

Relazione

Argomento:

Monitoraggio multimodale: significato prognostico e valore predittivo
- Xenon-TC**□ La Xenon-TAC in traumatologia cranio-encefalica**

E. PIOVAN, P.G. ZAMPIERI, F. ALESSANDRINI, L. ROSTA, A. MASCHIO, A. BELTRAMELLO

Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Maggiore, Verona

RIASSUNTO: La TAC-perfusionale con gas Xenon stabile permette la quantificazione della perfusione ematica cerebrale e la rappresentazione di mappe vascolari con buona risoluzione. L'indagine viene espletata usando un normale apparecchio TAC implementato con apposito inalatore e le immagini vengono elaborate sfruttando uno specifico software. La risoluzione ottenibile può essere paragonata a quella degli apparecchi PET e SPET; rispetto a quest'ultimo tuttavia fornisce valutazioni di perfusione assolute. Nel traumatizzato cranico l'indagine è utile per guidare una corretta condotta rianimatoria e riveste significato prognostico potendo dimostrare eventuali alterazioni flussimetriche in grado di determinare la comparsa di lesioni ischemiche.

PAROLE CHIAVE: Xenon-TAC, Flusso ematico cerebrale, Trauma cranio-encefalico.

□ Xenon-CT in skull-head injury

SUMMARY: Perfusion CT using stable xenon gas quantifies cerebral blood perfusion and displays good resolution vascular maps. The investigation is carried out on an ordinary CT system fitted with a special inhaler and images are processed by ad hoc software. The resolution quality is comparable to that of PET and SPET, but unlike the latter, this technique provides absolute perfusion values. In head injured patients the technique is useful for the purposes of planning intensive care therapy and for prognosis as it can disclose possible flowmetric changes responsible for the onset of ischaemic lesions.

KEY WORDS: Xenon-CT, Cerebral blood flow, Skull head injury.

□ INTRODUZIONE

La prima tecnica per la determinazione quantitativa del flusso ematico cerebrale (C.B.F.) nell'uomo fu introdotta da Kety e Schmidt nel 1945: questo metodo si basava sulla valutazione della clearance di un gas inerte (Ossido nitroso) iniettato nel circolo ematico. Successivamente il gas fu sostituito con vari isotopi, dapprima usati per iniezione diretta nel torrente circolatorio, in seguito somministrati per via inalatoria.

Attualmente il C.B.F. può essere valutato con diverse metodiche a bassa invasività sia di Medicina Nucleare (Flussimetria con ¹³³Xenon, SPET e PET) sia di pertinenza Neuroradiologica (TAC perfusionale con iniezione di M.d.C. iodato in vena, Xenon-TAC e RM perfusionale con iniezione di Gadolinio in vena).

Il vantaggio dell'uso di metodiche radiologiche deriva dalla loro applicabilità, con spesa limitata, in corso di esame convenzionale cui il Paziente venga sottoposto sia in fase acuta di inquadramento che in

Corrispondenza: Dott. Enrico Piovan, Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Maggiore, piazzale Stefani 1, 37126 Verona, tel. 045-8072572, fax 045-8073413.

Rivista Medica 1999; 5 (1-2): 53-59.

Comunicazione esposta al Convegno Nazionale "Gestione del traumatizzato cranico per prevenire e limitare i disturbi cognitivi acquisiti", 17 aprile 1999, Rovereto, Italia. Copyright © 1999 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica.

corso di successivi controlli. La scelta poi tra metodiche con uso di M.d.C. iodato o paramagnetico rispetto a quella utilizzando il gas Xenon, dovrebbe tener conto che mentre la Xenon-TAC quantifica il flusso nutrizionale, le altre tecniche, a fronte di una maggior rapidità di esame, con conseguente minor incidenza di artefatti da movimento, valutano per contro il flusso non nutrizionale, cioè il flusso a livello arteriolare e non tissutale. Tale differenza si spiega in quanto le molecole dei mezzi di contrasto somministrati per via endovenosa, a meno di alterazioni della barriera emato-encefalica (B.E.E.), rimangono confinate entro il lume vasale e quindi ciò che viene misurato in corso di esame corrisponde al volume ematico cerebrale; per contro un gas inerte come lo Xenon attraversa liberamente la B.E.E. e penetra negli spazi interstiziali ed in sede intracellulare dove viene rilevato^(8, 12).

□ FISIOPATOLOGIA DEL FLUSSO EMATICO CEREBRALE

L'encefalo ha elevate richieste energetiche che sono quasi completamente assicurate dal metabolismo aerobico del glucosio; in assenza quindi di severa ipoglicemia la richiesta energetica è sostenuta dal flusso ematico ed è proporzionale al tasso di estrazione dell'Ossigeno dal sangue. Normalmente nell'adulto il flusso ematico è pari a circa 50 ml/100 g/min, il valore della concentrazione di Ossigeno varia da 14 ml/dl nel sangue arterioso a 7.7 ml/dl nel sangue venoso a livello giugulare con estrazione pari quindi a 6.3 ml/dl. Le necessità energetiche possono quindi essere soddisfatte aumentando il flusso e/o incrementando il tasso di estrazione dell'Ossigeno oltre i 6.3 ml/dl. La interdipendenza dei due fattori realizza l'autoregolazione metabolica cui l'encefalo è soggetto; esistono tuttavia due differenti tipi di regolazione energetico-perfusionale non necessariamente accoppiate: il primo meccanismo è sostenuto dall'autoregolazione cerebrale, in grado di assicurare la costanza di flusso entro ben definite modificazioni della pressione sistemica e della viscosità ematica mediante modificazione del calibro arteriolare e quindi delle resistenze del circolo. Il secondo meccanismo è supportato dalla risposta del tessuto encefalico all'anidride carbonica in grado di modificare il flusso ematico mediante vasocostrizione in situazione di ipocapnia (ad esempio in corso di iperventilazione) e vasodilatazione in condizione di

ipercapnia; è da rilevare che quest'ultimo meccanismo presenta maggiore efficacia dell'autoregolazione cerebrale cosicché, in condizione di ipocapnia, la vasocostrizione si riduce sino a valori nettamente inferiori alla norma ed a volte entro lo stesso range dei valori di ischemia: ciò può verificarsi tipicamente a seguito di iperventilazione forzata che riduca marcatamente la pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue.

Da tutto ciò ne consegue che riduzioni di C.B.F. possono essere compensate da aumento del tasso di estrazione di Ossigeno che tuttavia non può aumentare oltre i 13 ml/dl per cui il flusso non può calare al di sotto di 15 ml/100 g/min senza causare la comparsa di lesioni ischemiche. Va peraltro ricordato che circa il 50% del fabbisogno energetico cellulare è correlato all'attività sinaptica e cessa in condizioni di coma, o in condizioni di soppressione iatrogena di tale attività (ipotermia, coma barbiturico)⁽³⁾.

□ FONDAMENTI FISICO-CHIMICI DELL'INDAGINE

L'indagine TAC-perfusionale con gas Xenon in forma stabile sfrutta le particolari caratteristiche fisico-chimiche di questo elemento a livello alveolo-capillare e rispettivamente in ambito tissutale.

a) Il gas *Xenon in forma stabile* presenta caratteristiche molto simili a quelle dell'Azoto: in particolare come l'Azoto è gas inerte, ovvero partecipa agli scambi respiratori senza per altro essere utilizzato dal metabolismo cellulare. Allorché al Soggetto venga fatta respirare miscela contenente il 25%-30% di gas Xenon in forma stabile (mediante approntamento di sistema chiuso di interscambio respiratorio), quest'ultimo supera la barriera alveolo-capillare seguendo le stesse leggi fisiche che regolano il passaggio dell'Azoto, ciò a dire il gradiente pressorio esistente tra i due versanti della barriera. Pervenuto all'encefalo tramite la rete arteriosa endocranica, il gas abbandona rapidamente il lume arteriolo-capillare in virtù delle sue caratteristiche chimico-fisiche che gli consentono di superare agevolmente la B.E.E., diffondendo immediatamente nei tessuti circostanti. Va inoltre ricordato che lo Xenon si distribuisce alle varie strutture in proporzione diretta al contenuto lipidico di queste ultime (λ : coefficiente di ripartizione). Per quanto concerne l'encefalo la componente lipidica è in massima parte raccolta a

livello della sostanza bianca (guaine mieliniche) mentre è assai più modesta in corrispondenza della sostanza grigia dove risulta presente solo nelle membrane semi-permeabili delle cellule nervose^(4,5,8,9).

- b) Il *principio di utilizzazione* del gas Xenon si basa sul suo elevato numero atomico ($Z=54$), addirittura superiore a quello dello Iodio ($Z=53$), che lo rende in pratica radio-opaco. La temporanea presenza di Xenon nell'encefalo è in grado quindi di incrementare il coefficiente di assorbimento di quest'ultimo nei confronti del fascio fotonico; sebbene tale incremento sia modesto, l'elevato potere di risoluzione densitometrica della metodica TAC si dimostra idoneo a rilevarlo e quindi a fornire informazioni indirette circa il C.B.F. da cui dipende la distribuzione tissutale del gas^(5,8).
- c) La correlazione dei dati densitometrici alle *caratteristiche del C.B.F.* si avvale del principio di Fick secondo cui l'entità del flusso sanguigno in un determinato volume corporeo può essere indirettamente stabilita sulla base del grado di diluizione cui viene sottoposto un indicatore inerte che ne percorre la rete vasale, ciò purché siano noti i valori di concentrazione dell'indicatore rispettivamente al momento della sua introduzione nel torrente arterioso e al momento del suo prelievo dal torrente venoso. L'applicazione del principio di Fick all'indagine Xenon-TAC prevede che la concentrazione dell'indicatore inerte (Xenon) nel versante arterioso sia valutata a livello dell'aria inspirata, mentre quella sul versante venoso sia dedotta dall'accumulo del gas nei tessuti encefalici. L'elaborazione successiva dei valori di diluizione è ottenuta mediante l'applicazione dell'equazione di Kety. In tal modo si quantifica il C.B.F. come quantità di sangue (ml) che nell'unità di tempo (1 minuto) perfonde un dato volume (100 g) di tessuto nervoso^(4,8).
- d) Gli *inconvenienti* derivanti dalla inalazione di Xenon sono correlati al suo effetto narcotico sul Soggetto che lo inala (del tutto simili a quelli provocati dall'Azoto) per cui è possibile riscontrare alterazioni dello stato di coscienza in corso di indagine con perdita della necessaria collaborazione ed eventuale comparsa di artefatti da movimento che riducono la qualità diagnostica dell'esame. Oltre a ciò lo Xenon determina sempre vasodilatazione con conseguente aumento dell'irrorazione ematica encefalica ed aumento della pressione endocranica per incremento del

volume ematico; tale effetto, trascurabile dal punto di vista della quantificazione del flusso, va invece attentamente valutato nel caso il Soggetto da esaminare presenti condizione patologica connessa con l'aumento della pressione endocranica^(4,5,9).

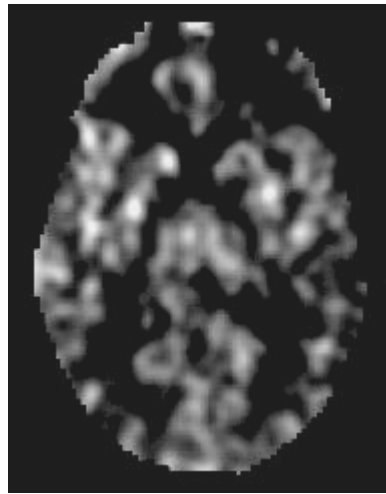
□ TECNICA DI INDAGINE

L'Indagine Xenon-TAC è stata espletata su apparecchiatura Siemens Somatom HiQ-S con inalatore di gas Anzai Sogyo. La miscela inalata era costituita per il 30% da Ossigeno, il 25% da gas Xenon e il restante 45% da aria ambiente.

- a) La *metodica* di espletamento dell'indagine prevede l'analisi a tre distinti livelli mirati all'evidenziazione dell'eventuale lesione conosciuta e/o allo studio delle regioni dei nuclei della base, della regione medio-ventricolare per la visualizzazione dei centri semiovali e della regione sopra-ventricolare per la rappresentazione della sostanza grigia corticale. Le scansioni ai livelli prescelti vengono eseguite preventivamente alla somministrazione inalatoria del gas Xenon al fine di acquisire delle immagini di base. Successivamente la miscela gassosa viene fatta inalare per 4-8 min durante i quali, ad intervalli di 1 min, vengono ripetute le scansioni predefinite; al termine della inalazione della miscela di Xenon il Paziente inala per 1-2 min una miscela al 60% di Ossigeno al fine di accelerare la dismissione dello Xenon dai tessuti ove si è accumulato; a 6 minuti dall'inizio dell'esame vengono quindi ripetute le scansioni ai livelli predefiniti ottenendo in questo modo un'acquisizione in fase di "wash out"⁽⁹⁾.
- b) La *valutazione* dei dati flussimetrici viene eseguita mediante elaborazione delle immagini con software Siemens e calcolo su regioni di interesse settoriali e sferiche, quest'ultime con diametro di 20 mm, posizionate in sedi standardizzate sia corticali che profonde onde ottenere valutazione complessiva della perfusione sui diversi lobi cerebrali ed a livello delle diverse strutture (sostanza grigia corticale, sostanza bianca profonda e nuclei della base). Il software è corredato inoltre da un sistema in grado di attestare la validità della rilevazione statistica dei dati ottenuti⁽⁹⁾.
- c) La *validazione* dei dati con l'indagine Xenon-TAC su un gruppo di Soggetti normali ha fornito i valori di controllo; questi, elaborati me-



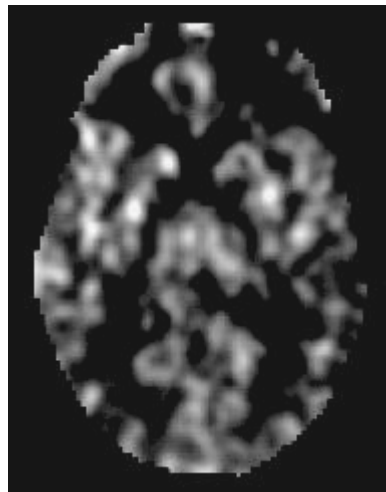
A



B



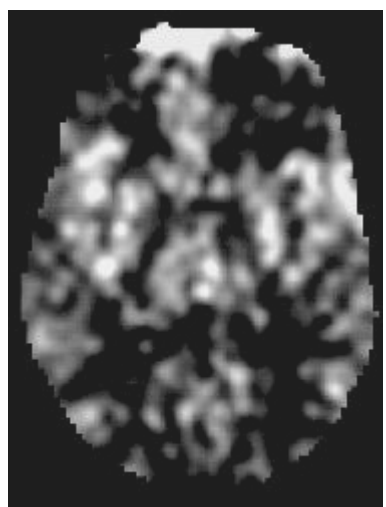
C



D



E



F

Figura 1. Indagine Xenon-TAC in Paziente esaminato per focolaio lacero-contusivo. In II giornata il quadro TAC standard (A) mostra il focolaio lacero-contusivo in formazione in sede fronto-basale sinistra, l'esame flussimetrico (B) documenta in tale regione un'area di netta ipoperfusione caratterizzata da tonalità scura. In V giornata il quadro TAC è meglio definito (C) ed il quadro flussimetrico (D) mostra relativa iperperfusione più evidente in sede corticale. In X giornata infine, allorchando si appalesa il quadro di riassorbimento ematico (E), persiste lieve ipoperfusione (F) tuttavia meno netta rispetto all'indagine iniziale (B).

Figure 1. Xenon-CT investigation in a patient to explore lacerations and bruising. On the second day standard CT (A) shows laceration and bruising in the left frontobasal region; flowmetric examination (B) demonstrates an area of hypoperfusion in the same region characterised by dark tones. On the fifth day the CT picture is better defined (C) and the flowmetric study (D) shows relative hyperperfusion, more evident in the cortical region. On the tenth day, when blood resorption is evident (E), mild hypoperfusion persists (F) but is less marked than at the initial investigation (B).

dianete curva di regressione e confrontati con i dati presenti in Letteratura, hanno permesso di verificare la validità dei valori registrati e fornire parametri di confronto⁽⁹⁾.

d) I *limiti* dell'indagine Xenon-TAC sono rappresentati da possibili artefatti da movimento del Paziente e dalla definizione non ottimale delle immagini determinata dall'uso di matrici limitate (128 x 128 pixel)⁽⁹⁾.

ISCHEMIA CONSEGUENTE A TRAUMA CRANICO

L'ischemia cerebrale gioca un ruolo importante nel determinare danni secondari conseguenti a grave trauma cranico; infatti in circa l'80% dei Pazienti deceduti sono riscontrabili lesioni ischemiche instauratesi precocemente dopo l'evento causale e sicuramente non riferibili ad arresto di circolo preterminale. Ne consegue che la determinazione del C.B.F. è molto importante per identificare situazioni a rischio e/o migliorare la perfusione nelle aree di penombra ischemica. È altrettanto ovvio comunque, per quanto sopra detto, che la determinazione del flusso dovrebbe essere abbinata alla determinazione del tasso di estrazione dell'Ossigeno: il valore 18-20 ml/100 g/min può essere ritenuto con buona approssimazione la soglia tra la normalità e la condizione potenzialmente ischemica mentre valori inferiori a 8-10 ml/100 g/min vanno considerati come francamente patologici^(3,6,7,10,11).

Per quanto riguarda infine il "timing" della determinazione, vi è accordo in Letteratura che la valutazione del C.B.F. dopo severo trauma cranico deve essere precoce, comunque entro le 6 ore dall'evento. Successivamente è stato oramai ampiamente dimostrato che la perfusione aumenta in tutti i casi, gli eventuali danni non sono più correggibili per l'instaurarsi di lesioni irreversibili e l'esame perde quindi il suo valore predittivo e di utilità nei confronti di una corretta terapia rianimatoria^(1,2,3,7,10).

ESPERIENZA PERSONALE

L'indagine Xenon-TAC nei Pazienti esaminati per trauma cranico (principalmente focolai lacero-contusivi) è stata espletata mediante 3 controlli successivi (in II, in V ed in X giornata) con la duplice finalità di predire la comparsa e l'evoluitività dei focolai lacero-contusivi e di monitorare la perfusio-

P.E.C. (mmHg)	C.B.F. (ml/100 g/min)
30	40
36	37
50	22

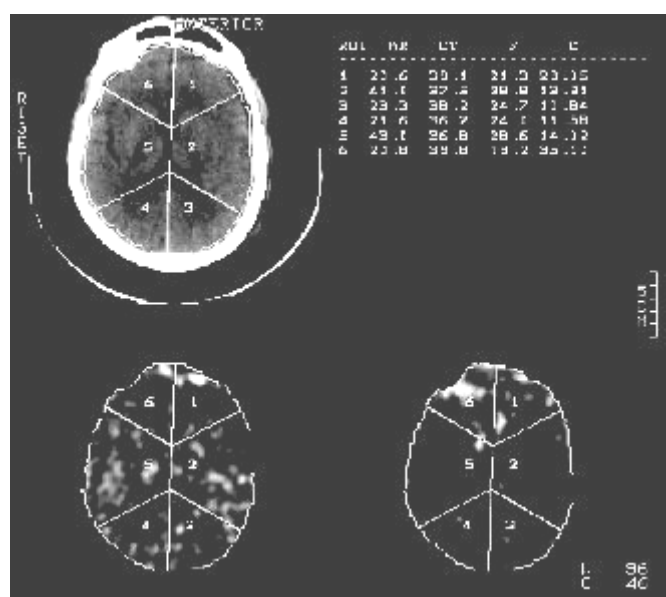
Tabella 1. Correlazione tra P.E.C. e C.B.F. in 3 Pazienti con ipertensione endocranica posttraumatica.

Table 1. Correlation between ICO and CBF in 3 patients with post-traumatic intracranial hypertension.

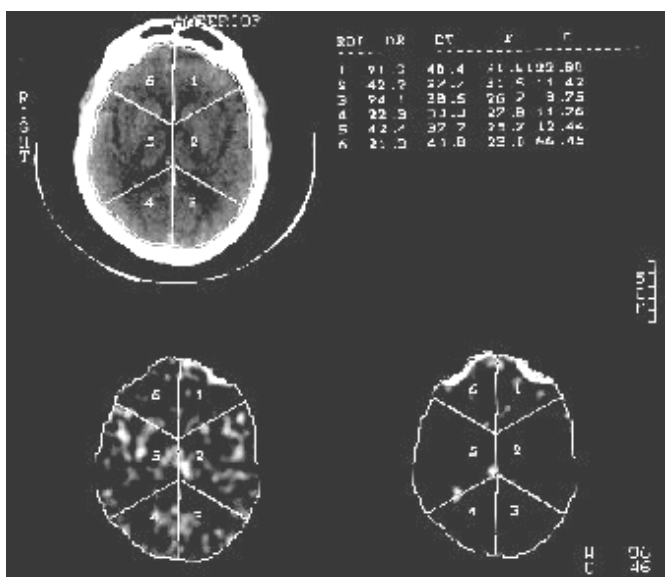
ne ematica cerebrale conseguente alle modificazioni della pressione endocranica.

In condizioni di normale pressione endocranica non si sono mai riscontrate significative alterazioni del C.B.F. globale. Il quadro Xenon-TAC per contro precede il quadro TAC per quanto attiene al focolaio lacero-contusivo: questo, rilevabile come area di ipoperfusione, è riconoscibile alla Xenon-TAC quando è ancora in formazione (II giornata), laddove la indagine TAC evidenzia un quadro ancora incompleto (Figura 1 A, B). In fase conclamata (V giornata), a quadro TAC francamente positivo per aree di iperdensità (stravasi ematici) frammiste ad aree ipodense (edema), la indagine Xenon-TAC dimostra ipoperfusione centrale con relativa iperperfusione periferica, ai bordi della lesione, per alterazione di barriera e circolo di "lusso" associato (Figura 1 C, D). Nell'esame tardivo (X giornata), quando la indagine TAC evidenzia iniziale riassorbimento della lesione, i quadri perfusivi tendono a normalizzarsi, pur persistendo lieve decremento dei valori di C.B.F. in seno all'area traumatizzata (Figura 1 E, F). In questo specifico ambito appare interessante l'applicazione dell'indagine Xenon-TAC alla condotta rianimatoria: lo stato di ipoperfusione cerebrale indica infatti la necessità di iperventilazione del Paziente per determinare aumento della pressione parziale di Ossigeno e migliorare così i processi metabolici encefalici, gravemente compromessi dallo stato ipoperfusivo.

Per quanto attiene alle modificazioni del C.B.F. conseguenti alle alterazioni della pressione endocranica (Figura 2), si sono confermati i rilievi già noti dagli studi di fisiopatologia, dimostranti diretta correlazione tra gravità dell'ipertensione endocranica e riduzione della perfusione emisferica (Tabella 1), fino al totale arresto di circolo caratterizzante il quadro della "morte cerebrale" da ipertensione endocranica severa.



A



B

Figura 2. Indagine Xenon-TAC in grave trauma cranio-encefalico. L'indagine flussimetrica eseguita in fase acuta (A) dimostra diffusa riduzione dei normali valori di perfusione ematica cerebrale che appaiono al limite del range dell'ischemia (compresi tra 19.2 e 28.8 ml/100 g/min). Il controllo eseguito in V giornata (B) mostra per contro tendenziale riduzione della pressione endocranica, documentata dalla migliore evidenza della scissura silviana di sinistra, e concomitante aumento del flusso ematico (valori compresi tra 23 e 31.6 ml/100 g/min).

Figure 2. Xenon-CT investigation in severe skull-head injury. Flowmetric analysis in the acute phase (A) shows a diffuse reduction in normal cerebral blood perfusion at the limits of the range for ischaemia (between 19.2 and 28.8 ml/100g/min). Follow-up on day 5 (B) shows a decreasing trend in intracranial pressure, revealed by the improved display of the left Sylvian fissure, and a concomitant increase in blood flow (values between 23 and 31.6 ml/100g/min).

CONCLUSIONI

L'indagine TAC con gas Xenon stabile è eseguibile con apparecchio TAC standard dotato di specifica implementazione (inalatore di miscela gassosa, software di elaborazione delle immagini) che permette precise quantificazioni della perfusione ematica cerebrale. Il costo di acquisizione di tale accessorio è relativamente limitato e comunque ben inferiore ad una apparecchiatura di Medicina Nucleare in grado di fornire analoghe informazioni. Con gli inalatori più moderni gli esami sono espletabili sia in Pazienti collaboranti che in Pazienti in ventilazione meccanica con limitato rischio di complicanze⁽¹²⁾.

Le immagini fornite dalla metodica sono di norma di sufficiente qualità, comunque superiore rispetto alla maggior parte delle tecniche di Medicina Nucleare.

In traumatologia cranio-cerebrale la Xenon-TAC può evidenziare focolai lacero-contusivi in formazione⁽¹¹⁾, è utile per la monitorizzazione del flusso ematico cerebrale ai fini dell'eventuale necessità di iperventilazione del Paziente o per la prevenzione dell'instaurarsi di lesioni ischemiche secondarie^(2,9).

BIBLIOGRAFIA

1. Bouma G.J., Muizelaar J.P., Choi S.C., et al.: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75: 685-693.
2. Bouma G.J., Muizelaar J.P., Stringer W.A., et al.: Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992; 77: 360-368.
3. Bouma G.J., Muizelaar J.P.: Cerebral blood flow in severe clinical head injury. *New Horizons* 1995; 3: 384-394.
4. Haubitz B., Becker H., et al.: La tomografia computerizzata cerebrale allo Xenon. *Rivista di Neuroradiologia* 1991; 4: 123-137.
5. Johnson D.V., Stringer W.A., et al.: Stable Xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making. *A J N R* 1991; 12: 201-213.
6. Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M., et

- al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J. Neurosurg.* 1981; 54: 773-782.
7. Muizelaar J.P., Schroder M.L.: Overview of monitoring of cerebral blood flow and metabolism after severe head injury. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: S6-S11.
 8. Pindzola R.R., Yonas H.: The Xenon-enhanced Computed Tomography cerebral blood flow method. *Neurosurgery* 1998; 43: 1488-1492.
 9. Piovan E, Pizzini F., Alessandrini F., et Al.: La Xenon-T.A.C.: indicazioni, limiti, vantaggi. In corso di stampa su: *Rivista di Neuroradiologia*.
 10. Plougmann J., Lougmann J., Astrup J., Pedersen J., Gyldensted C.: Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. *J Neurosurg* 1994; 81: 822-828.
 11. Schroder M.L., Muizelaar J.P., Bullock M.R., et al.: Focal ischemia due to traumatic contusions documented by stable xenon-CT and ultrastructural studies. *J Neurosurg* 1995; 82: 966-971.
 12. Yonas H., Johnson D.W., Pindzola R.R.: Xenon-enhanced CT of cerebral blood flow. *Scientific American Science and Medicine* 1995; 5: 58-67.