.9, spesifiklik %79.3 olarak saptanmıştır. Vertebral arter için kan akım hızı 80cm/s ve üzeri olarak kabul edildiğinde ve baziller arter için kan akım hızı 95cm/s ve üzeri kabul edildiğinde bu değerler %100'e ulaşmaktadır (31).

Subaraknoid kanama sonrasında, ACA ve PCA'da vazospazmı saptamak amacı ile TCD incelemesi yapılmış ve sırasıyla 120 ve 90 cm/s üst sınır olarak kabul edilmiştir. ACA'da sensitivite %18, spesivite %65; PCA'da sensitivite %48, spesivite %69 olarak bulunmuştur. ACA için 130 cm/s, PCA için 110 cm/s olarak kabul edildiğinde ise, spesivite %100 ve %93 olarak saptanmıştır (32).

Subaraknoid kanama sonrası yalnızca kan akım hızlarının ölçümü değil, ayrıca serebrovasküler otoregülasyon da değerlendirilmiştir (CO₂ ile: normo-, hipo ve hiperkapni). Subaraknoid kanama sonrası 2.haftada CO₂'e reaktivite belirgin derecede azalmış olarak bulunmuştur. Bu olgularda nimodipin verilmesi reaktivite testlerinde herhangi bir değişiklik ortaya çıkarmamıştır (33).

Subaraknoid kanama sonrası ICA ve MCA'da vazospazmı değerlendiren bir başka çalışmada ise 130 cm/s ve üzeri spazm için kabul edildiğinde,

spesifiklik ICA için %100, MCA için %96 olarak saptanmıştır (34).

Hipertansif olan ve olmayan subaraknoid kanamalı hastalarda TCD ile kan akım hızları ölçülmüş ve hipertansiflerde MCA'da kan akım hızları normallere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak hipertansif hastalarda MCA'da kan akım hızlarında hafif veya orta derecede artışlar bile belirgin vazospazm ile korelasyon göstermiş (35)

Vazospazmın ortaya çıkış zamanı ve seyri

Vazospazmın gösterilmesi yanı sıra, vazospazmın ortaya çıkış zamanı ve takibi açısından da TCD kullanışlı bir yöntemdir. Vazospazm, subaraknoid kanama sonrası 3.üçü günde belirmeye başlar, 6-8.nci günlerde en yüksek seviyesine ulaşır ve 12.nci günden itibaren azalmaya başlar (36). TCD ile takip edildiğinde en yüksek kan akım hızlarına 7-12.nci günler arasında (37,38) ulaşıldığına işaret edilmiştir. Ayrıca kan akım hızlarında hızlı artış ortaya çıktığında iskemik serebral enfarkt gelişme riskinin daha fazla olduğuna da dikkat çekmişlerdir. Bu hastalardaki kan akım hızındaki artış, anjiyografik olarak vazospazmın saptanmasından önce gelişmektedir. Aynı hastalarda CBF ölçümleri ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. CBF stabil ise iskemik defisit gelişmemekte, CBF belirgin derecede düşmüş ise iskemik defisit gelişmektedir (39).

Gecikmiş iskemik defisitler ile kan akım hızları arasındaki korelasyon:

Anjiyografi ile şiddetli derecede vazospazm gösterilmesine karşın, hastalarda vazospazma ait belirti olmayabilir. Muhtemelen bu negatiflik iyi gelişmiş kompanzasyon mekanizmaları ve kollateral dolaşımdan dolayıdır. TCD ile ölçülen yüksek kan akım hızlarını değerlendirirken aynı şekilde düşünmek gerekir.

MCA'da ortalama kan akım hızlarının 200 cm/s'den daha fazla saptanan hastalarda gecikmiş iskemik defisit oluşma oranı daha yüksek olarak bulunmasına karşın, belirti vermeyen hastalar da yüksek kan akım hızları saptanmıştır ve hatta 200cm/s'nin üzerindeki hızlarda bile klinik olarak nörolojik defisit saptanamamış olgular yer almaktadır (37,40). Aynı çalışmada 120-140 cm/s'lik hızların bulunduğu hastaların hiçbirinde iskemik defisit gösterilememiş, buna karşın kan akım hızları yüksek olarak saptanmayan hastalarda klinik ve CT ile iskemik enfarkt alanları saptanmıştır. Bu olgularda vazospazmın distalde olma olasılığı yüksektir (15, 27).

TCD ile subaraknoid kanama sonrası gecikmiş iskemik defisit gelişme arasında korelasyonun araştırıldığı bir başka çalışmada; ortalama kan akım hızları 120 cm/s'nin üzerinde olan 57

hastanın 23'ünde nörolojik defisit gelişmiş. Nörolojik defisit gelişen hastalarda ortalama kan akım hızları 170 ± 12.8 cm/s olarak bulunmuş, defisit gelişmeyen 17 hastada ise ortalama kan akım hızları 155 ± 11.2 cm/s bulunmuştur. Sonuç olarak yüksek kan akım hızları defisit gelişme yönünden korelasyon göstermediğini vurgulamışlardır (41).

¹³³Xe-CT ve TCD ile subaraknoid kanamalı hastalarda, kan akım hızları ile bölgesel kanlanma arasında korelasyon araştırılmış. rCBF arttığında, MCA peak sistolik kan akım hızı yüksek bulunmuş, buna karşın nörolojik defisit ile korelasyon saptanmamış. Günlük hızlı kan akım artışları ile rCBF arasında bir ilişki saptanmamış. rCBF azaldığında ise iskemik defisit gelişmiş. Bu nedenle TCD ölçümlerinin tek başına yanıltıcı olabileceği ileri sürülmüştür (42). Yine bir başka çalışmada nörolojik defisiti olanlarda hem kan akım hızı hem de kan akımı yüksek bulunmuş; nörolojik defisiti olmayan olgularda ise kan akım hızları artmış olmasına karşın, kan akımında artış saptanmamış; nörolojik defisiti olan bir başka hasta grubunda ise kan akımında artış olmasına karşın, kan akım hızlarında artış gözlenmemiştir. Bu çalışmada da nörolojik defisiti olmayan hastalarda artmış kan akım hızlarının vazospazma değil, hiperemiye işaret ettiği gösterilmiştir (43).

Subaraknoid kanama sonrası TCD ile izleme ve operasyon zamanı

Düşük risk grubundaki hastalar, genellikle ilk 72 saat içinde opere edilirler. Bu hastalarda ilk 72 saat içinde vazospazm gelişmesi sık görülmemektedir. TCD ile günlük olarak bu hastaların takip edilmesi operasyon zamanının belirlenmesinde yarar sağlayabilir. Ani olarak MCA'da kan akım hızının yükselmesi veya MCA/ICA oranının artması, klinik olarak belirti vermese bile operasyon için risk taşıyabilmektedir (25). İlk 48 saat içinde opere edilen hastalarda, operasyon sonrasında vazospazm gelişme riski, 49-96 saat içinde opere edilen hastalara göre daha düşüktür (44).

Vazospazmın tedavisinin kan akım hızları üzerine etkisi

Vazospazmdan dolayı gelişen iskemik defisitlerin tedavisinde volum artırma ve kan basıncını yüksek tutma (45), kalsiyum kanal blokerleri (46), transluminal anjiyografi (47) kullanılmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması kan akım hızlarının yükselmesine engel olmamakta, ancak kalsiyum kanal blokeri kullanılmayan hastalardan daha az yükselmelere neden

olmaktadır (46,48). Kan akım hızlarında belirgin düşüşlere neden olmasa da klinik olarak yarar sağlamaktadırlar (49). Bir başka çalışmada ise nicardipine'nin hem anjiyografik olarak vazospazmı azalttığı, hem de kan akım hızlarında belirgin azalma sağladığı, bununla paralel olarak da iskemik defisit oranının büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir (50,51).

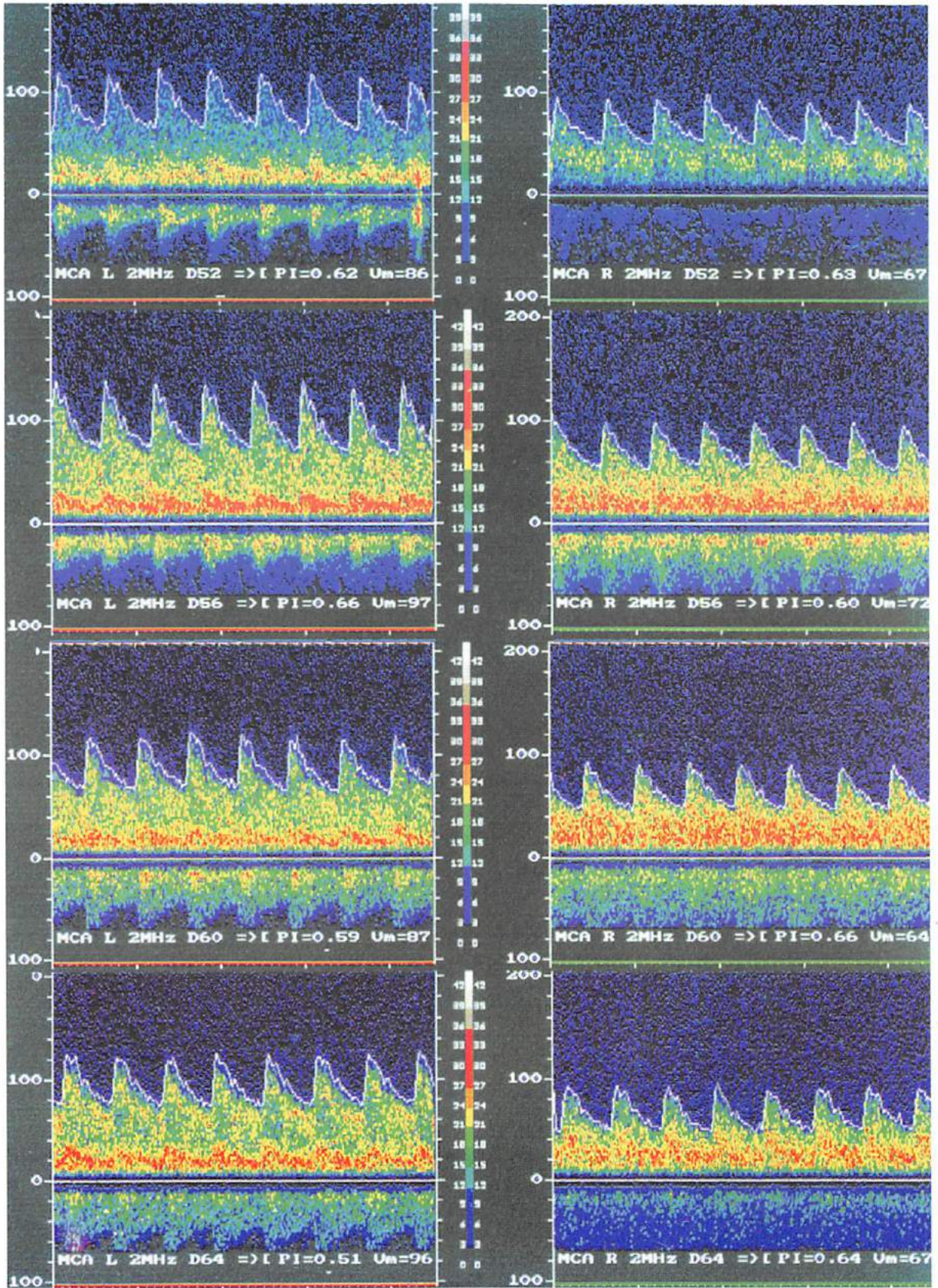
Subaraknoid kanama sonrası intravenöz nicardipin verilen ve verilmeyen semptomatik hastalarda ortalama kan akım hızları arasında farklılık bulunmamıştır. Bu hastaların hepsine intraarterial papaverin infüzyonu yapıldıktan sonra TCD ölçümleri tekrarlandığında ortalama kan akım hızlarında belirgin düşüş gözlenmiştir (52).

Intravenöz nimodipin ile tedavi edilen subaraknoid kanamalı hastalarda 2 ile 4mg/saat dozlarında verilenler arasında belirgin farklılık saptanmış, nimodipine dozu 2mg/saate indiğinde ortalama kan akım hızlarında yükselişler, 4mg/saate çıktığında ortalama kan akım hızlarında düşüşler gözlenmiştir (53).

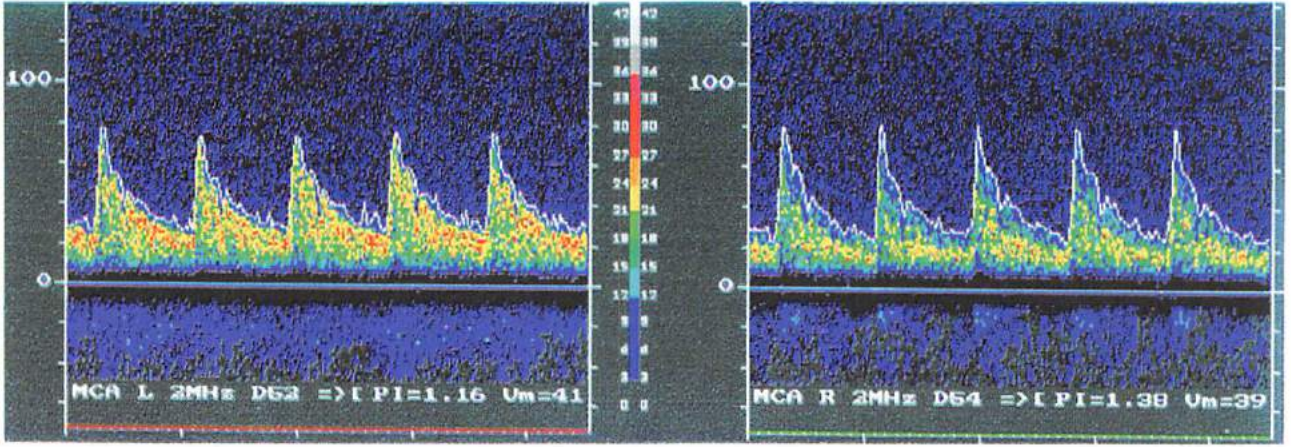
Transluminal anjiyoplasti uygulanan hastalarda, vazospazma bağlı iskemik defisitler düzelmekte, anjiyografik olarak vazospazm geri dönmekte ve kan akım hızlarında da belirgin düşüşler sağlanmaktadır (47,54,55). Bir başka çalışmada ise reanjiyoplasti ve/veya papaverin infüzyonu ile takip ettikleri hastalarda, tüm hastalarda kan akım hızlarında düşüş ile birlikte klinik düzelme göstermişlerdir (56). Postoperatif balon anjiyoplasti, subaraknoid kanama geçiren ve anevrizma kliplenmesi yapılan hastalarda uygulanmış. İşlem sonrası ve öncesi yapılan TCD ölçümlerinde kan akım hızlarında belirgin azalma ve SPECT çalışmaları ile korele vazospazmda belirgin azalma saptanmıştır (57).

Bir başka tedavi yöntemi olan intrasisternal trombolizis (rTPA ile) ile subaraknoid kanama sonrası pıhtılar başarılı bir şekilde eritilmiştir ve bu hastalarda iske mi gelişmemiştir. Ancak bu tedavi spazm gelişmesini engelleyememiştir (58). rTPA ile intraoperatif trombolizis uygulanan bir başka çalışmada ise hastalarda postoperatif dönemde ölçülen kan akım hızları, uygulanmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve bu hastaların hiçbirinde vazospazm gelişmemiştir (59).

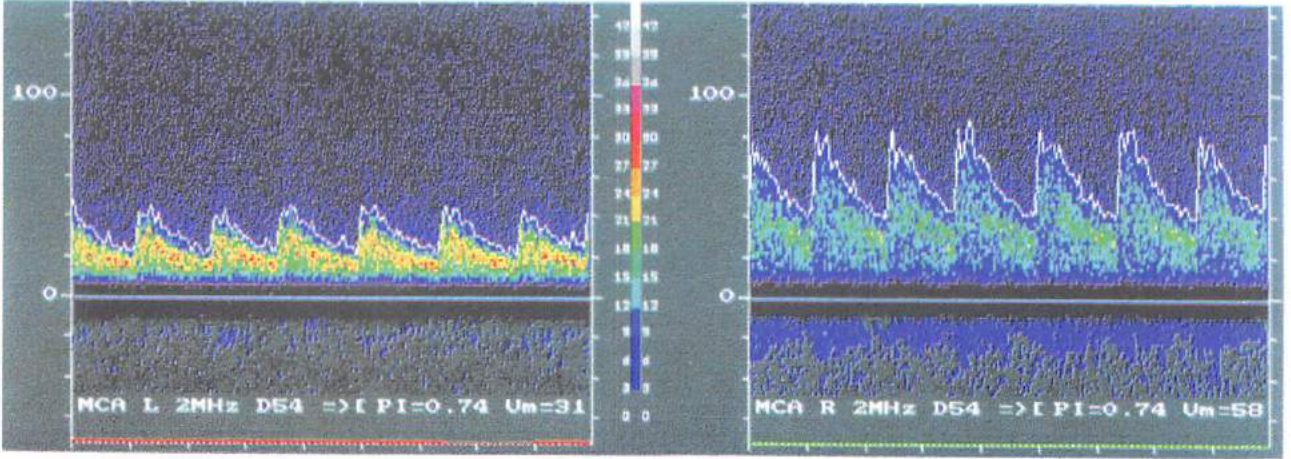
Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önlemek amacı ile deneysel olarak calcitonin gene-related peptide (CGRP) infüzyonu yapılmış, iki taraflı MCA ve ICA kan akım hızları ölçülmüş, MCA/ICA oranı hemodinamik indeks olarak hesaplanmış, CGRP verilmesinden sonra kan akım hızlarında belirgin azalmalar meydana gelmiş, hemodinamik indekste, pulsatile indekste, kan basıncında ve şuur seviyesinde belirgin değişiklik olmamıştır (60).



Şekil 5: Aynı hastanın iv-nimodipin tedavisinden sonraki aynı derinliklerde elde edilen kan akım hızları, TCD ölçümleri kanamadan sonraki 18 günde yapılmıştır. Tedaviden sonra kan akım hızlarında belirgin düşüşler gözlenmektedir.



Şekil 6: M.Y., 59, erkek hasta, intraserebral kanama sonrası kafa içi basınç artışına bağlı kan akım hızlarında iki taraflı azalma dikkati çekmektedir.



Şekil 7: T.P, 32y, erkek hasta, başağrısı nedeni ile incelenen hastada kanamamış AVM saptandıktan sonra yapılan TCD incelenmesinde, AVM'nin olduğu tarafta kan akım hızının karşı tarafa göre belirgin derecede düşük olduğu gözlenmektedir.

Kafa travması ve intraserebral parankimal kanama

Kafa travması sonrası, serebral kan akımında artma veya azalma gibi değişiklikler olabildiği gibi, normal de olabilir. Metabolik gereksinimin ötesinde kan akımındaki artışa hiperemi denilir ve bu durum vazojenik ödeme ve ikincil bir kanamaya neden olabilir. Metabolik gereksinimin azalmasına ve/veya intrakranyal basıncın artmasına bağlı olarak da serebral kan akımında azalma ve bunun sonucunda da serebral iskemide gelişebilir. Kafa travması sonrasında bozulmuş otoregulasyondan dolayı, serebral kan akımı sistemik kan basıncından da çok fazla etkilenmektedir (61,62). TCD, bu hastalarda göreceli kan akım değişikliklerini gösterebilir (63,64).

Azalmış serebral kan akımı, TCD'deki dalga formunda karakteristik değişikliklere neden olur. Başlangıçta diastolik kan akım hızında azalma ve sistolik kan akım hızında artma olur, bunun sonucunda da pulsatilite indeksi artar, ortalama

kan akım hızında ise belirgin değişiklik olmayabilir. Mikrosirkülasyonda intrakranyal basınç, diastolik basınca yaklaştıkça, diastolik kan akım hızı sıfıra ulaşır. intrakranyal basıncın daha da artması diastolik kan akımında ters dönmeye neden olur (65,66).

Kapalı kafa travması sonrası, TCD ve SPECT ile seri ölçümler yapılmış, artmış kan akım hızlarına artmış serebral perfüzyon eşlik etmiş, artmış kan akım hızlarının vazospazma işaret ettiği belirtilmiştir (67).

Diffüz ve fokal serebral yaralanma sonrası diffüz aksonal yaralanma ve erken intrakranyal sekel gelişebilir. Ortalama MCA kan akım hızları değişken olmakla birlikte, muhtemelen artmış kafa içi basınç ve azalmış serebral perfüzyon basıncından dolayı, hematoma tarafında azalma görülmektedir (68).

Kafa travması sonrası ilk 3 günde MCA ve ICA'da kan akım hızları düşüş göstermekte, 5 ve 7.günler arasında ise en fazla olmak üzere artış olmaktadır. İlk günlerde ortaya çıkan düşük

vazoreaktivite, klinik gidiş ile korelasyon göstermemektedir (69).

Şiddetli intrakranyal kanamada CO₂ testi ve serebral vazoreaktivite ölçümleri, klinik gidiş hakkında bilgi vermektedir. Intrakranyal basınç artışı düşük olan hastalarda CO₂ reaktivitesi daha iyi olup, bu grup hastalarda klinik gidiş umut vericidir (70).

Kafa travması sonrası ilk 72 saat içinde, Glasgow koma skoru (GKS) ile BFV değişiklikleri arasında korelasyon araştırılmış ve düşük GKS'lu hastalarda yüksek BFV değerleri bulunmuştur. Yüksek BFV değerleri bulunan hastaların bir kısmında kanama rastlanmamış, buradan negatif sonuçların ortaya çıkabileceği ve olayın tek bir parametre ile açıklanamayacağı belirtilmiştir (71).

Kafa travması sonrası TCD, cerebral perfüzyon basıncı, GKS, intrakranyal basınç ölçümleri yapılmış ve hastalar 6 ay sonra kontrol edilmişler ve bu incelemeler içinde cerebral perfüzyon basıncı ve TCD ölçümleri vazospazmı ortaya çıkarmada en hassas olarak saptanmıştır (72).

TCD ile intraserebral kanamalarda hematoma hacminin, intrakranyal hemodinamik denge üzerine olan etkileri araştırılmış ve hacim ölçümleri CT ile yapılmış olan hastalarda hematoma hacminin 25 ml'nin üzerine çıktığı durumlarda pulsatilite indeksi artmış ve MCA'da kan akım hızları azalmış olarak saptanmıştır (73).

Arteriovenöz malformasyonlar

AVM'ı besleyen damarlarda kan akım hızı artmış, vasomotor reaktivite ise azalmış olarak saptanmıştır. AVM ile aynı taraftaki damarlarda normal vasomotor aktivite yüksek basınçlı AVM'e işaret etmekte ve bu AVM'de kanama riskinin yüksek olduğunu göstermekte; vasomotor aktivite bozuk ise AVM'nin düşük basınçlı olduğuna işaret etmekte ve nörolojik defisitlerin kanamadan çok hemodinamik yetmezliğe bağlı olduğuna işaret etmektedir (74).

Yine bir başka çalışmada, orta ve büyük AVM'lerin tanısında TCD %80 ve üzerinde sensitif olarak bulunmuş, spontan kanama üzerine kan akım hızlarını belirleyici olmadığı ileri sürülmüştür (75).

Cerrahi girişimler

Karotid endarderektomisi sonrası intraserebral kanama gelişebilmektedir. Sistolik kan akım hızının yüksek olması ve pulsatilite indeksinin yüksek olması intraserebral kanama gelişme riskini arttırmaktadır. Klemp açıldıktan sonra, kan akımında %175 ve daha üzerinde artış ve pulsatilite indeksinde %100 ve daha üzerindeki artış, intraserebral kanama oluşma riskini %100 olarak arttırmaktadır (76).

KAYNAKLAR

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774.
2. Aaslid R. Developments and principles of transcranial Doppler. In: Newell DW, Aaslid R. eds, *Transcranial Doppler*. Raven Press Ltd, New York, 1992.
3. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke.* 1986;17:913-915.
4. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K. Blood velocity and regional blood flow in defined cerebral artery systems. *Acta Neurochir.* 1989;97:47-52.
5. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, Dahl A, Nyberg-Hansen R, Russell D, Nornes H. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir.* 1989;97:139-145.
6. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Effect on nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke.* 1989;20:1733-1735.
7. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. *Proc R Soc Med.* 1974;67:447-449.
8. Planiol T, Purcellot L, Itti R. La circulation carotidienne et cérébrale. Progrès réalisés dans l'étude par les méthodes physiques externes. *Nouv Presse Méd.* 1973;37:2451-2456.
9. Maeda H, Etani H, Handa L, Tagaya M. A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:9-14.
10. Ley-Pozo J, Willmes K, Ringelstein EB. Relationship between pulsatility indices of Doppler flow signals and CO₂-reactivity within the middle cerebral artery in extracranial occlusive disease. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:763-772.
11. Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler ultrasonography: clinical applications in cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(10):1350-1364.
12. Hughes JT, Schiavichi PM. Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1984;48:515-525.
13. Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16:562-572.
14. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1984;60:37-41.
15. Sloan MA, Haley EC, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1989;39:1514-1518.
16. Newell DW, Winn HR. Transcranial Doppler in cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am.* 1990;1(2):319-328.
17. Fornezza U, Carraro R, Demo P, Zamperetti N, Volpin L, Landi A, De Luca GP, Benedetti A. The transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of vasospasm and of intracranial hypertension after subarachnoid hemorrhage. *Agressologie.* 1990;31(5):259-61.
18. Langlois O, Rabehenoana C, Proust F, Freger P, Tadie M, Creissard P. Diagnosis of vasospasm: comparison between arteriography and transcranial Doppler. A series of 112 comparative tests. *Neurochirurgie.* 1992;38(3):138-140.
19. Sekhar L, Wechsler LR, Yonas H, Luyckx KBS, Obrist W. Value of transcranial Doppler examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1988;22:813-821.
20. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir.* 1989;100:12-24.
21. Kacch DL, Despland PA, Tribolet N. Transcranial Doppler in the evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgie.* 1990;36(5):279-286.

22. Grosset DG, Straiton J, du Treu M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 1992;23(5):674-679.
23. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Cockburn M, Bullock R. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(2):183-187.
24. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir*. 1988;suppl 42:81-84.
25. Seiler RW, Newell DW. Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. In: Newell DW, Aaslid R. eds, *Transcranial Doppler*. Raven Press Ltd, New York, 1992.
26. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Bullock R. Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 1993;7(3):291-298.
27. Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 1990;27:574-577.
28. Klingelhofer J, Dander D, Holzgraebe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg*. 1991;75(5):752-758.
29. Lennihan L, Petty GW, Fink ME, Solomon RA, Mohr JP. Transcranial Doppler detection of anterior cerebral artery vasospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(8):906-909.
30. Creissard P, Proust F, Langlois O. Vasospasm diagnosis: theoretical and real transcranial Doppler sensitivity. *Acta Neurochir Wien*. 1995;136(3-4):181-185.
31. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(11):2187-2197.
32. Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, Burch CM, Rigamonti D, Permutt T, numaguchi Y. Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography. The challenges of the anterior and posterior cerebral arteries. *J Neuroimaging*. 1996;6(2):87-93.
33. Seiler RW, Nirkko AC. Effect of nimodipine on cerebrovascular response to CO₂ in asymptomatic individuals and patients with subarachnoid hemorrhage: a transcranial Doppler ultrasound study. *Neurosurgery*. 1990;27(2):247-251.
34. Burch CM, Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*. 1996;6(1):8-15.
35. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Transcranial Doppler ultrasound in hypertensive versus normotensive patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1996;26(11):2071-2074.
36. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg J. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;48:173-178.
37. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Relation of cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasound to clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1986;64:594-600.
38. Harers AG, Gilsbach JM. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1987;66:718-728.
39. Mizuno M, Nakajima S, Sampei T, Nishimura H, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nathal Vera E. Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med chir Tokyo*. 1994;34(3):164-171.
40. Laumer R, Steinmeier R, Gonner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1998; 4: 87-97.
41. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Br J Neurosurg*. 1996;10(1):19-25.
42. Clyde BL, Resnick DK, Yonas H, Smith HA, Kaufmann AM. The relationship of blood velocity as measured by transcranial Doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1996;38(5):896-904.
43. Meixensberger J, Hamelbeck B, Dings J, Ernemann U, Roosen K. Critical increase of blood velocities after subarachnoid haemorrhage: vasospasm versus hyperaemia. *Zentralbl Neurochir*. 1996;57(2):70-75.
44. Romner B, Ljunggren B, Brandt L, Saveland H. Correlation of transcranial Doppler sonography findings with timing of aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 1990;73:72-76.
45. Award IA, Carter LP, Spetzler RF, et al. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke*. 1987;18:365.
46. Seiler RW, Grolimund P, Zurbrugg HR. Evaluation of the calcium antagonist nimodipine for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A prospective transcranial Doppler ultrasound study. *Acta Neurochir*. 1987;85:7-16.
47. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1989;71:654-660.
48. Harders A, Gilsbach JM. Haemodynamic effectiveness of nimodipine on spastic brain vessel after subarachnoid hemorrhage evaluated by the transcranial Doppler method. *Acta Neurochir*. 1988;suppl 45:21-28.
49. Petruk KC, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 1990;68:505-517.
50. Kassell NF, Haley EC, Torner JC, Kongable G, Nicardipine and angiographic vasospasm. *J Neurosurg*. 1991;74:341.
51. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78(4):548-553.
52. Yoshimura S, Tsukahara T, Hashimoto N, Kazekawa K, Kobayashi A. Intra-arterial infusion of papaverine combined with intravenous administration of high-dose nicardipine for cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Wien*. 1995;135(3-4):186-190.
53. Zygmunt SC, Delgado Zygmunt TJ. The haemodynamic effect of transcranial Doppler-guided high-dose nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Wien*. 1995;135(3-4):179-185.
54. Konishi Y, Maemura E, Sato E, Hara M, Takeuchi K. A therapy against vasospasm after subarachnoid haemorrhage: clinical experience of balloon angioplasty. *Neurol Res*. 1990;12(2):103-105.
55. Bracard S, Ducrocq X, Picard L, Marchal JC, Auque J. Transluminal angioplasty in the treatment of vasospasm. Value of transcranial Doppler in the diagnosis and follow-up. *Neurochirurgie*. 1992;38(3):165-169.
56. Romner B, Bellner J, Kongstad P, Sjöholm H. Elevated transcranial doppler flow velocities after severe head injury: cerebral vasospasm or hyperemia? *J Neurosurg*. 1996;85(1):90-97.
57. Hurst RW, Schnee C, Raps EC, Farber R, Flamm ES. Role of transcranial Doppler in neuroradiological treatment of intracranial vasospasm. *Stroke*. 1993;24(2):299-303.
58. Le Roux PD, Newell DW, Eskridge J, Mayberg MR, Winn HR. Severe symptomatic vasospasm: the role of immediate postoperative angioplasty. *J Neurosurg*. 1994;80(2):224-229.
59. Stolke D, Seifert V. Single intracisternal bolus of

recombinant tissue plasminogen activator in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary assessment of efficacy and safety in an open clinical study. *Neurosurgery*. 1992;30(6):877-881.

60. Schmidt JH, Christenson JT. Intraoperative use of rTPA for subarachnoid hemorrhage. *W V Med J*. 1994;90(3):98-100.

61. Juul R, Aakhus S, Bjornstad K, Gissvold SE, Brubakk AO, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (human alpha-CGRP) counteracts vasoconstriction in human subarachnoid haemorrhage. *Neurosci Lett*. 1994;170(1):67-70.

62. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 1984;61:241-253.

63. Muttuqin Z, Uozumi T, Kuwabara S, Arita K, Kurisu K, Ohba S, Kohno H, Ogasawara H, Ohtani M, Mikami T. Hyperaemia prior to acute cerebral swelling in severe head injuries: the role of transcranial Doppler monitoring. *Acta Neurochir Wien*. 1993;123(1-2):76-81.

64. Lindegaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjöberg D, Aaslid R, Nornes H. Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke*. 1987;18:1025-1030.

65. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20:45-52.

66. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg*. 1988;68:745-751.

67. Saunders FW, Cledgett P. Intracranial blood velocity in head injury. *Surg Neurol*. 1988;29:401-409.

68. Shigemori M, Tokutomi T, Kuramoto S, Moriyama T, Kikuchi N, Sasaguri Y. Diffuse axonal injury and early intracranial sequel in severe head injury. *Neurol Med Chir Tokyo*. 1991;31(7):390-395.

69. Steiger HJ, Aaslid R, Stoos R, Seiler RW. Transcranial Doppler monitoring in head injury: relations between type of injury, flow velocities, vasoreactivity, and outcome. *Neurosurgery*. 1994;34(1):79-85.

70. Klingelhofer J, Sander D. Doppler CO2 test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages. *Stroke*. 1992;23(7):962-966.

71. Goraj B, Rifkinson Mann S, Leslie DR, Kasof SS, Tenner MS. Cerebral blood flow velocity after head injury: transcranial Doppler evaluation. *Radiology*. 1993;188(1):137-141.

72. Zurynski YA, Dorsch NW, Feamside MR. Incidence and effects of increased cerebral blood flow velocity after severe head injury: a transcranial Doppler ultrasound study II. Effect of vasospasm and hyperemia on outcome. *J Neurol Sci*. 1995;134(1-2):41-46.

73. Mayer SA, Thomas CE, Diamond BE. Asymmetry of intracranial hemodynamics as an indicator of mass effect in acute intracerebral hemorrhage. A transcranial Doppler study. *Stroke*. 1996;27(10):1788-1792.

74. Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, Kuhne D, Berlitz P. Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial Doppler study. *Stroke*. 1994;25(8):1574-1580.

75. Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL. Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke*. 1995;26(6):1024-1027.

76. Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, van Gijn J, Ackerstaff RG. Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring. *Eur J Vasc Surg*. 1994;8(3):303-308.

AKUT SEREBRAL ARTER TIKANMALARINDA SÜPERSELEKTİF LOKAL İNTRAARTERİYEL TROMBOLİTİK TEDAVİ

Saruhan ÇEKİRGE

Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada akut serebrovasküler oklüzyonda lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavi ile ilgili ön deneyimler sunulmaktadır. 9 olguya lokal intraarteriyel fibrinolizis uygulanmıştır. Trombüs içine veya komşuluğuna yerleştirilen mikrokaterlerden ürokinaz verilmiştir. 6 olguda tromboliz ile anjiyografik olarak başarılı olunmuş, tam rekanalizasyon sağlanmıştır. Bir hasta tedavi sonrası enfarkt alanına hemoraji ile kaybedilmiştir. Anjiyografik olarak rekanalizasyonun sağlandığı 6 hastanın hiçbirinde nörolojik sekel kalmamış veya ancak minimal bulgu kalmıştır. Kesin bir yargı için ileri çalışmalar gerekli olmakla birlikte, akut serebrovasküler olaylarda, iyi seçilmiş erken başvuran olgularda, lokal intraarteriyel fibrinolizisin etkili bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: serebral oklüzyon, intraarteriyel, trombolitik

LOCAL INTRAARTERIAL THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE CEREBRAL ARTERY OCCLUSIONS

In this report, authors present their initial experience with local intraarterial fibrinolytic therapy in acute cerebrovascular occlusion. 9 patients have been treated by local intraarterial fibrinolysis. Following the placement of the microcatheter into or adjacent to the thrombi, urokinase was infused. Thrombolysis was angiographically successful in 6 patients, showing complete recanalization. One patient died secondary to hemorrhage into the infarcted area. No or minimal neurologic deficits were present in all 6 patients with angiographically demonstrated recanalization. Finally, it is suggested that local intraarterial fibrinolysis may be an effective treatment in the selected cases of acute cerebrovascular occlusion, though, further detailed studies are necessary for firm conclusions.

Key words: cerebral ischemia, thromboembolic stroke, thrombolytic therapy, interventional neuroradiology, complications, urokinase

GİRİŞ

Serebrovasküler olaylar ölüm nedenleri içinde üçüncü sıklıkta gelmektedir. Akut serebrovasküler olaylarda (ASO) başlıca üç faktör enfarkt genişliğine dolayısıyla prognoza etki etmektedir: i-Vasküler kollateral ağın rezerv kapasitesi ii-Serebral arterleri dolduran trombotik- embolik materyelin miktarı iii-Post-tromboembolik intravasküler fibrinolitik aktivite. Hiçbir klinik, laboratuvar veya anjiyografik veri ile gelişecek etkili fibrinoliz düzeyini öngörmek mümkün değildir (1). Wardlaw ve Warlow, ASO'da fibrinolizisin yarar sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Fakat oklüde bir serebral arterdeki tıkanıklığın giderilmesi ile nörolojik fonksiyon kaybının geri dönüşünün sağlanabileceği hipotezi halen klinik olarak ispatlanabilmiş değildir (3). Yine de bu hipotezden yola çıkarak ASO'da doku ölümü oluşmadan reperfüzyonu sağlamak amacıyla lokal fibrinolitik aktiviteyi arttıracak fibrinolitik maddelerden yararlanılmaktadır (1,3,4). Zeumer 1983'de lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavi (LİF) uyguladığı vertebrobasiler oklüzyonu olan beş olgudaki başarılı sonuçları yayınlamıştır (5). LİF son yıllarda giderek yaygınlaşan, endikasyonları dikkatle belirlendiğinde etkili bir tedavi yöntemi (1,3).

Bu çalışmada akut dönemde elde olunan diagnostik anjiyografi ile tromboembolik oklüzyon saptanan on olgudan dokuzuna uygulanan lokal intraarteriyel ürokinaz tedavisi; endikasyonlar, teknik özellikler ve sonuçları ile değerlendirilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

LİF uygulanması için incelenilen olguların klinik özellikleri ve tedavi verilen olgularda tedavi zamanlama, doz ve sonuçları tabloda gösterilmiştir. Eylül 1994- Ağustos 1997 arasında akut serebrovasküler olay nedeniyle acil servise başvuran olgulardan ilk 6 saat içinde acil bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılarak intrakraniyal kanama, fokal hipodansite alanı veya kitle etkisi izlenmeyen, anevrizma veya tümör olmadığı gösterilen beş olguya (Olgu no 1-5) acil koşullarda diagnostik selektif serebral anjiyografi incelemesi yapıldı ve yedisinde ürokinaz ile LİF uygulandı. Trombolitik tedavi bir olguda 7 saat olmak üzere diğer olgularda semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saatte tamamlanmıştır.

9 no'lu olguda baziler tepe anevrizmasının koil oklüzyonu sırasında arteria serebri posteriora tromboz gelişti. 10 no'lu olguda ise kallozal sulkus arteriyovenöz malformasyonunun (AVM) endovasküler tedavisi sırasında sol orta serebral arter santral dalında, kulavuz kateter ile mikrokater arasında pıhtı oluşumu ve bunun migrasyonuna bağlı olduğu düşünülen embolik oklüzyon meydana geldi. Nörogirişimsel işlem sırasında tromboembolik oklüzyon gelişen bu iki olgu da oklüzyonun saptanmasını takiben hemen uygulanan LİF ile tedavi edildi.

Diagnostik selektif serebral anjiyografi sadece klinik bulgu veren vasküler lezyona yönelik yapılmayıp, kollateral dolaşımın ve varsa diğer vasküler lezyonların tanımlanması amacıyla tüm serebral dolaşım; bilateral internal karotid arter

(İKA) ve vertebrobaziler sistem olmak üzere incelendi. Servikal karotid arter bifürkasyonu olası proksimal oklüzyonu araştırmak, eşlik edebilecek aterosklerotik değişiklikler nedeniyle gelişebilecek işleme bağlı komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla kateterizasyon öncesi değerlendirildi. Diagnostik anjiyografide ASO ile başvuran hastalardan birinde vertebrobaziler sistemde, altısında sadece orta serebral arterde (dördü sol, ikisi sağ) ve birinde de orta serebral arter ile birlikte internal karotid arterde olmak üzere tromboembolik oklüzyon saptandı. LİF için koaksiyel kateter sistemine geçildiğinde 5000 Ü heparin intravenöz verildi ve saat başı yarı dozda tekrarlandı. Hastaların nörolojik durumunun değerlendirilebilmesi için işlem öncesinde ve sırasında sedasyon uygulanmadı (Endovasküler anevrizma tedavisi nedeniyle genel anestezi uygulanan 9 no' lu olgu haricinde).

Mikrokater kılavuz kateter içinden emboli lokalizasyonuna kadar ilerletildi ve embolinin içinden veya proksimalinden 100.000 ünitesi 10-20 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılan ürokinaz (Ukidan 100,000; Serono Laboratories, Switzerland ve Abbokinase; Abbot Laboratories, IL, USA) 2 saatte toplam 1,000,000 Ü' yi geçmeyecek şekilde yavaş olarak manuel verildi. Her 50-100,000 Ü de kontrol anjiyografi ile tromboliz gelişimi değerlendirildi. Tüm olgularda işlem sonrası ilk 24 saat içinde, ikisinde işlemi takiben olmak üzere, kontrol BT tetkiki yapıldı.

SONUÇLAR

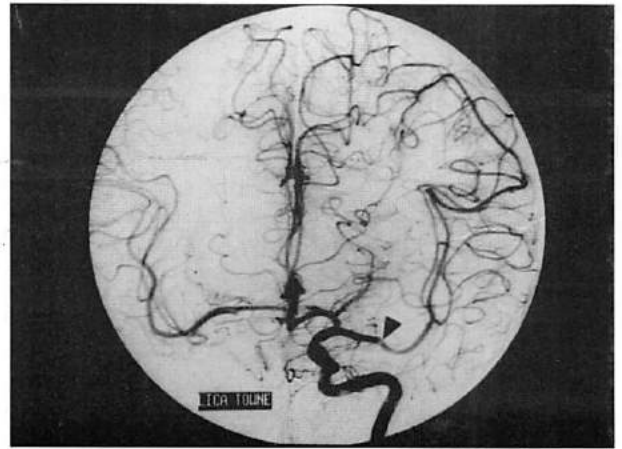
Diagnostik anjiyografi ile tromboembolik oklüzyon saptanan on olgudan dokuzuna ürokinaz verildi. 4 No'lu olguda orta serebral arter proksimalinde emboli ile oklüde olmakla birlikte pial kollaterallerden retrograd olarak orta serebral arter alanı beslenmekte idi ve hemiplejik olan hastanın anjiyografi sırasında klinik bulguları düzelerek ekstremité gücü 4/5' e yükseldi. Embolik oklüzyon gösterilmesine rağmen, hastanın yaşının ileri olması nedeniyle trombolitik tedavi ileri yaşlarda artan risk oranları dikkate alınarak uygulanmadı. Ancak, daha sonraki saatlerde hastanın nörolojik bulguları giderek artış gösterdi ve 24 saat içinde hemipleji yerleşti.

Altı olguda hemen tromboliz sonrası anjiyografik olarak tam rekanalizasyon (%60) sağlandı (Resim 1,2). Bu olgulardan beşinde hiçbir nörolojik sekel kalmadı. Birinde ise nörolojik bulgular önemli ölçüde düzeldi (Resim 2). Sol hemiplejik olarak gelen ve sağ orta serebral oklüzyonu saptanan bir hastada yapılan karotis incelemesinde de ipsilateral karotiste atherosklerotik plak üzerinde nonstabil trombus izlendi. Sağ orta serebral arter ürokinaz ile hemen rekanalize edildikten sonra bu karotise stent

yerleştirilerek lezyonun endovasküler tedavisi yapıldı (Resim 3). Dens sol hemiplejik gelen hasta tam nörolojik defisitsiz olarak halen kontrolümüzdadır. Stent 6. ay Doppler US'de tam patent olarak izlenmiştir.

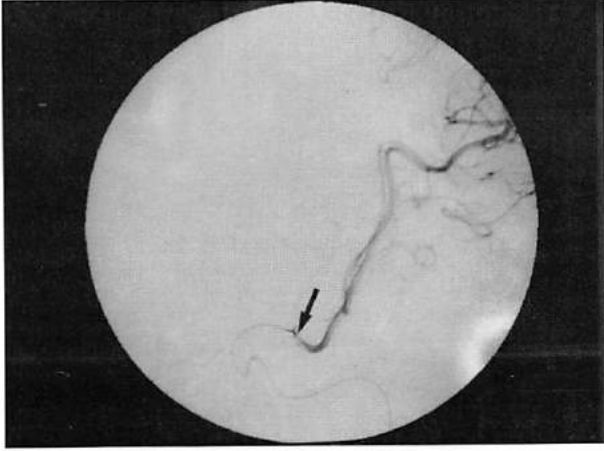
Nörogirişimsel işlemler sırasındaki iki tromboembolik komplikasyon dışında ASO ile gelen 8 hastanın 7'sine tromboliz yapıldı. 4 hastada tam rekanalizasyon sağlandı. Olgulardan ikisinde (Olgu No 9,10) nörogirişimsel işlem sırasında tromboembolik oklüzyon saptanmıştı. Her ikisinde de hemen verilen lokal ürokinaz tedavisini takiben oklüde olan dallar tümüyle rekanalize oldu. AVM nedeniyle girişimsel işlem yapılan olguda gelişen sağ hemipleji anjiyografik rekanalizasyonu takiben, afazi ise 24 saat içinde tam düzeldi. Anevrizma oklüzyonu yapılırken anjiyografik olarak posterior serebral arterlerin tıkanığı farkedilen hastada nörolojik bulgu hastanın genel anestezi altında olması nedeniyle değerlendirilemedi ancak tam rekanalizasyonun sağlandığı tedavinin sonrasında hastada hiçbir nörolojik kayıp gelişmedi.

Bir olguda (Olgu no: 5) işlem sırasında ektravazasyon gelişmesi üzerine işleme son verildi ve iskemik alan içerisine olan hemoraji fatal sonuçlandı. Tam rekanalizasyon sağlanamayan 3 vakada da orta serebral arter oklüzyonu mevcut idi. Bu üç vakanın birinde yukarıda bahsedildiği gibi fatal hemoraji gelişti. Diğer iki olgunun birinde sağ orta serebral arter ile birlikte sağ internal karotid arterde de trombotik oklüzyon vardı. Sol karotid arter yolu ile anterior komünikan arterden geçilerek sağ orta serebral arterdeki trombüse fibrinoliz yapıldı. Orta serebral arterin M1 parçası tam açıldı fakat distal dallarda tam rekanalizasyon sağlanamadı (Resim 4). 3. hastada da sol orta serebral arter ancak parsiyel olarak rekanalize edilebildi.

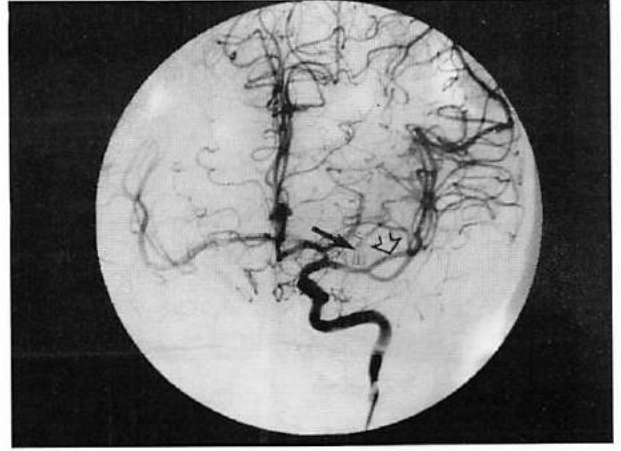


Resim 1: Olgu No 2

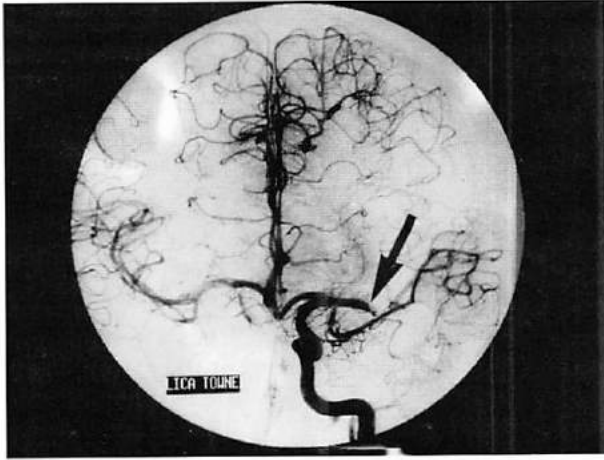
1A: Diagnostik anjiyogramda sol orta serebral arter dalları eksik doluş göstermektedir (embolik oklüzyon düzeyi okbaşı ile işaretli, orta serebral arterin süperior trunkusu dolmamaktadır)



1B: Mikrokateterden enjeksiyon (emboli ok ile işaretli).



1C: Tromboliz sonrası kontrol anjiyografide orta serebral arter süperior trunkusunun (açık ok), lentikülostriat arterler de (kapalı ok ile işaretli) dahil olmak üzere eksiksiz doluşu görülmektedir.

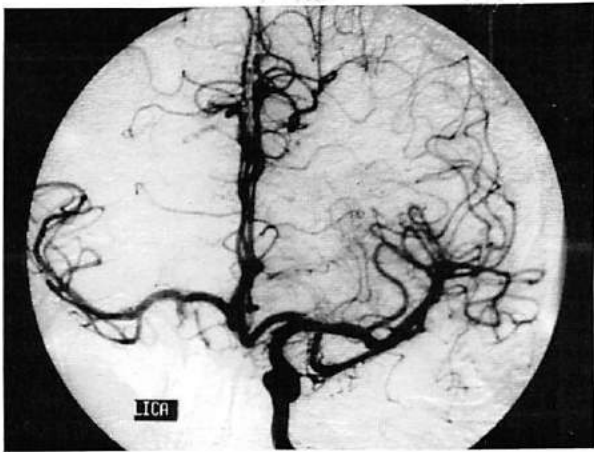


Resim 2: Olgu No: 3

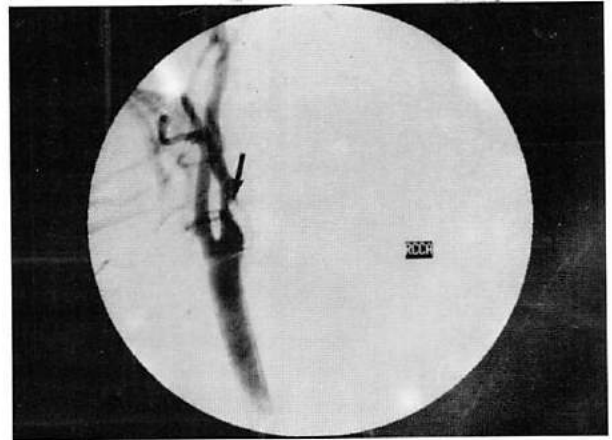
2A: Tromboliz öncesi anjiyogramda sol orta serebral arterin M1 segmentinde embolik oklüzyon (ok).



2B: Mikrokateterden enjeksiyon (emboliye ait dolma defekti ok ile işaretli).



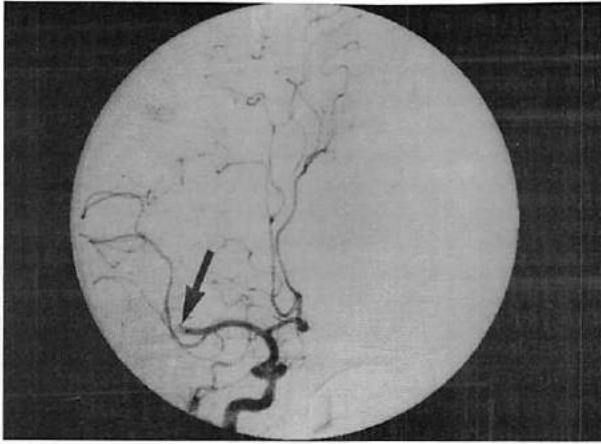
2C: Tromboliz sonrası anjiyogramda tüm orta serebral arter dalları doluş göstermektedir.



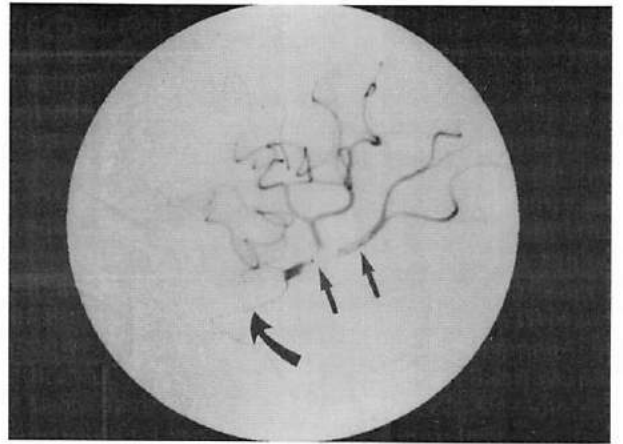
Resim 3: Olgu No: 6

3A: Sol hemiplejik gelen hastada karotis anjiogramında sağ İKA proksimalinde atherosklerotik plak üzerinde nonstabil trombus (ok)

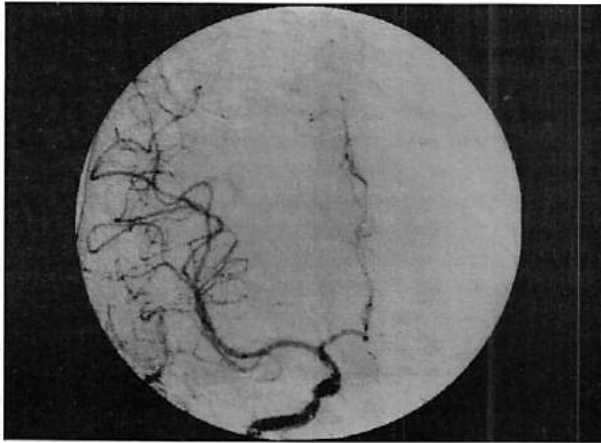
Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 99-108



3B: Sağ orta serebral arterde oklüzyon (ok)



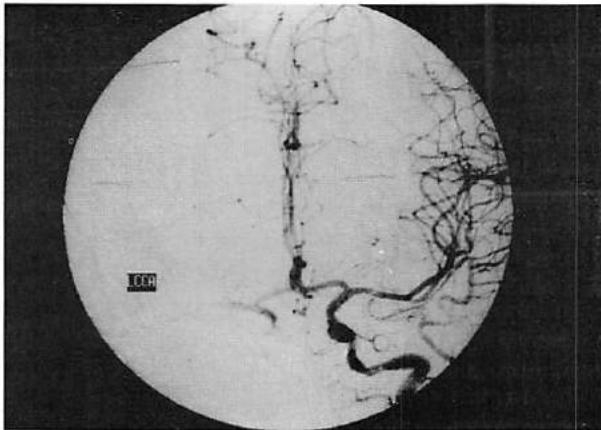
3C: Sağ orta serebral arter (lateral anjiogram) içindeki pıhtı (oklar) içine ürokinaz infüzyonu için yerleştirilmiş mikrokater (eğri ok)



3D: infüzyon sonrası orta serebral arterde tam rekanalizasyon

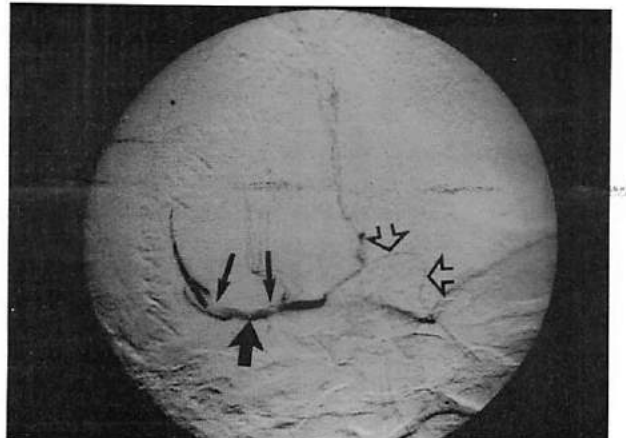


3E: Orta serebral arter rekanalizasyonu sağlandıktan sonra olayın tekrarlamaması için sağ İKA proksimaline yerleştirilen stent sonrası anjiografi.

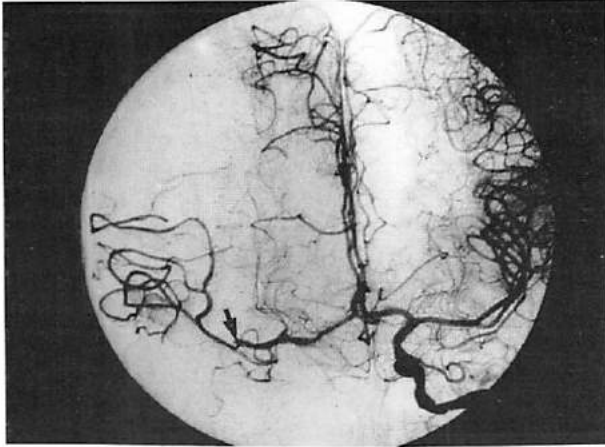


Resim 4: Olgu No: 8

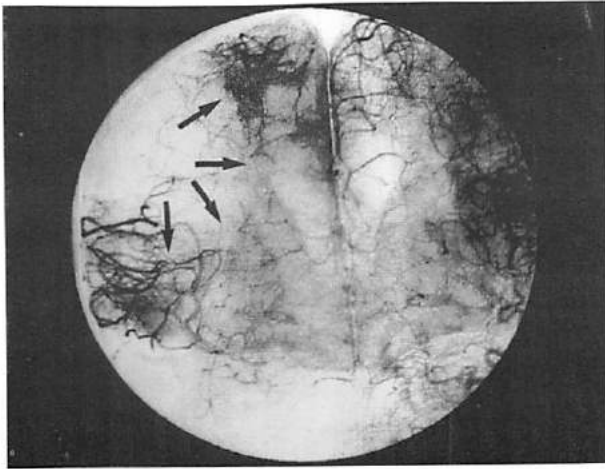
4A: Sol hemiplejik gelen ve sağ İKA 'i tam tromboze olan hastanın sol İKA anjiogramı; sağ İKA ile birlikte sağ orta serebral arterin de tam tromboze olduğunu gösteriyor.



4B: Mikrokater (açık oklar) sol İKA'dan anterior komünikan arter yolu ile sağ orta serebral arterdeki pıhtı (oklar) içine yerleştirilmiş durumda. Mikrokater ucu kalın kapalı okla işaretlidir.



4C: 1000.000 Ü ürokinaz infüzyonu ile sağ orta serebral arterin M1 parçası, inferior trunkusu ve lentikülositriat arterler tam rekanalize olmasına rağmen motor alanı besleyen süperior trunkusu (ok) rekanalize edilemedi.



4D: Resim 4C'deki anjiyogramın geç arteriyel fazında tromboliz ile reperfüzyonun sağlanamadığı wedge alan (oklar).

TARTIŞMA

Konservatif tedavi uygulanan, hemorajik olmayan majör ASO olgularının çoğu ağır nörolojik kayıp veya ölümlerle sonuçlanmaktadır. Saito ve arkadaşları (ark.) anjiyografik olarak orta serebral arter oklüzyonu gösterilen 40 olguluk serilerinde %30 ölüm oranı ve % 15'i orta, % 38'i ağır düzeyde olmak üzere % 53 oranında belirgin nörolojik kayıp bildirmektedirler (6). Ancak 7/40 (% 17) olguda prognoz iyi olarak seyretmiştir. Literatürde orta serebral arter oklüzyonunda mortalite oranı %5-40 arasında değişmektedir(7).

Vertebrobaziler sistemdeki ASO' ların doğal seyri çok daha ciddidir. Hacke ve ark. 65 olguda yaptıkları araştırmada LİF uygulanan 43 olgu ile medikal tedavi (antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar) verilen 22 olgudaki klinik seyir ve sonuçları karşılaştırılmıştır (8). LİF ile 43 olgunun 19'unda anjiyografik olarak rekanalizasyon

sağlanırken (%43), oklüzyonun sebat ettiği tüm olgularda klinik seyir fatal seyretmiş, rekanalizasyon sağlananlardan ise 5/19'i fatal sonuçlanmıştır. LİF uygulanan grupta yaşayan 14 olgudan 10'u ise iyi klinik seyir göstermiştir. Buna karşılık LİF uygulanmayan 22 olguluk grupta ise sadece 3 yaşayan vardır. 4 olguda hemorajik transformasyon gözlenmiş olup bu olguların hepsinde fatal sonuçlanmıştır. Ancak bu grupta, trombolitik tedavinin 24 saate varan uzun süreli infüzyonu, semptomların ilerlemesine dayanılarak tedaviye geç dönemde bile başlanması gibi prognozu etkileyecek çeşitli faktörler söz konusudur. Selektif trombolitik tedavinin uygulanmaya yeni başladığı bu erken dönem çalışmada bile LİF ile sağlanan rekanalizasyonun prognoza olumlu etkisi görülmektedir. 1 nolu olgumuz ilerleyici vertebrobaziler oklüzyon geliştirmiş ve çok erken müdahale etme şansımız sebebiyle (Hasta kalp cerrahisi servisinde kapak ameliyatı olmak için hospitalize edilmişken atak geçirdi) tamamen nörolojik defisitsiz hale hemen tromboliz sonrası anjiyografi masasında gelmiştir.

LİF ile anterograd akım kısmen de olsa sağlandığında heparin ve kişinin kendi tromboliz mekanizmaları ile rezidüel trombüsün yokedilebileceği öne sürülmektedir (9). Barnwell ve ark. 12-24 saat içinde femoral arterde bıraktıkları kılıf (sheath) sayesinde tekrarladıkları kontrol anjiyogramlarda trombolitik tedaviden 24 saat sonrasında da rekanalizasyonun sürdüğünü göstermişlerdir(9). Bizim grubumuzdaki olgularda 12-24 saatlik kontrol anjiyogramlar (arteriyel kılıfın damarda bırakılabilmesi için gerekli yoğun bakım koşulları bulunmadığından) yapılamamıştır.

ASO'da fibrinolitik maddelerle tedavide en çok tartışılan konu, fibrinolitik tedavi ile hemorajik transformasyon riskinin artıp artmayacağıdır. Akut oklüzyonda zaman içinde spontan rekanalizasyonun gerçekleştiği öne sürülerek trombolitik tedavi ile gerçekleşen rekanalizasyon derecesindeki etkili artış sorgulanmaktadır. BT'nin yaygın kullanılması ile ASO'ların doğal seyirinde hemorajik transformasyonun zannedildiğinden çok daha sıklıkla gerçekleştiği anlaşılmıştır; hemorajik transformasyon insidansı %43 gibi yüksek oranlardadır(10). Bu nedenle ASO tedavisinde esas değerlendirilmeye alınması gereken tüm hemoraji durumları değil semptomatik hemorajilerdir. Trombolitik tedavi alanlarda hemoraji nedeni olarak şu faktörler sorgulanabilir (11): a- "end" arterlerde iskemik metabolik değişiklikler sonucu damar duvar harabiyeti ve ruptür b-leptomeningeal kollaterallerden kanama c- Birlikte uygulanan heparinin etkisi d- inhibe olmayan trombolizisin antikoagülan etkisi. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası hemorajinin her zaman reperfüzyon ile

Lokal intraarteriyel fibrinolitik (LIF) tedavi verilen hastaların klinik özellikleri, tedavi zamanlama, doz ve sonuçları

Olgu	Yaş, Cins	Bilinen kardiyak hastalık	Başvuru sırasında nörolojik durum	Semptom ile başvuru arası süre	Anjiyogr bulgusu	LIF tdt başlangıcı- na kadar süre	Semptom başlangıcı ile tedavi bitişi arası süre	Ürokinaz dozu (Ü)	Rekanali zasyon	Kontrol BT'de hiperdansi te	Kompli- kasyon	Son nörolojik durum
1	31, K	+ Multipl kapak hstl	Bilinç bzkl sol hemi- parezi, bil. ekstansör cevap	2 saat	sağ VA.den baziler a. bo yunca uzanan trombüs sağ VA.de kısmi oklüzyon	3 saat	4 saat	1.000.000	+	-	-	Mental ve motor fonk- siyonda tam düzelme
2	49, E	(D.M.+, kr. alkol kullanımı)	sağ hemipleji, disfazi	2 saat	Sol ASM dallarında, LS a.lerde oklüzyon	5 saat	6 saat	500.000	+	+	Hemorajik transfor- masyon +. Klinik bozulma yok.	alt ekstre- mite 4/5, üst 3/5 + disfazide düzelme
3	41, E	Kapak hstl+ MVR	afazi, sağ hemipleji, hemianopsi	1 saat	Sol M1' de LS a.temp.a distalinde oklüzyon	3,5 saat	4,5 saat	200.000	+	+	yok	min. fasial asimetri hariç nör. kayıp yok.
4	70, E	atrial fibrilasyon	sol hemipleji	3 saat	sağ ASM dallarında oklüzyon	-	verilmedi	-	-	-	-	dens sol hemipleji
5	46, K	+ kalb yetmezliği, aritmi, HT	afazi, sağ hemipleji hemianopsi	2 saat	sol ASM'da tam oklüzyon	4 saat	7 saat	300.000	-	+	(+) SAK, intrapa- rankimal hemoraji	eksitus

6	61, E	-	sol hemipleji,	30 dak	sağ ASM'de trombüs +sağ İKA'da trombotik plak	1 saat	2,5 saat	1.000.000	+	-	-	tam nörolojik düzelme
7	42, K	kapak hstl+	afazi, sağ hemipleji	1 saat	sol ASM'de trombüs	2 saat	3 saat	300.000	-	+	ekstravazasyon	sağ hemiplejik afazik, hemorajiye bağlı ek nö. kayıp yok
8	51, E	DM, koroner art. hstl.	sol hemipleji	50 dak	sağ İKA + ASM'de trombüs	1 saat 50 dak	3 saat 50 dak	1.000.000	parsiyel rekanalizasyon	-	-	sol üst ekstremité 2/5 sol alt ekstremité 3/5 motor kuvvetinde nörolojik kayıp yok
9*	46, E	- multipl anevrizma	GAA 'da	oklüzyonu hemen takiben	ASP larda oklüzyon	kontrol anjiyografi yi takiben (<30 dak.)	1 1/2 saat	750.000	+	-	-	nörolojik bulgularda tam düzelme
10*	26, E	- parietal AVM	sağ hemipleji, afazi	oklüzyonu takiben hemen	ASM dallarında oklüzyon	kontrol anjiyografi yi takiben (<30 dak.)	2 saat	1.000.000	+	-	-	nörolojik bulgularda tam düzelme

* Girişimsel işlem sırasında tranboembolik oklüzyon gelişen hastalar. GAA: Hasta genel anestezi altında olduğundan gelişebilecek nörolojik semptomlar değerlendirilemedi. VA: vertebral arter, a: arter, D.M.: diabetes mellitus, kr.: kronik, MVR: mitral valv replasmanı, LS: lentikülostriat, a. temp.a:arteria temporalis anterior, nö.: nörolojik, min: minimum, HT: hipertansiyon, ASM: arteria serebri media, SAK: subaradnoid kanama, İKA: internal karotid arter, ASP: arteria serebri posterior, AVM: arteriovenöz malformasyon

birlikte olmadığı , oklüzyonun sürmesine rağmen ve bazen de primer olayla ilgili olmayan bir damardan kanamanın olabildiği gözlenmiştir (3,12). Fibrinolitik tedavinin uygulandığı akut myokard enfarktüsü olgularında intrakraniyal hemoraji oranı % 0 -1. 3 arasında değişmektedir(3). Bu rakam fibrinolitik tedavinin iskemik olmayan beyin dokusundaki hemoraji riskini değerlendirmede fikir verebilir.

Literatürdeki çeşitli çalışmaların ortalaması alındığında semptomatik hemoraji oranı sistemik yani intravenöz yolla fibrinolitik tedavi alanlarda %6.8, intraarteriyel tedavi uygulananlarda %5'tir (10). Tedavi sonrası BT incelemelerinde yüksek attenuasyonlu alanlar görülebileceği bildirilmektedir (13). Bu görünümün, çoğu kez kan- beyin bariyerinin (KBB) iskemik olay sonucu harabiyeti nedeniyle kontrast maddenin yetersiz perfüzyon gösteren iskemik doku içine direkt enjeksiyonu ile yoğun kontrast tutulumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak, bunu hemorajik transformasyondan ayırmak, tek bir BT incelemesi ile mümkün değildir. Kontrol BT'de hematoma göre çok daha kısa sürede rezolüsyona uğraması BT'de saptanan hiperdansenin sadece hemorajiye değil, en azından kısmen, kontrast ekstrasvazasyonuna bağlı olduğuna işaret etmektedir. Wildenhain ve ark. 11 olgularının 7'sinde işlem sonrası kontrol BT tetkikinde hiperdens alan saptamışlardır (13). Ancak hiçbir olguda eşlik eden klinik semptom veya bulgu mevcut değildir.

Bizim olgularımızın dördünde kontrol BT'de hiperdens alan saptanmıştır. Bu olguların birisi işlem sırasında floroskopide ekstrasvazasyon görülerek işleme son verilen hasta olup iskemik alan içinde hematoma gelişmiş, beyin ödemi ve herniasyon sonucu hasta kaybedilmiştir. Diğer üç olgudan birinde işlem sonrasında da hastadaki uyku halinin devam etmesi nedeniyle 12. saatte kontrol BT tetkiki elde olunmuş, BT incelemesinde bazal gangliyonlar düzeyinde hiperdens lezyon görülmüştür. Ek nörolojik kayıp gelişmeyen hastada hiperdens alanın 2 gün içinde rezolüsyona uğraması bu görünümün hematomdan ziyade Wildenhain ve ark. nın öne sürdüğü gibi daha ziyade kontrast madde ekstrasvazasyonuna ait olabileceğini telkin etmiştir. Söz konusu hasta belirgin düzelme göstermiş, yatışından iki hafta sonra minimal nörolojik kayıp ile taburcu olmuştur. İkinci olguda ise işlemi takiben elde olunan kontrol BT'de yüksek attenuasyonlu alan mevcut olmakla birlikte nörolojik bulgularında hızlı bir düzelme göstermiş, hiçbir sekel olmaksızın birinci hafta sonunda taburcu olmuştur. Bu olgudaki yüksek attenuasyon alanının 48 saat sonraki ikinci kontrol BT'de rezolüsyona uğradığı saptanmıştır. Bu durumda söz konusu alanın hematomdan ziyade KBB

bozukluğu sonucu iskemik alan içine kontrast geçişine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Üçüncü olguda gene BT'deki hiperdens alana rağmen hastanın klinik seyrinde bir değişiklik olmamıştır (bu hasta orta serebral arterde parsiyel rekanalizasyon sağlanabilen bir olgudur).

Tartışılan bir diğer konu ise trombolitik tedavinin hangi zaman aralığında yapılabileceğidir. Rekanalizasyon ne kadar erken sağlanırsa, o kadar geniş alanda dokunun hayatiyeti korunur. Hayvanlarda yapılan çalışmada 2-3 saatten önce tam rekanalizasyon sağlandığında nörolojik fonksiyonların tümüyle korunabildiği gösterilmiştir. 6-7 saatin ötesinde ise rekanalizasyonun intraserebral hemorajiye yol açabileceği öne sürülmektedir (14). Zeumer vertebrobaziler sistem için belirli bir zaman kısıtlaması koymayıp, trombolitik tedavi endikasyonlarının klinik seyre göre belirlenmesini önerirken, karotid sistem için ancak ilk altı saat içinde tedavinin bitirilebileceği durumlarda tedavi endikasyonu olduğunu savunmaktadır(1). Literatürde karotid sistemdeki LIF tedavi sonuçlarına bakıldığında bu sürenin 24 saate kadar uzatılabildiği görülmektedir (15). Ezura ve ark. ilk 24 saat içinde tedavi uyguladıkları olgularında hiç semptomatik hemoraji gözlememişler ancak nörolojik gelişme sağlayabildikleri olgu oranı ancak % 36' da kalmıştır (15). Buna karşılık Mori ve ark. ilk 12 saatte tedavi uyguladıkları olgularında % 55 nörolojik gelişme elde ederken % 14 semptomatik hemoraji oranı bildirmektedirler (16). Barnwell ve ark. tedaviye başlama zaman aralığını 48 saate kadar (ortalama 12 saat) uzatmışlardır (9). Bu çalışmada %23 oranında asemptomatik hemorajik transformasyon gözlenirken, bir olgu dışında tedavi komplikasyonu bildirilmemektedir. Kardiak enfarktüsü takiben ASO geçiren bu olguda tedavi başlangıcına kadar geçen süre sadece 5.5 saat olmasına rağmen kardiak ruptür gelişmiştir. Tüm grupları içinde %69 oranında klinik düzelme elde etmişlerdir. Bizim olgu sayımız sınırlı olduğundan oranlarla karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Ancak, nörogirişimsel işlem sırasında gelişen tromboembolik oklüzyonun işlem sırasında tedavi edildiği iki olguda da herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamış ve BT'de hiperdansenite saptanmamıştır. Klinik olarak ise tedavi sonrasında nörolojik bulgu gelişmemiş ya da gelişen bulgu tedaviyi takiben veya engeç 24 saat içinde düzelmiştir. Diğer olgular içinde ise en iyi klinik cevap en kısa sürede tedavisi tamamlanan 1 ve 3 no'lu olgularda sağlanmıştır.

Tüm fibrinolitik ilaçlar plazminojenin, fibrinin yıkımını sağlayan plazmine dönüştürülmesi ile etkili olur. Bu ilaçlardan biri olan rekombinant doku plazminojen

aktivatörünün (rt-PA) enzimatik aktivitesi, fibrin ve fibrin fragmanları varlığında ileri derecede artar. Buna karşılık, ortamda fibrin yok ise substratına olan düşük afinitesi nedeniyle zayıf enzimatik aktivite gösterir (17). rt-PA fibrine bağlı plazminojene dolaşımdaki serbest plazminojene kıyasla 100 kat hızlı bağlanır (4). rt-PA'nın plazma yarılanma süresi 5 dakikadan azdır. Bu özellikleri nedeniyle, kan pıhtılaşması üzerinde uzun dönem etki yaratmadan ilacın dozunun artırılabilmesi ve ürokinaza üstünlük sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu üstünlükleri nedeniyle rt-PA'nın intravenöz olarak yüksek dozlarda sistemik verilebileceği varsayımı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır (18,19). Ayrıca sistemik uygulama ile tedavinin uygulanabilirliği de (selektif kateterizasyona gerek kalmamasının doğal sonucu olarak zaman kazanımı nedeniyle) artacaktır. Ancak, yapılan çalışmalar (12,18,19) sistemik tedavi ilk 90 dakika içinde verildiğinde %4 olan hemoraji oranının 91-180 dakika zaman aralığında tedavi uygulanan hastalarda %17'ye çıktığını ortaya koymuştur. IV trombolitik tedavi (20,21,22,23) şu ana kadar bir çok çalışmada denenmiş ve bu çalışmaların ikisi çok yüksek semptomatik hemoraji oranları sebebiyle sonlandırılmıştır. Ancak çok seçici davranıldığında ve tedaviye hemen ilk saatde başlanması koşuluyla IV rt-PA ile başarılı sonuçlar alınabilmekteyse de, kontrol gruplarına göre sekelsiz veya minimal sekelle düzelme oranı LIF ile çok daha yüksektir.

Zeumer ve ark. intraarteriyel uyguladıkları ürokinaz ve rt-PA karşılaştırmalı çalışmalarında (4) iki grup arasında rekanalizasyon hızı ve derecesi açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgularını iki gözleme dayandırarak açıklamışlardır. Eski trombüs intrinsik bağlı plazminojeni kaybetmekte, ayrıca, trombüs retraksiyonu ile fibrin molekülündeki kimyasal değişiklik fibrini proteolize daha az duyarlı hale dönüştürmektedir. intrakraniyal damarlara olan emboli çoğu kez varolan eski trombüsten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, koroner veya periferik damarlardakine göre intrakraniyal damarlarda rt-PA etkinliği beklendiği kadar yüksek olmamaktadır. Diğer bir etkileyici faktör ise herhangi bir arterdeki oklüzyonda kan akımı azalacağından emboli düzeyine ilerletilen mikrokaterlerden verilen rt-PA emboli içinde yeterli plazminojen ile karşılaşmamakta veya olanı hızla tüketmekte, yetersiz kan akımı nedeniyle ortama plazminojen gelememektedir. Yazarlar, bu nedenlerden ötürü, trombotik olarak tıkanan periferik veya koroner damarlar ile embolik tıkanan intrakraniyal damarlardaki fibrinolitik etkinin farklılık gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca lokal fibrinolitik tedavide sistemik tedaviden farklı

olarak mikrokater ile mekanik olarak da pıhtı parçalanabilmektedir. Pıhtının parçalanması ile fibrinolitik maddenin etkili olacağı yüzey artmaktadır. Bu sayede, LIF tedavi ile sistemik trombolitik tedaviye göre daha büyük pıhtıların eritilmesi mümkün hale geleceği öne sürülmektedir (9). Barnwell ve arkadaşları lokal olarak ürokinaz verdikleri 13 olgudan oluşan gruplarında elde ettikleri % 77 rekanalizasyon oranını sistemik rekombinant doku plazminojen aktivatörü ile tedavi uygulanan serilerin ortalaması ile (% 54) karşılaştırmışlardır (9).

Bu çalışmadaki deneyimlerimiz ile erken dönemdeki lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavinin, uygun endikasyonlar ile seçilmiş ASO olgularında mortalite oranını düşürebileceğine ve yaşam kalitesini yükselteceğine inanmaktayız. Özellikle semptomların başlangıcından itibaren ilk 3-4 saatde rekanalizasyon tam sağlandığında (ki buda hastanın çok erken başvurusunu gerektirmektedir) gerçekten mükemmel sonuçların alındığı kendi gözlemimizdir.

KAYNAKLAR

1. Zeumer H. Fibrinolysis in Cerebrovascular Diseases of the Central Nervous System. In: Vinuela F, Halbach VV, Dion JE (eds). *Interventional Neuroradiology: Endovascular Therapy of the Central Nervous System*. New York: Raven Press, 1992; 141-151
2. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826-1839
3. del Zoppo GJ. Thrombolytic therapy in stroke. In: Agnelli G (ed). *Thrombolysis year book 1994*. Excerpta Medica, Amsterdam 1994; 113-135
4. Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 1993; 35: 159-162.
5. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EF. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR* 1983; 4:401-404
6. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: Correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. *Stroke* 1987; 18: 863-868
7. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1985; 16: 282-284
8. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216-1222
9. Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR* 1994; 15: 1817 - 1822
10. Barr JD, Mathis JM, Wildenhain SL, Wechsler L, Jungreis CA, Horton JA. Acute stroke intervention with intraarterial urokinase infusion. *JVIR* 1994; 5: 705-713
11. Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Review: Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13 (4): 271-289
12. Levy DE, Brott TG, Haley EC, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, Broderick JP. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 291-297
13. Wildenhain SL, Jungreis CA, Barr JD, Mathis JM, Wechsler L, Horton LA. CT after intracranial intraarterial thrombolysis

for acute stroke. *AJNR* 1994; 15: 487-492

14. Barsan WG, Brott TG, Olinger CP, Marler JR. Early treatment for acute ischemic stroke. *Annals of Internal Medicine* 1989; 111 (6) : 449-451

15. Ezura M, Kagawa S. Selective and superselective infusion of urokinase for embolic stroke. *Surg Neurol* 1992; 38: 353-358

16. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988; 19: 802- 812

17. Agnelli G. The pharmacological basis of thrombolytic therapy. In: *Thrombolysis Yearbook 1994*. Agnelli G (ed). Amsterdam Excerpta Medica 1994: 27-54

18. Brott TG, Haley EC, Levy DE et al. Urgent therapy for stroke: Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator

administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-640

19. Haley EC, Levy DE, Brott TG et al. Urgent therapy for stroke: Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641-645

20. Hommel M, Boissel JP, Cornu J. Termination of trial of streptokinase in severe acute stroke. *Lancet* 1994;345:57

21. Donnan GA , Davis SM, Chambers BR. Tials of trombolysis in acute severe stroke *Lancet* 1995;345:578-579

22. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Intravenous trombolysis with rt-PA for acute ischemic stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025

23. The National Institute of Neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. rt-PA for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587