

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

內頸動脈嚴重狹窄的支架置放術前後的腦血流自動控制能力

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-248-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院神經科

計畫主持人：鄭建興

共同主持人：謝建興，黃勝堅

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 31 日

內頸動脈嚴重狹窄的支架置放術前後的腦血流自動控制能力

關鍵詞：腦血管疾病、頸動脈狹窄、頸動脈支架置放術、腦血流自動調節

背景與目的：顱外內頸動脈嚴重狹窄（internal carotid artery stenosis, ICAS）是腦梗塞中風的重要危險因子。對於 ICAS 患者，以積極介入治療如頸動脈內膜切除術或支架置放術（carotid artery stenting, CAS）能更有效預防中風發生。腦血流自動調節功能（cerebral autoregulation, CA）於正常的生理情況下，能在一定範圍的腦灌注壓下維持腦血流的恆定，但在一些病態的情況，如腦中風、頭部外傷、腦血管硬化等，CA 可能會改變或喪失，若血壓過低可能會發生腦梗塞或血壓過高會發生過度灌流的併發症。本研究的目的在探討 ICAS 的程度對於 CA 的影響與 ICAS 患者在接受 CAS 前、後的 CA 是否有變化。

方法：本研究納入 2004 年 10 月至 2005 年 8 月接受 CAS 的 ICAS（超過 60% 狹窄）患者，ICAS 根據症狀分為症候與無症候，以彩色頸動脈超音波定量 ICAS 的程度，腦血流監測是以穿顱超音波連續監視儀，經由顱部視窗，以頭套固定 2 MHz 探頭，連續監測深度 55 至 65 厘米的中大腦動脈血流流速，連續性血壓監測是以橈動脈的動脈內血壓測量。將腦血流及血壓的訊號作迴歸分析得到腦血流控制指數（correlation coefficient indices, M_x ）， M_x 愈高表示 CA 愈不好。在接受 CAS 前 2 小時與 24 小時後，分別測量病患的 M_x ，分析在患者在接受 CAS 前是否 ICAS 的程度與 M_x 相關，進一步分析 ICAS 患者在接受 CAS 前、後的 M_x 是否有變化。

結果：共有 18 位（男性 17 位，女性 1 位，平均年齡 68.5 ± 10.6 歲）接受 CAS 的 ICAS 患者（單側 7 位，雙側 11 位），在 7 位單側 ICAS 患者，狹窄側的 M_x 高於對側非狹窄

的 Mx(0.363 ± 0.127 比 0.103 ± 0.089 , p 值為 0.002)。在 29 條 ICAS, 較嚴重狹窄側($\geq 70\%$) 的 Mx 高於對側 ($< 70\%$) (0.451 ± 0.148 比 0.337 ± 0.179 , p 值為 0.095)。症候性 ICAS 的 Mx 高於無症候性 ICAS (0.418 ± 0.224 比 0.279 ± 0.120 , p 值為 0.04), 接受 CAS 治療後 Mx 顯著下降 (0.412 ± 0.157 比 0.201 ± 0.112 , p 值 < 0.001 , 配對 t 檢定)。

結論：頸動脈狹窄會影響腦血流的自動控制能力，改善頸動脈狹窄，如頸動脈支架置放術，可明顯改善腦血流的自動控制能力。

Cerebral Autoregulation Before and After Carotid Artery Stenting of Severe Internal Carotid Artery Stenosis

Keywords : carotid artery stenosis, carotid artery stenting, cerebrovascular disease, cerebral autoregulation

Background and Purposes: The dynamic cerebral autoregulation acts as an increased risk of stroke in patients with severe internal carotid artery (ICA) stenosis. The aims of this study were to investigate the dynamic cerebral autoregulation in patients with cervical carotid artery stenosis, and to assess the alteration of dynamic cerebral autoregulation before and after carotid stenting.

Methods: From 2004 Oct to 2005 Aug, patients who had severe ICA stenosis ($\geq 60\%$) documented by color-coded duplex and cerebral angiography and prepared for carotid stenting were recruited into this study. All patients underwent continuous recording of the middle cerebral artery blood flow velocity and arterial blood pressure over a period of 30 minutes before and within 24 hours after ICA stenting bilaterally. Correlations between mean arterial blood pressure and middle cerebral artery blood flow velocity fluctuations over every 1-minute epoch were averaged to form correlation coefficient indices (Mx).

Results: There were 18 patients (male 17, female 1; mean age, 68.5 ± 10.6 years) with severe ICA stenosis (unilateral in 7; bilateral in 11; symptomatic in 11, asymptomatic in 7) were included. Of 7 patients with unilateral ICA stenosis, Mx was higher on the ipsilateral side of

ICA stenosis than the contralateral side (0.363 ± 0.127 vs. 0.103 ± 0.089 , $p=0.002$). Of 29 ICAS,

Mx was higher on the side with more severe stenosis (0.451 ± 0.148 vs. 0.337 ± 0.179 , $p=0.095$).

Mx was higher in patients with symptomatic ICA stenosis than that in asymptomatic patients

(0.418 ± 0.224 vs. 0.279 ± 0.120 , $p=0.04$). The post-stent Mx was significantly reduced on

stenting sides (0.412 ± 0.157 vs. 0.201 ± 0.112 , $p<0.001$, pair-t test).

Conclusions: The dynamic cerebral autoregulation was impaired on the ICA stenotic side, and improved significantly after ICA stenting.

研究背景與目的：

顱外內頸動脈嚴重狹窄 (internal carotid artery stenosis, ICAS) 是腦梗塞中風的重要危險因子。近 10 年的研究顯示，對於 ICAS 患者以積極地介入治療方式，如頸動脈內膜切除術 (carotid endarterectomy, CEA) 或是頸動脈支架置放術 (carotid artery stenting, CAS) 能有效地降低腦梗塞中風的發生。然而 CEA 或 CAS 的有 1 到 10% 的術中併發症，和介入性治療相關的併發症包括低血壓、心跳變慢、腦梗塞、過度灌注 (hyperperfusion) 等。過度灌注是因頸動脈嚴重狹窄經介入性治療後，病患出現頭痛，癲癇，嚴重高血壓，意識障礙，甚至於腦出血的情形。

流行病學研究顯示年紀超過 70 歲、頸動脈狹窄較長 (超過 10 毫米)、較廣泛的動脈狹窄、症狀性頸動脈狹窄的患者較易發生術中併發症。進一步針對各種腦血流參數，包括腦血流自動調節功能 (cerebral autoregulation, CA)、腦血管對二氧化碳的反應能力 (CO₂ reactivity)、局部腦血流量 (regional cerebral blood flow)，與病患之後是否會發生腦中風相關，也與病患接受介入性治療後是否易發生過度灌注等併發症相關。此外，當病患接受介入性治療之後，這些腦血流參數往往也都能有一定程度的改善。

腦血流自動調節功能於正常的生理情況下，能在一定範圍的腦灌注壓下維持腦血流的恆定，但在一些病態的情況，如嚴重腦中風、頭部外傷、腦血管硬化等，CA 可能會改變或喪失，可能因血壓過低而發生腦梗塞或因血壓過高而發生過度灌注的併發症。針對頭部外傷的研究顯示 CA 不但可以早期預測病患的預後，更可以作為治療上相當重要的參考指標。

過去評估 CA 需注射升壓性藥物使血壓產生一定的程度波動，並同時記錄腦血流的相對變化以描繪出腦血流自動控制曲線，過程繁複並不適合臨床的應用。目前只需監測一般狀況的血壓與腦血流變化即能得到 CA，血壓在正常生理下會有小規模波動，腦血流變化可藉由穿顱超音波監視儀同步的紀錄，將這兩個訊號數位化後作數學的分析方式，如傅力葉轉換(fast Fourier transformation)或線性回歸分析(linear regression analysis)等，便可得到腦血流自動控制指數(index of cerebral autoregulation)。以線性回歸分析，若腦血流的變化和血壓的變化為正相關，則兩者的相關係數將大於零。如此則表示腦血流和血壓的變化同步，亦即 CA 出現問題。

本計畫針對 ICAS 並接受 CAS 的病患，分析 ICAS 程度對於 CA 的影響，探討 CAS 術前及術後的 CA 的變化，是否 CAS 可改善 CA。

研究方法：

本研究選取經頸動脈超音波確定有嚴重 ICAS（超過 60% 狹窄）與穿顱超音波可清楚偵測到中大腦動脈（middle cerebral artery, MCA）訊號的患者，經臨床評估需要介入治療且病患同意接受 CAS 則納入本研究，ICAS 根據症狀分為症候與無症候，有症狀的定義為 6 個月內出現內頸動脈狹窄同側的腦血管或眼動脈的相關缺血症狀，反之則定義為無症狀的頸動脈嚴重狹窄。

以彩色頸動脈超音波定量 ICAS 的程度，腦血流監測是以穿顱超音波連續監視儀（DWL, EZDop），經由顱部視窗（temporal window），以頭套固定 2MHz 探頭，連續監

測深度 55-65mm 的 MCA 血流流速。連續性血壓監測是以患者的橈動脈的動脈內血壓測量，與心電圖與腦血流速度同步持續監測（圖 1）。

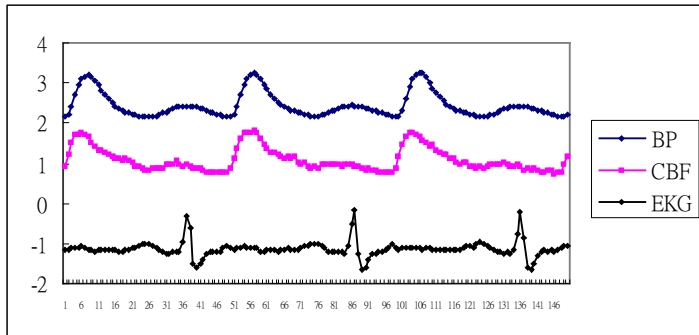


圖 1、以每 0.01 秒同步記錄血壓 (BP)、心電圖 (ECG) 與腦血流速度 (CBF)

將腦血流流速及血壓的類比式訊號經由類比轉數位卡以 100Hz 的頻率轉換並記錄到電腦中，病患兩側的 MCA 各記錄 20 分鐘。將腦血流及血壓的訊號每 5 秒鐘做一個平均，並將每 40 個平均的數值作一個線性的迴歸分析。這個線性迴歸的相關係數即為 CA，將 20 分鐘的係數平均即為患者的腦血流自動控制指數 (correlation coefficient indices, M_x) (圖 2)。 M_x 大於零表示腦血流的變化和血壓的變化同步，亦即患者的腦血流控制能力受損；若 M_x 小於零則表示腦血管對於血壓的改變有拮抗能力，具有腦血流的自動控制能力。

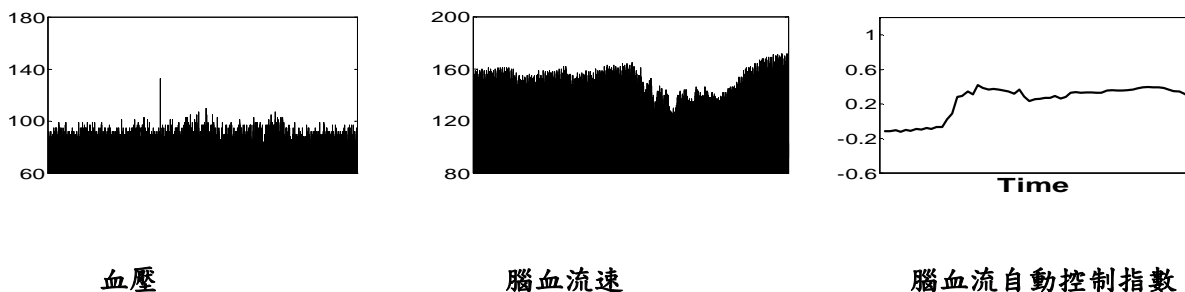


圖 2、腦血流自動控制指數

在接受 CAS 前 2 小時與 24 小時後，分別測量病患的 Mx，分析在接受 CAS 前是否 ICAS 的程度與 Mx 相關，進一步以配對 t 檢定分析 ICAS 患者在接受 CAS 前、後的 Mx 是否有變化。

研究結果：

自 2004 年 10 月至 2005 年 8 月，共有 18 位 ICAS 患者（男性 17 位，女性 1 位，平均年齡為 68.5 ± 10.6 歲，年齡自 55 至 87 歲）接受 CAS 的治療，ICAS 為單側的有 7 位，雙側的有 11 位。症候性 ICAS 有 11 位，無症候性 ICAS 有 7 位（表 1）。在所有 18 位 ICAS 患者的 36 條 ICA，共有 29 條 ICA 為 $\geq 50\%$ 狹窄與 7 條 ICA 為 $< 50\%$ 的狹窄。

症候性 ICAS 的 Mx 高於無症候性 ICAS 的 Mx (0.418 ± 0.224 比 0.279 ± 0.120 ，p 值為 0.04)，而患者在接受 CAS 治療後 Mx 顯著地下降，由術前的 0.412 ± 0.157 降為術後的 0.201 ± 0.112 ，配對 t 檢定的 p 值為 < 0.0001 （圖 4），表示對於 ICAS 患者，以頸動脈支架置放術除了改善頸動脈狹窄，也明顯改善腦血流的自動控制能力。

在 7 位單側 ICAS 患者，狹窄側的 Mx 明顯高於對側非狹窄側的 Mx (0.363 ± 0.127 比 0.103 ± 0.089 ，p 值為 0.002)。在 29 條 ICAS，較嚴重狹窄側 ($\geq 70\%$) 的 Mx 高於對側 ($< 70\%$) (0.451 ± 0.148 比 0.337 ± 0.179 ，p 值為 0.095)。

表 1、18 位接受頸動脈支架置放術的術前頸動脈狹窄程度

個案	年齡 (歲) /性別	症候性 頸動脈狹窄	頸動脈狹窄程度	
			左側	右側
1	75/男	是	70%	100%
2	63/男	否	15-49%	70%
3	55/男	否	80%	15-49%
4	69/男	是	70%	80%
5	81/男	是	80%	60%
6	74/男	否	80%	95%
7	72/男	否	90%	70%
8	55/男	是	<15%	60%
9	55/男	是	90%	15-49%
10	82/男	是	90%	90%
11	55/男	是	<15%	80%
12	64/男	是	95%	95%
13	58/女	是	15-49%	70%
14	67/男	否	90%	100%
15	79/男	是	80%	90%
16	73/男	否	100%	90%
17	87/男	否	15-79%	60%
18	66/男	是	100%	90%

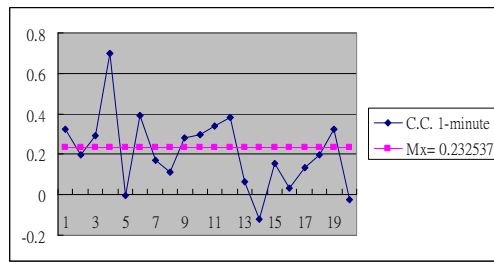
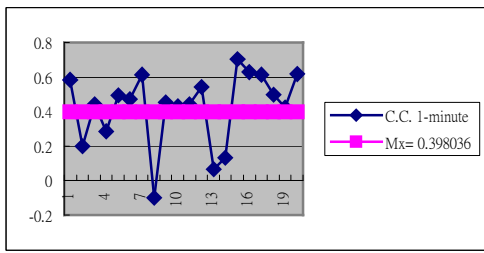


圖 3、患者 2 接受 CAS 前、後的 Mx

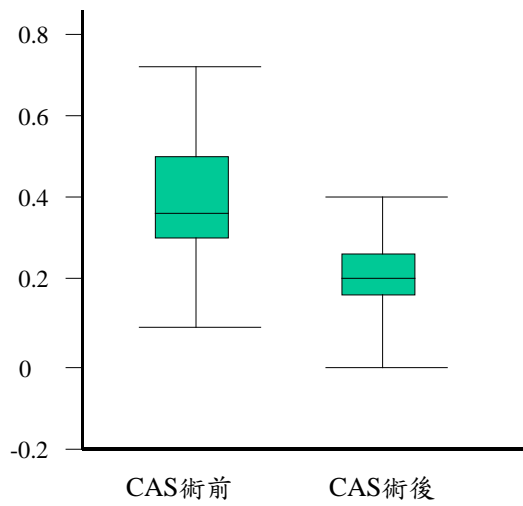


圖 4、ICAS 患者接受 CAS 前、後的 Mx

討論：

腦血流的自動控制能力是人體特別的保護機制，使得腦血流不會因為血壓的突然變動就會明顯變化，不致於因為血壓較低就發生腦缺血或因為血壓較高就引起過度灌流或腦出血的狀況。

先前的一些研究已顯示，在嚴重頸動脈狹窄患者的動態腦血流的自動控制能力（dynamic cerebral autoregulation）會受到影響，同時動態 CA 也是無症候頸動脈狹窄的預測是否會發生腦中風的指標，而對於頸動脈狹窄予以積極 CEA 或 CAS 等介入治療是否能明顯改善 CA，對於此評估方式是否能實際於臨床應用有很大的參考價值。

White 於 1997 年發表 8 位頸動脈狹窄患者，在接受 CEA 或頸動脈成形術後 1 個月，CA 明顯進步。在 Reinhard 於 2004 年發表的 CEA 或 CAS 的術前與術後的 CA 變化，在 58 位 ICS \geq 70% 的患者，有 41 位接受 CEA，有 17 位接受 CAS，術後治療側的 ICA 的 Mx 與 CO₂ reactivity 明顯改善。除了上述的研究，尚無其它報告探討頸動脈狹窄治療後的 CA 變化。

本研究顯示頸動脈狹窄會明顯影響腦血流的自動控制能力，當頸動脈狹窄愈嚴重則腦血流的自動控制能力愈差。以頸動脈支架置放術改善頸動脈狹窄，可明顯改善腦血流的自動控制能力。

參考文獻：

- Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Eng J Med.* 1998;339:1415-25.
- Bisschops RHC, Klijn CJM, Kappelle LJ, et al. Association between impaired carbon dioxide reactivity and ischemic lesions in arterial border zone territories in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Arch Neurol.* 2003;60:229-33.
- Chillon JM, Baumbach GL. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause DN, eds. *Cerebral blood flow and metabolism.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:395-412.
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery.* 1997; 41:11-9
- Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, et al. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg.* 2001; 95:756-63.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis, *JAMA.* 1995;273:1421-8.
- Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M. Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of hemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta Neurochir.* 2003;145:527-32.

Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001;32:1567-73.

Hu HH, Kao TB, Wong WJ, et al. Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid stenosis. *J Cerebro Blood Flow Metab*. 1999;19:460-5.

Inzitari D, Eliasziw M, Gates P. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1693-700.

Jansen. GFA. Krins A. Basnyat B. Cerebral autoregulation in subjects adapted and not adapted to high altitude. *Stroke*. 2000;31:2314-8.

Kuo TB. Chern CM. Sheng WY. Wong WJ. Hu HH. Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:311-8.

Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124:456-567.

Marshall R, Rundek T, Sproule DM, et al. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease. *Stroke*. 2003;34:945-9.

Mathur A, Roubin GS, Iyer SS. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation*. 1998;97:1239-45.

Mendelsohn FO, Weissman NJ, Lederman RJ. Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting. *Am J Cardiol.* 1998;82:1077-81.

Meyers PM, Higashida RT, Phatouros CC. Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. *Neurosurgery.* 2000;47:355-2

Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 1999;29:208-14.

North Americans Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.

Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2002;33:1857-62.

Qureshi AI, Luft AR, Janardhan V. Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2000;31:376-82.

Reinhard M, Muller T, Guschlbauer B, et al. Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns in patients with severe carotid stenosis or occlusion. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1105-13.

- Reinhard M, Roth M, Guschlbauer B, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke assessed from spontaneous blood pressure fluctuations. *Stroke*. 2005;36:1864-9.
- Reinhard M, Roth M, Muller T, et al. Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index. *Stroke*. 2003;34:2138-44.
- Reinhard M, Roth M, Muller T, et al. Effect of carotid endarterectomy or stenting on impairment of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke*. 2004;35:1381-7.
- Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation*. 2001;103:532-537.
- Schmidt B, Czosnyka M, Raabe A, et al. Adaptive noninvasive assessment of intracranial pressure and cerebral autoregulation. *Stroke*. 2003;34:84-9.
- Schooser BGH, Heesen C, Eckert B, Thie A. Cerebral hyperperfusion injury after percutaneous transluminal angioplasty of extracranial arteries. *J Neurol*. 1997;244:101-4.
- Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2002;30:733-8.

Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients

resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 2001; 32:128-32.

Toshihiko H, Tatsuya K, Tomoyuki S, et al. Post-carotid endarterectomy cerebral

hyperperfusion leading to intracerebral hemorrhage. *JNNP*. 1999;67:546.

White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis.

Stroke. 1997;28:1340-4.

Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries.

Circulation. 1997;95:376-81.