

# 지주막하 출혈에 따른 Vasospasm에 대한 Transcranial Doppler의 임상적 적용

Department of Neurology, Wake Forest University School of Medicine

이 준 홍

## Transcranial Doppler Detection of Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage

Jun Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, Wake Forest University School of Medicine  
Winston-Salem, North Carolina, USA

### - Abstract -

Vasoconstriction of intracerebral arteries is the leading cause of delayed cerebral infarction and mortality following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Transcranial Doppler studies show an increase in the flow velocities of basal cerebral arteries, which usually start around day 4 following a subarachnoid hemorrhage, and peaking by days 7 to 14. Angiographic studies confirm the presence of at least some degree of MCA vasospasm when the flow velocities are higher than 100 cm/sec. Mean velocities in the 120 to 200 cm/sec range correspond to 25 to 50% angiographically determined diameter reduction, and values exceeding 200 cm/sec correspond to more than 50% luminal narrowing. MCA and ACA vasospasm is detected with around 90% specificity. Sensitivity is 80% and 50% respectively. A 200 cm/sec threshold and rapid flow velocity increase exceeding 50 cm/sec on consecutive days, has been associated with subsequent infarction.

Transcranial Doppler is also used to monitor the effects of endovascular treatment of vasospasm. Flow velocities decrease following successful angioplasty or papaverine infusion. Overall, transcranial Doppler studies are considered to have acceptable accuracy for the evaluation of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, with limitations that have to be taken into consideration in the clinical setting.

**Key Words :** Transcranial Doppler, Vasospasm, Subarachnoid hemorrhage, Flow velocity, Aneurysm

두개 내 혈관의 vasospasm (VSP)은 aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) 후의 delayed cerebral infarction과 mortality의 leading cause이며 VSP evaluation은 transcranial Doppler (TCD)의 first clinical application이었다<sup>1</sup>.

SAH 환자들의 basicranial arteries에서 발견되는 증가된 TCD flow velocity (FV)는 그 혈관의 cross-

sectional area에 반비례한다. TCD FV는 혈관 직경의 변화에 매우 sensitive하여 직경의 30% 감소는 FV를 두 배로 증가시킨다. 즉 middle cerebral artery (MCA)의 M1과 같은 2~3mm 직경의 혈관에 있어 0.6~0.9mm의 변화가 두 배의 FV의 증가를 나타내는 이러한 뛰어난 sensitivity는 VSP의 조기진단을 가능하게 한다. VSP는 치료될 수 있기 때문에 발견이 중요

교신저자 : 이 준 홍

Department of Neurology, Wake Forest University  
Wake Forest University School of Medicine  
e-mail) leejh@bellsouth.net

하다. 보통 시행되고 있는 치료로는 nimodipine, intravascular volume expansion 그리고 pharmacologically induced relative hypertension 등이 있으며 balloon angioplasty, intra-arterial papaverine 등을 experimental therapy로써 시행하는 의료센터가 증가하는 추세에 있다. 이들 치료들의 부작용이 없지 아니하므로 VSP를 non-invasively detect하고 monitoring 하는 것이 중요한 임상적 의미를 갖으며 TCD는 이에 established value를 갖는다.

### General Aspects of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

SAH는 중풍 환자의 대략 5%를 차지한다. 중풍의 다른 subtype과는 달리 비교적 젊은 나이에 발생하며 높은 fatality를 갖는다. 대부분의 SAH는 intracranial aneurysm의 rupture에 의해 발생하며 성인에서 aneurysm의 prevalence는 대략 2% 이고 rupture의 annual risk는 0.7%이다<sup>2</sup>. SAH의 incidence는 국가들 사이에 6 to >30 cases per 100,000 person-years의 큰 차이를 보인다.

Aneurysmal SAH후의 VSP는 생존자들에 있어 leading cause of morbidity (6.3%) 그리고 mortality (7.2%)가 된다<sup>3</sup>.

Angiographic vasospasm은 aneurysmal SAH의 21~75%의 환자에서 발견되며 SAH후 2~17일 사이에 보통 관찰이 되는데, 7~12일 사이에 maximal severity가 발견되고 3~4주 이상 지속 되는 경우는 흔하지 않지만 두 달 이상 지속되는 증례도 있다<sup>4,5</sup>. Symptomatic VSP (delayed ischemic deficit)의 incidence는 12~57%로 보고되었다<sup>3,4</sup>. Symptomatic VSP와 연관된 factors로는 older age, hypertension, cardiovascular factors, poor clinical grade, admission hyperglycemia, acute hydrocephalus, intraventricular hemorrhage (IVH) 그리고 impaired cerebral blood flow (CBF) response to hypotension 등이 있으며 몇 시간 또는 몇 일에 걸친 insidious onset의 두통, hypertension, confusion, drowsy 그리고 국소 신경 증상이 따르며 보통 4~9일 사이에 나타나고 intravascular volume의 감소, hypotension등에 의해 유발될 수 있다<sup>8</sup>.

많은 experimental 그리고 clinical CT study에서 VSP의 발생은 subarachnoid blood에 노출된 양과 기간에 의해 결정된다고 하며 periarterial blood clot에 의해 유발된다고 알려져 있다. VSP의 발생 기전에 대하여 두 가지 주요 가설이 있는데, 첫째가 structural theory로써 VSP가 smooth muscle cell damage,

myonecrosis 를 유도하고 smooth muscle cell phenotype의 변화를 일으켜 myofibroblasts 등이 tunica intima 로 migration하고 그들의 proliferation이 뒤 따른다는 것이다. 그리고 두 번째 가설로써 spasmogen theory는 VSP가 다양한 chemical mediators에 노출됨으로써 야기 된다는 것인데, blood breakdown products 특히 oxyhemoglobin이 중요한 역할을 하며<sup>6</sup>, 그외 eicosanoids, free radicals, inflammation, vasoconstrictor neuropeptide 그리고 disturbed endothelial fraction 등도 관여를 한다고 한다. VSP의 발생에는 이들 가설들과 함께 여러가지가 작용할 것이다<sup>7</sup>.

### Transcranial Doppler Sonography in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

TCD 검사에서는 보통 SAH 4일 후부터 basal cerebral arteries의 flow velocities (FV)가 증가하며 7~14일 사이에 peak를 이룬다. 가끔 severe hemorrhage 환자들에 있어서 velocities가 diffuse하게 증가하기도 하지만 보통은 subarachnoid blood clot에 근접한 arterial segments에서 highest velocities를 나타낸다.

여러 연구에서 fairly reasonable한 관계가 degree of stenosis와 FV acceleration사이에서 관찰되었다. Severe stenosis가 higher velocity를 갖는다. 즉 FV가  $\leq 120$  cm/sec 인 경우 < 25% diameter narrowing, 120~200 cm/sec인 경우 25~50% diameter narrowing 그리고  $\geq 200$  cm/sec 인 경우 >50% diameter narrowing을 보인다<sup>11</sup>. SAH에 있어 TCD 검사에 바라는 역할은 delayed clinical deterioration을 prediction 할 수 있고 그럼으로써 therapeutic intervention을 가능하게 하는 것인데, TCD FV의 증가를 delayed ischemic deficits (DIDs) 전에 발견 함으로써 상기 역할이 가능함을 보여주는 여러 결과가 보고되었다. 다음은 이들 보고가 제시한 prognostic TCD findings이다<sup>7</sup>.

- 1) 25%/day 이상의 FV 증가는 증상 발현 2일전에 발생한다<sup>13</sup>.
- 2) FV가 50cm/s/24h 이상 증가하는 것은 clinical VSP의 high risk이다<sup>15</sup>.
- 3) SAH 후 8~9일에 FV가 200cm/s 이상 증가한 경우 risk가 높아진다.
- 4) >20cm/s/day rise on 3-7 day.
- 5)  $V_{mca}/V_{ica} > 6 \pm 0.3$ .
- 6) +50 cm/s = + 20% add-on stenosis.
- 7) Increased PI, decreased vasomotor reactivi-

**Table 1.** Proposed criteria for optimal diagnosis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by transcranial Doppler sonography.

Vessel	Possible VSP*	Probable VSP*	Definite VSP*
Intracranial internal carotid artery	≥ 80	≥ 110	≥ 130
Anterior cerebral artery	≥ 110	≥ 120	≥ 130
Vertebral artery	≥ 55	≥ 60	≥ 80
Basilar artery	≥ 60	≥ 80	≥ 90
Posterior cerebral artery	≥ 80	≥ 90	≥ 110

ty (VMR)는 incipient cerebral ischemia 그리고 poor prognosis와 연관된다.

이들 대부분의 연구가 MCA에 대하여 이루어진 것이며 Table 1은 최근 연구의 다른 cerebral artery에 있어 mean FV와 stenosis grade의 관계를 보여준다<sup>7</sup>.

Cerebral blood flow (CBF)는 SAH 직후 또는 2~3주에 걸쳐 서서히 감소하다가 3주 경부터 회복하기 시작하며 severe VSP와 CBF의 감소 사이에 상관관계가 관찰되었고 severe vasospasm에서 CBF가 감소함으로써 FV 역시 감소할 수 있다<sup>10</sup>. Sekhar et al.<sup>19</sup>의 보고에 의하면 CBF의 변화는 보통 FV의 증가 그리고 임상 증상의 악화와 상관관계가 있으며, CBF가 20ml/100g/min 이하로 감소하는 것은 severe VSP의 증가된 FV와 연관된다. Spencer와 Reid의 보고<sup>9</sup>에서 보여준 stenosis가 증가함에 따라 혈관 diameter, blood flow 그리고 flow velocity 들의 변화에서 보듯이 FV는  $V_{max}$ 까지 증가하며 CBF는 감소한다. 또한 single FV value가 두개의 다른 degree of stenosis에서 관찰되며 FV와 CBF의 변화에 있어 non linear 상관관계를 볼 수 있다. VSP 또는 DID의 ischemic threshold를 발견하는데 vasomotor reactivity test를 활용할 수 있으며 VSP의 정도가 심해짐에 따라 vasomotor reactivity도 감소한다. SAH에 있어서 autoregulation이 불완전한 경우 FV는 pressure dependent하기 때문에 BP를 반드시 고려하여야 하며, Hct, Pco<sub>2</sub> 그리고 intracranial pressure (ICP) 등도 고려를 하여야 한다. ICP가 증가하면 CBF와 cerebral perfusion pressure (CPP)가 감소하고 resistance index of Pourcelot가 증가하고 mean MCA-FVs가 감소한다.

Aneurysmal SAH 환자들의 30~70%에서 VSP가 angiographically detection 될 수 있지만 20~40%만이 cerebral ischemia의 임상 증상을 나타낸다. 그러므로 VSP 존재 여부만으로 clinical focal ischemic deficit 발현의 충분한 조건이 되지 못하며 the severity of vasospasm, the presence of collateral flow, condition of patient's intravascular volume 그리고

CPP 등을 포함한 여러 가지 요소들을 고려하여야 한다. 최근 몇 연구들에서 clinical grade, CBF 그리고 FV사이의 상관관계가 불완전하다는 결과를 보여 주었는데 이 것에 대하여 정확히 설명하기는 어렵지만 concurrent nimodipine treatment, nimodipine은 angiographic VSP에는 영향이 적지만 FV는 감소시킨다고 한다. 그리고 adequate collateral pathways, technical limitation, significant VSP in other vessels 등이 원인이 될 수 있을 것이다<sup>7</sup>.

VSP를 발견할 수 있는 TCD의 accuracy는 여러 논문에서 검토가 되었는데, 이는 involved arterial segment의 location에 의해 영향을 받을 수 있다. TCD가 MCA와 anterior cerebral artery (ACA) VSP를 감지하는데 있어 90% 이상의 specificity를 보이지만 sensitivity는 각각 80%와 50% 이내이다. Basilar artery VSP에 있어서는 75% sensitivity와 80% specificity 정도이다<sup>12</sup>. Hyperemia, increased ICP, BP 변화, the presence of VSP in convexity branches not accessed by TCD, 그리고 difficulties in assessing VSP by angiography 등의 여러 요소들이 이들 결과에 영향을 줄 수 있다. False positive TCD studies의 원인으로서는 anatomically related 또는 physiologically linked vessels 의 moderate to severe stenosis와 연관되어 증가된 collateral flow, unintended insonation of VSP in a nearby vessel, hyperemia, hyperperfusion 그리고 unknown cause가 있다. 또한 ACA와 PCA에서는 false positive for occlusion이 나타날 수 있는데, 이것은 vessel은 그 곳에 있으나 aberrant course가 있어 optimal doppler angle을 이루지 못하거나, proximal hemodynamically significant lesion 또는 operator error 등의 이유로 인하여 vessel을 발견하지 못하는 것으로, 이 경우 primary and secondary analysis가 필요하다<sup>14</sup>. False negative TCD studies의 원인으로서는 적절한 angle of insonation을 유지하지 못하게 하여 FV를 underestimation 할 수 있는 anatomic factors, proximal hemodynamic lesion 그리고 operator error 등이 있을 수 있다<sup>15</sup>.

Accuracy에 있어서의 이러한 limitations 때문에, 임상적으로 좀더 포괄적이고 정확한 접근을 하기 위하여 TCD와 Single Photon Emission Tomography (SPECT) 또는 Xenon enhanced CT 등과의 combined use가 주장되기도 한다.

또한 VSP에 대한 TCD 검사의 정확도를 높이기 위하여 Lindegaard ratio — the ratio of MCA-FVs ( $V_{MCA}$ ) to the ipsilateral distal extracranial ICA FVs (EICA-FV) by way of the submandibular approach — 를 사용할 수 있다<sup>16</sup>. Systemic hyper-

**Table 2.** TCD criteria for grading MCA vasospasm utilized in the Neurosonology Laboratory of the Wake Forest University Baptist Medical Center

MCA Vasospasm	Mean Flow Velocity	MCA/ICA Ratio*
Normal	< 85 cm/s	< 3.0
Mild	≥ 85, <120 cm/s	< 3.0
Moderate	≥ 120, <150 cm/s	≥ 3.0, < 6.0
Severe	≥ 150, <200 cm/s	≥ 6.0
Critical	≥ 200 cm/s	≥ 6.0

tension과 intravenous volume expansion과 같은 치료가 FV를 증가시킬 수 있으므로 clinical condition 이 향상 됨에도 불구하고 증가된 FV를 VSP가 악화된 것으로 그릇 해석할 수 있다. 이것을 극복하기 위하여 VMCA/VICA ratio가 도움이 될 수 있어, FV의 증가가 상기 치료에 의한 것이라면 cervical ICA와 MCA 모두에서 발생할 것이며, VSP가 악화된 것이라면 MCA에서만 발생할 것이다. Table 2는 VMCA/VICA ratio를 활용하고 있는 Wake Forest University School of Medicine 의 MCA vasospasm criteria 이다. Mean FV가 >80cm/s 이면서  $V_{MCA}/V_{ICA}$  ratio가 < 3 이거나 mean FV가 150-200cm/s 이면서  $V_{MCA}/V_{ICA}$  ratio가 3-4 인 경우, 또는 mean FV가 >200cm/s 이면서  $V_{MCA}/V_{ICA}$  ratio가 < 6인 경우 등에는 VSP와 hyperemia가 같이 있는 것으로 해석을 한다. Sloan et al의 보고<sup>17</sup>에 의하면 posterior circulation velocity index —  $V_{BA}/V_{VA}$  — 를 사용하여 basilar artery (BA) vasospasm에 대한 TCD specificity를 향상 시켰는데  $V_{BA}/V_{VA}$  < 2.5 인 경우 hyperemia, dysautoregulation 또는 collateral effects를 반영한다고 하였다. Non-contrast enhanced 그리고 contrast enhanced transcranial color-coded sonography (TCCS)를 통하여 vessel course를 보며 doppler insonation angle을 조정할 수 있어 VSP에 대한 TCD 검사의 정확도를 역시 높일 수 있다.

VSP의 clinical management에 있어서 TCD는 clinical feature를 고려하여야 하고 모든 available한 vessel을 검사하고 true VSP를 의미하는 FV를 발견 하도록 하며 또한 가능하다면 neuroimaging, CBF data 들과 correlation 하여야 한다. TCD 검사의 빈도는 clinical presentation, risk factors 등에 따라 달라질 수 있으나 환자가 입원하였을 때 baseline study를 얻는다. 이때 FV가 증가 되어있고  $V_{mca}/V_{ica}$  < 3인 경우 hyperemia의 가능성이 있으며 필요한 경우 CBF와 autoregulation study를 시행할 수 있고 FV가 증가 되어있으며  $V_{mca}/V_{ica}$  > 3인 경우는 VSP 의심하에 daily TCD study와 hyperv-

olemic treatment가 필요할 수 있다. 그 후 환자 상태에 따라 적어도 2~3 주간은 매일 또는 이틀에 한번은 시행하여야 하며 FV가 빠르게 증가 하거나 임상적으로 나빠지는 경우 "triple H" therapy를 시행하고 더욱 임상적으로 악화되고 FV가 높거나 낮은 상태에 있는 경우 severe pre-occlusive vasospasm 또는 proximal hemodynamically significant stenotic lesion 등을 생각할 수 있으며 balloon angioplasty, intraarteril papaverine 등의 neurointerventional procedure를 고려 할 수 있다.

TCD는 또한 VSP의 endovascular Treatment의 효과를 monitor하는데 사용할 수 있다. 성공적인 angioplasty 또는 papaverine infusion 후에는 flow velocity가 감소한다. Treatment 후에도 FV가 증가되어 있는 경우는 VSP의 새로운 arterial segments로의 extension 또는 treated arterial segment에서의 hyperemia를 의미하며 cerebral angiography의 재 시행 여부를 결정할 수도 있다. 임상적으로 회복이 되고 TCD가 나쁘지 않다면 maximum risk 기간이 지난 후 빠르면 2~3일 또는 7일 후 TCD 검사를 중단할 수 있다.

요약하면, SAH 환자의 evaluation에 있어서의 TCD의 유용성은 이미 잘 알려져 있다. TCD는 치료의 방법, 수술의 시기, 그리고 치료의 종료시기 등에 대한 정보를 제공할 수 있다. FV는 increased ICP, blood clot에 의해 왜곡된 혈관, 그리고 fever, anemia와 같은 전신적 요소, 등에 의해 영향을 받으므로 단지 FV만으로 판독하는 것은 합당하지 못하며, clinical parameters, prior angiography, 그리고 다른 imaging 자료 등과 함께 고려하여 판독 할 때 TCD는 aneurysmal SAH에서의 VSP의 evaluation에 있어서 acceptable accuracy를 제공하며 몇 가지 limitations를 clinical setting에 있어 고려할 때 유용한 tool이다.

## 참고문헌

1. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1984;60:37-41.
2. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systemic review. *Stroke.* 1998;29:251-256.
3. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery, part 1: overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73:18-36.
4. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage, part 1: incidence and

- effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1:19-26.
5. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;43:173-178.
  6. Macdonald RL, Weir BKA. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1991;22:971-982.
  7. Sloan MA. *Transcranial Doppler monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. In: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR (eds) *Neurosonology*. St Louis, MO: C.V. Mosby, 1996;156-171.
  8. Barker FG, Heros RC. Clinical aspects of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. 1990;1:277-288.
  9. Spencer MP, Reid JM. Quantification of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke*. 1979;10:326-330.
  10. Matsuda M, Shiino A, Handa J. Sequential changes of cerebral blood flow after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir*. 1990;105:98-106.
  11. Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by TCD. *Neurosurgery*. 1990;27:574-577.
  12. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassel NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1989;39:1514-1518.
  13. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1986;64:594-600.
  14. Sloan MA, Burch CM, Rothman M, et al. Causes of false positive transcranial Doppler (TCD) examinations in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24:519-519.
  15. Burch CM, Sloan MA, Rothman M, et al. Causes of false negative transcranial Doppler (TCD) examinations in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24:519-519.
  16. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir*. 1989;100:12-24.
  17. Sloan MA, Zagardo MT, Wozniak MA, et al. Sensitivity and specificity of flow velocity ratios for the diagnosis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Preliminary report. In: Klingelhofer J et al, editors. *New trends in cerebral hemodynamics and neurosonology*. Elsevier Science, 1997; 221-227.
  18. Grosset DG, Straiton J, du Trevou M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 1992;23:674-679.
  19. Sekhar LN, Wechsler LR, Yonas H, Luyckx K, Obrist W. Value of transcranial Doppler examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988;22:813-821.