SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST TRANSKRANIJALNE DOPLER SONOGRAFIJE U POREĐENJU SA MAGNETNO-REZONANTNOM I DIGITALNO SUPTRAKCIONOM ANGIOGRAFIJOM

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF TRANSCRANIAL DOPPLER SONOGRAPHY
IN COMPARISON WITH MAGNET RESONANCE AND DIGITAL SUBTRACTION
ANGIOGRAPHY

Siniša Miljković, Zoran Vujković, Milorad Žikić*,
Vlado Đajić, Duško Račić, Milan Arbutina

Sažetak. Neinvazivne dijagnostičke metode promjena na krvnim sudovima vrata i mozga su otvorile novo poglavlje u razumijevanju i liječenju cerebrovaskularnih bolesti.

Prikazani su rezultati prospektivne studije koja je provedena u periodu od 1. juna 2002. do 30. juna 2004. godine u Neurološkoj klinici Kliničkog centra Banja Luka. U grupi ispitanika su se nalazili bolesnici sa okluzivnim promjenama na endokranijalnim i/ili ekstrakranijalnim dijelovima cerebralnih arterija. Nalazi transkranijalne dopler sonografije i B-moda su poređeni sa nalazima dobijenim referentnim metodama: konvencionalnom, magnetno-rezonantnom i digitalnom suptrakcionom angiografijom.

U ekstrakranijalnom dijelu arterija utvrđena je vrijednost senzitivnosti transkranijalne dopler sonografije od 0,85, specifičnosti 0,93 i tačnosti 0,95. U endokranijalnom dijelu arterija dobijene su vrijednosti senzitivnosti 0,63, specifičnosti 0,99 i tačnosti 0,93.

Utvrđena je veoma visoka tačnost metode i potvrđen stav da je transkranijalna dopler sonografija sigurna metoda čiji se rezultati u visokom procentu podudaraju sa rezultatima angiografskih metoda.

Ključne riječi: Transkranijalna dopler sonografija, Okluzija cerebralne arterije

Uvod

Mogućnosti neinvazivne dijagnostike promjena krvnih sudova vrata i mozga otvorile su novo poglavlje u razumijevanju i tretmanu cerebrovaskularnih bolesti, te dale veliki doprinos svakodnevnom radu ljekara praktičara.

Transkranijalno sonografsko ispitivanje krvnih sudova je moguće na dva načina. Prvi je analiza spektra frekvencija, a drugi dvodimenzionalni prikaz vaskularne anatomije (B-mod). Analizom spektra frekvencija se dobija uvid u funkcionalno stanje krvnog suda sa mogućnošću stepenovanja

stenoze. B-mod omogućava prikaz: krvnog suda iz više projekcija (longitudinalne i transverzne), zadebljanja intime i postojanja cirkularnog suženja, a najvažnije podatke daje o karakteru plaka. Na osnovu ehogenosti plaka moguće je analizirati i njegovu strukturu koja, obično, nije homogena već kompleksna, tako da se u okviru jednog plaka nalaze i hiper- i hipoehogene zone. Hiperehogeni su depoziti kalcijuma i vezivno tkivo, a krv i lipidni depoziti su hipoehogene strukture.

Od uvođenja u kliničku praksu transkranijalnog doplera (TCD) vršena su poređenja sa drugim referentnim dijagnostičkim procedurama [1,2], a

tehnika rada i prateći računarski programi neprekidno su usavršavani. TCD je postao važna metoda za: procjenu vazospazma poslije subarahnoidalne hemoragije u jedinicama intenzivne njege; procjenu kolateralnog krvotoka kod pacijenata sa ekstrakranijalnom okluzivnom bolešću; utvrđivanje intrakranijalnih arterijskih stenoza; utvrđivanje nutritivnih arterija kod arteriovenskih malformacija i monitoring hemodinamskih efekata njihovog tretmana; potvrdu kliničke dijagnoze moždane smrti; intraoperativni i postoperativni monitoring neurohirurških bolesnika i monitoring moždano traumatizovanih u jedinicama intenzivne njege. Dakle, TCD predstavlja ogromnu pomoć u utvrđivanju poremećaja intrakranijalne cirkulacije [1,2].

Ukoliko postoji mogućnost, transkranijalna dopler sonografija bi trebalo da bude prva dijagnostička procedura kod sumnje na okluzivnu bolest cerebralnih i vratnih arterija. Mogućnost procjene endokranijalnog vaskularnog stanja i dijagnostika aterosklerotskih promjena na arterijama Willisovog poligona [3], ima i svoj prediktivni značaj, jer pruža mogućnost detekcije bolesnika sa visokim rizikom za nastanak ishemijske bolesti mozga [4].

Anatomsko-funkcionalni odnos karotidnog i vertebrobazilarnog sistema sugerise dijagnostičku kombinaciju dopler sonografije i transkranijalnog doplera u kompletnoj hemodinamskoj evaluaciji normalnog i patološkog cerebralnog protoka [5].

Srednja brzina strujanja krvi (BSK) predstavlja osnovni kriterijum za procjenu stanja intrakranijalnih arterija, te je određivanje normalnih BSK i njihovih varijacija kod zdravih vršeno u mnogim studijama, primenom TCD. Najdetaljnija je tabela srednjih vrijednosti BSK sa jednom standardnom devijacijom grupisanih po uzrasnim grupama, koju je dao Ringelsteine [6]. TCD je najpouzdanija neinvazivna metoda za procjenu kolateralnog krvotoka kod okluzivne karotidne bolesti [6,7].

Cilj rada je bio da se utvrdi validnost metode transkranijalne dopler sonografije u dijagnostici okluzivnih promjena vratnih i kranijalnih arterija, poredeći je sa referentnim metodama dijagnostike ovih promjena.

Materijal i metode

Istraživanje je provedeno u Neurološkoj klinici Kliničkog centra Banja Luka transkranijalnim kolor dupleks skenerom Image Point (Hewlett-Packard, USA) i transkranijalnim kolor dupleks skenerom SA 9900 (Medison, USA). Endokranijalni dijelovi cerebralnih arterija su pregledani sondom od 2 i 2,5 MHz, a ekstrakranijalni linearnom sondom frekvencija od 5 do 10 MHz.

Nakon podešavanja ugla insonacije i uzorka zapremine u kojoj se provodi ispitivanje, dobijaju se podaci o krvotoku u ispitivanoj arteriji na osnovu kolor i "power doppler" tehnike, dvodimenzionalnog prikaza (B-mode) i spektralne analize dopler signala. Isti postupak je primjenjen i za endokranijalne i za ekstrakranijalne segmente cerebralnih arterija.

Ispitivani su bolnički i ambulantno liječeni bolesnici sa dijagnozom ishemijske bolesti mozga, od 1. juna 2002. do 30. juna 2004 godine. Kod njih je registrovan poremećaj cirkulacije okluzivnog tipa na endokranijalnim i/ili ekstrakranijalnim segmentima cerebralnih arterija.

Promjene u cerebralnom krvotoku su bile dijagnostikovane na osnovu prihvaćenih međunarodnih standarda za metode dopler sonografije i B-moda.

Dobijeni rezultati su analizirani i poređeni sa metodama angiografije: konvencionalnom, magnetno-rezonantnom (MRA), digitalnom suptrakcionom angiografijom (DSA), kao i magnetnom rezonancijom (MRI) i kompjuterizovanom tomografijom mozga (CT).

Ispitano je 100 bolesnika: 50 sa ekstrakranijalnom okluzivnom bolešću i 50 sa promjenama na endokranijalnim segmentima cerebralnih arterija.

Rezultati

Angiografski nalaz ekstrakranijalnih krvnih sudova i karotidna endarterektomija

Od 50 bolesnika u grupi sa ekstrakranijalnim promjenama 49 je i angiografski ispitano. DSA je urađena kod 43 bolesnika, a MRA je urađena samo kod njih 6. Karotidnoj endarterektomiji je podvrgnuto 28 unutrašnjih karotidnih arterija.

Validnost metode

Poređenjem TCD nalaza sa nalazima angiografskih metoda dobijene su sljedeće

vrijednosti stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata (tabela 1).

Na osnovu vrijednosti stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata dobijeni su senzitivnost, specifičnost, pozitivno predviđajuća vrijednost, negativno predviđajuća vrijednost i tačnost metode.

Dobijene su vrijednosti senzitivnosti od 0,85, specifičnosti 0,93, pozitivno predviđajuće vrijednosti 0,89, negativno predviđajuće vrijednosti 0,95 i tačnost od 0,95 (tabela 2).

Angiografski nalaz endokranijalnih krvnih sudova

Od 50 bolesnika sa endokranijalnim promjenama 13 je angiografski obrađeno. Svih 13 pacijenata je ispitano MRA, a dva su dodatno ispitana i sa DSA.

Validnost metode

Poređenjem nalaza TCD sa nalazima angiografskih metoda dobijene su sljedeće vrijednosti stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata (tabela 3).

Na osnovu vrijednosti stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata dobijeni su senzitivnost, specifičnost, pozitivno predviđajuća vrijednost, negativno predviđajuća vrijednost i tačnost metode.

Dobijene su vrijednosti senzitivnosti od 0,63 i specifičnosti 0,99. Pozitivno predviđajuća vrijednost je 0,91, a negativno predviđajuća vrijednost 0,93 i tačnost 0,93 (tabela 4).

Tabela 1. Validnost metode transkranijalne dopler sonografije za ekstrakranijalne arterije

Arterija	Stvarno pozitivni	Stvarno negativni	Lažno pozitivni	Lažno negativni
Desna arterija karotis interna	28	11	4	6
Desna arterija karotis eksterna	2	46	0	1
Desna arterija karotis komunis	8	41	0	0
Lijeva arterija karotis interna	30	12	7	0
Lijeva arterija karotis eksterna	3	45	0	1
Lijeva arterija karotis komunis	4	44	0	1
Desna arterija vertebralis	7	40	1	1
Lijeva arterija vertebralis	2	46	1	0
Desna arterija subklavija	0	49	0	0
Lijeva arterija subklavija	3	44	1	1

Tabela 2. Senzitivnost, specifičnost, pozitivno predviđajuća vrijednost, negativno predviđajuća vrijednost i tačnost metode transkranijalne dopler sonografije za ekstrakranijalne arterije

Arterija	Senzitivnost	Specifičnost	Pozitivno predviđajuća vrijednost	Negativno predviđajuća vrijednost	Tačnost
Desna arterija karotis interna	0,8235	0,7333	0,8750	0,6471	0,7959
Desna arterija karotis eksterna	0,6667	1	1	0,9787	0,9796
Desna arterija karotis komunis	1	1	1	1	1
Lijeva arterija karotis interna	1	0,6316	0,8108	1	0,85714
Lijeva arterija karotis eksterna	0,7500	1	1	0,97826	0,97959
Lijeva arterija karotis komunis	0,8000	1	1	0,97778	0,97959
Desna arterija vertebralis	0,8750	0,9756	0,8750	0,97561	0,95918
Lijeva arterija vertebralis	1,0000	0,9787	0,6667	1	0,9796
Desna arterija subklavija		1		1	1
Lijeva arterija subklavija	0,7500	0,9778	0,7500	0,9778	0,9592
Ukupno	0,8517	0,9297	0,8864	0,9535	0,9490

Tabela 3. Validnost metode transkranijalne dopler sonografije za intrakranijalne arterije

Arterija	Stvarno pozitivni	Stvarno negativni	Lažno pozitivni	Lažno negativni
Intrakranijalne arterije	20	16	2	12

Tabela 4. Senzitivnost, specifičnost, pozitivno predviđajuća vrijednost, negativno predviđajuća vrijednost i tačnost metode transkranijalne dopler sonografije za intrakranijalne arterije

Arterija	Senzitivnost	Specifičnost	Pozitivno predviđajuća vrijednost	Negativno predviđajuća vrijednost	Tačnost
Intrakranijalne arterije	0,625	0,9877	0,9091	0,9306	0,9282

Diskusija i zaključak

Od 1990. godine počinje intenzivan računarski razvoj i podrška ultrazvučnoj tehnici ispitivanja moždanog krvotoka uz mogućnost dvodimenzionalnog prikaza krvotoka sa istovremenom hemodinamskom analizom. Slijedi konstrukcija aparata sa trodimenzionalnim prikazom moždanih arterija, poboljšanja prikaza sa kontrastom, te uvođenje laserske tehnologije u ispitivanja arterija baze mozga.

Uvođenjem ultrazvuka u rutinsku medicinsku praksu stvorene su pretpostavke izmještanja veoma senzitivne metode sa nivoa kliničkog na nivo rada ultrazvučnog kabineta, što je stvorilo širu osnovu za neinvazivnu dijagnostiku i rano otkrivanje promjena odgovornih za razvoj moždanog udara.

Ako je u početku svoje primjene ultrazvuk predstavljao direktnu nadogradnju kliničkog pregleda palpacije i auskultacije, u kasnijem razvoju predstavlja komplementarnu metodu u evaluaciji vaskularnog statusa.

Već u početku razvoja ultrazvučne tehnike bilo je očigledno da je u pitanju pouzdana metoda za neinvazivnu dijagnostiku, pre svega, bolesti karotidne arterije, a zatim i ostalih krvnih sudova vrata i mozga. Posljednjih deset godina, razvojem programske podrške, ultrazvučna dijagnostika je u toj mjeri napredovala da se vrlo često klasične dijagnostičke procedure dopunjavaju upravo ovom metodom, jer pruža kvalitetne i tačne podatke.

U početku razvoja ultrazvučne dijagnostike i njene primjene u kliničkoj praksi dosta vremena je potrošeno u raspravama da li je ta metoda sama dovoljna za pružanje neophodnih podataka o fiziologiji i patofiziologiji krvotoka, o morfologiji i dinamici ateromskih promjena, kao i procjeni cjelokupnog vaskularnog sistema vrata i glave,

uključujući i cerebrovaskularnu rezervu. Tehnički razvoj dopunske dijagnostike upravo je eliminisao razmišljanja o postojanju jedne metode, kao dominantne u dijagnostici, te na taj način eliminisao razmišljanja o ultrazvuku, kao zamjeni za angiografsku obradu. Može se s pravom reći da ultrazvuk nije zamjena za angiografiju, ali nesporno eliminiše nepotrebne invazivne angiografije.

U dostupnoj literaturi postoji veliki broj radova koji se bave pitanjem da li je uz TCD potrebno raditi i angiografiju, odnosno da li kombinacija TCD i MRA može da zamjeni DSA. Ipak, pozitivan nalaz TCD pregleda se pre operativnog liječenja mora provjeriti sa DSA, tako da DSA ima svoje mjesto u definisanim indikacijama, a TCD je skrining metoda koja se široko primjenjuje.

Važna osobina TCD metode je da je veoma komforna za pacijenta i apsolutno neinvazivna, te skoro da nema limitirajućih faktora u primjeni. Relativno je jeftina i ne zahtijeva posebne uslove za izvođenje, kao ni prateću opremu.

U studijama Barkhatova i sar. [8], Silvestrinija i sar. [9] i drugih autora [10-13], transkranijalna sonografija je pokazala da aterosklerotske promjene ekstrakranijalnog dijela unutrašnje karotidne arterije (okluzija ili stenoza preko 70%) dovode do redukcije BSK u istostranoj arteriji karotis mediji.

Poređenja nalaza transkranijalnog doplera i magnetne angiografije arterija mozga su pokazala da je prva metoda pouzdana u procjeni stanja arterija. Posebno je pouzdana kod procjene okluzivnih promjena na arterijama i u evaluaciji kolateralnog krvotoka [14,15].

De Bray je ispitivao validnost TCD i u procjeni intrakranijalne stenozе nalazi da je vrh sistolnog pomjeranja veoma osjetljiv (senzitivnost 80%, a specifičnost 97%) [15].

U ispitivanju koje se ovdje prikazuje, kod ultrazvučnog pregleda desne arterije karotis

komunis (ACC) nije utvrđen ni jedan lažno pozitivan ili lažno negativan nalaz, te je u slučaju desne ACC ovo 100% tačnost metode. U slučaju lijeve ACC bio je samo jedan lažno negativan nalaz, a nije bilo lažno pozitivnih nalaza. Ovako velika podudarnost u slučaju ACC obostrano je posljedica činjenice da se radi o arteriji koja se odlično vizualizira u cijelom svom toku, te je za postavljanje precizne dijagnoze dovoljan i B mod. U rijetkim slučajevima, kada pacijent ima voluminozniji vrat, vizualizacija je slabija, ali i tada je pregledu dostupan veći dio arterije.

Najveći broj lažno pozitivnih i negativnih nalaza je bio u slučaju desne arterije karotis interne (ACI). Bilo je četiri lažno pozitivna i šest lažno negativnih nalaza. U slučaju lijeve ACI bilo je sedam lažno pozitivnih nalaza. Nije bilo lažno negativnih nalaza. Specifičnost je najmanja u slučajevima ACI.

Utvrđena je ukupna senzitivnost metode u ekstrakranijalnom dijelu od 85,17%, specifičnost 92,97%, pozitivno predviđajuća vrijednost 88,64%, negativno predviđajuća 95,35%. Ukupna tačnost metode u ekstrakranijalnom dijelu je 94,90%.

Endokranijalno dobijene su vrijednosti ukupne senzitivnosti 62,5%, specifičnosti 99%, pozitivno predviđajuća vrijednost 90,1%, negativno predviđajuća vrijednost 93,1% i tačnost 92,8%. Ovo je veoma visoka tačnost metode i potvrđuje stav da je TCD sigurna metoda, i visoko se podudara sa angiografskim metodama, ali to ne govori u prilog da bi angiografiju trebalo napustiti, već da TCD mora biti skrining metoda koja, ako ima za rezultat nalaz koji indikuje eventualno operativno liječenje, mora biti proverena i angiografijom.

TCD ima i prednost u odnosu na angiografiju, jer je to jedina metoda koja *in vivo* daje podatke o histološkim karakteristikama plaka, a angiografija prikazuje lumen krvnog suda bez informacija o kvalitetu zida.

Literatura

- Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler ultrasonography: clinical applications in cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65: 1350-64.
- Lass P, Kryda W, Przeździak M, Słominski JM. Transcranial Doppler ultrasonography: a new technic of examination of cerebral blood flow. *Wiad Lek.* 1990; 43: 330-5.
- Comerota AJ, Katz ML, Hosking JD, Hashemi HA, Kerr EP, Carter AP. Is transcranial Doppler a worthwhile addition to screening tests for cerebrovascular disease? *J Vasc Surg.* 1995; 21: 90-5.
- Camerlingo M, Casto L, Censori B, Servalli MC, Ferraro B, Mamoli A. Prognostic use of ultrasonography in acute non-hemorrhagic carotid stroke. *Ital J Neurol Sci.* 1996; 17: 215-8.
- Salcuni M, Di Lazzaro V, Di Stasi C, Moschini M, Fiorentino P, Rollo M. The role of Doppler US in the study of carotid system. *Rays.* 1995; 20: 406-25.
- Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull.* 2000; 56: 378-88.
- Taylor DC. Current noninvasive diagnosis of carotid artery stenosis: indications and limitations. *Can J Surg.* 1994; 37: 114-23.
- Barkhatov Dlu, Dzhibladze DN, Nikitin IuM. Functional evaluation of cerebral hemodynamics using transcranial dopplerography and nitroglycerin test in occlusion of the internal carotid artery. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1998; 98: 31-2.
- Silvestrini M, Troisi E, Cupini LM, Matteis M, Pistolesse GR, Bernardi G. Transcranial Doppler assessment of the functional effects of symptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 1994; 44: 1910-4.
- Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL. Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke.* 1995; 26: 1024-7.
- Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke.* 1997; 28: 133-6.
- Malek AK, Hilgertner L, Szostek M. The effect of internal carotid artery elongation on intracranial blood flow. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 8: 677-81.
- Nussbaum ES. Diagnosis and management of carotid stenosis: a review. *Minn Med.* 2000; 83: 45-9.
- D'Aprile P, Federico F, Medicamento N, Conte C, Carella A. Cerebral ischemia: magnetic resonance angiography and transcranial Doppler evaluation. *Ital J Neurol Sci.* 1994; 15: 39-47.
- de Bray JM, Missoum A, Dubas F, Emile J, Lhoste P. Detection of vertebrobasilar intracranial stenoses: transcranial Doppler sonography versus angiography. *J Ultrasound Med.* 1997; 16: 213-8.

Summary. *Non-invasive diagnostic methods of changes on the blood vessels of neck and brain have opened a new chapter in understanding and treatment of cerebrovascular diseases.*

There are presented the results of the prospective study, conducted in the period of 1 June 2002 to 30 June 2004, in the Neurology Clinic of the Banja Luka Clinical Center. In the group of examinees there were the patients with occlusive changes in endocranial and/or extracranial parts of cerebral arteries. Transcranial doppler sonography and B mode findings were compared with those obtained by reference methods: conventional, magnet resonance and digital subtraction angiography.

In the extracranial part of the arteries it was established the value of transcranial doppler sonography sensitivity of 0.85, specificity of 0.93 and accuracy of 0.95. In the endocranial part of the arteries the values obtained were: sensitivity of 0.63, specificity of 0.99 and accuracy of 0.93.

It has been established a very high accuracy of the method and confirmed the attitude that transcranial doppler sonography is a safe method with the results that are, to a high extent, congruent to the angiographic methods results.

Key words: *Transcranial Doppler sonography, Cerebral artery occlusion*

Siniša Miliković, Zoran Vujković, Milan Arbutina, Vlado Đajić, Duško Račić,

Neurološka klinika, Klinički centar Banja Luka

**Milorad Žikić,*

Institut za neurologiju, Medicinski fakultet Novi Sad