

DERLEME**REVIEW****KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI NÖROSONOLOJİSİ****Mehmet Akif TOPÇUOĞLU, Ethem Murat ARSAVA****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA****ÖZET**

Nörolojik yoğun bakımlarda kafa içi basıncı yükselmesi sadece sık görülmesinden dolayı değil aynı zamanda tedavi edilebilir olmasından dolayı da önemli bir problemdir. Birçok hastalığın seyrinde kafa içi basıncının doğrudan ölçümü ya da tahmin edilmesinin kritik önemi vardır. Non-invazif ve yatak başında kullanılabilen birçok nörosonolojik yöntem ile kafa içi basıncı monitörize edilebilir. Bu makalede bu yöntemler literatür bilgisi ışığında pratik uygulama temel alınarak gözden geçirilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Transkraniyal Doppler, B-mod, pulsatilite, orta hat şifti, orbital sonografi, otoresülasyon.

NEUROSONOLOGY OF INTRACRANIAL PRESSURE INCREASE**SUMMARY**

Increase in intracranial pressure (ICP) is one of the most significant problems in the neurological intensive care units not only due to its high prevalence, but also due to its treatable nature. Direct measurement or indirect estimation of ICP during the course of many neurological diseases is of critical importance. A variety of neurosonological methodologies, which are totally non invasive and applicable at the bed-side repeatedly, have extensively been used to evaluate and monitor ICP. These neurosonological techniques, including most recent developments, are herein reviewed primarily from the perspective of practical applications.

Key Words: Transcranial Doppler, B-mode, Pulsatility, Mid-line shift, orbital sonography, autoregulation.

Başta transkraniyal Doppler ultrasonografi (İngilizcesi'nin akronimi TCD) ve B-mod transkraniyal sonografi olmak üzere nörosonolojik tekniklerin önemli bir kullanım alanı kafa içi basıncının (KİB) tahmini ve serebral sirkülasyonu arrest yani beyin ölümü tanısının doğrulanmasıdır. Bu endikasyonlarda hasta yatağı başında yapılabilmesi, tamamen non-invazif olması, uygulamasındaki kolaylık ve tekrarlanabilirlik nörosonolojiyi ilk tercih edilen testlerden biri haline getirmektedir. Bu makalede nörosonolojik tekniklerin KİB ölçümü ve tahmini özelinde detayları verildikten sonra uygulama pratikleri üzerinde durulmaktadır.

TRANSKRANIYAL DOPPLER

Kafa içi basınç artışında TCD dalga formunda tipik değişiklikler olmaktadır. Bunlar end diastolik akım hızının (EDV) azalması, pik sistolik ve ortalama akım hızının (sırasıyla PSV ve Vmean) azalması, pulsatilite ve rezistans indekslerinin artması ile trans-sistolik zamanın kısalmasıdır. Spektrum kontur detaylarının kaybı diğer önemli bir bulgudur. Venöz TCD'de intrakraniyal venlerde akım hızı ve pulsatilitenin artışı erken bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Trans-orbital sonografide santral retinal arter (SRA) akım

hızındaki azalma da önemlidir.

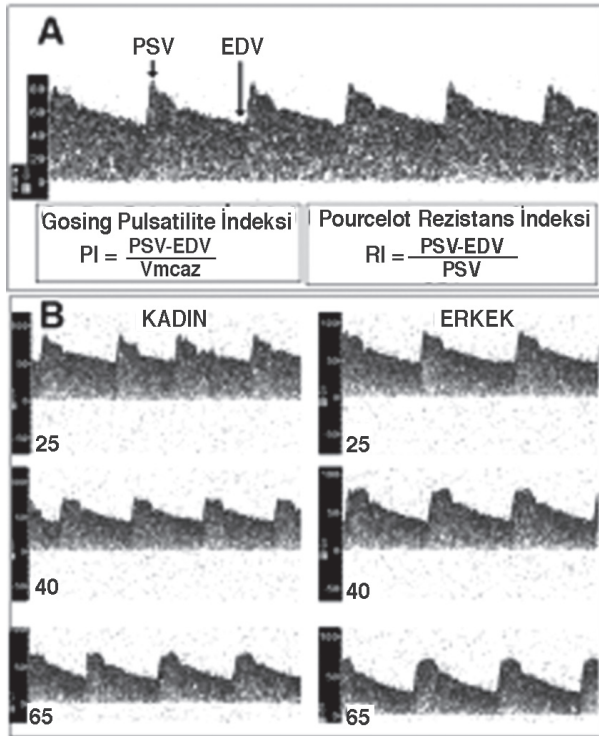
Pulsatilite indeksi

KİB artış sendromunun (KİBAS) en çok çalışılmış olan Doppler bulgusu pulsatilite indeksinin artışıdır. Pulsatilite indeksi (Pİ) spektral konfigürasyonun matematiksel ifadesi olup PSV'nin EDV'den farkının Vmean'a oranıdır (Şekil-1a) (1). Kısaca bir kardiyak siklus boyunca kan akım hızı değişikliklerini ifade eden bir büyüklüktür. Oransal bir ifade olduğu için birimi yoktur ve önemlisi insonasyon açısına bağlı değildir.

Pulsatilite indeksi TCD cihazlarında teorik olarak önerildiği gibi spektrogram zarfının altındaki alanın yani integralin ölçümü ile değil, belirli bir süpürme zamanı boyunca maksimum ve minimum akım hızlarına Gosling formülünü (Şekil-1a) uygulayarak hesaplanır. Dolayısıyla bir dezavantaj olarak kullanılan kazanç ("gain") ayarında doğrudan etkilenir. Kısaca gain artırılırsa Pİ azalırken, gain azaltılırsa Pİ artar (2). Diğer bir dezavantajı ise PSV, EDV ve Vmean gibi üç ayrı değişkeni içermesinden dolayı tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır (3).

Spektrogram morfolojisinin diğer bir matematiksel ifadesi olan rezistans indeksi (Rİ) (Şekil-1a) ile pulsatilite indeksinin arasındaki

bağlantının non-linear olduğu bilinmelidir. Formüllerden pulsatilite indeksi ile Vmean'ın çarpımının rezistans indeksi ile PSV çarpımına eşit olduğu görülebilir. İlişkiyi doğrusal olarak kabul ederek yapılan bir hesaplamada ise "RI = 0,17 ± 0,43xPI" olarak hesaplanmıştır (2). Diğer taraftan pulsatilite indeksinin vazomotor reaktivite (VMR) yerine ikame edilemeyeceği bilinmelidir. Aslında VMR'in yerini tutmadığı gibi VMR hakkında bilgi de vermemektedir. Pulsatilite indeksinin VMR değişikliklerin en çok %17'sini açıklayabildiği gösterilmiştir (2)



Şekil-1: A: Üst panelde pulsatilite ve rezistans indekslerinin formülleri görülmektedir. B: 25, 40 ve 65 yaşlarında kadın ve erkekler için MCA spektrogram patern örnekleri gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle pulsatilitenin hafif derecede artmasının yanı sıra spektrogram kontur detaylarının kaybolması genellikle gözlenebilen bulgulardır. (Sonogramların bir kısmı "TCD stimulator" www.hemodynamics.com'dan modifiye edilmiştir).

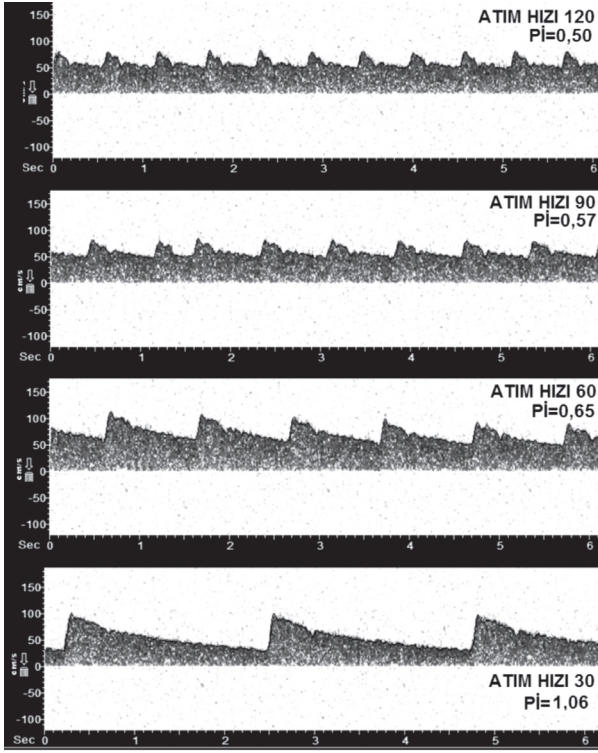
Pulsatilite indeksinin normal değeri

Pulsatilite indeksinin normal değeri orta serebral arter (İngilizce akronimi MCA) için 0,6 ile 1,1 arasındadır. Pİ'nin taraf (sağ-sol) veya proksimal-distal farkı yoktur. Sağ sol farkı MCA için %20, posterior serebral arter (PCA) için %24 ve anterior serebral arter (ACA) için %30'dan daha azdır. İntrakranial arterler arasında pulsatilitenin farklı olması beklenmez. Ayrıca günden güne veya gün içi fark da olmamalıdır. Değişik günlerde yapılan ölçümler arasındaki fark MCA için en çok %28, PCA için %30 ve ACA için %34 olarak verilmiştir (2).

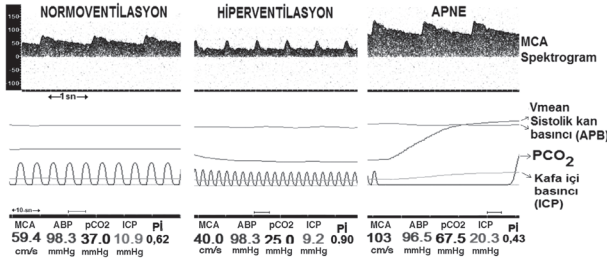
Pİ yaş ile artar ve bu artış özellikle hipertansiyonun sebep olduğu küçük damar hastalığı sonucu gelişen vasküler rarefaksiyon (seyrelme) ile korele olduğu sanılmaktadır (Şekil-1b). Pulsatilitenin cinsiyet ile değişmediği de bilinmelidir.

Kısaca Pİ'nin 1,2'den daha fazla olması durumunda atılmış olduğu söylenir. Pİ puls tekrarlama frekansı (PRF) sınırlaması nedeniyle akım hızı en çok (genellikle) 400 cm/s ve "clutter" frekansı nedeniyle en az 10 cm/s olarak ölçülebileceği için normal şartlar altında yani EDV sıfır veya negatif değil ise en çok $(400-10) / [(10+(400-10)/3)] = 2,79$ olabilir. Bu atım hızı 60 ise ölçülebilecek en yüksek değer olmalıdır. EDV erken diastolde negatif ise Pİ hesabı için bu diastolik minimum nokta değil end diastolik anda ölçülen değer - genellikle pozitifdir- alınmalıdır. Dolayısıyla Pİ için çok yüksek değerler beklenmemelidir.

Bradikardi (Şekil-2), aort yetmezliği, hipokapni (Şekil-3) gibi sistemik faktörlerde Pİ artar iken konjestif kalp yetmezliği, taşikardi (Şekil-2) ve hiperkapni (Şekil-3) durumunda Pİ azalır. Kalp hızı ve PaCO2 değeri ile Pİ arasında negatif korelasyon vardır. Bazı durumlarda bilateral kayıtlama yapılması ile bu sistemik değişikliklerin varlığında Pİ değeri yorumlanabilir hale gelse de kolay değildir.



Şekil 2: Pulsatilite indeksi ve kalp atım hızı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Bradikardide Pİ artarken taşikardide azalır. (Sonogramların bir kısmı "TCD stimulator" www.hemodynamics.com'dan modifiye edilmiştir.)



Şekil 3: Hiperventilasyonda [Orta panel] PSV ve EDV (daha fazla) azalır ve Pİ artar. Sonuçta (end-tidal) PCO2 değişiklikleri ile hemen hemen paralel olarak KİB azalır. Hipoventilasyon veya apnede ise tersi değişiklikler gözlenir. PSV ve EDV (daha fazla) artar ve Pİ azalır. PCO2 artışına paralel olarak KİB belirgin olarak artar [sol panel].

Pulsatilite indeksini belirleyen faktörler

Pulsatilite indeksinin klasik olarak "periferik vasküler rezistansın bir ölçüsü" olduğu ve Pİ ile periferik vasküler rezistans arasında pozitif korrelasyon olduğu belirtilir. Diğer bir ifadeyle, Pİ arttığı zaman distal vasküler yatakta rezistans artmakta, Pİ azalışında ise distal rezistans azalışı olmaktadır veya olmalıdır. Ancak serebral dolaşım için durum periferik dolaşıma göre bazı önemli farklılıklar içermektedir.

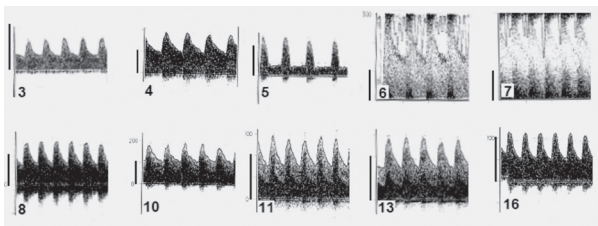
Pİ serebrovasküler "rezistans" (SVR) periferik ana damarlardakine ek olarak itme kuvvetinin frekansına da bağlı olduğu için "impedans" ile de değişmektedir. Yani, itici kuvvet sabit olmazsa Pİ doğrudan SVR hakkında bilgi veremez. Pİ aynı zamanda serebral dolaşım için kritik kapanma basıncına da bağlıdır. Arteriyel basınç dalgası için "Pİ = SKB - DKB / (MAP-CCP)" olarak yazılabilir [SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diastolik kan basıncı, MAP: Ortalama kan basıncı ve CCP: Kritik kapanma basıncı]. CCP'nin pik sistolik kan basıncı, PCO2 ve kalp hızı ile değiştiği de dikkate alınır. Pİ değişikliklerinin kantitize edilebilmesindeki sorun daha iyi görülür. Diğer taraftan kan basıncı fluktuasyonları da Pİ'nin gerçekçi bir değer olmasının önünde engeldir.

Pulsatilite indeksi ve kafa içi basıncı

Tüm bu nedenlerden ötürü pulsatilite indeksi kullanılarak kafa içi basıncı ve serebral perfüzyon basıncı rakamsal olarak hesaplanamaz, ancak genellikle Pİ, KİB ile doğru ve serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile ters orantılı olarak değişir (4). Dolayısıyla hem KİB hem de SPB ile Pİ arasında lineer bağlantı olduğunu savlayan çalışmaların sonuçlarının klinikte yardımcı olamayacağını belirtmek ve bilmek yerindedir. Örneğin bir çalışmada korelasyon analizi yapılarak [SPB=89,646 - 8,258 x Pİ] ve ICP=10,927 x Pİ-1,284] olarak verilmiştir (5). Bu çalışmada korelasyona bariz etkide bulunan bazı Pİ değerlerinin 10'dan fazla olduğu belirtilmelidir. Bu ve benzeri formüllerin değerini anlamak için sensitivite analizlerine bakmak verimlidir. KİB'in 20 mmHg ve altında olması durumunda Pİ değerlerinin yol göstericiliğini inceleyen 33 hastayı kapsayan bir çalışmada KİB 20 mmHg'den daha az ise Pİ ortalama 0,76 ve KİB 20 mmHg'den fazla ise Pİ ortalama 0,86 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Pİ 1,0'den daha büyük ise %62,5 hastada KİB değeri 20 mmHg'den az iken, KİB 20 mmHg'den fazla olanların %75'inde Pİ 1,0'dan daha azdır. Dolayısıyla Pİ için aslında normal limitlerde olan bir değer olan "1,00" tarama kesim değeri olarak alınır. Sensitivite %25 kademede olmaktadır (6). Diğer taraftan verilen formüllerin %95 güven aralığı hesaplanırsa benzer sorun yine görülecektir. KİB ile Pİ arasındaki doğrusal bağlantıyı "KİB=23 x Pİ +14" olarak saptayan bir çalışmada KİB değeri Pİ'ye dayanarak bu formülü kullanarak 20 mmHg olarak tahmin edilirse %95 güven aralığının aslında "-3,8" ile "43,8" mmHg arasında bir değer olacağı

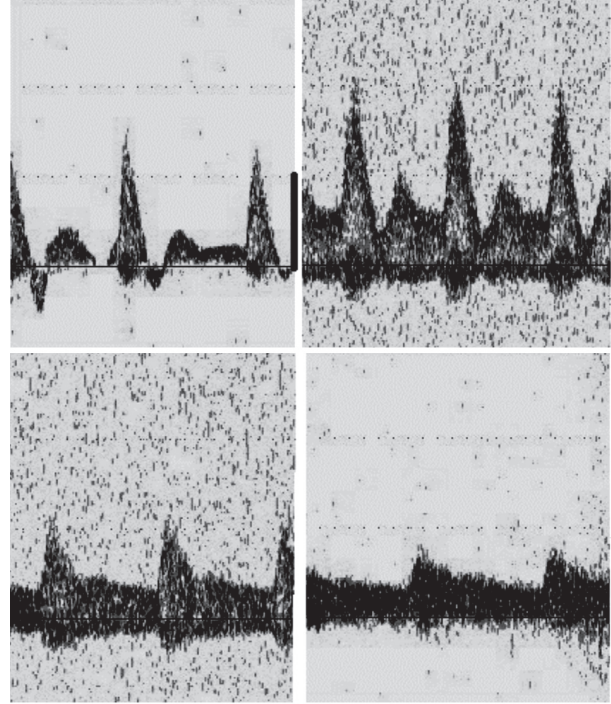
ortaya çıkmaktadır (7). Benzer sorun Pİ'ne dayanan SPB formülleri için de aynen geçerlidir. SPB'nın üç formülünü [1-"SPB=89,646-8,258xPİ"(5); 2-"SPB=MAPxEDV/Vmean+14"(8); 3-"SPB=[Vmean/(Vmean-EDV)]x(MAP-DKB)"(9)] değerlendiren bir çalışmada (10) hesaplanan KİB değerinin genellikle ölçülenden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla aynı hastada yapılan takip değerlerinde sonogram morfolojisinde meydana gelen değişikliklerin önemi vurgulanmıştır.

Ancak bu verilerden Pİ'nin KİBAS için değersiz bir parametre olduğu sonucu çıkarılmamalıdır. Vurgulanması gereken verili bir hasta için değer ve önemlisi patern değişikliklerinin oldukça yol gösterici olduğudur [Şekil-4 ve Şekil-5]. Örneğin psödotümör serebri'de LP ile basınç 39 cmSu'dan 11,9 cmSu'ya indirilince Pİ 0,95'den 0,70'e inmiştir (11). Bu aynı zamanda klinik düzelmeye de koreledir. Travmatik beyin hasarında dekompresyon ile KİB 37±17 mmHg'den 20±13 mmHg'e indirilince EDV 23±15 cm/sn'den 31±13 cm/sn'ye çıkmış, ve Pİ 1,7±0,66'dan 1,18±0,37'ye düşmüştür. Azalma hemen ve simetrik olarak gelişmiş olup kalıcıdır (12). Intraserebral kanamada (İngilizcesinin akronimi ICH) sağlam hemisferde Pİ 1,75'den fazla olması ilk ay içinde mortalite için bir ön belirteçtir. 46 hastada yapılan bu çalışmada sağlam hemisfer Pİ artışının mortalite için sensitivitesi %94, spesifisitesi %80 ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,92 gibi yüksek bulunmuştur(13). Bu örnekler çoğaltılabilir. Sonuçta, Pİ veya doğrudan Doppler dalga formu değişikliklerinin hidrosefali ve KİBAS hastalarında tedavi etkinliğinin bireysel olarak değerlendirilmesi ve monitörize edilmesi bağlamında yararlı olma potansiyeli bulunduğu bilinmesi gerekir (14).



Şekil 4: Pulsatilite indeksinin ve spektrogram konfigürasyonunun subaraknoid kanama hastalarında takip ve tedavi kararlarındaki önemini gösteren bir örnek verilmektedir. Sağ MCA bifurkasyon anevrizması ruptürü nedeniyle nörolojik bakım ünitesinde izlenmeye başlanan bu olgunun 3. ve 4. gün normal olan spektrogram görünümü 5. gün sabahı hastanın mental durumunun bariz gerilemesi ardından tekrarlanan TCD'de değişmiş ve KİB artışını düşündüren yüksek pulsatiliteli dalga formu

izlenmiştir. Hastaya hemen eksternal ventriküler drenaj uygulanmış ancak ertesi gün (6) yapılan kontrolde bu kez pulsatilitenin normalleştiği ancak kritik derecede vazospazm geliştiği görülmüştür. Triple-H tedavisine rağmen akım hızlarında düzelme olmayınca hastaya 8.gün nörogirişimsel balon anjioplasti ve takiben lokal nimodipin uygulanmış, ve TCD akımlarının takiben normalize olduğu görülmüştür. İzleyen günlerde akım hızları hiperemi nedeniyle biraz artmış ve ardından normal seviyelere inmiştir. [Not: Bar 100 cm/s 'i göstermektedir.]

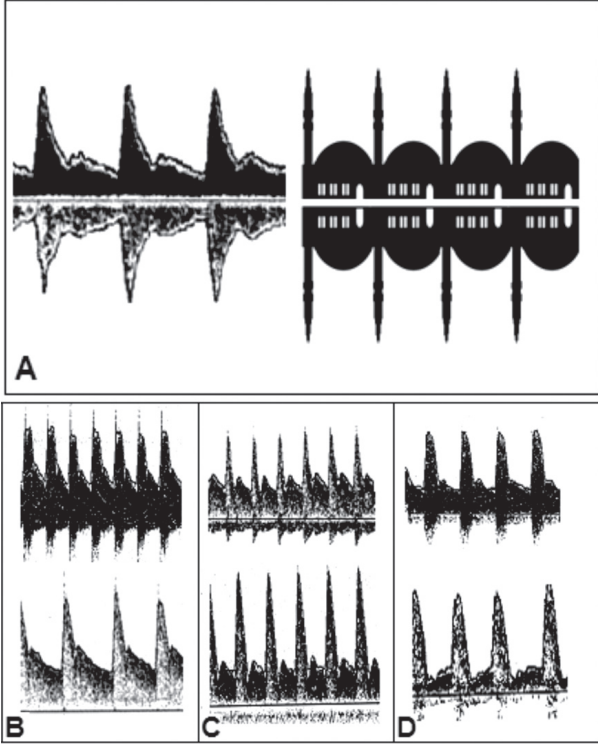


Şekil 5: Bu şekilde bir SAK olgusunda 3. gün elde olunan TCD'de yer yer diastolik akım geri dönüşü ("reversal") ile karakterize kritik derecede yüksek KİB değerlerini işaret eden oldukça yüksek pulsatiliteli akım örneği görülmektedir. Hastaya bu durumda eksternal ventriküler drenaj uygulanmış ve akım formunun progresif olarak normalizasyonu izlenmiştir. İkinci resim post-EVD 1. saatte; 3. resim 24. saatte ve 4. resim 3 gün sonra elde olunmuştur.

Pulsatilite indeksinin arttığı diğer durumlar

Pulsatilite indeksi "İV noradrenalin gibi vazoaktif ilaçların infüzyonu", "ateş" ve "hipertansiyon" durumunda artmakta ve "hiperkinetik" TCD paterni adı verilen bu tabloda spektrum detayları ve özellikle dikrotik çentiğin belirginleşmesi ile sonogram özel bir görünüm kazanmaktadır. Eğer bu durum PSV artışı ile birlikte ise "camiye benzer bir görünüm" (cami manzarası) oluşabilir (Şekil-6). Bu özellikle hiperkinetik durumlarda "anemi" veya "taşikardi" varsa görülmektedir. "Sepsis" ve "hepatik yetmezlik"te de Pİ artmaktadır. Diğer taraftan tilt testinde presenkop durumunda da pulsatilite indeksi artar. Ayrıca distal vazospazm

veya steno-oklüzif lezyonlarda proksimal damarlarda Pİ lokal olarak artmaktadır. Hiperkapnide Pİ azalırken (Distal vasküler yatakta vazodilatasyon) hipokapnide Pİ artar (Distal vasküler yatakta vazokonstriksiyon) (Şekil-3).



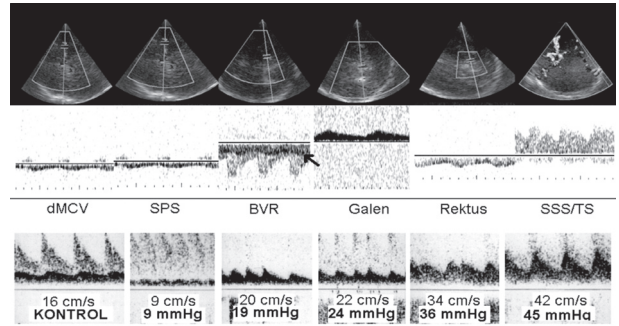
Şekil 6: Hiperkinetik sonogram paternleri: Pulsatilité indeksinin arttığı bu durumlarda spektrum detaylarının silinmemesi ve dikrotik çentiğin belirginleşmesi (Cami manzarası, A) ayrımda yararlı olabilir. Hipokapni (B) ve Ateş (C) durumlarında elde olunan sonogramlar KİB artışında (D) görüldüden farklıdır.

Venöz TCD

KİB ile venöz basınç arasında sıkı bağlantı olmasından dolayı serebral venöz akım hızlarında oluşan yükselmenin kafa içi basınç artışının tanısında özellikle erken dönemde değeri olabileceği düşünülmektedir (Şekil-7) (15). Şekil 7'de normal intrakranial venöz Doppler akım özellikleri gösterilmiştir (üst panel) (16). Pik sistolik akım hızının sinus rektus ve transvers sinuste 30 cm/s ve diğer sinus ve venlerde 20 cm/sn'i geçmesi patolojik artışı işaret eder. Akımın pulsatilitésinin artışı (arterializasyon) diğer önemli bir bulgudur. Kafa travması ve SAK olgularında venöz akım hızlarında meydana gelen değişikliklerin arteriyel hızlara göre prognozu daha iyi yansıttığı bildirilmiştir (16-17).

Malign supratentorial arteriyel oklüzyonlarda prospektif olarak BRV (Rosenthal'in bazal veni)

akım hızı monitörize edildiğinde gelişen ödeme ipsilateral tarafta BRV akım hızı azalmasının 1-5. günlerde fatal gidiş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda herniasyon ile Galen veni ve sinus rektus akım hızı ise giderek artış gösterir. Bu hastalarda arteriyel akım hızı değişikliklerinin venlerde olana göre prognostik değerinin düşük olduğu ayrıca not edilmiştir(18). Ancak intrakranial venlerin varyasyonunun fazla olması ve KİBAS'ta venöz ultrason deneyiminin kısıtlı olması dolayısıyla klinik kullanım için halen erken olduğu not edilmelidir.



Şekil 7: Üst panel: Venöz TCD normal değerler özetlenmektedir: Transtemporal insonasyon ile MCA komşuluğunda ve yönü genellikle transduserden uzaklaşır tarzda olan derin orta serebral ven (İngilizce akronimi: dMCV, %55-95 oranında görüntülenebilir, akım hızı 10/7 (PSV/EDV) cm/s), daha yüzeysel lokalizasyonda sfenoparietal sinus (SPS, ortalama akım hızı 27 ± 17 (Vmean) cm/s) ve yine transtemporal insonasyonda posterior angulasyon ile PCA P2 segmentinin yakın komşuluğunda yönü uzaklaşır tarzda olan Rosenthal'in bazal veni (BVR; %86-100 görüntülenebilir [ok], Akım hızı 13/9 (PSV/EDV) cm/s) insone edilebilir. Galen veni aynı pencereden özellikle renkli transkranyal sonografi ile yüksek oranda (%80-94) görüntülenebilir ve akım hızı 12/8 (PSV/EDV) cm/s'dir. Sİnus rektus transforaminal insonasyon ile yaklaşık %23-73 oranında saptanabilir ve akım hızı normal kişilerde 26/17 (PSV/EDV) cm/s'dir. Superior sagittal sinus ve transvers sinusler (SSS/TS) ancak ve sadece transkranyal renkli Doppler ultrasonografi ile belirlenebilir ve akım hızı (PSV/EDV) sırasıyla normalde 10/6 ve 30/20, cm/s'dir. Alt panel: KİB değerinin progresif artışı ile BRV akım hızı ve paternindeki değişim gösterilmektedir. KİB'a paralel olarak venöz akım hızının progresif artışı yanı sıra pulsatilitésinin artışı (Arterializasyon) dikkati çekmektedir. Bazı sonogramlar referans (15)'den modifiye edilmiştir.

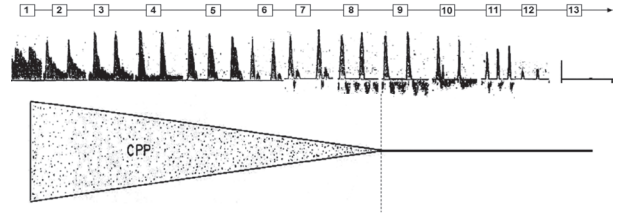
Serebral sirkülatuar arrest (Beyin ölümü) doğrulama testi olarak TCD

KİBAS ile serebral akım arasındaki yukarıda kısmen detaylandırılmış bulunan non-nümerik ama karakteristik bağlantı özellikle beyin ölümünde "serebralsirkülatuararrest" varlığını ortaya koymak için elverişlidir. Ülkemizde beyin ölümü tanısının bir destekleyici test ile doğrulanması gereklidir. Bu amaçla ya nöronal aktiviteyi saptamaya yönelik

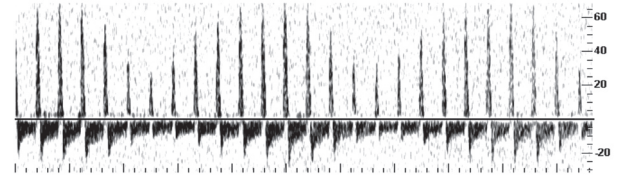
EEG ve/veya uyarılmış potansiyel çalışmaları (BAEP veya median SEP) veya serebral dolaşımın durumunu saptamaya yönelik DSA, MR- veya CT- anjiyografi, SPECT ya da TCD gibi çok çeşitli testler kullanılabilir. Dolaşım testleri nörofizyolojik testlerden üstün ve kullanışlıdır. Vasküler testler arasında ise DSA altın standart olmakla birlikte, kullanımındaki kolaylık, tamamen non-invazif olması, hasta başında yapılabilmesi ve yüksek doğruluk oranından dolayı TCD zamanla en çok kullanılan ilk tercih test haline gelmiştir. Ancak TCD sonik pencerenin yetersiz olduğu hastalarda sorunludur. Bu hastalarda daha önceden akım kaydı yapılmış ve aynı pencereden yapılan incelemede akım olmadığı görülürse tanı konulabilir [Şekil-8]. Bu durumda transorbital pencereden sifondaki(19), transforaminal pencereden intrakranial vertebral arterlerdeki (20) veya doğrudan submandibular sonografi ile her iki internal ve ekstrakranial vertebral arterlerdeki(21) akım formları tanıya yardım edebilir, ancak nadir olmayarak ekstraserebrale kolateralize akımlar nedeniyle karar vermek kolay değildir(22). Ayrıca servikal ultrasonda juguler venlerde hiç akım olmaması da yardımcıdır. Yine de bu durumda ikinci bir doğrulayıcı testin yapılmasını önermek yanlış olmaz.

Beyin ölümü tanısı için TCD'de doğrulayıcı sonogram paternleri olan osilatuar ("reverberating" ya da "yansıyan") akım ve sistolik piklerin [Şekil 8 ve 9] her iki karotis tepesi ve baziller arterde kaydedilmesi ve aynı bulguların yarım saat sonra tekrarlanan testte benzer şekilde tespit edilmiş olması gerekir(23-24). Kliniğin beyin ölümü tanısı ile uyumlu olduğu ancak örneğin apne testinin hemodinamik stabilite sağlanamaması gibi nedenlerle yapılamadığı olgularda doğrulayıcı test olarak elde olunan TCD'de doğrulayıcı paternlerin dışında akım fenomenleri görülürse testin en azından günlük olarak tekrarlanması önerilmektedir. Bu durumda TCD'de ileri akımının kaybolması ile beyin ölümü tanısı doğrulanmış olur(25).

TCD'nin anjiyografi ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği 1987 ve 2009 arasında yayınlanan 21 çalışmanın (1229 hasta) meta-analizinde beyin ölümü için tanısal sensitivitesi %95 [%95 güven aralığı: %92-%97] ve spesifisitesi %99 [%95 güven aralığı: %97-%100] olarak verilmiştir(21, 26). Bu noktada TCD'nin yanlış pozitif sonuç verdiği (yani klinik olarak beyin ölümü tam gerçekleşmemiş ama TCD beyin ölümü ile uyumlu) 7 olgunun (ikisi erişkin) (21) hepsinde daha sonradan kardinal klinik bulguların eksiksiz olarak geliştiğini ve önemlisi testin standartlarına uyulmadığını (özellikle üç sistemin çalışmadığı) belirtmekte yarar vardır.



Şekil 8: Serebral sirkülasyonun durması (beyin ölümü) olgularında TCD bulgularının şematize edilmiş bir grafiğidir. Üst panel, 13 adet zaman diliminde (1-13) TCD spektrum konfigürasyonunu göstermektedir. Alt panel, Cerebral Perfüzyon Basıncı (CCP) giderek azalmasını göstermektedir. CCP, 1. zaman diliminde yüksek, 2. zaman diliminde azalır, 3. zaman diliminde EDV (End-Diastolik Akım Hızı) azalır, 4. zaman diliminde EDV, PSV'nin %20'sine düşer ve bu durumda kafa içi basıncı (KİB) 20 mmHg'nin üzerine ulaşmıştır. 5. zaman diliminde KİB diastolik kan basıncı seviyesine ulaştığında EDV sıfır olur. 6. zaman diliminde CCP halen ICP değerinden fazla olduğu için net ileri akım pozitifdir. 7. zaman diliminde bu dalga formuna "SİSTOLİK PİK" adı verilir ve aşırı derecede artmış KİB'yi işaret eder. KİB progresif artışı devam ederse sistolik pik süresi kısalmaya başlar. 9. zaman diliminde KİB diastolik kan basıncından büyüktür. "DİASTOLİK TO-AND-FRO" adı verilen bu akım formunda hala CCP değeri KİB'den büyük yani pozitif olup ileri akım sıfır değildir. Pratik olarak sıfır çizgisinin üzerindeki alanın altındaki alandan farkının pozitif olması ileri akımının varlığını ifade eder. Bu patern serebral sirkülasyonun durmasının bir bulgusu değildir, ancak tedavi edilmez ise sirkülasyonun durduğunu habercisi niteliğindedir. Bu haliyle kritik derecede artmış KİB değerlerini temsil eder. KİB değeri daha da artarak CCP'nin üzerine çıkarsa serebral perfüzyon kesilir ve sirkülasyonun durması gelişir. Bu durumda KİB diastolik kan basıncından yüksek ama genel olarak sistolik kan basıncından düşüktür. İleri net akım sıfır ve sonogram pozitif ve negatif kısımda kalan alanları birbirine eşittir [9-10]. Bu "SİSTOLO-DİASTOLİK TO-AND-FRO" akım formu olup "tam" bifazik veya osilatuar akım olarak da adlandırılır. KİB artışı devam ederse diastolik geri akım kaybolur ve sistolik non-perfüzyon piklerinden ibaret sonogram görünümü gelişir. Bu durumda KİB CCP'nin oldukça üzerinde olup, ayrıca sistolik kan basıncından da yüksektir. Bu dalga formuna "SİSTOLİK SİPİKE" adı verilir [11]. Tablonun ilerlemesiyle sistolik pik amplitüdü progresif olarak azalır [12] ve sonunda hiç akım gözlenmemeye başlar [13]. 9, 10, 11, 12 ve 13 ile gösterilen sonogram paternleri [Kesikli çizginin sol tarafı] yani sistolo-diastolik to-and-fro (alternating akım) ve sistolik piklerin bulunması ve takip hastalarında hiç akım görülmemesi beyin ölümü ile uyumludur. Sonogramların bir kısmı (23) nolu kaynaktan modifiye edilerek alınmıştır.



Şekil 9: Beyin ölümü [Serebral Sirkülasyonun Durması] tanısını destekleyen OSİLATUAR SİSTOLO-DİASTOLİK TO-AND-FRO veya ALTERNAN akım paterni. Sıfır çizgisinin altında ve üstünde kalan sonogram alanları birbirine eşit ve ileri net akım 0 olup respiratuar osilasyona bağlı sistolik pik amplitüdünün sıklık değişiklikleri izlenmektedir.

B-MOD TRANSKRANİAL SONOGRAFI

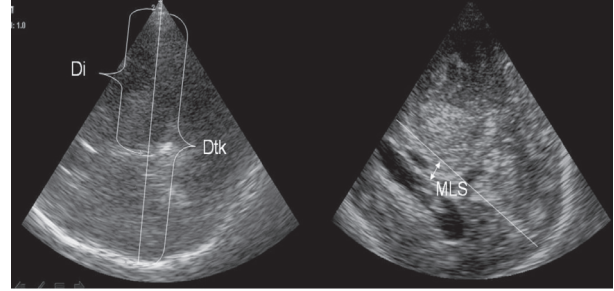
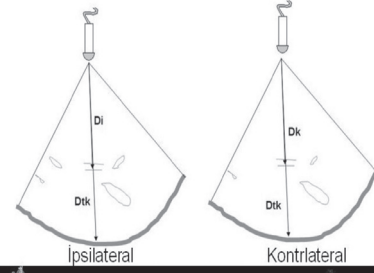
B-Mod transkraniyal ultrasonografi ile doğrudan orta-hat şiftinin ölçümü(27-31), lateral ve üçüncü ventrikül çaplarının ölçülmesi ile hidrosefalinin saptanması, septum pellucidum osilatuar hareketlerindeki değişikliklerin belirlenmesi ve optik sinir kılıf çapının ölçümü ile KİB noninvazif olarak monitörize edilebilir.

Orta-hat şiftinin sonografik ölçümü

Transkraniyal B-mod ultrasonografi ile 3. ventrikülün orta hatta yer değiştirme miktarının ölçülmesi ile orta hat şifti belirlenip monitörize edilebilir. Orta hat şifti (İngilizcesinin akronimi "MidLine Shift": MLS) miktarı için her iki taraftan 3. ventrikülün ortasının kranium dış kenarına olan uzaklığı ölçülür. Aradaki farkın yarısı MLS'yi verir (31) [Şekil-10]. Aynı seviyeden ölçüm yapıldığından doğrulanması amacıyla her zaman kranium genişliği de ölçülmeli ve benzer olduğu görülmelidir(32). Malign MCA infarktında MLS herniye olan olgularda ilk günün sonundan sonra anlamlı olarak daha fazla olup takiben progresif olarak artar.

İlk 32 saatte MLS 4-mm ve üzerinde ise transtentorial herniasyon için oldukça sensitif bir belirteç olup hasta başında yapılabilmesi avantajı ile birlikte hem dekompresif kranyektomi zamanlamasında hem de hangi hastanın dekompresyonsuz fatal seyredeceği hakkında bilgi verir (31). Örneğin 42 hastada yapılan bir çalışmada MLS değerinin 16. saatte 2,5 mm; 24. saatte 3,5 mm, 3. saatte 4,0 mm ve 40. saatte 5,0 mm veya daha fazla olmasının fatal sonuçlanım için sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri yaklaşık olarak 1 bulunmuştur(27). MLS'nin 1-mm artışı ile herniasyon "odds" oranı 2,09 [%95 güven aralığı: 1,06-4,13) artmaktadır(29). MLS prediktif değer açısından Pİ'den daha üstündür(29).

Ultrasonografik MLS ölçümünün CT ile korelasyonu oldukça iyidir. 61 supratentorial infarkt ve intraserebral kanama olgusunda sonografik ve CT ile ölçülen MLS değerleri arasındaki korelasyon katsayısının 0,9'dan fazla olduğu gösterilmiştir. İki değer arasındaki mutlak farklılığın en çok 1,78 mm olduğu belirtilmiştir. Aynı sorunu konu edinen diğer çalışmalarda korelasyon katsayısı yine benzer şekilde yüksek (0,87-0,91 arasında) bulunmuştur (29, 33).

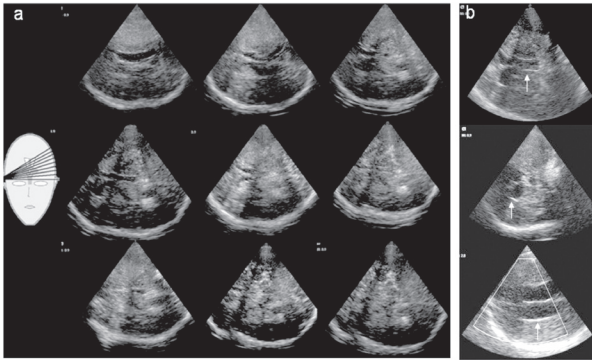


Şekil-10: Orta hat şiftinin [İngilizce akronimi MLS] B-mod sonografik ile ölçümü için ipsilateral ve kontralateral insonasyon ile 3. ventrikül ortasının proba olan uzaklığı ölçülür (Di ve Dk). Üst panelde şematik olarak alt sağda ise gerçek kayıt gösterilmiştir. Ipsilateral ve kontralateral ölçümün aynı seviyeden yapıldığından emin olunabilmesi için her iki insonasyonda da ayrıca transkraniyal uzaklık ölçülmeli (Dtk) ve yaklaşık olarak aynı değerler elde edilmelidir. Sonuçta MLS değeri Di ve Dk'nın farkının yarısıdır "MLS=[(Di-Dk)/2]". Alt sıra sol tarafta herniasyon olan bir olgu gösterilmiştir. Burada diensefalik planda lateral ventriküller görüntülenmiş ve MLS doğrudan ölçülmüştür.

Ventrikül boyutunun sonografik ölçümü ve hidrosefali tanısı

Transtemporal B-mod sonografik ile diensefalik aksial planda 3. ventrikül ve her iki lateral ventrikül frontal horn (LVFH) oblik çapı hemen tamamen her hastada ölçülebilir (Şekil-11). 3. ventrikül çapının 10 mm ve LVFH çapının 20-mm'den büyük olması genişlemiş (Ventrikülomegali) olduğunu ifade eder(34). Aslında bu çapın normal değeri yaşa bağlıdır ve her bir laboratuvar için ayrıca normatif veri belirlenmelidir. 60 yaş altında ortalama değer bir çalışmada 3. ventrikül çapı için 4,8±1,9 mm ve LVFH için 16,7±2,3 mm, 60 yaş üzeri için ise sırasıyla 7,6±2,1 mm ve 19,0±2,9 mm olarak verilmiştir(35). Normalde görüntülenemeyen lateral ventrikül oksipital hornlarının rahatça vizüalize olması da hidrosefalinin bir diğer sonografik bulgusudur (Şekil-11). Sonografik olarak ölçülen 3. ventrikül çapı (r=0,83-0,96), sağ ve sol LVFH çapı (r=0,73-0,97) CT ile ölçülen çaplar ile oldukça iyi derecede korelasyon göstermektedir(35-37).

ICH ve SAK olgularında akut obstrüktif hidrosefali sık ve önemli bir sorundur. Bu hastalarda eksternal ventriküler drenaj (EVD) uygulaması ile KİBAS ve herniasyon engellenebilir. Bu noktada hasta yatağı başında transkraniyal sonografi ile ventrikül boyutunun belirlenmesi yararlı bir pratiktir. Ayrıca EVD takıldıktan sonra drenajı klempleme ve açma bağlamında da sonografi verimlidir(38). 92 SAK veya ICH hastasında yapılan bir çalışmada LVFH çapı 5,5 mm ve üzerinde ise drenaj yapılmasının yararı olacağı belirtilmiştir (sensitivite %100 ve spesifisite %83) (38).



Şekil 11: B-mod sonografide standart 9 planda ventriküllerin görünümü (a) ve 3. ventrikül (b, üst), lateral ventrikül frontal horn (b, orta) ve oksipital horn genişlemesi (b, alt) örneklendirilmiştir.

Septum pellucidum ondulasyonu ve kafa içi basıncı

Başın rotatuar hareketleri esnasında septum pellucidumda ventrikül duvarına karşı 20 derece kadar ondulasyon olmaktadır. Bunun kaybı kafa içi basıncının arttığını ifade etmektedir. Bu ondulasyonun derecesi M-mod sonografi ile ölçülerek KİB tahmin edilebilir (36). Ondulasyon intakt ise KİB 17 cmSu'dan az ondulasyon kayıp ise KİB 21 cmSu'dan fazladır.

Orbital sonografi ve KİB

Orbital sonografi 7,5-9 MHz lineer transduser ile B-modda gerçekleştirilir. Doğrudan perpendiküler olarak göz küresi üzerinden optik sinir insone edilir (Şekil-12). Daha yüksek frekanslı probalar ile gözü laterale bakılarak yapılan uygulamanın daha yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiği bulgusu (39) tekniğin standartlarını değiştirmemiştir (40). Çap ölçümü optik diskin 3-mm arkasında yapılmalıdır(41).

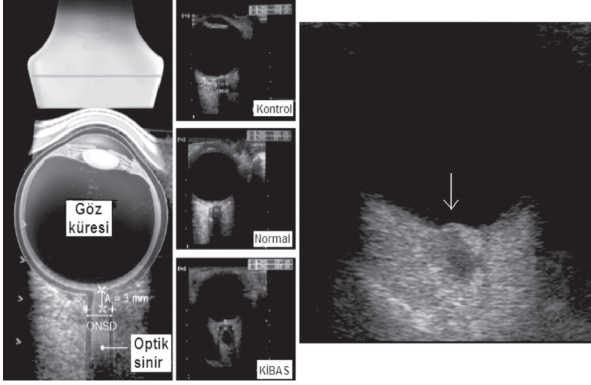
Pozisyonla değişme beklenmediği için inceleme yatar veya oturur pozisyonda yapılabilir. Genel olarak KİB belirlenimi kapsamında optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) ölçülür, ve santral retinal arter (SRA) ile santral retinal ven (SRV) akım karakteristikleri belirlenir. Doğrudan optik disk ödeminin de birçok olguda görüntülenebileceği not edilmelidir (Şekil-12).

Normalde OSKÇ $3,6 \pm 0,63$ mm olup, kabaca bir yaş altında 4-mm; 1-14 yaş arasında 4,5mm ve daha ileri yaşlarda 5-mm üst sınır olarak verilmektedir(42). KİB yüksekliğini işaret eden eşik değer çeşitli yayınlarda 4,8-5,8 mm arasında gösterilmekle birlikte (43-46) bir konsensusdan söz etmek mümkün değildir. Optimal değer olarak 5 mm'nin kabul edilmesi yerindedir.

OSKÇ değerinin KİB ile korelasyonu yüksek olup korelasyon katsayısı 0,59-0,80 (ortalama 0,685) arasındadır(40, 42-46). KİB'nin eşik değerinin 20 mmHg ve üzerinde olmasını belirleyebilme açısından OSKÇ'nin sensitivitesi %74-100 (ortalama %87); spesifisitesi %23-100 (ortalama %80); negatif "likelihood" oranı 0,11-0,25 (ortalama 0,17) , pozitif "likelihood" oranı ise 3,28-5,58 (ortalama 4,28), pozitif prediktif değeri (%65,6-%79,5) (ortalama %73) ve negatif prediktif değeri %85,6-%94,2 (ortalama %90,5) arasındadır(40, 42-44, 46-47). ROC eğrisi altında kalan alan 0,79-0,99 arasında ve ortalama 0,92 civarında olup testin yüksek klinik yararlılığını ifade eder(40, 46). OSKÇ için inter-observer değişkenlik "en çok" 0,25 mm olup kappa değeri 0,65 seviyesindedir(40). KİB artışı olanlar ile olmayanlar arasında OSKÇ farkı "ortalama" 1,214 mm (%95 güven aralığı: 1,065-1,363 mm)'dir(40). Öğrenilmesi kolay bir teknik olup genellikle supervizyon altında 25 çalışma yapılmış olması deneyim için yeterli görülmektedir(40).

Subaraknoid mesafede basınç deneysel olarak intratekal sıvı infüzyonu ile artırılırsa dakikalar içinde OSKÇ ortalama %140 ($1,97 \pm 0,52$ mm) oranında artmaktadır. Dekompresyon ile normalizasyon ise daha yavaş olmaktadır(48). BOS drenajı ile intraserebral kanamalı hastalarda OSKÇ'nin KİB azalması ile korele olarak gerileyebileceği belirtilmiştir(47, 49).

Orbital dopplerde KİBAS'ta SRA'de PSV azalır. KİB yükseliğinde SRA pik akım hızı ortalama $7,5 \pm 1,3$ cm/s iken normal KİB varlığında $8,9 \pm 1,1$ cm/s dolayındadır. Aynı şekilde SRV akımı KİBAS'ta $3,6 \pm 0,7$ cm/s iken normal KİB olan hastalarda ortalama $4,2 \pm 0,9$ cm/s'dir(45).



Şekil 12: Optik sinir kılıf çapı (İngilizce akronimi ONSD) gözün hemen üzerinden 7,5 MHz lineer prob ile ölçülür. Optik sinirin 3mm arkasından çap ölçülür (sağ). KİBAS'ta genellikle kılıf çapı 5-mm üzerindedir (orta alt). Açık optimizasyonu ile optik diskin kabanklılığı doğrudan da belirlenebilir (sol, ok). [Soldaki şekil 44 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir.]

TCD, OTOREGÜLASYON ve KİBAS

Özellikle kafa travması başta olmak üzere KİBAS'ta otoregülasyonun bozuk olması mortalitenin önemli bir prediktörüdür. Lassen eğrisinin [60-150 mmHg ortalama kan basıncı değerleri arasında kan basıncı değişiklerine karşı serebral perfüzyon basıncının stabil (65-80 mmHg) kaldığını yani plato yaptığını gösteren eğri] tamamını klinikte görmek mümkün olmamakla birlikte hem alt hem de üst limiti test edilebilir niteliktedir. Bu limitler eğrinin tamamı gibi bireysel olacağı için ölçüm ile belirlenmesi mutlaka gereklidir. Bu şekilde serebral perfüzyon basıncı hesabına ve monitorizasyonuna dayanan tedaviler ile KİBAS'ta tedavi optimize edilebilir(50-51). Bu paradigmanın doğru olduğu bilinmemekle birlikte kabul edilmesi durumunda mükemmel temporal rezolüsyonu olan, tekrarlanmaya uygun ve yatak başında yapılan nörosonolojik yöntemlerin avantajı büyüktür.

Serebral otoregülasyonun devamlı monitorizasyonu TCD yavaş osilasyonları ve arteriyel basınç dalgası arasındaki korelasyon, faz şifti ve faz- veya zaman-domain transimiyon analizi ile başarılabilir. Ayrıca arteriyel kan basıncının farmakolojik olarak artırılması, uyluk manşon serbestleştirme("thigh cuff release"), Valsalva manevrası, negatif vücut basıncı uygulaması, tilt-table testi veya karotis arter kompresyonu ("Transient hiperemik yanıt testi") gibi hemodinamik stimuluslara karşı oluşan yanıtlar ile de dinamik otoregülasyon belirlenebilir. Diğer taraftan doğrudan karbondioksit inhalasyonu, İV asetazolamid injeksiyonu ya da nefes tutturma gibi

yöntemlerle karbondioksit parsiyel basıncının artırılmasına TCD yanıtı ("Karbondioksit vazomotor reaktivite testi") ile de belirlenebilir(52).

Basınç otoregülasyonu alt limiti KİBAS'ta daha yüksek değerlere şift etmektedir. Dolayısıyla SPB'nin stabil tutulabilmesi için daha yüksek kan basıncı değerlerine gereksinim duyulmaktadır(53). Diğer taraftan otoregülasyon üst limiti ise daha düşük değerlere kayar ve SPB'nin plato intervalı daralır (54). Sonuçta, bu hastalarda SPB'nin istenen değerlerde tutulabilmesi için otoregülasyon kapasitesinin monitörize edilmesinin yararlı olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Otoregülasyon kapasitesinin belirlenmesi ayrıca kan basıncı ayarı dışında diğer bazı standart uygulamalar için de yol gösterici olabilir. Hiperventilasyon KİBAS tedavisinde özellikle cerrahi tedavi bekleyen hastalarda kullanılan ve geçici (genellikle 6 saatten kısa) olarak KİB'ni düşüren bir girişimdir [Şekil-3]. Daha önce de belirtildiği gibi hiperventilasyon ile serebral mikrodamarlarda vazokonstriksiyon oluşması bu etkinin nedenidir. Otoregülasyon lezyon sahasında bozuk olsa bile sağlam bölgelerde gelişecek vazokonstriksiyon ile en azından herniasyon var ise bunun itici vektörünün yönü değişecektir. Aynı mekanizma zaten az sayıda olan çalışmaların bir kısmında desteklenirse (55) de İV bolus manitol uygulamasından hemen sonra görülen viskozite değişikliği sonucu olan distal vazokonstriksiyon için de geçerli olabilir(56). Mannitol ayrıca lezyonlu hemisferde PSV artışına da yol açar. Bir görüşe göre hiperventilasyon TCD dalga formunda Pı artışınayol açıyorsa mannitole yanıt verme olasılığı yüksektir. Diğer taraftan hipoventilasyonda sağlam serebral bölgelerde akım hızlarında artış ve pulsatilitede azalma meydana gelir. Bu durum kafa içi basıncını artırır [Şekil-3]. Eğer akut vasküler oklüzyon bölgesinde olduğu gibi otoregülasyon bozuk ise bu durumda vazodilatasyon sadece otoregülasyonun intakt olduğu bölgelerde olacağı için dolaşımın iskemik kısımlardan sağlam bölgelere şifti şeklinde "intrakranial steal" meydana gelir, ki bu da iskemik dokuyu olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir.

SONUÇ

Bir çok nörosonolojik yöntem kafa içi basıncının non-invazif tahmini bağlamında potansiyel taşımaktadır. Bu makalede ana hatları ile özetlendiği gibi TCD ile pulsatilite indeksi

ve spektrum paternindeki değişiklikleri, B-mod sonografi ile doğrudan orta-hat şiftnin miktarını, trans-orbital sonografide optik sinir kılıf çapını ve çeşitli yöntemlerle serebral otoregüasyon kapasitesini belirlemek hem teşhis hemde tedaviye yanıtın monitörizasyonunda elverişli ve akılcı görünmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Beasley MG, Blau JN, Gosling RG. Changes in internal carotid artery flow velocities with cerebral vasodilation and constriction. *Stroke*1979 May-Jun;10(3):331-5.
2. Lindegaard KF. Indices of pulsatility. In: Aaslid R, Newell DW, editors. *Transcranial ultrasound*. New York: Raven; 1992. p. 68-82.
3. Michel E, Zernikow B. Gosling's Doppler pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol*1998 May;24(4):597-9.
4. Behrens A, Lenfeldt N, Ambarki K, Malm J, Eklund A, Koskinen LO. Intracranial pressure and pulsatility index. *Neurosurgery*2011 Oct;69(4):E1033-4; author reply E4.
5. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol*2004 Jul;62(1):45-51; discussion
6. Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, Siesjo P, Peter JC. Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. *Surg Neurol*2009 Oct;72(4):389-94.
7. Behrens A, Lenfeldt N, Ambarki K, Malm J, Eklund A, Koskinen LO. Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery*2010 Jun;66(6):1050-7.
8. Schmidt EA, Czosnyka M, Gooskens I, Piechnik SK, Matta BF, Whitfield PC, Pickard JD. Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2001 Feb;70(2):198-204.
9. Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, Benhamou D, Mazoit JX. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br J Anaesth*2005 Feb;94(2):216-21.
10. Brandi G, Bechir M, Sailer S, Habertur C, Stocker R, Stover JF. Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*2010 Jun;152(6):965-72.
11. Hunter G, Voll C, Rajput M. Utility of transcranial doppler in idiopathic intracranial hypertension. *Can J Neurol Sci*2010 Mar;37(2):235-9.
12. Daboussi A, Minville V, Leclerc-Foucras S, Geeraerts T, Esquerre JP, Payoux P, Fourcade O. Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy. *J Neurosurg Anesthesiol*2009 Oct;21(4):339-45.
13. Marti-Fabregas J, Belvis R, Guardia E, Cocho D, Munoz J, Marruecos L, Marti-Vilalta JL. Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*2003 Oct 28;61(8):1051-6.
14. Jindal A, Mahapatra AK. Correlation of ventricular size and transcranial Doppler findings before and after ventricular peritoneal shunt in patients with hydrocephalus: prospective study of 35 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1998 Aug;65(2):269-71.
15. Schoser BG, Riemenschneider N, Hansen HC. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neurosurg*1999 Nov;91(5):744-9.
16. Stolz E. Cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci*2006;21:182-93.
17. Niesen WD, Rosenkranz M, Schummer W, Weiller C, Sliwka U. Cerebral venous flow velocity predicts poor outcome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*2004 Aug;35(8):1873-8.
18. Stolz E, Gerriets T, Babacan SS, Jauss M, Kraus J, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics in patients with midline displacement due to postischemic brain edema. *Stroke*2002 Feb;33(2):479-85.
19. Soldatos T, Karakitsos D, Wachtel M, Boletis J, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. The value of transcranial Doppler sonography with a transorbital approach in the confirmation of cerebral circulatory arrest. *Transplant Proc*2010 Jun;42(5):1502-6.
20. Nebra AC, Virgos B, Santos S, Tejero C, Larraga J, Araiz JJ, Sanchez JI, Suarez MA, Millastre A. [Clinical diagnostic of brain death and transcranial Doppler, looking for middle cerebral arteries and intracranial vertebral arteries. Agreement with scintigraphic techniques]. *Rev Neurol*2001 Nov 16-30;33(10):916-20. [Abstract]
21. Conti A, Iacopino DG, Spada A, Cardali SM, Giusa M, La Torre D, Campenni A, Penna O, Baldari S, Tomasello F. Transcranial Doppler ultrasonography in the assessment of cerebral circulation arrest: improving sensitivity by transcervical and transorbital carotid insonation and serial examinations. *Neurocrit Care*2009;10(3):326-35.
22. de Freitas GR, Andre C. Routine insonation of the transorbital window for confirming brain death: a double-edged sword. *Arch Neurol*2003 Aug;60(8):1169.
23. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern GM, Shiohagi T, Smith RR. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*1998 Aug 14;159(2):145-50.
24. Segura T, Calleja S, Irimia P, Tembl JI. Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death. *Rev Neurosci*2009;20(3-4):251-9.
25. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation*2004 Jan 15;77(1):71-5.
26. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med*2006 Dec;32(12):1937-44.
27. Gerriets T, Stolz E, Konig S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke*2001 Feb;32(2):442-7.
28. Seidel G, Cangur H, Albers T, Meyer-Wiethe K. Transcranial sonographic monitoring of hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction. *J Neuroimaging*2005 Oct;15(4):326-30.
29. Tang SC, Huang SJ, Jeng JS, Yip PK. Third ventricle midline shift due to spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage evaluated by transcranial color-coded sonography. *J Ultrasound Med*2006 Feb;25(2):203-9.
30. Stolz E, Gerriets T, Fiss I, Babacan SS, Seidel G, Kaps M. Comparison of transcranial color-coded duplex sonography and cranial CT measurements for determining third ventricle midline

- shift in space-occupying stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*1999 Sep;20(8):1567-71.
31. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology*1999 Jan 1;52(1):45-9.
32. Topcuoglu MA, Unal A, Arsava EM. Advances in transcranial Doppler clinical applications. *Expert Opinion on Medical Diagnostic*2010;4(4):343-58
33. Seidel G, Gerriets T, Kaps M, Missler U. Dislocation of the third ventricle due to space-occupying stroke evaluated by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*1996 Oct;6(4):227-30.
34. Kern R, Perren F, Kreisel S, Szabo K, Hennerici M, Meairs S. Multiplanar transcranial ultrasound imaging: standards, landmarks and correlation with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol*2005 Mar;31(3):311-5.
35. 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.
36. Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging*1994 Jan;4(1):17-22.
37. Bertram M, Khoja W, Ringleb P, Schwab S. Transcranial colour-coded sonography for the bedside evaluation of mass effect after stroke. *Eur J Neurol*2000 Nov;7(6):639-46.
38. Kiphuth IC, Huttner HB, Struffert T, Schwab S, Kohrmann M. Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurology*2011 Mar 8;76(10):858-62.
39. Shah S, Kimberly H, Marill K, Noble VE. Ultrasound techniques to measure the optic nerve sheath: is a specialized probe necessary? *Med Sci Monit*2009 May;15(5):MT63-8.
40. Moretti R, Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*2011 Jul;55(6):644-52.
41. Skoloudik D, Herzig R, Fadrna T, Bar M, Hradilek P, Roubec M, Jelinkova M, Sanak D, Kral M, Chmelova J, Herman M, Langova K, Kanovsky P. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. *Br J Ophthalmol*2011 Feb;95(2):217-21.
42. Le A, Hoehn ME, Smith ME, Spentzas T, Schlappy D, Pershad J. Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Ann Emerg Med*2009 Jun;53(6):785-91.
43. Geeraerts T, Duranteau J, Benhamou D. Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. *Crit Care*2008;12(3):150.
44. Moretti R, Pizzi B. Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients: confirmation of previous findings in a different patient population. *J Neurosurg Anesthesiol*2009 Jan;21(1):16-20.
45. Miller MM, Chang T, Keating R, Crouch E, Sable C. Blood flow velocities are reduced in the optic nerve of children with elevated intracranial pressure. *J Child Neurol*2009 Jan;24(1):30-5.
46. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic Nerve Ultrasound for the Detection of Raised Intracranial Pressure. *Neurocrit Care*2011 Jul 19.
47. Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T, Uchida M, Ishigame K. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *J Neurosurg*2008 Aug;109(2):255-8.
48. Hansen HC, Lagreze W, Krueger O, Helmke K. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure - an experimental ultrasound study. *Acta Ophthalmol*2011 Sep;89(6):e528-32.
49. Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N. Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*2009 Dec;11(3):406-10.
50. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigue B. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*2007 Apr;33(4):645-51.
51. Poon WS, Ng SC, Chan MT, Lam JM, Lam WW. Cerebral blood flow (CBF)-directed management of ventilated head-injured patients. *Acta Neurochir Suppl*2005;95:9-11.
52. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*2009;10(3):373-86.
53. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Czosnyka M, Smielewski P, Shaffner DH. The lower limit of cerebral blood flow autoregulation is increased with elevated intracranial pressure. *Anesth Analg*2009 Apr;108(4):1278-83.
54. Hauerberg J, Ma XD, Willumsen L, Pedersen DB, Juhler M. The upper limit of cerebral blood flow autoregulation in acute intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesth*1998 Apr;10(2):106-12.
55. Treib J, Becker SC, Grauer M, Haass A. Transcranial doppler monitoring of intracranial pressure therapy with mannitol, sorbitol and glycerol in patients with acute stroke. *Eur Neurol*1998 Nov;40(4):212-9.
56. Vicenzini E, Ricciardi MC, Zuco C, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Effects of a Single Mannitol Bolus on Cerebral Hemodynamics in Intracerebral Hemorrhage: A Transcranial Doppler Study. *Cerebrovasc Dis*2011 Oct 14;32(5):447-53.