



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***" Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗΝ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ"***

υπό

ΔΙΟΝΥΣΙΟΥ ΜΑΤΣΙΡΑ

Ειδικευόμενου Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.
2. Βασίλειος Κουλούρας, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Δημοσθένης Μακρής, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘The Development and application of transcranial doppler sonography in the intensive care unit’

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	6
1.1 Η υπερηχογραφία στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.....	6
1.2 Η ανάπτυξη και οι βασικές αρχές της διακρανιακής υπερηχογραφίας.....	7
2. Σκοπός.....	10
3. Μεθοδολογία.....	10
4. Αποτελέσματα.....	11
4.1 Παρακολούθηση ασθενών με Υπαραχνοειδή Αιμορραγία.....	11
4.2 Παρακολούθηση ασθενών με αυξημένη ενδοκράνια πίεση.....	14
4.3 Παρακολούθηση ασθενών με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.....	17
4.4 Παρακολούθηση ασθενών με Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση.....	21
4.5 Παρακολούθηση ασθενών με σηπτική εγκεφαλοπάθεια.....	26
4.6 Παρακολούθηση ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια.....	27
4.7 Επιβεβαίωση εγκεφαλικού θανάτου.....	28
4.8 Άλλες προτεινόμενες χρήσεις του διακρανιακού υπερήχου.....	33
5. Συζήτηση.....	34
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	37

Περίληψη

Η υπερηχογραφία από την έναρξη της χρήσης της έως και σήμερα, έχει εξελιχθεί από ένα επικουρικό στη φυσική εξέταση εργαλείο, σε αναπόσπαστο κομμάτι της εκτίμησης του ασθενούς σε διάφορα πεδία της ιατρικής επιστήμης. Συμβαδίζοντας με τα παραπάνω, ο διακρανιακός υπέρηχος Doppler (TCD) αναδύθηκε ως ένα παρά την κλίνη του ασθενή, νευροαπεικονιστικό εργαλείο το οποίο διαθέτει το πλεονέκτημα της μη επεμβατικής αξιολόγησης αιμοδυναμικών παραμέτρων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε πραγματικό χρόνο, προϋποθέτοντας την παρουσία ικανοποιητικών ακουστικών παραθύρων και ενός ικανού, έμπειρου εξεταστή. Οι κλινικές εφαρμογές του TCD είναι ευρείες, συγκεκριμένα όμως σε περιβάλλον μονάδας εντατικής θεραπείας, η χρήση του συμβάλλει στην διάγνωση και στην παρακολούθηση παθολογικών καταστάσεων, όπως αυξημένη ενδοκράνια πίεση, παρεκτόπιση μέσης γραμμής, αγγειόσπασμος, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, σηπτική και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επιπλέον συμβάλλει στη διαμόρφωση θεραπευτικών αποφάσεων και στην τεκμηρίωση του εγκεφαλικού θανάτου. Παρά την αναγνωρισμένη, από τις κατευθυντήριες οδηγίες, σημασία του TCD, τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αποτυπώνουν την χαμηλή εφαρμοσιμότητα του.

Λέξεις – Κλειδιά: Διακρανιακός υπέρηχος, Μονάδα εντατικής θεραπείας, Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση, Ενδοκράνια υπέρταση, Αγγειόσπασμος

Abstract

Since its inception, ultrasonography has developed from being an adjunct to the physical examination, to being an integral part of a patient's evaluation in different fields of medicine. In line with that, transcranial Doppler (TCD) has emerged as a non-invasive, bedside, neuroimaging technique tool, which has the benefit of providing information about cerebral hemodynamics on real-time, provided that an adequate ultrasonographic window and a skilled, experienced operator are present. Although its clinical applications are broad, its use in the intensive care unit (ICU) can aid in the diagnosis and monitoring of conditions, such as increased intracranial pressure, midline shift, subarachnoid haemorrhage related vasospasm, traumatic brain injury, septic and hepatic encephalopathy. Additionally, TCD contributes to the therapeutic plan and cerebral circulatory arrest confirmation. In contrast to guideline recommendations, recent literature reports a low applicability of TCD in the ICU.

Key words: Transcranial Doppler, Intensive care unit, Traumatic brain injury, Intracranial hypertension, Vasospasm

1. Εισαγωγή

1.1 Η υπερηχογραφία στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Η χρήση της παρακλίνιας υπερηχογραφίας στο περιβάλλον της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) περιγράφεται όλο και συχνότερα στην βιβλιογραφία τα τελευταία έτη, κερδίζοντας έδαφος έναντι των διαχρονικά χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών μεθόδων, της κλινικής εξέτασης, της επεμβατικής παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης και του κλασσικού απεικονιστικού ελέγχου.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ αποτελούν ιδιαίτερο πληθυσμό λόγω της επηρεασμένης φυσιολογίας τους και χρήζουν συνεχούς παρακολούθησης και επανεκτίμησης με σκοπό την έγκαιρη διόρθωση παθολογικών διαταραχών και την πρόληψη δευτεροπαθούς βλάβης και επιπλοκών. Λόγω του επηρεασμένου επιπέδου συνείδησης, η φυσική εξέταση είναι μη ακριβής και αναξιόπιστη όσον αφορά την εκτίμηση της κλινικής και νευρολογικής τους κατάστασης. Παράλληλα, οι κλασσικές απεικονιστικές μέθοδοι υποβοηθούν στην διάγνωση και δύναται να επαναληφθούν επί ενδείξεων, αλλά αποτελούν στατικές εξετάσεις και δεν προσφέρονται ως συνεχές μέσο παρακολούθησης. Επιπροσθέτως, η μεταφορά των ασθενών για την εκτέλεσή τους κρίνεται πολλές φορές επισφαλής[1].

Η εισαγωγή της υπερηχογραφίας στην εκτίμηση του βαρέως πάσχοντα καλύπτει τα παραπάνω κενά, καθώς είναι μια μη επεμβατική μέθοδος η οποία επιτρέπει την άμεση, αξιόπιστη, επαναλαμβανόμενη και δυναμική εκτίμηση της λειτουργίας διαφόρων συστημάτων σε πραγματικό χρόνο και χωρίς την ανάγκη μετακίνησης του ασθενή. Συγχρόνως, η υπερηχογραφία παρέχει την δυνατότητα παρακολούθησης θεραπευτικών παρεμβάσεων και την τροποποίηση αυτών και επικουρεί την διενέργεια επεμβατικών πράξεων όπως την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και τις παρακεντήσεις συλλογών.

Μία από τις λιγότερο διαδεδομένες εφαρμογές της υπερηχογραφίας, αφορά τους ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία, οι οποίοι αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών στις ΜΕΘ με σημαντική θνητότητα[2–4]. Νεότερα επιστημονικά δεδομένα αναδεικνύουν όλο και περισσότερο το ρόλο της παρακλίνιας υπερηχογραφίας εγκεφάλου και την εφαρμογή του διακρανιακού υπερήχου Doppler (transcranial Doppler, TCD) στην παρακολούθηση ασθενών με ενδοκράνια παθολογία[5].

1.2 Η ανάπτυξη και οι βασικές αρχές της διακρανιακής υπερηχογραφίας

Ο διακρανιακός υπέρηχος, όπως τον γνωρίζουμε σήμερα, έγινε γνωστός στην ιατρική κοινότητα το 1982 μέσω του Rune Aaslid, ο οποίος παρουσίασε μια εναλλακτική μέθοδο μελέτης των ροών στα ενδοεγκεφαλικά αγγεία, διενεργώντας Doppler υπερηχογραφία, σε σύγκριση με την έως τότε αποκλειστικά επεμβατική, άμεση μέτρηση[6]. Η ιδέα της μελέτης ενδοκράνιων αγγείων είχε συστηθεί νωρίτερα, το 1965, από τους Miyazaki και Kato και είχε χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με εύκολη υπερηχογραφική πρόσβαση, κατά την διάρκεια δηλαδή ανοιχτών επεμβάσεων ή σε νεογνά με ανοιχτές πηγές κρανίου, αλλά δεν είχε μπορέσει να εφαρμοστεί σε κλειστά κρανία, καθώς τα οστά εξασθενούσαν το υπερηχογραφικό κύμα στις συνήθεις συχνότητες των 5-10 MHz[7]. Ο Aaslid χρησιμοποίησε μικρότερη συχνότητα, 2MHz, ώστε να αυξήσει το βάθος διείσδυσης του υπερήχου, και επέλεξε ως ακουστικό παράθυρο το λεπτό κροταφικό οστό για να απεικονίσει τις ταχύτητες ροής της ομόπλευρης πρόσθιας, μέσης και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας με την μορφή κυματομορφών. Έτσι κατάφερε για πρώτη φορά να παρακολουθήσει ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία για πιθανή ανάπτυξη αγγειόσπασμου[6].

Χάρη της τεχνολογικής προόδου, ο TCD εξελίχθηκε, από απλή εκπομπή σήματος Doppler σε απεικόνιση δύο διαστάσεων (2D gray scale image, B-mode), και TCCD (transcranial color-coded duplex sonography) καθιστώντας τον πιο εύχρηστο. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον συμβατικό TCD, αλλά μπορούν να επεκταθούν και στη χρήση του TCCD μιας και πλέον αποτελεί πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο, καθώς είναι ευρέως διαθέσιμο και έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τον υπολογισμό και την διόρθωση της γωνίας λήψης (angle of insonation) και άρα μπορεί να επιτύχει μια πιο αξιόπιστη εξέταση[8].

Ο διακρανιακός υπέρηχος μέσω της χρήσης τεσσάρων ακουστικών παραθύρων επιτρέπει τη μελέτη αγγειακών και μη-αγγειακών δομών. Τα τέσσερα ακουστικά παράθυρα που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των αγγείων της πρόσθιας και της οπίσθιας κυκλοφορίας είναι:

1. Το κροταφικό (το κύριο παράθυρο για την πρόσθια κυκλοφορία) επιτρέπει την απεικόνιση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, MEA, (middle cerebral artery, MCA), της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, ΠΕΑ, (anterior cerebral artery, ACA), της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, ΟΕΑ,

(posterior cerebral artery, PCA) και της ενδοκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας αρτηρίας, ΕΚΑ, (internal carotid artery, ICA).

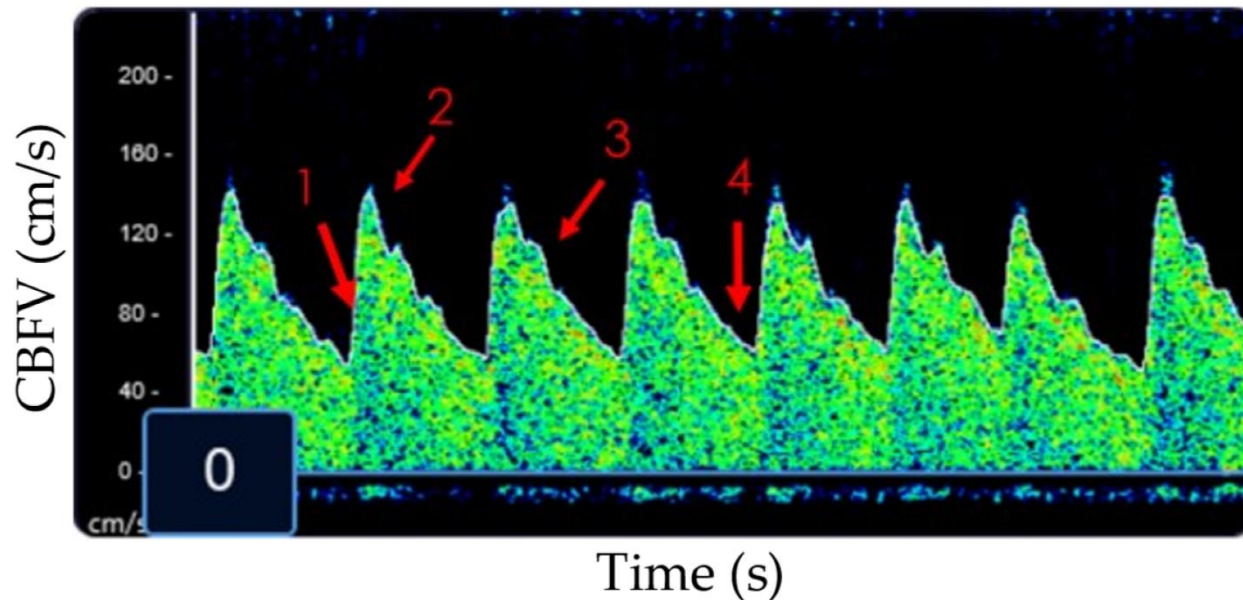
2. Το ινιακό(το παράθυρο για την οπίσθια κυκλοφορία) επιτρέπει την απεικόνιση της σπονδυλικής, ΣΑ (vertebral artery, VA) και της βασικής αρτηρίας (basilar artery, BA).

3. Το υπογνάθιο επιτρέπει την απεικόνιση της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας αρτηρίας και την κοινή καρωτίδα, ΚΚ (common carotid artery, CCA)

4. Το οφθαλμικό επιτρέπει την απεικόνιση της οφθαλμικής αρτηρίας καθώς και το συμφώνιο της έσω καρωτίδας.

Οι εγκεφαλικές αρτηρίες έχουν ροές που κινούνται προς ή μακριά από τον ηχοβολέα και στην υπερηχογραφία Doppler απεικονίζονται σαν κυματομορφές (σπεκτρογράμματα) με θετικό ή αρνητικό έπαρμα, αντίστοιχα. Οι παράμετροι που μετρούνται είναι η μέγιστη συστολική ταχύτητα ροής (peak systolic velocity, PSV) η τελοδιαστολική ταχύτητα ροής (end-diastolic velocity, EDV) και η μέση ταχύτητα ροής (mean flow velocity, MFV ή Vm) και εξαρτώνται από την γωνία της λήψης. Σε αντίθεση με τις ταχύτητες, οι δείκτες Doppler, ο δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatility index, PI) και ο δείκτης αντίστασης (resistive index, RI), υπολογίζονται αυτόματα και δεν εξαρτώνται από την γωνία λήψης. Ο τύπος υπολογισμού του PI ορίζεται από την ταχύτητα στη συστολή –ταχύτητα στη διαστολή, δια τη μέση ταχύτητα ροής ($PI = \frac{PSV-EDV}{MFV}$). Ο RI υπολογίζεται

ως εξής: $RI = \frac{PSV-EDV}{PSV}$.



Εικόνα 1: Απεικόνιση της κυματομορφής της ροής στη MEA με συμβατικό TCD. 1 αρχή της συστολής, 2: κορύφωση της συστολής (PSV), 3: δίκροτη κόμβωση, 4: τέλος της διαστολής (EDV)[9].

Η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) αντικατοπτρίζεται από την ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής ή MFV, υπό την προϋπόθεση ότι η διάμετρος του αγγείου παραμένει σταθερή. Έτσι, επί σταθερής διαμέτρου, η CBF εξαρτάται κυρίως από τις αλλαγές της MFV.

Η MFV επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, η εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (cerebral perfusion pressure, CPP), ο αιματοκρίτης, η θερμοκρασία κορμού, η εγρήγορση, ο πόνος και η λοίμωξη και αυξάνεται επί πυρετού, αναιμίας, αυξημένης μερικής πίεσης CO₂ και σπασμών. Αντιθέτως, η MFV είναι μειωμένη σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση σοκ, που λαμβάνουν κατασταλτικά φάρμακα και σε ασθενείς με υποκαπνία[8].

Αναφορικά με τις μη αγγειακές δομές, ο TCCD δύναται να απεικονίσει φυσιολογικές εγκεφαλικές δομές, χωροκατακτητικές βλάβες (όγκους, απόστημα, αιματώματα) ή αλλοιώσεις που υποδηλώνουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση, όπως μετατόπιση της μέσης γραμμής. Ο τρόπος διενέργειας της εξέτασης είναι πέραν του φάσματος της παρούσης εργασίας. Η αναφορά όμως των φυσιολογικών τιμών και κυματομορφών είναι απαραίτητη για την κατανόηση των

ευρημάτων του TCD στις εφαρμογές που αναλύονται παρακάτω, και συνεπώς παρατίθενται συνοπτικά στον πίνακα 1 και στην εικόνα 1.

Παράθυρο	Κροταφικό				Οφθαλμικό		Υπογνάθιο	Ινιακό	
Δομή	ΜΕΑ	ΠΕΑ	ΟΕΑ	ΕΚεξ	ΟΑ	ΚΣ	Εξωκράνια ΕΚ	ΣΑ	ΒΑ
Κατεύθυνση Ροής	Προς	Μακριά	Αμφί- δρομη	Μακριά	Προς	Αμφί- δρομη	Μακριά	Μακριά	Μακριά
Τιμές MFV	55 ± 12	50 ± 11	39 ± 10	39 ± 9	21 ± 5	45 ± 15	30 ± 9	38 ± 10	41 ± 10

Πίνακας 1: Φυσιολογικές τιμές μέσης ταχύτητας ροής (MFV) και κατεύθυνση ροής σε σχέση με τον ηχοβολέα, στη Μέση Εγκεφαλική αρτηρία (ΜΕΑ), Πρόσθια Εγκεφαλική αρτηρία (ΠΕΑ), Οπίσθια Εγκεφαλική αρτηρία (ΟΕΑ), εξωκράνια μοίρα της έσω καρωτίδας (ΕΚεξ), Οφθαλμική αρτηρία (ΟΑ), καρωτιδικό σιφώνιο (ΚΣ), σπονδυλική αρτηρία (ΣΑ), βασική αρτηρία (ΒΑ) και έσω καρωτίδα (ΕΚ) από τα κύρια ακουστικά παράθυρα στη διενέργεια διακρανιακού υπερήχου.

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η αποτύπωση του ρόλου του TCD στην παρακολούθηση και στην διαχείριση ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, όπως αυτός περιγράφεται στην παρούσα βιβλιογραφία.

3. Μεθοδολογία

Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων PubMed, σχετικά με τις εφαρμογές του TCD σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ με υπαραχνοειδή αιμορραγία, τραυματικής και μη τραυματικής αιτιολογίας, προς αναζήτηση αγγειόσπασμου, σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, σηπτική και ηπατική ανεπάρκεια, και σχετικά με τη θέση του TCD στην επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου. Για την συγγραφή της εργασίας συμπεριλήφθηκαν μελέτες προοπτικού και αναδρομικού χαρακτήρα, μετά-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες, με τελευταία ημερομηνία αναζήτησης 15/11/2023.

4. Αποτελέσματα

Εφαρμογές του διακρανιακού υπερήχου στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

4.1. Παρακολούθηση ασθενών με Υπαραχνοειδή Αιμορραγία

Στους ασθενείς με μη τραυματικής αιτιολογίας υπαραχνοειδή αιμορραγία (ΥΑ) ο αγγειόσπασμος είναι μια επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 30-40%[10], μετά από τέσσερις έως δεκατέσσερις μέρες. Σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση καθώς οδηγεί σε καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία, εγκεφαλικό έμφρακτο, αναπηρία και θάνατο[4,10,11].

Κλινικά ο αγγειόσπασμος χαρακτηρίζεται από την εγκατάσταση νέας εστιακής ή διάχυτης νευρολογικής σημειολογίας ή επιδείνωσης της κλίμακας Γλασκόβης (Glasgow coma scale, GCS). Ασθενείς υπό καταστολή ή με πολύ χαμηλή, αρχικά, κλίμακα Γλασκόβης, δεν δύναται να αξιολογηθούν κλινικά και συνεπώς η διάγνωση σε αυτούς τους ασθενείς τίθεται με την διενέργεια ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (digital subtraction angiography ,DSA), αξονικής αγγειογραφίας (CTA) ή TCD.

Η αγγειογραφική διάγνωση τίθεται όταν η διάμετρος του αυλού ενός αγγείου μειωθεί >50%. Η DSA αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη του αγγειόσπασμου, αλλά είναι μια επεμβατική εξέταση, αυξημένου κόστους η οποία ενέχει τον κίνδυνο διαχωρισμού, οξείας νεφρικής βλάβης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου[12]. Επιπλέον, η CTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του αλλά εμπεριέχει την έκθεση σε ακτινοβολία και έχει περιορισμένη ακρίβεια. Έτσι οι δύο αυτές εξετάσεις έχουν ένδειξη σε περίπτωση που οι ασθενείς εμφανίσουν κλινική συμπτωματολογία και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση του υποκλινικού αγγειόσπασμου. Αντίθετα, ο TCD μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία τόσο στη διάγνωση του αγγειόσπασμου όσο και στην παρακολούθηση της εξέλιξής του. Η χρήση του προτάθηκε από τον Aaslid et al. ήδη από το 1982[6]. Έχει το πλεονέκτημα ότι δύναται να πραγματοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενούς και ότι μπορεί να επαναληφθεί χωρίς τα αρνητικά του κόστους και της έκθεσης στην ακτινοβολία.

Η υπερηχογραφική ανίχνευση του αγγειόσπασμου διαπιστώνεται με την αύξηση της MFV. Τα αγγεία στα οποία έχει περιγραφεί η εφαρμογή της μεθόδου είναι κυρίως η MEA και η ΣΑ.

Όσον αφορά τη MEA, MFV κάτω από 120 cm/s υποδεικνύει μια μικρή μείωση του αυλού του αγγείου, η οποία δεν μπορεί να απεικονιστεί στην αγγειογραφία. Ταχύτητες 120-200cm/s υποδηλώνουν μέτριο αγγειόσπασμο ενώ ταχύτητες μεγαλύτερες από 200cm/s είναι ενδεικτικές σοβαρού αγγειόσπασμου με >50% μείωση του αυλού του αγγείου[13]. Κλινική συμπτωματολογία μπορεί να εκδηλωθεί όταν η ταχύτητα είναι μεγαλύτερη από 160cm/s[14]. Η MFV όμως μπορεί να αυξηθεί και σε άλλες καταστάσεις, όπως σε υπερδυναμική κυκλοφορία-υπεραιμία ή σε χρόνια αθηροσκλήρωση. Επίσης, σε καταστάσεις πολύ χαμηλής καρδιακής παροχής, όπως καρδιογενές σοκ, στένωση αορτικής βαλβίδας ή σύστοιχη καρωτιδική νόσος η ερμηνεία της MFV μπορεί να μην είναι αξιόπιστη. Για αυτούς τους λόγους, το 1989 ο Lindeggard[15] πρότεινε τη μέτρηση του Lindeggard ratio (LR), δηλαδή το λόγο της μέσης ταχύτητας ροής της MEA προς τη μέση ταχύτητα ροής του εξωκρανιακού τμήματος της ΕΚΑ ($LR = \frac{MFV(MEA)}{MFV(EKA)}$). Τιμές $LR < 3$ είναι συμβατές με υπεραιμία, τιμές 3-6 δηλώνουν μέτριο αγγειόσπασμο ενώ $LR > 6$ δηλώνει σοβαρό αγγειόσπασμο[16].

Μια συστηματική ανασκόπηση 26 κλινικών μελετών, μελέτησε την ακρίβεια του TCD στην ανίχνευση του αγγειόσπασμου σε σχέση με την αγγειογραφία και τη χρησιμότητά του ως εργαλείο παρακολούθησης. . Όσον αφορά τη MEA, ο υπέρηχος είχε τη δυνατότητα να εντοπίσει τον αγγειόσπασμο με μέτρια ευαισθησία 67% και υψηλή ειδικότητα 99%, με αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV) 78% και θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV) 97%, σε σχέση με την αγγειογραφία. Σε ασθενείς με υποψία αγγειόσπασμου, ο TCD ήταν αξιόπιστος για τον εντοπισμό ασθενών με αγγειόσπασμο αλλά δεν ήταν αξιόπιστος για τον αποκλεισμό του όταν αυτός δεν απεικονιζόταν στον υπέρηχο (rule-in εξέταση). Η ταξινόμηση των ταχυτήτων σε $MFV < 120$, 120-159, 160-199 και ≥ 200 cm/s διέκρινε ότι οι τιμές < 120 cm/s πετύχαιναν NPV 94% αποκλείοντας την παρουσία αγγειόσπασμου (rule-out εξέταση) και ότι τιμές ≥ 200 cm/s προέβλεπαν την παρουσία αγγειόσπασμου με PPV 87% (rule-in εξέταση). Αντιθέτως, οι ενδιάμεσες τιμές δεν ήταν διαγνωστικές. Όσον αφορά την ΠΕΑ η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν πολύ χαμηλές, ενώ για τις οπίσθια εγκεφαλική, βασική, σπονδυλική και έσω καρωτίδα αρτηρία δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της ακρίβειας τους[17]. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση

διερεύνησε την ακρίβεια τόσο του TCD όσο και του TCCD σε σχέση με την αγγειογραφία. Τα αποτελέσματα σχετικά με τη διενέργεια TCD για την ανίχνευση αγγειόσπασμου στη MEA, είναι παρόμοια, πτωχή ευαισθησία 66.7%, NPV 53.4% και υψηλή ειδικότητα 89.5% και PPV 93.7%. Άρα, η διενέργεια TCCD δεν φαίνεται να υπερτερεί του TCD για την ανίχνευση του αγγειόσπασμου[18]. Μια πρόσφατη προοπτική κλινική μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση του σκιαγραφικά – ενισχυμένου διακρανιακού υπερήχου (Contrast enhanced – TCCD, CE-TCCD) με τον TCCD κατέληξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ακρίβεια των δύο μεθόδων να εντοπίσουν τον σοβαρό αγγειόσπασμο στην MEA. Η διενέργεια του CE-TCCD οδήγησε σε καλύτερη απεικόνιση όλων των ενδοκρανίων αρτηριών (στο 34% των ασθενών με τον TCD και στο 79% των ασθενών με τον TCCD, $p < 0.001$), γεγονός που δηλώνει ο CE-TCCD μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτικό εργαλείο σε ασθενείς με κακό ακουστικό παράθυρο[19].

Ωστόσο, από τις δύο προαναφερθείσες μετα-αναλύσεις, φαίνεται ότι οι κλινικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν διακρίνονται από μεγάλη ετερογένεια ως προς τα διαγνωστικά όρια της MFV για τον αγγειόσπασμο. Η επικρατέστερη ταξινόμηση περιγράφει απουσία αγγειόσπασμου όταν $MFV < 120 \text{ cm/s}$ και σοβαρό αγγειόσπασμο όταν $MFV > 200 \text{ cm/s}$. Ακόμη, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά όρια τιμών (cut-off values) στην διάγνωση του αγγειογραφικού αγγειόσπασμου (μείωση κατά 33% ή 25% της διαμέτρου του αγγείου, ενώ το κλινικά σημαντικό όριο είναι το $\geq 50\%$). Η βιβλιογραφική ανασκόπηση του *Darsautetal.* που ανέλυσε τις δύο μετα-αναλύσεις, υπολόγισε ότι η ετερογένεια της MVF για τη διάγνωση του αγγειόσπασμου κυμαίνεται στο 90-180cm/s για τη MEA και στο 60-95cm/s για την οπίσθια κυκλοφορία. Επιπλέον, σχετικά με το ποσοστό της μείωσης του αυλού του αγγείου ενδεικτικό κλινικού αγγειόσπασμου, το 26% των μελετών έλαβε σαν όριο το 50%, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες είτε δεν είχαν ορίσει κανένα όριο, είτε τα όρια ήταν πολύ χαμηλότερα 20-50%[20]. Η ετερογένεια των μελετών δυσχεραίνει τη σύγκριση των κλινικών μελετών μεταξύ τους. Η απουσία σαφών κριτηρίων ορισμού της MFV που να υποδεικνύει και να διαχωρίζει τον κλινικά σημαντικό αγγειόσπασμο και τον αγγειογραφικό αγγειόσπασμο επηρεάζει τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας του TCD. Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές θέλησαν να διερευνήσουν τη διαγνωστική ακρίβεια διάφορων MFV που θα είναι διαγνωστικές για παρουσία αγγειογραφικού αγγειόσπασμου $\geq 50\%$. Συμπεριέλαβαν 221 ασθενείς στους οποίους βρέθηκε ότι όσο αυξάνεται το όριο του αγγειογραφικού αγγειόσπασμου, τόσο μειώνεται ο επιπολασμός του αγγειόσπασμου (15%, 8%

και 4% για ποσοστό μείωσης του αγγείου 33%, 50% και 66%, αντίστοιχα). Επίσης, μετά από στατιστική ανάλυση και υπολογισμό του δείκτη Youden, προτείνουν σαν όριο MFV για τη διάγνωση του αγγειόσπασμου τα 160cm/s για την πρόσθια κυκλοφορία και τα 80 cm/s για την οπίσθια κυκλοφορία με ευαισθησία 80-90% (95% CI,0.77-0.96) και ειδικότητα 50% (95% CI, 0.40-0.56). Όριο που δεν είναι ικανοποιητικό ώστε να χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστικό όριο λόγω της μικρής ειδικότητας και ευαισθησίας[20].

Σε μια μετα-ανάλυση, η οποία είχε σαν σκοπό να αξιολογήσει τον κλινικό αντίκτυπο που έχει η διενέργεια του TCD σε ασθενείς με ΥΑ καθώς και την προγνωστική του αξία, συμπεριελήφθησαν 17 κλινικές μελέτες (2870 ασθενείς). Ο αγγειόσπασμος που ανιχνεύθηκε στον TCD (cutoff MFV>120cm/s) μπορούσε να προβλέψει την καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία με μεγάλη ευαισθησία (90%) , NPV (92%) ικανοποιητική ειδικότητα (71%) και PPV 57% [21]. Τα αποτελέσματα της μελέτης ενισχύουν την αξία του TCD σαν εργαλείο παρακολούθησης για την άμεση εντόπιση του αγγειόσπασμου, τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με ΥΑ.

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν τις American Heart Association και American Stroke Association στην σύσταση, με κλάση 2α, διενέργειας TCD σε ασθενείς με μη τραυματικής αιτιολογίας υπαραχνοειδή αιμορραγία, ως μέσο παρακολούθησης για την ανίχνευση αγγειόσπασμου και την πρόβλεψη ανάπτυξης καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας[22].

4.2 Παρακολούθηση ασθενών με αυξημένη ενδοκράνια πίεση

Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση (Intracranial pressure, ICP) είναι επιπλοκή διάφορων παθολογικών εγκεφαλικών καταστάσεων, όπως κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ενδοκράνια αιμορραγία, υδροκέφαλος και εγκεφαλικοί όγκοι. Το άμεσο αποτέλεσμα της ενδοκράνιας υπέρτασης είναι η μείωση της εγκεφαλικής πίεσης αιμάτωσης (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική ισχαιμία, εγκολεασμό, αναπηρία και θάνατο[23–25]. Βάσει της αρχής του Monro-Kellie, η πίεση εγκεφαλικής αιμάτωσης υπολογίζεται ως εξής: $CPP = MAP - ICP$ (MAP= Mean Arterial Pressure)[24].

Η ενδοκράνια πίεση φυσιολογικά κυμαίνεται από 7 έως 15 mmHg, στους ενήλικες. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση και παρακολούθηση ασθενών με ΚΕΚ ή αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία συστήνουν τη διατήρηση της ICP σε επίπεδα <20-25mmHg [26,27]. Έχει αποδειχθεί ότι η παρακολούθηση της ICP μπορεί να εντοπίσει έγκαιρα αυξημένη ICP σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ που δεν είχαν παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα στην αρχική αξονική (CT) εγκεφάλου[28] και να επηρεάσει θετικά την έκβαση ασθενών με μη τραυματικής αιτιολογίας εγκεφαλική βλάβη, εξασφαλίζοντάς τους άμεσα την δέουσα θεραπεία για ενδοκράνια υπέρταση[29].

Οι μέθοδοι εκλογής για την ακριβή παρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης είναι η εξωτερική κοιλιακή συσκευή παροχέτευσης και η τοποθέτηση ενδοπαρεγχυματικού ηλεκτροδίου, είναι όμως παρεμβατικές και ενέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, λοίμωξης και μετατόπισης του ηλεκτροδίου[30]. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορες μη επεμβατικές μέθοδοι που θα μπορούσαν να αποτελέσουν εναλλακτικά εργαλεία παρακολούθησης της ICP, ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών στους οποίους η τοποθέτηση εξωτερικής ενδοκοιλιακής παροχέτευσης δεν έχει θεραπευτικό ρόλο.

Η χρήση του TCD στην παρακολούθηση ασθενών με ενδοκράνια υπέρταση εισήχθη από τον Hassleretal το 1988, ο οποίος παρατήρησε ότι η αύξηση της ICP, συνοδεύεται από χαρακτηριστικές μεταβολές στην μορφολογία της κυματομορφής της ταχύτητας της CBF, μετρούμενη στη ΜΕΑ[31]. Η ροή αιμάτωσης στις μεγάλες αρτηρίες του εγκεφάλου, που έχουν φυσιολογική ενδοτικότητα, επηρεάζεται από μια εξωτερική πίεση (ICP) και από μια εσωτερική πίεση, την αρτηριακή πίεση. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί διάφορα μοντέλα υπολογισμού της ICP βάσει του υπερήχου[32,33]. Η βασική λογική είναι ότι η αύξηση της ICP προκαλεί εξωτερική συμπίεση των εγκεφαλικών αρτηριών, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη αντίσταση στη αιμάτωση του εγκεφάλου. Σαν αποτέλεσμα της αυξημένης ICP, το φάσμα της κυματομορφής αρχικά έχει πιο οξεία μορφή, χαρακτηρίζεται από μια αύξηση της ταχύτητας της ΜΕΑ κατά τη συστολή (PSV) που συνοδεύεται από μια μείωση της ταχύτητας στη διαστολή (EDV). Όταν η ICP είναι σημαντικά αυξημένη, η διαστολική ροή μπορεί να είναι απύσχα ή ανεστραμμένη. Για την ακριβέστερη μέτρηση της ICP υπολογίζεται ο δείκτης σφυγμικότητας PI που δεν εξαρτάται από τη μετρούμενη ταχύτητα, η οποία μπορεί να επηρεαστεί από το μέγεθος του αγγείου ή από τη γωνία της δέσμης του υπερήχου[32]. Όσο αυξάνεται ο PI, αυξάνεται η

ICP. Τιμές $PI < 1.2$ είναι φυσιολογικές και αντιστοιχούν σε $ICP \approx 12 \text{ mmHg}$, ενώ τιμές $PI > 2$ είναι παθολογικές και αντιστοιχούν σε $ICP > 20 \text{ mmHg}$ [34]. Έχουν προταθεί διάφορες εξισώσεις υπολογισμού της ICP από τον PI οι οποίες προέκυψαν από μελέτες παρατήρησης. Η πιο ακριβής φαίνεται να είναι η εξίσωση του *Bellner et al*, όπου ο PI και η ICP έχουν γραμμική συσχέτιση και η ICP μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με τον τύπο $ICP = (10.93 * PI) - 1.28$, [95% CI of $\pm 4.2 \text{ mmHg}$, $R=0.94$, $p<0.05$] [35]. Όμως, διακυμάνσεις της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, της ενδοτικότητας των αγγείων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και η εκάστοτε εγκεφαλική παθολογία μπορούν να επηρεάσουν την γραμμικότητα της συσχέτισης ICP με PI, οπότε ο δείκτης PI καθίσταται πολλές φορές ανακριβής και ως εκ τούτου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μεμονωμένος κλινικός δείκτης παρακολούθησης της ICP [32,33]. Επιπλέον, αυξημένος PI παρατηρείται και στην υποκαπνία, στην ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, στη χρόνια αρτηριακή υπέρταση και στη λευκοαραιώση [8].

Πέρα από τον PI, έχουν μελετηθεί και άλλες μέθοδοι υπολογισμού της ICP που βασίζονται στην CPP ή σε υπολογιστικά μοντέλα [32,33]. Η διαγνωστική ακρίβεια όλων των ανωτέρω μεθόδων για τη διάγνωση $ICP > 20 \text{ mmHg}$ ποικίλλει και η AUC κυμαίνεται από 0.62 έως 0.92. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες εφαρμόστηκαν σε διαφορετικές ομάδες ασθενών, ΚΕΚ, ΑΕΕ, ή σε ασθενείς με υδροκέφαλο.

Η διάμετρος του ελύτρου του οπτικού νεύρου (Optic nerve sheath diameter, ONSD) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν επιπρόσθετο μέτρο εκτίμησης της ICP. Όταν η ICP αυξάνεται, μεταδίδεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό που περιβάλλει το οπτικό νεύρο με αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου του ελύτρου. Μελέτες παρατήρησης που συνέκριναν την ONSD με τις μετρήσεις επεμβατικών μεθόδων παρακολούθησης της ICP, αναφέρουν μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου με area under the curve (AUC) 0.93-0.96 και ικανοποιητικές ευαισθησίες και ειδικότητες. Το αρνητικό της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι τα όρια cutoff της τιμής ONSD που έχουν αναφερθεί, ποικίλλουν από το 4.8-5.9 mm, εύρος που δε φαίνεται σημαντικό αλλά ακόμα και μια μικρή παρέκκλιση μπορεί να αλλάξει πολύ την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου [32]. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρει ότι το βέλτιστο όριο που φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για τιμές $ICP > 20 \text{ mmHg}$ είναι το 5.7-6.00 mm, για το οποίο η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 87-95% και 79-100%, αντίστοιχα. Για την εφαρμογή και καλύτερη ερμηνεία της συγκεκριμένης μεθόδου θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πέρα από

την ενδοκράνια υπέρταση, η αύξηση της διαμέτρου του οπτικού νεύρου παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις όπως όγκοι, φλεγμονή, νόσος Graves, σαρκοείδωση, μετάσταση και αιμορραγία περί του οπτικού νεύρου[36].

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, διερεύνησε τη διαγνωστική ακρίβεια διάφορων μη επεμβατικών μεθόδων (φυσική εξέταση, CTεγκεφάλου, μέτρηση ONSD και PI στην MEA) για τη διάγνωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Όσον αφορά τη μέτρηση του ONSD, η μέθοδος είχε αξιοσημείωτη AUC 0.94 (95% CI 0.91- 0.96%, $I^2=60.9\%$) για τη διάγνωση ICP>20mmHg αλλά υπογραμμίζεται εκ νέου η ποικιλία των διαγνωστικών cutoff, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο μη ακριβή για τη διάγνωση της ενδοκράνιας υπέρτασης. Σχετικά με τον PI, η διαγνωστική ακρίβεια ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, με τιμές AUC 0.55-0.718, δεδομένο που αποδίδεται στην ετερογένεια των πληθυσμών των ασθενών[37]. Ενδεικτικά, μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ΚΕΚ, ανέδειξε ότι η εφαρμογή του TCD είχε καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για τον αποκλεισμό της αυξημένης ICP, 92.3% ευαισθησία, 70% ειδικότητα, με PPV 66.7% και NPV 93.3% [38].

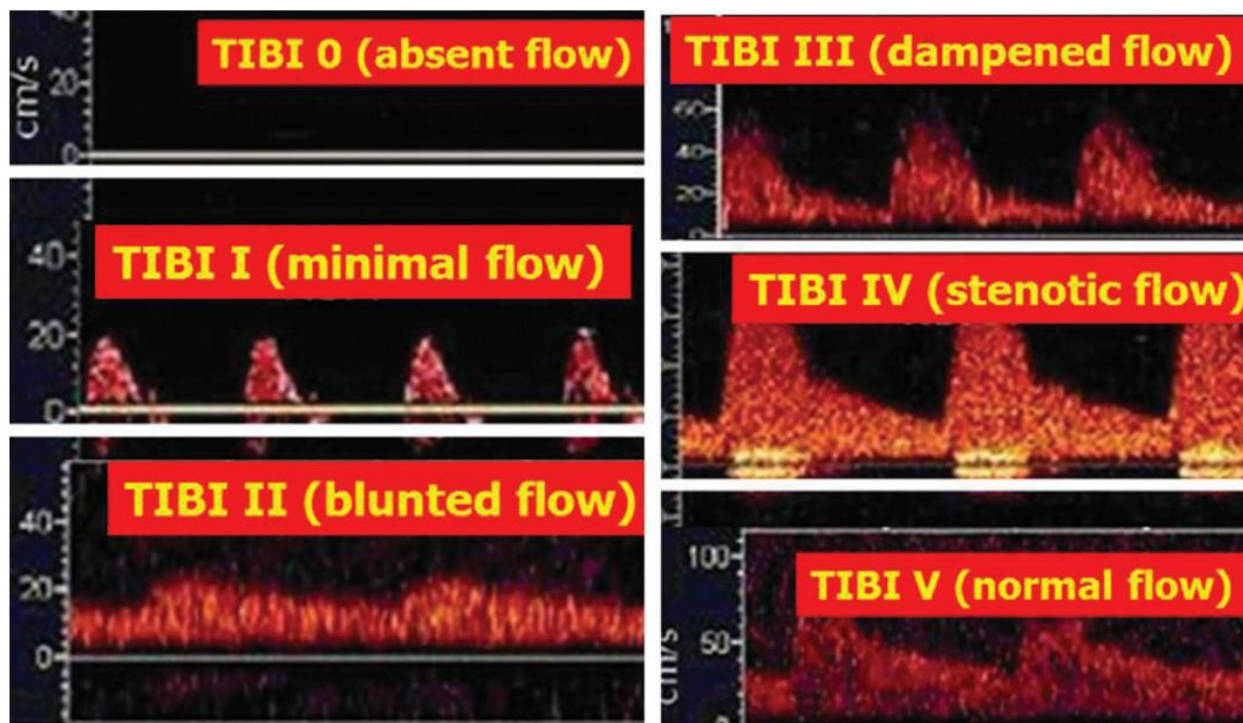
Συμπερασματικά, ο TCD αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση ασθενών με πιθανή ενδοκράνια υπέρταση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέσο παρακολούθησης, καθώς διαδοχικές λήψεις ή ακόμα και συνεχής καταγραφή, ανάλογα με τις ενδείξεις, μπορούν να αποτυπώσουν πιθανές μεταβολές της ενδοκράνιας πίεσης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρείας εντατικής θεραπείας, αναγνωρίζοντας τη σημασία του TCD, συνιστούν τη μελέτη των ποιοτικών κυματομορφών της MEA και τη μέτρηση του PI σαν μέσο αποκλεισμού της ενδοκράνιας υπέρτασης, σε αντίθεση με την μέτρηση της ONSD, η οποία θεωρήθηκε προχωρημένη δεξιότητα [39].

4.3 Παρακολούθηση ασθενών με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Τα ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) προκύπτουν από την απόφραξη ή θρόμβωση μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών και είναι συνυφασμένα με δυσμενή πρόγνωση, μεγάλα ποσοστά υπολειπόμενης αναπηρίας και σημαντική θνητότητα[40]. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση με τη χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης ή/και θρομβεκτομής μπορεί να βελτιώσει την κλινική έκβαση[41]. Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση του διακρανιακού υπερήχου στον άμεσο εντοπισμό της αποφραγμένης αρτηρίας, στην παρακολούθηση της επανασηραγγοποίησης του αγγείου και των πιθανών επιπλοκών, της

κλινικής κατάστασης των ασθενών μετά τη χορήγηση θρομβόλυσης και στην πρόωμη εκτίμηση της πρόγνωσης ασθενών με ισχαιμικά ΑΕΕ[42]. Στο περιβάλλον μονάδων εντατικές παρακολούθησης ασθενών με ΑΕΕ, η χρήση του TCD είναι σημαντική για την παρακολούθησή τους μετά τη χορήγηση θεραπείας επαναιμάτωσης αλλά και για τη διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου βάσει των πληροφοριών που αφορούν την πρόγνωσή τους.

Η πρώτη εφαρμογή του TCD σε ασθενείς με οξεία συμπτωματολογία ΑΕΕ πραγματοποιήθηκε το 1995 από τον Alexandrov et al. οι οποίοι περιέγραψαν διαφορετικές μορφολογίες κυματομορφών της ταχύτητας ροής στη ΜΕΑ, όταν η ροή ήταν φυσιολογική, όταν υπήρχε παράπλευρη ροή, όταν η ροή ήταν στενωτική ή απύσχα. Οι διαφορές στις κυματομορφές ορίζονται από μεταβολές στις παραμέτρους PSV, EDV και PI. Σε περίπτωση παθολογικής ροής σε στενωτική αρτηρία, η κυματομορφή της ταχύτητας ροής χαρακτηρίζεται από τοπική αύξηση της PSV με παράλληλη θορυβώδη ροή ή αναστροφή της ροής στα διπλανά αγγεία, ενώ σε περίπτωση πλήρους απόφραξης, η ροή είναι απύσχα (''asonic arterial segment'')[43,44]. Το 2001, προτάθηκε μια κατηγοριοποίηση των αγγειακών βλαβών, η Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI), προκειμένου να διαφοροποιήσει τις κυματομορφές των ταχυτήτων ροής ανάλογα με τη βλάβη (0: απύσχα, 1: ελάχιστη, 2: blunted, 3: dampened, 4: στενωτική, 5: φυσιολογική)[45]. Σε σύγκριση με την αγγειογραφία, η εφαρμογή αυτών των υπερηχογραφικών κριτηρίων εντόπισε με ακρίβεια το 94% των αποφράξεων της εγγύς έσω καρωτίδας και το 100% των αποφράξεων της άπω έσω καρωτίδας και της ΜΕΑ και φάνηκε ότι συσχετίζεται με τη βαρύτητα του ΑΕΕ, την κλινική βελτίωση (κλίμακα NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) και τη θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία[45,46].



Εικόνα 2: Η ταξινόμηση TIBI, *Thrombolysis in Brain Ischemia* των κυματομορφών των ταχυτήτων ροής ανάλογα με το βαθμό της απόφραξης (0: απούσα, 1: ελάχιστη, 2: blunted, 3: dampened, 4: στενωτική, 5: φυσιολογική)[45,47].

Για τη διάγνωση της οξείας απόφραξης απαιτούνται (α) 1 από τις 4 παθολογικές κυματομορφές σύμφωνα με τα κριτήρια TIBI στην αρτηρία που αρδεύει την ισχαιμο περιοχή και (β) στοιχεία αναστροφής ροής ή παράπλευρης κυκλοφορίας που να αντισταθμίζουν την ισχαιμική βλάβη. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει το δεύτερο κριτήριο, άλλα ευρήματα μπορούν να αναδείξουν την παρουσία θρόμβου, όπως ταχύτητα ενδεικτική στένωσης, σημεία εμβολής και αλλαγές του PI στα αγγεία που βρίσκονται εγγύτερα ή απώτερα της ύποπτης ισχαιμικής αρτηρίας. Αυτά τα διαγνωστικά κριτήρια έχουν μια ειδικότητα >90% στο να εντοπίσουν το θρόμβο στη MEA και στην έσω καρωτίδα[48]. Για την παρακολούθηση της επανασηραγγοποίησης μια ομάδα επιστημόνων πρότεινε την εφαρμογή της κλίμακας COGIF για την κατηγοριοποίηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων πριν και μετά τη θρομβόλυση, τα οποία αποτελούν μια πιο απλοποιημένη παραλλαγή της κλίμακας TIBI[49].

Η ακρίβεια του TCD σε σχέση με την DSA ή την CT αγγειογραφία για τη διάγνωση της στένωσης ή απόφραξης ενδοεγκεφαλικής αρτηρίας, αναλύθηκε εκτενώς σε μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane Collaboration, όπου υπολογίστηκε ότι η συνολική ευαισθησία του

TCD και του TCCD ήταν 95% (CI 95%: 0.83-0.99) και η ειδικότητα 95%(95% CI 95%: 0.95-0.98)[50].

Η εφαρμογή του TCD φαίνεται να έχει και προγνωστικό ρόλο όσον αφορά την επιτυχία της επανασηραγγοποίησης και την κλινική έκβαση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ, υπολογίζοντας το βαθμό υπολειπόμενης ροής TIBI στο σημείο της απόφραξης πριν και αμέσως μετά τη χορήγηση της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης[51]. Σε μια κλινική μελέτη 75 ασθενών με ισχαιμικά ΑΕΕ, η παρουσία υπολειπόμενης ροής (TIBII-III), πριν τη θρομβόλυση συσχετίστηκε με διπλάσια πιθανότητα επανασηραγγοποίησης σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν υπολειπόμενη ροή στο ισχαιμικό αγγείο και οι οποίοι είχαν κάτω από 20% πιθανότητα επανασηραγγοποίησης με τη χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης[52]. Επομένως, η διενέργεια του TCD φαίνεται να έχει ρόλο στην επιλογή φαρμακευτικής ή επεμβατικής αντιμετώπισης. Επιπλέον, η αξιολόγηση των ροών στις υπόλοιπες εγκεφαλικές αρτηρίες και η ανάδειξη ανάστροφης ροής σε αυτές είναι καλά προγνωστικά σημεία επιτυχούς κλινικής αποκατάστασης[53]. Όσον αφορά την αξιολόγηση της ενδοφλέβιας θεραπείας μετά τη θρομβόλυση, μια πολυκεντρική μελέτη, ανέδειξε ότι ροές TIBI IV και V μετά τη θρομβόλυση, είχαν ευαισθησία 88% (95% CI:72-96%), ειδικότητα 89% (95% CI:79-95%), PPV 81% (95% CI:65-91%) και NPV 93% (95% CI:84-98%) σε σχέση με το βαθμό πλήρους επαναιμάτωσης στην DSA (TIBI III)[54]. Επίσης, η παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία με τον TCD μπορεί να υποδείξει τους ασθενείς που θα βελτιωθούν κλινικά (αύξηση της κλίμακας NIHSS) όταν τα ευρήματα στον υπέρηχο είναι συμβατά με πλήρη επαναιμάτωση[55].

Σε ασθενείς με ΑΕΕ που χρήζουν θρομβεκτομής, βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση του TCD στην αξιολόγηση επαναιμάτωσης μετά την επεμβατική θεραπεία, στην εκτίμηση της κλινικής πρόγνωσης τους και στη διάγνωση πιθανών επιπλοκών, όπως επαναθρόμβωση και αιμορραγική μετατροπή[42,56]. Επίσης, σε αυτήν την ομάδα ασθενών, σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 95 ασθενών, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης υπό την καθοδήγηση του TCD, μείωσε την πιθανότητα νευρολογικής επιδείνωσης και τη θνητότητα[57].

Μια μικρή μελέτη παρατήρησης, υπογράμμισε την αξία του TCD στην παροχή επιπρόσθετων πληροφοριών που δεν είναι δυνατόν να αποκτηθούν από τη CTA ή DSA και που μπορούν όμως να συνδράμουν στη διαμόρφωση του καταλληλότερου θεραπευτικού πλάνου σε ασθενείς με ΑΕΕ. Έτσι ο TCD έχει ιδιαίτερο ρόλο σε κάποιες περιπτώσεις καθώς μπορεί να απεικονίσει

κινητό θρόμβο ο οποίος χρειάζεται αντιπηκτική αγωγή, να διαχωρίσει την πλήρη από τη μερική απόφραξη της έσω καρωτίδας υποδεικνύοντας τη χειρουργική αντιμετώπιση, να επιβεβαιώσει την αιμοδυναμική κρισιμότητα ενδο/έξωκρανιακής στένωσης συστήνοντας επείγουσα ενδαρεκτομή ή τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης(stent) και να εντοπίσει καθυστερημένη επαναθρόμβωση μετά από επανασηραγγοποίηση[58].

4.4 Παρακολούθηση ασθενών με Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση

Η κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο, με επίπτωση 1012 ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος στην Ευρώπη[3].

Η πλέον γνωστή ταξινόμηση των ΚΕΚ βασίζεται στην κλίμακα Γλασκόβης, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς κατατάσσονται σε ήπιας (GCS 13-15), μέτριας (GCS 9-12), και σοβαρής (GCS 3-8) μορφής ΚΕΚ[59]. Η παραπάνω ταξινόμηση δεν μαρτυράει απαραίτητα και την κλινική πορεία των ασθενών, καθώς στην ΜΕΘ ανευρίσκονται πληθυσμοί και των τριών μορφών, με την ήπιας μορφής ΚΕΚ να αποτελεί παραπάνω από το 1/3 των νοσηλεύόμενων ασθενών με ΚΕΚ, όπως προκύπτει από την πρόσφατη μελέτη παρατήρησης CENTER-TBI[60]. Περαιτέρω παθοφυσιολογική ταξινόμηση, διακρίνει την ΚΕΚ σε πρωτοπαθή μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη, προκληθείσα από τον άμεσο εγκεφαλικό τραυματισμό, και σε δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη που αφορά την ανάπτυξη επιπλοκών της πρωτοπαθούς, δηλαδή καθυστερημένη ανάπτυξη εγκεφαλικής ισχαιμίας, αγγειόσπασμου, εγκεφαλικού οιδήματος ή/και ενδοκράνιας υπέρτασης και τελικώς χαμηλής CPP[61].

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι ο TCD μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών (θνητότητα, επιπλοκές, νευρολογικό έλλειμα), όταν διενεργείται σε σύντομο χρονικό διάστημα από την εισαγωγή του ασθενή. Η έκβαση ασθενών με ΚΕΚ συνήθως αξιολογείται με γνώμονα την Glasgow Outcome Scale (GOS), η οποία είναι μια κλίμακα ταξινόμησης που εκτιμάει την ανάρρωση, το υπολειπόμενο νευρολογικό έλλειμα και τον θάνατο στους 6 μήνες. Ασθενείς με ΚΕΚ δύναται να αναπτύξουν εγκεφαλική υποάρδευση, υπεραιμία και μετατραυματικό αγγειόσπασμο[62], και η ανάπτυξη αυτών σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Αναφορικά με την υποάρδευση, ο Santbrink *et al* αναζήτησαν αυτή την συσχέτιση σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, ορίζοντας την υποάρδευση ως $MFV < 35 \text{ cm/s}$. Οι χαμηλές ροές είχαν αρχικά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την GOS, αλλά στην πολυπαραγοντική ανάλυση, δεν αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα[63]. Σε άλλη μελέτη ασθενών με ΚΕΚ ανεξαρτήτως σοβαρότητας, στους οποίους έγιναν μετρήσεις MFV κατά την εισαγωγή και το εξιτήριο τους, η αρχική MFV δεν συσχετιζόταν με την GOS. Εστιάζοντας όμως στην θνητότητα < 72 ωρών. Όταν εξέτασαν τη θνητότητα τις πρώτες 72 ώρες, τιμές $MFV < 28 \text{ cm/s}$ πρόβλεψαν το 80% των θανάτων. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι αυξανόμενη σοβαρότητα της ΚΕΚ συνδεόταν με χαμηλότερες τιμές FV εισαγωγής, δηλαδή $MFV_{\text{υγειών}} > MFV_{\text{ήπιας ΚΕΚ}} > MFV_{\text{μέτριας ΚΕΚ}} > MFV_{\text{σοβαρής ΚΕΚ}}$. Ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, με χαμηλή MFV εισαγωγής και αυξημένη FV εξόδου, είχαν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους η χαμηλή FV επέμενε και στο εξιτήριο[64].

Από την άλλη πλευρά, ο Muttaqin *et al* μελέτησαν τις επιπτώσεις της υπεραιμίας σε 35 ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ. Οι ασθενείς με αυξημένες ταχύτητες V_m στην MEA και $\frac{V_m \text{ MCA}}{V_m \text{ ICA}} < 3$ είχαν σχεδόν διπλάσια ποσοστά πτωχής έκβασης έναντι των ασθενών με φυσιολογικές τιμές V_m (66% έναντι 34%) ($\chi^2 = 3.9$, $p = 0.04$, OR 6.7, 95% CI 1.3-35.0)[65]. Μεταγενέστερη μελέτη ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ φαίνεται βέβαια να συσχετίζει τις αυξημένες ροές, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, με χειρότερη πρόγνωση (κλίμακα GOS 3-5) και αυξημένη παραμονή στην ΜΕΘ. Ο πληθυσμός κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με το προφίλ του TCD ελέγχου σε ασθενείς με φυσιολογικό TCD έλεγχο, ασθενείς με TCD συμβατό με μετατραυματικό αγγειόσπασμο και ασθενείς με TCD συμβατό με υπεραιμία. Καλή έκβαση (GOS 1-2) αναφέρθηκε στο 87%, 45% και 46% των ασθενών στις παραπάνω υποομάδες, ενώ η μέση διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ υπολογίστηκε στις 8.7, 10.4 και 14.6 ημέρες, αντίστοιχα[66].

Άλλος δείκτης που έχει συσχετιστεί με την έκβαση ασθενών με ήπια, μέτρια[67] και σοβαρή ΚΕΚ[68] είναι το PI. Μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη υπέβαλλε 357 ασθενείς με ήπιας και μέτριας μορφής ΚΕΚ και ήπια ευρήματα στην CT εγκεφάλου, σε TCD έλεγχο κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ και παρατήρησε ότι ο φυσιολογικός έλεγχος, δηλαδή $PI < 1.25$ και $EDV > 25 \text{ cm/s}$ σε αμφότερες τις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες, σχεδόν απέκλειε την πιθανότητα νευρολογικής επιδείνωσης κατά την πρώτη μετατραυματική εβδομάδα, επιτυγχάνοντας αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της τάξεως του 98%, ενώ ασθενείς με επηρεασμένες

μετρήσεις στον TCD κατά την εισαγωγή τους εμφάνιζαν μεγαλύτερη πιθανότητα αναπηρίας στις 28 ημέρες[67]. Επιπλέον, το PI αναφέρεται και ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ. Ασθενείς με καλή πρόγνωση είχαν μέσο PI 1, σε αντιδιαστολή με εκείνους που είχαν κακή πρόγνωση και PI 1.56 ($p<0.001$)[68]. Οι παραπάνω δύο μελέτες συμπεριελήφθησαν και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία ανέδειξε ότι σε ασθενείς με ΚΕΚ, ο παθολογικός TCD ($MFV>120$ cm/sec ή $MFV<35$ cm/sec και $PI>1.2$) συνδεόταν με τριπλάσια πιθανότητα πτωχής πρόγνωσης και εννεαπλάσια θνησιμότητα συγκριτικά με ασθενείς που είχαν φυσιολογικό TCD[69].

Η ενδοκράνια υπέρταση είναι μία από τις κύριες δευτεροπαθείς βλάβες που αναπτύσσονται σε ασθενείς με ΚΕΚ, και συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα [61]. Το Brain Trauma Foundation[70] συστήνει με επίπεδο IIB την επεμβατική παρακολούθηση της ICP, με την gold standard μέθοδο τοποθέτησης ενδοκοιλιακού καθετήρα, σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ενδοκράνιας υπέρτασης. Όμως, η επεμβατική μέθοδος δεν είναι πάντα άμεσα διαθέσιμη, και ενέχει τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως αναφέρθηκε και στην αντίστοιχη ενότητα. Το όφελος της επεμβατικής παρακολούθησης της ICP στην θνησιμότητα αποτελεί ακόμη και σήμερα πεδίο συζήτησης, με τις απόψεις στην βιβλιογραφία να δίστανται[60]. Παράλληλα, υπάρχουν ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια επεμβατικής παρακολούθησης της ICP, ή ακόμη και ασθενείς με μέτρια ΚΕΚ στους οποίους αναπτύσσεται ενδοκράνια υπέρταση[71]. Με γνώμονα τα παραπάνω, υπήρξε μια προσπάθεια ανεύρεσης μη επεμβατικών μεθόδων ελέγχου της ICP με σκοπό την πρόωπη αναγνώριση της ενδοκράνιας υπέρτασης και θεραπείας της.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά σε ασθενείς με ΚΕΚ διερεύννησαν την συσχέτιση μεταξύ υπερηχογραφικών δεικτών (ONSD, MFV, PI, PSV, EDV) και της ICP[68,72–75], ενώ άλλες [76,77] ενέταξαν τους δείκτες σε υπολογιστικά μοντέλα και υπολόγισαν ακριβείς τιμές ICP, τις οποίες και μετά συνέκριναν με τις επεμβατικά υπολογιζόμενες τιμές.

Ο Soliman et al υπολόγισαν αμφοτερόπλευρα το ONSD 40 ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ και παρατήρησαν ισχυρή συσχέτιση του ONSD με την επεμβατικώς υπολογιζόμενη ICP ($r=0.74$, $p<0.0001$). Τιμές $ONSD>6.4$ mm ήταν ικανές να αναγνωρίσουν αυξημένη τιμή $ICP>20$ mmHg, με ευαισθησία 85.3% και ειδικότητα 82.6%[72]. Η ONSD πιθανώς να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως εργαλείο διαλογής ασθενών χαμηλού ρίσκου για ανάπτυξη πρόωπης ενδοκράνιας

υπέρτασης. Τιμές $ONSD < 5.6\text{mm}$ [75] και $ONSD < 5.7\text{mm}$ [73] απέκλειαν με NPV 100% την ανάπτυξη πρώιμης ενδοκράνιας υπέρτασης σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ. Ένας ακόμη δείκτης που φαίνεται να συσχετίζεται με τις ICP και CPP είναι ο PI. Ο Chang et al υπολόγισαν τις PSV, EDV, MFV και PI ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ και παρατήρησαν ότι ο PI είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με την ICP ($r = 0.439$, $p < 0.001$) και την CPP ($r = -0.725$, $p < 0.0001$) σε εστιακές και διάχυτες TBI. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε πολύ ισχυρή συσχέτιση του PI με την CPP για τιμές $CPP < 70\text{ mmHg}$ ($r = -0.942$, $p < 0.0001$), και απουσία συσχέτισης για τιμές $CPP > 70\text{ mmHg}$ [74]. Ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ του πρώιμου υπολογιζόμενου PI και των ICP, CPP περιγράφεται δευτερευόντως και σε μελέτη μεγαλύτερου πληθυσμού με σοβαρή ΚΕΚ ($r^2 = 0.6$; $p < 0.0001$), στην οποία το PI συμπεριλήφθη σε μαθηματικά μοντέλα υπολογισμού και προέκυψε ότι για κάθε αύξηση της ICP κατά 1 μονάδα ή μείωση της CPP κατά 1 μονάδα, το PI αυξανόταν κατά 0.03 και 0.02 αντίστοιχα[68].

Αναφορικά με τον μη επεμβατικό υπολογισμό της ICP (noninvasive ICP, nICP) σε πληθυσμούς με ΚΕΚ, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μοντέλα από το τέλος του προηγούμενου αιώνα[77]. Ο Czosnyka et al διενήργησαν TCD σε 96 ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΚΕΚ, καθημερινά έως και το πέρας της νοσηλείας τους ή την 8^η ημέρα, και στην συνέχεια υπολόγισαν την estimated CPP (eCPP) βάσει δύο διαφορετικών μοντέλων. Έπειτα υπολόγιζαν την nICP βάσει του τύπου $nICP = ABP - eCPP$. Συνέκριναν λοιπόν το προτεινόμενο μοντέλο τους ($eCPP = ABP \times \frac{FVd}{FVm} + 14$), με το μοντέλο του Aaslid το οποίο είχε μελετηθεί σε ασθενείς με υδροκέφαλο[78]. Η υπερηχογραφική συνιστώσα του νέου μοντέλου ($\frac{FVd}{FVm}$) είχε ικανοποιητική συσχέτιση με την CPP ($r = 0.65$; $p < 0.0001$), ενώ η eCPP εμφάνιζε απόκλιση μικρότερη των 10mmHg από την CPP σε 71% ασθενών, συγκριτικά με το αντίστοιχο 51% του μοντέλου του Aaslid, και 94% PPV για τιμές $CPP < 60\text{mmHg}$. Παρά το γεγονός ότι μία διακύμανση περίπου 10mmHg θα μπορούσε να είναι αποδεκτή στο εύρος τιμών της CPP (70-100 mmHg), μία ανάλογη διακύμανση στο μικρό εύρος τιμών της ICP δεν θα προσέφερε κάποιο όφελος στην κλινική πράξη. Έκτοτε, έχουν προταθεί αρκετά πολυπλοκότερα μοντέλα υπολογισμού της eCPP και της nICP[35,79]. Μία μελέτη αξιολόγησε την υπολογιστική ακρίβεια τριών διαφορετικών μοντέλων σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ [76] και συμπέρανε ότι οι τιμές της εξίσωσης του $BellnereICP = 10.927 \times PI - 1.284$ είχαν την μικρότερη απόκλιση από την πραγματική ICP (median ICP difference $\pm 2\text{-foldSD}$, $-3.2 \pm 12.6\text{ mmHg}$). Αντιθέτως, η eICP των εξισώσεων των

Schmidt και Eduard εμφάνιζε στατιστικώς σημαντικές υψηλότερες τιμές συγκριτικά με την eICP του Bellner και την πραγματική ICP και συνεπώς υπερεκτιμούσαν την ICP. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα μοντέλα δεν έχουν μελετηθεί σχετικά με την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Η εγκεφαλική υποξία, αποτέλεσμα της διαταραγμένης αιμοδυναμικής των εγκεφαλικών αγγείων, παραδοσιακά διαγιγνώσκεται με την χρήση ενδοπαρεγχυματικών ηλεκτροδίων, τα οποία υπολογίζουν την μερική πίεση οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού ($PbtO_2$) και συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα[80]. Ο TCD πιθανώς να έχει ρόλο στην αναγνώριση της, σε ασθενείς με ΚΕΚ επί απουσίας δυνατότητας επεμβατικής μέτρησης. Ο Santbrink *et al* αναζήτησαν συσχετίσεις των υπερηχογραφικών δεικτών με τις εγκεφαλικές ροές και την εγκεφαλική υποξία σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, τους οποίους και υπέβαλλαν σε TCD από την έναρξη της νοσηλείας τους έως και 10 ημέρες αργότερα. Η V_{mean} συσχετιζόταν με την $PbtO_2$ του σύστοιχα τοποθετημένου ηλεκτροδίου ($r=0.73$) κατά τις πρώτες 8 ώρες, αλλά έπειτα η συσχέτιση εξασθενούσε[63]. Ο Sokoloff *et al* διενήργησαν παρόμοια έρευνα στην οποία συμπεριέλαβαν και ασθενείς με μέτρια ΚΕΚ, και διενήργησαν TCD καθημερινά για 5 ημέρες. Η συσχέτιση μεταξύ της V_{mean} και του $PbtO_2$ ήταν ασθενέστερη σε σχέση με την προηγούμενη μελέτη ($r^2=0.41$; $p=0.035$), αλλά παρέμενε στατιστικώς σημαντική για ένα 24ωρο[81]. Στο ίδιο διάστημα, όλοι οι ασθενείς με $V_{mean}<40$ cm/s εμφάνισαν υποξικά επεισόδια ($PbtO_2\leq 20$ mmHg), επιτυγχάνοντας PPV 100%, με αποτέλεσμα οι συγγραφείς να συμπεράνουν ότι ο TCD δύναται να προβλέψει την πρώιμη εγκεφαλική υποξία και να κατευθύνει τον θεράποντα προς την έγκαιρη αντιμετώπιση της.

Ο TCD έχει μελετηθεί και ως προς την λήψη αποφάσεων για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η θεραπεία κατευθυνόμενη από συνδυασμό TCD και CT, συγκρίθηκε αναδρομικά έναντι θεραπείας κατευθυνόμενης από CT μόνο, και συσχετίστηκε με την έκβαση ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ έπειτα από αποσυμπιεστική κρανιεκτομία. Η υποομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε TCD είχε καλύτερη έκβαση (κλίμακα GOSE 5-8), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνησιμότητα των δύο υποομάδων. Ακόμη, η υπεροχή της συνδυαστικής απεικόνισης εξασθενούσε σε πολυπαραγοντική ανάλυση[82]. Αντιθέτως, η Ract *et al* σχεδίασαν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης και αξιολόγησαν τον ρόλο του TCCD στην πρώιμη έναρξη θεραπείας ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε TCCD αρχικά κατά την

εισαγωγή τους (T0), και έπειτα κατά την τοποθέτηση επεμβατικών καθετήρων για την εκτίμηση της ICP και SjvO₂ (T1). Παρουσία δύο τιμών εκ των παρακάτω $V_m < 30$ cm/s, $V_d < 20$ cm/s, και $PI > 1.4$ συνιστούσε παρεγχυματική υποάρδευση και ένδειξη για έναρξη θεραπείας με μαννιτόλη ή/και νοραδρεναλίνη ώστε να μειωθεί η διάρκεια της δευτεροπαθούς ισχαιμικής βλάβης. Έναρξη της θεραπείας στην T0 οδήγησε σε φυσιολογική TCD μελέτη και σε φυσιολογικές τιμές ICP και SjvO₂ στην T1. Ακόμη, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ετέθη 3 ώρες νωρίτερα από την ώρα T1 που ήταν πλέον δυνατή η επεμβατική παρακολούθηση[83]. Η χρήση του TCD οδήγησε σε θετική έκβαση στους 6 μήνες (κλίμακα GOSE 5-8), χωρίς όμως να επηρεάζει την θνησιμότητα.

4.5 Παρακολούθηση ασθενών με σηπτική εγκεφαλοπάθεια

Η χρήση του του διακρανιακού υπερήχου έχει περιγραφεί για τον εντοπισμό της συσχετιζόμενης με την σήψη – εγκεφαλοπάθειας (sepsis-associated encephalopathy, SAE). Η σήψη αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες εισαγωγής και επιπλοκής της νοσηλείας στην ΜΕΘ, με ποσοστά 18% και 30% αντίστοιχα[84], ενώ η ανάπτυξη SAE που επιπλέκει την νοσηλεία του 50% των σηπτικών ασθενών, σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση που ανά περιοχές αγγίζει και το 70%[85]. Ως προς τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης της SAH, η βιβλιογραφία επικεντρώνεται στην φλεγμονώδους αιτιολογίας ενδοθηλιακή βλάβη και συστολή των εγκεφαλικών αγγείων με επακόλουθη διαταραχή της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας και ανεπαρκή ιστική άρδευση[85].

Διάφορες έρευνες προσπάθησαν να απεικονίσουν υπερηχογραφικά αυτή την διαταραχή και να αξιολογήσουν την ικανότητα του TCD να προβλέψει την ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς νοσηλευόμενους με σήψη ή με σηπτική καταπληξία. Σε μία μετα-ανάλυση των μελετών αυτών, ο De Azevedo et al περιέγραψαν στατιστικά σημαντική αύξηση του PI καθώς και μη στατιστικά σημαντική αύξηση της συστολικής ταχύτητας της CBF και μείωση της διαστολικής ταχύτητας της CBF σε ασθενείς με σήψη επιπλεγμένη από SAE, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (ασθενείς άνευ SAE). Εστιάζοντας σε μελέτες οι οποίες διενεργούσαν TCD κατά το πρώιμο, εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά και το όψιμο στάδιο της σήψης, οι συγγραφείς παρατήρησαν συγκεκριμένα αιμοδυναμικά μοτίβα, με αύξηση των ταχυτήτων και του PI κατά το πρώιμο στάδιο και μείωση αυτών κατά το όψιμο στάδιο, πιθανώς οφειλόμενο στην διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης[86].

Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση, η οποία υπολογίζεται εμμέσως από τον δείκτη μέσης ροής, φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης SAE. Ασθενείς με SAE εμφανίζουν σημαντική αύξηση του δείκτη μέσης ροής (mean flow index, Mxa), ενός δείκτη που προκύπτει από την αρτηριακή πίεση και τις ταχύτητες της CBF, συγκριτικά με non-SAE ασθενείς (0.37 ± 0.05 έναντι 0.18 ± 0.06 ; $p = 0.03$), όπου θετικές τιμές Mxa κοντά στο 1 αντικατοπτρίζουν επηρεασμένη αυτορρύθμιση, σε αντίθεση με τις αρνητικές τιμές που υποδηλώνουν μια μάλλον ακέραια αυτορρύθμιση. Όριο τιμών Mxa 0.18 είχε την ικανότητα να προβλέψει την ανάπτυξη SAE με ευαισθησία 79% και ειδικότητα 47%[87].

Ακόμη, οι υπερηχογραφικοί δείκτες έχουν συσχετιστεί και με φαινοτυπικά μοτίβα της SAE. Ο Zheng *et al* μέτρησαν τις εγκεφαλικές ροές 198 σηπτικών ασθενών με σήψη, με ή χωρίς SAE, επιβεβαίωσαν την αύξηση του PI στην ομάδα της SAE, και παρατήρησαν ότι στους ασθενείς με SAE, η υποομάδα που παρουσίαζε ντελίριο είχε αυξημένες PSV, EDV και μειωμένες PI, RI σε σχέση με την υποομάδα που παρουσίαζε σημαντικά μειωμένο επίπεδο συνείδησης[88].

4.6 Παρακολούθηση ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια (Acute liver failure, ALF)

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ALF) αποτελεί μία από τις λιγότερο συχνές αιτίες νοσηλείας στην ΜΕΘ με επίπτωση <1% και θνησιμότητα έως και 51% [89], επί παρουσίας επιπλοκών. Η κύρια επιπλοκή της ALF είναι η αυξημένη ICP, απόρροια της υπεραμμοναιμίας, του κυταροτοξικού εγκεφαλικού οιδήματος, της απώλειας εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και της υπεραιμίας, που απαντάται στο 1/3 των ασθενών που δεν υποβάλλονται σε μεταμόσχευση[90], καθώς και στο 1/3 των ασθενών με προχωρημένη ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σταδίου III, IV βάσει κριτηρίων West Haven. Η κατάσταση των ασθενών χρήζει επαναλαμβανόμενης αξιολόγησης ώστε να λάβουν άμεσα θεραπεία επί ανάπτυξης ενδοκράνιας υπέρτασης. Με την φυσική εξέταση και την αξονική τομογραφία να κρίνονται αναξιόπιστες για την αναγνώριση ICH[90–92], και τις επεμβατικές μεθόδους να επισύρουν ένα αιμορραγικό ρίσκο 10%[93], προωθήθηκε η μελέτη μη επεμβατικών υπερηχογραφικών μεθόδων. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών, ο αριθμός τους είναι περιορισμένος και ο σχεδιασμός τους υπολείπεται προοπτικού χαρακτήρα. Σε μελέτη 106 νοσηλευόμενων της ΜΕΘ με ALF εν αναμονή μεταμόσχευσης ήπατος, ασθενείς με παθολογικό $PI > 1.2$, εμφάνισαν τριπλάσια συχνότητα ανάπτυξης ICH συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική TCD μελέτη (45% έναντι 13% , $p = 0.02$)[94]. Η πλειοψηφία των ασθενών

αυτών παρουσιάζει υπερηχογραφικό αιμοδυναμικό προφίλ χαμηλών ροών (MV) με αυξημένες αντιστάσεις (PI)[95], το οποίο πιθανώς να συνδέεται και με χειρότερη πρόγνωση[95,96]. Ως εκ τούτου η ευρωπαϊκή εταιρία μελέτης του ήπατος προτείνει, με επίπεδο απόδειξης II και βαθμό σύστασης I, την χρήση του TCD σε ασθενείς με ALF για την μέτρηση της CBF, η αύξηση της οποίας συνήθως προηγείται της αύξησης της ICP, και την ανίχνευση ICH, ενώ γίνεται αναφορά και στην μέτρηση του ONSD, τα δεδομένα όμως της οποίας για ενήλικα άτομα περιορίζονται σε μία μόνον μελέτη 2 ασθενών [97].

4.7 Επιβεβαίωση εγκεφαλικού θανάτου

Η διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου (ΕΘ) είναι μια κλινική διάγνωση που ορίζεται από τη μη αναστρέψιμη απουσία εγκεφαλικής λειτουργίας. Χαρακτηρίζεται από την απουσία οποιασδήποτε μορφής συνείδησης και των αντανακλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους, συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης αναπνοής[98]. Ο ΕΘ είναι αποτέλεσμα σοβαρής εγκεφαλικής παθολογίας, όπως υπαραχνοειδής αιμορραγία, εκτεταμένο ΑΕΕ, ΚΕΚ, ή εξωεγκεφαλικής παθολογίας όπως καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Ανεξαρτήτως αιτίας, το αποτέλεσμα της γενικευμένης εγκεφαλικής βλάβης οδηγεί σε εκσεσημασμένο εγκεφαλικό οίδημα, αύξηση της ICP και διακοπή της εγκεφαλικής αιματικής ροής[99]. Η ανάγκη για τον ακριβή ορισμό του ΕΘ είναι συνυφασμένη με την γένεση των ΜΕΘ, όπου είναι δυνατή η μηχανική υποστήριξη των σωματικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού ακόμα και μετά την έλευση του ΕΘ. Ο σαφής καθορισμός του διαχωριστικού ορίου μεταξύ ζωής και θανάτου είναι απαραίτητος για τη διαμόρφωση της αναγκαιότητας ή ματαιότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων, την ανακοίνωση του δυσάρεστου γεγονότος στην οικογένεια του θανόντος αλλά και για την πιθανή μεταμόσχευση οργάνων.

Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που διερεύνησε τις κατευθυντήριες οδηγίες που εφαρμόζονται για την επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου σε 80 χώρες παγκοσμίως, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ομοιομορφία όσον αφορά τα νευρολογικά κλινικά κριτήρια (εκτός από τη δοκιμασία της άπνοιας), αλλά ετερογένεια σχετικά με τις προαπαιτούμενες συνθήκες για την διαπίστωση του ΕΘ, τη χαμηλότερη θερμοκρασία κορμού, τον αριθμό των απαιτούμενων εξετάσεων και την αναγκαιότητα επιπρόσθετων διαγνωστικών εξετάσεων για τον ΕΘ[100,101].

Έτσι, η Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) το 2010 θέσπισε συγκεκριμένες οδηγίες για να αποσαφηνίσει τα διαγνωστικά κριτήρια για τον ΕΘ[101]. Σύμφωνα με αυτές, οι επιπρόσθετες επικουρικές δοκιμασίες που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση έχουν ένδειξη μόνο σε περίπτωση που δεν δύνανται να πραγματοποιηθούν οι κλινικές δοκιμασίες ή όταν αυτές είναι μη αξιόπιστες ή μη διαγνωστικές. Τέτοιες καταστάσεις είναι περιπτώσεις ασθενών που δεν μπορεί να γίνει ακριβής αξιολόγηση των εγκεφαλικών συζυγίων (χορήγηση κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, παθήσεις οφθαλμών, τραύμα βάσης κρανίου ή σπλαχνικού κρανίου, προϋπάρχουσες νευροπάθειες) ή περιπτώσεις που μπορεί να παρεμβαίνουν στη δοκιμασία άπνοιας (αιμοδυναμική αστάθεια, κακώσεις του σπονδυλικού σωλήνα, χρόνια αναπνευστική οξέωση) ή ακόμα και παθήσεις όπου η κλινική εξέταση δεν μπορεί να διαγνώσει αξιόπιστα τον ΕΘ (αιμορραγία/έμφρακτο στο εγκεφαλικό στέλεχος, μάζα σε οπίσθιο κρανιακό βόθρο)[102]. Οι επικυρωμένες και εγκεκριμένες βοηθητικές δοκιμασίες είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, η DSA, ο TCD και το σπινθηρογράφημα[101].

Ο διακρανιακός υπέρηχος αποτελεί μια μη επεμβατική, παρακλινία επικουρική εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς κόστος και χωρίς τη χρήση σκιαγραφικών μέσων. Στη διάγνωση του ΕΘ έχει θέση στη διαπίστωση απουσίας εγκεφαλικής ροής, λόγω της εκσεσημασμένης αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης η οποία διακόπτει την εγκεφαλική άρδευση[99]. Η πρώτη χρήση του TCDστη διάγνωση του ΕΘ περιγράφεται το 1974 σε μια κλινική μελέτη παρατήρησης όπου οι ερευνητές μελέτησαν τις ροές στην κοινή καρωτίδα αρτηρία σε ασθενείς με ΕΘ και διαπίστωσαν ότι ακολουθούσε διαφορετική μορφολογία σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, είχε μία συστολική κορύφωση και ανάστροφο κύμα[103].

Για τη διάγνωση της υπερηχογραφικής εγκεφαλικής διακοπής της κυκλοφορίας είναι απαραίτητη η απεικόνιση της πρόσθιας κυκλοφορίας από τα κροταφικά παράθυρα αμφοτερόπλευρα και της οπίσθιας κυκλοφορίας από τα ινιακά παράθυρα αμφοτερόπλευρα[14,104,105]. Το 1998, η Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευρολογίας (World Federation of Neurology, WFN) και η Ερευνητική Ομάδα Νευροϋπερηχογραφίας (Neurosonology Research Group, NSRG) εξέδωσε συγκεκριμένα υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΕΘ[106]. Σύμφωνα με αυτά, τα συμβατά παθολογικά ευρήματα πρέπει να καταγραφούν στις ενδοκράνιες και στις εξωκράνιες αρτηρίες, ΜΕΑ, ΣΑ και ΕΚΑ, σε δύο

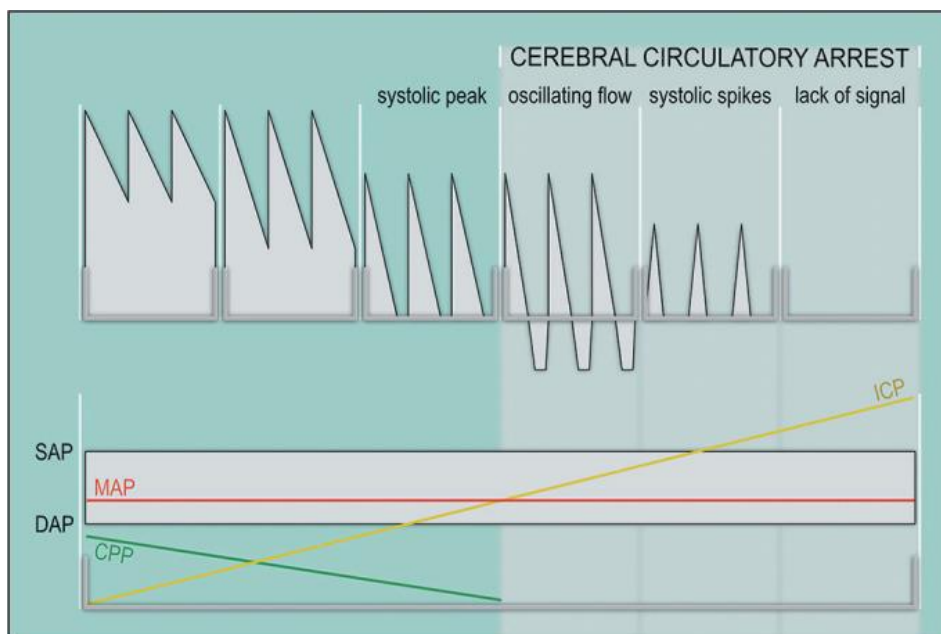
υπερηχογραφικές μελέτες με χρονικό διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών. Τέσσερα είναι τα στάδια τα οποία μπορεί να απεικονιστούν, ανάλογα με την τιμή της ICP:

(1) Όταν η ICP αυξάνεται και είναι μεγαλύτερη από τη διαστολική πίεση του ασθενούς, η ταχύτητα της εγκεφαλικής αιμάτωσης στο τέλος της διαστολής είναι μηδέν, και η ροή είναι παρούσα μόνο στη συστολή. Η μέση ταχύτητα είναι $>10\text{cm/s}$ και υπάρχει ακόμα κάποια ροή με πολύ αυξημένο PI. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με πολύ αυξημένη ICP και παρατηρούνται πριν της πλήρη διακοπή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

(2) Όταν η ICP γίνει ίση ή μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση του ασθενούς, η εγκεφαλική αιμάτωση σταματά. Στον υπέρηχο διαφοροποιείται η κυματομορφή της ταχύτητας, και μπορεί να πάρει τη μορφή ταλαντευόμενης διφασικής ροής (reverberant flow ή biphasic oscillating flow) ή ανεστραμμένης διαστολικής ροής (inverted flow). Τα πρότυπα των κυματομορφών χαρακτηρίζονται από ορθόδρομη ροή στη συστολή και ανάδρομη/ανεστραμμένη ροή στη διαστολή. Και τα δύο κύματα είναι ίσα, οπότε η εγκεφαλική ροή είναι μηδενική. Η διάρκεια της συστολής είναι μικρή. Αυτή η μορφολογία είναι συμβατή με την εγκεφαλική διακοπή της κυκλοφορίας που απεικονίζεται στην DSA[107].

(3) Όταν η ICP ξεπερνά τη συστολική πίεση, τότε καταγράφονται μόνο συστολικά επάρματα, τα οποία είναι μικρά, ορθόδρομα και οξέα κύματα με διάρκεια $<200\text{ms}$ PSV $<50\text{cm/s}$, τα οποία αναφέρονται ως systolic spikes.

(4) Σε πολύ προχωρημένα στάδια ΕΘ, με πολύ μεγάλη άνοδο της ICP, παρατηρείται διακοπή της εγκεφαλικής ροής στα πιο εγγύς τμήματα των αρτηριών και έτσι στον υπέρηχο υπάρχει απουσία ροής. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να υπάρχει αμφιβολία για το αν η απουσία ροής οφείλεται όντως στην εγκεφαλική διακοπή της κυκλοφορίας ή σε κακό ακουστικό παράθυρο. Για αυτό η υπερηχογραφική μελέτη θα πρέπει να διενεργείται από τον ίδιο εξεταστή ο οποίος σε προηγούμενη μελέτη να έχει απεικονίσει την παρουσία ροής[106,108].



Εικόνα 3: Κυματομορφές της ταχύτητας ροής κατά τη διάρκεια καταγραφής από φυσιολογική εγκεφαλική ροή έως την διακοπή της λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης[109].(CPP, εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης; MAP, μέση αρτηριακή πίεση; SAP, συστολική αρτηριακή πίεση; DAP, διαστολική αρτηριακή πίεση)

Η αξία του TCD στη διάγνωση του ΕΘ έχει αποτυπωθεί σε διάφορες μελέτες και σύμφωνα με τις οδηγίες τις AAN, το 2004, για τη χρήση του TCD στη διάγνωση της εγκεφαλικής διακοπής της κυκλοφορίας η ευαισθησία των διαγνωστικών κριτηρίων κυμαίνεται μεταξύ 91-100% και η ειδικότητα τους μεταξύ 97-100%[110]. Η πιο πρόσφατη συστηματική μετα-ανάλυση σχετικά με τη διαγνωστική ακρίβεια του TCD για τον ΕΘ, μελέτησε 1671 ασθενείς που συμμετείχαν σε 22 μελέτες από το 1987 έως το 2014. Αναφέρεται ότι η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα είναι 90% και 98%, αντίστοιχα[111]. Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με μια προηγούμενη μετα-ανάλυση 684 ασθενών όπου η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 89 και 99% αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ευαισθησία αυξήθηκε στο 95% και η ειδικότητα στο 99% όταν για τον υπολογισμό τους συμπεριελήφθησαν μόνο 2 κλινικές μελέτες υψηλής ποιότητας[112]. Η Καναδική εταιρεία Αναισθησιολογίας στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του ΕΘ συστήνει τη χρήση του TCD σαν επικουρική εξέταση όταν τα κλινικά κριτήρια δεν είναι διαγνωστικά ή δεν μπορούν να εφαρμοστούν και μόνο από έμπειρους χειριστές του υπερήχου (ασθενής σύσταση, χαμηλή έως μέτρια βεβαιότητα δεδομένων)[98]. Επίσης, μιας και ο υπέρηχος είναι μία εξέταση η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί πολλαπλές φορές παρά την κλίνη του

ασθενούς, μπορεί να αναδείξει την καταλληλότερη χρονική στιγμή διενέργειας της DSA ή της CTA[112,113].

Ο TCD για διάγνωση του ΕΘ έχει κάποιους περιορισμούς καθώς δεν είναι διαγνωστικός σε ασθενείς που δεν έχουν καλό ακουστικό παράθυρο αλλά και σε ασθενείς που έχουν ανοικτή κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή που έχουν υποστεί κρανιοτομή, σε νεογνά και σε βρέφη κάτω των 2 ετών. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών, ο υπέρηχος δεν είναι αξιόπιστος μιας και μπορεί να αναδειχθεί ροή στην εγκεφαλική κυκλοφορία ακόμα και μετά τη διαπίστωση του ΕΘ με τα κλινικά κριτήρια (φαινόμενο ροής χωρίς λειτουργία)[114]. Ενδεικτικά, μια μελέτη παρατήρησης όπου μελέτησε την παρουσία ροής στην έσω εγκεφαλική αρτηρία σε ασθενείς με κλινικά διαπιστωμένο ΕΘ, εκτίμησε ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών έφτανε το 20%[115]. Επιπλέον, η ευαισθησία του TCD είναι χρονοεξαρτώμενη, όπως αναδείχθηκε σε μία μελέτη παρατήρησης όπου στις 6 ώρες μετά την εφαρμογή των κλινικών κριτηρίων για τον ΕΘ η ευαισθησία ήταν 58%, στις 6-12 ώρες αυξήθηκε στο 77% ενώ στις 12-24 ώρες και στις 24-36 ώρες η ευαισθησία έφτασε το 83% και 100%, αντίστοιχα[116]. Επίσης, ο *Poularas et al* συνέκριναν τον TCD σε σχέση με την DSA σε 42 ασθενείς και διαπίστωσαν την καθολική συμφωνία των μεθόδων. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5 στους 42 ασθενείς) ο TCD διέγινωσε καθυστερημένα τον ΕΘ στις 30 ώρες[117].

Ο ΕΘ είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αντιφάσεις και ασυμφωνία όσον αφορά τον ορισμό, τα διαγνωστικά κριτήρια, την εφαρμοζόμενη κλινική πρακτική και τις επικουρικές διαγνωστικές εξετάσεις. Σχετικά με τον βοηθητικό διαγνωστικό έλεγχο, σε μια μελέτη που διερεύνησε τις πρακτικές διάγνωσης του ΕΘ σε 136 χώρες παγκοσμίως, διαπίστωσε ότι μόνο 83 χώρες εφαρμόζουν συγκεκριμένα πρωτόκολλα και στο 22% αυτών, οι επικουρικές εξετάσεις θεωρούνται υποχρεωτικές[118]. Ακόμα κι αν δεν υπάρχει ομοφωνία σε σχέση με την εφαρμογή των επικουρικών εξετάσεων στη διάγνωση του ΕΘ παγκοσμίως, είναι προφανές ότι η χρήση τους είναι απαραίτητη όταν η πλήρης κλινική εξέταση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί ή τα αποτελέσματά της είναι αμφιλεγόμενα[119]. Σε κάθε περίπτωση, επειδή υπάρχουν και ζητήματα ηθικής σε σχέση με τη διάγνωση του ΕΘ, τόσο όσον αφορά την ανακοίνωσή του στο οικογενειακό περιβάλλον του θανόντος, όσο και σε ότι αφορά την πιθανή μεταμόσχευση οργάνων, η συμβολή του διακρανιακού υπέρηχου στην επιβεβαίωση του ΕΘ προσφέρει αντικειμενικότητα και διασφαλίζει τις περαιτέρω ενέργειες των εμπλεκόμενων ιατρών

4.8 Άλλες χρήσεις / B-mode duplex transcranial echography

Η υπερηχογραφία του εγκεφάλου προσφέρει την δυνατότητα απεικόνισης του εγκεφαλικού παρεγχύματος, των διάφορων δομών εντός αυτού και πιθανώς τον εντοπισμό παθολογιών που προκαλούν ανατομικές ανωμαλίες στο παρέγχυμα. Σε υπερηχογραφική διακρανιακή B-mode μελέτη υγιών ατόμων αναγνωρίστηκαν συνολικά 38 εγκεφαλικές δομές, 32 εκ των οποίων απεικονίστηκαν σε > 80% των συμμετεχόντων[120]. Ήδη από τις αρχές του 1990 έχουν δημοσιευτεί μελέτες στις οποίες περιγράφεται η απεικόνιση διάφορων παθολογιών, όπως η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία[121], το επισκληρίδιο και υποσκληρίδιο αιμάτωμα[122], η επέκταση ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος[121,123], η αιμορραγική μετατροπή ισχαιμικών ΑΕΕ[124], η διάγνωση όγκων του εγκεφαλικού παρεγχύματος καθώς και η ικανοποιητική, σε σχέση με την CT, ικανότητα υπολογισμού των διαστάσεων του όγκου[8]. Σε μια πρόσφατη μελέτη[125], 11 ασθενείς με οποιαδήποτε ενδοκράνια παθολογία και επαρκές υπερηχογραφικό κροταφικό παράθυρο, υπεβλήθησαν σε διακρανιακό υπέρηχο, στον χειριστή του οποίου τα ευρήματα της αξονικής εγκεφάλου ήταν άγνωστα. Ο διακρανιακός υπέρηχος διέγινωσεν και τα 7 περιστατικά των οποίων η υποκείμενη παθολογία ήταν η ενδοκράνια αιμορραγία, ενώ σε 2 ασθενείς ετέθη λανθασμένα αυτή η διάγνωση, επιτυγχάνοντας έτσι 100% ευαισθησία και 50% ειδικότητα σε σύγκριση με την αξονική. Καταλήγοντας, οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι το μέγεθος του δείγματος το οποίο απαιτείται για να ληφθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την ακρίβεια του υπέρηχου να διαγιγνώσκει την ενδοκράνια αιμορραγία ανέρχεται στα 310 άτομα, και έτσι το 2021 ξεκίνησε πιλοτική μελέτη της οποίας τα αποτελέσματα αναμένονται (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05492474).

5. Συζήτηση

Οι εφαρμογές του διακρανιακού υπερήχου μελετώνται πλέον για πάνω από τέσσερις δεκαετίες. Στο διάστημα αυτό οι έρευνες αξιολόγησαν τον TCD σε διαφορετικούς πληθυσμούς της ΜΕΘ, και συμπέραναν ότι τα αδιαμφισβήτητα πλεονεκτήματα μίας παρακλίνιας, μη επεμβατικής εξέτασης, συνοδεύονται από την ταχεία διαγνωστική και προγνωστική της, σχετικά με την έκβαση του ασθενή, ικανότητα της. Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν σταδιακά μεγάλες ευρωπαϊκές και αμερικάνικες εταιρίες να αναγνωρίσουν τα οφέλη της TCD υπερηχογραφίας και να την συμπεριλάβουν σε κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση, την παρακολούθηση ή/και την αντιμετώπιση συγκεκριμένων παθήσεων. Οι εφαρμογές του διακρανιακού υπερήχου στη ΜΕΘ παρατίθενται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

	Διάγνωση	Αποκλεισμός	Πρόγνωση έκβαση	Παρακολούθηση θεραπείας
ΥΑ _{αγγειόσπασμος}				
Ενδοκράνια Υπέρταση				
Ισχαιμικό ΑΕΕ				
ΚΕΚ _{Επιτυλοκές}				
SAE				
ALF				
ΕΘ				

Πίνακας 2: Οι κυριότερες εφαρμογές του διακρανιακού υπερήχου όπως προτείνονται από την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία (μαύρο βελάκι) και από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες (πράσινο βελάκι).

Όμως παρά τις συστάσεις των εταιριών αλλά και τον μόνιμα αυξανόμενο όγκο της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τον TCD, η χρήση του φαίνεται να κυμαίνεται ακόμη σε άγνωστα επίπεδα στους ενήλικους ασθενείς. Οι ολιγάριθμες διαθέσιμες μελέτες μεμονωμένων χωρών, περιγράφουν πτωτική πορεία στην χρήση του TCD στην αντιμετώπιση των ισχαιμικών ΑΕΕ, από 3.84% το 2003 σε 1.34% το 2014 (Circulation. 2023;148:A13614), και μόλις υποσημαινόμενη αύξηση στην παρακολούθηση των aSAH, από <1% μεταξύ 2002-2005 σε ≥1.5% μεταξύ 2006-2011[126]). Αντιθέτως, ο TCD φαίνεται να ενσωματώνεται σε ποσοστό 39% στην παρακολούθηση των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης ΚΕΚ στην Αγγλία[127], και σε ποσοστό 4% και 56% στην διάγνωση και στην παρακολούθηση της SAE, αντίστοιχα, σε ΜΕΘ της Γερμανίας[128]. Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι στην βιβλιογραφία γίνεται πιο σαφής αναφορά στην χρήση του TCD στις παιδιατρικές ΜΕΘ, όπως αποτυπώνεται σε διεθνή μελέτη, όπου το 74% των κέντρων χρησιμοποιούσαν τον υπέρηχο για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων[129]. Οι λόγοι λοιπόν για τους οποίους η χρήση του TCD πιθανώς να μην είναι διαδεδομένη στις ΜΕΘ ενηλίκων ίσως αφορούν στην έλλειψη διεθνών οδηγιών και προϋποθέσεων για την απόκτηση επάρκειας, αλλά και την αίσθηση ότι ο TCD αποτελεί μία αρκετά εξειδικευμένη εξέταση. Πράγματι, σε πρόσφατο άρθρο της σχετικά με τις απαιτούμενες υπερηχογραφικές δεξιότητες στην ΜΕΘ, η Ευρωπαϊκή εταιρία εντατικής θεραπείας αναγνωρίζει την έλλειψη επικυρωμένων οδηγιών σχετικά με τις απαιτούμενες υπερηχογραφικές δεξιότητες στην ΜΕΘ και συστήνει την χρήση του TCD αποκλειστικά ως μέσο αποκλεισμού αυξημένης ICP με την αξιολόγηση των κυματομορφών ροής της ΜΕΑ και του PI[39], καθώς η συγκεκριμένη δεξιότητα μάλλον εμφανίζει μικρή καμπύλη εκμάθησης[130]. Οι συγγραφείς του άρθρου αναφέρουν τα δεδομένα περί των υπόλοιπων χρήσεων του TCD, αλλά αδυνατούν να συστήνουν την διενέργεια τους από εντατικολόγους, θεωρώντας ότι αποτελούν και προχωρημένη δεξιότητα. Αντίστοιχη άποψη για τον TCD, περί προχωρημένης δεξιότητας, προκύπτει και από την ειδικευόμενους ιατρούς αναισθησιολογίας και εντατικολογίας στην Ιταλία, όταν ερωτήθηκαν για την επάρκεια τους σε επτά υπερηχογραφικές εξετάσεις του προγράμματος εκπαίδευσης τους. Ο TCD κατείχε την πρώτη θέση ανάμεσα στις εξετάσεις τις οποίες οι εξειδικευόμενοι ένιωθαν άβολα να διενεργήσουν (87%)[131]. Παράλληλα, οι απαντήσεις των ιατρών θέτουν το ερώτημα της ποιότητας της επάρκειας της εκπαίδευσης. Η έλλειψη πιστοποίησης για τις υπερηχογραφικές δεξιότητες, γνώσης των καμπύλων εκμάθησης, σεναρίων προσομοίωσης, και η απουσία

επαρκούς καθοδήγησης αποκαλύπτουν προβληματισμούς από την πλευρά του εκπαιδευόμενου και δείχνουν τον δρόμο για βελτίωση της εκπαίδευσης. Μελέτες στην Ευρώπη και στην Αμερική, σχετικά με την υπερηχογραφική εκπαίδευση κατά το διάστημα της ειδικότητας της εντατικολογίας, επίσης επισημαίνουν την έλλειψη προγράμματος υπερηχογραφικών σπουδών (curriculum) και εξειδικευμένων κέντρων εκπαίδευσης[132,133]. Συνεπώς κρίνεται πρώτα απαραίτητος ο καθορισμός καμπυλών εκμάθησης για το σύνολο των χρήσεων του TCD, όπως ακριβώς αναφέρεται στην TCD υπερηχογραφία για την διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου[105,106,134]. Αυτό το βήμα θα διευκολύνει την δημιουργία δομημένων εκπαιδευτικών προγραμμάτων διακρανιακού υπέρηχου, με προκαθορισμένο curriculum και πιστοποιημένους καθηγητές, τα οποία θα παρέχουν το απαιτούμενο θεωρητικό και κλινικό υπόβαθρο στους συμμετέχοντες. Τα προγράμματα θα αξιοποιούν ακόμη την μέθοδο της προσομοίωσης, η οποία έχει αποδεδειγμένα οφέλη στην εκπαίδευση της υπερηχογραφίας[135], και θα υποβάλλουν τους εκπαιδευόμενους σε εξετάσεις απόκτησης αναγνωρισμένης πιστοποίησης.

Η έρευνα στον χώρο του TCD συνεχίζεται και αφήνει υποσχέσεις για το μέλλον. Ο σχεδιασμός προοπτικών πολυκεντρικών μελετών με ομοιογενή χαρακτηριστικά παρατηρείται ολοένα και περισσότερο. Ο ίδιος ο υπέρηχος ως εργαλείο εξελίσσεται, με την τυφλή μέθοδο να ακολουθείται από την duplex παρέχοντας το πλεονέκτημα της απεικόνισης, την ενισχυόμενη από σκιαγραφικό μέθοδο να βελτιώνει την απεικόνιση της duplex και πλέον την αυτοματοποιημένη ρομποτική μέθοδο να εξετάζεται ως μέσο καταγραφής το οποίο θα επιτρέπει συνεχή παρακολούθηση αλλά και θα εξαλείφει το ανθρώπινο λάθος[136].

Τέλος, να σημειωθεί ότι η βελτίωση της εκπαίδευσης δεν συνεπάγεται την άνθιση του TCD στην ΜΕΘ και την αντικατάσταση των gold standard μεθόδων διάγνωσης νόσων ή παρακολούθησης των ασθενών. Η TCD υπερηχογραφία έχει συγκεκριμένες εφαρμογές που ορίζονται αυστηρά από τις κατευθυντήριες οδηγίες, έχει προτεινόμενες εφαρμογές από την βιβλιογραφία που πιθανώς να αναγνωριστούν στο μέλλον, αλλά έχει και αρκετούς περιορισμούς τους οποίους οφείλει να γνωρίζει ο ιατρός [5].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1189–1209.
- [2] Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, et al. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:65.
- [3] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery.* 2019;130:1080–1097.
- [4] Macdonald RL, Hunsche E, Schüler R, et al. Quality of Life and Healthcare Resource Use Associated With Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:1082–1088.
- [5] Lau VI, Arntfield RT. Point-of-care transcranial Doppler by intensivists. *Crit Ultrasound J.* 2017;9:21.
- [6] Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery.* 1982;57:769–774.
- [7] Miyazaki M, Kato K. Measurement of Cerebral Blood Flow by Ultrasonic Doppler Technique : THEORY. *Jpn Circ J.* 1965;29:375–382.
- [8] Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound.* 2018;21:1–16.
- [9] Lovett ME, O'Brien NF. Transcranial Doppler Ultrasound, a Review for the Pediatric Intensivist. *Children.* 2022;9:727.
- [10] Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:1343–1353.
- [11] Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16:562–572.
- [12] Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, et al. Neurologic Complications of Cerebral Angiography: Prospective Analysis of 2,899 Procedures and Review of the Literature. *Radiology.* 2003;227:522–528.
- [13] Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care: *European Journal of Anaesthesiology.* 2008;25:167–173.

- [14] Consensus Group on Transcranial Doppler in Diagnosis of Brain Death. Latin American consensus on the use of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26:240–252.
- [15] Lindegaard K-F, Nornes H, Bakke SJ, et al. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Haemorrhage Investigated by Means of Transcranial Doppler Ultrasound. Isamat F, Jefferson A, Loew F, et al., editors. *Proceedings of the 8th European Congress of Neurosurgery Barcelona, September 6–11, 1987*. 1988;81–84.
- [16] Lindegaard K-F. The Role of Transcranial Doppler in the Management of Patients with Subarachnoid Haemorrhage — a Review. Langmoen IA, Lundar T, Aaslid R, et al., editors. *Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*. 1999;59–71.
- [17] Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, et al. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm: A Systematic Review. *Stroke*. 2001;32:2292–2298.
- [18] Mastantuono J-M, Combescure C, Elia N, et al. Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2018;46:1665–1672.
- [19] Rodrigues A, Tarazona V, Ladoux A, et al. Comparison Between Transcranial Color-Coded Duplex Doppler and Contrast Enhanced Transcranial Color-Coded Duplex Doppler After Subarachnoid Aneurysmal Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2022;36:82–88.
- [20] Darsaut TE, Keough MB, Chan AM, et al. Transcranial Doppler Velocities and Angiographic Vasospasm after SAH: A Diagnostic Accuracy Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43:80–86.
- [21] Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *JNS*. 2016;124:1257–1264.
- [22] Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 2];54. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000436>.
- [23] Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 Nov 4]. p. 25–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128023952000043>.
- [24] Tadevosyan A, Kornbluth J. Brain Herniation and Intracranial Hypertension. *Neurologic Clinics*. 2021;39:293–318.
- [25] Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, et al. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2007;6:104–112.

- [26] Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. VI. Indications for Intracranial Pressure Monitoring. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24:S-37-S-44.
- [27] Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108–2129.
- [28] O’Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *Journal of Neurosurgery*. 1994;80:46–50.
- [29] Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, et al. Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure Monitoring in Non-TBI Patients: Special Considerations. *Neurocrit Care*. 2014;21:85–94.
- [30] Czosnyka M. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75:813–821.
- [31] Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg*. 1988;68:745–751.
- [32] Canac N, Jalalessini K, Thorpe SG, et al. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:40.
- [33] Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M, et al. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? *Neurocrit Care*. 2016;25:473–491.
- [34] Lau VI, Jaidka A, Wiskar K, et al. Better With Ultrasound. *Chest*. 2020;157:142–150.
- [35] Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surgical Neurology*. 2004;62:45–51.
- [36] Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, et al. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emergency Medicine Journal*. 2009;26:630–634.
- [37] Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of elevated intracranial pressure in critically ill adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4225.
- [38] Dokponou YCH, Badirou OBA, Agada KN, et al. Transcranial doppler in the non-invasive estimation of intracranial pressure in traumatic brain injury compared to other non-invasive methods in lower-middle income countries: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2023;113:70–76.
- [39] Robba C, Wong A, Poole D, et al. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2021;47:1347–1367.

- [40] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 6];147. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001123>.
- [41] Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279.
- [42] Dorn AY, Thorpe SG, Canac N, et al. A Review of the use of Transcranial Doppler Waveform Morphology for Acute Stroke Assessment. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;81:346–352.
- [43] Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1994;25:1378–1383.
- [44] Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, et al. Yield of Transcranial Doppler in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 1999;30:1604–1609.
- [45] Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. 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;32:89–93.
- [46] Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Specific Transcranial Doppler Flow Findings Related to the Presence and Site of Arterial Occlusion. *Stroke*. 2000;31:140–146.
- [47] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Krogias C. Acute ischemic stroke. In: Csiba L, Baracchini C, editors. *Manual of Neurosonology* [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2016 [cited 2023 Dec 2]. p. 169–179. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781107447905%23CN-bp-12/type/book_part.
- [48] Alexandrov AV. Ultrasound Identification and Lysis of Clots. *Stroke*. 2004;35:2722–2725.
- [49] Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, et al. Consensus Recommendations for Transcranial Color-Coded Duplex Sonography for the Assessment of Intracranial Arteries in Clinical Trials on Acute Stroke. *Stroke*. 2009;40:3238–3244.
- [50] Mattioni A, Cenciarelli S, Eusebi P, et al. Transcranial Doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke. *Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 6];2020. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010722.pub2>.
- [51] Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, et al. Residual Flow at the Site of Intracranial Occlusion on Transcranial Doppler Predicts Response to Intravenous Thrombolysis: A Multi-Center Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:5–12.
- [52] Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *J Neuroimaging*. 2003;13:28–33.

- [53] Kim YS, Meyer JS, Garami Z, et al. Flow Diversion in Transcranial Doppler Ultrasound Is Associated with Better Improvement in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:74–78.
- [54] Tsivgoulis G, Ribo M, Rubiera M, et al. Real-time Validation of Transcranial Doppler Criteria in Assessing Recanalization During Intra-arterial Procedures for Acute Ischemic Stroke An International, Multicenter Study. *Stroke.* 2013;44:394–400.
- [55] Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, et al. Early Dramatic Recovery During Intravenous Tissue Plasminogen Activator Infusion: Clinical Pattern and Outcome in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke.* 2002;33:1301–1307.
- [56] Shahripour RB, Azarpazhooh MR, Akhuanzada H, et al. Transcranial Doppler to evaluate postreperfusion therapy following acute ischemic stroke: A literature review. *Journal of Neuroimaging.* 2021;31:849–857.
- [57] Chen H, Su Y, He Y, et al. Controlling Blood Pressure Under Transcranial Doppler Guidance after Endovascular Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:160–169.
- [58] Gomez JR, Hobbs KS, Johnson LL, et al. The Clinical Contribution of Neurovascular Ultrasonography in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging.* 2020;30:867–874.
- [59] Hawryluk GWJ, Manley GT. Classification of traumatic brain injury. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2023 Nov 29]. p. 15–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528926000027>.
- [60] Han N, Yang F, Zhang X. The Significance of Intracranial Pressure Monitoring for Reducing Mortality in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diwakar M, editor. *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* 2022;2022:1–12.
- [61] Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia.* 2007;99:4–9.
- [62] Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *Journal of Neurosurgery.* 1997;87:9–19.
- [63] Van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, et al. Serial Transcranial Doppler Measurements in Traumatic Brain Injury with Special Focus on the Early Posttraumatic Period. *Acta Neurochirurgica.* 2002;144:1141–1149.
- [64] Chan KH, Miller JD, Dearden NM. Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1992;55:787–791.
- [65] Muttaqin Z, Uozumi T, Kuwabara S, et al. Hyperaemia prior to acute cerebral swelling in severe head injuries: The role of transcranial doppler monitoring. *Acta neurochir.* 1993;123:76–81.

- [66] Zurynski YA, Dorsch NWC, Fearnside MR. Incidence and effects of increased cerebral blood flow velocity after severe head injury: a transcranial Doppler ultrasound study II. Effect of vasospasm and hyperemia on outcome. *Journal of the Neurological Sciences*. 1995;134:41–46.
- [67] Bouzat P, Almeras L, Manhes P, et al. Transcranial Doppler to Predict Neurologic Outcome after Mild to Moderate Traumatic Brain Injury. *Anesthesiology*. 2016;125:346–354.
- [68] Moreno JA, Mesalles E, Gener J, et al. Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography. *FOC*. 2000;8:1–7.
- [69] Fatima N, Shuaib A, Chughtai T, et al. The role of transcranial doppler in traumatic brain injury: A systemic review and meta-analysis. *Asian J Neurosurg*. 2019;14:626–633.
- [70] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *NEUROSURGERY*. 2017;80:6–15.
- [71] Godoy DA, Seifi A, Chi G, et al. Intracranial Pressure Monitoring in Moderate Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2022;37:514–522.
- [72] Soliman I, Johnson GGRJ, Gillman LM, et al. New Optic Nerve Sonography Quality Criteria in the Diagnostic Evaluation of Traumatic Brain Injury. *Critical Care Research and Practice*. 2018;2018:1–7.
- [73] Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1704–1711.
- [74] Chan K-H, Miller JD, Dearden NM, et al. The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *Journal of Neurosurgery*. 1992;77:55–61.
- [75] Martin M, Lobo D, Bitot V, et al. Prediction of Early Intracranial Hypertension After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study. *World Neurosurgery*. 2019;127:e1242–e1248.
- [76] Brandi G, Béchir M, Sailer S, et al. Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir*. 2010;152:965–972.
- [77] Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, et al. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *Journal of Neurosurgery*. 1998;88:802–808.
- [78] Aaslid R, Lundar T, Lindegaard KF, et al. Estimation of Cerebral Perfusion Pressure from Arterial Blood Pressure and Transcranial Doppler Recordings. In: Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, et al., editors. *Intracranial Pressure VI* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986 [cited 2023 Nov 29]. p. 226–229. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-70971-5_43.

- [79] Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, et al. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94:216–221.
- [80] Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: A systematic review*: *Critical Care Medicine*. 2009;37:2057–2063.
- [81] for the ÉRESI Research Group (Équipe de Recherche En Soins Intensifs), Sokoloff C, Williamson D, et al. Clinical Usefulness of Transcranial Doppler as a Screening Tool for Early Cerebral Hypoxic Episodes in Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2020;32:486–491.
- [82] Chang T, Li L, Yang Y, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography for the Management of Severe Traumatic Brain Injury After Decompressive Craniectomy. *World Neurosurgery*. 2019;126:e116–e124.
- [83] Ract C, Le Moigno S, Bruder N, et al. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:645–651.
- [84] Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5:ofy313.
- [85] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:557–566.
- [86] De Azevedo DS, Salinet ASM, De Lima Oliveira M, et al. Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2017;31:1123–1132.
- [87] Crippa IA, Subirà C, Vincent J-L, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care*. 2018;22:327.
- [88] Zheng Y, Shen M, Xuan L, et al. Cerebral Blood Flow Alterations in Sepsis-Associated Encephalopathy: A Prospective Observational Study. *J of Ultrasound Medicine*. 2023;42:1829–1839.
- [89] Perez Ruiz De Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, et al. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. *Crit Care*. 2022;26:289.
- [90] Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46:1844–1852.
- [91] Muñoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology*. 1991;13:209–212.
- [92] Hanna A, Gill I, Imam Z, et al. Low yield of head CT in cirrhotic patients presenting with hepatic encephalopathy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000609.

- [93] Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005;11:1581–1589.
- [94] Picard B, Sigaut S, Roux O, et al. Evaluation of transcranial Doppler use in patients with acute liver failure listed for emergency liver transplantation. *Clinical Transplantation.* 2023;37:e14975.
- [95] Abdo A, Pérez-Bernal J, Hinojosa R, et al. Cerebral Hemodynamics Patterns by Transcranial Doppler in Patients With Acute Liver Failure. *Transplantation Proceedings.* 2015;47:2647–2649.
- [96] Kawakami M, Koda M, Murawaki Y. Cerebral pulsatility index by transcranial Doppler sonography predicts the prognosis of patients with fulminant hepatic failure. *Clinical Imaging.* 2010;34:327–331.
- [97] Krishnamoorthy V, Beckmann K, Mueller M, et al. Perioperative estimation of the intracranial pressure using the optic nerve sheath diameter during liver transplantation: Optic Nerve Sheath Diameter. *Liver Transpl.* 2013;19:246–249.
- [98] Shemie SD, Wilson LC, Hornby L, et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anesth/J Can Anesth.* 2023;70:483–557.
- [99] Gastala J, Fattal D, Kirby PA, et al. Brain death: Radiologic signs of a non-radiologic diagnosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2019;185:105465.
- [100] Wijdicks EFM. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58:20–25.
- [101] Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:1911–1918.
- [102] Kramer A. Ancillary Testing in Brain Death. *Semin Neurol.* 2015;35:125–138.
- [103] Yoneda S, Nishimoto A, Nukada T, et al. To-and-Fro Movement and External Escape of Carotid Arterial Blood in Brain Death Cases. A Doppler Ultrasonic Study. *Stroke.* 1974;5:707–713.
- [104] Kasapoglu US, Haliloglu M, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Division of Intensive Care, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey, et al. The Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Brain Death. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47:367–374.
- [105] Walter U, Schreiber S, Kaps M. Doppler and Duplex Sonography for the Diagnosis of the Irreversible Cessation of Brain Function (“Brain Death”): Current Guidelines in Germany and Neighboring Countries. *Ultraschall in Med.* 2016;37:558–578.
- [106] Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography. *Journal of the Neurological Sciences.* 1998;159:145–150.

- [107] Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *Journal of Neurosurgery*. 1989;71:195–201.
- [108] Escudero D, Otero J, Quindós B, et al. Transcranial Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. Is it useful or does it delay the diagnosis? *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2015;39:244–250.
- [109] Morelli N, Colombi D, Spallazzi M, et al. Systolic spike on transcranial Doppler ultrasound in brain death determination: a matter of numbers. *Radiol Bras*. 2023;56:50–51.
- [110] Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: [RETIRED]: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*. 2004;62:1468–1481.
- [111] Chang JJ, Tsvigoulis G, Katsanos AH, et al. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37:408–414.
- [112] Monteiro LM, Bollen CW, Van Huffelen AC, et al. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2006;32:1937–1944.
- [113] Orban J-C, El-Mahjoub A, Rami L, et al. Transcranial Doppler Shortens the Time Between Clinical Brain Death and Angiographic Confirmation: A Randomized Trial. *Transplantation*. 2012;94:585–588.
- [114] Flowers WM, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J*. 2000;93:364–370.
- [115] De Freitas GR, André C, Bezerra M, et al. Persistence of isolated flow in the internal carotid artery in brain death. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003;210:31–34.
- [116] Kuo J-R. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77:646–649.
- [117] Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, et al. Comparison Between Transcranial Color Doppler Ultrasonography and Angiography in the Confirmation of Brain Death. *Transplantation Proceedings*. 2006;38:1213–1217.
- [118] Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020;95:802.2-802.
- [119] Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*. 2020;324:1078.
- [120] Puls I, Berg D, Mäurer M, et al. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2000;26:189–194.

- [121] Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke*. 1993;24:1519–1527.
- [122] Blanco P, Blaivas M. Applications of Transcranial Color-Coded Sonography in the Emergency Department: Transcranial Doppler in the ED. *J Ultrasound Med*. 2017;36:1251–1266.
- [123] Matsumoto N, Kimura K, Iguchi Y, et al. Evaluation of Cerebral Hemorrhage Volume Using Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. *Journal of Neuroimaging*. 2011;21:355–358.
- [124] Seidel G, Md HC, Albers T, et al. Transcranial Sonographic Monitoring of Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Infarction. *Journal of Neuroimaging*. 2005;15:326–330.
- [125] Sarwal A, Patel Y, D’Agostino R, et al. Exploratory study to assess feasibility of intracerebral hemorrhage detection by point of care cranial ultrasound. *Ultrasound J*. 2022;14:40.
- [126] Kumar G, Albright KC, Donnelly JP, et al. Trends in Transcranial Doppler Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 10-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26:851–857.
- [127] Wijayatilake DS, Talati C, Panchatsharam S. The Monitoring and Management of Severe Traumatic Brain Injury in the United Kingdom: Is there a Consensus? A National Survey. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2015;27:241–245.
- [128] Klawitter F, Jager M, Klinkmann G, et al. Sepsis-assoziierte Enzephalopathie: Eine bundesweite Umfrage zu Verfahren der Diagnostik und des Neuromonitorings auf deutschen Intensivstationen. *Anaesthesist*. 2021;70:112–120.
- [129] LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, et al. Transcranial Doppler Ultrasound During Critical Illness in Children: Survey of Practices in Pediatric Neurocritical Care Centers*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21:67–74.
- [130] Klinzing S, Steiger P, Schüpbach RA, et al. Competence for transcranial color-coded Duplex sonography is rapidly acquired. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:298–304.
- [131] Mongodi S, Bonomi F, Vaschetto R, et al. Point-of-care ultrasound training for residents in anaesthesia and critical care: results of a national survey comparing residents and training program directors’ perspectives. *BMC Med Educ*. 2022;22:647.
- [132] Mosier JM, Malo J, Stolz LA, et al. Critical care ultrasound training: A survey of US fellowship directors. *Journal of Critical Care*. 2014;29:645–649.
- [133] Zawadka M, Wong A, Janiszewska A, et al. Critical care echocardiography: barriers, competencies and solutions. A survey of over 600 participants. *ait*. 2023;55:158–162.
- [134] Lange MC, Zétola VHF, Miranda-Alves M, et al. Brazilian guidelines for the application of transcranial ultrasound as a diagnostic test for the confirmation of brain death. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012;70:373–380.

- [135] Mendiratta-Lala M, Williams T, De Quadros N, et al. The Use of a Simulation Center to Improve Resident Proficiency in Performing Ultrasound-Guided Procedures. *Academic Radiology*. 2010;17:535–540.
- [136] Mainali S, Cardim D, Sarwal A, et al. Prolonged Automated Robotic TCD Monitoring in Acute Severe TBI: Study Design and Rationale. *Neurocrit Care*. 2022;37:267–275.