

VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE CEREBRALE CON TC—DINAMICA NELLO STROKE ACUTO.

Calogero Volpe¹

Riassunto

La TC di perfusione utilizza le modificazioni a cui il coefficiente di densità è soggetto durante il rapido passaggio di un mezzo di contrasto iodato attraverso il letto vascolare per ottenere importanti informazioni sulla perfusione cerebrale.

Un forte impulso allo sviluppo di questa metodica è giunto dai nuovi traguardi della neuroradiologia interventistica, grazie alla quale un paziente con un ictus ischemico acuto può essere sottoposto a fibrinolisi con risultati ottimali se effettuata entro le prime 6 ore dall'esordio dei sintomi.

L'esame può identificare positivamente pazienti con una TC convenzionale del tutto normale, permette di identificare i pazienti che possono trarre vantaggio dalla trombolisi e fornisce un utile guida per valutare la prognosi, l'efficacia della terapia farmacologica o la sicurezza di un intervento chirurgico o endovascolare.

In conclusione la TC di perfusione rappresenta un'utile integrazione dell'esame TC convenzionale, non necessita di lunghi tempi d'esecuzione e ha il pregio di informare sullo stato funzionale in cui si trova il tessuto cerebrale in un momento in cui importantissime decisioni terapeutiche possono ancora essere prese.

Questo lavoro mette in luce gli aspetti tecnici della TC di perfusione e ne presenta lo stato dell'arte nella sua applicazione clinica più rilevante rappresentata dallo stroke acuto.

Keywords: ischemia cerebrale, TC di perfusione, fibrinolisi

Address of the authors:

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo - Sede di Caltanissetta - Via G. Mulè 1, 93100 Caltanissetta, Italy.

Send correspondence:

Dr. Calogero Volpe
calogerovolpe@live.it

Received: December 11th, 2009

Revised: January 3th 2010

Accepted: January 11th, 2010

Language of the Article: Italian.

No conflicts of interest were declared.

© CAPSULA EBURNEA, 2010

ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2010.5.2

Introduzione

La valutazione della perfusione cerebrale non è una novità in senso assoluto, ma per molti anni è stata di esclusivo appannaggio della medicina nucleare con la Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT) e la Tomografia ad Emissione Positronica (PET) che ancora oggi ne rappresenta il gold-standard [1-4].

Nel 1980 Axel propose un metodo [5,6] per valutare i parametri della perfusione cerebrale tramite una rapida sequenza di scansioni con Tomografia Computerizzata (TC) con Mezzo di Contrasto (Mdc) non diffusibile, ma la scarsa risoluzione temporale delle apparecchiature TC dell'epoca ostacolarono questi tentativi. Successivamente, grazie alla progressiva diffusione della Risonanza Magnetica (RM) funzionale, numerosi autori si cimentarono nello studio della perfusione cerebrale con il metodo elaborato da Axel applicato alla RM dinamica e si è assistito ad un ulteriore approfondimento degli aspetti fisiopatologici dell'ischemia cerebrale.

Grazie alla definitiva affermazione della TC spirale e al rilascio di appositi pacchetti software commerciali si è definitivamente aperta la possibilità di effettuare studi della perfusione cerebrale con TC dinamica anche in pazienti critici, con il vantaggio di evitare il ricorso ad

esami supplementari.

Un forte impulso allo sviluppo di questa metodica è giunto anche dai nuovi traguardi nel campo della neuroradiologia interventistica, grazie ai quali un paziente con un ictus cerebrale ischemico può essere sottoposto a fibrinolisi, con risultati ottimali se effettuata entro le prime 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Note di tecnica

La perfusione di sangue ai tessuti si riferisce all'apporto di O₂ e nutrienti alle cellule attraverso il letto capillare, ed è definita come il flusso di sangue per unità di tempo per 100g di tessuto (ml/100g/min).

La TC di perfusione utilizza le modificazioni a cui il coefficiente di densità, espresso in unità Hounsfield, che caratterizza ciascun pixel, è soggetto durante il rapido passaggio di un mezzo di contrasto iodato attraverso il letto vascolare per ottenere, attraverso l'analisi delle curve densità/tempo, importanti informazioni sulla perfusione cerebrale.

In base al metodo elaborato da Axel [5,6], aggiungendo, in bolo, una quantità nota di "indicatore" al sistema cardiocircolatorio, dalla misurazione della sua variazione di concentrazione nel tempo, nel distretto cerebrale, possono essere effettuate alcune deduzioni sul volume e sul flusso ematico. Dal momento che la variazione del coefficiente di densità registrata alla TC durante la somministrazione del MdC è proporzionale alla concentrazione del mezzo di contrasto stesso, il valore del pixel può essere utilizzato come un indicatore di concentrazione. Pertanto è possibile utilizzare la curva di concentrazione/tempo dell'indicatore (ottenuta dall'analisi della variazione della densità nel tempo) per ottenere importanti informazioni sulla perfusione cerebrale.

Il metodo di Axel ci permette di ottenere tre importanti parametri: il flusso ematico cerebrale regionale (rCBF), il volume ematico cerebrale regionale (rCBV) e il tempo medio di transito (MMT). Un quarto parametro è rappresentato dal tempo di picco (TTP), cioè dal tempo necessario al mezzo di contrasto per raggiungere il picco di concentrazione. Ottenuti questi parametri, e associando una scala colorimetrica ai valori, è possibile ottenere delle immagini parametriche sulle quali è possibile identificare rapidamente le aree ipoperfuse.

I valori ottenuti, in particolare rCBF e rCBV

non sono valori assoluti espressi in ml/100g/min, ma delle unità arbitrarie che acquisiscono un significato solo nel rapporto tra i due emisferi. Il TTP è un valore assoluto poiché espresso in secondi, ma anche qui si tratta di un valore molto influenzato dalla gittata cardiaca, dalla pressione arteriosa e dalla pressione intracranica.

Esiste, almeno in linea teorica, la possibilità di quantificare in maniera assoluta il rCBF e il rCBV, ma per fare ciò è necessario quantificare la concentrazione del MdC nel pool ematico arterioso (AIF) tramite il campionamento di una struttura vascolare principale intracranica. Sebbene ciò sia fattibile è ancora molto lontana l'applicazione nella pratica clinica.

Stato dell'arte

Attualmente l'applicazione clinica più importante della TC di perfusione in ambito neuroradiologico è rappresentata dallo stroke acuto.

Lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche nel campo della neuroradiologia interventistica, grazie alla quale, un paziente con un ictus ischemico acuto può essere sottoposto a fibrinolisi, con risultati ottimali se effettuata entro le prime 6 ore dall'esordio dei sintomi, ha creato la necessità di avere a disposizione metodiche di neuroimaging non invasive, in grado di identificare precocemente l'ischemia cerebrale e di identificare condizioni di precario equilibrio di circolo cerebrale. Nello stroke acuto la TC convenzionale è tecnica ormai consolidata e primariamente utilizzata per escludere un'eventuale emorragia. L'85% degli stroke sono tuttavia di origine ischemica e la TC, nelle prime 6 ore, ci fornisce neuroimmagini normali. La TC di perfusione può essere facilmente incorporata nell'esame convenzionale aggiungendo solo 5 minuti al tempo di imaging e può essere seguita da un angiografia cerebrale delle arterie di grosso e medio calibro, fornendo una visione di insieme completa, con l'attrezzatura disponibile e senza la necessità di spostare il paziente. L'esame può identificare positivamente pazienti con una TC convenzionale del tutto normale, permette di identificare i pazienti che possono trarre vantaggio dalla trombolisi e fornisce un utile guida per valutare la prognosi, l'efficacia della terapia farmacologica o la sicurezza di un intervento chirurgico o endovascolare in pazienti con compromissione dell'emo-

dinamica cerebrale. La trombolisi può dare dei benefici se somministrata entro le 3/6 ore dall'inizio dei sintomi [7,8], pertanto, il tempo risparmiato evitando il ricorso ad indagini supplementari è di grande valore in una situazione dove è necessario intervenire tempestivamente.

La funzione neuronale dipende in maniera critica dal flusso di sangue e il cervello dispone di un sistema complesso di controlli atti a mantenere costante la perfusione cerebrale. La perfusione cerebrale in condizioni fisiologiche è compresa tra 50 e 60 ml/100g/min, una lieve riduzione della perfusione cerebrale è associata a dilatazione compensatoria dei vasi cerebrali. In queste condizioni i parametri della perfusione cerebrale rimangono inalterati, ma vi è un aumento del tempo di transito. Un ulteriore calo della perfusione non può essere compensata dalla vasodilatazione e per valori della perfusione inferiori a 20 ml/100g/min si determina una compromissione del metabolismo cerebrale.

Lo sviluppo di danno irreversibile e il conseguente infarcimento emorragico dipende dalla durata dell'ischemia e dal valore di perfusione assoluto. Un danno irreversibile è associato alla perdita dell'autoregolazione così la TC di perfusione è in grado di distinguere l'ischemia cerebrale reversibile da quella irreversibile non solo dimostrando una riduzione della perfusione nelle aree di infarcimento ma anche valutando il rapporto tra perfusione e volume di sangue [9,10]. Una ridotta perfusione con volume di sangue aumentato o conservato è indice di ischemia reversibile, mentre una riduzione accoppiata di perfusione e volume di sangue indica infarcimento emorragico. Il confronto tra immagini funzionali di perfusione e di volume può mostrare regioni di disaccoppiamento che mostrano un'area di ischemia reversibile che circonda un'area di ischemia irreversibile. La regione reversibile viene indicata come penombra ischemica. La TC di perfusione può essere utile anche per distinguere tra un ictus e un attacco ischemico transitorio (TIA).

Le dimensioni dell'anomalia di perfusione nell'ischemia acuta può, inoltre, fornire delle informazioni sulla prognosi [11-13]. La capacità della TC di perfusione di identificare le aree di penombra ischemica implica un ruolo potenziale nell'identifica-

zione di quei pazienti che potrebbero trarre vantaggio dalla terapia trombolitica. Ai pazienti nei quali la riduzione della perfusione e del volume di sangue mostra un infarto completo, possono essere evitati i rischi associati al trattamento trombolitico; Mentre i pazienti in cui il "mismatch" perfusione/volume indica un danno reversibile sono il target ideale per la terapia.

Negli ultimi anni, grazie alla definitiva affermazione della TC spirale e all'avvento di nuove tecniche di elaborazione delle immagini, numerosi autori si sono cimentati nello studio della perfusione cerebrale con TC dinamica.

Un studio importante pubblicato su *Radiology* ha valutato l'utilità clinica della TC di perfusione nello stroke acuto e ha raffrontato i risultati con quelli ottenuti negli stessi pazienti con la SPECT, concludendo che la TC di perfusione non solo è in grado di identificare precocemente l'ischemia cerebrale, ma è anche in grado di definire l'estensione del deficit di perfusione [14]. Le mappe CBF ottenute con TC di perfusione hanno dimostrato una buona corrispondenza con le mappe ottenute grazie alla SPECT; l'utilità clinica della TC di perfusione si è però dimostrata nettamente superiore poiché è una metodica ampiamente disponibile, veloce e facile da eseguire.

Altri lavori più recenti [15-16] hanno indagato il valore predittivo dei singoli parametri della perfusione cerebrale nel discriminare il tessuto ipoperfuso dal tessuto infartuato, concludendo che l'aumento del MTT è l'anomalia di più frequente riscontro nei pazienti con stroke acuto: valori medi intorno a 5.1s sono indicativi di tessuto vitale, mentre valori superiori a 6.05s indicano l'area infartuale. Il bilancio ottimale nella differenziazione tra la zona ischemica e la penombra sarebbe fornito da un approccio combinato tra il MTT e il CBV.

Conclusioni

In conclusione la TC di perfusione rappresenta un'utile integrazione dell'esame TC convenzionale, non necessita di lunghi tempi d'esecuzione e a differenza di quest'ultima ha il pregio di informare sullo stato funzionale in cui si trova il tessuto cerebrale in un momento in cui importantissime decisioni terapeutiche possono ancora essere prese, come la fibrinolisi intraarteriosa o la terapia aggressiva del vasospasmo cerebrale. Pertanto, si consi-

glia di integrare la TC convenzionale, eseguita di routine nello stroke acuto, con una TC di perfusione e un angiografia cerebrale delle arterie di grosso e medio calibro.

Bibliografia

1. Marcghal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboue MC, Viader F, De La Sayette V, Le Doze F, Lochon P, Derlon JM, Orgogozo JM, Baron JC: PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. *Lancet* 1993;341:925-927.
2. Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Koster J, Knapp WH: Differentiation between transient ischemic attack and ischemic stroke within the first six hours after onset of symptoms by using ^{99m}Tc-ECD-SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:921-929.
3. Yonas H, Pindzola RR, Johnson DW: Xenon-enhanced CT after 90 minutes of complete occlusion. *Ajnr Am J Neuroradiol* 1998;19:1943-1946.
4. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Bladin CF, Smurawska LT, Pirisi A, Caldwell CB: Simple Visual Analysis of Brain Perfusion on HMPAO SPECT Predicts Early Outcome in Acute Stroke. *Stroke* 1996;27:1537-1542.
5. Warach S, Dashe JF, Edelman R: Clinical Outcome in Ischemic Stroke Predicted by Early Diffusion-Weighted and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:53-59.
6. Axel L: Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137:679-686.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
9. Keith C, Griffiths M, Petersen B, Anderson R, Miles K: Computed tomography perfusion CT. *Stroke* 2001;32:431-437.
10. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA: Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 1994;73:678-687.
11. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, De Laurentiis M, De Placido S, Basolo F, Angeletti CA, Bevilacqua G: Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:881-886.
12. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY: Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol* 2000;7:840-850.
13. Koenig M, Klotz E, Luka DB, Derk, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L: Perfusion CT of the Brain: Diagnostic Approach for Early Detection of Ischemic Stroke. *Radiology* 1998;209:85-93.
14. Sparacia G, Iaia A, Assadi B, Lagalla R: Perfusion CT in acute stroke: predictive value of perfusion parameters in assessing tissue viability versus infarction. *Radiol med* 2007;112:113-122.
15. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit J, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S: Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke* 2006; 37:979.

CEREBRAL BLOOD FLOW DETERMINATION BY DYNAMIC CT IN ACUTE STROKE

Abstract

Perfusion CT is a relatively new technique that allows rapid qualitative and quantitative evaluation of cerebral perfusion by generating maps of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), and mean transit time (MTT).

This technique can guide the decision to perform intra-arterial thrombolysis, intravenous thrombolysis, or other treatment.

The CT perfusion data can positively identify patients with non-haemorrhagic stroke in the presence of a normal conventional CT, provide an indication as to prognosis and potentially select those patients for whom thrombolysis is appropriate.

Perfusion CT can be readily incorporated into the conventional CT assessment of patients with stroke, adding less than 5 min to the imaging time, thus a complete imaging evaluation is achievable using widely available equipment whilst avoiding the need to move the patient to another imaging device.

The Author with this paper underlines technical principles and clinical applications of perfusion CT.

Keywords: cerebral ischaemia, perfusion CT, fibrinolysis

CAPSULA EBURNEA, 5(2):5-9, 2010
