

## 급성기 뇌경색에서 두개경유도플러초음파

원광대학교 산본병원 신경과 인암뇌신경연구센터, 원광대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>

이성익 김요식<sup>a</sup>

### Transcranial Doppler Sonography in Acute Ischemic Stroke

Sung Ik Lee, MD, Yo-Sik Kim, MD<sup>a</sup>

Department of Neurology, Inam Neuroscience Center, Sanbon Medical Center, Wonkwang University School of Medicine, Department of Neurology<sup>a</sup>, Wonkwang University School of Medicine, Jeonbuk, Korea

The acute stage of an ischemic stroke shows various hemodynamic changes of the involved intracranial arteries. Transcranial Doppler sonography (TCD) is known to be the only tool that can monitor the hemodynamic changes and microembolic signals in the intracranial artery in real-time after an ischemic stroke. Findings of TCD during systemic thrombolytics could inform us of a recanalization of the occluded vessel and the need for further intervention. It has been accepted that ultrasounds have thrombolytic effect on clots when it is used with systemic thrombolytics although the standard protocol and the evidence for its safety are still lacking until now. In this article, we review current utilities of TCD for the management of acute ischemic strokes.

J Korean Neurol Assoc 28(3):141-148, 2010

**Key Words:** Transcranial Doppler sonography, Acute ischemic stroke

### 서 론

두개경유도플러초음파(transcranial Doppler sonography, TCD)는 Aaslid 등이 1982년에 처음으로 두개강내혈관의 혈류 속도를 측정하여 발표한 이후로 주로 뇌혈관질환과 관련하여 다양한 목적으로 임상에 사용되고 연구되고 있다.<sup>1,2</sup> 뇌졸중에서 나타나는 다양한 형태의 뇌혈류변화를 실시간으로 전달할 수 있는 TCD는 “뇌혈관을 듣는 청진기”이다.

급성기 허혈 뇌경색은 매우 역동적인 혈관 내 변화를 겪는다. 급성기의 혈류상태의 파악은 환자의 치료방침의 결정에 결정적 역할을 할 수도 있다. 그렇지만, 급성기 뇌경색 치료로써 유일하게 효과를 인정받는 3시간내 정맥내 tissue plasminogen activator (IV tPA) 치료에서는, 비조영 뇌 CT만을 필요한 영

상검사로 인정하고, 보다 더 정밀한 영상검사를 권장하지 않는다.<sup>3</sup> 그 이유는 검사로 인한 시간 지연이 치료효과를 감소시킬 수 있기 때문이다.<sup>3</sup> NINDS 연구에서 IV tPA치료군은 위약군 (placebo)에 비해 약 30% 정도 환자만이 치료에 반응하여 3개월 후에 좋은 기능적인 회복을 보였다.<sup>3</sup> 반수 이상의 환자들은 IV tPA 치료에도 불구하고 회복하지 못하였고, 따라서 치료에 반응하지 않을 가능성이 높은 환자들은 다른 치료적인 접근이 필요하다. TCD는 이런 환자를 감별해 낼 수 있는 잠재적인 가능성을 가진 진단도구이다.

TCD는 다른 진단도구에 비해서, 비교적 환자의 협조가 부족 하더라도 환자 곁에서 시행가능하고, 인체에 미치는 영향이 거의 없이 실시간 감시가 가능하다. 단점으로 환자에 따라서 초음파창(TCD window) 존재가 일정하지 않다는 점과 검사자의 숙련도가 검사결과에 영향을 미칠 수 있다는 점이다. 본 종설은 급성기 뇌경색환자에게 적용할 수 있는 TCD 소견에 초점을 맞추어 기술하였다.

### 정상 두개경유도플러스펙트럼

TCD의 파형(waveform)은 정확하게 심장의 수축-확장주기에

Received May 7, 2010 Revised June 9, 2010

Accepted June 9, 2010

\* Yo-Sik Kim, MD

Department of Neurology, Wonkwang University School of Medicine, 344-2 Sinyong-dong, Iksan-si, Jeollabuk-do 570-749, Korea  
Tel: +82-63-850-1143 Fax: +82-63-842-7379  
E-mail: yosik@wonkwang.ac.kr

\* The work was supported by a grant from Wonkwang University in 2010.

따라서 변화한다(Fig. 1). 수축기에는 대동맥판막(aortic valve)이 열리면서 심장에서 피가 뿜어져 나와 도플러스펙트럼에서 혈류속도가 급격히 증가하기 시작하여(systolic acceleration) 최고수축기유속(peak systolic velocity, PSV)에 다다른 뒤 대동맥판막이 닫히는 순간까지 서서히 감소한다(systolic deceleration). 대동맥판막이 닫히는 순간을 도플러스펙트럼에서 중복맥폐임(dicrotic notch)이라고 한다(Fig. 1).

확장기가 시작하면 혈류속도는 완만하게 유지되며 다음 수축기가 시작하기 전을 확장말기유속(end diastolic velocity, EDV)이라고 한다. 수축기가 시작부터 PSV까지를 수축기 가속(systolic upstroke, or acceleration), 이후로 중복맥폐임까지를 수축기 감속(systolic deceleration)이라 한다. 정상적인 수축기 가속은 도플러스펙트럼에서 직각에 가깝다. 수축기 동안 파형은 젊은 연령에서는 비교적 뾰족한 모양이지만, 나이가 많거나 고혈압 또는 당뇨병 등이 있는 경우는 층판류(laminar flow) 형태에 변형이 오기 때문에 둥근 모양을 보일 수 있다.

평균혈류속도(mean flow velocity, MFV)는 PSV와 EDV를 가지고 계산하는 속도이다.

평균혈류속도(mean flow velocity, MFV)=(PSV+2EDV)/3

PSV와 MFV는 혈관협착을 가장 예민하게 반영한다. 그러나 나이, 이산화탄소분압, 부정맥 등과 같은 생리학적 인자에 영향을 많이 받아 15% 내의 변화는 생리적인 것으로 인정한다.

EDV는 PSV의 25~50% 정도이다. EDV가 PSV의 50% 이상이면 말단부위의 혈관이 확장되어 저항이 감소된 것을 의미한다. 다른 말초혈관과 달리 뇌혈관은 확장기에도 혈류가 계속 유지되는 저저항파형(low-resistant waveform)을 보인다. 수축기 가속이 완만(delayed systolic acceleration)하면서 비교적 높은 EDV를 유지하면, 심장에서 혈관 사이에 의미 있는 협착이 있다는 것을 시사한다. 반대로 가파른 수축기 가속은 유지하면서 낮은 EDV(심한 경우, 이완기혈류는 감지되지 않음)는 먼 쪽 혈관의 협착이나 두개내압 상승을 시사하며, 고저항파형(high-resistant waveform)이라 한다.

혈관저항을 보다 객관적으로 표시하기 위해 박동지수(pulsatility index, PI)를 사용한다. PSV와 EDV 차이에 비례하고 MFV에 반비례한다.

박동지수(pulsatility index, PI)=PSV-EDV/MFV

뇌압이 높아져서 EDV가 감소하거나 혈관저항이 증가하면 PI가 증가하고, 혈관저항이 줄어들어 EDV가 증가하면 PI는 감소한다. PI의 정상범위는 0.6~1.2이다.

## 뇌혈관협착과 관련된 TCD 소견들

서구의 통계에 따르면 뇌경색의 10% 정도가 두개내동맥협착이 원인으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 우리나라를 포함한 동양에서는 이보다 더 높은 것으로 추정한다.<sup>5,6</sup> 일반적으로 관속을 흐르는 혈류는 중심부에서 속도가 가장 빠르고 벽에 가까운 곳은 속도가 느린 층판류를 보인다. 혈관이 좁아지면 협착부위에서 혈류속도(PSV, EDV)가 높아지고, 협착 후로는 층판류 대신에 와류(turbulent flow)가 발생한다. 그러나 협착부위가 길거나 극심한 경우는 혈류속도는 오히려 감소한다.<sup>7</sup>

일반적으로, 50% 이상의 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA)의 협착을 진단하는 TCD의 기준은 MFV)80 cm/sec 또는 PSV)140 cm/sec이다.<sup>8,9</sup> 이러한 기준을 적용했을 때 MCA 협착을 진단하는 민감도와 특이도는 약 90% 정도이다.<sup>8,9</sup> 일반적으로 전방순환계(anterior circulation)의 민감도(sensitivity)는 70~90%로 후방순환계(posterior circulation) 50~80%보다 우수하다.<sup>2</sup> 그러나, TCD 진단의 민감도, 특이도, 양성예측도(positive predictive value), 음성예측도(negative predictive value)는 사용하는 진단기준에 따라서 많이 달라진다.<sup>2</sup> 또한 환자의 나이, 적혈구 용적율과 갑상선 기능 등이 혈류속도에 영향을 미치기 때문에 TCD로 뇌동맥 협착을 진단할 때는 주의해야 한다.<sup>10</sup>

MFV, PSV의 증가 외에 뇌동맥협착을 의심할 수 있는 보조적인 소견으로: ① 협착 후 파형변화(post-stenotic waveform) ② 혈류전환(flow diversion)을 의미하는 인접한 동맥에서 MFV의 증가 ③ 협착잡음(murmur) ④ 미세색전신호(microembolic signal, MES) 등이 있으며, 이러한 소견이 있을 때는 혈류속도가 진단기준에 미치지 않더라도 혈관협착을 의심해야 한다.<sup>10</sup>

## 급성기 뇌경색에서 TCD검사

뇌경색의 급성기에 병변혈관의 혈류는 혈류역학적으로 매우 급격한 변화를 보이나,<sup>2,11</sup> 이를 확인하기 위해서 영상검사를 반복적으로 실시하기는 어렵다. 이에 반해, TCD는 직접적으로 해부학적인 정보를 주지는 못하지만, 실시간으로 이러한 변화들을 유추할 수 있는 진단적 가치가 있는 정보를 준다.<sup>12</sup> 시간적으로도 3시간 내에 IV tPA치료에 영향을 미치지 않고 치료 전후 혹은 투여 중이라도 자유롭게 혈류를 평가할 수 있다.

속성검사방법(fast track insonation protocol)은 응급실에서 IV tPA치료를 고려하는 상황에서도 대부분 15분 이내 검사가 가능하다.<sup>13</sup> 이 방법의 특징은 환자의 신경학적 소견에 기초해서 병변혈관을 예상한 후에 검사할 혈관을 먼저 선택한 후 시

행하고 결과는 바로 그 자리에서 해석한다는 점이다.<sup>13</sup>

1. MCA영역의 뇌경색: MCA 병변이 의심이 되면, 정상측의 MCA를 먼저 검사하여 적절한 측두창(temporal window)이 있는지를 확인한다. 여기서 확인된 파형과 MFV는 병측에서 얻어진 값과 비교하여 판독하는데 도움을 준다. 건강한 쪽에서 얻어진 깊이(depth)를 바탕으로, 병측의 MCA의 중간 정도를 목표로 하여 대개 깊이 56~58 mm 정도에서 검사를 한다. 파형, 수축기 가속과 MFV를 건강한 반대측의 결과와 비교한다. 만약 정상 값을 보이면 좀 더 먼 쪽(깊이 40~50 mm)으로 옮겨서 검사하고 계속해서 내경동맥(internal carotid artery, ICA)의 bifurcation (분기, 깊이 60~70 mm)으로 이동한다. 무딘 파형(blunted waveform) 혹은 혈류가 감지되지 않으면, 먼 쪽보다는 몸쪽으로 이동을 한다. MCA혈류가 감지되지 않으면 부적절한 측두창을 감별하기 위해 깊이를 80~100 mm로 정상쪽을 탐지한다. 눈동맥(ophthalmic artery, OA)의 혈류방향과 박동성(pulsatility)을 병측(깊이 52~58 mm)에서 확인하고, 깊이 60~64 mm에서 ICA 사이편(siphon)을 확인한다. 다음으로 뇌기저동맥(basilar artery, BA)을 검사하고 협착이나 이차적인 혈류증가 여부를 확인한다. 척추동맥(vertebral artery, VA), 정상측의 OA와 ICA 사이편의 검사는 가능한 경우 시행한다.

2. ACA 혹은 후대뇌동맥(posterior cerebral artery, PCA) 영역의 뇌경색: 만약 MCA를 제외한 영역의 경색이 의심이 될 때는, 일단 병변 쪽의 MCA부터 시작한다. 이후로 의심되는 곳을 검사한다(예를 들면, ACA, PCA, 혹은 ICA 사이편).

3. 후방순환계(vertebrobasilar ischemia) 영역의 뇌경색: 후방순환계의 뇌경색이 의심이 되면 transforaminal insonation을 정중앙 75 mm에서 시작하여 VA의 끝과 BA의 시작부위를 검사한다. 이후로 80~100 mm로 전체 BA줄기를 검사하고 50~80 mm로 VA를 정중앙에서 비켜서 검사한다. 이후로 transtemporal insonation을 이용하여 양쪽 MCAs와 후교통동맥(posterior communicating artery)을 검사한다. 시간이 허락하면 transorbital insonation을 통해 검사를 마친다.

4. 영역미상의 뇌경색: 임상적인 국소화가 모호할 때는 일단 MCA, ICA 분기, ACA, PCA, 교통동맥, ICA siphon, OA, BA,

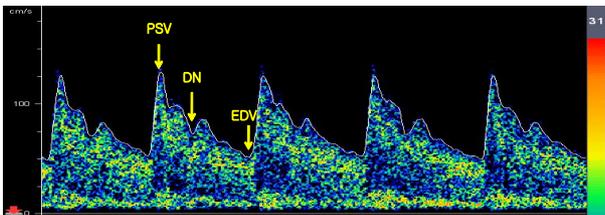


Figure 1. Normal spectral waveform. PSV; peak systolic velocity, DN; diastolic notch, EDV; end diastolic velocity.

VA 순으로 검사를 시행한다.

5. 빠른 시간에 검사를 마치기 위해 power는 최대한으로 올리고(transorbital insonation은 예외로 한다) 가장 큰 sample volume을 사용한다. 부적절한 측두창은 2분 간의 검사로도 반대쪽을 포함하여 어떠한 혈관도 발견되지 않을 때로 정의한다.

6. 진단 기준(diagnostic criteria for TCD): TCD의 해석은 혈류속도의 변화(전체적 혹은 국소적), 혈류 지표의 비대칭성(side to side, segmental), 박동성(pulsatility, high or low), 파형(waveform), 비정상적인 음향(협착잡음, 미세색전신호(microembolic signal, MES))를 포함한다. 기타 상세한 결과의 해석방법은 참고문헌을 권장한다.<sup>12,13</sup>

속성검사는 환자의 처치에 따라 얼마든지 중단이 가능하다. 초급성기환자에 상황에 따라서 속성검사로 양쪽 MCA와 병측 ACA만을 검사할 수도 있다.<sup>14</sup> 병변쪽 MCA의 폐색이 의심이 될 때 이것이 정말 폐색인지 아니면 불충분한 측두창으로 인한 결과인지를 먼저 감별해야 한다. 간단한 방법으로 같은 측두창에서 깊이를 80 mm 이상으로 올려서 반대쪽 MCA의 혈류를 찾아 보는 방법, 동측의 PCA의 혈류를 보는 방법이 도움이 될 수 있다.<sup>14-16</sup>

이러한 속성검사방법을 통해 급성기 뇌경색환자에서 검사를 할 때 혈관조영술(angiography)과 비교한 정확성(accuracy)은 88%; 민감도 87.5%, 특이도 88.6%, 양성예측도 87.5%, 음성예측도 88.6%로 보고하였다. 검사의 정확성은 전방순환이 후방순환보다 우수하였다.<sup>13</sup> TCD 속성검사방법은 경동맥/척추동맥의 이중초음파검사(duplex ultrasonography)와 함께 시행할 때 정확성을 높일 수 있다.<sup>15</sup>

### 뇌혈관폐색과 연관된 TCD 소견

심근경색(myocardial infarction)에서 혈전용해(thrombolysis)와 연관된 혈관내 폐색/협착과 재관형성(recanalization)을 분류하기 위해 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade를 사용해 왔다.<sup>17</sup> Demchuk 등은 TIMI grade를 응용하여, 두개강내 혈관폐색에 대해 6단계의 Thrombolysis In Brain Ischemia (TIBI) grade를 제시하였다.<sup>18</sup> 각 단계별 정의는 Grade 5: normal waveform, Grade 4: stenotic waveform, Grade 3: dampened waveform, Grade 2: blunted waveform, Grade 1: minimal waveform, Grade 0: absence of flow signal로 구분하였다(Fig. 2). 간단하게 설명하면 TIBI 0: 초음파조사창은 확인되었으나 검사하는 동맥에서 혈류신호가 보이지 않는다. 이는 혈전에 직접 초음파를 조사할 때 나타난다. TIBI 1: 검사하는 동맥에서 수축기에만 혈류신호가 나타난다.

확장기에는 혈류신호가 관찰되지 않는다. 혈전에 매우 가까운 곳에 초음파를 조사했을 때 관찰된다. TIBI 2: 수축기 상승각이 급격하지 않고 완만한 형태를 보이고, EDV가 관찰된다. 혈전으로부터 조금 멀리 떨어진 곳에 초음파를 조사했을 때 관찰된다. TIBI 3: 수축기 상승이 급격하고 EDV도 관찰되며 도플러파형은 정상 형태이지만 속도가 정상보다 낮고 대개 정상쪽의 70% 이하이다. TIBI 4: 동맥이 좁아진 곳을 지나서 초음파를 조사할 때 관찰되는 도플러 파형이다. PSV, EDV와 MFV가 모두 높다. TIBI 5: 정상 혈관의 도플러 파형이다. TIBI 분류는 급성기 뇌경색에서 협착, 폐색 혹은 재관형성을 판정하는 가장 기본적인 파형이다. 급성기 뇌경색환자에서 TIBI의 진행, 완화 혹은 재관형성 등의 변화는 대부분 환자의 증상변화와 일치한다.<sup>11,18-20</sup>

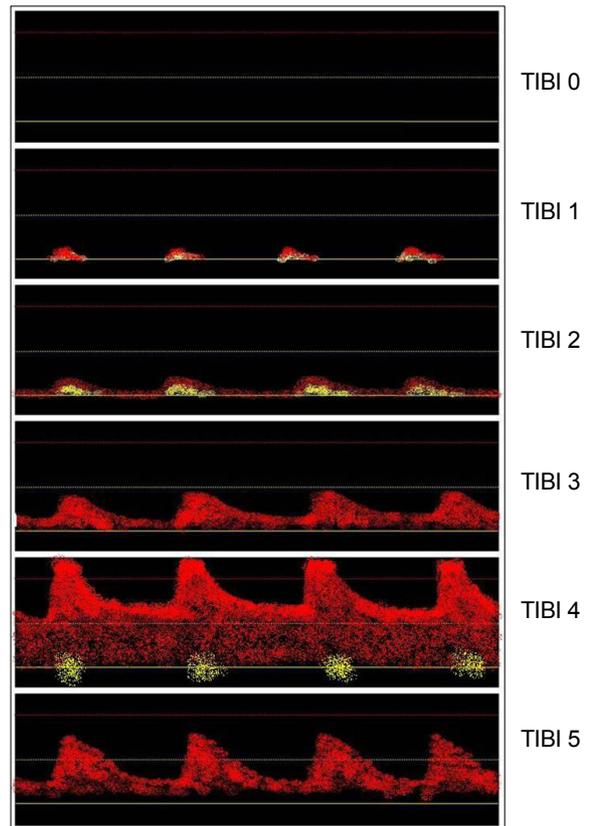
재관형성이 되었다고 판단할 수 있는 TCD 소견은 같은 위치에서 연속하여 TCD를 시행했을 때 TIBI가 1단계 이상 호전되는 것이다. 비정상 신호(TIBI 0-3)를 보이다가 TIBI 4-5로 변화되면 완전 재관형성이고, 한 단계 이상 호전되었으나 TIBI 4-5에 이르지 못하면 부분 재관형성이라고 판단한다.<sup>21,22</sup> 그렇지만, 폐색된 혈관에서도 위치에 따라 여러 단계 TIBI가 관찰될 수 있는데, 예를 들면, 폐색된 동맥에서 깊이를 달리하면, TIBI grade 0-3 신호를 한 혈관에서 관찰할 수도 있다(Fig. 2).<sup>21</sup> 혈관을 막고 있는 혈전과 초음파가 조사되는 곳과의 거리에 따라서 TCD에서 확장기 혈류가 다른 모습으로 보이기 때문이다(Fig. 2). 따라서 재관형성을 정확히 판단하기 위해서는 항상 같은 위치에서 검사를 해야 한다. 따라서 head frame을 이용해서 초음파 탐촉자를 고정하는 것이 좋다.

급성기의 TIBI grade의 변화는 환자의 IV tPA 치료 후에 신경학적 호전과 혈관의 재관형성의 가능성을 어느 정도 예측할 수 있다.<sup>18</sup> IV tPA 이후 TIBI grade가 호전된 환자들은 신경학적인 호전을 보이고, 재관형성률도 TIBI grade가 낮은 경우보다 높은 경우에 더 높았다. 실제로 TCD상에서 TIBI grade의 호전을 보였던 경우가 24시간 NIHSS 점수에서도 호전을 보였으며, 초기 검사에서 TIBI 2-3인 경우에 재관형성(TIBI 4-5)이 될 가능성은 52%이고, TIBI grade 0-1 군은 35%에서 재관형성(TIBI 4-5)을 보였다.<sup>18</sup> 혈관폐색이 동반된 뇌경색 환자에서 미미하지만 잔류혈류(minimal residual flow)가 있었던 경우(TIBI 1-3)가 전혀 없었던(TIBI 0) 군보다 IV tPA 치료 후 재관형성 가능성이 2배이상 높았다.<sup>23,24</sup>

혈관에 폐색 혹은 심한 협착이 발생하게 되면 TCD상에서 인접한 혈관의 혈류속도가 높아지는 혈류전환(flow diversion)을 보일 수 있다. 이러한 혈류전환은 연수막 측부순환로(leptomeningeal collateral channel)의 형성과 밀접한 연관이 있으며<sup>25</sup> 환자의 예후와도 연관이 깊다.<sup>26</sup> 두개강 외의 ICA에 협착/폐색을 진단

하는 데도 TCD는 도움을 줄 수 있다.<sup>2,27</sup> 두개강 외에서 ICA가 좁아지거나 막히면 반대편 ACA의 MFV는 증가하고 동측 ACA의 혈류방향이 역방향으로 바뀐다.<sup>2,27</sup> 동측 OA의 혈류방향이 머리쪽으로 역전될 수 있다.<sup>2,27,28</sup>

임상에서 뇌경색의 악화를 판정하는 방법은 주로 NIHSS 점수와 같은 신경학적 기능 검사에 의존하고 있다. 그러나 NIHSS 점수의 변화는 혈류변화 또는 혈관상태변화를 즉각적으로 반영하지 못한다. 악화를 즉각 반영하지 못하기 때문에 IV tPA 후 intra-arterial thrombolysis (IA-T)가<sup>29-31</sup> 필요한 환자를 찾는 데 어려움이 있다. PROACT 연구에서 MCA영역 뇌경색환자의 56%는 혈관조영술에서 의미 있는 혈관내 병변이 확인되지 않았다.<sup>32</sup> 이와 같이 불필요한 침습적 시술을 줄이고 효과를 극대화하기 위해서는 적절한 환자를 선택하는 것이 중요하다.<sup>31</sup> TCD는 NIHSS 점수보다 선행하는 혈류변화를 실시간 보여줄 수 있어서, IV tPA 치료를 시행한 환자에서 동맥의 재관형성 상



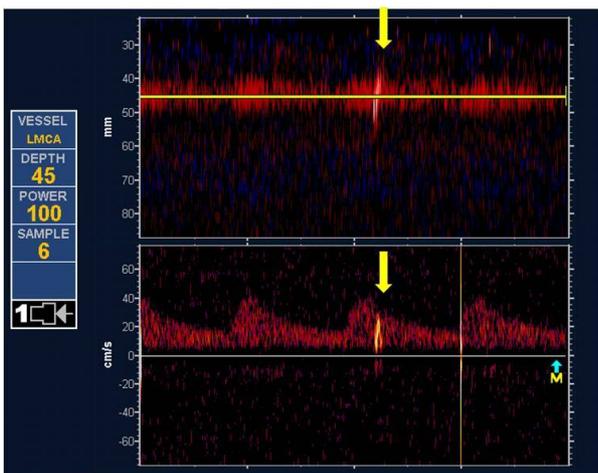
**Figure 2.** The Thrombolysis In Brain Ischemia (TIBI) residual flow classification consist of 6 grades, Grade 0: absent flow signal, Grade 1: minimal waveform, Grade 2: blunted waveform, Grade 3: Dampened waveform, Grade 4: stenotic waveform, Grade 5: Normal waveform. TIBI 0-3 could be shown in the occluded artery due to distance between occlusion site and insonation position.

태를 실시간으로 감시하고, IA-T 치료가 필요한 환자를 찾아내는 데 효과적인 방법이다.<sup>14,18,22,33</sup>

## Microembolic signal

TCD는 혈관 속을 지나가는 microembolic signal (MES)을 발견할 수 있다. 혈관 속을 움직이고 있는 microemboli는 주변 혈구세포에 비해 초음파를 반사하는 특성이 다르기 때문에 도플러스펙트럼상에서 매우 높은 강도(high-intensity)의 짧은 신호(transient signal)로 나타나고 고주파 소리를 유발한다.<sup>2,14</sup> 이것을 high-intensity transient signals (HITS) 또는 microembolic signal이라 한다(Fig. 3).<sup>14</sup> MES는 보통 뇌경색 직후에 빈번히 발견되며 시간이 경과할수록 발견될 확률은 줄어든다.<sup>34-36</sup> MES의 발생은 심인성색전증(cardioembolism)보다는 증상성 경동맥 협착(symptomatic carotid stenosis)에서 더 빈번하고 열공경색(lacunar infarction)에서는 거의 없다.<sup>34,36</sup> 경동맥협착에서 MES (+)인 경우는 TIA/stroke의 발생이 많았으며,<sup>36-38</sup> 협착의 정도와 죽상판(plaque)의 불규칙성(irregularity)과 관련이 있었다.<sup>36-38</sup> 이러한 보고들은 MES의 발견이 경동맥 협착환자에서 조기에 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy, CEA)을 고려하는 지표로 사용할 수 있음을 시사한다.

MES는 두개내동맥협착에서도 비슷한 의미를 갖는다. 급성기 MCA 영역의 뇌경색환자에서 MES가 발견될 때는 재발을 시사하는 강력한 예측인자이다.<sup>39</sup> 따라서 두개내동맥협착에 의한 급성 뇌경색에서 MES가 발견되는 경우는 불안정한 동맥경화관임을 시사하는 소견이다.<sup>39</sup>



**Figure 3.** One high-intensity transient signal (HITS, microembolic signal) in Doppler spectrum.

경동맥협착의 경우 MES는 CEA 후에 현저히 감소하며,<sup>35</sup> 단독보다 복합 항혈소판제 요법에서 더 감소한다.<sup>40,41</sup> 여러 연구에서, acetylsalicylic acid, clopidogrel과 tirofiban이 모두 MES 발생을 감소시킬 수 있는 것으로 보고하였다.<sup>40-44</sup> 하지만, 이러한 MES의 감소가 실제 뇌경색 재발방지 효과로 이어질지에 관한 연구는 더 필요하다.

## Sonothrombolysis

혈관의 빠른 재관형성은 뇌경색 크기 감소, 임상적인 호전과 장기적인 기능적 회복과도 밀접한 연관이 있다.<sup>19,20,45</sup> 오래 전부터 실험실 연구에서 안전한 재관형성을 위해서 초음파를 이용한 혈전용해술의 가능성을 제시하였고 여러 기전들을 보고하였다.<sup>46-49</sup> 초음파가 tPA의 혈전용해 효과(thrombolytic effect)를 증가시키는 주요 작용기전으로 reversible disaggregation of uncrosslinked fibrin fibers,<sup>46</sup> tPA의 fibrin과의 결합증가,<sup>47</sup> microcavity formation in the shallow layers of thrombus,<sup>48</sup> residual flow enhancement with microstreaming<sup>49</sup> 등을 제시하고 있다.

2000년 Alexandrov 등은 “IV tPA를 사용한 환자 중에서 2 MHz TCD monitoring을 했던 환자들의 재관형성률이 더 높았고 뇌출혈은 대조군과 비슷하다”는 초기 결과를 발표하여 동물이나 사람에서 sonothrombolysis의 가능성을 제시하였다.<sup>50</sup> 2004년 발표된 다기관 연구인 CLOTBUST 연구에서 TCD+IV tPA군의 재관형성이 대조군(IV tPA)보다 더 높았고 심각한 뇌출혈은 두 군에서 비슷하였다. 그러나 3개월 후 예후는 두 군에서 차이가 없었다.<sup>51</sup> 두개골을 통한 초음파의 투과성을 높이기 위해 TCD보다 저주파수영역인 300 kHz를 사용한 연구에서는 유의하게 출혈을 증가시키는 것으로 보고되어 2 MHz 미만의 저주파 사용은 뇌출혈의 위험성이 높다고 생각된다.<sup>52</sup>

부적절한 측두창을 극복하고 진단적 정확성을 높이기 위해 사용하는 초음파조영제(microbubble, MB)가 IV tPA와 TCD monitoring과 같이 사용할 때 재관형성을 높이고 임상적인 호전을 가져올 수 있다.<sup>53,54</sup> MB가 초음파에 노출되면 초음파 에너지를 흡수하여 팽창과 수축을 반복하다가 결국에는 폭발하여 주변에 에너지를 전달하고 사라진다. MB가 혈관을 막고 있는 혈전에 근접해서 초음파에 노출되면 수축-팽창을 반복하면서 혈전에 작은 공간을 만들어서 tPA가 반응할 수 있는 면적을 넓히고, 깨어지면서 혈전에 분해를 유발하는 역할을 할 수 있다.<sup>53,55</sup>

일반적으로 사용되고 있는 MB는 galactose로 표피가 만들어져서 안정성이 높지 않기 때문에 자주 주사해야 한다는 단점이

있다. 이러한 단점을 극복하기 위해서 지질로 표피가 만들어진 perflutren-lipid microsphere (MRX-801)를 개발하였다. MRX+TCD monitoring+IV tPA 시행 군과 단순 IV tPA+진단적 TCD 군을 비교한 TUCSON trial은<sup>56</sup> 35명의 환자를 대상으로 실시한 후 중간분석에서 용량의존적(dose-dependent)으로 실험군에서 뇌출혈이 높은 것으로 분석되자<sup>57</sup> 조기에 중단하였다. 비록 고용량군에서 증상을 동반하는 대뇌실질 출혈(27%)이 저용량(0%)과 대조군(0%)보다 많이 나타났지만, 이미 고용량군에서 입원 당시부터 다른 군에 비해 NIHSS score가 4점 이상 높았던 것을 감안해야 하고, mortality도 역시 30% (대조군 0%)로 고용량군이 높았지만, 장기적으로 3개월 후 독립적인 생활회복도는 50%로 대조군 36%보다 장기적인 호전 가능성은 더 높은 이중적인 결과를 보였다. 이는 높은 재관형성률로 인한 것으로 추측하며 특히, 재관형성에 걸리는 시간이 대조군이 60분인데 반해 두 약물군에서 모두 30분으로 단축되어 이것이 경색의 크기를 줄이고 임상적인 호전을 유발한 것으로 분석하였다.<sup>45,57</sup> 이 연구로 인해 IV tPA+TCD monitoring에서 함께 사용될 수 있는 MRX-801의 안정성은 저용량군에서만 확인이 되었다.

## 결론

TCD는 급성기 뇌경색 환자에게 손쉽게 뇌동맥 병변(폐색/협착)의 위치, 혈류역학적인 변화와 MES 발생을 알 수 있는 진단 도구이다. 뇌동맥의 혈류역학적인 상태를 실시간으로 확인하여 급성기 치료계획을 세우고 환자의 예후를 예측하는 데도 도움이 된다. 또한 TCD는 IV tPA의 효과를 증강시키는 효과를 기대할 수 있지만, 부족한 표준화와 안전성으로 인해 임상에 널리 사용되기까지는 연구가 더 필요하다. 현재 우리나라에서는 현실적인 문제로 인해서, TCD가 주로 검사실 내에서 두개내동맥 병변의 진단에 주로 사용하고 있다. 이는 현재까지 알려져 있는 TCD가 가지고 있는 유용성의 일부일 뿐이다. TCD는 급성 뇌경색 환자에게 보다 효과적으로 사용할 수 있는 유용한 진단기구이다.

## REFERENCE

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
2. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-1481.

3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
4. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14-20.
5. Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 2009;19 Suppl 1:11-16.
6. Kim JS, Kang DW, Kwon SU. Intracranial atherosclerosis: incidence, diagnosis and treatment. *J Clin Neurol* 2005;1:1-7.
7. Spencer MP, Reid JM. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke* 1979;10:326-330.
8. Navarro JC, Lao AY, Sharma VK, Tsvigoulis G, Alexandrov AV. The accuracy of transcranial Doppler in the diagnosis of middle cerebral artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:325-330.
9. Felberg RA, Christou I, Demchuk AM, Malkoff M, Alexandrov AV. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity thresholds. *J Neuroimaging* 2002;12:9-14.
10. Alexandrov A, Grotta J. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. Wiley-Blackwell, 2004.
11. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-867.
12. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2000;10:1-12.
13. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999;30:1604-1609.
14. Demchuk AM, Saqqur M, Alexandrov AV. Transcranial Doppler in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:473-480.
15. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, Song J, Campbell MS, Noser EA, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2005;36:32-37.
16. Vijay S, Venkatasubramanian N, Dheeraj K, Georgios T, Andrei A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in acute stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2008;11:S39-S51.
17. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.
18. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. 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.
19. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1812-1816.
20. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke* 2003;34:695-698.
21. Mikulik R, Alexandrov AV. Acute stroke: therapeutic transcranial Doppler sonography. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:150-161.
22. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000;

- 31:1128-1132.
23. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *J Neuroimaging* 2003;13:28-33.
  24. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov AV. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:5-12.
  25. Kim Y, Sin DS, Park HY, Park MS, Cho KH. Relationship between flow diversion on transcranial Doppler sonography and leptomeningeal collateral circulation in patients with middle cerebral artery occlusive disorder. *J Neuroimaging* 2009;19:23-26.
  26. Kim YS, Meyer JS, Garami Z, Molina CA, Pavlovic AM, Alexandrov AV. Flow diversion in transcranial Doppler ultrasound is associated with better improvement in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:74-78.
  27. Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1997;28:133-136.
  28. Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Ringelstein E, Otis SM. Noninvasive assessment of cerebral collateral blood supply through the ophthalmic artery. *Stroke* 1991;22:31-36.
  29. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
  30. Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shim YW, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *Am J Neurosci* 2004;25:1470-1475.
  31. Sekoranjan L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, et al. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke* 2006;37:1805-1809.
  32. del Zoppo G, Higashida R, Furlan A, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
  33. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Hill MD, Calleja S, Tomsick T, et al. Derivation of transcranial Doppler criteria for rescue intra-arterial thrombolysis: multicenter experience from the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 2005;36:865-868.
  34. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, et al. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997;28:358-363.
  35. van Zuilen E, Moll FL, Vermeulen FE, Mauer HW, van Gijn J, Ackerstaff RG. Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 1995;26:210-213.
  36. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009;40:3711-3717.
  37. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440-1443.
  38. Zhang C, Qu S, Li H, Li G, Chen G, Wang J, et al. Microembolic signals and carotid plaque characteristics in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:345-351.
  39. Gao S, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004;35:2832-2836.
  40. Wong KS, Chen C, Fu J, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-497.
  41. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
  42. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, et al. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke* 1999;30:66-69.
  43. Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, Wallesch CW. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:338-342.
  44. Junghans U, Siebler M. Cerebral microembolism is blocked by tirofiban, a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Circulation* 2003;107:2717-2721.
  45. Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A. Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* 1992;42:289-298.
  46. Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost* 1997;78:1063-1068.
  47. Siddiqi F, Odrlicj TM, Fay PJ, Cox C, Francis CW. Binding of tissue-plasminogen activator to fibrin: effect of ultrasound. *Blood* 1998;91:2019-2025.
  48. Kondo I, Mizushige K, Ueda T, Masugata H, Ohmori K, Matsuo H. Histological observations and the process of ultrasound contrast agent enhancement of tissue plasminogen activator thrombolysis with ultrasound exposure. *Jpn Circ J* 1999;63:478-484.
  49. Siddiqi F, Blinc A, Braaten J, Francis CW. Ultrasound increases flow through fibrin gels. *Thromb Haemost* 1995;73:495-498.
  50. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610-614.
  51. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
  52. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005;36:1441-1446.
  53. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, et al. 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.

54. Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:1464-1469.
55. Porter TR, Kricsfeld D, Lof J, Everbach EC, Xie F. Effectiveness of transcranial and transthoracic ultrasound and microbubbles in dissolving intravascular thrombi. *J Ultrasound Med* 2001;20:1313-1325.
56. Barreto AD, Sharma VK, Lao AY, Schellinger PD, Amarenco P, Sierzenski P, et al. Safety and dose-escalation study design of Transcranial Ultrasound in Clinical SONolysis for acute ischemic stroke: the TUCSON Trial. *Int J Stroke* 2009;4:42-48.
57. Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, Sierzenski P, Malkoff MD, Rubiera M, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol* 2009;66:28-38.