



Akut Serebral İnfarktta MR Perfüzyon Bulguları ve Penumbra Değerlendirilmesinde Kullanılan Perfüzyon Parametreleri

Elçin Aydın¹, Mehmet Cem Çallı², Gülgün Uncu³, Hadiye Şirin⁴

¹Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyoloji Bölümü, İzmir

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Yunus Emre Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir

⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Akut serebral infarktta MR perfüzyon bulguları ve penumbra değerlendirilmesinde kullanılan perfüzyon parametreleri

Amaç: Bu çalışmanın amacı serebral iskemisi sonrası erken tanı ve tedavide manyetik rezonans (MR) perfüzyonunun önemini vurgulamak ve penumbra belirlenmesinde güvenilir perfüzyon haritalarını tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Serebrovasküler olay tanısı ile Radyoloji anabilim dalına gönderilen ve beyin MR incelemede akut infarkt saptanan 20 hastaya 1.5 T MR cihazı (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Almanya) ile standart kafa sargısı ile dinamik süseptibilite kontrast (DSK) görüntüleme yapıldı. Kontrastlı perfüzyon incelemede 0,1mmol/kg Gadolinium 3ml/sn injeksiyon hızıyla bolus infüzyon şeklinde verildi. T2* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemlemek adına Multishot echoplanar imaging (EPI) görüntüleme yapıldı. Postprosesing aşamasında DSK perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları çıkarılarak değerlendirildi. Perfüzyon haritaları ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme görsel olarak karşılaştırılarak penumbra varlığı saptandı.

Bulgular: Hastaların %79'unda infarkt alanında karşı hemisfere göre cerebral blood volume (CBV) ve cerebral blood flow (CBF) azalmakta iken %11'lik kesimde karşı hemisfere göre fark saptanmadı. %5'lik bir kesimde ise kan akımındaki artış dikkat çekici bulundu. Bu durum beyinin otoregulasiyonu açısından anlamlı olarak yorumlandı. Beklenildiği üzere %90'lık bir grupta kontrast geçiş zamanı ve pik zamanında uzama izlendi. Difüzyon ve perfüzyon haritalarının karşılaştırılmasında ise mean transit time (MTT) ve time to pik (TTP) haritalarına göre 4, CBF haritasına göre 3 ve CBV haritasına göre ise 1 hastada penumbra saptandı.

Sonuç: Akut iskemik inmenin erken tanısı ve tedavisi hastanın yaşam kalitesini belirgin bir biçimde etkilemektedir. Perfüzyon MRG'nin kullanılması akut infarkt tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Penumbra dinamik bir dokudur, varlığının erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisi hastanın prognozunu belirlemektedir. Penumbra varlığının saptanmasında en güvenilir perfüzyon haritası hala tartışmalı olup bu konuda daha çok araştırma yapılmalıdır. Yapılan araştırmalara ve kendi yaptığımız çalışmaya göre TTP ve MTT haritaları kullanılarak saptanan penumbra alanının daha geniş olduğu gözle çarpıcıdır. Bu durum şiddetli arteriyel oklüzyon değişikliğinde iskemik penumbranın benign oligemiye sekonder daha abartılı görünümüne bağlıdır. Son infarkt alanının gösterilmesinde literatüre göre en güvenilir haritalar relative cerebral blood volume (rCBV) ve relative cerebral blood flow (rCBF) haritalarıdır. Bizim bulgularımız da bu yöndedir.

Anahtar kelimeler: Akut infarkt, manyetik rezonans görüntüleme, perfüzyon görüntüleme

ABSTRACT

MRI perfusion findings in acute cerebral infarction and perfusion parameters used in the evaluation penumbra

Objective: In this trial, our objective is to emphasize the importance of the magnetic resonance perfusion in the early diagnosis and therapy of cerebral ischemia and to discuss the reliable perfusion maps for identifying penumbra.

Material and Methods: Participants of this trial have been selected among patients who applied to the Ege University Radiology Department with cerebrovascular event and had an acute infarct which was diagnosed by MR. Among 20 of these patients, dynamic susceptibilite contrast (DSC) imaging with 1.5 T MR Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) was performed with standart head bandage. At contrast perfusion imaging a bolus of 0.1 mmol/kg Gadolinium was injected by a speed of 3ml/sec. Multishot echoplanar imaging (EPI) imaging was performed for determining the changes at T2* relaxation time. The DSC perfusion parametres and function maps were obtained and evaluated at the postprocessing stage. The presence of penumbra was diagnosed by comparing the perfusion maps with diffusion images.

Results: Seventy nine percent of the patients had a lesser degree of cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) at the infarcted area then contrary hemisphere but at 11% of the patients there was no difference with contrary hemisphere. Five percent of the patients had remarkable blood flow increase. This was thought to be cause of the important role of the brain's autoregulation function. There was an expected delay at 90% of the patients in contrast passing time and peak time. By comparing the diffusion with perfusion maps, the penumbra was diagnosed at 4 patients by mean transit time (MTT) and time to pic (TTP) maps, at 3 patients by CBF map and at 1 patient by CBV map.

Conclusion: The early diagnosis and evaluation of acute ischemic stroke, improves the patients' quality of life. The perfusion MR has a pathfinder role in the diagnosis and therapy of acute infarct.

Penumbra is a dynamic tissue and the treatment after the early identifying of the penumbra, defines the patients prognosis. The most reliable perfusion map for determining the penumbra is controversial and much more trials are need to be done about this subject. According to recent trials and our investigation, the penumbra area seems to be larger which is determined by using the TTP and MTT maps. This condition is due to the exaggerated appearance of the ischemic penumbra secondary to the benign oligemia with severe arterial occlusive changes. In the literature the most reliable maps are relative cerebral blood volume (rCBV) and relative cerebral blood flow (rCBF) maps for demonstrating the last infarct area and our findings are also in the same way.

Key words: Acute infarct, magnetic resonance imaging, perfusion imaging

Bakırköy Tıp Dergisi 2016;12:110-117

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Elçin Aydın,
Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Radyoloji Bölümü, İzmir

Telefon / Phone: +90-532-641-9164

Elektronik posta adresi / E-mail address: elcinaydin09@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 08 Mayıs 2015 / May 08, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Ocak 2016 / January 20, 2016

GİRİŞ

İnme dünyada kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra en sık görülen ölüm nedenidir. İnme olgularının %95'inden serebrovasküler patolojiler sorumludur. Serebrovasküler patolojilere bağlı inme vakalarının %80 sebebi iskemik nedenlerdir. Serebral iske mi, serebral perfüzyonun azalmasına bağlı gelişen bir patolojidir. Diğer dokulardan farklı olarak nöronların canlılığını koruyabilmeleri için ortamda oksijen ve glikoz yeterli düzeyde olmalıdır. Beyin dokusu iske miye çok hassastır. Serebral perfüzyonun azalma derecesi iske mi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir. İske midede eşik değeri aşıldığında membran pompa yetersizliği, hücre içine sıvıy on girişi gibi hücre ölümüne dek uzanan bir zincir başlar. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilmesi hastanın tedavisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır (1,2).

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle paralel olarak akut iskemik inmenin, semptomların ortaya çıkışından sonraki 4-6 saat içinde trombolitik tedavi ile tedavi edilebileceği gösterilmiştir (3). Erken görüntüleme ve doğru tanı koymanın tedavinin başarısını artırması, nöroradyoloğun akut iske mi tanı ve tedavisindeki rolünü daha önemli bir duruma getirmiştir (4). İske mi hemen tüm serebral kökenli nörolojik semptomların ayırıcı tanısına girmektedir. Bu nedenle erken dönemde tespit edilmesi ya da dışlanması önemlidir. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile infarkt alanları olayın başlamasından en az 6 saat sonra görüntülenebilmekteyken, perfüzyon BT, difüzyon ve perfüzyon MRG, Xenon BT, pozitron emisyon tomografi (PET) ile daha erken tanı konur (3). Akut iskemik inme, serebral kan akımının belli bir süre, belli bir eşik değerin altına inmesi ve hücre sel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar. Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık üç dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar (5). İske mik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan şeklindedir. Santraldeki infarkt alanını çevreleyen, iskemik ancak infarkta uğramamış alan penumbra olarak adlandırılır (5).

Penumbra dinamiktir, bu alan içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra alanının doğru olarak saptanması hasta tedavisinin planmasında son derece önemlidir (6).

Bu çalışmanın amacı, akut iskemik inmenin erken

tanısında dinamik suseptibilite perfüzyon MRG bulgularını tanımlamak, hasta tanı ve tedavisine katkılarını saptamak; kullanılabilirliği ile birlikte hasta prognozu üzerindeki önemini vurgulamaktır. Penumbra değerlendirilmesinde, son infarkt alanının öngörülebilmesinde kullanılacak parametreleri tartışmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

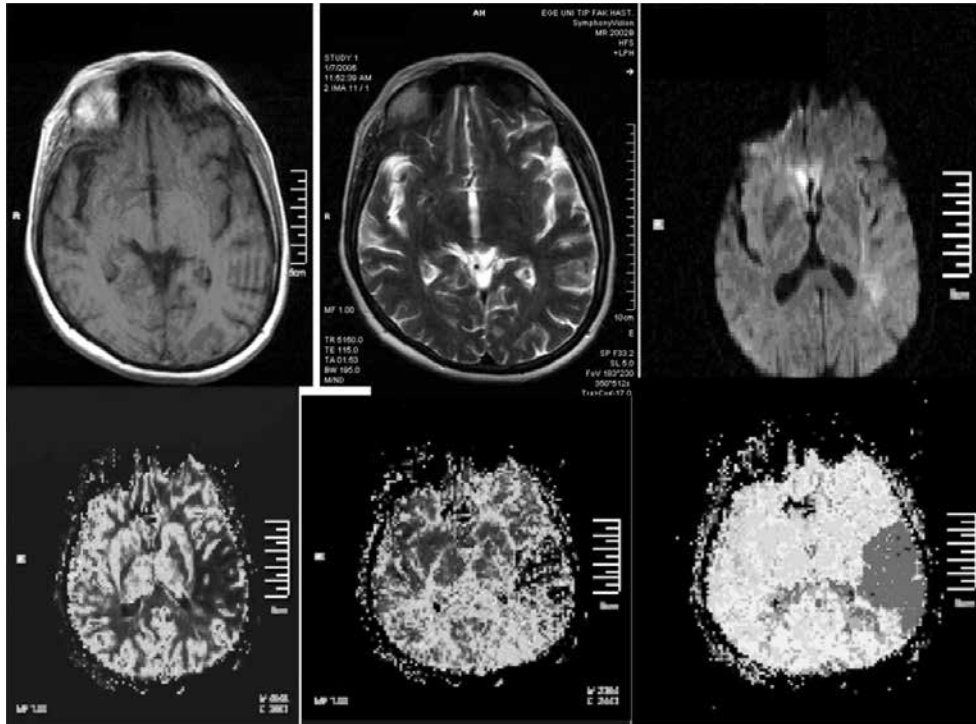
Hasta popülasyonu: Hasta grubu, hastanemize başvuran ve çevre sağlık kuruluşlarından sevk edilen akut dönemde serebrovasküler olay geçiren olguların; akut infarkt tanısı rutin kranyal MR ve difüzyon MR görüntüleme ile konulan hastalardan seçildi. Akut infarkt tanısı konan olgular, Acil Servis ve/veya Nöroloji bölümlerince konsülte edilip gerekli ilk müdahaleler yapıldıktan sonra DSK perfüzyon incelemeler yapıldı.

Radyolojik inceleme ve MRG değerlendirilmesi: Konvansiyonel ve DSK incelemeleri 1.5 T MR cihazı (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Almanya) ile standart kafa sargısı kullanılarak yapıldı. Konvansiyonel MR incelemelerinde TSE ve IR (TR/TE:3800/90-11520/60) ile FLAIR (TR/TE:8000/110) sekanslarında aksiyel T1A ve T2A, koronal FLAIR görüntüleme yapıldı. Ayrıca ekoplanar görüntüleme sekansı kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi. DSK görüntülemesinde ise; EPI sekansı, TR/TE/FA:2000/63.86/90, kesit kalınlığı:5 mm, kesit sayısı:12, acquisition sayısı: 50 parametreleri kullanılarak görüntüler elde edildi. Otomatik enjektörle 0.1 mmol/kg ve 3 ml/sec hızla gadolinium bolus şeklinde verildi. T2* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemek adına Multishot EPI görüntüleme yapıldı.

Postprocessing aşamasında DSK perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları çıkarılarak değerlendirme yapıldı. Konvansiyonel MRG sekansları, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve perfüzyon haritaları ile karşılaştırmalı değerlendirme yapıldı (Resim 1).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 8'i kadın, 12'si erkekti. Bu hastalara infarkt semptomlarının belirmesinden itibaren ilk 48 saat içinde perfüzyon MRG tetkiki yapıldı. İnfarkt sahasının perfüzyon bulguları görsel olarak değerlendirildi. Alan ölçümü yapılmadı. Genel durumu düzelen hastalara boyun ana vasküler yapılarının



Resim 1: Akut infarkt olgusu; sol ASM sulama alanında DAG'de küçük bir alanda izlenen sitotoksik ödem, DSK perfüzyonda daha geniş alanda BV↓, CBF↓, MTT↑ → PENUMBRA=DIFFÜZYON-PERFÜZYON MISMATCH bulundu ve penumbra saptandı (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların infarkt alanları, MRG perfüzyon ve doppler USG bulguları

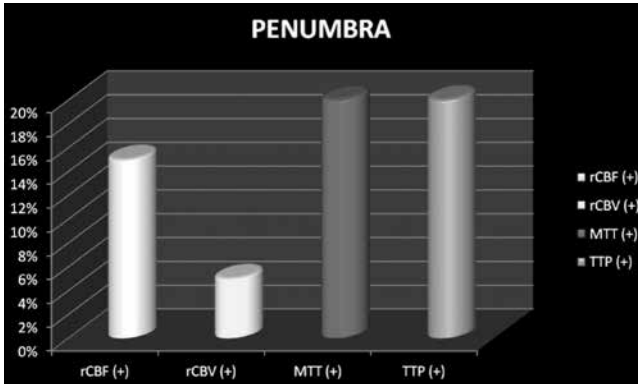
Enfarkt sahası	rCBV	rCBF	MTT	TTP	Doppler
Sağ PSA	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA+İCA minör plaklar
Sağ serebellum	↓	↓	↑	↑	N
Sağ ASM	↓	↓	↑	↑	Sağ İCA yüksek dirençli akım
Sol ASA+ASM	N	N	↑	↑	*
Sağ ASA	↓	↓	↑	↑	*
Sol talamik	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA kalsifik plaklar
Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA-İCA plaklar
Sol bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	N
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	N
Sağ talamik	↓	↓	↑	↑	*
Sağ temporal+bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	İCA kalsifik plak
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	Sol İCA %80-90 darlık
Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	*
Sol bazal ganglionik+parietal	N	N	N	N	Sol İCA %90 darlık
Sol ASM+PSA	↓	↓	↑	↑	Sol CCA minör plak
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	Sol İCA oklüde
Sol serebral hemisfer	↓	↓	↑	↑	N
Sağ koronaradiata+frontoparietal	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA plaklar
Sol serebellar+sol talamik	N	N	N	N	N
Sağ ASM	↑	↑	↑	↑	*

Not: Doppler USG yapılamayan hastalar '*' ile görülmektedir.

değerlendirilebilmesi amacıyla elektif koşullarda doppler ultrasonografi (USG) uygulandı. Hastaların infarkt alanları, MRG perfüzyon ve doppler USG bulguları Tablo 1'de gösterildiği gibidir.

Hastaların %79'unda rCBV ve rCBF azalmakta iken

%11'lik kesimde karşı hemisfere göre fark saptanmadı. %5'lik bir kesimde ise kan akımındaki artış dikkat çekici bulundu. Beklenildiği üzere %90'lık bir grupta kontrast geçiş zamanı ve pik zamanında uzama izlendi. CBV, CBF, MTT ve TTP perfüzyon haritaları ile difüzyon ağırlıklı



Tablo 2: Penumbra değerlendirilmesi

Elde edilen verilere göre 20 hastanın MTT ve TTP haritasına göre 4 (%20), CBF haritasına göre 2 (%10) ve CBV haritasına göre 1 (%5) tanesinde diffüzyon ve perfüzyon arasında uyumsuzluk

görüntülemenin karşılaştırılması sonucu elde edilen uyumsuzluk ve penumbra varlığı yanısıra infarkt alanının kan volümünün değişimi ele alındı. Bir hastada tüm perfüzyon haritalarına göre penumbra pozitif bulundu bu sırada infarkt alanında belirlenen rCBV de düşük saptandı. İki hastada CBF, MTT ve TTP haritalarına göre benzer şekilde penumbra mevcuttu. Bir hastada ise MTT ve TTP haritalarına göre penumbra saptandı. Penumbra pozitifliği gösteren hastalarda rCBV düşük bulunurken, penumbra negatif 3 hastada rCBV karşı hemisfere göre değişiklik göstermedi. Bir hastada rCBV'de infarkt alanında karşı hemisfere göre artış serebral otonöregülasyon açısından anlamlı düşünlüdü.

TARTIŞMA

İnme; vasküler bozukluklardan köken alan ani nörolojik defisit anlamına gelir. Dünyada üçüncü sıklıkta ölüm nedeni olan inme aynı zamanda ciddi morbidite kaynağıdır. İnme için önemli risk faktörleri; hipertansiyon, sigara içimi ve hiperlipidemi gibi aterosklerotik faktörlerdir (7).

İnme tanısı için anahtar kriterlerden biri; anormallik saptanan bölge ile bilinen vasküler sulama alanının uyum göstermesidir. Eğer değişmiş atenuasyon ve kitle etkisi olan bölge ASM, ASA ya da PSA sulama alanına uymuyorsa; venöz obstrüksiyon ya da global iskemi gibi durumlardan şüphelenilmelidir. Global iskemi durumunda ASM ile ASA ya da ASM ile PSA sulama alanları arasında 'watershed' bölgeleri olarak isimlendirilen bölgelerde bilateral ödem ve sonrasında ensefalomalazi alanları görülebilir. Arteriyel oklüzyon gri cevheri de içine alacak

beyin yüzeyine kadar uzanan kama şeklinde konfigurasyon oluşturur (7).

İskemik inmede arteriyel oklüzyonu hücre ölümü takip eder. İskemik dokunun merkezinde hücre ölümü gerçekleşmişken çevresinde irreversibl hasar açısından yüksek riskli alan bulunur. Uygun ve hızlı tedavi başlatılmazsa bu alan da hücre ölümü ile sonuçlanır. İnme sonrası dokuda infarkt ve infarkt için riskli dokunun saptanması klinik karar vermede, tedavi planında ve uzun dönem sonuçlarda önemli rol oynamaktadır. İnfarkt riski olan fonksiyonu bozuk iskemik alana penumbra denir. Penumbra, tıkanan damarın acilen açılması veya IV plazminojen aktivatörü verilmesi ile gibi tedavilerle özellikle ilk 3 saatte kurtarılabilir bir alandır. Bu yüzden infarkt alanı ile penumbranın ayrımı önem arz eder (8).

Beyin iskemik lezyonlarının tanısında konvansiyonel MR tanıda önemli bir modalite olmakla birlikte infarkt alanı ile penumbranın ayrımı gibi konularda yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple başlayan yeni arayışlar difüzyon MR ve dinamik kontrastlı perfüzyon MR görüntülemelerini gündeme getirmiştir.

Difüzyon MR ile akut infarkt sonrası dakikalar içinde sitotoksik ödeme ait difüzyon kısıtlılığı gösterilebilir ancak infarkt alanı ile penumbra ayrımı net yapılamamaktadır. Serebral hemodinamik durum dinamik kontrastlı perfüzyon ile ortaya konur. Difüzyon perfüzyon uyumsuzluğu kritik hipoperfüze alanı göstermekte olup tedaviye yanıt verebildiğinden hızlı tedavisi gerekir. Dinamik kontrastlı perfüzyon incelemede bolus tarzında kontrast madde verilmektedir. Zaman konsantrasyon eğrileri, bölgesel CBV haritaları ve ek olarak CBF, MTT, TTP içeren hemodinamik haritalar çıkarılarak ayrıntılı inceleme yapılabilir. Akut arteriyel infarktlarda, infarkt sahasında belirgin perfüzyon azalması, çevredeki penumbra sahasında ise daha ılımlı bir azalma gözlenir (5,9). Perfüzyon MRG'de en sık kullanılan teknik dinamik suseptibilite kontrast (DSK) yani 'bolus tracking' yöntemidir. Manyetik suseptibilite yapan kontrast maddenin intravenöz yolla bolus enjeksiyon ile, tercihan otomatik enjektör kullanılarak verilmesi ile saniyeler içinde seri ve hızlı çekimler elde edildiğinde kontrastın beyinden geçişi sırasında geçici sinyal intensite değişikliklerini belirlemek ve kan akım volümünü incelemek mümkündür. Kontrast maddenin bolus pasajının karakterizasyonu, imaj tekniği, incelenen beyin bölgesi, mevcut hardware ve software olanakları gibi birçok etkene bağlıdır (10).

Perfüzyon MRG'nin endikasyonlarında iskeminin

erken saptanması ve derecelendirilmesi başta gelmektedir. IV paramanyetik kontrast madde verildikten sonra elde edilen görüntülerde normal perfüzyonlu dokularda sinyal düşerken infarkt bölgesi hiperintens kalmaktadır. İskemi derecelendirilmesinde irreversibl parankimal değişiklikler (en şiddetlisi), reversibl iskemik ve disfonksiyonel (penumbra) ve oligemik ancak fonksiyonel (en hafifi) olmak üzere birçok farklı alanın belirlenmesinde perfüzyon ve difüzyon MRG tekniklerinin kombine kullanımını önerilmektedir (10).

Echo Planar Imaging (EPI) perfüzyon tekniğinde akut infarkt sahasında, besleyici arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kolleteraller açıldıysa ve doku kolleterallerle beslenmeye başladıysa MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle MTT ile tek başına doku iskemisi hakkında yorum yapmak yanlıştır (11,12).

James ve arkadaşları; akut infarktli vakalarda perfüzyondaki lezyon difüzyondakinden fazlaysa yani difüzyon-perfüzyon mismatch varsa; mismatch hacminin hesaplanmasının infarkt gelişiminden kısa bir süre içinde yapılmasıyla risk altındaki dokunun (yani penumbranın) trombolitik tedaviyle kurtarılabileceği üzerinde durmuşlardır. Mismatch volümünü ölçmek için kullanılan metodlar genellikle görsel bakı veya manuel hesaplama yoluyla yapılmaktadır. Manuel metod çok zaman alıcı tamamıyla kantitatif olmayan ve tetkiki yapana bağlı değişim gösteren bir metodtur. James ve arkadaşları; bu çalışmada DAG ve MTT imajlarından mismatch hesaplayıp manuel tekniğe göre daha kısa süren (15 dakikadan az) ve kantitatif bir yöntem olan semiotomatik teknik kullanmışlardır. Bu teknikte kullanıcı lezyon sınırlarına noktasal işaretler koyduktan sonra software bu noktaları birleştirip alanı hesaplamıştır. Ayrıca araştırmacılar bu çalışmada standart volümdeki kontrast maddenin çift doz şeklinde verilmesiyle MTT imajlarındaki gürültünün azalacağını SNR artacağını düşünmüşler ve buna bağlı olarak perfüzyon imajlarındaki kalite artıp mismatch daha sağlıklı değerlendirilebilmiştir (13). Bizim çalışmamızda 0.1mmol/kg dan kontrast madde tek doz şeklinde verildi ve bulgular görsel olarak değerlendirildi. Mismatch ise rMTT, rCBV, rCBF, rTTP haritalarının tek tek difüzyon ağırlıklı görüntülerle karşılaştırılması ile yapıldı. Her bir haritadan penumbra varlığı araştırıldı.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise fare infarkt modelinde gecikmiş perfüzyonu incelemektir. Böylece spontan reperfüzyon ve iskemik penumbra arasındaki ilişki aydınlatılacaktı. Bu çalışma 8 fareyle ASM'nin fotot-

rombotik oklüzyonu sonrasında 72 saat boyunca 1.5 T MR ile T2A, DAG, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PAG) imajları ile incelenmesi penumbranın, nörolojik defisit skorunun mikroanjiografinin ve histopatolojik korelasyonunun yapılmasıyla elde olunmuştur. Bir kısım farede rCBF, ASM oklüzyonundan yaklaşık 6 saat sonrasında özellikle de ilgili korteks bölümünde artış göstermiştir. Bu model spontan reperfüzyona örnektir. Önceki deneysel çalışmalarda spontan reperfüzyon 3 ila 8 saat arasında izlenmiş olup bu çalışmada ve klinik hasta modellerinde ise 6 saatte gözlenmiştir. Fotokimyasal olarak uyarılmış trombüs başlangıçta proksimal ASM'deki akımı engellemiş zamanla oklüzyon derecesi distal ASM bölümlerine de genişlemiştir. Korteks ve striatumdaki superfisyel kapillerlerde fibrinden zengin mikrotrombüsler izlenmiştir. rCBF zamanla düşüş göstermiş ve en düşük seviyeye ASM oklüzyonunun 6. saatinde ulaşmıştır. Daha sonra dağınık trombüsün endojen trombolitik mekanizmalarla (leptomeningeal kollateral sirkülasyon, lökosit infiltrasyonu) ile iskeminin 6. saatinden itibaren çözünmeye başladığı ve bunun sonucunda rCBF'de önemli artış saptandığı göze çarpmıştır. İnfarkt alanının zamana bağlı olarak artmasına sekonder penumbra zamanla azalır. İskeminin 1-12 saatleri arasında izlenir, özellikle penumbranın 6-12 saatler arasında değişim göstermemesi klinik verilerle de kanıtlanmıştır. Penumbra veya kurtarılabılır alanın 12 saat gibi uzun bir süre boyunca var olması iskemik inme tedavi stratejisini geliştirecektir. Böylece efektif reperfüzyon sağlanıp penumbranın kurtarılması ve infarkt alanının genişlemesi önlenir. Bu çalışmada reperfüzyon iskeminin 6. saatinden itibaren gelişmiştir. On iki saatten sonra penumbranın azalması; iskeminin uzamasına, reperfüzyonun sınırlı etkinliğine ve reperfüzyon sonrası oluşan zararlanmaya bağlanmıştır. Çalışmada göze çarpan diğer bir bulgu ise gecikmiş perfüzyonun serebral kollateral dolaşıma bağlı olduğudur. Serebral kollateral sirkülasyon; özellikle leptomeningeal damarlarla sekonder kollateral damarlar arasında olanlar, serebral iskemide hemodinamisinde esas rolü oynamaktadırlar. Kollateral damarların gösterilmesinde konvansiyonel anjiyografi gold standart olup noninvaziv teknikler sınırlı rezolüsyonları nedeniyle bu konuda yetersiz kalmaktadır. Çalışmadaki en önemli bulgulardan biri, gecikmiş perfüzyon bulgularının penumbra ile iyi korelasyon göstermesidir. Gecikmiş perfüzyon bulgusu, sekonder kollateral kan akımının bir kanıtı olup bozulmuş hemodinamik dengeyi göstermektedir. Kollateral sirkülasyonun penumbra bölgesindeki

akımı korumak ve parçalanmış trombüslerin temizlenmesini kolaylaştırmak gibi hemodinamik etkileri vardır. Ancak bütün vakalarda infarkt alanının genişlemesini önlemek için kollateral akım varlığı gerekli değildir. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında erken gelişmiş leptomeningeal kan akımının saptanması veya gecikmiş perfüzyon bulgusunun görülmesi, oklüde ASM'de 6 saatte gelişen spontan reperfüzyonla bağlantılı bulunmuştur (14). Buna bağlı olarak iskemik alanda rCBF artmıştır. Ayrıca tüm bu olaylar penumbra varlığını 12 saate kadar uzatmış ve trombolitik tedaviye olanak sağlamıştır. Bu sayede daha geniş ASM infarktı önlenmiş olup infarkt alanı kortekste sınırlı kalıp striatuma ilerlememiştir. Ancak 4 farede hem korteks hem de striatum etkilenmiş olup bunun nedeni diğer gruba göre daha uzun süren gecikmiş perfüzyon ve gecikmiş reperfüzyon zamanı olarak saptanmıştır. Bu da bize erken gelişmiş efektif kollateral kan akımının ve hızlı reperfüzyonun oklüde ASM'da ilk 8 saatte gelişen infarktın genişlemesini önleyeceğini göstermiştir. Tüm bu bilgiler ışığında söz konusu çalışmada elde edilen sonuç kollateral kan akımı diğer bir adıyla gecikmiş perfüzyon bulgusu ve erken reperfüzyonun; penumbra alanının korunması ve infarkt alanının genişlemesini önleyen 2 kritik faktör olduğudur (14). Bizim çalışmamızda hastaların hastaneye ilk başvuru döneminde akut infarkt tanısıyla perfüzyon incelemesi yapılmıştır, ancak hastaların prognozu ve klinik durumları hastalara tekrar ulaşılamadığı için değerlendirilememiştir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöral görüntüleme yöntemlerinin ışığı altında akut inmede tedavi değerlendirilmiştir (15). Bu çalışmada 3 ana grup görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Sözü edilen gruplardan ikisinde MR ile difüzyon perfüzyon mismatch saptanan hastalara tedavi olarak intravenöz desmoteplase infarktın ilk 3-9 saatleri arasında verilmiş ve pozitif doz-yanıt ilişkisi yanı sıra olumlu klinik sonuçlar ve reperfüzyon sağlanmıştır (DIAS ve DEDAS). Üçüncü grupta intravenöz tPA tedavisi uygulanan hastalarda olumlu klinik veriler ve MR ile erken reperfüzyon tespit edilmiştir (DEFUSE). İki büyük grup çalışma ise infarkttan 3 saat sonrasında uygulanan trombolizisin faydalarını gösterme amacıyla yapılmış ancak görüntüleme bazlı çalışma kriterlerine göre başarısız olmuştur (EPITHET ve DIAS-2) (15). Bizim çalışmamızda hastalar terapötik olarak etkin olabilecek zamandan sonra başvurdukları için inmeye yönelik tedavi verilmemiştir. Schaefer ve arkadaşlarının derledikleri çalışmalara göre perfüzyon imajlar akut inmenin saptanmasında DAG

göre daha az sensitif bulunmuştur (16). rCBV, rCBF ve MTT'nin inme saptamadaki sensitivitesi %74 - 84 arasında değişmektedir. Perfüzyon imajlarında atlanan lezyonların nedenleri şunlardır: DAG imajlarda saptanan küçük anormal alanlar perfüzyon imajlarının rezolüsyonun az olması nedeniyle saptanamayabilir olması ve erken reperfüze olan lezyonların perfüzyonda izlenememesidir. Perfüzyonun spesifitesi %96-100 arasında değişir. Yanlış pozitif sonuçlar iskemik ama canlı hipoperfüze alan varsa gözlenir. DSK ile uygulanan perfüzyon imajlarında doğru bir değerlendirme yapabilmek için dikkat edilmesi gereken noktalar: hasta hareketi, kontrast bolusunda gecikme, kontrast bolusunun dağılımı ve hava veya metalik objelere bağlı suseptibilite artefaktlarından kaynaklanan hatalardır. İnceleme yapılırken bu tuzaklara dikkat etmek gerekmektedir. İnfarktın büyük çoğunluğunda DAG'daki infarkt volümü postiktal dönemden 2-3 gün sonrasında artar. Yapılan araştırmaya göre CBV ile DAG haritalarındaki infarkt alanı birbirleriyle benzer özellikte olup bu alan da en son infarkt volümüne eşittir. Bir başka deyişle DAG; CBV'deki lezyon alanı kadar büyüme gösterir. CBF veya MTT alanları ile son infarkt volümü arasındaki korelasyon daha düşüktür. Küçük damar infarktlarında (perforatör infarktlar ve distal embolik infarktarda) ilk elde edilen perfüzyon (CBV, CBF, MTT) ve difüzyon lezyon volümleri genellikle aynı olur ve lezyon volümü ya çok az büyür ya da hiç büyümmez. Difüzyon alanı perfüzyon alanından daha büyük veya difüzyonda kısıtlılık olduğu halde perfüzyonda anormallik saptanmıyorsa bu erken reperfüzyon göstergesidir ve bu durumlarda lezyon volümünde artış beklenmez. Perfüzyon imajlarda lezyon izlenen ama difüzyonda lezyon saptanmayan hastalarda damarlarda proksimalde oklüzyon veya kritik stenoz var demektir, penumbra kolleterallerle perfüze olmaktadır. DAG anormallikler kolleteralizasyona ve reperfüzyon zamanlamasına bağlı olarak gelişir. Reperfüzyon tedavisi için adaydırlar. Perfüzyondaki anormal alan difüzyondakinden fazlaysa; damarlarda proksimalde oklüzyon veya kritik stenoz mevcuttur. Penumbra kolleterallerle kısmı perfüze olmaktadır. DAG infarkt alanı perfüzyondaki lezyon alanının bir kısmı ya da tamamını kapsayacak şekilde genişleyebilir. Bu durum kolleteralizasyona ve reperfüzyonun zamanlamasına bağlıdır. Reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Perfüzyon ve difüzyon alanları birbirine eşitse genellikle lakünleri ya da distal oklüzyonu temsil eder ama proksimalde de oklüzyon olabilir. Tüm bölgede infarkt oturmuştur ve kurtarılabilecek

riskli alan yoktur (16). Shaefer ve arkadaşları derledikleri çalışmada ağır hipoperfüze dokusu bulunan (>6 saniye MTT) infarkt hastalarından intravenöz (IV) yolla tPA verilenlerle geleneksel yöntemle tedavi edilenler karşılaştırmış olup IV tPA ile daha büyük oranda dokunun kurtarıldığını saptamışlardır (16). Diğer bir çalışmada başarılı bir intra arteriyel trombolizise bağlı rekanalizasyona rağmen bazı infarktlarda penumbra alanına doğru büyüme gözlenmiştir (17). Bir çalışmada başarılı şekilde intra arteriyel rekanalizasyon uygulanan vakalarda, irreversibl infarkte dokunun belirlenmesindeki eşik değer Tmax (pik konsantrasyona ulaşması için gereken süre) 6-8 sn veya daha uzun olmasıdır (18). Bir başka çalışmada ise ilk zamanlarda hipoperfüze alan barındıran infarktlı olgulara intra arteriyel tromboliz uygulanmış ve CBF artmıştır. Bu hastalar ilk zamanlarda hipoperfüzyon saptanan sonrasında da hiperperfüzyon gelişmeyen hastalarla karşılaştırılmış ve sonuçta daha yüksek infarkt insidansı gözlenmiştir. Ayrıca TTP gecikmesinin düzeyi IV tPA uygulanan akut stroklu vakalardaki rekanalizasyon oranı ile korelidir (18,19). Beyin infarktında hemorajik transformasyon, iskemik doku içine kanamaya bağlı peteşiden parankimal hematoma kadar değişen oranda görülebilir. Serebral infarktın ilk 2 haftasında %15-26 oranında görülürken ilk aya kadar olan sürede bu oran %43'e çıkar. Beyin infarktlarında hemorajik transformasyon görülmesinin altındaki predispozan etmenler; etiyojoloji (hemorajik transformasyon embolik infarktlarda daha sık görülür),

reperfüzyon, iyi kollateral sirkülasyon, hipertansiyon, antikoagulan tedavi, trombolitik tedavi, rekanalizasyonun uzun sürmesi, trombosit sayısı düşüklüğü ve yüksek glikoz seviyesidir (20,21). Hemorajik transformasyonun patofizyolojisini açıklayan mekanizma şu şekildedir. Şiddetli iskemi serebral mikrovasküleritenin ve kan - beyin bariyerinin bozulmasına neden olur. Reperfüzyon ise zarar gören kapillerden kan ekstravazasyonuna; peteşial kanamadan serebral hematoma kadar değişen lezyonlara neden olur (20,21). Schaefer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğuna sahip inme hastalarının (proksimal inme), mismatch saptanan hastalara göre (distal veya lakuner inme) daha kötü prognoza sahip olduğunu bulmuştur. Difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu volümü klinik prognozla bağlantılıdır (18).

Bizim çalışmamızda hastalardan ikisinde hemorajik transformasyon izlendi. Hastaların CBV, CBF, MTT, TTP perfüzyon haritalarına göre penumbra belirlendi. Bu haritalara göre CBV'de 1, CBF'de 3, MTT ve TTP'de ise 4 hastada penumbra varlığı belirlendi. Sonuç olarak; akut iskemik inmenin erken tanısı ve tedavisi hastanın yaşam kalitesini belirgin bir biçimde etkilemektedir. Perfüzyon MRG'nin kullanılması akut infarkt tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Penumbra dinamik bir dokudur, varlığının erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisi hastanın prognozunu belirlemektedir. Penumbra varlığının saptanmasında en güvenilir perfüzyon haritası hala tartışmalı olup bu konuda daha çok araştırma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adams RD. Mechanism of apoplexy as determined by clinical and pathologic correlation. *J Neuropathol Exp Neuro* 1954; 113: 1-13.
2. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108: 524-530.
3. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: Diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998; 209: 85-93.
4. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Vanzijl PCM. Imaging of cerebral ischemia. *Radiology* 1999; 212: 307-324.
5. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra. *Eur J Radiol* 2003; 46: 67-78.
6. DeGirolami U, Crowell RM, Marcoux FW. Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia. Neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey *Neuropathol Exp Neurol* 1984; 43: 57-71.
7. Gunderman RB (Ed). *Basic Radiology*. Philadelphia; MN Medical&Nobel; 2006: pp. 436-445.
8. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-298.
9. Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15: 29-46.
10. Yünten N. Perfüzyon, Fonksiyonel MRG, MR Spektroskopisi, Klinik uygulamalar, 1. Ulusal Manyetik Rezonans Kongresi İzmir 2000; s. 43-45.
11. Bozzao A, Floris R, Gaudiello F, et al. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences. *AJNR* 2002; 23: 1342-1345.
12. Jones CE, Wolf RL, Detre JA, et al. Structural MRI of carotid artery atherosclerotic lesion burden and characterization of hemispheric cerebral blood flow before and after carotid endarterectomy. *NMR Biomed* 2006; 19: 198-208.
13. James JR, Yoder KK, Osuntokun O, Kalnin A, Bruno A, Morris ED. A supervised method for calculating perfusion/diffusion mismatch volume in acute ischemic stroke. *CompuT Biol Med* 2006; 36: 1268-1287.

14. Chen F, Suzuki Y, Nagai N, et al. Delayed perfusion phenomenon in a rat stroke model at 1.5 T MR: An imaging sign paralel to spontaneous reperfusion and ischemic penumbra? *Eur J Radiol* 2007; 61: 70-78.
15. Kumar G, Goyal MK, Sahota PK, Jain R. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: current evidence. *J Neurol Sci* 2010; 288: 13-24.
16. Schaefer PW, Copen WA, Gonzalez RG (Eds). Perfusion MRI of acute stroke. In: *Acute ischemic stroke*. Berlin: Springer. 2006: pp. 173-197.
17. Fiehler J, von Bezold M, Kucinski T, et al. Cerebral blood flow predicts lesion growth in acute stroke patients. *Stroke* 2012; 33: 2421-2425.
18. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology* 2001; 57: 2015-2021.
19. Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Influence of pretreatment MRI parameters on clinical outcome, recanalization and infarct size in 49 stroke patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Sci* 2004; 225: 3-9.
20. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, et al. Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke* 2001; 22: 1245-1253.
21. Calandre L, Ortega JF, Bermejo F. Anticoagulation and hemorrhagic infarction in cerebral embolism secondary to rheumatic heart disease. *Arch Neurol* 1984; 41: 1152-1154.