

# A transcranialis Doppler szerepe a cerebralis vasodilatációs képesség meghatározásában

Oláh László

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika

## Rolul examinării Doppler transcranial în evaluarea capacității de vazodilatație cerebrală

Datorită modificărilor de diametru ale vaselor cerebrale, aportul sanguin cerebral este relativ constant chiar între limitele largi ale oscilațiilor tensiunii arteriale. Totodată, circulația cerebrală regională se adaptează rapid la modificările metabolice sau la activitățile neuronale. Aceste reacții sunt posibile prin capacitatea de vasoconstricție și vasodilatație a vaselor de rezistență printr-o autoreglare complexă miogenă, umorală și neurogenă. Vasodilatația cerebrală poate fi studiată în funcție de aspectele vizate, cum ar fi autoreglarea, reactivitatea cerebrovasculară (testul cu bioxid de carbon, testul apneei, testul cu acetazolamidă) sau conexiunea neurovasculară. Autoreglarea se examinează analizând relația în timp a tensiunii arteriale și viteza de circulație sanguină cerebrală. Vasoreactivitatea cerebrală și conexiunea neurovasculară pot fi studiate prin urmărirea modificărilor de viteze circulatorii la stimuli vasoactive (bioxid de carbon, acetazolamidă, activare neuronală). Această lucrare prezintă metodele de examinare sus-amintite cu avantajele și dezavantajele fiecăreia.

*Cuvinte cheie: Doppler transcranial, flux sanguin cerebral, reglare, reactivitate vasculară, cuplaj neurovascular*

## Role of transcranial Doppler in examination of cerebral vasodilation

Due to the dynamic changes of cerebral vessel tone a relatively constant cerebral blood flow is maintained in spite of changes of systemic blood pressure. However, the regional cerebral blood flow adapts to the dynamically changing metabolic demand. The assurance of an adequate blood supply to brain tissue is provided by the vasodilator and vasoconstrictor ability of the cerebral vessels. The measure of the cerebral vasodilator capacity can be investigated by different methods depending on the aim of the investigation. Thus, autoregulation, cerebrovascular reactivity, and neurovascular coupling can be examined. The examination of autoregulation is based on the analysis of blood pressure and cerebral blood flow velocity changes, while cerebral vasoreactivity or neurovascular coupling is evaluated by the flow velocity changes, evoked by different vasoactive (carbon-dioxide, acetazolamide, neuronal activation) stimuli. The present paper summarizes the advantages and disadvantages of the above mentioned methods.

*Keywords: Transcranial Doppler, cerebral blood flow, regulation, vasoreactivity, neurovascular coupling*

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 79-82

www.orvtudert.ro

## Az agyi rezisztencia-erek átmérőjének szabályozása

Az agyi erek átmérőjének változása révén az agy vérellátása a vérnyomás tág határai között relatíve állandó, ugyanakkor a regionális agyi vérátáramlás a mindenkori körülményekhez, a neuronális aktivitás változásához és a metabolikus változásokhoz gyorsan tud alkalmazkodni. Minderre elsősorban a rezisztencia-erek (elsősorban az arteriolák) vasoconstrictiós illetve vasodilatációs képessége ad lehetőséget, mely bonyolult, myogen, humoralis és neurogen szabályozás alatt áll [5]. Jól ismert, hogy az agyi perfúziós nyomás csökkenése a rezisztencia-erek dilatációját, az agyi perfúziós nyomás emelkedése pedig fordítva, a rezisztencia-erek constrictióját vonja maga után, ez a folyamat az autoregulatio alapja. Ugyancsak ismert, hogy a vér partialis szén-dioxid nyomásának (pCO<sub>2</sub>) emelkedése, a pH csökkenése vasodilatációt, míg a pCO<sub>2</sub> szint csökkenése és a pH lúgos irányba történő eltolódása vasoconstrictiót eredményez. Emellett számos egyéb humoralis tényező (laktát szint, NO, adenosin, endothelin stb.) is befolyásolja a rezisztencia-erek átmérőjét [2]. A fent említett myogen és humoralis szabályozás mellett az erek neurogen szabályozásának meglétét is bizonyították, a két alapvető beidegzést a cholinerg és az adrenerg rendszer biztosítja [5,10].

## A cerebralis vasodilatációval járó folyamatok és azok vizsgálata

A cerebralis vasodilatatio mértékének meghatározására számos lehetőség áll rendelkezésre, attól függően mely folyamatot akarjuk vizsgálni. Így lehetőségünk van az autoregulatio vizsgálatára, a cerebrovascularis reaktivitás, valamint a neurovascularis kapcsolat vizsgálatára. Bármelyik folyamatot is tanulmányozzuk, mindegyiknek az agyi rezisztencia-erek dilatációja (illetve constrictiója) az alapja, mégis szigorúan el kell különítenünk a különböző folyamatokat (autoregulatio, cerebralis vasoreaktivitás, neurovascularis kapcsolat) vizsgáló módszereket, mivel ezek háttérben különböző szabályozások állnak/állhatnak. Mindez akkor is igaz, ha tudjuk, hogy ezek a szabályozó mechanizmusok többé vagy kevésbé átfedést mutatnak, mely nem meglepő, hisz a végső válasz mindhárom folyamat során a cerebralis vasodilatatio.

A vasodilatatio mértékének csökkenését alapvetően két esetben láthatjuk: az egyik, amikor az agyi erek valamilyen ok miatt már jelentősen kitágultak, s emiatt további dilatációra már nincs vagy csak korlátozottan van mód [12], a másik, amikor az agyi erek vasodilatációs képessége károsodott [11]. Az első esetre a leggyakoribb példa a csökkent perfúziós nyomás arteria carotis interna occlusio vagy súlyos szűkület miatt, de szignifikáns vasodilatációt okozhat a szén-dioxid partialis nyomásának jelentős emelkedése, vagy a szöveti acidosis is pl. ischaemia során [5]. A vasodilatációs képesség károsodása elsősorban a cardiovascularis rizikófaktorok illetve egyéb betegségek okozta functionális vagy structuralis érkárosodás következménye [11].

A következőkben az autoregulatio, a cerebralis vaso-

Dr. Oláh László

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika

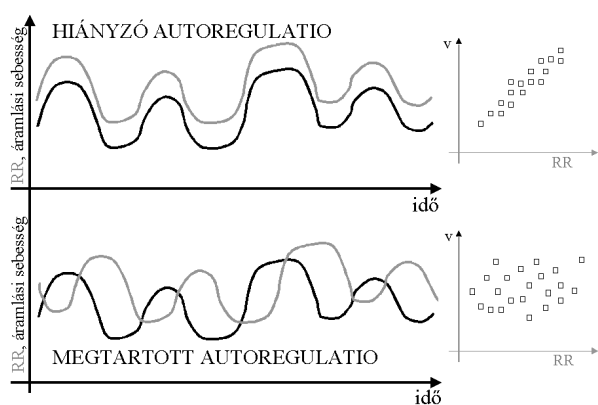
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

e-mail: olah@dote.hu

reactivitás és a neurovascularis kapcsolat nem-invazív, transcranialis Dopplerrel történő vizsgálati lehetőségeit foglalom össze röviden. Ennek alapja az agyi vérátáramlás vizsgálata, melynek nem-invazív módon történő mérése meglehetősen komplikált. Nagy áttörést hozott a transcranialis Doppler mindennapi gyakorlatba állítása, mely az áramlási sebesség, s a pulzatilitási index révén a vascularis rezisztencia mérésére alkalmas. Bár a vérátáramlási sebesség nem arányos a vérátáramlással, de egy személyen belül az agyi vérátáramlási sebesség változása már arányos az agyi vérátáramlás változásával [1,3], s így a vérátáramlási sebesség változásából következtetni lehet az agyi vérátáramlás változására. Nagy előnye a transcranialis Dopplernek, hogy relatíve olcsó, nem-invazív, ismételhető, az időbeli felbontása nagyon jó, vagyis másodpercről másodpercre lehet követni az áramlási paramétereket.

## Az autoregulatio vizsgálata

Az autoregulatio vizsgálata azon a tényen alapul, hogy az agyi rezisztencia-erek az agyi perfúziós nyomás emelkedésére összehúzódnással, míg csökkenésére tágulással reagálnak, minek következtében az agyi vérátáramlás a vérnyomás tág határai között relatíve állandó marad, más szóval nem követi a vérnyomás spontán vagy provokált változásait. A vizsgálat során vagy a vérnyomás spontán oszcillációját használjuk fel, vagy valamilyen módon igyekszünk a vérnyomást változtatni. A vérnyomás változtatására egyre ritkábban használnak farmakológiai szereket, mivel ezek vazóaktív hatása révén pont azt a folyamatot befolyásolnánk, amit vizsgálni szeretnénk. Állatkísérletekben korábban vérlebecsátás révén érték el vérnyomásváltozást, míg humán vizsgálatokban a testhelyzet változtatásával (felállítás, leültetés, lefektetés), a combok arteriáinak leszorításával majd felengedésével, vala-



**1.ábra.** Az autoregulatio vizsgálata. Az autoregulatio vizsgálata során folyamatosan követjük a vérnyomást (RR) és az adott agyi arteriában az áramlási sebességet (v). A vérnyomással párhuzamosan változó sebesség károsodott autoregulációra utal, míg az egymáshoz képest fáziseltolódást mutató értékek megtartott autoregulációt jeleznek. A frekvencia-domain mutató értékek megtartott autoregulációt jeleznek. A frekvencia-domain analízis (sebesség és vérnyomás alakulása az idő függvényében) mellett lehetőség van time-domain analízisre is (sebesség-vérnyomás függvény).

mint az intrathoracalis nyomás változtatásával igyekeznek a vérnyomást, s ezzel együtt a perfúziós nyomást változtatni. A testhelyzet változtatására ismert módszer az 1 perces állás és 2 perces ülés periódikus ismétlése, vagy a tilt-table teszt, melynek során a beteget az ágygal együtt felállíthatjuk, visszafektethetjük. A combarteriák leszorítására speciális mandzsetta áll rendelkezésre, mely a szisztolés vérnyomásérték fölé pumpálva az alsó végtag arteriáit leszorítja, majd a mandzsettát leengedve, alsó végtagi hyperaemia révén szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményez. Az intrathoracalis nyomás változtatására számos lehetőség van: az egyik a mély lélegzés, melynek során a beteg percenként 6-szor vesz levegőt úgy, hogy a be- és kilégzés is 5 másodpercig tart, a másik lehetőség a Valsalva-manőver. A fentiek során a vérnyomás változását egy úgynevezett beat-to-beat vérnyomás-mérővel regisztrálják, mely folyamatos mérésre ad alkalmat, s ugyanakkor az agyi áramlási paramétereket transcranialis Dopplerrel folyamatosan követik. Károsodott autoregulációra utal, ha a vérnyomás változását az agyi vérátáramlás passzívan követi, vagyis a vérnyomás emelkedésekor az agyi vérátáramlási sebesség nő, illetve a vérnyomás csökkenésekor az agyi vérátáramlási sebesség csökken. A kapott adatok értékelése frekvencia-domain, vagy time-domain analízissel lehetséges, melynek részletes ismertetése meghaladja ezen dolgozat kereteit [6, 7], az alábbiakban csak a lényegét ismertetem. Frekvencia analízis során azt vizsgálják, hogy a vérnyomás illetve a véráramlási sebesség állandóan változó, oszcilláló görbéje párhuzamosan fut (károsodott autoregulációra utal), vagy egymáshoz képest eltolódott (jó autoregulációt jelez) (**1. ábra**). Time-domain analízis során 1 perces időtartamot 20 darab 3 másodperces időtartamra osztanak, s ezekben a 3 másodperces időintervallumokban átlagolják a vérnyomást és az agyi vérátáramlási sebességet, melyet egy grafikonban ábrázolnak, s az értékek korrelációját vizsgálják (jó korreláció károsodott autoregulációra utal, a korreláció hiánya megtartott autoregulációt jelez) (**1. ábra**). Hátránya a vizsgálatnak, hogy az értékeléshez matematikai háttér, megfelelő szoftver szükséges, s az eredmények értékelése sem egyszerű.

## A cerebralis vasoreaktivitás vizsgálata (szén-dioxid teszt, lélegzet-visszatartásos teszt, illetve acetazolamid teszt)

Meg kell különböztetni az autoregulációtól az agyi vasoreaktivitást, ami az agyi erek átmérőjének vérnyomás-változástól eltérő hatásra bekövetkező változását jelöli. Ide tartozik a szén-dioxid reaktivitás, a lélegzet-visszatartásos teszt és az acetazolamid teszt [11]. Ezen módszerek hátránya, hogy külső vegyületet juttatunk a szervezetbe, s ezáltal az élettani körülményeket megváltoztatjuk. Bár külső szer bejuttatásával nem jár, de a lélegzet-visszatartás során is emeljük a szén-dioxid parciális nyomását, s ezáltal vizsgáljuk az agyi erek vasodilatációs képességét.

A szén-dioxid teszt során 5% szén-dioxidot inhaláltatnak a beteggel, s az a. cerebri mediában mért adatokat 60-90 másodperces 5% szén-dioxid belégzés után értékelik, ekkor

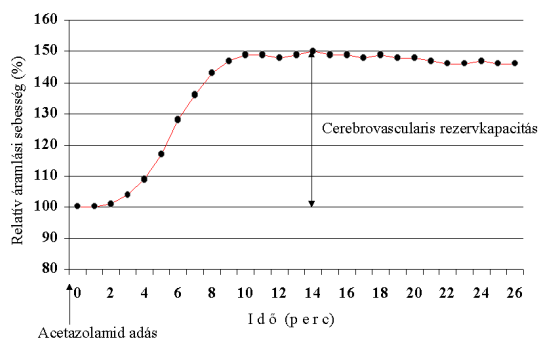
éri el az áramlási sebesség a maximumát. A vizsgálat során a kilégzésvégi szén-dioxid szintet monitorozzák. A vizsgálat hátránya, hogy a teszt során általában emelkedik a vérnyomás, valamint a kellemetlen mellékhatásként fellépő fejfájás is korlátozza a szén-dioxid teszt használatát. Az eredményt a relatív, százalékos sebességemelkedésben adják meg ([sebesség a teszt végén – sebesség a teszt előtt]/sebesség a teszt előtt).

Kevésbé kellemetlen a lélegzet-visszatartásos teszt, melynek során arra kérjük a beteget, hogy egy mély belégzés után tartsa vissza a lélegzetét legalább 30 másodpercig. Érdeemes a vizsgálat előtt egy próbát végezni, s megtanítani a beteget, hogy ne alkalmazzon hasprést (Valsalva-manővert) a lélegzet-visszatartás során. A teszt során a vizsgált agyi érben detektáljuk az áramlási paramétereket. A vérátáramlási sebességet a lélegzet-visszatartásos teszt végén, vagy az azt követő 4 másodpercben értékelik. A teszt eredményét (breath-holding index = BHI) a relatív sebességnövekedés %-ban adják meg ([maximális sebesség a teszt végén – sebesség a teszt előtt]/sebesség a teszt előtt) 1 másodpercre számolva, vagyis a százalékos sebességnövekedést osztjuk a lélegzet-visszatartás időtartamával. A BHI átlagos értéke  $1,5 \pm 0,5$  %/sec.

$BHI = ([sebesség\ a\ teszt\ végén - sebesség\ a\ teszt\ előtt] / sebesség\ a\ teszt\ előtt) / időtartam$

A vizsgálat előnye, hogy könnyen kivitelezhető, gyors, viszont hátránya, hogy nehéz standardizálni, s a beteg aktív közreműködése szükséges hozzá.

Ugyancsak a cerebralis vasoreaktivitás mérésére alkalmas az acetazolamid teszt, melynek során az igen erős vasodilatator hatással bíró acetazolamidot alkalmazzák intravénásan. Eleinte standard dózist használtak, s 1 g acetazolamidot adtak testsúlytól függetlenül. Miután az acetazolamid dóziszfüggő hatását leírták, a testsúlyra korrigált dózist alkalmazzák, s általában 15 mg/testsúlykilogramm acetazolamid beadására kerül sor. Ez az a dózis, mely jelentős vasodilatációt okoz, de a mellékhatását (fejfájás, zsidbadás) még tolerálhatónak találták. Az acetazolamid az áramlási sebesség emelkedését eredményezi, mely emelkedés az a. cerebri mediában



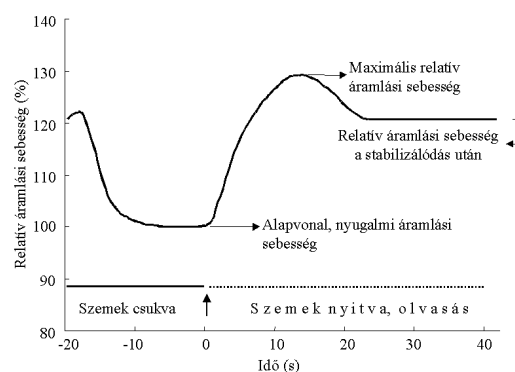
**2. ábra.** Acetazolamid teszt. Acetazolamid teszt során az acetazolamid adás előtti áramlási sebesség százalékában fejezzük ki az aktuális áramlási sebességet (relatív áramlási sebesség). A relatív áramlási sebesség maximális változása a cerebrovascularis rezervkapacitás.

vizsgálva már 2 perc után szignifikáns, a maximális értékét 10-15 perc között éri el. Ez az oka, hogy az acetazolamid teszt során a vizsgált érben 20-25 percig követjük az áramlási paramétereket. Az eredményt az idő függvényében ábrázoljuk, s a relatív, százalékos sebességemelkedést vizsgáljuk (**2. ábra**). A cerebralis vasoreaktivitás maximális értéke a cerebrovascularis rezervkapacitás ([maximális sebesség a teszt során – sebesség a teszt előtt]/sebesség a teszt előtt). Az acetazolamid teszt előnye, hogy könnyű standardizálni, a beteg aktív közreműködése nem kell hozzá, hátránya azonban, hogy intravénás injekció beadására van szükség, s a vizsgálat időigényes.

Mindhárom, a cerebralis vasoreaktivitás mérésére alkalmas módszer egyszerűnek mondható, értékelése sem bonyolult.

### A neurovascularis kapcsolat vizsgálata

Sokkal közelebb áll a fiziológiához az úgynevezett neurovascularis kapcsolat vizsgálata, mely a neuronális aktivitás hatására bekövetkező regionális agyi vérátáramlás fokozódását jelöli [4]. Erre a vizsgálatra a legjobb példa a vizuális inger kiváltotta áramlásnövekedés a látókéregben, mely az a. cerebri posteriorban mért áramlás, s ezáltal az áramlási sebesség növekedését vonja maga után. Kimutatták, hogy a neuronális aktivitás kiváltotta áramlási sebességnövekedés az agyi erek funkciójának és károsodásának érzékeny markere [8, 9]. A vizsgálat során az a. cerebri posterior P2 szegmensében, 58 mm mélyen detektáljuk az áramlási paramétereket. Tíz ciklus eredményeit átlagoljuk, mindegyik ciklus 1 percből áll, mely alatt a vizsgált személy 20 másodpercig a szeméit hunyva tartja, majd kinyitja, s tetszőleges visualis stimulatio (olvasás, villogó fény, sakktábla minta) alkalmazható 40 másodpercen át. Fiziológiás esetben a szemcsukás után az arteria cerebri posteriorban mérhető áramlási sebesség csökken, majd egy alapszinten sta-



**3. ábra.** A neurovascularis kapcsolat vizsgálata. A vizsgálat során a beteg 20 másodpercig a szeméit csukva tartja, majd szemnyitást követően 40 másodpercig valamilyen vizuális ingert alkalmazunk. A fenti ciklust 10-szer ismétljük, s az átlagolt értékeket elemezzük. Az aktuális áramlási sebességet a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez (alap) viszonyítjuk, s annak százalékos értékében adjuk meg (relatív áramlási sebesség).

bilizálódik. A szemek nyitása után, 1-2 másodpercen belül az áramlási sebesség emelkedik, majd maximumát elérve enyhén csökken, s stabilizálódik. A véráramlási sebességet a nyugalmi, szemcsukás végén mért áramlási sebesség százalékában adjuk meg, s az így nyert relatív áramlási sebességet ábrázoljuk, illetve használjuk az értékeléshez (3. ábra). A vizsgálat könnyen kivitelezhető, külső szer bejuttatásával nem jár, nem veszélyes, ugyanakkor a vizsgálathoz egy szoftver szükséges, a nyert adatok értékelése nem mindig egyszerű.

A fenti módszerek a bevezetésben elmondottak miatt egymást nem helyettesítik, mivel feltehetően más (bár részben átfedő) szabályozó mechanizmusok befolyása alatt állnak. A vizsgálati módszer megválasztásakor tisztázni kell mit szeretnénk vizsgálni, s megvannak-e hozzá a kellő feltételek. A cerebrealis vasoreaktivitás vizsgálata a legegyszerűbb, ehhez általában elég egy egyszerű transcranialis Doppler, de az egyéb vizsgálatok már megfelelő szoftverek meglétét is feltételezik.

## Irodalom

1. Brauer P., Kochs E., Werner C. et al. – *Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology*. J Neurosurg Anesthesiol, 1998, 10:80-5.
2. Faraci F.M. – *Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation*. Neurosurgery, 1993, 33:648-658.
3. Fukushima U., Sasaki S., Okano S. et al. – *The comparison between the cerebral blood flow directly measures and cerebral blood flow velocity in the middle and basilar cerebral arteries measured by transcranial Doppler ultrasonography*. J Vet Med Sci, 1999, 61:1293-1297.
4. Girouard H., Iadecola C. – *Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease*. J Appl Physiol, 2006, 100:328-335.
5. Mchedlishvili G. – *Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow*. Stroke, 1980, 11:240-248.
6. Reinhard M., Müller T., Guschlbauer B. et al. – *Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation--a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations*. Physiol Meas, 2003, 24:27-43.
7. Reinhard M., Roth M., Müller T. et al. – *Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index*. Stroke, 2003, 34:2138-2144.
8. Rosengarten B., Osthaus S., Kaps M. – *Overshoot and undershoot: control system analysis of haemodynamics in a functional transcranial Doppler test*. Cerebrovasc Dis, 2002, 14:148-152.
9. Rosengarten B., Spiller A., Aldinger C. et al. – *Control system analysis of visually evoked blood flow regulation in humans under normocapnia and hypercapnia*. Eur J Ultrasound, 2003, 16:169-175.
10. Sato A., Sato Y., Uchida S. – *Regulation of cerebral cortical blood flow by the basal forebrain cholinergic fibers and aging*. Auton Neurosci, 2002, 96:13-19.
11. Settakis G., Molnár C., Kerényi L. et al. – *Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature*. Eur J Neurol, 2003, 10:609-620.
12. Silvestrini M., Vernieri F., Pasqualetti P. et al. – *Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis*. JAMA, 2000, 283:2122-2127.