

ZÁTĚŽOVÁ PERFUZNÍ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE MOZKU S PODÁNÍM ACETAZOLAMIDU

ACETAZOLAMIDE CHALLENGE TEST DURING PERFUSION COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE BRAIN

původní práce

Jiří Ferda¹
Jan Baxa¹
Hynek Mírka¹
Jan Mraček²
Vladimír Přibán²

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Neurochirurgické oddělení FN, Plzeň

Přijato: 15. 6. 2013.

Korespondenční adresa:

prim. prof. MUDr. Jiří Ferda, PhD.
Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: Autor neuvádí žádný konflikt zájmů.

Podpořeno Projektem rozvoje Univerzity Karlovy P36 a projektem Koncepčního rozvoje výzkumné instituce 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni.

SOUHRN

Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibán V. Zátěžová perfuzní výpočetní tomografie mozku s podáním acetazolamidu

Cíl: Zhodnotit možnosti provedení zátěžové perfuze mozku po aplikaci acetazolamidu a možnosti posouzení cerebrovaskulární rezervy (CVR).

Metoda: Během 12 měsíců bylo provedeno celkem deset vyšetření objemového perfuzního CT mozku v zátěži po podání 1000 mg acetazolamidu intravenózně, jednalo se o sedm mužů a tři ženy (průměrný věk 54,4 let, rozpětí 28–72 let). V souboru byl sledován stav cerebrovaskulární rezervy pomocí porovnání klidové a zátěžové perfuzní mapy s hodnocením perfuzního objemu (CBV) a středního tranzitního času (MTT).

Výsledky: U všech čtyř nemocných s okluzí vnitřní krkavice na podkladě spontánní disekce nebylo prokázáno snížení CVR. Ze šesti nemocných s aterosklerotickou okluzí vnitřní krkavice nebylo snížení CVR přítomné u dvou nemocných, ze čtyř nemocných s vyčerpáním CVR byl u třech nemocných proveden EC-IC bypass.

Závěr: Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s podáním acetazolamidu pomocí CT je testem vhodným k posouzení CVR u nemocných, u nichž je zvažována indikace EC-IC bypassu. Nejvhodnějšími mapami pro posuzování CVR jsou mapy MTT.

Klíčová slova: perfuzní CT mozku, acetazolamid, extra-intrakraniální bypass.

SUMMARY

Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibán V. Acetazolamide challenge test during perfusion computed tomography of the brain

Aim: To assess the effectiveness of acetazolamide challenge perfusion CT of the brain in detection of cerebrovascular reserve.

Method: During twelve months, 10 examinations of volume perfusion CT of the brain was performed during acetazolamide challenge. The sample of patients consisted of 7 males and 3 females (mean age 54,4 years, range 28–72). The cerebrovascular reserve (CVR) was assessed using the comparison of perfusion maps during rest and challenge, cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT) were used.

Results: Significant decrease of CVR was not found in any of four patients with occlusion of internal carotid after spontaneous dissection. In four of six patients with atherosclerotic occlusion of internal carotid, the significant decrease of CVR was found; three of them underwent EC-IC bypass graft surgery. In remaining two patients was found no decrease of CVR.

Conclusion: Acetazolamide challenge test is useful test in detection of CVR, according tis test is possible to stratify the patients in whom the EC-IC surgery may improve the brain blood perfusion.

Key words: brain CT perfusion, acetazolamide, extra-intracranial bypass.

ÚVOD

Kvantitativní hodnocení cerebrovaskulární rezervy (CVR) umožňuje hodnotit míru možnosti autoregulace mozkové perfuze v zátěži, a tím odhadnout riziko hrozící mozkové ischemie. Posouzení CVR je důležitým ukazatelem kumulativního rizika ischemie mozku u nemocných s okluzí vnitřní krkavice. Riziko ischemického iktu stoupá u nemocných se sníženou CVR ve srovnání s nemocnými, u nichž je CVR zachována.

Provedení extra-intrakraniálního karotido-karotického (EC-IC) bypassu umožňuje efektivně zvýšit průtok krve mozkovou tkání u nemocných s redukovanou cerebrovaskulární kapacitou, a tak efektivně snížit riziko mozkové ischemie. Posouzení cerebrovaskulární rezervy umožňuje selektovat skupinu nemocných, u nichž operační výkon může mít na cirkulační poměry efekt a převáží rizika operačního výkonu.

Perfuzní výpočetní tomografie (PCT) se stala běžnou součástí vyšetřovacích protokolů v detekci mozkové ischemie. Pro posouzení cerebrovaskulární rezervy je zapotřebí porovnat klidové perfuzní parametry s perfuzními parametry v zátěži. Hlavním mediátorem autoregulace průtoku krve mozkem je zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého, resp. koncentrace vodíkových kationů v krvi. Proto se pro simulaci podobného stavu využívá postupů zvýšení koncentrace H^+ v krvi – jedním z takových mechanismů je zablokování funkce karboanhydrázy v renálních tubulech podáním acetazolamidu (1, 2).

METODIKA

V průběhu 12 měsíců jsme provedli celkem deset vyšetření perfuzní výpočetní tomografie s podáním acetazolamidu, jednalo se o sedm mužů a tři ženy (průměrný věk 54,4 let, rozpětí 28–72 let). U nemocných bylo indikováno zátěžové perfuzní CT vyšetření na základě prokázané okluze krčního úseku vnitřní krkavice, v šesti případech původu ateroskleroticko-trombotického a ve čtyřech případech u nemocných s uzávěrem na podkladě spontánní disekce. Retrospektivní charakter studie nevyžadoval v dané instituci schválení etickou komisí.

Vyšetření byla prováděna na základě informovaného souhlasu pomocí objemového perfuzního CT na dvou dvouzdrojových CT přístrojích (Somatom Definition DSCT a Somatom Definition Flash, Siemens, Forchheim, SRN) použitím protokolu s pokrytím celého objemu mozkovny technikou kývačného pohybu stolu (tzv. shuttle-mode). Protokol se sestává ze zobrazení v 24 cyklech po dvou s kolimací $32 \times 1,5$ mm, resp. $64 \times 1,5$ mm s použitím 100 kV napětí na rentgence. Vyšetření byla prováděna po podání 30 ml iomeprolu (Iomeron 400, Bracco, Milano, Itálie) s průtokem 6 ml/s. Jako klidová zobrazení byla provedena recentní perfuzní zobrazení u nemocných, kteří byli vyšetřováni v nedávné době pro mozkovou ischemii nebo podezření na ni, u ostatních bylo provedeno klidové vyšetření den předem. Následující den bylo provedeno zátěžové vyšetření s acetazolamidem (ACZ). Vlastní perfuzní vyšetření bylo provedeno 20 minut po pomalé infuzi 1000 mg po aplikaci ACZ (Diamox, Mercury Pharma, Wyeth, USA).

Pomocí programu pro perfuzní analýzu byly vytvořeny perfuzní mapy (Syngo Volume Brain Perfusion, Siemens, Forchheim, SRN) s použitím map cerebral blood flow (CBF), ce-

rebral blood volume (CBV), time to peak (TTP), mean transit time (MTT) a permeabilita. Hodnocení perfuzních map bylo prováděno vizuálně a s kvantifikací parametrů pomocí oblasti zájmu (region of interest – ROI) zvláště v klidu a zvláště v zátěži a následně byly mapy porovnány vizuálně. Barevné mapy byly zhotoveny ve stejném rozsahu hodnot, aby bylo umožněno vizuální hodnocení.

Jako vyčerpaná cerebrovaskulární rezerva byl hodnocen stav, kdy došlo v zátěži k rozšíření oblasti s prodloužením MTT, prodloužení MTT více než o 3,5 a současně nedošlo ke zvýšení CBV, nebo k jeho poklesu (dle kritérií Eicker et al.) (3).

VÝSLEDKY

U všech vyšetření bylo možné CVR hodnotit, všechna vyšetření byla diagnostická. Všichni nemocní tolerovali vyšetření dobře, beze známek subjektivních obtíží. Provedením zátěžového hodnocení perfuze byly zjištěny celkem čtyři případy vyčerpané cerebrovaskulární rezervy, u kterých bylo ve třech případech následně přistoupeno k provedení EC-IC bypassu, jeden nemocný s provedením operace nesouhlasil. Ve všech případech se jednalo o chronickou okluzi vnitřní krkavice na podkladě aterosklerotického postižení. Ve všech operovaných případech bylo prokázáno prodloužení MTT o více než o 3,5 s, současně u jednoho z nemocných bylo prokázáno, že po podání ACZ dochází k výraznému snížení CBV na rozhraní teritoria levé střední a přední mozkové tepny. U všech operovaných nemocných bylo snížení CVR nejvýraznější v teritoriu přední cirkulace na rozhraní teritorií přední a střední tepny. U neoperovaného nemocného bylo prokázáno vyčerpání rezervy v oblasti celého teritoria střední mozkové tepny a angulární oblasti vpravo.

U jednoho nemocného bylo pozorováno nevýznamné prodloužení MTT na rozvodí přední a střední tepny, u jednoho na pomezí teritoria zadní a střední tepny.

Ani v jediném případě okluze krkavice, kdy jejím podkladem byla disekce tepny, nebylo prokázáno, že dochází k signifikantnímu snížení cerebrovaskulární rezervy. Objevovalo jen nepatrné prodloužení MTT na okraji teritoria střední mozkové tepny. Výsledky shrnuje tabulka.

DISKUSE

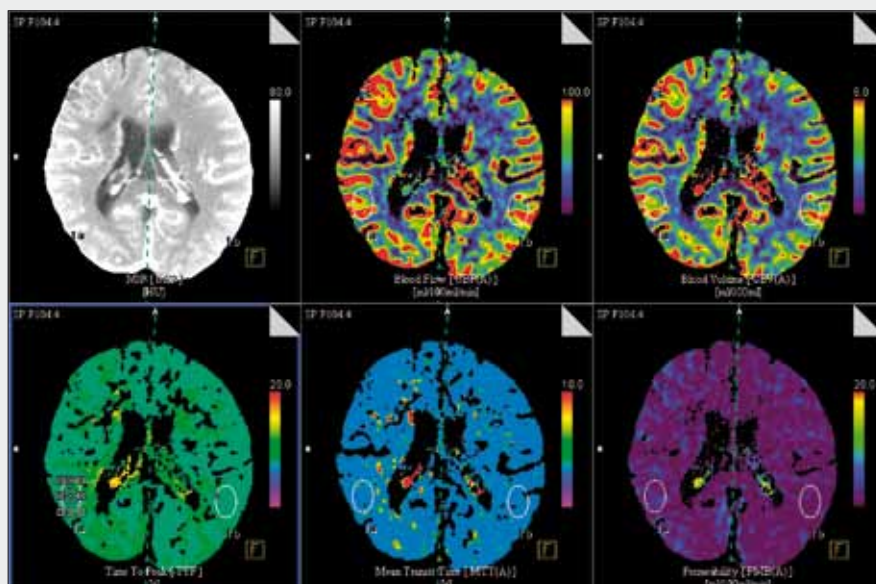
Základním mechanismem autoregulace mozkové cirkulace je reakce na zvýšení acidity krve v mozkové tkáni. Zvýšení koncentrace vodíkových kationů vede k prekapilární dilataci, a tím ke snížení perfuzního odporu, současně se zvyšuje objem krve ve tkáni. Posouzení stavu mozkové cirkulace a její reakce na zátěž je možné navozením situace, která simuluje snížení perfuzního tlaku. Metodami jak zvýšit koncentraci H^+ v krvi jsou inhalace oxidu uhličitého nebo farmakologické vyvolání acidózy acetazolamidem. Acetazolamid inhibuje karboanhydrázu, která katalyzuje první část reverzibilní reakce, kdy jsou CO_2 a H_2O konvertovány na bikarbonát. Zablokováním karboanhydrázy v renálních tubulech vede ke zpomalení zpětné konverze bikarbonátu na CO_2 a k reabsorpci H^+ paralelně s chloridovým aniontem. Současně je zvýšena exkrece bikarbonátů. Následkem účinku reabsorpce vodíkových kationů je zvýšení acidity krve, dochází tedy k imaginárnímu



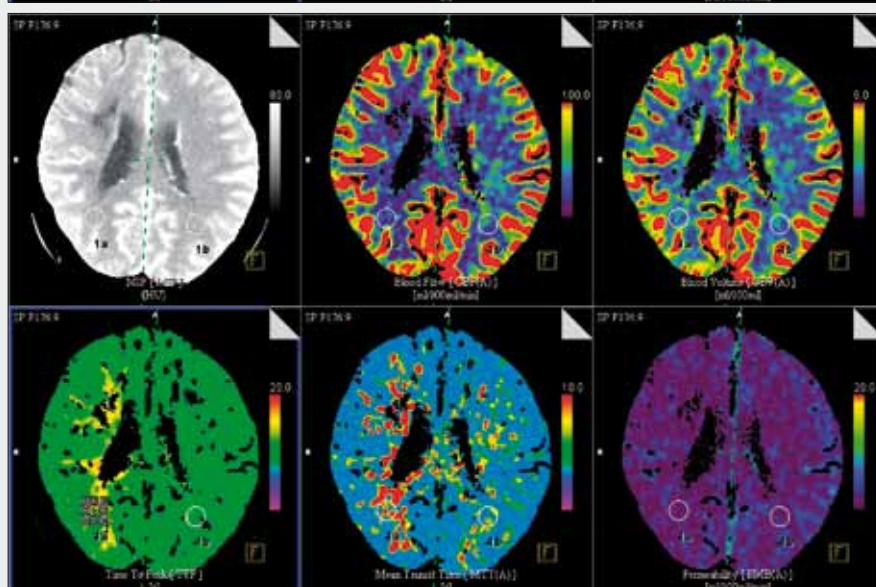
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



◀ Obr. 1C

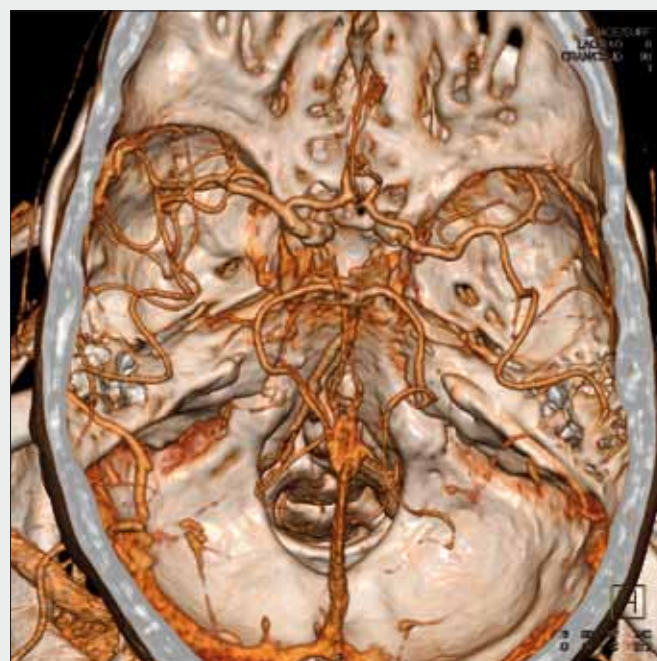


◀ Obr. 1D

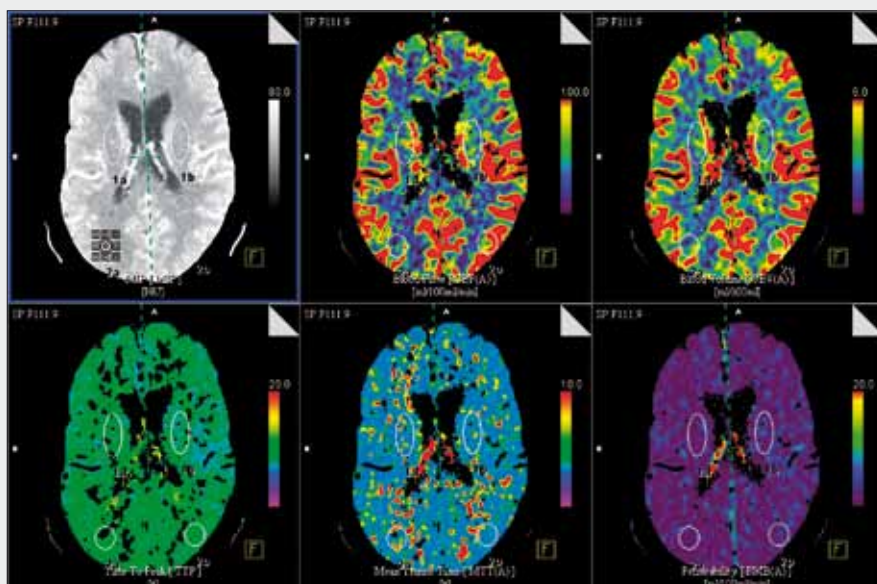
Obr. 1. Spontánní disekce s okluzí pravé vnitřní krkavice na krku se zachovanou cerebrovaskulární rezervou. A, B – CT angiografie; C – klidová perfuze; D – perfuze s podání acetazolamidu
 Fig. 1. Spontaneous dissection with occlusion of the right internal carotid, preserved cerebrovascular reserve. A, B – CT angiography; C – rest perfusion; D – perfusion with acetazolamide application



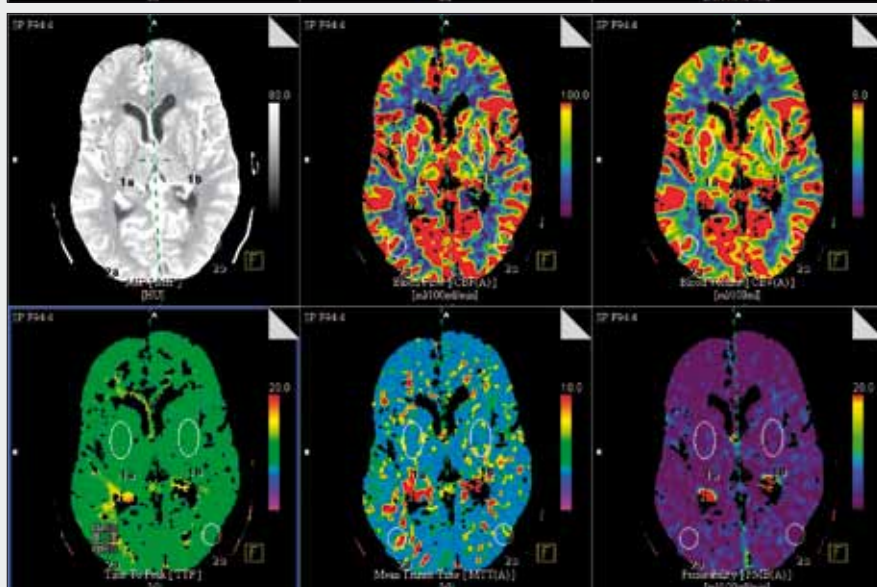
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



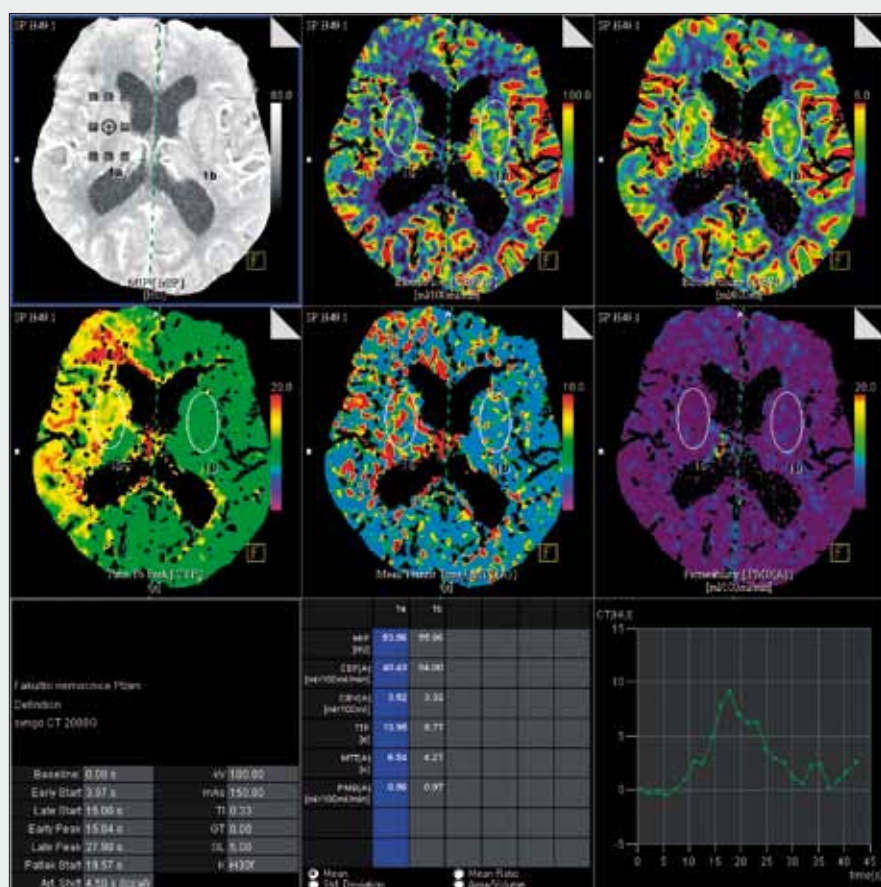
◀ Obr. 2C



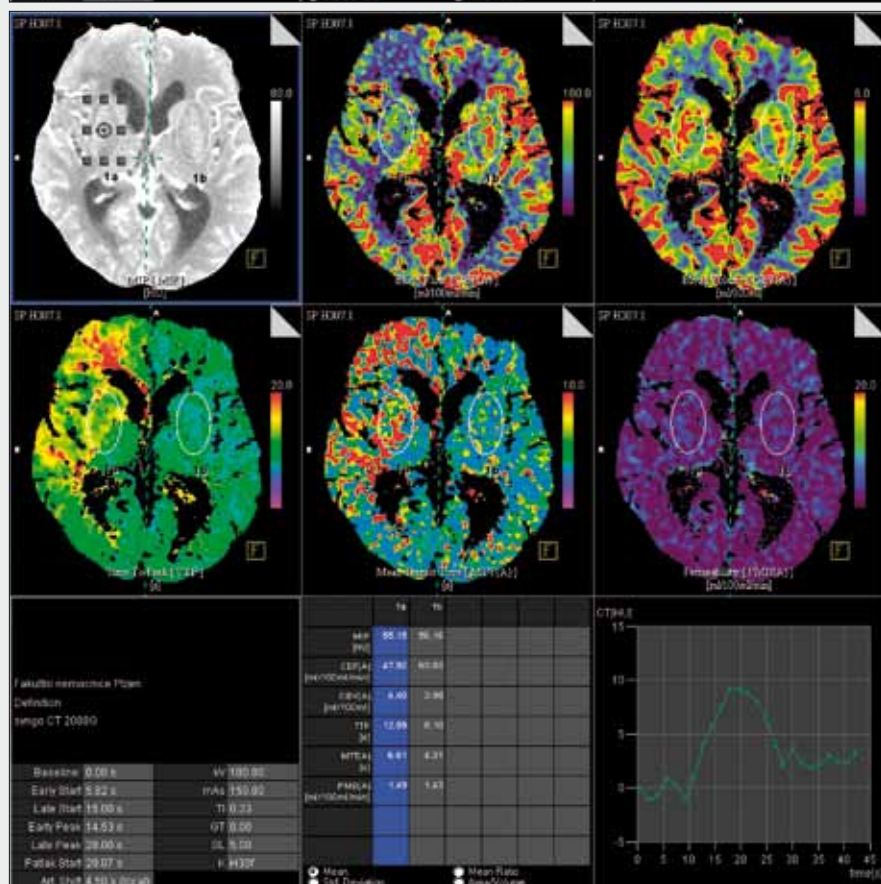
◀ Obr. 2D

Obr. 2. Aterosklerotická okluze pravé vnitřní krkavice na krku se zachovanou cerebrovaskulární rezervou. A, B – CT angiografie; C – klidová perfuze; D – perfuze s podání acetazolamidu
Fig. 2. Atherosclerotic occlusion of the right internal carotid, preserved cerebrovascular reserve. A, B – CT angiography; C – rest perfusion; D – perfusion with acetazolamide application

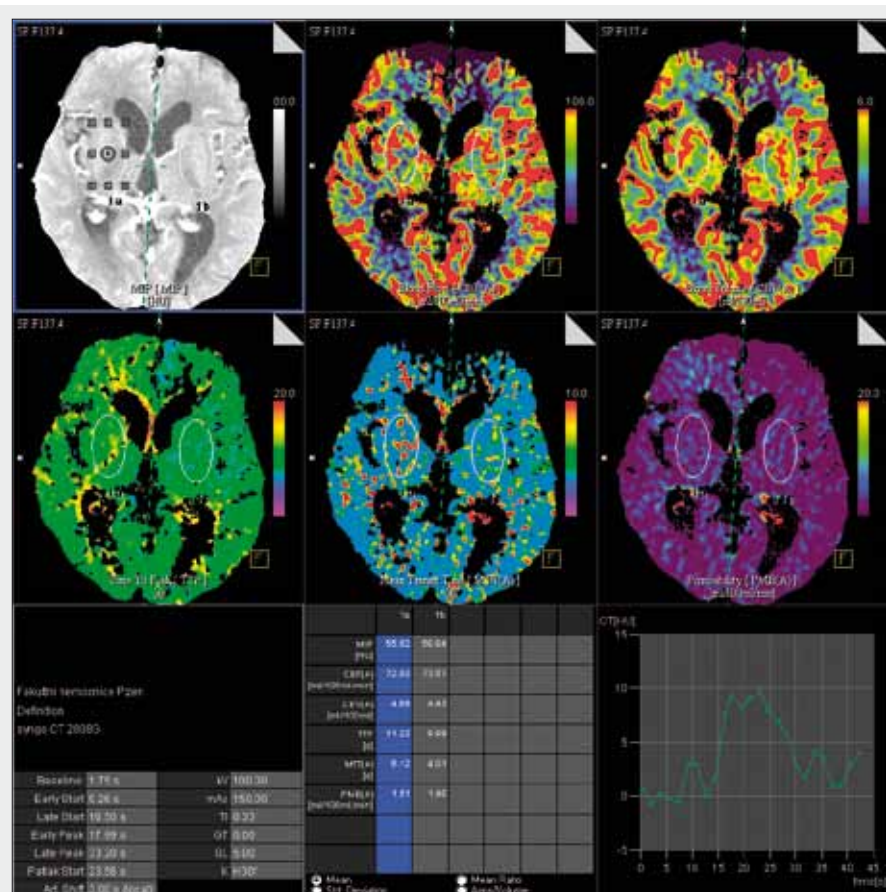
◀ Obr. 3A



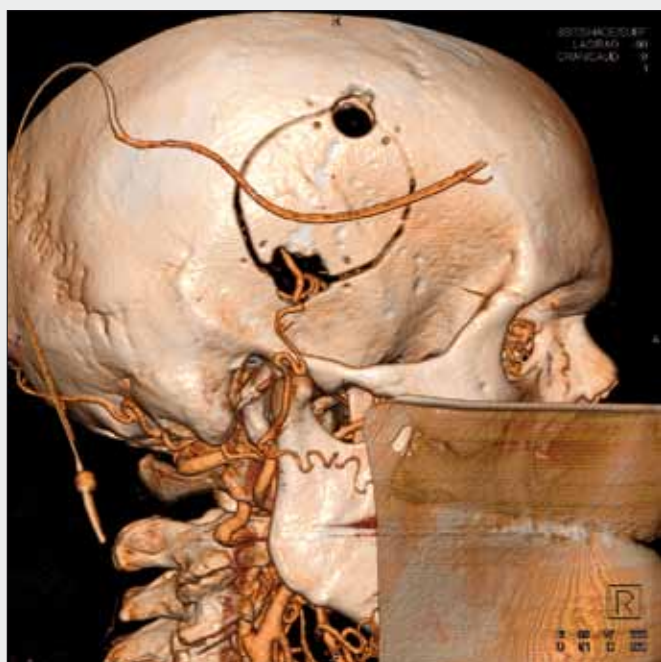
◀ Obr. 3B



Obr. 3. Aterosklerotická okluze pravé vnitřní krkavice na krku s vyčerpanou cerebrovaskulární rezervou. A – klidová perfuze; B – perfuze s podání acetazolamidu, C – klidová perfuze po provedení EC-IC bypassu ukazuje vylepšení perfuzních parametrů; D, E – CT angiografie EC-IC bypassu
 Fig. 3. Atherosclerotic occlusion of the right internal carotid, severe decrease of cerebrovascular reserve. A – rest perfusion; B – perfusion with acetazolamide application; C – restoration of perfusion parameters after EC-IC bypass surgery; D, E – CT angiography after EC-IC bypass surgery



Obr. 3C



Obr. 3D



Obr. 3E

zvýšení $p\text{CO}_2$ a následně dochází k autoregulačním změnám v moku, shodným se situací nedostatečné perfuze (2).

Konvenční metodou k posouzení CVR je provedení SPECT mozku s aplikací $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, která však neumožňuje kvantifikovat perfuzní parametry a je založena především na semikvantitativním hodnocení. Eicker et al. (3) prokázali shodu v hodnocení CVR mezi SPECT a perfuzním CT. V podmínkách České republiky nebylo provozováno zobraze-

ní mozkové perfuze pomocí CT s aplikací xenonu ani perfuzní zobrazení mozku založené na extrakci ^{15}O , nebo po aplikaci ^{15}O - H_2O (4, 5).

Perfuzní CT se zavedením celobjemového skenovacího protokolu je metodou, kdy pomocí dekonvolučního algoritmu lze kvantifikovat základní i odvozené perfuzní i cirkulační parametry. Metoda umožňuje přímé měření MTT i kalkulaci CBV jako plochy pod křivkou. Z patofyziologického mecha-

Tab. 1. **Soubor nemocných**
Table 1. **Sample of patients**

	Pohlaví	Věk	Okluze ACI	CBV klid ml/100ml	CBV acetazolamid ml/100ml	CBV rozdíl ml/100 ml	MTT klid s	MTT acetazolamid s	MTT rozdíl s	Cerebro-vaskulární rezerva	Léčba
1	muž	72	ateroskleróza	4,3	4,5	0,2	5,3	8,9	3,6	snížená	konzervativně
2	muž	65	ateroskleróza	5,3	4,8	-0,5	4,3	5,7	1,5	zachovaná	konzervativně
3	muž	64	ateroskleróza	3,4	4,4	1,0	4,0	7,9	3,9	vyčerpaná	EC-IC bypass
4	muž	62	ateroskleróza	5,3	2,9	-2,4	4,1	8,1	4,0	vyčerpaná	EC-IC bypass
5	žena	55	ateroskleróza	4,9	5,1	0,2	3,9	4,8	0,9	zachovaná	konzervativně
6	muž	60	ateroskleróza	4,6	4,7	0,1	4,6	9,1	4,5	vyčerpaná	EC-IC bypass
7	žena	49	disekce	3,2	3,4	0,2	3,8	3,7	-0,1	zachovaná	konzervativně
8	žena	45	disekce	2,1	2,3	0,2	3,3	6,4	3,1	zachovaná	konzervativně
9	žena	45	disekce	3,6	3,7	0,1	4,1	4,5	0,4	zachovaná	konzervativně
10	muž	28	disekce	2,3	2,6	0,3	4,0	3,2	-0,8	zachovaná	konzervativně

nismu vyplývá, že prvním indikátorem narušení cerebrovaskulární rezervy je tedy při perfuzním vyšetření zvýšení CBV, jakožto ukazatel snížení perfuzního tlaku. Kaneko et al. (6) prokázali ve studiích, že přesnější posouzení porušení CVR je měření MTT.

Ve srovnání s vyšetřeními využívajícími metody nukleární medicíny (SPECT, ale i PET) i s vyšetřením pomocí magnetické rezonance poskytuje CT zobrazení lepší informaci o teritoriu postižení, včetně možnosti zobrazení dynamické 4DCTA, která poskytuje operatérovi i trojrozměrnou představu o anatomii tepenného zásobení mozku. Současně je perfuzní objemové CT metodou, která dovoluje kvantifikovat perfuzní parametry i parametry cirkulace. Dynamické skenování dovoluje velmi dobře měřit střední transitní čas (mean transit time, MTT), který, jak bylo výše uvedeno, nejlépe koreluje se změnami v mozkové cirkulaci při chronických hypoxicko-ischemických změnách (7–9). Současné algoritmy hodnocení perfuzní analýzy dovolují i spolehlivě hodnotit objem krve ve tkáni na rozdíl od metod kvantifikace perfuze u magnetické rezonance nebo SPECT a starších algoritmů pro CT, kdy je užíván jen parametr relativního objemu rCBV (5–7). Použití magnetické rezonance s hodnocením toku krve pomocí fázového kontrast je jednou

z novějších možností jak hodnotit tok krve v cévách intrakraniálně, trpí však špatným rozlišením prostorovým a navíc nejde o perfuzní vyšetření tkáně metodou indikátorovou – není možné tedy kvantifikovat MTT ani CBV. Podobným problémem trpí i technika arterial spin labeling (6).

Naše vlastní zkušenosti ukazují na skutečnost, na kterou již poukázaly jiné práce, na rozdílnou reakci CBV při zátěži (8, 9). Z pozorování jednoho následně vzniklého iktu po operaci v teritoriu se snížením CBV v zátěži by bylo možné do budoucna posoudit i případné riziko ohrožení tkáně perioperačně. Vzhledem k relativně malému souboru nemocných je sledování souvislosti reakce tkáně v parametru CBV dalším možným cílem hodnocení dále se zvětšujícího souboru nemocných.

ZÁVĚR

Zátěžové perfuzní CT vyšetření mozku s podáním acetazolamidu je důležitým nástrojem k přítomnosti a posouzení tíže perfuzního deficitu u nemocných s okluzí vnitřní krkavice, pomáhá v identifikaci nemocných, u nichž může mít pozitivní efekt provedení extra-intrakraniálního bypassu.

LITERATURA

1. Kaneko K, Kuwabara Y, Muñihara F, et al. Validation of the CBF, CBV, and MTT values by perfusion MRI in chronic occlusive cerebrovascular disease: a comparison with 15O-PET. Acad Radiol 2004; 11: 489–498.
2. Eastwood JD, Alexander MJ, Petrella JR, et al. Dynamic CT perfusion imaging with acetazolamide challenge for preprocedural evaluation of a patient with symptomatic middle cerebral artery occlusive disease. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 285–287.
3. Yamauchi H, Ozawa H, Sugimoto K, et al. The effect of deafferentation on cerebral blood flow response to acetazolamide. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 92–96.
4. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, et al. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. Eur Radiol 2001; 11: 1220–1230.
5. Rim NJ, Kim HS, Shin YS, Kim SY. Which CT perfusion parameter best reflects cerebrovascular reserve: Correlation of acetazolamide-challenged CT perfusion with single-photon emission CT in moyamoya patients. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29: 1658–1663.
6. Eicker S, Turowski B, Heiroth HJ, Steiger HJ, Hänggi D. A comparative study of perfusion CT and 99m-TC-HMPAO SPECT measurement to assess cerebrovascular reserve capacity in patients with internal carotid occlusion. Eur J Med Res 2011; 16: 484–490.
7. Smith LM, Elkins JS, Diplom WP, Schaefer S, Wintermark M. Perfusion-CT assessment of the cerebrovascular reserve: a revisit to the acetazolamide challenges. J Neuroradiol 2008; 35: 157–164.
8. Schubert GA, Weinmann C, Seiz M, Gerigk L, Weis C, Horn P, Thomé C. Cerebrovascular insufficiency as the criterion for revascularization procedures in selected patients: a correlation study of xenon contrast enhanced CT and PWI. Neurosur Rev 2009; 32: 29–36.
9. Tadashi N, Sužuji R, Hirakawa K, Maehara T, Ishii K, Senda M. Vascular reserve in chronic cerebral ischemia measured by the acetazolamide challenge test: comparison with positron emission tomography. Am J Neuroradiol. 1995; 16: 563–570.