

TRANSKRANYAL DOPLER'İN TEDAVİDEKİ YERİ**Serhat ÖZKAN, Nevzat UZUNER****Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

Transkranyal Doppler (TCD) uzun yıllardır bazal serebral arterlerdeki kan akım hızı parametrelerinin incelenmesi yoluyla santral sinir sistemi hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılmakta olan bir tanı yöntemidir. Akut iskemik strokta uygulanan fibrinolitik tedavinin etkinliğini ultrasonografik düşük frekanslı dalgaların artırdığı bilinen bir bilgi olmasına karşın, TCD ile uygulanan yüksek frekanslı ultrason enerjisi ile de bu etki oluşturulabilir. Sistemik uygulanan fibrinolitik tedavinin etkinliğinde yarattığı olumlu etkiler, TCD'nin tedavide de kullanılabileceğini göstermiştir. Bu derlemede yakın döneme kadar yapılmış çalışmalar ile TCD'nin iskemik strok tedavisindeki yerini inceledik.

Anahtar Sözcükler: Transkranyal Doppler, fibrinolitik, strok

THERAPEUTIC TRANSCRANIAL DOPPLER

Transcranial Doppler is a diagnostic method that is used for many years to diagnose and follow up the central nervous system diseases via examining the blood flow velocity parameters in the basal cerebral arteries. Although the augmentation of the effect of given fibrinolytic treatment in acute ischemic stroke by the low frequency ultrasound waves was known before; this effect can be also provided by the high frequency ultrasound energy given by TCD. Positive effects of TCD on the effectiveness of systemically given fibrinolytic treatment has shown that it can be also used for the treatment. In this review, we assessed position of the TCD in treatment of acute ischemic stroke.

Key Words: Transcranial Doppler, fibrinolytic, stroke.

İlk kez 80'lerin başında insan bazal serebral arterleri kan akım parametrelerini ultrasonografik olarak incelemek amacıyla geliştirilen transkranyal Doppler (TCD), kısa sürede bir çok yeni gelişmelere uğramıştır (1). Bu teknik ile sadece kan akımları değil, serebral perfüzyon, oteregülasyon ve fonksiyonel incelemeler yoluyla serebral dokuyu ilgilendiren hastalıklar hakkında da bilgi edinmek olasıdır (2,3,4). Yakın döneme kadar kullanım alanı tanısal amaçlı uygulamalar ile sınırlı kalmasına karşın, son yıllarda, akut iskemik strokta tromboliz tedavisine TCD monitorizasyonunun eklenmesinin trombolitik etkinliği artırdığının tespit edilmesi ile, TCD'nin tedavisel amaçlı da kullanılabileceği bildirilmiştir (5,6).

Ultrason dalgalarının direkt trombolitik etkisi uzun yıllardır bilinen bir etkidir (7). Yüksek yoğunluklu ultrason ile (örn: 35 W/cm²) oluşan trombolitik etki, in vitro şartlarda ve hayvan deneylerinde çeşitli çalışmalarda uzun yıllardır incelenmiştir ve olumlu etkisi bildirilmiştir (8-10). Ultrasonun bu etkisinin, lokal ısı artışı ile değil, fibrin üzerindeki mekanik titreşim etkisi ile oluşan fibrin parçalanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu kadar yüksek yoğunlukta ultrasonografik dalgaların periferde

transkutanöz uygulamalardan farklı olarak transkranyal uygulamalarda kafatası ve serebral dokuda lokal ısınma ve kavitasyon yapıcı etkileri, iskemik strokta insan çalışmalarını ve rutin klinik kullanımı engellemektedir.

İskemik strokta en sık etiyolojik neden olan akut tromboembolik olaylar, serebral arter oklüzyonuna bağlı olarak çok ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Olay sırasında erken dönemde fonksiyon kaybı gösteren nöronlardan oluşan hipoperfüzyon alanı, iskemiye uğrayan alan içindeki iskemik hücre hasarı bölgesine göre daha büyüktür (penumbra) (11). İşte mümkün olan en kısa zamanda reperfüzyonun sağlanması bu alanın yeniden canlandırılması için önem kazanmaktadır. Rekanalizasyon geciktikçe, nöron hasarlı bölge büyümekte ve oluşacak reperfüzyon hasarının olumsuz etkisi artmaktadır (12). Hastalarda spontan rekanalizasyon %15-20 oranında görülmesine karşın, trombolitik ajanlar rekanalizasyon oranını artırmak ve oluşma zamanını da kısaltmak için kullanılmaktadırlar (13). İntra-arteriyel lokal trombolitik infüzyon tedavisi ilk 6 saat içinde uygulandığında % 66 oranında rekanalizasyon sağlayabilmektedir (14). Ancak intra-arteriyel uygulama; yüksek düzeyde teknik donanım ve 24 saat hazır eğitilmiş personel

gerekliliği nedeniyle rutin uygulaması sınırlı bir tedavi yöntemidir. İntra-arteriyel uygulamaya alternatif olarak düşünülen intra-venöz sistemik trombolitik tedavi ise, iskemik strokta ilk 3 saatte uygulama gerekliliği ve intra-arteriyel uygulamaya göre daha düşük rekanalizasyon etkisi (24 saat içinde %34-47) nedeniyle sınırlı düzeyde yarar sağlayabilmektedir (15). Erken rekanalizasyon teorik olarak klinik iyileşmeye ve daha az komplikasyona neden olacağı için, trombolitiklerin etkisini artırmak iskemik stroktaki olumlu etkiyi artırabilir gibi gözükmektedir.

Thrombolitik ajanların etkisinin dışarıdan uygulanan ultrason dalgaları ile artırılabilceği uzun süredir bilinen ve üzerinde çalışılan bir konudur (8). Çalışmalarda genellikle tanısal amaçla kullanılan frekanslardan daha düşük frekanslarda (20 kHz – 1 MHz) ve farklı yoğunlukta (1 – 35 W/cm²) ultrason kullanılmış ve yüksek yoğunlukla daha fazla oluşan olan fibrinolitik aktivitede artış bildirilmiştir (16). Yapılan in vitro incelemeler, ultrasonun fibrin polimerizasyonunu azaltarak ve mekanik etki ile yüzey parçalanması yaparak enzim bağlanma bölgelerini artırarak fibrinolitik etkiyi artırdığı düşündürmektedir (17,18). İn vitro ve hayvan deneylerinde etkinliği kanıtlandıktan sonra, transkranyal veya intra-arteriyel ultrasonun klinik uygulanması için bir çok teknik geliştirilmeye çalışılmıştır. Örneğin, çok merkezli bir faz IIa çalışmasında denenen, düşük kHz frekansta dışarıdan transkranyal ultrason uygulayan bir cihaz, iskemik stroklu hastalarda dayanılmaz tinnitus ve artmış oranda hemoraji oranı nedeniyle olumsuz sonuç vermiştir (19). Kateter yoluyla, kateterin ucuna yerleştirilmiş küçük bir prob yardımı ile intra-arteriyel uygulama da denenmiş bir yöntemdir (20). Bu yöntemde çok düşük frekansta (170 kHz) ve yoğunlukta (0.5 W/cm²) doku hasarı oluşturmadan olumlu sonuçlar bildirilmiş, ancak yüksek teknik donanım, özel kateter zorunluluğu ve yüksek maliyet uygulama zorluğu olarak gözükmektedir.

Yapılan in vitro çalışmalar düşük frekanslı ultrasonografi ile trombolitik ajanların etkisinin daha fazla arttığını gösterse de, tanısal amaçlı kullanılan yüksek frekanslarda da (1-2.2 MHz) bu etki elde edilebilmektedir (16, 21). Bu frekanslar, tanıda kullanılan ve güvenilirliği kanıtlanmış düzeydedir. Bazal serebral arterlerin monitarizasyonda, 2 MHz ultrason genellikle tercih edilen frekanstır. Yakın dönemde akut

iskemik stroklu hastalarda intravenöz verilen doku plazminojen aktivatörü (tPA) infüzyonu sırasında, tıkalı olan damar üzerine uygulanan TCD ile sürekli ultrasonografik görüntülemenin hem rekanalizasyon zamanını kısalttığı hem de klinik iyileşmeye olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Alexandrov ve ark., ilk 3 saatte intravenöz tPA infüzyonu (0.9 mg/kg doz; %10 bolus, %90 1 saat içinde IV infüzyon) ile tedavi ettikleri 40 iskemik stroklu hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, infüzyon süresince tıkalı damar üzerine 2 MHz'lik tanısal amaçlı problar ile TCD incelemesi uyguladıklarında, daha önce bildirilmiş rekanalizasyon ve klinik iyileşme oranlarından çok daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir (5). Infüzyon sırası erken tam ve kısmi rekanalizasyon oranı bu çalışmada %70 iken, bu oran daha önce yapılmış tek bir çalışmada %26'dır (22). İlk 24 saat içinde, dramatik iyileşme veya NIHSS skorunda >10 puan iyileşme gösteren hastaların oranı bu çalışmada %40 iken, bu oran NINDS çalışmasında %27'dir (23, 24). Bu sonuçlarla çalışmacılar, TCD yoluyla verilen ultrasonik enerjinin olumlu verilere neden olabileceği ve çok merkezli kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Aynı ekibin planladığı ve çok yakın dönemde sonuçları bildirilen CLOTBUST (transkranyal Doppler ve tPA'nın birlikte kullanımı ile beyin iskemisinde trombüsün lizisi) çalışması bu amaçla planlanmıştır (19). Faz I aşamasında, 55 akut iskemik stroklu hastada ilk 3 saatte tPA infüzyonu ile birlikte toplam 3 saat süren TCD monitörizasyonuna alınmıştır. Bu çalışmada da ilk verilere benzer şekilde tPA infüzyonu bitiminde (tedavinin 2. saati) %42 hastada rekanalizasyon ve klinik iyileşme bildirilmiştir. Bunun ardından yapılan orta serebral arter tıkanıklığı olan hastalarda, sistemik tPA uygulanması sırasında TCD ve plasebo monitörizasyonu uygulanan iki grup karşılaştırmasında da ilk 2 saatte TCD grubunda % 38, plasebo grubunda % 12.7 rekanalizasyon; 3. ay klinik değerlendirmesinde de TCD grubunda % 41.5 tam iyileşme (Rankin skoru £ 1), plasebo grubunda da %28 tam iyileşme bildirilmiştir (25). Bu çalışmalarda ilaç ve ultrason gruplarındaki komplikasyon oranı plasebodan farklı bulunmamıştır. Yakın zamanda sonuçları bildirilen başka bir çalışmada ise; tPA infüzyonu ile TCD monitörizasyonunun kombinasyonu, intra-arteriyel lokal infüzyon ile karşılaştırılmıştır (26). Bu çalışmada da, sistemik infüzyon ile elde

edilen sonuçlar intra-arteriyel uygulamayla karşılaştırılabilir düzeyde iyidir. TCD grubunda erken rekanalizasyon oluşma süresi 28 dk. iken bu süre intra-arteriyel grupta yaklaşık 1 saattir. Klinik iyileşme oranları sırasıyla % 64'e % 60'tır. Ayrıca hemorajik transformasyon intra-arteriyel grupta % 7.8 oranında görülürken, TCD grubunda bu hiç oluşmamıştır. Ancak bu çalışmanın handikapı, sistemik ilaç ile birlikte TCD uygulanan grupta 11 hasta yer alırken, intra-arteriyel grupta 45 hasta olmasıdır. Çalışmanın güvenilirliği için olasılıkla daha geniş bir TCD grubuna ihtiyaç olabilir.

Tüm bu sonuçlar, bugüne kadar tanı ve takip amaçlı kullanılmakta olan TCD'nin akut iskemik strokta fibrinolitik tedavinin etkinliğini artırmada da güvenli olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. TCD kombinasyonu trombolitik ajan ile erken rekanalizasyon süresini kısaltmakta, geç dönemde de klinik iyilik hali üzerine olumlu etki yaratmaktadır. Ayrıca kombine TCD monitörizasyonu ile hastanın tedaviye yanıtı da anlık olarak gösterilebilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ekonomik olarak uygun olan TCD tekniği, intraarteriyel uygulamada yüksek teknik donanım ve eğitilmiş personel gerekliliği oluşturan trombolitiklerin etkisine benzer düzeyde etkiyi intra-venöz uygulama ile de elde edebileceğimizi düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *L Neurosurg* 1982; 57:769-74.
2. Uzuner N, Ak I, Gucuyener D, Asil T, et al. Cerebral hemodynamic patterns with technetium Tc 99m exametazime single photon emission computed tomography and transcranial Doppler sonography: a validation study using visual stimulation. *J Ultrasound Med.* 2002 Sep;21(9):955-9.
3. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound.* 2002 Nov;16(1-2):31-6.
4. Uzuner N, Özkan S, Gücüyener D, Gazi Ozdemir. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; 8:217-21.
5. Alexandrov AV, Demchuck AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during TPA infusion when continuously monitored by 2 MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31:610-4.
6. Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. *European J Ultrasound* 2002; 16:131-140.
7. Trubenstein R, Bernard HR, Etzel F, et al. Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51:697-8.
8. Siegel RJ, Cumberland DC, Myler RK, DonMichael TA. Percutaneous peripheral ultrasonic angioplasty: Initial clinical experience. *Lancet* 1989; 2:772-4.
9. Siegel RJ, Cumberland DC, Crew JR. Ultrasound recanalization of diseased arteries - from experimental studies to clinical application. *Endovasc Surg* 1992; 72:879-97.
10. Steffen W, Fischbein MC, Luo H, et al. High intensity, low frequency catheter delivered ultrasound dissolution of occlusive coronary artery thrombi: An in vitro and in vivo study. *JACC* 1994; 24:1571-9.
11. Hatazawa J, Shimosegawa E, Toyoshima H, et al. Cerebral blood volume in acute brain infarction: A combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Stroke* 1999; 30:800-6.
12. Bozzao L, Fantozzi LM, Bastianello S, et al. Early collateral blood supply and late parenchymal brain damage in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1989; 20:735-40.
13. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42:976-82.
14. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. For the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:2003-11.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352:1245-51.
16. Behrens S, Spengoz K, Daffertshofer M, et al. Transcranial ultrasound-enhanced thrombolysis: Diagnostic vs. therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1683-9.
17. Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator in clots. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21:419-24.
18. Siddiqi F, Blinc A, Braaten J, Francis CW. Ultrasound increases flow through fibrin gels. *Thromb Haemost* 1995; 73:495-8.
19. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC for the CLOTBUST Investigators. CLOTBUST: Design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2004; 14:108-12.
20. Mahon BR, Nesbi GM, Barnwell SL. The North American clinical experience with the EKOS ultrasound thrombolytic drug infusion catheter for treatment of embolic stroke. *The American Society of Neuroradiology: Boston*, 2001.
21. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood* 1993; 81:2636-43.
22. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32:78-86.
23. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute e-ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333:1581-7.
24. Haley EC, Lewandowsky C, Tilley BC. Myths regarding NINDS rt-PA Stroke trial: setting the recording straight. *Ann Emerg Med* 1997; 30:676-82.
25. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al for CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351:2170-8.
26. Yamanome T, Sasoh M, Kubo Y, et al. Transcranial Doppler enhanced thrombolysis for embolic occlusion of major cerebral arteries. *Internevtional Neururad* 2003; 9 (Suppl 1):129-132.