วารสารประสาทศัลยศาสตร์
ปีที่ 13 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2565

การประเมิน cerebrovascular reserve ในผู้ป่วย chronic cerebrovascular insufficiency โดยการใช้ resting state hemodynamic parameter

ชานน อริยประกาย, พ.บ. ว.ว. ประสาทศัลยศาสตร์
กิติพร ศรีอมรรัตนกุล, พ.บ. ว.ว. ประสาทศัลยศาสตร์
นาแสง อัครธรรมโชติ, พ.บ. ว.ว. ประสาทศัลยศาสตร์
สมเกียรติ วงศ์สุริยนันท์, พ.บ. ว.ว. ประสาทศัลยศาสตร์

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์, ภาควิชาศัลยศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล, มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช, ดุสิต, กรุงเทพมหานคร, 10300, ประเทศไทย

บทคัดย่อ

Cerebrovascular reserve (CVR) เป็น hemodynamic parameter ที่มีบทบาทสำคัญในการประเมินผู้ป่วยสมองขาดเลือดเรื้อรังโดยมีผลต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในระยะยาว การประเมิน cerebrovascular reserve โดยมาตรฐานจะใช้การทำ acetazolamide challenge test หรือ CO_2 inhalation test ซึ่งทั้งสองวิธีอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ และมีข้อจำกัดพอสมควร การประเมิน cerebrovascular reserve ทางอ้อมโดยการใช้ resting state hemodynamic parameter จึงเป็นทางเลือกที่ดีและเหมาะสมสำหรับสถาบันที่ไม่สามารถประเมิน cerebrovascular reserve โดยวิธีมาตรฐานได้

บทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมเพื่อเปรียบเทียบ resting hemodynamic parameter กับการวัด cerebrovascular reserve (CVR)โดยวิธีมาตรฐาน ได้ข้อสรุปว่า resting hemodynamic parameter ที่มีความสัมพันธ์กับ CVRที่ได้จากการวัดโดยวิธีมาตรฐาน อย่างมีนัยสำคัญคือ mean transit time (MTT) ในขณะที่ cerebral blood flow (CBF) และ cerebral blood volume (CBV) ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR ที่ได้จากการวัดโดยวิธีมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ: สมองขาดเลือดเรื้อรัง

Abstract

Cerebrovascular reserve (CVR) is an important hemodynamic parameter for evaluating patients with chronic cerebrovascular insufficiency regarding both treatment options and long-term prognosis. Acetazolamide challenge test and CO2 inhalation test are standard methods for CVR evaluation. However, both methods have several complications and limitations. Indirect measurement of CVR by resting hemodynamic parameter is an alternative diagnostic tool especially in the center where direct CVR measurements are unavailable. In this article, we review literatures that compare resting hemodynamic parameters to direct measurement of CVR. We found that among resting hemodynamic parameters including mean transit time (MTT), cerebral blood flow (CBF), and cerebral blood volume (CBV), only mean transit time (MTT) is significantly correlated with direct measurement of CVR.

Keyword: chronic cerebrovascular insufficiency

บทนำ

ภาวะ impaired cerebrovascular reserve เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรัง ไม่ว่าจะมีสาเหตุจาก atherosclerosis หรือ Moyamoya disease ก็ตาม นอกจากการบอกพยากรณ์โรคแล้วการประเมิน cerebrovascular reserve ยังช่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาโดยการทำ extracranial-intracranial bypass อีกด้วย การประเมิน cerebrovascular reserve โดยวิธีมาตรฐานจะใช้การทำ acetazolamide challenge test หรือ carbon dioxide inhalation เพื่อทำการเปรียบเทียบ cerebral blood flow ก่อนและหลังการตรวจ อย่างไรก็ตาม ทั้งการทำ acetazolamide challenge test และ carbon dioxide inhalation มีขั้นตอนการตรวจที่ค่อนข้างซับซ้อน มีความเสี่ยงในการเกิดข้อแทรกซ้อนจากการตรวจ และมีข้อจำกัดพอสมควร ในหลายสถาบันจึงอาจไม่มีความพร้อมในการตรวจ cerebrovascular reserve โดยวิธีมาตรฐาน

การประเมิน cerebrovascular reserve ทางอ้อมโดยการใช้ resting hemodynamic parameter จึงเป็นทางเลือกที่มีประโยชน์สำหรับสถาบันที่ไม่มีความพร้อมในการประเมิน cerebrovascular reserve ด้วยวิธีมาตรฐาน[1,2,3]

ภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรัง (chronic cerebrovascular insufficiency)

ภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรัง (chronic cerebrovascular insufficiency) คือภาวะที่สมองมี cerebral blood flow ต่ำกว่าปกติเป็นระยะเวลามากกว่า 2 เดือน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมี อาการสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack), recurrent ischemic stroke หรืออาจมีภาวะบกพร่องของพุทธิปัญญา (impaired cognitive function)

หากส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพบสมองขาดเลือดบริเวณ watershed area หรืออาจมี brain atrophy ได้

สาเหตุของภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรังอาจเกิดได้จากความผิดปกติของหัวใจ หรือความผิดปกติของหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดแดงส่วนคอก็ได้[3]

ความผิดปกติของหัวใจที่สามารถทำให้เกิด chronic cerebrovascular insufficiency ได้แก่ภาวะ heart failure, sick sinus syndrome และ atrioventricular blockage ซึ่งภาวะเหล่านี้จะทำให้หัวใจสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงสมองได้ลดลง[4]

ความผิดปกติของเลือดสมองและหลอดเลือดส่วนคอที่ทำให้เกิด chronic cerebrovascular insufficiency ได้แก่ การตีบตันของหลอดเลือด extracranial internal carotid artery (ICA) หรือ intracranial artery จากภาวะ atherosclerosis, โรค Moyamoya , CNS vasculitis หรือ cerebral AVM[3] โดยสาเหตุหลักที่ทำให้เกิด chronic cerebrovascular insufficiency คือ atherosclerosis และโรค Moyamoya

ภาวะ intracranial atherosclerosis เป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยจะพบในคนเอเชียมากกว่า คนตะวันตก ในคนเอเชียพบภาวะนี้ได้ประมาน 7.2-30% ของคนที่ไม่เคยมีอาการสมองขาดเลือด และเป็น 30-50% ของสาเหตุของ ischemic stroke ในชาวเอเชีย[5]

ภาวะ extracranial atherosclerosis พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยในผู้ที่ไม่มีอาการที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไป สามารถพบภาวะ cervical ICA stenosis ได้สูงถึง 50%[6]

โรค Moyamoya เป็นโรคที่เกิดการตีบตันของหลอดเลือด ICA ส่วนปลาย MCA, ACA ส่วนต้น ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ collateral vessel โรค Moyamoya เป็นโรคที่พบในกลุ่มชาวญี่ปุ่นและเอเชีย มากกว่าประเทศตะวันตก[7] โดยในประเทศ ญี่ปุ่น, จีน และเกาหลี มีรายงานการพบโรคนี้ 3-16 รายต่อประชากร 100,000 คน โดยผู้ป่วยอาจเกิด TIA, ischemic stroke หรือ hemorrhagic stroke ก็ได้[8]

Physiology of cerebrovascular hemodynamic and cerebrovascular reserve

สมองเป็นอวัยวะที่มีการใช้พลังงานสูงต่อเนื่องตลอดเวลา ร่างกายจำเป็นต้องมีกลไกในการให้สารพลังงานแก่เนื้อเยื่อสมองโดยการส่งเลือดมาเลี้ยงสมองในอัตราประมาน 50 ml/min/100g ของเนื้อเยื่อสมอง ซึ่ง cere-

bral blood flow นี้จำเป็นต้องมีการรักษาระดับที่คงที่ไม่ว่า cerebral perfusion pressure จะเพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ตาม เนื่องจากหาก cerebral blood flow ลดลงสมองจะเกิดการขาดเลือด ในทางกลับกันหาก cerebral blood flow เพิ่มมากขึ้น จะเกิดภาวะสมองบวม หรืออาจเกิดเลือดออกในสมองได้

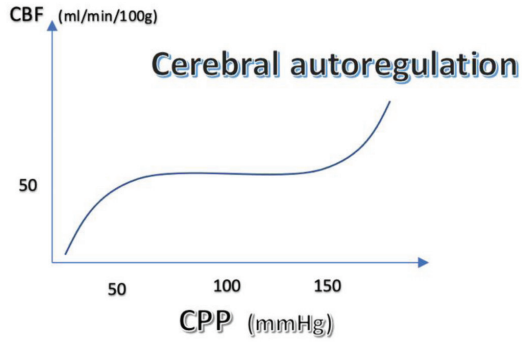
ความสัมพันธ์ของการไหลเวียนของเลือดกับ cerebral perfusion pressure และ cerebral vascular resistance เป็นไปตามสมการ

Cerebral blood flow = Cerebral perfusion pressure/ cerebral vascular resistance

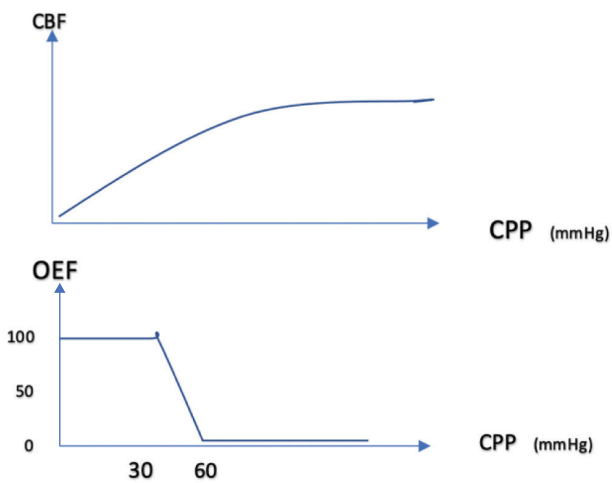
การควบคุมปริมาณเลือดที่เลี้ยงสมองให้คงที่สามารถทำได้โดยกลไก cerebral autoregulation กล่าวคือ เมื่อ cerebral perfusion pressure ลดลง กล้ามเนื้อในหลอดเลือดจะคลายตัวเพื่อให้หลอดเลือดขยายตัวส่งผลให้ cerebral vascular resistance ลดลง ในทางกลับกันหาก cerebral perfusion pressure เพิ่มขึ้นกล้ามเนื้อในหลอดเลือดจะหดรัดตัวเพื่อให้หลอดเลือดหดตัวส่งผลให้ cerebral vascular resistance เพิ่มขึ้นซึ่งผลสุดท้ายคือ cerebral blood flow จะมีค่าคงที่ เมื่อ cerebral perfusion pressure อยู่ในช่วง 50-150 mmHg โดยหลอดเลือดส่วนที่มีบทบาทใน cerebral autoregulation มากที่สุดคือ precapillary arteriole[2,9,10]

Cerebrovascular reserve หมายถึงความสามารถของหลอดเลือดในการขยายตัวเพื่อก่อให้เกิด cerebral autoregulation[12] หาก cerebral perfusion pressure ลดลงเกินกว่าที่ autoregulation จะควบคุมได้ ร่างกายจะมีกลไกในการปรับตัวโดยการเพิ่ม oxygen extraction fraction คือการดูดเอา oxygen ออกจากเลือดเพิ่มขึ้นจากปกติเพื่อป้องกันไม่ให้สมองขาด oxygen[2,9,10]

เมื่อสมองเกิดพยาธิสภาพเช่น cerebral trauma, ischemic stroke หรือ intracerebral hemorrhage กลไก cerebral autoregulation นี้จะแย่ลงหรือหายไป หรืออาจกล่าวว่า cerebrovascular reserve ลดลง ซึ่งส่งผลให้ สมองในเลือดมีค่าลดลงกล้ามเนื้อในหลอดเลือดจะเกิดการหดตัว ทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่งผลให้ cerebral blood flow



รูปที่ 1 กราฟแสดง autoregulation สังเกตว่า ในช่วง CPP 50 -150 mmHg CBF จะมีค่าคงที่ (ดัดแปลงจาก Monica et al.[9])

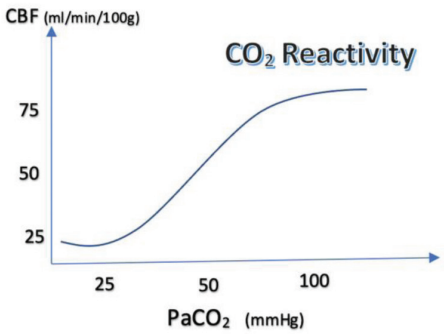


รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Oxygen extraction fraction ที่เพิ่มขึ้นเมื่อ cerebral perfusion pressure ลดลง (ดัดแปลงจากPower et al.[2])

เสี่ยงต่อการขาดเลือดมากขึ้นเมื่อมี perfusion pressure ลดลง[11,12]

นอกจากหลอดเลือดสมองจะมีการปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงของ cerebral perfusion pressure แล้ว หลอดเลือดยังมีการตอบสนองต่อระดับ carbon dioxide ในเลือดด้วย โดยเมื่อ CO_2 ในเลือดมีค่าเพิ่มขึ้นกล้ามเนื้อในหลอดเลือดจะมีการคลายตัว ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ส่งผลให้ cerebral blood flow เพิ่มขึ้น ในทางกลับกัน หาก CO_2

ลดลง ความสามารถในการตอบสนองของหลอดเลือดต่อระดับ CO_2 ในเลือดนี้เรียกว่า CO_2 reactivity[9]



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับ CO_2 ในเลือด และ cerebral blood flow (ดัดแปลงจาก Monica et al.[9])

ทั้งกลไกในการเกิด cerebral autoregulation และ CO2 reactivity ต่างก็ขึ้นกับความสามารถในการคลายตัวและหดรัดตัวเพื่อปรับเปลี่ยนขนาดของหลอดเลือดเช่นเดียวกัน cerebral autoregulation, cerebrovascular reserve และ CO_2 reactivity จึงมีความสัมพันธ์ต่อกัน กล่าวคือหาก CO_2 reactivity น้อย (หลอดเลือดขยายตัวน้อยเมื่อมีระดับ CO_2 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น) cerebrovascular reserve ก็จะน้อยตามไปด้วย ซึ่งส่งผลให้ cerebral autoregulation แย่ตามไปด้วย ถึงแม้ความสัมพันธ์นี้จะไม่ได้เป็นการแปรผันตรงเชิงเส้น (non linear relationship) เนื่องจาก autoregulation เป็นการตอบสนองของกล้ามเนื้อหลอดเลือดโดยตรงต่อแรงเชิงกลคือความดันที่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ CO_2 reactivity เป็นการตอบสนองของกล้ามเนื้อหลอดเลือดต่อสารเคมีโดยมี endothelial cellเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย อย่างไรก็ตามในทางคลินิกสามารถใช้ CO_2 reactivity ในการประมาณ cerebrovascular reserve และcerebral autoregulation ได้เป็นอย่างดี[13,14,15]

ความสำคัญในทางคลินิกของ cerebrovascular reserve ในภาวะ chronic cerebrovascular insufficiency

การมีภาวะ impaired cerebrovascular reserve แสดงถึงความสามารถในการรักษาระดับ cerebral blood flow ที่ลดลง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือด และอาจใช้เป็นปัจจัยหนึ่งในการพิจารณาเลือกการรักษาโดยการผ่าตัด extracranial-intracranial bypass เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงสมอง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ intracranial และ extracranial ICA stenosis จาก atherosclerosis การมี impaired cerebrovascular reserve หรือมีการเพิ่มขึ้นของ oxygen extraction fraction ทั้งในกลุ่ม symptomatic และ asymptomatic จะเพิ่มโอกาสเกิด ischemic stoke ในช่วงระยะเวลา 5 ปี เทียบกับกลุ่มที่มี cerebrovascular reserve ที่ปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่มี impaired cerebrovascular reserve จะมีโอกาสเกิด ischemic stroke 13-17%/ปี ในขณะที่กลุ่มที่ cerebrovascular reserve ปกติ โอกาสเกิด ischemic stroke 3-4%/ปี ($P < 0.05$)[16,17,18,19,20,21,22,23] ซึ่งการผ่าตัด extracranial- intracranial bypass ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะลดโอกาสเกิด ischemic stroke ลงแต่ผลที่ได้ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[23]

ในผู้ป่วยโรค Moyamoya จะมีภาวะ impaired cerebrovascular reserve อยู่แล้ว โดยผู้ที่มีภาวะ impaired cerebrovascular reserve ที่รุนแรงจะมีโอกาสเกิด ischemic event จะสูงกว่ากลุ่มที่ impaired cerebrovascular reserve ไม่รุนแรง (โอกาสเกิด ischemic eventในเวลา 3 ปี 15.6% ในกลุ่มที่ severe impaired CVR เทียบกับ 1.5% ในกลุ่มที่ CVR เสียไม่รุนแรง $P < 0.05$)[24]

ในด้านของการรักษาโรค Moyamoya การประเมิน cerebrovascular reserve ไม่ได้มีบทบาทมากนักในการตัดสินใจผ่าตัด STA-MCA bypass โดยส่วนใหญ่ศัลยแพทย์แพทย์จะตัดสินใจผ่าตัดจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยมีเพียงแค่บางสถาบันเท่านั้นที่ใช้ cerebrovascular reserve ในการตัดสินใจผ่าตัด[25,26] ในด้านการเลือกบริเวณในการผ่าตัด STA-MCA bypass การต่อหลอดเลือดในบริเวณที่มี cerebrovascular reserve ต่ำจะเกิด angiogenesis ได้ดีกว่าการต่อหลอดเลือดในบริเวณที่ cerebrovascular reserve ผิดปกติไม่มาก[27]

นอกจากการใช้ cerebrovascular reserve ในการ

พยากรณ์ความเสี่ยงในการเกิดสมองขาดเลือดในอนาคต และใช้ในการเลือกบริเวณในการตัดต่อหลอดเลือดแล้ว การประเมิน cerebrovascular reserve ในผู้ป่วย Moyamoya มีประโยชน์ในเรื่องการประเมินความเสี่ยงในการเกิดข้อแทรกซ้อนระหว่าง และหลังผ่าตัดอีกด้วย โดยผู้ป่วยที่มี Impaired cerebrovascular reserve ที่รุนแรง จะมีโอกาสเกิด perioperative ischemic stroke และ post operative hyper-perfusion syndrome มากกว่ากลุ่มที่ impaired cerebrovascular reserve ไม่รุนแรง[28,29,30]

การประเมิน cerebrovascular reserve

มาตรฐานในการวัด cerebrovascular reserve ทำได้โดยการเพิ่มระดับ CO_2ในเลือดของผู้ป่วย แล้วทำวัด cerebral blood flow ก่อนและหลังการเพิ่ม CO_2 จากนั้นนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกัน โดยการเพิ่มระดับ CO_2 ในเลือดอาจทำได้โดยการให้ Acetazolamide ทางหลอดเลือดดำซึ่ง Acetazolamide จะแพร่ผ่าน blood-brain barrier เข้าไปยับยั้ง enzyme carbonic anhydrase ใน brain ส่งผลให้ CO_2 มีค่าสูงขึ้น หรืออาจทำได้โดยการให้ผู้ป่วย สูดหายใจเอาก๊าซ CO_2 เข้าไปโดยตรง ส่วนการวัด cerebral blood flow นั้นสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การใช้ CT perfusion, MR perfusion, SPECT, PET หรือ transcranial doppler ultrasound[31]

การทำ acetazolamide challenge ทำได้โดยการให้ acetazolamide 16-18 mg/kg (บางสถาบันอาจให้ขนาดยา1g เท่ากันในผู้ป่วยทุกราย) ทางหลอดเลือดดำ โดยหลอดเลือดจะเริ่มขยายตัวที่ 5 นาทีหลังให้ยา และจะขยายตัวมากที่สุดที่ 10 นาที และฤทธิ์ยาจะหมดไปที่หลัง 20 นาที ในคนปกติ cerebral blood flow สามารถเพิ่มได้จากเดิม 30-60%

ค่า cerebrovascular reserve สามารถคำนวณได้จากสมการ

$$CVR = \frac{CBF_{postacetozolamide} - CBF_{preacetozolamide}}{CBF_{preacetozolamide}} \times 100$$

ข้อได้เปรียบของ acetazolamide challenge เมื่อเทียบกับการทำ CO_2 Inhalation คือไม่ส่งผลต่อ Systemic blood pressure, heart rate และ respiratory rate[31]

ผลข้างเคียงจากการให้ acetazolamide ที่ไม่รุนแรงสามารถพบได้บ่อยได้แก่ อาการชารอบริมฝีปาก หรือชาปลายมือปลายเท้าซึ่งพบได้ 51.4%, อาการปวดศีรษะพบได้ 42.4%, อาการปัสสาวะบ่อยพบได้ 13.5%, อาการคลื่นไส้พบได้ 12.7%, อาการอ่อนเพลียพบได้ 10.6%, การรับรสผิดปกติ 7.2% สังเกตว่าอาการเหล่านี้พบได้ค่อนข้างมาก แต่เป็นเพียงชั่วคราวและไม่มีอันตรายรุนแรง[31,32,33]

ข้อแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการได้รับ acetazolamide ที่มีการรายงานได้แก่การเกิด pulmonary edema, cardio-respiratory arrest ซึ่งพบได้น้อยมาก (< 1 %) และทั้งหมดเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี[34,35]

การเกิด ischemic stroke จาก steal phenomenon หลังได้รับ acetazolamide (กล่าวคือการที่หลอดเลือดที่ปกติมีการขยายตัวในขณะที่ หลอดเลือดที่ผิดปกติไม่สามารถขยายตัวได้ทำให้เลือดถูก shunt ออกจากบริเวณที่ผิดปกติจนสมองในบริเวณนั้นเกิดการขาดเลือด) เป็นข้อพึงระวังในทางทฤษฎี อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าว[31,36]

นอกจากผลข้างเคียงดังที่ได้กล่าวไปแล้ว acetazolamide ยังมีปฏิกิริยากับยาอื่นที่ต้องพึงระวัง ได้แก่

acetazolamide ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างซึ่งจะเพิ่มการขับยา lithium, quinidine, procainamide, methe- namine, phenobarbital และ salicylates ทำให้ระดับยาเหล่านี้ลดลง นอกเหนือจากการลดระดับยาบางตัวผ่านการทำปัสสาวะให้เป็นด่างแล้ว acetazolamide ยังสามารถเพิ่มระดับยา cyclosporine หากมีการใช้ร่วมกัน ซึ่งอาจทำให้เกิด nephrotoxicity ได้ และ acetazolamide ยังเพิ่มโอกาสเกิด digitalis toxicity อีกด้วย และหากได้รับ acetazolamide ร่วมกับ salicylate จะเกิดภาวะ metabolic acidosis และ CNS depression ได้[31]

นอกเหนือจากข้อด้อยของ acetazolamide ที่กล่าว

มาทั้งหมด ข้อจำกัดที่สำคัญที่สุดสำหรับการทำ acetazolamide challenge ในประเทศไทยคือ ไม่มีการนำเข้ายา intravenous acetazolamide

การทำ CO_2 inhalation test ทำได้โดยการให้ผู้ป่วยสูดดม CO_2 ความเข้มข้น 3 – 5 % แล้วทำการวัด cerebral blood flow โดยในคนปกติ $PaCO_2$ ที่เพิ่มขึ้น 1 mmHg จะทำให้ cerebral blood flow จะเพิ่มขึ้น 0.01–0.02 mL/g/min ผลการขยายตัวของหลอดเลือดนี้จะเกิดทันทีหลังสูดดม CO_2 และหลอดเลือดจะกลับสู่ภาวะปกติอย่างรวดเร็วหลังหยุดสูดดม CO_2

ค่า cerebrovascular reserve สามารถคำนวณได้จากสมการ

$$CVR = \frac{CBF_{post-CO_2} - CBF_{pre-CO_2}}{CBF_{pre-CO_2}} \times \frac{100}{Pa_{pre-CO2} - Pa_{post-CO2}}$$

ผลการเพิ่ม cerebral blood flow จากการทำ CO_2 inhalation test จะน้อยกว่า การทำ acetazolamide challenge อย่างมาก นอกจากนี้การทำ CO_2 inhalation test ยังมีผลข้างเคียงได้แก่การเปลี่ยนแปลง heart rate และ systemic blood pressure โดย blood pressure สามารถเพิ่มขึ้นได้สูงถึง 10 mmHg

โดยรวมแล้ว CO_2 inhalation test มีขั้นตอนการทำที่ซับซ้อนกว่า และให้ผลที่ชัดเจนน้อยกว่า acetazolamide challenge[31]

การประเมิน cerebrovascular reserve โดยการใช้ resting state hemodynamic parameter

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า การประเมิน cerebrovascular reserve แบบมาตรฐานไม่ว่าจะโดยการทำ acetazolamide challenge หรือการทำ CO_2 inhalation test ล้วนมีขั้นตอนที่ซับซ้อนพอสมควร มีผลข้างเคียงและข้อจำกัดอยู่ไม่น้อย ทำให้ในบางประเทศไม่สามารถประเมิน cerebrovascular reserve ได้ด้วยวิธีมาตรฐาน

การหาทางเลือกอื่นในการประเมิน cerebrovascular reserve จึงเป็นประโยชน์อย่างมาก

ในปี ค.ศ. 1984 Gibbs และคณะ สังเกตพบว่า ในผู้ป่วยหลอดเลือดแดง internal carotid ตีบตันบางรายจะมีการเพิ่มขึ้นของ mean transit time (MTT) ในขณะที่ค่า cerebral blood flow (CBF) และค่า cerebral blood volume (CBV) ยังไม่เปลี่ยนแปลง แสดงให้เห็นว่า resting state hemodynamic parameter (CBF, CBV, MTT) แต่ละตัวมีความไวไม่เท่ากันในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดสมองขาดเลือด โดยที่ MTT อาจบ่งบอกถึงการมี impaired cerebrovascular reserve ได้[37]

ปี ค.ศ. 2000 Kim และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion เทียบกับการวัด cerebrovascular reserve (CVR) จากการทำ acetazolamide challenge 99mTc-HMPAO SPECT ในผู้ป่วย unilateral ICA occlusion 10 รายพบว่า mean transit time (MTT) สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ (r = 0.69, $P < 0.05$) ในขณะที่ CBV, CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับCVR อย่างมีนัยสำคัญ[38]

ปี ค.ศ. 2002 Kikuchi และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion เทียบกับการวัด cerebrovascular reserve (CVR) จากการทำ acetazolamide challenge Xe SPECT ในผู้ป่วย chronic occlusive cerebrovascular disease 17 ราย (34 hemisphere) พบว่า กลุ่มที่มี severe impair CVR (CBF increase ≤ 0%) มี MTT สูงกว่ากลุ่ม moderate impair CVR (CBF increase > 0%, ≤ 15%) และกลุ่มปกติ (CBF increase > 15%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.0004$ และ $p < 0.0001$ ตามลำดับ) โดยMTTที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ CVR ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.789$, $P < 0.0001$) ส่วนค่า CBF, CBV ในแต่ละกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ39

ปี ค.ศ. 2002 Kaneko และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion เทียบกับการวัด oxygen extraction

fraction (OEF) จาก 15O-PETในกลุ่มตัวอย่าง 17 ราย ซึ่งปนะกอบด้วย ผู้ป่วย asymptomatic ICA stenosis 11 ราย และอาสาสมัครปกติ 6 ราย MTT สัมพันธ์กับ OEF อย่างมีนัยสำคัญ (r= 0.81, $P < 0.001$) ในขณะที่ CBF, CBV ไม่ได้สัมพันธ์กับ OEF อย่างมีนัยสำคัญ[40]

ปี ค.ศ. 2006 Tanaka และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion เทียบกับการวัด oxygen extraction fraction (OEF) จาก ^{15}O-PETในผู้ป่วย Moymoya disease 36 ราย พบว่า MTT สัมพันธ์ กับ OEF ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (R^2= 0.61, $P < 0.001$) โดยที่ CBV, CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับ OEF อย่างมีนัยสำคัญ[41]

ปี ค.ศ. 2008 Rim และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด cerebrovascular reserve (CVR) จากการทำ acetazolamide challenge SPECTในผู้ป่วย Moymoya disease 19 ราย พบว่า MTT สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญในบริเวณ MCA territory, basal ganglia area และ watershed area (r= -0.56 to -0.43, $P < 0.05$) CBV สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในบริเวณ watershed area (r= -0.65, $P < 0.05$) ส่วนค่า CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญในทุกบริเวณ[42]

ปี ค.ศ. 2008 Amita และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด oxygen extraction fraction (OEF) จาก ^{15}O-PETใน ผู้ป่วย cervical carotid occlusion 6 ราย (12 hemispheres) พบว่า MTT สัมพันธ์กับ OEF อย่างมีนัยสำคัญ (R^2 = 0.590, $p < 0.001$) ในขณะที่ CBV, CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับ OEF อย่างมีนัยสำคัญ[43]

ปี ค.ศ. 2009 Kim และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด CVR โดย acetazolamide challenge 99mTc SPECT ในผู้ป่วยที่มี unilateral ICA หรือ MCA stenosis จำนวน 23 ราย พบว่า MTT ที่เพิ่มขึ้นจากปกติเกิน 1.5 วินาที สัมพันธ์ กับ การมี impair CVR (CBF ลดลง > 15% หลังได้รับ acetazolamide) อย่างมีนัยสำคัญ (sensitivity 88%, specificity 70% $P < 0.001$)[44]

ปี ค.ศ. 2010 Park และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด CVR โดย acetazolamide challenge SPECT ในผู้ป่วย 35 รายที่ได้รับการผ่าตัด STA-MCA bypass (Moyamoya disease 26 ราย, atherosclerosis 9 ราย) ก่อนผ่าตัด, early post op (mean6.6 days), late post op (mean 6.4 months) พบว่าหลังผ่าตัด (late post op) CVR ในข้างที่ผ่าตัดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) และ MTT สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ ในช่วง pre op (r = 0.343, $p < 0.001$) และ late post op (r = 0.365, $p < 0.001$) โดยที่ CBV, CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ[45]

ปี ค.ศ. 2010 Eicker และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด CVR โดย acetazolamide challenge SPECT ในผู้ป่วย 13 ราย (symptomatic ICA/ MCA occlusion 9 ราย และ Moyamoya 4 ราย)พบว่า MTT และ TTP สัมพันธ์กับการ impaired CVR อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.005$) ในขณะที่ CBV, CBF ไม่ได้สัมพันธ์กับการ impaired CVR อย่างมีนัยสำคัญ[46]

ปี ค.ศ. 2016 Kawano และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion เทียบกับการวัด CVR โดย acetazolamide challenge SPECT ในผู้ป่วย Moyamoya 33 ราย

พบว่า MTT สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญในบริเวณ ACA territory (r = −0.5154, $p < 0.0001$) และ MCA territory (r = −0.5636, $p < 0.0001$) ส่วนในบริเวณ basal ganglia MTT ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ โดยการมี MTT ที่ยาวขึ้น สามารถทำนายการมี impaired CVR ได้ โดยมี sensitivity 68.4%, specificity 91.2%, positive predictive value 68.4% และ nega-

tive predictive value 91.2% ในขณะที่ CBF, CBV ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ[47]

ปี ค.ศ. 2017 Hashimoto และคณะได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ CT perfusion เทียบกับการวัด CVR โดย acetazolamide challenge ^{123}I-IMP SPECT ในผู้ป่วย unilateral ICA หรือ MCA stenosis 20 ราย พบว่า MTT สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.717$, $p < 0.001$) ในขณะที่ CBF, CBV ไม่ได้สัมพันธ์กับ CVR อย่างมีนัยสำคัญ[48]

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาการวัด resting state hemodynamic parameter เทียบกับการวัด CVR

Author	No. of cases	Disease	Method of measure resting hemodynamic	Method of measure CVR/ OEF	Result
Kim et al. 2000	10 cases	unilateral ICA occlusion	MR perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR
Kikuchi et al. 2002	17 cases (34 hemisphere)	chronic occlusive cerebrovascular disease	MR perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR
Kaneko et al. 2002	17 cases	asymptomatic ICA stenosis 11 cases normal volunteer 6 cases	MR perfusion	OEF ^{15}O-PET	MTT correlate with OEF
Tanaka et al. 2006	36 cases	Moyamoya disease	MR perfusion	OEF ^{15}O-PET	MTT correlate with OEF
Rim et al. 2008	19 cases	Moyamoya disease	CT perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR in MCA, basal ganglia & watershed area
Amita et al. 2008	6 cases (12 hemisphere)	cervical carotid occlusion	CT perfusion	OEF ^{15}O-PET	MTT correlate with OEF
Kim et al. 2009	23 cases	unilateral ICA/MCA stenosis	CT perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR (Sensitivity 88%, specificity 70%)
Eicker et al. 2010	13 cases	symptomatic ICA/MCA occlusion 9 cases Moyamoya 4 cases	CT perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT, TTP correlate with CVR
Kawano et al. 2016	33 cases	Moyamoya	MR perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR in MCA, ACA but not basal ganglia (Sensitivity 68.4%, specificity 91.2 %)
Hashimoto et al. 2017	20 cases	unilateral ICA/MCA stenosis	CT perfusion	acetazolamide challenge SPECT	MTT correlate with CVR

ในด้านของการศึกษาความสัมพันธ์ของ MTT กับอาการทางคลินิกโดยตรงนั้น

ปี ค.ศ. 2016 Robert และคณะรายงานการศึกษาการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ PET ในผู้ป่วย Symptomatic ICA occlusion 68 ราย แล้วติดตามการเกิด ischemic stroke ในช่วงเวลา 5 ปี แล้วทำ cox regression analysis พบว่า MTT ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิด recurrent stroke อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) sensitivity 77.8%, specificity 76.3%[49]

ปี ค.ศ. 2016 Hirai และคณะรายงานการศึกษาการวัด resting hemodynamic parameter จากการทำ MRI perfusion ในผู้ป่วย Moyamoya disease จำนวน 122 ราย (157 hemisphere) ซึ่งแบ่งกลุ่มตามอาการทางคลินิกเป็น asymptomatic, hemorrhagic, infarction และ TIA พบว่า MTT ในกลุ่มที่มีอาการ (TIA, hemorrhage, infarct) มี MTT ในทุก area ยกเว้น thalamus มากกว่า กลุ่ม asymptomatic อย่าง significant ($P < 0.01$) และกลุ่ม TIA มี MTTในบริเวณ frontal lobe ยาวกว่า hemorrhage อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)[50]

บทสรุป

การประเมิน Cerebrovascular reserve มีความสำคัญอย่างมากในกลุ่มผู้ป่วย chronic cerebrovascular insufficiency ทั้งในกลุ่ม atherosclerosis และ Moyamoya disease ซึ่งโดยมาตรฐาน Cerebrovascular reserve สามารถประเมินได้จากการทำ acetazolamide challenge หรือ CO_2 inhalation ซึ่งทั้งสองวิธีมีความเสี่ยง และข้อจำกัดอยู่พอสมควร การใช้ resting hemodynamic parameter คือ MTT จากการทำ CT perfusion หรือ MR perfusion มีความสัมพันธ์ กับ Cerebrovascular reserve โดยมี sensitivity และ specificity ในการประเมินภาวะ impaired cerebrovascular reserve อยู่ที่ 68.4-88% และ 70-91.2% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษาหลายการศึกษาไม่ได้เป็นการเปรียบเทียบ resting state hemodynamic parameter กับการวัด Cerebrovascular reserve โดยการใช้ acetazolamide challenge โดยตรง แต่ใช้การเปรียบเทียบกับการวัด oxygen extraction fraction แทน การแปลผลจึงต้องคำนึงถึงข้อจำกัดเหล่านี้ และในอนาคตควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความน่าเชื่อถือของการใช้ resting hemodynamic state ในการประเมิน Cerebrovascular reserve มากกว่าที่มีในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามในสถาบันที่มีข้อจำกัดในการวัด CVR โดยวิธีมาตรฐาน การใช้ resting hemodynamic parameter คือ MTT เพื่อทดแทนการวัด CVR โดยวิธีมาตรฐาน อาจทำได้ด้วยความระมัดระวัง

เอกสารอ้างอิง

1. Ajay G, Levi JC, Maya H, Diana D, Nikesh A, Huibo S, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2012;43:2884-91.
2. Power WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol. 1991;29:231-40.
3. Zhou D, Meng R, Si JL, Jing YY, Jia YD, Shu LS, et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. CNS Neurosci Ther. 2018;24:5-17.
4. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. Brain Behav. 2021;11:2176.
5. Bang OH. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. J Stroke. 2014;16:27-35.
6. Peter K, Maxim M, Travis MD, Kenneth VS, Adnan HS, Elad IL, et al. Cervical carotid artery stenosis latest update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2012;37:127-69.
7. Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease a review. Stroke. 1983;14:104-9.
8. Jong SK. Moyamoya disease epidemiology, clinical features and diagnosis. J Stroke. 2016;18:2-11.
9. Monica SV, Lorri AL, Arthur ML. Cerebral blood flow and vascular physiology. Anesthesiology Clin N Am. 2002;20:247-64.
10. Lassen NA, Christensen MS. Physiology of cerebral

blood flow. Br J Anaesth. 1976;48:71.

11. Paulson OB, Strandgaad S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. Cerebrovasc brain metab Rev 1990;2:161-92.
12. Georgios T, Andrei VA. Cerebral hemodynamics in acute stroke pathophysiology and clinical implications. J Vasc Interv Neurol. 2008;1:65-9.
13. Mauro U, Carlo AL. Interaction among autoregulation, CO2reactivity,and intracranial pressure a mathematical model. Vasc Physiol. 1998;274:H1715-28.
14. Enoch PW, Hermes AK, John LP. Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size. Am J Physiol. 1980;238:697-703.
15. Shahar L, Diana G, Victor M, Giris J. Impaired cerebral CO2vasoreactivity association with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291:H1856-61.
16. Reinhard M, Schwarzwe G, Briel M. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade artery disease. Neurology. 2014;83:1424-31.
17. Ajay G, J.Levi C, Maya H, Diana D, Nikesh A, Huibo S, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion a systematic review and meta analysis. Stroke. 2012;43:2884-91.
18. Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion. A xenon-133 single-photon emission computed tomography study. Stroke. 2002;33:1857-62.
19. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 2000;283:2122-27.
20. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. Brain. 2001;124:457-67.
21. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. J Nucl Med. 1999;40:1992-8.
22. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients?. Stroke. 1996;27:2188-90.
23. Garrett MC, Komotar RJ, Starke RM. The efficacy of direct extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic hemodynamic failure secondary to athero-occlusive disease a systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111:319-26.
24. Dominique H, Nathanaelle IA, Lionel C, Christina R, Marc AL, Jean PG, et al. Predictors of clinical or cerebral lesion progression in adult moyamoya angiopathy. Neurology. 2019;93:23.
25. Marco L, GreG Z, Raphael G, TereSa BS, Gary KS. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease. Neurosurg Focus. 2009;26:E5.
26. Norberto A, Ondrej C, Mario Z. Trends in the management of adult Moyamoya disease in the United States results of a nationwide survey. World Neurosurg. 2010;73 :361-4.
27. Nariai T, Suzuki R, Matsushima Y, Ichimura K, Hirakawa K, Senda M. Surgically induced angiogenesis to compensate for hemodynamic cerebral ischemia. Stroke. 1994;25:1014-21.
28. Antonucci, Burns, Pulling JR, Marks, Steinberg, Zaharchuk. Acute preoperative infarcts and poor cerebrovascular reserve are independent risk factors for severe ischemic complications following direct extracranial-intracranial bypass for Moyamoya disease. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:228-35.
29. Zhao WG, Luo Q, Jia JB, Yu JL. Cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. Br J Neurosurg. 2013;27:321-5.
30. Haruto U, Satoshi K, Kenji H, Tohru S, Kiyohiro H, Nagara T. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for Moyamoya disease. Stroke. 2015;43:2610-6.
31. Clifford JE, Pina CS. Perfusion imaging of cerebrovas-

cular reserve. Neuroimag Clin N Am. 2005;15:367–81.

32. Christopher NS , Robert LO, Jeremy EO, Bradley AE, Atul M. Side effects of acetazolamide a systematic review and meta–analysis assessing overall risk and dose dependence. BMJ Open Resp Res. 2020;7:e000557.
33. Humber GS, Theodore BK, Mary EM, Ronnie DF, Jerry DA, Jamie JG, et al. The rCBF response to diamox in normal subjects and cerebrovascular disease patients. J Neurosurg. 1987;67:525–34.DENNIS E. MCDONNELL
34. Zimmermann S, Achenbach S, Wolf M, Janka R, Marwan M, Mahler V. Recurrent shock and pulmonary edema due to acetazolamide medication after cataract surgery. Heart Lung. 2014;43:124–6.
35. Hu CY, Lee BJ, Cheng HF, Wang CY. Acetazolamide–related life–threatening hypophosphatemia in a glaucoma patient. J Glaucoma. 2015;24:e31–3.
36. Yonas H, Pindzola RR. Physiological determination of cerebrovascular reserves and its use in clinical management. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1994;6:325–40.
37. Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid–artery occlusion. Lancet. 1984;1:310–4.
38. Kim JH, Lee SJ, Shin T, Kang KH, Choi PY, Kim JH, et al. Correlative assessment of hemodynamic parameters obtained with T2 *– weighted perfusion MR imaging and SPECT in symptomatic carotid artery occlusion. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21:1450–6.
39. Kikuchi K, Murase K, Miki H, Yasuhara Y, Sugawara Y, Mochizuki T, et al. Quantitative evaluation of mean transit times obtained with dynamic susceptibility contrast–enhanced MR imaging and with (133)Xe SPECT in occlusive cerebrovascular disease. AJR Am J Roentgenol. 2002;179:229–35.
40. Kaneko K, Kuwabara Y, Mihara F. Validation of the CBF, CBV, and MTT values by perfusion MRI occlusive cerebrovascular disease: A comparison with 150–PET. Acad Radiol. 2002;11:489–97.
41. Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, Akimoto H, Ishiwata K, Ishii K, et al. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging – comparison with positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:291–300.
42. Rim HS, Kim YS, Shin SK. Which CT perfusion parameter best reflects cerebrovascular reserve? correlation of acetazolamide–challenged CT perfusion with single–photon emission CT in Moyamoya patients. Am J Neuroradiol. 2008;29:1658–63.
43. Amita K, Wade SS, William JP, Alessandro C, Jeffrey DC, Tom V, et al. Perfusion CT compared to H2150/ 0150 PET in patients with chronic cervical carotid artery occlusion. Neuroradiology. 2008;50:745–51.
44. Kim E, Sohn CH, Na DG, Kim JE, Chang KH, Kim JH, et al. Perfusion computed tomography evaluation of cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic steno–occlusive disease a comparison with the acetazolamide challenge 99mTc–hexamethylpropyleneamine oxime single–photon emission computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2009;33:546–51.
45. Park JC, Kim JE, Kang HS, Sohn CH, Lee DS, Oh CW, et al. CT perfusion with angiography as a substitute for both conventional digital subtraction angiography and acetazolamidechallenged SPECT in the follow–up of postbypass patients. Cerebrovasc Dis. 2010;30:547–55.
46. Eicker SO, Turowski B, Heiroth HJ, Steiger HJ, Hänggi D. A comparative study of perfusion CT and 99m Tc–HMPAO SPECT measurement to assess cerebrovascular reserve capacity in patients with internal carotid artery occlusion. Eur J Med Res. 2011;16:484–90.
47. Kawano T, Ohmori Y, Kaku Y, Muta D, Uekawa K, Nakagawa T, Amadatsu T, et al. Prolonged mean transit time detected by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging predicts cerebrovascular reserve impairment in patients with Moyamoya disease. Cerebrovasc Dis. 2016;42:131–8.

48. Atsumu H, Takeshi M , Katsuya K , Shouhei N ,Tohru H, Masahiko W, et al. Assessment of hemodynamic compromise using computed tomography perfusion in combination with 123 I-IMP single-photon emission computed tomography without acetazolamide challenge test. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:627-35.
49. Robert L. Grubb Jr, Colin PD, Tom OV, David AC, William JP. Relative mean transit time predicts subsequent stroke in symptomatic carotid occlusion. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25:1421-4.
50. Sakyo H, Motoki I, Yoji T, Shoko H, Tadashi N, Taketoshi M. Correlation between clinical presentations and hemodynamic parameters measured by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in adult patients with Moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:2814-20.