

**ARAŞTIRMA YAZISI****ORIGINAL ARTICLE****AKUT İSKEMİK İNMEDE TROMBOLİTİK TEDAVİNİN TRANSKRANİYAL TRİPLEX SONOGRAFİ İLE MONİTÖRİZASYONU: Ön çalışma\*****Mehmet Akif TOPÇUOĞLU, Demet Funda BAŞ, Amber EKER, Ethem Murat ARSAVA****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA****ÖZET**

**AMAÇ:** İlk 3 saat için hastaneye başvuran akut iskemik inme olgularında transkranyal tripleks ultrasonografinin (TTUS) rekanalizasyon tedavileri için hasta triajında kullanım potansiyeli incelenmiştir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Hastalar geliş, intravenöz (IV) rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) öncesi ve 45 dakika sonrası, intra-arteryel (IA) girişim öncesi, işlem sonu, tedavi sonrası 6. ve 24. saatlerde TTUS ile monitörize edilmiştir. Bu şekilde arter oklüzyonu olan (BT Anjiyografi + TTUS) ama litik tedavi uygulanamayan 10 hasta (Grup-I, TTUS grubu), IV rtPA (0,9 mg/kg) verilen 12 hasta (Grup-II, TTUS+IV tPA grubu), IV rtPA'ya sonolojik ve klinik yanıt gözlenmeyen ve girişimsel/intra-arteryel tedavi uygulanan 7 hasta (Grup-III, TTUS+IV-IA lizis grubu) ile TTUS yapılmayan 15 hasta (Grup-IV; IV 13 ve IV+IA 2 hasta) çalışılmıştır.

**BULGULAR:** TTUS ile tüm proksimal damar oklüzyonları başarılı şekilde belirlenmiştir. TTUS uygulanan hastalarda kapı-iğne zamanı uzamamış (66±30 ve 67±25 dakika) ve kanama oranlarında artma görülmemiştir (semptomatik: %10,5 ve %6,7; herhangi kanama: %37 ve %47). Rezidüel akım TIBI (veya COGIF) kategorilerinde oluşan iyileşmenin prognozu olumlu etkileme eğiliminde olduğu dikkati çekmiştir.

**SONUÇ:** TTUS yatak başında nöroloji uzmanı tarafından yapıldığında tedavi seçimi ve prognoz belirleniminde önemli bilgiler sağlar. Bu uygulamanın yararı geniş ölçekli çalışmalarla araştırılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Nörosonoloji, Transkranyal renk kodlu Doppler ultrasonografi, Akut iskemik inme, Doku plazminojen aktivatörü, nörogirişimsel, BT anjiyografi.

**TRIAGE OF ACUTE STROKE PATIENTS TO INTRA-ARTERIAL LYSIS WITH TRANSCRANIAL TRIPLEX SONOGRAPHY IS SAFE AND FEASIBLE: A PILOT STUDY****SUMMARY**

**BACKGROUND AND PURPOSE:** To determine utility of transcranial triplex sonography (TCTS) to select IV tPA unresponsive acute stroke patients for interventional treatment.

**METHODS:** 44 acute stroke patients with CT Angiography documented arterial occlusion were included. COGIF score of residual flow in the relevant artery was monitored with TCTS before and after IV tPA infusion, and before, at the end of, and 6 and 24 hours after intra-arterial intervention, if applied. There were 10 patients who had not received rtPA, 12 patients who received IV rtPA and TCTS monitoring, 7 patients who underwent interventional treatment after IV rtPA and TCTS, 13 patients who had IV rtPA but no TCTS, and 2 patients who directly underwent to interventional treatment without TCTS monitoring.

**RESULTS:** Without exception, TCTS allowed identification of the presence and site of clots in all patients including those in the basilar artery. In comparison with no TCTS groups, patients monitored with TCTS had similar door-to-needle time (66±30 vs. 67±25 min.), symptomatic hemorrhage rate (10.5% vs 6.7%), any hemorrhage rate (37% vs. 47%), and 3-month functional outcomes (modified Rankin score of 0-2: 42% vs. 47%). A multiple regression analysis documented a correlation between increase in COGIF score and better prognosis (modified Rankin score 1 point shift).

**CONCLUSIONS:** This study confirmed once again the high diagnostic potential of TCTS in acute stroke patients. The bridging of neurointerventional treatment to IV thrombolysis with TCTS guidance seems to be feasible and safe, and needs to be tested in large sample-sized studies.

**Key Words:** Neurosonology, transcranial color-coded Doppler ultrasonography, acute ischemic stroke, tissue plasminogen activator, neurointerventional, CT angiography.

**GİRİŞ**

İntravenöz rekombinant doku plazminojen

aktivatörü ("intravenous recombinant tissue plasminogen activator"=IV rtPA) akut iskemik inmede yararlı olduğu

**Yazışma Adresi:** Doç.Dr. Mehmet Akif TOPÇUOĞLU Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tel: 0(312)305 18 06 e-posta: mat@hacettepe.edu.tr

IV. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

\*: Bu çalışma V. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi 12-15 Mayıs 2010 Ilica Hotel-Çeşme/İzmir'de poster bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışma "TRIAGE OF ACUTE STROKE PATIENTS TO INTRA-ARTERIAL LYSIS WITH TRANSCRANIAL TRIPLEX SONOGRAPHY IS SAFE AND FEASIBLE: A PILOT STUDY" adıyla 13-16 Ekim tarihlerinde Seul/Kore'de düzenlenen 7. Dünya İnme Kongresi (The 7th World Stroke Congress)'nde poster bildiri olarak kabul edilmiş ve sunulacaktır.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (07 A 101 012).

**Geliş Tarihi:** 13.09.2010 **Kabul Tarihi:** 22.10.2010

**Received:** 13.09.2010 **Accepted:** 22.10.2010

gösterilmiş ve medikal otoriteler tarafından onaylanmış bir tedavi yöntemidir (1). İlk 3 saat içinde IV rtPA uygulaması ile 3. ay sonunda inme öncesi hayat kalitesine dönebilme veya bağımsız olarak gündelik yaşamını idame ettirebilme yetisine sahip oluş ile tanımlanmış olan iyi prognoz gösteren hasta oranı yaklaşık %30-50 oranında artmaktadır (1-2). Diğer taraftan hastaların yarısından çoğunun klavuzların tarif ettiği şekilde IV rtPA ile tedavi edilmelerine rağmen kötü prognoz gösterdiği söylenebilir. Özellikle büyük serebral damarların uzunsegmentoklüzyonu olan hastalarda IV rtPA'nın etkinliği düşmektedir. Anjiyografi ile kontrol yapılan az sayıdaki IV rtPA çalışmasında proksimal orta serebral arter ("Middle Cerebral Artery"=MCA) ve terminal internal karotid arter ("Terminal Internal Carotid Artery"=TICA) oklüzyonlarının rekanalizasyon oranının %25'lerin altında kaldığı gösterilmiştir (3). Akut iskemik inme tedavisinde vasküler trombotik oklüzyonun giderilmesi yani oklüzyonun rekanalize edilmesinin terapötik değerde olduğu şeklindeki genel paradigma uyarınca bu düşük oranlar başka rekanalizasyon yöntemlerine olan gereksinimi işaret eder.

IV rtPA tedavisinin ilk yarım saatinde rekanalizasyon sağlanan hastalarda iyi prognoz oranı rekanalizasyon sağlanamayanlar veya ancak geç dönemde sağlanabilenlere göre daha yüksektir. Ayrıca rekanalizasyonun derecesi (örneğin tam'a karşı parsiyel) de doğrudan iyi prognoz ile ilişkilidir (4). Yani akut iskemik inmede hiperakut dönemde ne kadar erken ve iyi derecede rekanalizasyon sağlanırsa prognoz da o kadar iyi olacaktır. Bu durumda tedavi öncesi vasküler oklüzyonun varlığı, oklüzif materyalin içeriği, boyutu ve uzunluğunu bilmek kadar tedavi sırasında ve sonrasında vasküler oklüzyonun durumunu bilmenin de kritik önemde olduğu söylenebilir.

İntra-arteriyel (İA) olarak direkt oklüzif trombus içine trombolitik uygulaması ile rekanalizasyon şansının arttığı ortaya konulmuştur (5). Nonfarmakolojik veya mekanik yöntemler ile rekanalizasyon oranının daha fazla artırılacağı düşünülmektedir (6-7). Tamamen geri çıkarılabilen stent uygulaması ile rekanalizasyonun %100 oranında başarılı olabileceği ortaya konulmuştur (8). İntraarteriyel girişimsel yöntemler rekanalizasyon varlığı ve derecesinin tedavi sırasında ve hemen sonrasında monitörize edilebilmesi avantajını da getirirler. Rekanalizasyonun her zaman reperfüzyon anlamına gelmediği ve dolayısıyla kliniğe yansımanın zamansal olarak değişkenlik

gösterebileceği gerçeği bu avantajın önemini işaret eder. Ancak IA yöntemlerin invazif ve yüksek komplikasyon oranları olması yanı sıra monitörizasyon avantajının da kısa süreli olduğu bilinmelidir. Dolayısıyla erken dönemden başlayarak IA tedavi verilen hasta grubunda da noninvazif ve tekrarlanabilir nitelikte bir vasküler patensi monitörizasyon yöntemine, vital bulgu optimizasyonundan başlayarak, tüm medikal yaklaşımın ayarlanması bağlamında bariz ihtiyaç bulunmaktadır.

İA mekanik ve/veya farmakolojik uygulama halen ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından IV rtPA aksine rutin terapötik uygulama için onay almamıştır. Ancak 15 yılı aşkın süredir başta üniversite hastaneleri olmak üzere birçok hastanede ağır imneli hastalarda onam ve etik kurul izni alınmak suretiyle kullanıldığı bilinmektedir. Sayılanlar dahil birçok dezavantajı arasında İA tedavinin en önemli kusuru tedaviye başlama süresinin uzunluğudur. En iyi merkezlerde bile tedaviye başlama süresi IV ile kıyaslandığında en az 1 saat daha uzundur. Bu noktadan hareketle IV tedavinin hızını IA tedavinin rekanalizasyon başarısı ile birleştirmek amacıyla kombine tedavi uygulamaları denenmiştir. Bu yöntemde önce IV tedavi uygulanmakta ardından düzelmeyen hastalar IA tedaviye alınmaktadır. Bu metodoloji pilot çalışmalarda güvenli bulunmuştur (9-10). Bu bağlamda klinik düzelmeyen belirtildiği gibi hemen olmayabileceği gerçeği bir hastayı IA tedaviye yönlendirmek için vasküler oklüzyonun IV rtPA sonrasında da devam ettiğinin ya da bu tedaviyle rekanalizasyonun sağlanmadığının dökümantasyonunun yararlı hatta gerekli olduğunu işaret eder. Dolayısıyla IV rtPA uygulaması esnasında vasküler statusun değerlendirilmesi ve monitörizasyonu önem taşımaktadır. Gerçekten de yatak başında transkranyal Doppler ultrasonografi (İngilizce kısaltması ve bilinen adıyla "TCD") ile yapılan monitörizasyon çalışmalarında rekanalizasyonun yüksek sensitivite ve spesifite ile belirlenebileceği ve bunun da tedaviye klavuzluk edebileceği saptanmıştır (11). Ancak kör bir teknik olan TCD ile oklüzyon/rekanalizasyon tanısının yüksek oranda ekspertis gerektirmesi bu alanda yaygın kullanımının önünde önemli bir engel olarak durmaktadır. Transkranyal anatomik B-mod görüntüleme ve renkli ultrasonografiyi ile TCD'yi kombine eden transkranyal triplex sonografi ("Transcranial Tripleks Ultrason=TTUS) daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir ve yine

IV rtPA alan akut MCA oklüzyonu olgularının monitörizasyonunda başarı ile kullanılabilceği bildirilmiştir (12). TTUS için kullanılan sonografi makinası ayrıca servikal ICA'nın da incelenmesini olanaklı kılar ki bu önemli bir avantaj olarak ele alınmalıdır. Akut iskemik inmede vasküler oklüzyonun belirlenmesinde kullanılan alternatif non/semi-invazif metodlar olarak bilgisayarlı tomografik (BT) veya manyetik rezonans (MR) anjiyografi testlerinin yapılması belirgin olarak daha fazla zaman almaktadır. Bunun ötesinde hem MR ve BT odaları genellikle bu hastaların bulunduğu acil veya nöroloji servislerine uzak olan radyoloji departmanlarında bulunmaktadır ve bu odalar kritik durumda olan akut iskemik inme hastalarının monitorizasyon ve gerektiğinde müdahalede bulunulmasına elverişli olmayabilir ya da genellikle değildir. Ayrıca hastane içi transfer zamankaybettirici olmasıyanı sıra benzer nedenlerle ciddi mortalite ve morbiditeye de yol açan nispeten güvensiz bir faaliyettir. Daha da önemlisi hem MR hem de BT incelemeleri "tek-vuruş" testleridir, yani sadece bir kez yapılır ve o anki durumu gösterir dolayısıyla hastanın serebrovasküler yapısını ancak çok kısa bir zaman dilimi için ortaya koyabilme olanağını vermektedirler. Dolayısıyla gerek IVrtPA'ya yanıtız olan hastaların kısa sürede belirlenmesi gerek rekanalizasyon tedavilerinin etkinliğinin monitörize edilmesi amacıyla nörosonoloji tetkikleri BT ve MR bazlı incelemelere göre çok elverişli bir pozisyonadadır. Bu proje ile akut iskemik inme hastalarında trombolitik tedavinin TTUS ile monitörizasyonunun ülkemizdeki ilk uygulaması yapılmıştır. TTUS'nin güvenliğinin ortaya konulmasına ek olarak uygulamanın lojistiği değerlendirilmiştir.

## **YÖNTEM ve HASTALAR:**

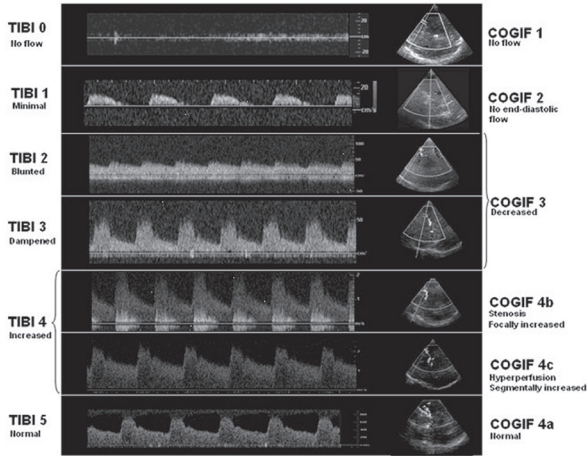
### **Hastalar:**

Çalışmaya Ocak 2008'de projelendirilip Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'na onayladıktan sonra (HEK 07/146) başlanmış ve iki yıl devam edilmiştir. Onam veren ve nörosonolojik çalışmaları tamamlanabilen toplam 44 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Sadece ilk 3 saat içinde BT anjiyografide ana serebral arterlerden en az birinde oklüzyon olduğu saptanmış olan hastalar sonografik olarak çalışılmıştır. Hastaları daha

sonra 5 gruba ayrılmıştır. İlk grubu IV rtPA için kontrendikasyon(lar) [detayları için bkz (13) ] bulunması nedeniyle tedavi verilmeyen ancak ultrasonografik olarak monitörize edilen 10 hasta oluşturmaktadır (Grup 1; Ultrason grubu). IV rtPA uygulanan ve nörosonolojik takip yapılan ancak girişimsel yöntemlere başvurulmayan 12 hasta (Grup 2, IV rtPA ultrason grubu) ile kombine tedavi uygulanan ve ultrasonik olarak monitörize edilen 7 hasta (Grup 3, kombine tedavi ultrason grubu) ultrason uygulanmadan IV rtPA (Grup 4, IV rtPA grubu) ve kombine tedavi (Grup 5, Kombine tedavi grubu) uygulanan sırasıyla 13 ve 2 hasta ile karşılaştırılmıştır. Grup 2 ve 3 bazı analizler için "ultrason tromboliz grubu" ve grup 4 ve 5 ise "klinik tromboliz grubu" olarak birleştirilmiştir.

### **Transkranial Tripleks Ultrason:**

Hastalar acil serviste beyin BT / BT anjiyografi yapıldıktan sonra klinik olarak IV veya IA tromboliz tedavi açısından değerlendirilmiştir. Bu aşamada tedavi öncesi transkranial ve karotis ultrasonografisi yapılmıştır. Intrakranial arterlerde akım karakteristikleri kaydedilmiştir. Klinik semptomatolojiden sorumlu arterdeki akım TIBI (14) ve COGIF (15) sistemine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama sistemlerinin ve ultrasonografik muayenenin detayları bu makalenin kapsamı ötesinde kalmakla birlikte sistemler kısaca şekil 1'de özetlenmiştir (16). Hiç akım tespit edilememiş ise TIBI 0 ve COGIF 1; minimal (sadece sistolik pik) akım saptanmış ise TIBI 1 ve COGIF 2, körleşmiş ("blunted") ise TIBI 2 ve azalmış ("dampened") ise TIBI 3 olarak kategorize edilir. TIBI 2 ve 3 akımlar COGIF sisteminde COGIF 3 (azalmış) olarak sınıflandırılır. Normal akım TIBI 5 ve COGIF 4a iken artmış akım hızı varsa spektral karakteristiklerine bakmaksızın TIBI 4 olarak adlandırılır. Oysa COGIF sisteminde akım fokal olarak artmış ise (Pseudostenosiz veya parsiyel rekanalizasyon) COGIF 4b ve segmental olarak artmış ise (Hiperemi/Hiperperfüzyon) COGIF 4c olarak kategorize edilmiştir.



Şekil-1: Rezidüel akımın sonografik derecelendirilmesi (Hepsi bu proje kapsamına alınmış hastalar olup (16) nolu referanstan alınmıştır. Sistemin detayları için aynı kaynağa başvurulabilir.)

IV rtPA uygulaması sırasında 30 ve 45 dakikalarda semptomatik intraserebral arter için sonografi tekrarlanmış, hastada iyileşme (TIBI veya COGIF skoru aynı veya daha yüksek) yok ise IA tedaviye alınmış ve bu tedavi sonrasında ve 24 saat boyunca monitörizasyon devam ettirilmiştir.

#### Klinik Parametreler:

Her hastada semptom başlangıç zamanı, acil servise giriş zamanı, IV veya IA tedavi uygulanmış ise bu tedavilere başlama ve bitiş zamanları not edilmiştir. TTUS yapıldığında eş zamanlı olarak NIH inme skalası (Kısaltılmış şekli: NIHSS) (17) ile klinik ağırlık saptanmıştır. Kapı-iğne zamanı ve hastanede yatış süresi kaydedilmiştir. Taburcu olurken tekrar NIHSS saptanmış ve modifiye Rankin skalası (18) ile global sakatlık seviyesi belirlenmiştir. Ölen hastalarda kesin ölüm nedeni kaydedilmiştir. Modifiye Rankin skalası ayrıca 3. ayda yüz yüze görüşme ile tekrar verilmiştir.

Her hasta için inme etiyolojik sınıflaması TOAST sistemi (19) modifiye edilerek yapılmış ve hastalar "kardiyoembolik", "aterotrombotik", "kriptojenik" ve "idiopatik" olarak 4 sınıfa ayrılmıştır. İdiyopatik grupta mekanizması bilinmeyen ya da araştırılmamış olan ve kriptojenik grupta ise emboli kaynağı ortaya konulamamış olan hastalar yer almaktadır. Diğer gruplar için kriterler orijinal TOAST sistemi ile aynıdır. Hastalarda risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, atrial fibrillasyon (AFib), hasta sinüs sendromu (SSS), koroner arter bypass greftlemesi (KABG), koroner arter hastalığı (KAH), kronik

obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), prostetik / mekanik kalp kapakçığı, konjesif kalp yetmezliği (KKY), dilate kardiyomiyopati (KMP), patent foramen ovale (PFO), sigara, gebelik ve önceden inme/ TIA geçirmiş olmak ) ve uygulanan tedaviler not edilmiştir.

#### Radyolojik parametreler:

Geliş beyin BT değerlendirilmiş ve hiperdens arter (20) ve "dot" işareti (21) ile ASPECT skoru (22) not edilmiştir. BT anjiyografide oklüzyon olan arter ve segmenti ile tarafı kaydedilmiştir. Tedavi sonrası beyin BT'lerde kanama varlığı/karakteristikleri ECASS sistemine göre hemorajik transformasyon (23) tip 1 ve 2 ve intraparenkimal hematoma (PH) tip 1 ve 2 olarak kategorize edilmiş (24) ve semptomatik olup olmaması (NIHSS 4 veya daha yükselmiş ise semptomatik) belirlenmiştir (1).

#### İstatistik:

Nümerik değerler "ortalama±standart sapma", kategorik olanlar "yüzde" ile ifade edilmiştir. Değerler yerine göre Mann-Whitney U, Student'in t testi, Ki kare ve çift yönlü ANOVA ile değerlendirilmiştir. İstatistikler için SPSS® versiyon-15 ve MedCalc® versiyon-2 paket programları kullanılmış ve anlamlılık seviyesi p=0,05 olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR:

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı farklılık göstermemektedir (Tablo 1). İnme risk faktörleri de hasta grupları arasında benzer frekanslarda saptanmıştır (Tablo 1). İnme ağırlığı Grup-3' de (median NIHSS 19,5) daha fazla olma eğiliminde olup diğer gruplar arasında farklılık görülmemiştir (Tablo-1). IV ve/veya IA yolla ile tedavi edilen gruplarda hastaneye geliş zamanı tedavi edilmeyen gruplardan kısa olma eğilimindedir: Semptom başlangıcı ile hastaneye varış arasında geçen ortalama süre Grup-1 için 121±53, ultrason tromboliz grubu (Grup 2+3) için 80±66 ve klinik tromboliz grubu (Grup 4+5) için 81±32 dakika olarak not edilmiştir (p=0,074).

Hiperdens arter veya dot işareti ile ASPECT skorları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (Tablo 1). BT anjiyografide oklüde olduğu dökümente edilmiş olan arter segmentleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Orta serebral arter (MCA) kök (M1) (n=17) ve M2 (n=8) segmentleri ile anterior serebral arter (ACA) A1 segmenti (n=1), posterior serebral arter (PCA) P1 segmenti (n=2), terminal internal karotis arter

veya sifon (T/SICA) (n=6) ve baziller arter (BA) (n=4) lokalizasyonları yani proksimal arterler için nörosonolojik değerlendirme ile BT anjiyografinin uyumu tamdır. Anterior koroidal arter (AntChor) oklüzyonu olan 1 hastada ise bulgular (TIBI 4) retrospektif olarak uyumlu olarak değerlendirilmiştir. MCA M3 segment oklüzyonu olan olgulardan (n=5) üçünde akım normal iken bir hastada segmental azalma şeklinde tespit edilmiştir. BT anjiyografi ile M1 oklüzyonu saptanan ve ultrason yapılan 10 hastadan 7'sinde TIBI 0 olup iki hastada TIBI 1 ve bir hastada TIBI 4 akım saptanmıştır. M2 veya bifurkasyon düzeyinde oklüzyon belirlenen hastaların hepsinde (n=5) TIBI 3 akım belirlenmiş iken terminal ICA veya sifon oklüzyonu saptanan 4 hastadan birinde TIBI 0, ikisinde TIBI 2 ve bir diğerinde de TIBI 3 akım saptanmıştır. A1 oklüzyonu olan hastada TIBI 2 ve P1 oklüde olan bir diğer hastada ise TIBI 3 akım görülmüştür. Baziller arter oklüzyonu olan 2 hastada ultrason ile perfüze eden akım saptanmamıştır. Litik tedavi uygulanmayan hastalarda (Grup 1) tercihin bir yansıması olarak rezidüel akım derecesi diğer gruplardan daha iyidir (Tablo 2): Perfüze etmeyen akım (TIBI 0-1) Grup-1'de %11 iken Grup-2'de %42 ve Grup-3'de %86'dır.

rtPA uygulamasına başlama zamanları Grup-2'de 168±89 (median 133,5), Grup-3'de 112±24 (median 112), Grup-4'de 151±30 (median 150) ve Grup-5'deki iki hastada ise 90 ve 150 (120±43) dakikadır. Kapı-iğne zamanları ise Grup-2'de 78,5±23,9 (median 75); Grup-3'de 49±14 (median 49); Grup-4'de 67,3±29,2 (median 60 ) ve Grup-5'de 52,5±31,8 (75 ve 30) olarak saptanmıştır. Kapı-iğne zamanı IV rtPA veya kombine yolla tedavi edilen hastalarda ultrasonografi uygulamasıyla değişmemektedir (IV rtPA için z=1,160; p=0,270 ve Kombine tedavi için z=1,118; p=0,5). Tedavi edilen tüm hastalar için ultrason yapılmasıyla kapı-iğne zamanının uzamadığı görülmüştür (66±30 vs 67±25, dakika; z=0,590, p=0,577) (Tablo-2).

İlk 24. saatin sonunda IV rtPA ile tedavi edilen gruplarda ortalama NIHSS azalması diğer gruplardan daha fazla olmakla birlikte ultrasonografi uygulamasıyla değişmemiştir. NIHSS'da 4'den fazla azalma olan yani klinik düzelme olan hasta sayısı Grup-1'de 4 (%40); Grup-2'de 5 (%42), Grup-3'de 3 (%43), Grup-4'de 10 (%77); klinik olarak kötüleşen hasta sayıları ise Grup-1'de 1, Grup-2'de 2, Grup-3'de 1

Tablo-1: Radyolojik ve klinik karakteristikler

	Grup-I	Grup-II	Grup-III	Grup-IV	Grup-V
US	+	+	+	-	-
IV rtPA	-	+	+	+	+
IA tedavi	-	-	+	-	+
n	10	12	7	13	2
Yaş (ort±SD) (median)	66,5±16,5 (72,3)	64,6±8,5 (67)	57,4±13,8 (55)	63,9±12,4 (67)	41,5±29 (21,62)
KADIN/ERKEK	6/4	4/8	3 / 4	10/3	1/1
NIHSS (ort±SD, median)	13,8±6,6 (11,5)	15,8±7,4 (13)	19,7±4,1 (19,5)	15,9±6,1 (14)	15,5±5 (12,19)
Geliş zamanı (ort±SD, median)	121±53 (135)	89±81 (55)	64±25 (60)	84±33 (80)	68±11 (60,75)
HMCAS/DS/yok	4/1/5	6/3/3	6/0/1	5/2/6	1/0
ASPECT (ort±SD, median)	8,8±1,3 (9)	8,6±1,5 (9)	9±1 (9)	9,2±1,1 (10)	10±0 (10,10)
(n)	(n=10)	(n=9)	(n=9)	(n=10)	(n=2)
Sağ/sol/bil	3/7/0	6/5/1	3/3/1	3/8/2	1/1/0
ARTER					
M1	2	3	5	6	1
M2/div	3	3	0	2	0
M3	2	1	0	2	0
A1	0	1	0	0	0
P1	0	1	0	1	0
T/SICA	2	2	1	0	1
AChor	1	0	0	0	0
BA	0	1	1	2	0
TIBI	(n=9)	(n=12)	(n=7)	Yok	Yok
0	0	5	5		
1	1	0	1		
2	1	1	1		
3	4	4	0		
4	1	1	0		
5	2	1	0		
COGIF	(n=9)	(n=12)	(n=7)	Yok	Yok
1	0	5	5		
2	1	0	1		
3	5	5	1		
4a	2	1	0		
4b	1	1	0		
4c	0	0	0		
Risk faktörleri					
Hipertansiyon	8	9	4	3	0
DM	5	4	2	2	0
Hiperlipidemi	4	2	2	2	0
AFib/SSS	6/0	3/2	3/0	2/1	1/0
KABG	2	2	0	1	0
KAH	5	4	2	2	0
KOAH	2	1	0	0	0
Prost./mek. kapak	1	0	1	2	1
KKY/DiHKMP	3	4	3	2	2
PFO	0	1	1	2	0
Sigara	1	4	1	1	0
İnme/TIA/PerEmb	0	3	1	1	0
Gebelik	1	0	0	0	0
Neoplazi	0	0	1	1	0

**Not:** Kısaltmalar için metne bakınız.

**Tablo-2:** Klinik ve Radyolojik Sonuçlar

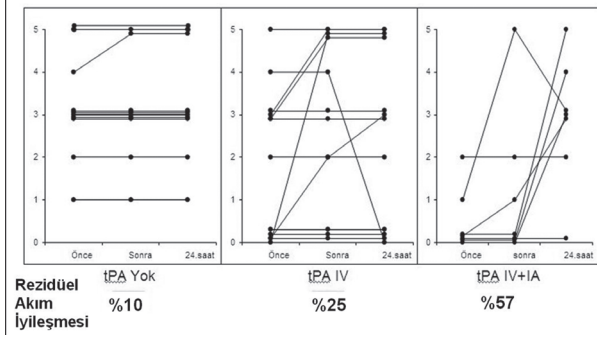
	Grup-I	Grup-II	Grup-III	Grup-IV	Grup-V
US	+	+	+	-	-
IV rtPA	-	+	+	+	+
IA tedavi	-	-	+	-	+
n	10	12	7	13	2
tPA ZAMANI	-	168±89 (133,5)	112±24 (112)	151±30 (150)	120±43 (90,150)
Kapı-iğne zamanı	-	78,5±23,9 (75)	49±14 (49)	67,3±29,2 (60)	52,5±31,8 (75,30)
<b>ERKEN SONUC</b>					
24 saat NIHSS	12±6,3 (13,5)	11,8±8,8 (10,5)	18,9±4,2 (19)	8±5,2 (7)	14±2,8 (12,16)
<b>BT</b>					
No Hem	7	9	3	7	1
HI1	2	0	0	2	0
HI2	1	2	1	3	1
PH1	0	0	2	0	0
PH2	0	1	1	1	0
<b>TABURCU</b>					
Süre (ort±SD, median)	25,3±21 (14,5)	14,3±9,3 (10,5)	39±9,7 (28)	19,5±13,7 (15)	23,5±3,5 (21,26)
<b>TEDAVİ</b>					
ASA	8	6	6	9	1
Clopi	1	1	1	1	0
Warfarin	1	4	2	2	2
UFH	2	1	2	2	0
DMAH	3	5	1	7	0
CAS	1	0	0	0	0
Dekompr	0	2	0	1	0
EVD	0	1	0	0	0
PPFOK	0	0	1	0	0
<b>MEKANİZMA</b>					
Kardiyoembolik	5	9	4	7	2
Aterotrombotik	2	1	2	1	0
Kriptojenik	3	1	1	5	0
İdiopatik	0	1	0	0	0
<b>mRS (tab)</b>					
0	0	0	0	4	0
1	1	4	1	3	0
2	2	2	1	0	1
3	0	2	2	2	0
4	3	1	1	1	0
5	0	0	1	1	0
6	4*	3*	1*	2*	1*
NIHSS (Tab) (ort±SD, median, n)	7,7±5,4 (8,5; n=6)	6,3±4,5 (7, n=9)	11,2±8,1 (9,5)	4,9±5,2 (19)	15
<b>mRS (3.ay)</b>					
0	2	3	1	5	0
1	0	1	0	2	0
2	1	2	2	0	0
3	1	2	2	2	1
4	2	1	0	1	0
5	0	0	1	1	0
6	4*	3*	1*	2*	1
*	Kardiyojenik şok±AMI (2), AC Abse-sepsis (1), TTH (1)	TTH (19)	*TTH (1)	*TTH (1) Masif PTE (1)	*Kardiyojenik şok (1)

hasta olup Grup-4'de kötüleşme olmamıştır. Grup-5'deki iki hastada ise klinik olarak belirgin değişme olmamıştır. Ultrasonografi yapılması tedavi gruplarında farklılık oluşturmamıştır (Düzelme: %42 vs %67; Kötüleşme: %10 vs %0, Grup 2+3 vs Grup 4+5).

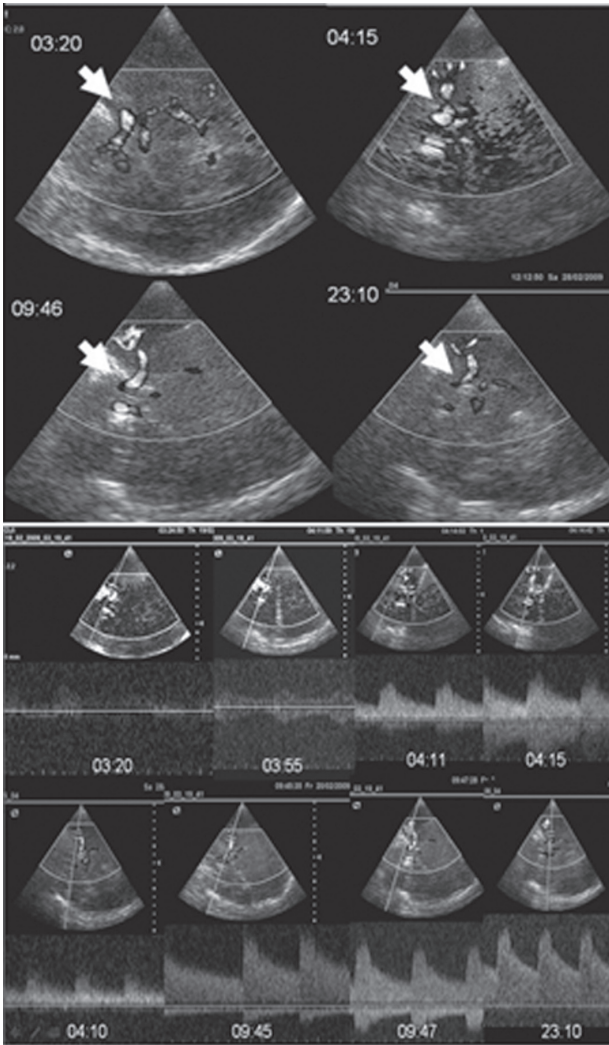
24-36 saat arasında elde olunan beyin BT'lerde saptanan kanama komplikasyonu açısından ultrasonografi yapılması bir etkide bulunmamıştır (Tablo-2). Herhangi bir intraserebral hemorajik komplikasyon Grup-1'de 3, Grup-2'de 3; Grup-3'de 4; Grup-4'de 6 ve Grup-5'de 1 hastada tespit edilmiştir. Ultrasonografi yapılmasıyla tedavi gruplarında hemoraji oranlarında artma görülmemiştir (semptomatik: %10,5 vs %6,7; herhangi kanama: %37 vs %47; Grup 2+3 vs Grup 4+5, p=0,688 ve p=0,184).

Ortalama hastanede yatış süresi, inme etyolojik kategorisi ve hastanede uygulanan diğer tedaviler açısından gruplar arasında farklılık görülmemiştir. Taburcu olana dek ortalama NIHSS azalması (Grup-1'de 3; Grup-2'de 2,9; Grup-3'de 8,5, Grup-4'de 6,6) ultrasonografi uygulanan tedavi gruplarında daha az olma eğilimi göstermiş olup (p=0,056, z=-1,914) bu durum Grup-3'deki rezistan ve ağır hastalardan kaynaklanmaktadır. Sonografi yapılan hastalarda TIBI şifti (1 puan artış) ile 24. saatte (r=0,557; p=0,002) ve taburcu olurken (r=0,497; p=0,013) belirlenen NIHSS şifti (1 puan) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer taraftan TIBI skoru artan hastalarda NIHSS azalması anlamlı olarak fazladır (ortalama NIHSS azalması: 10,6±7,4 vs 1,1±5,6, p=0,003). Yine 1 derece TIBI/COGIF artışı ile 3. ay modifiye Rankin skoru 1 birim azalması arasında (n=29) pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,448, p=0,018). Rankin skoru şifti ile yaş, trombolitik ajan kullanmama ve TIBI artışı arasında eğilim saptanmaktadır [F=2,936; p=0,054, OR= 0,520 (0,094-0,946)].

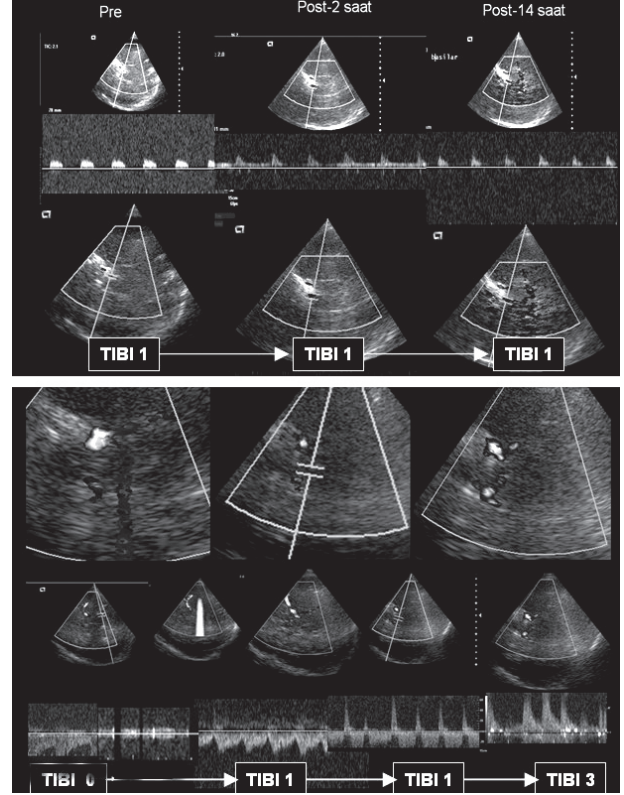
Hastalarda TIBI skorlarındaki değişim Şekil-2'de özetlenmiştir. Bu kısmın sonunda proje kapsamında incelenen hastalardan IV rtPA'ya yanıtız olup IA tedavi ile tam rekanalizasyon sağlanan ve sol MCA oklüzyonu (Şekil 3) ile baziller arter oklüzyonunda rekanalize olmayan (Şekil 4a) ve olan (Şekil 4b) örnekler verilmiştir.



Şekil-2: TIBI skorlarında değişme



Şekil-3: Sol MCA kök oklüzyonu (Ok): Üst panel renkli ultrasonda rekanalizasyon (Ok), yan panel TIBI 0 olan akımın progresif olarak TIBI 5'e iyileşmesi.



Şekil-4: Üst panel: Baziller arterde rekanalizasyon sağlanamayan hastanın sonografi takibi (İşlem öncesi ve sonrasında TIBI 1 akım, end-diastolik akım sıfır). Alt Panel: Baziller arter oklüzyonunda belirgin rekanalizasyon. Not: Her iki hastada da baziller arter tepe segmenti transtemporal yolla insone edilmiştir.

#### TARTIŞMA:

Bu pilot projede başlıca üç bulgu elde edilmiştir. Bunlardan ilki aynı zamanda çalışmanın hipotezi de olan "Akut iskemik inme hastalarında yatak başında tedavi edecek olan nörolog tarafından yapıldığında transkranial ultrasonografi ile yapılacak trombolitik triajı güvenlidir." önermesini doğrulayan bulgulardır. Bu bağlamda kapı iğne zamanının trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ultrasonografi yapılan gruplarda değişmemesi tedavide gecikmeye neden olunmadığını işaret etmektedir. Diğer taraftan trombolitik nedenli intraserebral hemorajik komplikasyon oranları ultrasonografi yapılan hastalardan yapılmayanlardan farklı değildir. Ultrasonografi yapılan hastalarda klinik sonlanım ölçütleri de değişiklik göstermemiştir. Dolayısıyla bu uygulamanın geniş hasta sayısına sahip çalışmalara konu olması gerekmektedir. Yani nörosonolojik yöntemlerle yatak başında intra- ve ekstrakranial arterlerde

akımın monitörize edilerek trombolitik tedaviye uygunluk, tedavi sırasında yanıt ve sonrasında re-oklüzyon gibi komplikasyonların belirlenebilmesinin prognoza olumlu şekilde yansımaları olasıdır. Gelecekte bu sistem doku perfüzyonunun saptanması veya sonik kontrastlarla oklüzif materyalin tanımlanması seviyesine gelebilir. Şimdiki zamanda küçük boyutlu belki çanta şeklinde ultrason cihazları ile ortalama bir sonograf -ki bir doktor veya teknisyen olabilir- servikal, transorbital ve transkraniyal incelemeyi ortalama 15 dakika içinde tamamlayabilir. Bu sonografik veya nörosonolojik inceleme hasta yatağı başında yapılabildiğinden özellikle tedavi penceresinin sonuna doğru gelen hastalar için vital bulguların monitörizasyonu, fizik ve nörolojik muayene, beyin tomografisi ve laboratuvar testlerinin alınması esnasında eş zamanlı olarak yapılabileceği için ek zaman kaybına yol açmayacaktır (25-26). Ayrıca nörosonolojik değerlendirme IV trombolitik tedavinin uygulandığı yoğun bakım ünitesinde rahatlıkla gerçekleştirilebilir. Rekanalizasyon sağlanması durumunda trombolitik tedavinin kesilmesi yani kalan dozun verilmemesi ve rekanalizasyon olmaması durumunda ise hastanın İA tedaviye triajı bu suretle mümkün kılınabilir (12). Bu şekilde trombolitik tedavi titrasyonu olası hale gelebilir. Ambulansta paramedik tarafından nörosonolojik olarak akut major serebrovasküler oklüzyonların tespiti ve buna göre hastanın getirileceği medikal fasilitenin belirlenmesi konunun başka ama kritik bir yönünü tartışmaya açmaktadır (27). Dahası, transkraniyal nörosonografi ile büyük boyutlu intraserebral hematomların belirlenmesi mümkündür (28). Özellikle BT ile tespit edildikten sonra hematoma boyutunun takibinde TTUS kullanılabilir. Ayrıca masif serebral infarktlarda orta hat şifti (29), kafa içi basınç artışı ve ventrikül boyutu (30) da TTUS ile monitörize edilebilir ve hastanın zamanında dekompresif tedaviye alınması kolaylaşır. Dolayısıyla nörosonoloji sadece trombolitik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde değil ayrıca bu tedavinin kanama ve ödem gibi kritik komplikasyonlarının tanısında ilk test olmasa da takibinde verimli bir pozisyonu olması olasılığı az değildir. Doğaldır ki sayılan önermelerin hepsi deneyseldir ve şimdide

rutin hastane pratikleri için önerilmesi mümkün değildir. Ancak, tamamının yararlılığı gelecekte yapılacak çalışmalar ile gösterilebilir.

Projemizde ortaya çıkan ikinci sonuç aslında bir yan bulgu olup tüm proksimal damar oklüzyonlarının transkraniyal ultrasonografi ile başarılı şekilde belirlenebileceğinin görülmüş olmasıdır. MCA oklüzyonunun transkraniyal Doppler ile yeterli sensitivite ve spesifite ile belirlenebileceği bilinmektedir (15). Ancak ilk tanı modalitesi olarak genellikle tercih edilmediğini söyleyebiliriz (31). Stenozların tespitinde makül seviyede iken (32), TCD ile terminal ICA ve baziller arter oklüzyonunun belirlenmesi düşük sensitivite nedeniyle önerilmez (33-34). Transkraniyal renkli Doppler bu arterlerin hem tespitini hem de patolojilerinin tanınmasını TCD'ye göre daha kolay ve doğru hale getirir (35-36). Baziller arterde BT- veya MR-anjiyografinin doğruluğunu artırması yanı sıra ilk yapıldığında anjiyografi ile korelasyonu ortaya konulduktan sonra özellikle transtemporal yöntemle transkraniyal renkli Doppler ultrasonografi takipte yeterli derecede etkili olabilir (37). Aynı öngörünün terminal ICA oklüzyonu için de geçerli olmaması için bir neden bulunmamaktadır. Ancak baziller ve terminal ICA patolojisi olan hastaların sayısı projemizde çok az olup belirli bir sonucu işaret etmiyor da olabilir. Bu önermenin de MCA için olduğu (25) gibi geniş ölçekli çalışmalar ile test edilmesi gereklidir.

Projemizin işaret ettiği üçüncü sonuç da yine kollateral bir bulgu olup sonografik akım değişikliklerinin prognostik olduğu şeklindedir (14). Sonografi yapılan hastalarda TIBI, veya COGIF, şifti ile 24. saat ve taburcu edilirken elde olunan NIHSS şifti ile 3. ay Rankin skoru şifti arasında doğrudan korelasyon saptanmıştır. Dolayısıyla erken dönemde prognostifikasyon için nörosonoloji ek bir kriter olarak ele alınabilir. Başka çalışmalarda (38-39) da gösterilmiş olan bu bulgu prospektif olarak da doğrulanırsa kullanımının yaygınlaştırılmasını önermek mümkün olabilir.

Kısaca çalışmamızın göreceli olarak az sayıda hasta üzerinde ortaya koyduğu sonuç TTUS yatak başında nöroloji uzmanı tarafından yapıldığında tedavi seçimi ve prognoz belirleniminde önemli bilgiler sağlar şekline indirgenebilir.



**KAYNAKLAR:**

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*1995 Dec 14;333(24):1581-7.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*2007 Jan 27;369(9558):275-82.
3. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, 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 Jan;29(1):4-11.
4. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*2001 Jun 19;103(24):2897-902.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*1999 Dec 1;282(21):2003-11.
6. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks W, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*2008 Apr;39(4):1205-12.
7. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*2008 Aug;29(7):1409-13.
8. Jahan R. Solitaire Flow-Restoration Device for Treatment of Acute Ischemic Stroke: Safety and Recanalization Efficacy Study in a Swine Vessel Occlusion Model. *AJNR Am J Neuroradiol*2010 Jul 15.
9. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*1999 Dec;30(12):2598-605.
10. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*2004 Apr;35(4):904-11.
11. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*2000 May;31(5):1128-32.
12. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, Sztajzel RF. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke*2006 Jul;37(7):1805-9.
13. Topcuoglu MA, Arsava E, Saribas O Akut iskemik inme tedavisi. In: Balkan S, editor. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Ankara: Gunes Kitabevi; 2009. p. 225-41.
14. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. 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 Jan;32(1):89-93.
15. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G, Kaps M. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke*2009 Oct;40(10):3238-44.
16. Topcuoglu MA, Unal, A., Arsava, E.M. . Advances in transcranial Doppler clinical applications. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*2010;4(4):343-58.
17. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*1989 Jul;20(7):864-70.
18. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*1991 Oct;22(10):1242-4.
19. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*1993 Jan;24(1):35-41.
20. Launes J, Ketonen L. Dense middle cerebral artery sign: an indicator of poor outcome in middle cerebral artery area infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1987 Nov;50(11):1550-2.
21. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Hyperdense sylvian fissure MCA "dot" sign: A CT marker of acute ischemia. *Stroke*2001 Jan;32(1):84-8.
22. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet*2000 May 13;355(9216):1670-4.
23. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, Chadwick AE, Krous HF, Kinney HC. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA*2006 Nov 1;296(17):2124-32.
24. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*2001 Feb;32(2):438-41.
25. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol*2006 Oct;5(10):835-40.
26. Gerriets T, Goertler M, Stolz E, Postert T, Sliwka U, Schlachetzki F, Seidel G, Weber S, Kaps M. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2002 Jul;73(1):17-20.
27. Holscher T, Schlachetzki F, Zimmermann M, Jakob W, Ittner KP, Haslberger J, Bogdahn U, Boy S. Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment. 1. Feasibility of prehospital cerebrovascular assessment. *Cerebrovasc Dis*2008;26(6):659-63.
28. Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke*1993 Oct;24(10):1519-27.
29. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*1995 Apr;5(2):105-8.
30. Mursch K, Vogelsang JP, Zimmerer B, Ludwig HC, Behnke J, Markakis E. Bedside measurement of the third ventricle's diameter during episodes of arising intracranial pressure after head trauma. Using transcranial real-time sonography for a non-invasive examination of intracranial compensation mechanisms. *Acta Neurochir (Wien)*1995;137(1-2):19-23; discussion -4.

31. Hou WH, Liu X, Duan YY, Wang J, Sun SG, Deng JP, Qin HZ, Cao TS. Evaluation of transcranial color-coded duplex sonography for cerebral artery stenosis or occlusion. *Cerebrovasc Dis*2009;27(5):479-84.
32. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, Smith HH, Nichols F, Rogg J, Cloft HJ, Wechsler L, Saver J, Levine SR, Tegeler C, Adams R, Sloan M. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology*2007 Jun 12;68(24):2099-106.
33. Brandt T, Knauth M, Wildermuth S, Winter R, von Kummer R, Sartor K, Hacke W. CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia. *Stroke*1999 Mar;30(3):606-12.
34. Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, Lopez J, Valenzuela M, Rivas R. Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke*2009 Jun;40(6):2037-41.
35. Krejza J, Swiat M, Pawlak MA, Oszkinis G, Weigele J, Hurst RW, Kasner S. Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography. *J Neuroimaging*2007 Oct;17(4):311-4.
36. Swiercz M, Swiat M, Pawlak M, Weigele J, Tarasewicz R, Sobolewski A, Hurst RW, Mariak ZD, Melhem ER, Krejza J. Narrowing of the middle cerebral artery: artificial intelligence methods and comparison of transcranial color coded duplex sonography with conventional TCD. *Ultrasound Med Biol*2010 Jan;36(1):17-28.
37. Kermer P, Wellmer A, Crome O, Mohr A, Knauth M, Bahr M. Transcranial color-coded duplex sonography in suspected acute basilar artery occlusion. *Ultrasound Med Biol*2006 Mar;32(3):315-20.
38. Rubiera M, Cava L, Tsivgoulis G, Patterson DE, Zhao L, Zhang Y, Anderson AM, Robinson A, Harrigan MR, Underwood E, Horton J, Alexandrov AV. Diagnostic criteria and yield of real-time transcranial Doppler monitoring of intra-arterial reperfusion procedures. *Stroke*2010 Apr;41(4):695-9.
39. Alexandrov AV, Tsivgoulis G, Rubiera M, Vadikolias K, Stamboulis E, Molina CA, Alexandrov AW. End-diastolic velocity increase predicts recanalization and neurological improvement in patients with ischemic stroke with proximal arterial occlusions receiving reperfusion therapies. *Stroke*2010 May;41(5):948-52.