

# VALOAREA SCINTIGRAFIEI CEREBRALE DE PERFUZIE SPECT ÎN DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT

G. Andrieș<sup>1</sup>, Gh. Cobzac<sup>1</sup>, D. Mureșanu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean Cluj – Medicină Nucleară, <sup>2</sup>Clinica de Neurologie Cluj-Napoca

Accidentul vascular cerebral reprezintă a treia cauză de deces după cardiopatia ischemică și cancer. Supraviețuirea bolnavului cerebrovascular se soldează, de regulă, cu consecințe sechelare handicapante de mare gravitate și reală conotație socială (1).

Este unanim acceptat că AVC ischemic reprezintă o urgență majoră și este necesară instituirea unui tratament precoce în așa numita „fereastră terapeutică” de șase ore, înainte ca leziunea neuronală să devină ireversibilă. În plus, reperfuția efectuată după această perioadă poate fi periculoasă prin inițierea unei hemoragii ce poate fi fatală (2).

Pe măsură ce mijloacele de tratament devin mai eficiente, tehnicile imagistice cerebrale se impun ca și instrumente importante cu ajutorul cărora se poate efectua evaluarea inițială cât mai completă a pacienților cu AVC. Informațiile obținute prin aceste tehnici privind dimensiunile, localizarea, extinderea leziunii ischemice, amploarea hipoperfuziei și afectării metabolice neuronale, leziunile asociate inclusiv diaschizisul (decuplarea metabolică și funcțională a unor arii cerebrale asociate), precum și prezența sau absența sângerării, joacă un rol hotărâtor în luarea deciziilor terapeutice (3).

Studiile cerebrale imagistice moderne pot aduce date importante despre posibilitatea reversibilității injuriei ischemice, despre starea vaselor sanguine și a hemodinamicii intracraniene (4). Testele neuroimagistice ajută la selecția pacienților care pot beneficia de tratament trombolitic, prin identificarea regiunilor cu țesut cerebral viabil, identificarea pacienților cu risc crescut de complicații hemoragice după administrarea tratamentului, sau prin stabilirea severității ocluziei vasculare, în special la nivelul arterelor mari, ceea ce poate indica sau contraindica această terapie (5).

Scintigrafia de perfuzie cerebrală SPECT este o tehnică neuroimagistică funcțională care permite studierea noninvazivă a fenomenelor fiziologice și fiziopatologice din creierul uman. Un radioizotop numit tehnețiu-

99m (<sup>99m</sup>Tc) este legat de un agent farmaceutic care traversează bariera hematoencefalică după injectarea i.v. și este metabolizat de celulele neuronale și gliale. Acest compus radioactiv se fixează la prima trecere, proporțional cu fluxul sanguin cerebral regional la momentul pasajului. Imaginile pot fi achiziționate apoi oricând pe o perioadă de câteva ore p.i. (6).

Obiectivul acestui studiu l-a reprezentat aprecierea gradului și a naturii reperfuziei spontane în cazul pacienților cu AVC ischemic care nu sunt tratați cu trombolitice. S-a urmărit clarificarea efectelor individuale ale componentelor „nutriționale” și „nonnutriționale” ale reperfuziei spontane în evoluția și refacerea după AVC ischemic, prin compararea parametrilor reperfuziei cu modificările în starea clinică, recuperarea neurologică și dimensiunile finale ale infarctului cerebral.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu un număr de 25 de pacienți (21 bărbați și 4 femei) cu vârsta cuprinsă între 44 și 81 de ani (vârsta medie  $57,73 \pm 10,36$  ani). Pacienții au fost internați în Clinica Neurologie, secție a Spitalului Clinic Județean Cluj, și au prezentat la internare simptomele unui AVC acut în teritoriul arterei cerebrale medii.

Au fost excluși din studiu: pacienții cu remisie completă a tuturor simptomelor în primele 4 ore după debutul AVC, cu AVC hemoragic, sau AVC ischemic în teritoriile altor artere cerebrale, pacienții care s-au prezentat la medic mai târziu de 12 ore de la apariția primelor simptome, pacienții cu infarct miocardic acut în antecedente, cu AVC în antecedente, pacienți în comă sau prezentând stupor, femei în timpul sarcinii sau perioadei de lactație.

Prin examen CT efectuat în primele 6 ore de la debutul AVC s-a pus diagnosticul de AVC acut ischemic, excluzându-se cauza hemoragică a deficitului neurologic.

Pacienților incluși în studiu li s-au efectuat următoarele examinări: examen neurologic, analize biochimice, examen cardiologic, EEG, tomografie computerizată (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN) și SPECT cerebral de perfuzie.

Deficitele neurologice au fost evaluate de un neurolog, în ziua internării, la  $7 \pm 1$  zile și  $30 \pm 2$  zile, folosind scala Rankin, indexul Bartel și impresia clinică globală/severitate (CGI).

Scintigrafia de perfuzie cerebrală SPECT s-a efectuat pe o gamacameră SPECT GE Starcam 4000i la AsRoMedica Cluj-Napoca, folosind  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO ca radiotrasor de perfuzie, în ziua 1, 10 și 30 de la debutul simptomelor. Tomoscintigrafia SPECT cu  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO s-a efectuat în stadiul acut (în primele 24 ore, medie 11,62 ore), subacut (la 10 zile, medie 10,24 zile) și cronic (la 30 zile, medie 31,14 zile), în total 66 de investigații. Parametrii de achiziție pe care i-am utilizat sunt următorii: raza de rotație: cât mai aproape posibil de pacient, matrice:  $128 \times 128$ , rotație  $360^\circ$ , număr de imagini: 128 (unghi sub  $3^\circ$ ), zoom: 1.6, modul de achiziție: „step and shoot“, număr total de impulsuri: 4-5 milioane, timpul de achiziție: 40 min. Pentru reconstrucție am utilizat un filtru Butterworth cu o frecvență de 0.35 cicli/cm și cu puterea 10.

S-au obținut secțiuni transaxiale cu grosimea de 6 mm (în medie 28,78 secțiuni), reorientate paralel cu linia orbito-meatală (sau fronto-occipitală inferioară), care au cuprins creierul în întregime și cerebelul.

## REZULTATE

Am analizat rezultatele a 25 de pacienți (21 bărbați și 4 femei, vârsta medie  $57,73 \pm 10,36$  ani, limite de vârstă 44 și 81 ani) cu semne și simptome corespunzătoare unui AVC ischemic acut în teritoriul arterei cerebrale medii, care au îndeplinit criteriile de includere în studiu.

Evaluarea clinică s-a efectuat de un neurolog experimentat, la internare, folosind scala Rankin, care este o metodă simplificată de evaluare funcțională, iar urmărirea la 10 și 30 de zile s-a efectuat cu ajutorul scalei Rankin și indicelui Barthel (scală pentru evaluarea dizabilităților funcționale). Pacienții nu au primit decât tratament conservator.

### Determinarea volumului leziunilor SPECT

Măsurarea volumului leziunilor pe imaginile SPECT s-a efectuat pentru toate cele 66 de explorări efectuate celor 25 de pacienți și am urmărit evoluția volumului hipoperfuziei în stadiul acut, subacut și cronic. Inițial am identificat vizual toate secțiunile transaxiale care cuprindeau modificări de perfuzie corespunzătoare unui AVC ischemic.

Pe fiecare secțiune am delimitat aria de hipoperfuzie și o arie de aceeași mărime simetrică cu aceasta în emisfera contralaterală. În interiorul acestor arii am determinat numărul de impulsuri, care, însumate, au dat numărul total de impulsuri în teritoriul normal și respectiv, în teritoriul leziunii. Ulterior am determinat numărul de impulsuri într-un pixel normal. Volumul hipoperfuziei regionale a fost calculat folosind formula următoare:

$$\text{Volumul HP} = [\text{imp. în aria normală} - \text{imp. în leziune} / \text{imp. într-un pixel normal}] \times \text{vol. unui pixel}$$

Modificările de volum între studii au fost definite și calculate în modul următor:

1. Modificări precoce, calculate ca diferența dintre volumul acut și volumul subacut. Reperfuzia precoce va fi indicată de o reducere a volumului hipoperfuziei între cele două stadii, acut și subacut.
2. Modificările totale, calculate ca diferența dintre volumul acut și volumul tardiv. Valoarea pozitivă a acestui parametru indică reperfuzia nutrițională, care se menține în evoluție.
3. Modificări tardive, calculate ca diferența dintre volumul subacut și tardiv.

Rezultatele obținute sunt redată în tabelul 1.

Am constatat o reducere în medie cu  $63,8 \pm 26\%$  a volumului de hipoperfuzie la cei 21 de pacienți la care s-a efectuat examinarea SPECT în stadiile acut și subacut (diferența medie de volum a fost de  $18,8 \text{ cm}^3$ , cu limite între  $-12,3 \text{ cm}^3$  și  $43,7 \text{ cm}^3$ ), datorită reperfuziei precoce. Volumul de hipoperfuzie crește ușor între examinările SPECT efectuate în stadiile subacut și cronic, fără semnificație statistică ( $P = 0,21$ ). S-a constatat prezența a trei tipuri de modificări ale volumelor de hipoperfuzie între studiile în stadiile acut și subacut și subacut și cronic:

1. Reperfuzie precoce urmată de creștere ulterioară a volumului de hipoperfuzie la 15 pacienți (figura 1).
2. Reperfuzie urmată de scăderea în continuare a volumului de hipoperfuzie la 4 pacienți (figura 2).
3. Creșterea volumului de hipoperfuzie în stadiul subacut urmată de reperfuzie la 1 pacient.

Pacienții au fost grupați în două categorii: cei care au prezentat reperfuzie precoce, între studiile acut și subacut și care reprezintă ambele componente ale reperfuziei, nutrițională și nonnutrițională și cei cu creștere precoce a volumului de hipoperfuzie.

Dintre cei 21 de pacienți cu SPECT acut și subacut, 20 (95,2%) au prezentat reperfuzie precoce și 1 pacient (4,8%) a prezentat creșterea volumului de hipoperfuzie.

Grupul pacienților cu reperfuzie precoce a prezentat evoluție mai bună (scala Rankin, volume de hipoperfuzie mai mici în stadiile subacut și cronic) decât

Tabelul 1

Volumele de hipoperfuzie în stadiile acut, subacut și cronic, corelate cu scorul clinic și mărimea infarctului

Pacient	Clinic	Scor clinic			Volum de hipoperfuzie (cm <sup>3</sup> )			Mărimea infarctului cm <sup>3</sup>
		Rankin scale T <sub>1</sub>	Rankin scale T <sub>3</sub>	Barthel Index	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	
1.	HP dr	3	2	95	0	–	–	1,78
2.	HP dr	3	1	100	27,6	2,4	2,1	1,71
3.	HP dr	5	1	100	0	–	–	0,49
4.	HP stg	2	0	100	5,9	2,6	3,1	1,97
5.	HP dr	3	2	90	8,1	2,5	4,7	1,79
6.	HP dr	5	3	60	10,3	2,3	6,7	12,15
7.	HP stg	3	2	100	11,5	3,2	3,3	16,33
8.	HP stg	4	3	65	8,3	4,7	5,5	7,67
9.	HPL stg	5	3	90	37,3	4,3	3,6	29,47
10.	HP dr	4	3	65	16,8	8,5	5,9	2,37
11.	HP dr	3	3	75	22,4	5,1	6,6	2,52
12.	HP stg	3	3	60	0	–	–	0,85
13.	HP stg	3	3	65	26,3	2,4	3,8	8,54
14.	HP stg	4	3	60	84,2	45,4	62,7	85,64
15.	HP stg	4	3	65	78,8	49,7	55,4	86,01
16.	HP dr	5	3	75	114,0	70,3	89,5	123,09
17.	HP stg	5	3	95	23,3	2,2	2,4	2,60
18.	HPL dr	5	4	35	122,5	134,8	121,4	104,51
19.	HP dr	1		100	12,9	2,5	–	3,93
20.	HP dr	3	2	100	34,8	3,1	4,5	8,85
21.	HP dr	5	3	65	86,8	49,7	64,7	100,26
22.	HP stg	3	2	90	16,3	8,1	8,4	3,02
23.	HP dr	3	1	100	0	–	–	2,22
24.	HP dr	3	2	90	37,6	3,5	2,9	8,78
25.	HP dr	3	3	90	11,2	3,7	5,2	1,63
<b>Media</b>		<b>3,6</b>	<b>2,4</b>	<b>81,2</b>	<b>31,9</b>	<b>19,6</b>	<b>23,1</b>	<b>24,7</b>
<b>DS</b>		<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>18,4</b>	<b>36,0</b>	<b>33,4</b>	<b>35,2</b>	<b>39,4</b>

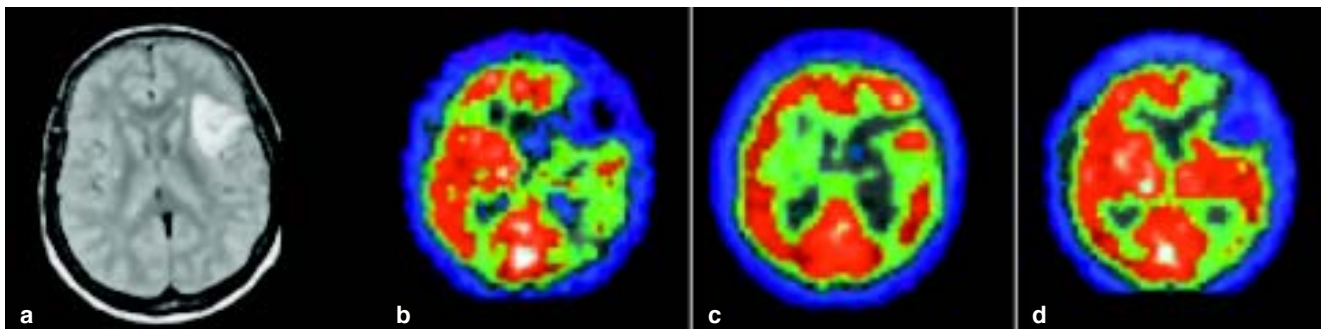


Figura 1

AVC ischemic parietal anterior: a. secțiune RMN; b. SPECT acut la 10,4 ore; c. imagine SPECT la 10 zile; d. SPECT la 30 de zile

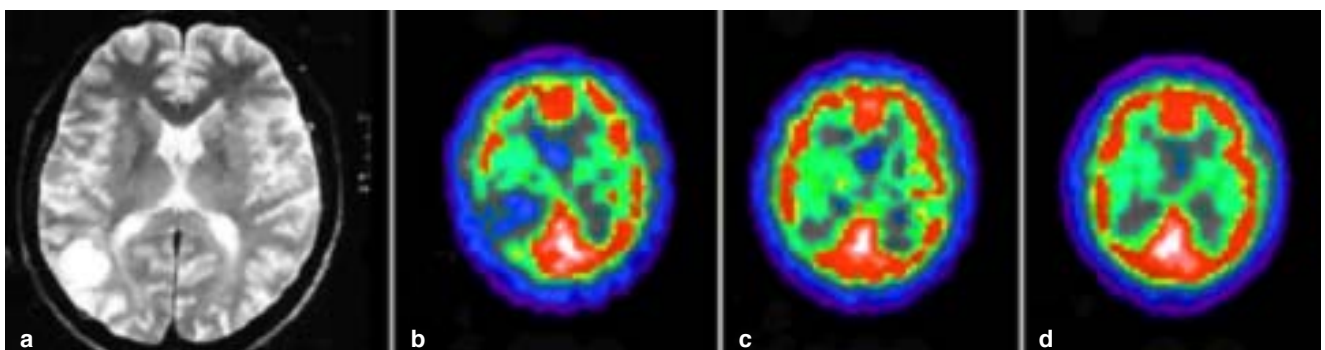


Figura 2

AVC ischemic parietal posterior drept: a. aspectul RMN; b. secțiune transversă SPECT în stadiul acut; c. SPECT în stadiul subacut; d. imagine SPECT în stadiul cronic

pacientul cu expansiunea volumului de hipoperfuzie în stadiul subacut. De asemenea, există tendința de îmbunătățire a indicelui Barthel și un volum al zonei de infarct mai mici, deși aceste diferențe nu sunt statistic semnificative, probabil din cauza numărului mic de pacienți. Dintre cei 20 de pacienți care au toate cele trei examinări SPECT, 19 (95%) au prezentat reperfuzie precoce. La examinarea tardivă, 35,3% din reducerea volumelor de hipoperfuzie se menține, aceasta reprezentând reperfuzia nutrițională. Pacienții cu reperfuzie nutrițională prezintă o evoluție mult mai bună și volume mai mici de hipoperfuzie în stadiul cronic.

Valoarea prognostică a parametrilor obținuți cu ajutorul SPECT poate fi demonstrată comparându-i cu datele clinice ale pacienților urmăriți în evoluție. Pentru compararea datelor obținute prin examinarea SPECT cu evoluția clinică a pacienților cu AVC ischemic selecțai pentru studiu, am exprimat grafic relațiile dintre volumele de hipoperfuzie măsurate SPECT cu scala Rankin și indicele Barthel.

Am găsit corelații semnificative între volumele de hipoperfuzie (HP) măsurate în faza acută a acciden-

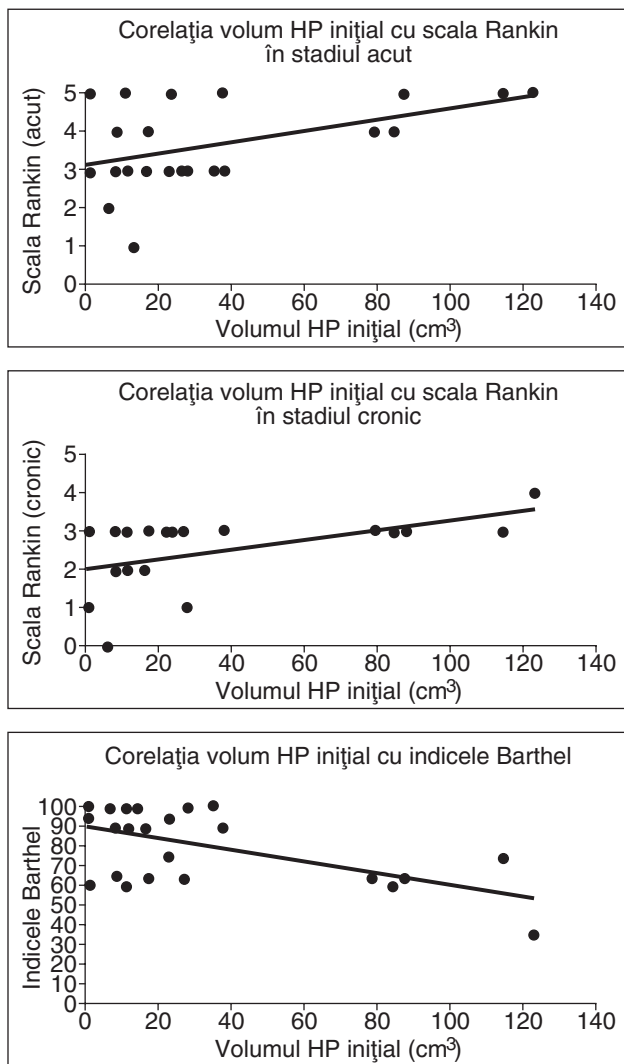


Figura 3

Corelații volum HP inițial cu scala Rankin și indicele Barthel

tului vascular cerebral și scala Rankin la internare ( $r = 0,50$ ), scala Rankin la 30 zile ( $r = 0,51$ ) și indicele Barthel ( $r = -0,56$ ). Aceste corelații sunt evidente în figura 3.

Volumele de HP subacute se corelează cu scala Rankin la internare ( $r = 0,50$ ), scala Rankin la 30 zile ( $r = 0,49$ ) și indicele Barthel ( $r = -0,69$ ) (figura 4).

Volumele HP la 30 de zile de la debutul AVC ischemic se corelează cu scala Rankin la 30 de zile ( $r = 0,49$ ) și cu indicele Barthel ( $r = -0,67$ ) (figura 5).

Astfel, volumele HP pentru fiecare studiu (acut, subacut și cronic) se corelează cu scorurile clinice în fiecare moment al evoluției bolii și deci există o strânsă legătură între aceste volume și evoluția pacientului. Atât reperfuzia precoce, cât mai ales reperfuzia nutrițională sunt asociate cu îmbunătățirea stării clinice și o recuperare funcțională mai bună.

## DISCUȚII

Tomoscintigrafia cerebrală de perfuzie (SPECT) furnizează informații tridimensionale ale perfuziei și

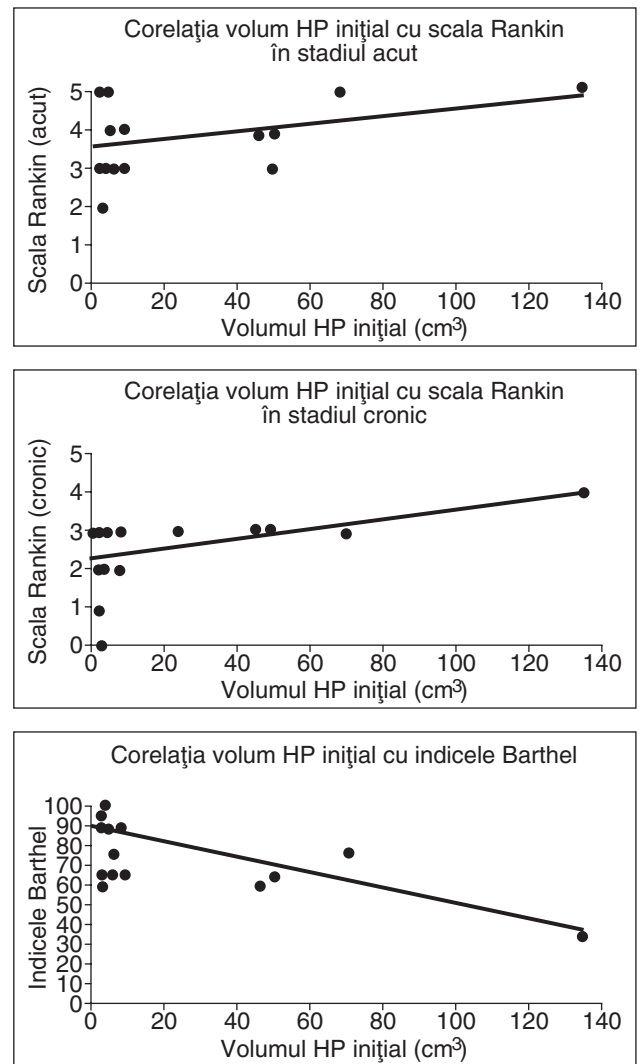
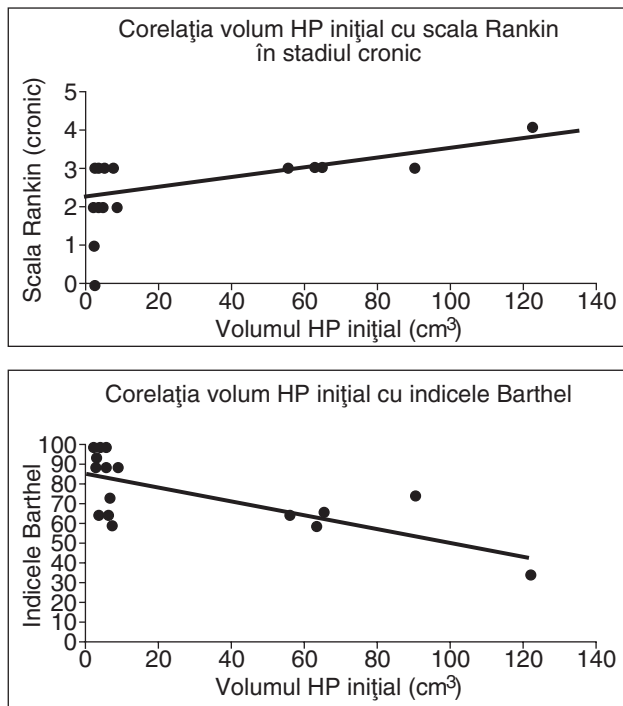


Figura 4

Corelații volum HP subacut cu scala Rankin și indicele Barthel



**Figura 5**  
Corelații volum HP final cu scala Rankin și indicele Barthel

metabolismului țesutului cerebral. Aceste informații sunt complementare detaliilor anatomice furnizate de tehnicile neuroimagistice structurale precum CT și RMN.

În AVC ischemic, gradul și durata hipoperfuziei reprezintă cheia pentru dimensiunile infarctului cerebral final (7). Studii seriate cu ajutorul PET au arătat că, în faza acută, perfuzia regională se reduce mai mult decât metabolismul local. Această fază acută este urmată de hiperperfuzie datorită necesităților metabolice, fenomen cunoscut ca sindromul de „luxury perfusion” (8). Se mai poate numi și reperfuzie „nonnutrițională” pentru că această hiperperfuzie apare într-un țesut care nu este viabil și nu este menținută (9).

Acest studiu demonstrează că reducerea volumului HP între faza acută și cea subacută este determinată de reperfuzia spontană precoce. Între stadiile subacut și cronic volumul de hipoperfuzie se mărește, datorită reperfuziei nonnutriționale, prezenței diaschizisului periinfarct sau extinderii zonei ischemice prin leziuni toxice manifestate prin extinderea depresiei și/sau depolarizării neuronale (10).

SPECT cerebral poate determina retrospectiv proporția reperfuziei nutriționale și nonnutriționale la pacienții cu AVC ischemic (11). Reperfuzia precoce (studii acute/ subacute) a fost identificată la 61% dintre

pacienți, iar aceștia au prezentat o evoluție clinică mai bună decât cei fără reperfuzie. Aceste constatări se corelează cu rezultatele altor studii, care au dovedit că reperfuzia spontană apare la 52-77% dintre pacienții cu AVC ischemic și se corelează cu rezultate clinice favorabile la final (12, 13). În plus, un alt studiu a demonstrat că modificările procentuale în perfuzia țesutului cerebral, la 24-48 ore se corelează cu modificările funcționale și aduce informații prognostice independente (14). Aproximativ 1/3 dintre reperfuziile precoce s-au menținut în final și au fost considerate ca „nutriționale”. Pacienții cu reperfuzie „nutrițională” prezintă o evoluție clinică mai bună și îmbunătățirea scorurilor clinice între stadiile acut, subacut și cronic.

În schimb, pacienții cu reperfuzie „nonnutrițională” (care este indicată prin extinderea volumului de HP între studiile subacute și final) nu au prezentat modificări în bine sau în rău comparativ cu cei fără reperfuzie „nonnutrițională”. În plus, modificările tardive ale volumului HP (deficit HP subacut – final) nu s-au corelat cu modificările evolutive clinice și radiologice. Acest aspect este interesant, deoarece s-a observat că administrarea streptokinazei la maximum 4 ore după debutul AVC ischemic crește componenta nonnutrițională a reperfuziei precoce, ceea ce se asociază cu efecte adverse la final, probabil din cauza transformării hemoragice a AVC, edemului și altor efecte negative ale reperfuziei (11). Un alt studiu demonstrează că administrarea activatorului de plasminogen tisular (rtPA) la 3 ore de la debutul AVC crește perfuzia locală, fapt asociat cu îmbunătățirea scorului neurologic (15). Alți autori (16) au constatat că cu cât s-a administrat mai precoce rtPA, cu atât procentul de reperfuzie nutrițională a fost mai mare.

În rezumat, acest studiu efectuat pe pacienți cu AVC ischemic care nu au beneficiat de nici o terapie intervențională acută arată că reperfuzia este benefică și este compusă dintr-o componentă „nutrițională” și una „nonnutrițională”. Reperfuzia precoce și componenta „nutrițională” singură se corelează cu evoluție clinică favorabilă. Sugerăm că SPECT cu <sup>99m</sup>Tc-HMPAO poate fi utilizat în selectarea pacienților cu AVC ischemic care pot răspunde favorabil la terapia trombolitică și a celor care pot prezenta efecte adverse consecutive acesteia. HMPAO-SPECT poate avea un rol în diferite trialuri, unde poate fi folosit pentru a grupa pacienții după deficitul de perfuzie, ceea ce poate reduce numărul de pacienți la care să se administreze terapie trombolitică.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Mas JL, Zuber M** – Epidemiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1991, suppl 1, 36-44.
2. **Rosen D** – New directions for acute stroke therapy. *Med J Austral*, 1993, 158, 78-80.
3. **Kidwell C, Villablanca JP, Saver JL** – Advances in neuroimaging of acute stroke. *Current Atheroscler Rep*, 2000, 2, 126-135.
4. **Firlik AD, Rubin G, Yonas H, Wechsler LR** – Relation between cerebral blood flow and neurologic deficit resolution in acute ischemic stroke. *Neurology*, 1998, 51, 177-182.
5. **Alexandrov AV, Black SE, Ehlich LE, Caldwell CB, Norris JW** – Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1997, 28, 1198-1202.
6. **Walovitch RC, Cheesman EH, Maheu LJ, Hall KM** – Studies of the retention mechanism of the brain perfusion imaging agent  $^{99m}\text{Tc}$ -bicisate ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD). *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(suppl), S4-S11.
7. **Heiss WD** – Flow thresholds for functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke*, 1983, 14, 329-331.
8. **Lassen NA** – The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet*, 1966, 2, 1113-1115.
9. **Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird AE, Donnan GA, Jolley D, Lichtenstein M** – Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke*, 1998, 29, 2522-2528.
10. **Takano K, Formato LE, Carano RAD, Helmer KG, Hasegawa Y, Sotak C, Fisher M** – The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping. *Ann Neurol*, 1996, 39, 308-318.
11. **Infeld B, Davis SM, Donnan GA, Lichtenstein M, Baird AE, Binns D, Mitchell PJ, Hopper JL** – Streptokinase increases luxury perfusion after stroke. *Stroke*, 1996, 27, 1524-1529.
12. **Baird AE, Donnan GA, Austin MC, Fitt GJ, Davis SM, McKay WJ** – Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography. *Stroke*, 1994, 25, 79-85.
13. **Marchal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboue MC, 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.
14. **Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA** – Changes in cerebral tissue perfusion during the first 48 hours of ischaemic stroke: relation to clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61, 26-29.
15. **Grotta JC, Alexandrov AV** – tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT. *Stroke*, 1998, 29, 429-432.
16. **Overgaard K, Sperling B, Boysen G, Pedersen H, Gam J, Ellemann K, Karle A, Arlien-Soborg P, Olsen TS, Videbaek C, Knudsen JB** – Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a Danish pilot study. *Stroke*, 1993, 24, 1439-1446.