

# Peaaju perfusiooniuring kompuutertomograafia meetodil

Aleksei Rakitin<sup>1</sup>, Tiiu Tomberg<sup>2</sup>, Viive Tolpats<sup>2</sup> – TÜ Kliinikumi <sup>1</sup>närvikliinik, <sup>2</sup>radioloogiateenistus

**Kompuutertomograafia meetodil teostatav peaaju perfusiooniuring (pKT) on uus kiiresti arenev uurimismeetod, mis võimaldab hinnata aju hemodünaamikat ka erakorralistel patsientidel. Meetodit kasutatakse peamiselt ägeda ajuinfarkti korral trombolüütilise ravi planeerimisel ning kasvaja antiangiogeneesiravi efektiivsuse monitoorimisel. pKT annab ka väärtuslikku infot arteriaalse vasospasmiga kaasneva isheemia diagnoosimisel subarahnoidaalse hemorraagia korral. Artiklis on käsitletud pKT tehnilisi aspekte ning kasutamise võimalusi ja piiranguid.**

## kompuutertomograafia, aju perfusioon, trombolüüs, subarahnoidaalne hemorraagia, peatrauma, ajukasvaja

Konventsionaalset kompuutertomograafilist (KT) uuringut kasutatakse laialdaselt peaaju anatoomiliste struktuuride hindamiseks. KT-uuring on efektiivne paljude peaaju patoloogiliste protsesside (intrakraniaalne verejooks, raske ajutrauma, kasvaja jt) diagnoosimiseks. Mõningate patoloogiliste seisundite puhul ei näita aga tavaline KT-uuring mingit muutust ajuparenhüümis, kuigi ajufunktsioon on häiritud. Nende haiguste hulka kuuluvad äge ajuinfarkt, aju transitoorne isheemia, migreen, epilepsia, varajane dementsus ja paljud teised (1).

Tänapäeval pööratakse kogu maailmas üha rohkem tähelepanu uutele koe funktsionaalse seisundi visualiseerimist võimaldavatele uurimismeetoditele. Üks tähtsamatest ajuparenhüümi funktsioneerimise parameetritest on perfusioon (2). Esimest korda pakkus ajukoe perfusiooni hindamise uut võimalust kontrastainega KT abil Ameerika radioloog Leon Axel 1979. aastal (3), kuus aastat pärast KT-meetodi kirjeldamist Godfrey Hounsfieldi poolt (4). Viimastel aastatel on seoses trombolüüsi võimaluse tekkimisega ägeda ajuinfarkti ravis kasvanud huvi lihtsa ja erakorralistes tingimustes kättesaadava ajuperfusiooni uurimismeetodi vastu (2).

### Mõisted

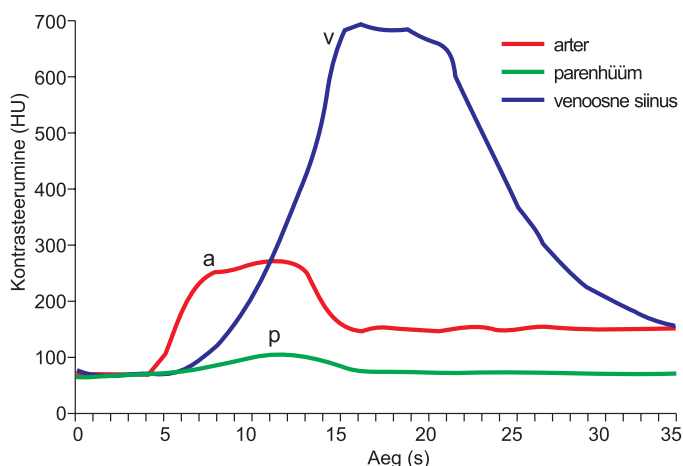
Perfusiooni-KT põhineb nn tsentraalse mahu printsiibil, mis seob omavahel järgmised parameetrid: ajuverevoolu mahkiirus ehk **CBF** (*cerebral blood flow*), aju veremaht ehk **CBV** (*cerebral blood*

*volume*) ja keskmine ajuvereringe läbimise aeg ehk **MTT** (*mean transit time*) (5). CBV on veremaht milliliitrites parenhüümi 100 grammis (ml/100 g); CBF on veremaht milliliitrites, mis läbib 100 grammi ajuparenhüümi ühe minuti jooksul (ml/100 g/min); MTT on aeg, mis on vajalik vereringe läbimiseks parenhüümi arteriaalsest tsirkulatsiooni osast venoossesse (s). Tsentraalse mahu printsiibi järgi  $CBF = CBV/MTT$  (1).

### Perfusiooni-KT põhimõte

Perfusiooni-KT on kontseptuaalselt sarnane KT-angiograafiaga. Erinevus seisneb selles, et pKT abil uuritakse vere tsirkulatsiooni kudede tasemel, mitte magistraalsetes ajuveresoontes. Nagu KT-angiograafia puhul, süstitakse kontrastainet veeni ja tehakse kiired, korduvad ülesvõtted uuritavast ajuregioonist. KT-angiograafia puhul hinnatakse visuaalselt veresoonte kontrasteerumist eesmärgiga välja selgitada veresoonte anatoomilisi iseärasusi ja morfoloogilisi muutusi. Perfusiooni-KT puhul hinnatakse aga kvantitatiivselt ajuparenhüümi kontrasteerumist (2).

Manustatav kontrastaine ei tohi olla difundeeruv, ajuparenhüümis adsorbeeruv ega metaboliseeruv, vaid peab inertelt läbima kapillaarvõrgustiku (1). Kontrasteerumise intensiivsuse ja kontrastaine hulga vahel uuritavas ajupiirkonnas on lineaarne sõltuvus. Iga parenhüümi pikseli kohta moodustatakse kontrastaine aja-kontsentratsiooni kõverad, mis näitavad



**Joonis 1. Arteri (a), parenhüümi pikseli (p) ja veeni (v) kontrastaine aja-kontsentratsiooni kõverad – kontrasteerumise intensiivsuse muutused Hounsfieldi ühikutes kontrastaine manustamise ajal (6).**

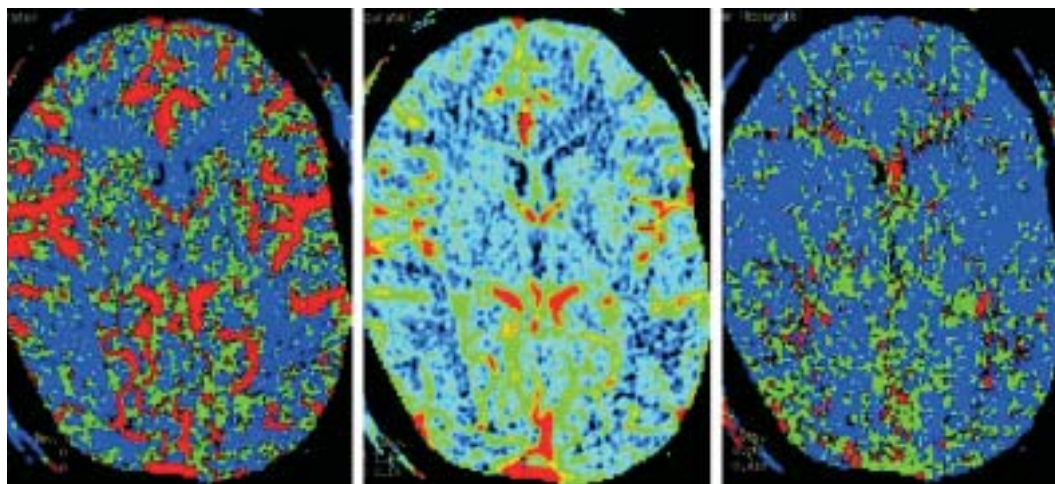
parenhüümi kontrasteerumise intensiivsuse muutust kontrastaine manustamise ajal. Referentsväärtuste saamiseks moodustatakse aja-kontsentratsiooni kõverad ka suure arteri ja veeni jaoks (vt jn 1).

Arteri ja koe kontrastaine aja-kontsentratsiooni kõverate dekonvolutsioon on keeruline matemaatiline protsess, mida teostab vastav tarkvara ning mille tulemusena saadakse MTT näitajad parenhüümi iga pikseli kohta. CBV saadakse, kui pikseli aja-kontsentratsiooni kõvera all olev pindala jagada arteriaalse kõvera all oleva pindalaga. CBF arvutatakse valemi järgi:  $CBF = CBV/MTT$ .

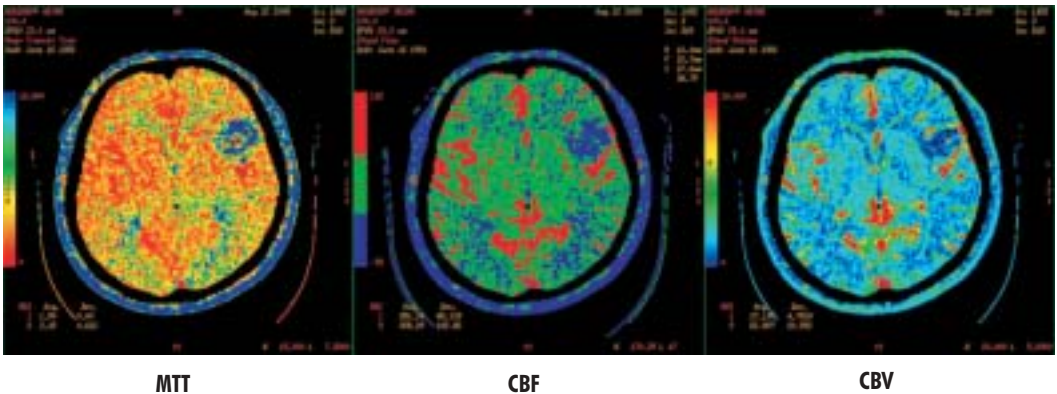
Nende arvutuste põhjal koostatakse pKT värvilised parameetrised kujutised CBF, CBV ja MTT kohta (vt jn 2) (5).

### Perfusiooni-KT uuringumethodika

Pärast KT natiivuurint valitakse üks aksiaalne kiht, tavaliselt basaalganglionide kõrgusel, kuna siin tulevad nähtavale kolm supratentoriaalset arteriaalse verevarustuse basseini (eesmise, keskmise ja tagumise ajuarteri varustusalad). Valitud kihis peab olema nähtav suurem ajuarter ja veen. Seejärel manustatakse veeni mitteioonset kontrastainet



**Joonis 2. Terve inimese aju pKT: CBF, CBV ja MTT kujutised (5).**



**Joonis 3.** Ajuinfarktiga patsiendi pKT. Ajuinfarkti koldes vasema keskmise ajuarteri varustusala näha MTT pikenedamine, CBF ja CBV vähenemine. Kolde suuruse erinevus CBF ja CBV kujutisel vastab penumbra-ala suurusele.

suures kontsentratsioonis (300 mg/ml) kiirusega 4 ml/s. Kontrastaine manustamise ajal teeb KT aparaat ülesvõtted valitud kihist sagedusega ca üks rotatsioon sekundis, kokku 45–50 sekundi jooksul. Saadud andmeid analüüsib pKT tarkvara ja rekonstrueerib parameetrilised kujutised.

Kogu uuring võtab vähe aega ja on kergesti teostatav erakorralisel patsiendil. Kui neuroloogiliste sümptomite järgi jääb vertebrobasilaarsüsteemi patoloogia kahtlus, valitakse uuringuks aksiaalne kiht väikeaju kõrgusel (5).

### Ajuinfarkt

KT natiivuuringu on tänapäeval valikuurimismeetod ägeda isheemilise ajuinfarkti käsitlemisel. Seda uuringut teostatakse ajusisese hemorraagia välistamiseks ning võimalike ajuisheemia tunnuste visualiseerimiseks. Varajaste isheemiast tingitud muutuste (kortikaalne turse, hall- ja valgeaine piiri ning läätstuuma piirjoone muutumine vähem eristatavaks) visualiseerimine on eriti oluline trombolüütilise ravi planeerimisel. On teada, et trombolüüs on efektiivne patsientidel, kellel isheemiast tingitud aju tsütotoksiline turse haarab vähem kui 1/3 keskmise ajuarteri varustusalast. Seetõttu on oluline identifitseerida patsiente, kellel tsütotoksiline turse KT natiivuurikul haarab rohkem kui 1/3 keskmise ajuarteri basseini, kuna siis on trombolüüs seotud suurema ajusisese verejooksu riskiga (7). Ägeda ajuinfarkti esimestel tundidel pole isheemiatunnused KT tavauuringul sageli veel välja kujunenud. Nende

muutuste visualiseerimine peab olema kiire, kuna trombolüüs on efektiivne esimese kolme tunni jooksul ajuinfarkti sümptomite algusest (5).

Ajuparenhüümi perfusioonidefektide sügavuse ja ulatuse hindamine ägeda ajuinfarkti korral võib aidata välja selgitada patsiente, kellel trombolüütiline ravi võiks olla efektiivne. Kasutades pKT-d, saab eristada patsiente, kellel on ulatuslik infarkt, nendest haigetest, kellel on olemas potentsiaalselt päästetav ajukude, nn isheemiline penumbra. Trombolüüs on tulemuslik isheemilise penumbra raviks, kuid ei ole efektiivne ja võib osutada ohtlikuks ulatusliku taaspöördumatu ajuinfarkti korral (8). On näidatud, et ulatuslik perfusioonidefekt pKT-uuringul on trombolüütilise ravi korral otseselt seotud hilisema ajusisese hemorraagia riskiga (9).

Eastwood jt näitasid hiljuti oma retrospektiivses uuringus CBF, CBV ja MTT statistilist erinevust kahe ajupoolkera vahel keskmise ajuarteri varustusala ägeda infarkti korral. Isheemia läveks oli valitud CBF 0–10 ml/100 g/min, CBV 0–1,5 ml/100 g ja MTT üle 6 sekundi. Leiti, et regionaalse hüpoperfusiooni ulatus iseloomustas kõige paremini MTT kujutis. Autorid tulid järeldusele, et kõige tundlikum regionaalse ajuisheemia näitaja on MTT (10).

Infarkti ja isheemilise penumbra eristamiseks pKT-uuringul võrreldakse CBF ja CBV kujutiste andmeid (vt jn 3). Aladel, kus isheemia on reversiibelne, on CBF vähenenud, kuid CBV näitajad on normis või isegi suurenenud (nn *CBF/CBV mismatch*

fenomen). See on seletatav aju autoregulatsiooni mehhanismide aktiveerumisega. Ajuhüpoksia indutseerib faktori 1 ehk HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) aktiveerumise, mis omakorda soodustab lämmastikoksiidi (NO) produktsiooni. Tekib regionaalne vasodilatatsioon, mis säilitab isheemilise koe veremahu (CBV) endisel tasemel. Verevarustuse pikaajaline häire kurnab aju autoregulatsiooni mehhanismid, mis viib ajuinfarkti väljakujunemiseni ning CBV vähenemiseni (2).

Wintermark jt pakkusid infarkti ja penumbra-ala eristamiseks isheemilises piirkonnas CBV läveks 2,5 ml/100 g. Sellest lävest kõrgemad väärtused näitavad isheemilist penumbrat, madalamad pöördumatult kahjustatud ajukude. Autorid näitasid, et esimestel tundidel pärast ajuisheemia sümptomite tekkimist on pKT abil võimalik ennustada ajuinfarkti lõplikku ulatust (11).

### **Aju trauma**

KT on valikuuring ka raske peaju trauma patsientidel. Aju pKT-uring aitab kindlaks teha ajuverevoolu häireid, mis on sekundaarse ajukahjustuse oluline põhjus raske peaju trauma patsientidel (12). Pärast rasket ajutraumat eristatakse ajuverevoolus 3 faasi: hüpoperfusioon, hüpereemia ja vasospasm (13). Perfusiooni-KT uuringul sedastatud aju hüpoperfusioon on üks ebasoodsa prognoosi näitajatest. Samuti on pKT võrreldes KT natiivuurinuga oluliselt sensitiivsem meetod ajukontusioonide visualiseerimisel (12).

### **Subarahnoidaalne hemorraagia**

Ajuarterite spasm on sage komplikatsioon aneurüsmi ruptuurist tingitud subarahnoidaalse hemorraagia (SAH) ravis (14). Angiograafilisel uuringul võib 60–80%-l SAHiga patsientidest leida vasospasmi tunnuseid, 32%-l haigetest tekivad ka vasospasmi sümptomid (15). Kõikidest subarahnoidaalse hemorraagia patsientidest, kes jõuavad neurokirurgiakeskustesse, tekib 7%-l raske neuroloogiline defitsiit ja 7% patsientidest sureb vasospasmi tõttu (16). Subarahnoidaalse hemorraagia korral tekkinud ajuararterite spasmi hindamiseks on ma-

ilmas laialt levinud transkraniaalne Doppleri ultraheliuuring. Sellel uuringul mõõdetakse ajuararterite verevoolu joonkiirused, mille abil on võimalik SAHiga patsientidel mitteinvasiivselt diagnoosida arteriaalset spasmi (17). Suurenenud verevoolukiirus transkraniaalsel Doppleri ultraheliuuringul ei korreleeru aga ajuparenhüümi regionaalse isheemiaga (18). Adekvaatse perfusiooni säilitamiseks vasospasmiga patsientidel on oluline ajuvereringe autoregulatsioon, mis võib subarahnoidaalse hemorraagiaga haigetel olla häiritud ja mis suurendab isheemilise kahjustuse kujunemise ohtu (14). Fokaalne neuroloogiline defitsiit SAHiga patsientidel on seotud väikeste perfusiooniväärtustega vastaspoolkeras (18, 19). SAHi puhul annab regionaalse ajuverevoolu mahtkiiruse (CBF) määramine pKT-uringul väärtuslikku lisainfot suurema ajuisheemia riskiga patsientide identifitseerimisel ja vasospasmi ravi juhtimisel (18). Kuna uuringul mõõdetakse nii CBF kui ka CBV näitajad, on seda meetodit võimalik kasutada ka ajuvereringe autoregulatsiooni uurimisel (19).

### **Ajukasvajad**

Verevarustuse areng ehk angiogenees on tuumori kasvu oluline tegur. Enne angiogeneesistaadiumi algust ei ületa kasvaja mõõtmed 2 mm, sest tuumori edasiseks kasvuks on vajalik piisav verevarustus (20). Angiogeneesi intensiivsus on otseselt seotud tuumori pahaloomulisuse astmega ning hästi vaskulariseeritud kasvajate korral on elulemuse prognoos halvem. pKT kasutamine onkoloogias põhineb asjaolul, et mikrovaskulaarsed muutused peegelduvad kasvaja perfusiooninäitajates, kusjuures arenenud mikrotsirkulatsiooniga tuumoritel on CBV näitaja suurenenud.

KT-uring on tänapäeval põhiliseks uurimismeetodiks kasvajate anatoomia selgitamisel. pKT annab lisainfot kasvaja staadiumi määramisel ehk gradatsioonil, samuti stereotaktilise biopsia juhtimisel, prognoosi määramisel ja antiangiogeneesiravi efektiivsuse monitoorimisel (8).

Aju glioomid on mikroskoopilisel uuringul heterogeense ehitusega. Seetõttu on risk võtta biopsial koeproov kasvaja vähem pahaloomulisest

piirkonnast suur. Kuna maliigsete glioomide korral on prognoos halb, on täpne histopatoloogiline diagnoos ja adekvaatne kasvaja gradatsioon eriti oluline ravitaktika valimisel. On näidatud, et CBV väärtused korreleeruvad neoangiogeneesi väljendatusega kasvaja sees ning suurema maliigisusega aladel on CBV väärtused suuremad (21).

Ravimitest tingitud muutused kasvaja mikrotsirkulatsioonis peegelduvad samuti tuumori perfusiooninäitajates. Viimastel aastatel on turule tulnud uued kasvajavastased preparaadid, nn antiangiogeneesiravimid: Bevacizumab, Vatalanib jt. Need ained vähendavad tuumorite verevarustust, pidurdades neoangiogeneesi. Kuna need ravimid põhjustavad erinevalt tsütotoksilistest ravimitest pigem patoloogilise protsessi stabilisatsiooni, mitte kasvaja taandarenemist, siis ei anna konventsionaalne pildidiagnostika adekvaatset teavet ravi efektiivsuse kohta. Sel juhul annab pKT võimaluse mitteinvasiivselt jälgida muutusi tuumori mikrotsirkulatsioonis ja seega hinnata antiangiogeneesiravi tõhusust (8, 23).

### Meetodi eelised ja puudused

pKT on suhteliselt lihtne, odav ja erakorralistes tingimustes tehtav uurimismeetod. Uuring ei võta aega

rohkem kui 5 minutit ja on teostatav ka kunstliku ventilatsiooniga patsientidel.

Kuid pKT uurimismeetodil on ka piirangud. Verevoolu kvantitatiivsed andmed, mis on saadud selle meetodi abil, ei ole piisavalt valiidised (5). Eastwoodi jt uuringus on näidatud, et basaalganglionide keskmised CBF väärtused, mis on saadud pKT abil, olid suuremad nendest näitajatest, mis on saadud PET-uuringutel (10). Samas leiti teisel uuringul, et pKT CBF näitajad on väiksemad võrreldes andmetega, mis on saadud xenoni-KT meetodi abil (22).

Perfusiooni-KT on operaatorist sõltuv uurimismeetod. Andmete reprodutseeritavust, kui tulemusi tõlgendavad erinevad spetsialistid, ei ole suuremates uuringutes hinnatud. Meetodi puuduseks on ka piiratud anatoomiline ulatus (5). Kirjanduses puuduvad andmed selle meetodi kasutamise kohta kognitiivsete funktsioonide uurimisel.

### Kokkuvõte

Perfusiooni-KT on uus kiiresti arenev ajuvereringe funktsionaalse seisundi hindamist võimaldav uurimismeetod, millel on mitmeid eeliseid teiste ajuvereringe uurimismeetodite (PET, SPET, perfusiooni-MRT) ees. pKT on kasutatav erinevate haigusseisundite puhul diagnostilistel, ravi planeerimise ja ravitulemuste monitoorimise eesmärgil.

### Kirjandus

1. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21(6):462-77.
2. Miles KA. Brain perfusion: computed tomography applications. *Neuroradiology* 2004;46:194-200.
3. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137(3):679-86.
4. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). I. Description of system. *Br J Radiol* 1973;46:1016-22.
5. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology* 2004;231:632-44.
6. Wintermark M, Lepori D, Cotting J, Roulet E, van Melle G, Meuli R. Brain perfusion in children: evolution with age assessed by quantitative perfusion computed tomography. *Pediatrics* 2004;113:1642-52.
7. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-33.
8. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003;76:220-31.
9. Bezerra DC, Reichhart MD, Wintermark M, Michel P, Meuli R, Maeder P, et al. The volume of perfusion defect within 3 hours of stroke onset is a predictor of intracranial hemorrhage after i/v rt-PA therapy. *Neurology* 2005;64(6, Suppl 1):A264.
10. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002;222:227-36.
11. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed

- tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51(4):417–32.
12. Wintermark M, van Melle G, Schnyder P, Revely JP, Porchet F, Regli L, et al. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma. *Radiology* 2004;232:211–20.
  13. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 1997;87(1):9–19.
  14. Rätsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial Doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. *J Neurosurg* 2001;95:393–401.
  15. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: special report – a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994;90(5):2592–605.
  16. Kassel NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985;16(4):562–72.
  17. Rätsep T, Kõiv L, Asser T. Transkraniaalne Doppleri ultraheli. *Eesti Arst* 2000;79(1):28–34.
  18. Clyde BL, Resnik DK, Yonas H, Smith HA, Kaufmann A. 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;38:896–905.
  19. Nabavi DG, LeBlanc LM, Baxter B, Lee DH, Fox AJ, Lownie SP, et al. Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 2001;43:7–16.
  20. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular cell biology*. New York: W. H. Freeman and Company; 2000.
  21. Chaskis C, Stadnik T, Michotte A, Van Rompaey K, D`Haens J. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:277–85.
  22. 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.
  23. Zakarija A, Soff G. Update on angiogenesis inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2005;17:578–83.

## Summary

### Perfusion computed tomography of the brain

Perfusion computed tomography 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). The technique is based on the central volume principle:  $CBF=CBV/MTT$ . Perfusion CT has been found to be useful for noninvasive diagnosis of cerebral ischemia and infarction, for the evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage,

for defining abnormal regions of blood pool in brain tumors. Perfusion CT in patients with severe head trauma provides independent prognostic information regarding functional outcome. The technique is widely available at low cost, accurate and easy to perform. This article is a review of the technique, clinical applications, and controversies surrounding perfusion CT.

Aleksei.Rakitin@kliinikum.ee