

Ultrasonograficzne monitorowanie chorych w ostrej fazie udaru mózgu

Transcranial ultrasound monitoring in patients with acute stroke

Joanna Wojczal

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Przeznaczszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD, *transcranial Doppler*) i/lub przeznaczszkowa ultrasonografia dopplerowska z zakodowanym w kolorze przepływem (TCCD, *transcranial color-coded duplex*) jest znakomitą techniką szybkiej, nieinwazyjnej i przyłóżkowej diagnostyki miejsca oraz stopnia niedrożności (w znaczeniu wielkości przepływu rezydualnego) naczyń mózgowych u pacjentów w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, a także monitorowania zmian drożności naczyń pod wpływem leczenia trombolitycznego oraz w naturalnym przebiegu choroby. W ostatnich latach wypracowano protokół tak zwanej szybkiej ścieżki diagnostycznej TCD, umożliwiającą błyskawiczne rozpoznanie miejsca niedrożności naczynia mózgowego, stworzono skalę, która pozwala określić stopień przepływu rezydualnego w naczyniu — *Thrombolysis in Brain Ischemia* (TIBI), sklasyfikowano oznaki rekanalizacji naczynia oraz określono rokowanie dotyczące szans na skuteczną trombolizę i poprawę kliniczną zależnie od umiejscowienia niedrożności, wielkości przepływu rezydualnego, szybkości i efektywności rekanalizacji. Wstępne wyniki badań wskazują na możliwość terapeutycznego zastosowania ultradźwięków o niskiej częstotliwości. Ograniczeniem tej metody jest nieodpowiednie okno kostne skroniowe u niektórych osób oraz duża zależność wyników badania od doświadczenia osoby badającej i od jakości sprzętu.

Słowa kluczowe: przeznaczszkowa ultrasonografia dopplerowska, przeznaczszkowa ultrasonografia dupleksowa z przepływem zakodowanym w kolorze, udar niedokrwienny mózgu

Abstract

Both transcranial doppler and/or transcranial color-coded duplex combined with extracranial duplex are excellent fast, non-invasive and bedside methods to diagnose the site and degree of arterial occlusion in patients with acute stroke. By these methods the changes in vessel patency during thrombolytic treatment and in the natural course of the disease can be followed. Recently the protocol of the fast track TCD was developed, allowing very quick diagnosis of the site of arterial occlusion. The grades of residual flow were classified in the Thrombolysis of Brain Ischemia Scale and the TCD symptoms of recanalisation were described. The chances to successful thrombolysis and clinical improvement were determined based on TCD diagnosis and recanalisation monitoring. The first studies were published on the therapeutic use of low frequency ultrasound in assisting the treatment with tissue plasminogen activator. The both methods are easy to use and non-invasive, however the thick bone window in some patients and strong dependency of the results on the examiner experience and quality of the equipment limit their use.

Key words: transcranial Doppler, transcranial color-coded duplex, ischemic stroke

Wraz z postępowaniem technicznym i informatycznym znacznie usprawniono możliwości szybkiej diagnostyki udaru mózgu i monitorowania stanu pacjenta w ostrym okresie tej choroby.

Bardzo użyteczną metodą pomocniczą, pozwalającą na szybkie określenie miejsca i rodzaju zaburzeń krążenia mózgowego, jest badanie za pomocą przeznaczszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD, *transcranial Doppler*) lub przeznaczsz-

kowej ultrasonografii dupleksowej z zakodowanym w kolorze przepływem (TCCD, *transcranial color-coded duplex*). W niektórych ośrodkach stosuje się je rutynowo w ostrej fazie udaru mózgu równolegle z badaniami tętnic szyjnych i tętnic kręgowych z użyciem metody dopplerowskiej lub dupleksowej i opcją doplera mocy (*power Doppler*) [1]. Przeznaczszkowe badania ultradźwiękowe wykorzystuje się w celach diagnostycznych oraz do monitorowania zmian zachodzących w naczyniach mózgowych w ostrym okresie udaru, w tym — do wykrywania czasu i stopnia rekanalizacji oraz do określenia rokowania.

Z porównania wyników badań angiograficznych i TCD wynika, że czułość badania TCD w wykrywaniu niedrożności naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych wynosi 94% przy 83-procento-

Adres do korespondencji:

Dr med. Joanna Wojczal
SPSK 4, Klinika Neurologii AM
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
tel.: 0 81 724 47 21
faks: 0 81 724 45 40
e-mail: jwojczal@poczta.onet.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 5 listopada 2007 r.
Zaakceptowano do druku: 15 stycznia 2008 r.

wej specyficzności [2]. W przypadku badania TCD wykonanego w ciągu 5 godzin od wystąpienia niedokrwienia mózgu w zakresie przedniego koła tętniczego mózgu czułość tego badania jest niewiele mniejsza i wynosi 90%, a w odniesieniu do samej tętnicy środkowej mózgu — 80% [2, 3].

Doświadczony ultrasonografista jest w stanie wykonać pełne badanie dopplerowskie lub dupleksowe tętnic zewnątrzczaszkowych oraz TCD przyłożkowo w ciągu 15 minut, nie powodując opóźnień w rozpoczęciu leczenia lub w ewentualnej dalszej diagnostyce [4, 5]. W ostatnich latach opracowano tak zwany protokół szybkiej ścieżki, przeznaczony do błyskawicznej oceny miejsca niedrożności naczynia. Zgodnie z tym protokołem rozpoczyna się badanie, kierując się objawami klinicznymi, od najbardziej prawdopodobnego miejsca niedrożności. Zależnie od czasu, który jest do dyspozycji, rozszerza się badanie o kolejne naczynia. Taki protokół znacznie skraca czas rozpoznania miejsca niedrożności, a także umożliwia błyskawiczne określenie, czy zmiana nadaje się do leczenia interwencyjnego [6].

Dzięki szybkiemu rozpoznaniu miejsca niedrożności można wstępnie ocenić szansę na skuteczną trombolizę. W przypadku stwierdzenia niedrożności dużego naczynia mózgowego, szczególnie końcowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej i początkowego odcinka tętnicy środkowej, szanse na skuteczną rekanalizację, szybką poprawę stanu pacjenta i dobry stan funkcjonalny po 3 miesiącach są niewielkie. Jeśli stwierdzi się niedrożność dystalnych gałęzi tętnicy środkowej mózgu, szanse na pełną rekanalizację, szybką poprawę stanu pacjenta i dobry stan funkcjonalny po 3 miesiącach są duże [7].

Drugim czynnikiem prognostycznym uzyskania rekanalizacji, możliwym do stwierdzenia za pomocą TCD, jest stopień niedrożności naczynia (w znaczeniu stopnia zachowania przepływu rezydualnego). Demchuk i wsp. [8] dokonali podziału nieprawidłowych przepływów w naczyniach wewnątrzczaszkowych u chorych poddanych trombolizie na grupy TIBI (*Trombolysis in Brain Ischemia*):

- grupa 0 — brak przepływu w danej tętnicy, ale przepływ obecny w pozostałych tętnicach;
- grupa 1 — przepływ minimalny;
- grupa 2 — przepływ słaby;
- grupa 3 — przepływ obniżony;
- grupa 4 — przepływ stenotyczny;
- grupa 5 — przepływ normalny.

Obecnie skala ta służy nie tylko do oceny stopnia uzyskanej rekanalizacji, ale także do wyjściowego określenia stopnia niedrożności i szansy na skuteczną rekanalizację. W badaniu przepro-

wadzonym przez Demchuka i wsp. [8] u pacjentów ze świeżym udarem mózgu wykonywano badanie TCD oraz oceniano stan kliniczny za pomocą *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) przed zastosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), a następnie po zakończeniu infuzji i 2 dni później. Wyjściowy stan kliniczny pacjentów, u których stwierdzono grupę TIBI 0 lub 1, był zdecydowanie cięższy niż u osób z przepływami w grupie TIBI 4 lub 5. Po podaniu t-PA rekanalizacja wystąpiła u 35% pacjentów w wyjściowej grupie TIBI 0 lub 1 i u 52% w grupie TIBI 2 lub 3. U pacjentów, u których stwierdzono rekanalizację, nastąpiła zdecydowana poprawa kliniczna mierzona za pomocą NIHSS. Brak rekanalizacji wskazywał na pogorszenie stanu chorego lub brak poprawy klinicznej. Klasyfikacja TIBI koreluje nie tylko z ciężkością stanu klinicznego i stopniem poprawy klinicznej, ale także ze śmiertelnością [8]. Pacjenci z zachowanym, rezydualnym przepływem (wyjściowa grupa TIBI 2 lub 3) zdecydowanie lepiej reagowali na leczenie t-PA niż osoby z całkowitą okluzją naczynia [7–9]. Klasyfikację TIBI dokonaną na podstawie wyników badania TCD można więc uznać za niezmiernie przydatną do oceny rokowania efektów leczenia trombolitycznego.

W porównaniu z angiografią cyfrową, angiogramem CT lub angiogramem MR, wykonanymi w krótkim czasie po badaniu ultrasonograficznym, TCD wykazuje 88-procentową dokładność w wykrywaniu zamknięcia lub zwężenia jednej z tętnic wewnątrzczaszkowych. Jeżeli wynik badania TCD jest prawidłowy, istnieje prawie 89-procentowa szansa, że wykonana następnie angiografia nie wykaże niedrożności naczynia. Prawidłowy przepływ stwierdzony za pomocą badania TCD nie wyklucza całkowicie patologii tętniczej, ale stwierdzenie prawidłowych parametrów przepływu w badaniu TCD jest na tyle wystarczające, by u wielu pacjentów zrezygnować z angiografii [8].

Za pomocą badania TCD można również określić czas wystąpienia rekanalizacji w trakcie leczenia trombolitycznego. Wyróżnia się 5 możliwych ultrasonograficznych oznak rozpoczynającej się rekanalizacji [10] — są to:

- poprawa przepływu o co najmniej jeden stopień w skali TIBI;
- pojawienie się sygnałów mikrozatorów;
- wzrost prędkości przepływu w naczyniu o ponad 30% w stosunku do badania wyjściowego;
- wzrost intensywności sygnału przepływu o ponad 30% w stosunku do badania wyjściowego;
- zmienność szczytów skurczowych i pulsacyjności o ponad 30%.

Zależnie od szybkości wyróżniono rekanalizację gwałtowną (< 1 min), stopniową (1–29 min) i wolną (> 30 min) [10]. W przypadkach, w których za pomocą badania TCD stwierdzano pełną wczesną rekanalizację, stan neurologiczny pacjentów po miesiącu był prawidłowy lub występował niewielki deficyt neurologiczny (0 lub 1 pkt w Skali Rankina) [4, 9, 11]. Wykazano odwrotną korelację między czasem rekanalizacji a kliniczną poprawą stanu pacjenta. Im czas rekanalizacji był krótszy, tym lepszy był późniejszy stan neurologiczny chorych. Zaobserwowano, że jeżeli wznowienie przepływu nie nastąpi w czasie do 300 minut, nie ma szansy na całkowite wyzdrowienie [11, 12]. Jednak stwierdzenie całkowitej rekanalizacji nawet w okresie do 24 godzin wiąże się z lepszym stanem klinicznym pacjentów po 30 dniach, w porównaniu z osobami, u których rekanalizacja nie wystąpiła lub była tylko częściowa [13].

U pacjentów, u których doszło do wczesnej, ale niekompletnej rekanalizacji, istotnie częściej stwierdza się reokluzję i pogorszenie stanu neurologicznego [11, 14]. Na stopień i szybkość rekanalizacji, oprócz miejsca niedrożności naczynia (naczynie domózgowe, główny pień tętnicy wewnątrzczaszkowej, gałęzie końcowe), wpływa również obecność cukrzycy [14].

Wyniki badań TCD po leczeniu trombolitycznym porównywano z angiografią wykonaną w krótkim odstępie czasu. Stwierdzono, że TCD wykazuje 100-procentową czułość w wykrywaniu niepełnej niedrożności naczynia (grupa TIBI 2) i specyficzność wynoszącą 76%. W przypadku całkowitej niedrożności naczynia (grupa TIBI 0 lub 1) czułość wynosi 50%, ale specyficzność aż 100% [15].

W wielu przypadkach badanie TCD może być świetnym uzupełnieniem innych badań obrazowych. W przypadku angiografii cyfrowej są to dane dotyczące zmian prędkości przepływu w miejscu angiograficznego „zamknięcia” naczynia (różne rodzaje przepływu rezydualnego) czy też obecności mikrozatorów, a w przypadku angiografii MR — dane pomocne w ustaleniu, czy przerwa w obrazowaniu naczynia jest spowodowana artefaktem, subtotalną niedrożnością, całkowitym zamknięciem lub odwróceniem kierunku przepływu [4].

Ciekawym odkryciem ostatnich lat jest spostrzeżenie, że ultradźwięki o niższej częstotliwości (1–2 MHz) wspomagają rozpuszczanie skrzepu przez t-PA [16, 17]. Zjawisko to tłumaczy się efektem działania energii ultradźwięków, która prawdopodobnie, działając synergicznie z t-PA, powoduje odwracalne zmiany w strukturze fibryny tworzącej zakrzep oraz minimalne zwiększenie jej płynności na granicy zakrzep/krew. Wykluczono

natomiast mechanizm kawitacji i mechanicznego rozbijania zakrzepu przez ultradźwięki [18]. Badania przeprowadzone u pacjentów potwierdzają ten efekt. Aleksandrov i wsp. [19, 20] wykazali, że u chorych poddanych trombolizie, u których jednocześnie przeprowadzano monitorowanie TCD za pomocą sondy o częstotliwości 2 MHz (rutynowo stosowanej w badaniach), rekanalizacja występowała szybciej i pełniej, choć istniał jedynie statystycznie nieistotny trend do lepszego stanu klinicznego pacjentów po 3 miesiącach od wystąpienia udaru i zastosowania leczenia rt-PA łącznie z ultradźwiękami [20].

Metodą, z którą wiąże się duże nadzieje na jeszcze większą poprawę szybkości i odsetka skutecznych rekanalizacji po leczeniu trombolitycznym, jest zastosowanie ultradźwięków w czasie wlewu t-PA z jednoczesnym podawaniem dożylnym ultrasonograficznego środka kontrastowego, składającego się z mikropęcherzyków gazu. Pęcherzyki te w trakcie insonacji miejsca zatkania naczynia rozpadają się, uwalniając energię, prawdopodobnie rozluźniającą strukturę zakrzepu i przyspieszającą rekanalizację naczynia. Opublikowane wyniki badania, w którym uczestniczyło 111 pacjentów, wskazują na istotnie statystycznie szybszą i pełniejszą rekanalizację naczynia pod wpływem rt-PA z monitorowaniem ultradźwiękowym i zastosowaniem ultrasonograficznego środka kontrastowego [21].

Badanie TCD wykonane we wczesnym okresie udaru mózgu ma wartość prognostyczną. Prawidłowy przepływ stwierdzony z jego użyciem wskazuje w sposób istotny statystycznie na wystąpienie wczesnej i trwałej poprawy klinicznej. Natomiast zaburzenia przepływu (asymetria między-półkulowa lub brak przepływu) ponad 5-krotnie zwiększają ryzyko wczesnego pogorszenia stanu klinicznego, który wiąże się z wystąpieniem utrwalonego deficytu neurologicznego [22, 23]. Badanie TCD w połączeniu z oceną stanu klinicznego przy przyjęciu do szpitala wykazywało większą korelację z wczesną śmiertelnością lub ciężką niesprawnością po udarze w porównaniu z wczesnym badaniem metodą tomografii komputerowej [22].

Badanie TCD jest pomocne w wykrywaniu obecności spontanicznych rekanalizacji, których częstość jest różnie oceniana. W materiale Baracchiniego [22] wystąpiła u 17% pacjentów, w tym u 11% była to rekanalizacja wczesna, która wystąpiła do 24 godzin. Interpretując zależność między czasem przeprowadzenia badania TCD od wystąpienia objawów udaru a częstością stwierdzania niedrożności naczyń wewnątrzczaszkowych, von Reutern [1] w swoim materiale szacował liczbę rekanalizacji spontanicznych na aż około 80%.

Badania dupleksowe naczyń domózgowych stanowią cenną metodę uzupełniającą diagnostykę i monitorowanie rzadkich przyczyn udarów niedokrwiennych typu: rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej w odcinku szyjnym, choroba Takayashu, zespoły *moya-moya* itp.

Podsumowując, ultrasonograficzne monitorowanie naczyń domózgowych i naczyń na podstawie mózgu to znakomite, szybkie i tanie narzędzie do przyłóżkowego badania stanu hemodynamicznego krążenia mózgowego w ostrej fazie udaru mózgu. Monitorowanie TCD podczas infuzji t-PA wywiera efekt terapeutyczny, wzmacniając działanie leku, choć z pewnością należy przeprowadzić więcej badań wielośrodkowych w tym kierunku. Ograniczeniem dla rutynowych badań TCD/TCCD w ostrej fazie udaru mózgu, w warunkach oddziały udarowego, jest przede wszystkim brak odpowiednio wyszkolonego, dostępnego przez całą dobę personelu, ponieważ wyniki badania w dużym stopniu zależą od doświadczenia badającego. Ponadto brakuje dobrego jakościowo sprzętu oraz odpowiednie okna kostnego u niektórych pacjentów [1, 4, 21].

Piśmiennictwo

1. von Reutern G.M.: Ultrasonic detection of extra- and intracranial occlusion in the first hours after stroke. *Acta Neurol. Taiwan.* 1999, 8 (supl. 1), 61.
2. Demchuk A.M., Christou I., Wein T.H. i wsp.: Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J. Neuroimaging* 2000, 10, 1–12.
3. Camerlingo M., Casto L., Censori B., Ferraro B., Gazzaniga G.C., Mamoli A.: Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *Acta Neurol. Scand.* 1993, 88, 108–111.
4. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Wein T.H., Grotta J.C.: Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999, 30, 1604–1609.
5. Demchuk A.M., Christou I., Wein T.H. i wsp.: Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke* 2000, 31, 140–146.
6. Chernyshev O.Y., Garami Z., Calleja S. i wsp.: Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2005, 36, 32–37.
7. Saqqur M., Uchino K., Demchuk A.M. i wsp.: Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007, 38, 948–954.
8. Demchuk A.M., Burgin W.S., Christou I. i wsp.: Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001, 32, 89–93.
9. Zangerle A., Kiechl S., Spiegel M. i wsp.: Recanalization after thrombolysis in stroke patients. Predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007, 68, 39–44.
10. Alexandrov A.V., Burgin W.S., Demchuk A.M., El-Mitwalli A., Grotta J.C.: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001, 103, 2897–2902.
11. Christou I., Alexandrov A.V., Burgin W.S. i wsp.: Timing of recanalisation after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000, 31, 1812–1816.
12. Ribo M., Alvarez-Sabin J., Montaner J. i wsp.: Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. *Stroke* 2006, 37, 1000–1004.
13. Wunderlich M.T., Goertler M., Postert T. i wsp.: Recanalization after intravenous. Thrombolysis. Does a recanalization time window exist? *Neurology* 2007, 68, 1364–1368.
14. Saqqur M., Molina C.A., Salam A. i wsp.: Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment. A Multicenter Transcranial Doppler Study. *Stroke* 2007, 38, 69–74.
15. Burgin W.S., Malkoff M., Felberg R.A. i wsp.: Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalisation after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000, 31, 1128–1132.
16. Behrens S., Daffertshofer M., Spiegel D., Hennerici M.: Low frequency, low intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull. *Ultrasound Med. Biol.* 1999, 25, 269–273.
17. Lauer C.G., Burge R., Tang D.B., Bass B.G., Gomez E.R., Alving B.M.: Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation* 1992, 86, 1257–1264.
18. Moehring M.A., Voie A.H., Spencer M.P.: Investigation of transcranial Doppler (TCD) power output for potentiation of tissue plasminogen activator (tPA) therapy in stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2000, 10 (supl. 1), 9.
19. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Felberg R.A. i wsp.: High-rate of complete recanalisation and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000, 31, 610–614.
20. Alexandrov A.V., Molina C.A., Grotta J.C. i wsp.: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *NEJM* 2004, 351, 2170–2178.
21. Molina C.A., Ribo M., Rubiera M. i wsp.: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006, 37, 425–429.
22. Baracchini C., Manara R., Ermani M., Meneghetti G.: The quest for early predictors of stroke evolution: can TCD be a guiding light? *Stroke* 2000, 31, 2942–2947.
23. Toni D., Fiorelli M., Zanette E.M. i wsp.: Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998, 29, 1144–1148.