

Viktorija Kostadinova¹, Katarina Šurlan Popović²

Značilnosti slikanja z magnetno resonanco ob hipoksično-ishemični okvari možganovine pri odraslih

Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipoksija možganov, ishemija možganov, srčni zastoj, magnetna resonanca, odrasli

Hipoksično-ishemična okvara možganovine je sistemska presnovna motnja, ki difuzno prizadene možganovino. Na slikovnih preiskavah se kaže z obojestransko simetrično prizadetostjo sive in bele možganovine. Nastopi zaradi pomanjkljive oskrbe celotnih možganov s kisikom in/ali krvjo. Najpogostejši vzrok hipoksično-ishemične okvare pri odraslih je srčni zastoj. S slikovnimi preiskavami lahko določimo stopnjo okvare možganovine, v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi testi pa lahko ocenimo klinični izid bolnika. Slikanje z magnetno resonanco je močno občutljivo za spremembe v sklopu hipoksično-ishemične okvare. Sekvenca magnetnoresonančne preiskave, na kateri se najprej vidijo spremembe, je difuzijsko poudarjeno slikanje, kasneje pa so vidne tudi na T2- in FLAIR-poudarjenih sekvencah. Spremembe se na morfoloških sekvencah magnetne resonance izrazijo kasneje in vztrajajo še dolgo po dogodku. Prispevek povzema glavne najdbe pri slikanju z magnetno resonanco v sklopu hipoksično-ishemične okvare možganovine.

ABSTRACT

KEY WORDS: brain hypoxia, brain ischemia, cardiac arrest, magnetic resonance, adult

Hypoxic-ischemic brain injury is a systemic metabolic disorder, which affects the brain. It causes global, bilateral and symmetrical lesions in the brain, which are detectable with different neuroimaging modalities. These changes occur due to global hypoxia and/or ischemia of the brain. The most common cause of hypoxic-ischemic brain injury is cardiac arrest. Neuroimaging helps assess the severity of the brain injury. In combination with other diagnostic tools, it is possible to partly provide some prognostication for those patients. Magnetic resonance imaging is the most sensitive modality for hypoxic-ischemic changes. Diffuse weighted imaging is the first sequence to detect these changes and in the later phases also T2/FLAIR. This article summarizes the main magnetic resonance imaging findings of hypoxic-ischemic brain injury.

¹ Viktorija Kostadinova, dr. med.; viki.kostadinova@gmail.com

² Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Hipoksično-ishemična okvara možganovine (HIOM) je sistemska presnovna motnja, ki difuzno prizadene možganovino in se na slikovnih preiskavah kaže z obojestransko ter simetrično prizadetostjo. Nastopi zaradi pomanjkljive oskrbe celotnih možganov s kisikom (hipoksija) in/ali krvjo (ishemija).

Difuzna možganska hipoksija je lahko posledica zmanjšane oksiformne kapacitete krvi (anemija), motenj dihanja (zadušitev), nizkega zračnega tlaka, okvare celičnega dihanja (zastropitev s cianidi) ali ishemije. Difuzno možgansko ishemiijo najdemo v sklopu hude sistemske hipotenzije, šokovnega stanja in srčnega zastoja (1, 2).

Najpogostejši vzrok HIOM pri odraslih je srčni zastoj z ishemiijo in sekundarno hipoksijo (3). Ko se pretok krvi skozi možgane zadostno zmanjša ali prekine, nastopita nenadna izguba zavesti in telesna slabost. Kakšna bo končna stopnja možganske okvare, je odvisno od številnih dejavnikov. Pogosto se izkaže, da je ta po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka huda – tudi do stopnje možganske smrti. S slikovnimi preiskavami lahko določimo stopnjo okvare možganovine. V kombinaciji z drugimi diagnostičnimi testi (klinični pregled, elektroencefalografija, vidni evocirani potenciali) lahko predvidimo klinični izhod bolnika. Napovedovanje kliničnega izhoda igra zelo pomembno vlogo pri odrejanju nadaljnjega zdravljenja in sporočanju novic svojcem (4). Slikanje z magnetno resonanco je močno občutljivo za spremembe v sklopu hipoksično-ishemične okvare (5).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Ishemija in hipoksija povzročata različne patološke in klinične vzorce okvare možganovine.

Možganske celice so zelo občutljive na zmanjšan pretok krvi. Večina bolnikov,

ki doživi nenaden srčni zastoj, izgubi zavest po nekaj sekundah ali minutah zaradi nezadostnega pretoka krvi skozi možgane. Po 15 minutah srčnega zastoja je prisotna nepovratna škoda v 95 % vseh možganskih celic (6). Pri HIOM ne odmrejo vse celice takoj, ampak proces poteka v dveh stopnjah, kar pomeni, da del celic odmre takoj, drugi pa šele nekaj časa po sprožilnem dogodku (7). Raziskava je pokazala, da se popolna slika HIOM razvija več dni ali celo tednov (8). Na obseg HIOM najbolj vpliva trajanje ishemije oz. pri odraslih trajanje srčnega zastoja (6).

Ishemija

Znižan pretok krvi skozi možganovino povzroči manjšo oskrbo živčnih celic s kisikom in glukozo ter manjši iznos toksičnih presnovkov, kot so laktat, protoni in prosti radikali. Pri ishemiiji se najprej porabijo zaloge energije v celicah. Temu sledi anoksična depolarizacija celic s porušenim elektrolitskim ravnovesjem in povečanim izločanjem ekscitatornih nevrotansmitterjev, ki skupaj sprožijo lipolizo, nastanek prostih kisikovih radikalov in okvaro mitohondrijev (9). Nastane citotoksični edem, zaradi katerega možgansko tkivo oteče (5). Če možganske ishemiije ne prekinemo, možgani nimajo ustreznih pogojev za tvorbo celične energije, zato začnejo nekrotično propadati (10). Z vzpostavitvijo ponovnega kroženja krvi in tvorbe celične energije procesa celične smrti z apoptozo ne prekinemo. Nevroni v ranljivih področjih možganovine odmrejo s časovnim zamikom (11). Ob uspešni vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka se namreč z določenim časovnim zamikom izrazijo tudi reperfuzijske poškodbe. Te nastanejo zaradi okvare s prostimi kisikovimi spojinami, ki nastajajo ob še vedno moteni prekrvavljenosti možganov. Prekrvavljenost se spet vzpostavi šele po 6–24 urah (6, 12).

Hipoksija

V primeru okvare zaradi hipoksije je pretok krvi ohranjen, kar še omogoča dostop celicam do hranilnih snovi. Hkrati je zaradi ohranjenega izplavljanja toksičnih presnovkov okvara možganovine blažja. Ohranjena je tudi avto regulacija pretoka krvi, ki kompenzira škodljive učinke hiperkapnije in acidoze (6).

Velja tudi, da kombinirana poškodba z ishemijo in hipoksijo vodi v slabši potek in tako slabšo prognozo kot le izolirana hipoksična poškodba (6).

PODROČJA OKVARE

Med srčnim zastojem pretok krvi skozi možganovino enakomerno upada. Prizadetost možganovine je navadno obojestranska in simetrična (13). Kljub temu so nekatera področja bolj občutljiva na ishemijo in so zato bolj verjetno poškodovana kot druga.

Primarno je prizadeta le siva možganovina skorje in bazalnih ganglijev (5). Čeprav so v literaturi pogosteje opisane spremembe v sivi možganovini, je tudi bela možganovina občutljiva na ishemične in hipoksične spremembe (14).

V skorji sive možganovine so 3., 5. in 6. sloj najbolj občutljivi na ishemijo. Okvara je pogosteje izrazitejša v globini sulkusov skorje kot na njihovi površini (13). Prav tako je znano, da vsa siva možganovina ni enako občutljiva na HIOM. Področja, ki so filogenetsko starejša (siva jedra možganskega debla), so odpornejša na hipoksijo in ishemijo kot novejši predeli možganov (bazalni gangliji) (15).

Pojavi se tudi značilna razporeditev poškodb glede na stopnjo okvare. Blage do zmerne ishemične poškodbe možganovine se običajno izrazijo kot infarkt v mejnih področjih med povrji velikih možganskih arterij. Hude oblike ishemične poškodbe prizadenejo predvsem perirolandično področje, okcipitalno skorjo, medialno prefrontalno skorjo, bazalne ganglije, hipotalamus in male možgane (5, 16, 17).

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI HIPOKSIČNO-ISHEMIČNE OKVARE PRI ODRASLIH

MRI je najbolj občutljiva slikovna preiskava za spremembe v možganovini pri HIOM, vendar tudi CT in perfuzijska slikanja omogočajo postavitev diagnoze.

Računalniška tomografija

Preiskava prvega reda pri bolnikih s sumom na prizadetost možganovine je CT (16). V primerjavi z MRI je dostopnejša, hitrejša in cenovno ugodnejša. V področju možganovine jo uporabljamo za oceno krvavitev in prekrvavljenosti možganovine, zato je tudi v okviru HIOM bolj primerna za izključitev drugih verjetnih diferencialnih diagnoz (možganske krvavitve in kapi) kot za hitro oceno HIOM (18).

Spremembe HIOM so na CT različno izražene. Akutno so vidni difuzni možganski citotoksični in/ali vazogeni edemi s stisnjenimi likvorskimi prostori, hipodenzne spremembe sive možganovine skorje in bazalnih ganglijev ter oslABLJENA ločljivost med sivo in belo možganovino (slika 1) (5, 16).



Slika 1. CT-posnetek možganovine bolnika z akutno difuzno hipoksično-ishemično okvaro možganovine. Prisoten je difuzen edem s popolnoma zabrisano ločljivostjo med sivo in belo možganovino.

Pri hujši obliki HIOM je lahko na CT siva možganovina bolj hipodenzna od bele možganovine (znak obrnjene gostote možganovine) (slika 2) ali pa so zaradi izrazite okvare hipodenzni celotni veliki možgani, in so zato normalni mali možgani videti hiperdenzno (znak belih malih možganov). Oba znaka nakazujeta slab klinični izhod teh bolnikov (19, 20).



Slika 2. CT-posnetek možganovine bolnika s hudo obliko akutne oblike hipoksično-ishemične okvare možganovine, kjer je siva možganovina bolj hipodenzna od bele možganovine – znak obrnjene gostote možganovine (označeno s puščicami).

V pozni subakutni fazi je lahko (sicer redko) prisotna hipodenznost bele možganovine zaradi pozne anoksične levkoencefalopatije (14). Po uporabi kontrastnega sredstva se področja, kjer je zaradi HIOM povečana prepustnost krvno-možganske pregrade, obarvajo in so zato hiperdenzna (14, 16).

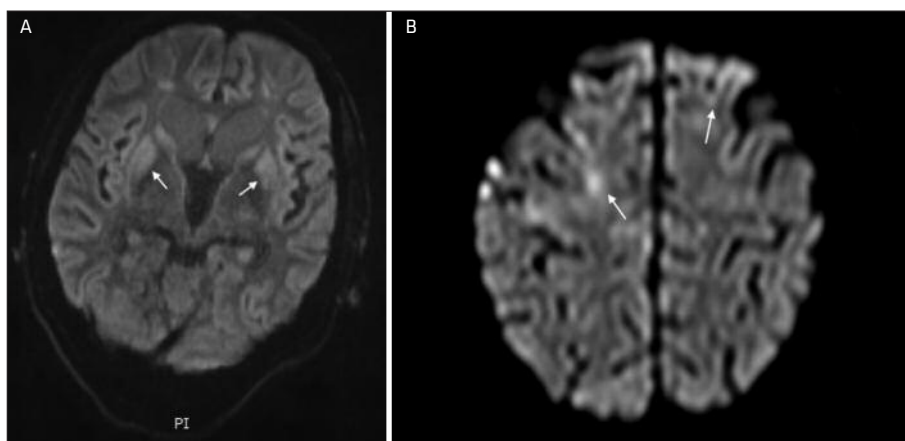
V kronični fazi HIOM je izražena atrofija možganovine (21).

Magnetna resonanca

MRI predstavlja preiskavo izbora pri sumu na HIOM, saj omogoča oceno stopnje okvare in lahko napove klinični izhod bolnika. Spremembe, ki jih MRI zazna, so v časovnem razmerju s hipoksično-ishemičnim dogodkom (17). Najbolj primerno okno za izvedbo MRI, s katerim kvalitativno ocenimo prizadetost možganovine v sklopu HIOM, se giblje med 25 urami in 8 dnevi po dogodku (22).

Akutna faza (manj kot 24 ur od dogodka)

Sekvenca MRI, na kateri se najprej vidi spremembe HIOM, je difuzijsko poudarjeno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). Že v prvi uri po hipoksično-ishemičnem dogodku na difuzijskih sekvencah



Slika 3. DWI-sekvenca (angl. *diffusion weighted imaging*) MRI možganovine pri bolniku z akutno hipoksično-ishemično okvaro možganovine pokaže v področju bazalnih jeder (A) in možganske skorje frontalno (B) hiperintenziven signal, ki je posledica citotoksičnega edema (označen s puščicami).

v področju sive možganovine vidimo hiperintenziven signal, ki je posledica citotoksičnega edema. Spremembo signala vidimo tudi v mejnih področjih med povirji velikih možganskih arterij, v parietookcipitalni skorji, bazalnih ganglijih, striatumu, kavdatnem jedru in hipokampusu (slika 3) (5, 15, 23).

Citotoksični edem omejuje prehajanje vode z difuzijo, zato se zniža tudi navidezni difuzijski koeficient (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC), s katerim kvantitativno ocenimo prehajanje vode na mikroskopski ravni (23). Morfološke MRI-sekvence v tem času še ne pokažejo znakov akutne HIOM. Izjema so mlajši bolniki, pri katerih na T2- in FLAIR- (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) poudarjenih sekvencah lahko opazimo zvišan signal možganske skorje (4, 5, 13, 24).

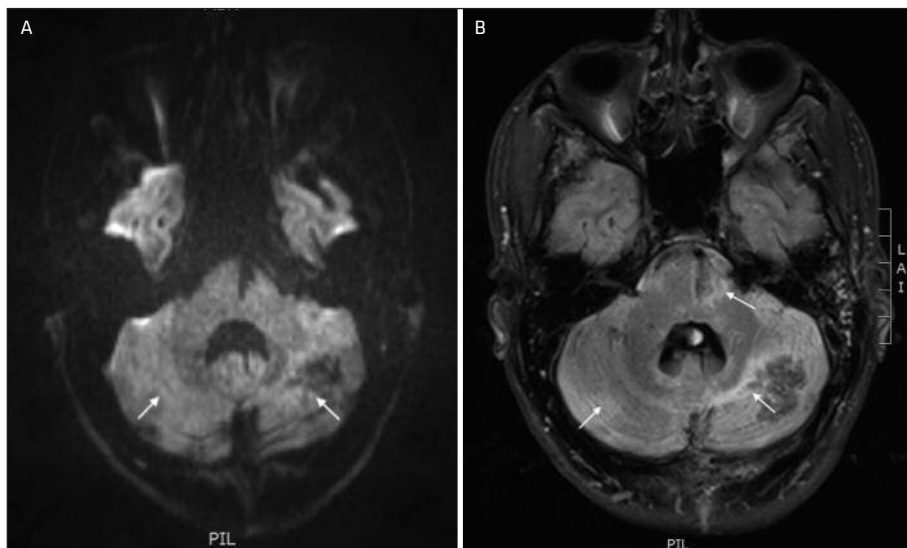
Zgodnja subakutna faza (1. do 13. dan od dogodka)

V prvih šestih dneh po hipoksično-isemičnem dogodku signal v sivi možganovini

na DWI še narašča. Hkrati postajajo izrazitejšje tudi hiperintenzivne spremembe skorje na T2- in FLAIR-poudarjenih sekvencah (24). Pojavlja se subkortikalna prizadetost bele možganovine, ki je na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenzivna (13).

Po šestih dneh se difuzija vode v sivi možganovini bazalnih ganglijev popravi, zato jakost signala v tem področju na DWI začne padati. Kljub normalizaciji signala na DWI-sekvenci je pomembno upoštevati verjetnost, da okvara možganskega tkiva v tem področju vztraja. Hiperintenziven signal skorje možganov na T2- in FLAIR-sekvenci vztraja vse do 20. dneva od dogodka (slika 4) (5, 22).

Glede na trenutna priporočila Evropskega reanimacijskega sveta in Evropskega združenja za intenzivno medicino velja, da je merilo za napovedovanje slabega kliničnega izhoda pri bolnikih, ki so dlje časa v komi, zmanjšanje difuzije na MR-sekvencah med 2. in 5. dnevom po hipoksično-isemičnem dogodku (25).



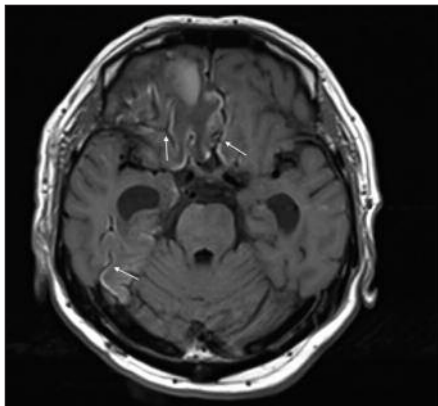
Slika 4. V subakutni fazi jakost signala na DWI-sekvenci (angl. *diffusion weighted imaging*) MRI možganov začne padati (A). Kljub normalizaciji signala pri slikanju z DWI-sekvenco okvara možganskega tkiva v tem področju vztraja, kar se kaže kot hiperintenziven signal možganovine na T2- in FLAIR-sekvencah (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) (B).

Pozna subakutna faza (14. do 20.–30. dan od dogodka)

V tem obdobju se začne propad možganovine. Posledično se razširijo likvorski prostori girusnih brazd in ventrikularnega sistema. Možganovina na mestu atrofije ima normalne ali povišane vrednosti difuzije vode, kar se kaže kot normalen ali znižan signal na DWI-sekvencah (4).

V subakutni fazi lahko opazimo laminarno nekrozo skorje, ki ima značilen hiperintenziven signal na T1-poudarjeni sekvenci. Nastane zaradi celične smrti le v določenih plasteh možganske skorje (slika 5) (5, 13).

V kasnejši subakutni fazi se pri manjšem deležu bolnikov lahko pojavi propad bele možganovine. V literaturi je pojav opisan kot pozna postanoksična encefalopatija in se kaže z difuzno hiperintenzivnostjo bele možganovine na T2- ali FLAIR-sekvencah in s pospešeno difuzijo vode na DWI-sekvenci (4, 5).



Slika 5. Na T1-poudarjeni sekvenci pri bolniku v pozni subakutni fazi hipoksično-ishemične okvare možganovine vidimo kortikalno laminarno nekrozo, ki ima značilen hiperintenziven signal.

Kronična faza (meseči, leta po dogodku)

Kronične spremembe možganovine so nepovratne. Kažejo se kot atrofija s hiperintenzivnim signalom možganovine, ki lahko vztraja še leto in pol po dogodku (26).

Klinična slika in slikanje z magnetno resonanco

Bolniki, ki preživijo srčni zastoj, imajo pogosto izražene znake nevrološke prizadetosti, ki lahko zajemajo motnje zavesti, epileptične napade, mioklonuse, različne kognitivne primanjkljaje (od motenj spomina do vegetativnega stanja), sekundarni parkinsonizem in možgansko smrt (27). Ko določimo obseg in razporeditev prizadetosti možganovine, lahko sklepamo na verjetno klinično sliko, saj posamezni deli možganov nadzirajo določene funkcije. Normalen MRI-izvid ali izoliran hiperintenziven signal na T2- ali FLAIR-sekvencah in restrikcija difuzije v področju globoke sive možganovine brez prizadetosti skorje se lahko klinično kaže z minimalno nevrološko prizadetostjo. V nasprotnem primeru, ko spremembe zajemajo celotno sivo možganovino ali pa le skorjo, je verjetnejši izid smrt ali huda nevrološka okvara (24).

ZAKLJUČEK

MRI predstavlja metodo izbora pri postavitvi diagnoze HIOM. Zaradi časovne dinamike difuznih sprememb v možganovini je treba poznati možne spremembe možganovine na MRI-posnetku, ki jih lahko najdemo v sklopu HIOM. Akutno nastopi restrikcija difuzije, ki povzroči hiperintenziven signal na slikanju z DWI. Subakutno se okvara v sklopu HIOM izrazi tudi na drugih sekvencah, kot sta T2 ali FLAIR, pozneje tudi na T1. Kronično so v ospredju atrofične nepopravljive spremembe v možganovini.

LITERATURA

1. Samuel J, Franklin C. Hypoxemia and hypoxia. In: Myers JA, Millikan KW, Saclarides TJ, eds. Common surgical diseases: An algorithmic approach to problem solving. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 391-4.
2. Hegde AN, Mohan S, Lath N, et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics*. 2011; 31 (1): 5-30.
3. Biagas K. Hypoxic-ischemic brain injury: Advancements in the understanding of mechanisms and potential avenues for therapy. *Curr Opin Pediatr*. 1999; 11 (3): 223-8.
4. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. Mr imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (8): 1561-5.
5. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted mr imaging of global cerebral anoxia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20 (6): 999-1007.
6. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010; 26 (1): 5-13.
7. Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34 (11): 1010-4.
8. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology*. 2002; 59 (6): 824-33.
9. Xie Y, Zacharias E, Hoff P, et al. Ion channel involvement in anoxic depolarization induced by cardiac arrest in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995; 15 (4): 587-94.
10. Kalimo H, Garcia JH, Kamijyo Y, et al. The ultrastructure of »brain death«. II. Electron microscopy of feline cortex after complete ischemia. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1977; 25 (3): 207-20.
11. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999; 79 (4): 1431-568.
12. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009; 40 (5): e331-e9.
13. Takahashi S, Higano S, Ishii K, et al. Hypoxic brain damage: Cortical laminar necrosis and delayed changes in white matter at sequential mr imaging. *Radiology*. 1993; 189 (2): 449-56.
14. Thacker AK, Asthana AB, Sarkari NB. Delayed post-anoxic encephalopathy. *Postgraduate medical journal*. 1995; 71 (836): 373-4.
15. Falini A, Barkovich AJ, Calabrese G, et al. Progressive brain failure after diffuse hypoxic ischemic brain injury: A serial MR and proton MR spectroscopic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19 (4): 648-52.
16. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol*. 1983; 141 (6): 1227-32.
17. Norton L, Hutchison RM, Young GB, et al. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology*. 2012; 78 (3): 175-81.
18. Naples R, Ellison E, Brady WJ. Cranial computed tomography in the resuscitated patient with cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2009; 27 (1): 63-7.
19. Vergote G, Vandepierre H, De Man R. The reversal sign. *Neuroradiology*. 1992; 34 (3): 215-6.
20. Bird CR, Drayer BP, Gilles FH. Pathophysiology of »reverse« edema in global cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989; 10 (1): 95-8.
21. Manish M, Veenu S. Persistent vegetative state. *Neurology*. 2007; 68 (19): 1635.
22. Hirsch KG, Mlynash M, Jansen S, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest. *J Neuroimaging*. 2015; 25 (3): 430-7.
23. Moritani T, Smoker WR, Sato Y, et al. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (2): 216-28.
24. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, et al. Hypoxic-ischaemic brain injury: Imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *Qjm*. 2012; 105 (6): 551-61.
25. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European resuscitation council and the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (12): 1816-31.
26. Siskas N, Lefkopoulos A, Ioannidis I, et al. Cortical laminar necrosis in brain infarcts: Serial MRI. *Neuroradiology*. 2003; 45 (5): 283-8.
27. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008; 118 (23): 2452-83.