



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΤΟ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ"

υπό

Χρήστου Γεωργιάδη

Παθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2019

Επιβλέπων:

Τέγος Θωμάς

*Αν.Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Τέγος Θωμάς

*Αν.Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Καρδούλας Δημήτριος

*Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Κρήτης*

Γιαννούκας Αθανάσιος

*Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “The role of Transcranial
Doppler in thrombolysis of Acute Ischemic Stroke”**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στη Δέσποινα, τον Κώστα και την Ειρήνη για την αγάπη τους και τη στήριξή τους σε όλη μου την πορεία

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	σ. 2
Abstract in English	3
Συνομεύσεις	4
Εισαγωγή	5
Σκοπός της μελέτης	9
Διαγνωστικές και προγνωστικές εφαρμογές	
Εισαγωγή	9
Διάγνωση οξείας αρτηριακής απόφραξης	10
Διαγνωστική προσπέλαση της αιτιολογίας του ΑΕΕ	11
Πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση του ΑΕΕ	11
Έλεγχος αποτελεσματικότητας θεραπευτικών χειρισμών	12
Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας	12
Παρακολούθηση της θρομβολυτικής αγωγής και σχεδιασμός περαιτέρω θεραπείας	
Εξέταση μετά ενδοφλέβια θρομβόλυση	13
Πρόγνωση μετά μηχανική θρομβεκτομή	15
Θεραπευτικές ιδιότητες των υπερήχων	
Εισαγωγή	16
Μελέτες ηχοθρομβόλυσης	17
Ηχοθρομβόλυση ενισχυμένη με μικροφουσαλίδες	18
Μεταanalύσεις	21
Ηχοθρομβόλυση χωρίς θρομβολυτικά φάρμακα	21
Ενδαγγειακή ηχοθρομβόλυση	22
Άλλες θεραπευτικές εφαρμογές και εξελίξεις	22
Συμπεράσματα	23
Βιβλιογραφία	23

Περίληψη

Τα Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν παγκόσμια μάστιγα λόγω της μεγάλης συχνότητας τους και της θνητότητας και αναπηρίας που τα συνοδεύουν. Η θρομβόλυση με recombinant alteplase (r-tPA) βελτιώνει την κλινική έκβαση αν χορηγηθεί εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και οι επεμβατικές τεχνικές αφαίρεσης του θρόμβου, κυρίως με την τεχνική stent retriever. Παρ'όλα αυτά η συνολική αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών απέχει από το να θεωρηθεί ικανοποιητική.

Το διακρανιακό Doppler (TCD) είναι μια υπερηχογραφική μέθοδος καταγραφής της ροής στα εγκεφαλικά αγγεία που δίνει πολλές πληροφορίες για την αιτιολογία και γενικά την παθολογία του ΑΕΕ. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να μελετηθεί ο ρόλος του TCD στη θρομβόλυση των ΑΕΕ. Έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με λέξεις κλειδιά **tcd + thrombolysis** και **sonothrombolysis + stroke**. Πρόεκυψαν 131 άρθρα που με την προσθήκη επιπλέον δημοσιεύσεων από τη βιβλιογραφία τους έδωσαν τελικά 136 παραπομπές. Από τη μελέτη τους διαπιστώθηκε ότι το TCD βοηθάει σημαντικά στη διάγνωση της αρτηριακής απόφραξης, το μηχανισμό δημιουργίας της, ενώ μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση του ΑΕΕ και την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Επίσης, έχει δοκιμασθεί για να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα πειραματικών ή φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Σημαντική εφαρμογή έχει και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της αρτηριακής επανασηραγγοποίησης, ώστε μπορεί να αποβεί χρήσιμο για το σχεδιασμό περαιτέρω παρεμβάσεων, όπως των επεμβατικών θεραπειών, αλλά και να προσδιορίσει την πρόγνωση μετά από αυτές.

Μιά σημαντική εφαρμογή που έχει τύχει εκτεταμένης μελέτης είναι η θεραπευτική δυνατότητα του TCD, μέσω ενίσχυσης της θρομβόλυσης. Αυτή επιτυγχάνεται είτε άμεσα, είτε με τη συνέργεια μικροφουσαλίδων. Από τις 17 μελέτες συνολικά που βρέθηκαν και από τις μεταanalύσεις που έχουν δημοσιευθεί είναι φανερό η αποτελεσματικότητα στην επανασηραγγοποίηση και η ασφάλεια των υπερήχων αν εφαρμοσθούν σε υψηλές συχνότητες.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή του TCD παρέχει πολλές διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες που προσφέρονται επί κλίνης και σε ζωντανό χρόνο. Με δεδομένο του μεγάλου περιθωρίου βελτίωσης που υπάρχει στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ, αυτό που μένει είναι η εξέταση αυτή να βρει σωστή θέση και ευρεία εφαρμογή στη φαρέτρα των θεραπόντων ιατρών.

Abstract

Acute Ischemic Stroke is a worldwide scourge due to their high incidence and the mortality and disability that accompany them. Recombinant alteplase (r-tPA) thrombolysis improves clinical outcome if administered within 4.5 hours of onset of symptoms, and invasive thrombus removal, mainly by the stent retriever technique play an important role. However, the overall effectiveness of these therapies is far from being considered satisfactory.

The transcranial Doppler (TCD) is an ultrasonographic method of recording the blood flow in cerebral vessels giving a lot of information on the etiology and general pathophysiology of stroke. The aim of this work is to study the role of TCD in thrombolysis of ischemic stroke. Search was done in the PubMed database with **tcd + thrombolysis** and **sonothrombolysis + stroke** keywords. 131 articles were found and along with additional publications from the articles' references gave in sum 136 references.

In this study was found that TCD helps significantly in the diagnosis of arterial obstruction, the mechanism of its creation, and can provide valuable information on prognosis of stroke and the possibility of cerebral hemorrhage. It has been used to study the effectiveness of experimental or pharmaceutical interventions. It is also important in monitoring the progression of arterial recanalization, so it can be useful in planning further interventions such as invasive therapies and also to determine the prognosis afterwards.

An important application that has been extensively studied is the therapeutic potential of TCD by enhancing thrombolysis. This is achieved either directly or in synergy of microbubbles. Of the 17 studies that were found and the published meta-analyses there was obvious efficacy in recanalization and the safety of ultrasound when applied at high frequencies was proved.

In conclusion, the application of TCD provides us with many diagnostic and therapeutic options offered at bedside and in real time. Given the great potential of improvement in the treatment of stroke, what is left is that this technique finds the right place and broad acceptance in clinical practice.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

r-tPA - recombinant tissue plasminogen activator

TCD - transcranial Doppler

CLOTBUST - Combined Lysis of ThromBus in brain ischemia using transcranial Ultrasound and Systemic TPA

TUCSON - Transcranial Ultrasound in Clinical SONo thrombolysis

CT - computed tomography

TIBI - thrombolysis in brain ischemia

IV rtPA - Intravenous recombinant tissue plasminogen activator

TCCS - transcranial color-coded sonography

TRUMBI - Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia

sICH - symptomatic intracranial hemorrhage

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

TCCD - Transcranial color-coded duplex

mRS - modified Rankin scale

PW - pulsed-wave

US - ultrasound

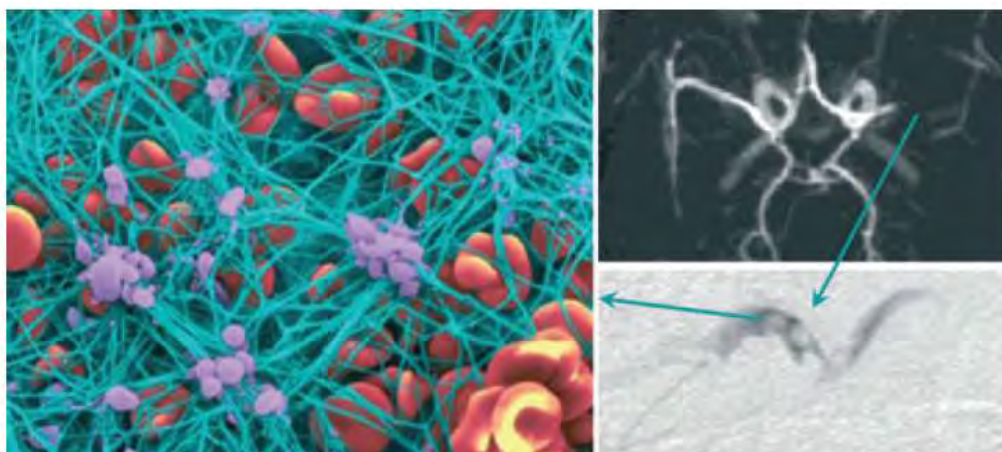
MCA - middle cerebral artery

CLOTBUSTER- Combined Lysis of ThromBus using 2 MHz pulsed wave Ultrasound and Systemic TPA for Emergent Revascularization

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε χρόνο, παγκοσμίως, πάνω από 15 εκατομμύρια άνθρωποι υφίστανται Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ). Από αυτούς το 1/3 πεθαίνουν και ισάριθμοι μένουν σε μόνιμη αναπηρία. Η συντριπτική πλειοψηφία των ΑΕΕ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας, οφειλόμενη σε απόφραξη του αγγείου, ενώ μόνο κατά 15% αιτία είναι αιμορραγία.

Στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, εξαιτίας της υποάρδευσης (ροή αίματος <10 mL/100 g/min), δημιουργείται ένας πυρήνας μη αντιστρέψιμης νέκρωσης και γύρω από αυτόν (ροή 12-18 mL/100 g/min) μια πιθανώς βιώσιμη άλως (penumbra)⁶⁷. Η έγκαιρη διάνοιξη του αγγείου είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας που προδικάζει την καλή κλινική εξέλιξη⁹⁹. Η έγκαιρη αποκατάσταση της κυκλοφορίας ενδεχομένως μπορεί να διασώσει τον ιστό που κινδυνεύει. Υπολογίζεται πως για κάθε λεπτό έγκαιρης παρέμβασης κερδίζονται 1.8 ημέρες υγιούς ζωής²³. Για κάθε λεπτό που καθυστερεί η θεραπεία χάνονται 2 εκατομμύρια νευρώνες, 14 δισεκατομμύρια συνάψεις και 12 km νευρικών ινών⁵⁸.



Μέχρι σήμερα 5 είναι οι παρεμβάσεις που έχουν αποδείξει ωφέλεια: η χρήση ασπιρίνης εντός 48ώρου, η κρανιεκτομή σε κακοήθες εγκεφαλικό οίδημα, η νοσηλεία σε εξειδικευμένη μονάδα εγκεφαλικών, η ενδοφλέβια χορήγηση alteplase (r-tPA) εντός 4.5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων⁴⁵ και η θρομβεκτομή.

Η ενδοφλέβια θρομβόλυση, όπως καθιερώθηκε με τις μελέτες NINDS και ECASSIII, αυξάνει το ποσοστό καλής λειτουργικότητας στους 3 μήνες κατά 30% σε σχέση με το placebo¹⁴. Δυστυχώς όμως η θεραπεία αυτή δεν αποτελεί πανάκεια. Στις ΗΠΑ, μόνο το 5% λαμβάνει ενδοφλέβια θρομβολυτική θεραπεία με tPA και από αυτούς λιγότεροι από 40% έχουν μακροχρόνιο όφελος³⁹. Αίτια αποτυχίας της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης είναι κυρίως η καθυστερημένη προσέλευση και έναρξη της αγωγής, αλλά και το μεγάλο μέγεθος του θρόμβου, η θρόμβωση εγγύς αγγείων ή οπίσθιας κυκλοφορίας²⁸, η απόφραξη από θρόμβους που δημιουργούνται σε αθηρωματικές πλάκες (αιμοπεταλιακοί), καθώς και η υποτροπή της απόφραξης μετά από επαναγγείωση¹⁷. Για την εκτίμηση και «ποσοτικοποίηση» της βαρύτητας του ΑΕΕ χρησιμοποιείται κυρίως η κλίμακα **NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)**, ενώ για την κατάταξη της τελικής έκβασης η κλίμακα **mRS (modified Rankin scale)**.

National Institutes of Health Stroke Scale

Score = 0 No stroke
Score = 1-4 Minor stroke

Score = 5-15 Moderate stroke
Score = 15-20 Moderate to severe stroke
Score = 21-42 Severe stroke

National Institutes of Health Stroke Scale score	
1a. Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b. Level of consciousness questions: What is the month? What is your age?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither question correctly
1c. Level of consciousness commands: Open and close your eyes. Grip and release your hand.	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly
2. Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3. Visual	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4. Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides
5. Motor arm 5a. Left arm 5b. Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement
6. Motor leg 6a. Left leg 6b. Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7. Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs
8. Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss
9. Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia
10. Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild to moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11. Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Total score = 0-42.	

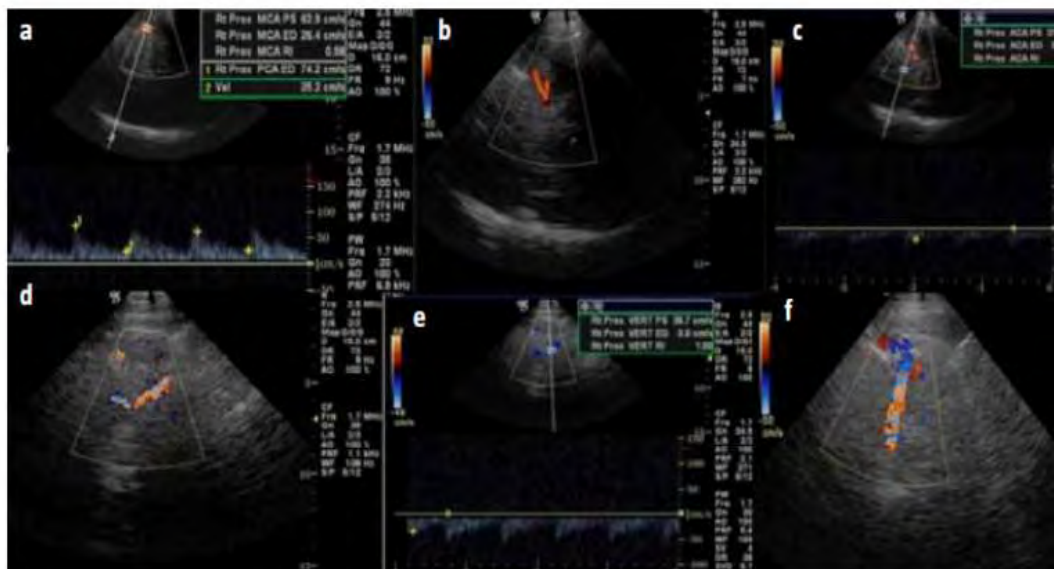
Modified Rankin Scale (MRS)

- 0 No symptoms
 - 1 No significant disability, despite symptoms; able to perform all usual duties and activities
 - 2 Slight disability; unable to perform all previous activities but able to look after own affairs without assistance
 - 3 Moderate disability; requires some help, but able to walk without assistance
 - 4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
 - 5 Severe disability; bedridden, incontinent, and requires constant nursing care and attention
 - 6 Death
-

Το 1956, ο **Sotomura** ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε την Doppler υπερηχογραφία διακρανιακά για να ανιχνεύσει ροές στα εγκεφαλικά αγγεία. Έκτοτε η μέθοδος έχει αναπτυχθεί τόσο, ώστε σήμερα να αποτελεί πολύτιμο εργαλείο με πολλές εφαρμογές σε μια πληθώρα νευρολογικών νοσημάτων. Εκτός από την αμιγή μελέτη των ροών με παλμικό Doppler (**Transcranial Doppler-TCD**) και η δισδιάστατη B-mode απεικόνιση συνδυασμένη με χρωματική απεικόνιση των ροών (**Transcranial Color Coded Sonography-TCCS**) χρησιμοποιείται πια ευρέως, με ή χωρίς φουσαλίδες για δημιουργία αντίθεσης. Η τεχνική αυτή κάνει ευκολότερο τον εντοπισμό των αγγείων σε σχέση με την τυφλή τεχνική και προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την ύπαρξη ανάστροφης ροής, στροβιλισμού κλπ. Τελικά καταγράφονται κυματομορφές και μετρώνται παράμετροι, όπως μέγιστη συστολική ταχύτητα [peak systolic velocity (PSV)], τελοδιαστολική ταχύτητα [end-diastolic flow velocity (EDV)], flow acceleration time, και αρκετές έμμεσες παράμετροι όπως το εύρος (width) των ταχυτήτων και δείκτες σχετικοί με τις αγγειακές αντιστάσεις (pulsatility και resistivity index)^{9,68}.

Εξαιτίας της κακής μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων δια του κρανίου, η εξέταση είναι εφικτή μόνο μέσα από συγκεκριμένα «παράθυρα». Το κυριότερο είναι δια του κροταφικού οστού, μέσω του οποίου απεικονίζονται τα αγγεία της πρόσθιας κυκλοφορίας (ACA, MCA), και PCA. Δια του υπνιακού απεικονίζονται η βασική (BA) και σπονδυλικές (VA) αρτηρίες. Τέλος υπογοναθίως είναι ορατό το υπογονάθιο τμήμα της έσω καρωτίδας (ICA) και δια του οφθαλμικού βολβού η οφθαλμική και το σιφώνιο της ICA. Πρέπει να σημειωθεί πως το κροταφικό ακουστικό παράθυρο δεν επιτρέπει τη δίοδο των υπερήχων σε ένα ποσοστό 15-20%, κυρίως ηλικιωμένους και γυναίκες. Η χρήση μικροφουσαλίδων, όπως το SonoVue, ενδεχομένως μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη απεικόνιση σε αυτές τις περιπτώσεις¹¹. Σε περίπτωση απόφραξης της τελικής ICA ή εγγύς MCA μπορεί να υπάρξει σύγχυση μεταξύ μη ορατού αγγείου και κακού ακουστικού παραθύρου. Ορατή PCA, ή απεικόνιση από το αντίπλευρο κροταφικό οστό αποκλείουν τη δεύτερη περίπτωση^{75,102}.

Το power motion (PMD) Doppler είναι επίσης μια τεχνική που βοηθάει στην ανίχνευση ροών, ειδικά στην οπίσθια κυκλοφορία, και στη σωστή τοποθέτηση του Doppler δείγματος^{51,120}.



Φυσιολογική εικόνα εγκεφαλικών αγγείων στο διακρανιακό υπέρηχο: a) Εγγύς ACA; b) Άπω MCA (M_2); c) Εγγύς MCA (M_1); d) BA; e,f) Δεξιά και αριστερή VA⁹.

Το **TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia) score** είναι ένα γενικά αποδεκτό σύστημα κατάταξης και «ποσοτικοποίησης» της βατότητας με βάση την εικόνα των κυματομορφών, που επιτρέπει την εντόπιση και το βαθμό της απόφραξης και την παρακολούθηση της εξέλιξης της επανασηραγγοποίησης. Αναπτύχθηκε κατ' αναλογία με το αγγειογραφικό σύστημα TIMI που έχει χρησιμοποιηθεί στα στεφανιαία αγγεία, από τους [Demchuk et al.](#)¹²⁴ το 2001 και έκτοτε καθιερώθηκε στη βιβλιογραφία. Είναι μια κλίμακα από το 0 (απουσία ροής), έως το 5 (φυσιολογική ροή).

Grade 0: Absent	- absent flow signals are defined by the lack of regular pulsatile flow signals despite varying degrees of background noise.	
Grade 1: Minimal	- systolic spikes of variable velocity and duration - absent diastolic flow during all cardiac cycles based on a visual interpretation of periods of no flow during end diastole. Reversing flow is a type of minimal flow.	
Grade 2: Blunted	- flattened systolic flow acceleration of variable duration compared to control. - positive end diastolic velocity and pulsatility index < 1.2.	
Grade 3: Dampened	- normal systolic flow acceleration - positive end diastolic velocity - decreased mean flow velocity (MFV) by >30% compared to control.	
Grade 4: Stenotic	- MFV of >80 cm/s AND velocity difference of >30% compared to the control side or - if both afferent and comparison sides have MFV <80 cm/s due to low end-diastolic velocities, MFV >30% compared to the control side AND signs of turbulence.	
Grade 5: Normal	- <30% mean velocity difference compared to control - similar waveform shapes compared to control.	

Το σύστημα κατάταξης TIBI

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση της βάσης δημοσιεύσεων PubMED, με τελευταία ημερομηνία ενημέρωσης τις 23/5/2019. Τα κριτήρια αναζήτησης (keywords) ήταν **tcd + thrombolysis** και **sonothrombolysis+ stroke**. Από την αναζήτηση αυτή προέκυψαν 232 αποτελέσματα, από τα οποία εξαιρέθηκαν 74 δημοσιεύσεις με καθαρά πειραματικό-προκλινικό περιεχόμενο. Από τις εναπομείνουσες 158 αφαιρέθηκαν 15 που θεωρήθηκαν μη σχετικές με το αντικείμενο της μελέτης. Επίσης αφαιρέθηκαν 8 αναφορές που αφορούσαν απλά σχόλια ή case report χωρίς ειδικό ενδιαφέρον, 1 που εμφανίστηκε 2 φορές και 3 που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα. Προέκυψαν έτσι 131 άρθρα από τα οποία τα 39 ήταν ανασκοπήσεις. Επίσης ενσωματώθηκαν οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και όσες μελέτες κρίθηκαν σκόπιμο από τις βιβλιογραφικές αναφορές των παραπάνω μελετών, τελικά 136 δημοσιεύσεις.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Εισαγωγή

Στις συστάσεις για την πιστοποίηση μονάδας εγκεφαλικών επεισοδίων από τον ευρωπαϊκό οργανισμό εγκεφαλικών επεισοδίων, περιλαμβάνεται 24ωρη διαθεσιμότητα TCD στα κέντρα αναφοράς ή διαθεσιμότητα TCD εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στις μονάδες. Είναι απαραίτητο για την ανίχνευση αρτηριακής επανασηραγγοποίησης που σχετίζεται με *in t-PA* και την παρακολούθηση της ροής στο υπό παρακολούθηση αγγείο. Στη μεγάλη (31.596 ασθενείς από 20 χώρες), πολυκεντρική μελέτη **SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–International Stroke Thrombolysis Register)** που έγινε μεταξύ Δεκεμβρίου 2002 και Δεκεμβρίου 2011, διαπιστώθηκε ότι το TCD στην υπεροξεία φάση είναι ασφαλές και μπορεί να σχετίζεται με καλύτερη έκβαση όταν εκτελείται πριν ή κατά τη διάρκεια της έγχυσης του θρομβολυτικού⁴, με δεδομένο ότι εγείρει την ένδειξη τροποποίησης της αντιμετώπισης επί αποτυχίας της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης.

Η εξέταση στην οξεία φάση πρέπει να ξεκινάει από το υγιές ημισφαίριο για να υπάρχει μέτρο σύγκρισης των φυσιολογικών ταχυτήτων και της ύπαρξης ακουστικού παραθύρου και στη συνέχεια στο πάσχον, τόσο στην MCA κατά τμήματα, όσο και στην τελική ICA. Τέλος εξετάζεται η κατεύθυνση της ροής στην ομόπλευρη οφθαλμική αρτηρία και η αντιρροπιστική αύξηση της ροής στη βασική αρτηρία (παράπλευρη κυκλοφορία). Ο έλεγχος συμπληρώνεται με εξέταση των εξωκρανιακών αγγείων του τραχήλου με triplex η TCD.

Αν και απαιτείται εμπειρία και εξειδίκευση για την ορθή χρήση του, έχει δοκιμασθεί με επιτυχία και η εξ αποστάσεως (τηλεϊατρική) χρήση του από λιγότερο έμπειρους χειριστές¹⁰⁴. Ακόμα και σε προνοσοκομειακή βάση ο χρόνος ολοκλήρωσης της εξέτασης πιθανού ΑΕΕ δεν υπερβαίνει τα 12 λεπτά, φυσικά από εξειδικευμένους χειριστές⁴¹. Σε μια μελέτη του 2012, η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση της απόφραξης της MCA αγγίζει το 90% και η ειδικότητα το 98%, ενώ ο χρόνος που χρειάζεται δεν υπερβαίνει τα 6 λεπτά, ακόμα και με χρήση φουσαλίδων⁵².

Διάγνωση οξείας αρτηριακής απόφραξης

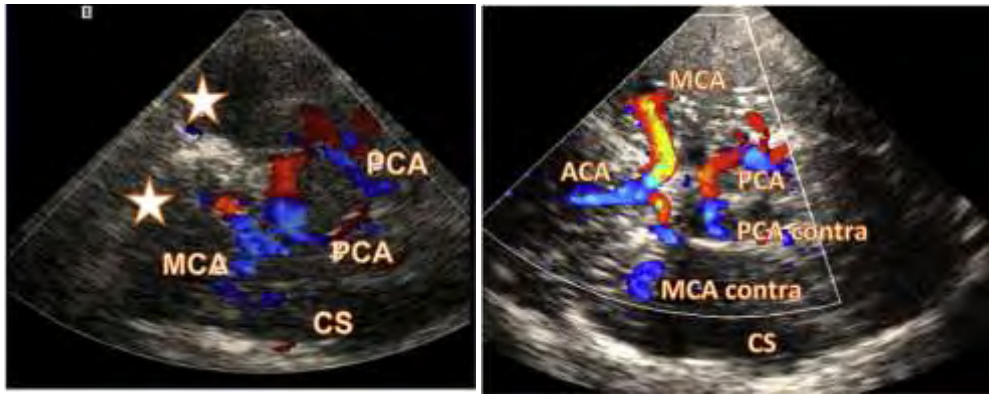
Τα κύρια υπερηχογραφικά σημεία για τη διάγνωση βλάβης κατάλληλης για παρέμβαση είναι: 1) 1 από τις 4 παθολογικές μορφές κύματος κατά την κλίμακα TIBI, 2) ενδείξεις αναστροφής της ροής ή παράπλευρο δίκτυο. Συνοδά ευρήματα είναι εμβολικά σήματα και ενδείξεις παθολογικής ροής στα αγγεία προ και μετά την πιθανή απόφραξη¹¹⁰. Με αυτά τα κριτήρια το TCD μπορεί να εντοπίσει την απόφραξη με 90% ακρίβεια. Είναι αξιοσημείωτο ότι έχει αναφερθεί μικρότερη ευαισθησία της αγγειογραφίας (76%) στην οξεία φάση¹¹². Το παράπλευρο δίκτυο σε συνδυασμό με στενωτικό σήμα στο τελικό τμήμα της έσω καρωτίδας είναι κριτήρια διάγνωσης διπλής απόφραξης (ICA/MCA), γνώση που είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό της περαιτέρω αντιμετώπισης¹²².

Κριτήρια για τη διάγνωση της στένωσης των ενδοκράνιων αγγείων είναι: 1) αύξηση της ταχύτητας > 30cm/s σε σχέση με την υγιή πλευρά, 2) απουσία ροής, 3) μεταβολή στις ταχύτητες προ και μετά τη στένωση, 4) παρουσία παράπλευρης ροής, 5) εικόνα μωσαϊκού στην έγχρωμη απεικόνιση. Με αυτά τα κριτήρια υπάρχει 90-95% ευαισθησία για την πρόσθια κυκλοφορία και 80-96% για την οπίσθια^{9, 127}, όσον αφορά την ανίχνευση της στένωσης.

Εμβολικά σήματα που ανιχνεύονται στο σημείο της απόφραξης είναι ένδειξη διάλυσης του θρόμβου και επομένως αρχόμενης επανασηραγοποίησης¹²⁷. Σε μια άλλη μελέτη του **Alexandrov**, το TCD σε επείγουσα βάση πρόσφερε επιπλέον πληροφορίες στο 26% των ασθενών, όπως ανωμαλίες της ροής, στενώσεις και εμβολικά σήματα, έχοντας ευαισθησία και ειδικότητα παρόμοια με την ψηφιακή αγγειογραφία¹²⁹.

Επιπλέον πληροφορίες από το TCD σε 86 ασθενείς¹⁸

Παράπλευρη κυκλοφορία	35
Μικροεμβολές	10
Απόφραξη μη ορατή στη CTA	4
Πληροφορίες σχετικές με τη βατότητα των αγγείων	22
Άλλες πληροφορίες	33



TCCS εικόνα απόφραξης MCA (αριστερά) και μετά τη διάνοιξη αυτής (δεξιά)⁴¹

Διαγνωστική προσπέλαση της αιτιολογίας του ΑΕΕ

Το TCD παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη στενώσεων στα ενδοκρανιακά αγγεία, την παρουσία shunt στη συστηματική κυκλοφορία, την, σε πραγματικό χρόνο κυκλοφορία εμβόλων, αλλά και επιβεβαιώνει την αιμοδυναμική επίδραση στα εγκεφαλικά αγγεία στενώσεων που απεικονίζονται στα αγγεία του τραχήλου. Γενικά, συμπληρώνει διαγνωστικά τις υπόλοιπες απεικονιστικές εξετάσεις στη διερεύνηση της αιτιολογίας του ΑΕΕ⁶⁵.

Πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση του ΑΕΕ

Ο δείκτης time-averaged mean flow velocity όπως μετρείται με το TCD έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, επιβάλλοντας έτσι μια τακτική πιο εντατικών μεταγγίσεων αίματος που μειώνουν τον κίνδυνο αυτό¹²⁵.

Το TCD έχει χρησιμοποιηθεί για την τεκμηρίωση της προγνωστικής αξίας του **Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS)** στην έκβαση των ΑΕΕ. Το **ASPECTS** είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης των ευρημάτων της αξονικής τομογραφίας με προγνωστική αξία όσον αφορά την έκβαση μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ και τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας μετά από θρομβόλυση. Στην εργασία των **Tsivgoulis et al.** το 2008 υψηλό ASPECTS Score συσχετίστηκε μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση με αυξημένη πιθανότητα επανασηραγοποίησης όπως μετρήθηκε με το TIBI score και καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα (mRS 0–2) στους 3 μήνες⁹¹. Επίσης ο συνδυασμός της αιμοδυναμικής εικόνας όπως βαθμολογείται με το TIBI score, της αρχικής κλινικής εικόνας (**NIHSS score**) και της CT εγκεφάλου (**ASPECTS score**), μπορούν να προδικάσουν την τελική έκβαση σύμφωνα με μια δημοσίευση των **Saggar et al**¹⁶.

Με αντίστοιχη μεθοδολογία, σε μια άλλη εργασία, βρέθηκε πως το σύστημα κατάταξης **Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)** και η κλίμακα βαρύτητας **National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)**, δε σχετίζονται με την εντόπιση και την έκταση της θρόμβωσης, όπως αυτή απεικονίζεται με το TCD¹⁰⁴.

Από μια μετανάλυση 3 μεγάλων ευρωπαϊκών μελετών (ECASS II, NINDS, ATLANTIS) προέκυψε πως οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος μετά από ενδοφλέβια θρομβόλυση στους 3μήνες. Η πιθανότητα αυτό να οφείλεται σε ταχύτερη και συχνότερη επαναγγείωση μελετήθηκε αναδρομικά στους ασθενείς της **CLOTBUST** που δεν ανέδειξε κάποια διαφορά στα δυο φύλα, ούτε στην επανασηραγγοποίηση, αλλά ούτε και στην τελική κλινική εικόνα³¹.

Χρησιμοποιώντας το TCD για την απεικόνιση της επαναγγείωσης βρέθηκε ότι η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για αυτή^{20,134}. Σε μια μελέτη των **Zangerle et al** βρέθηκε τεράστια διαφορά στην επανασηραγγοποίηση ανάμεσα σε διαβητικούς και μη ασθενείς (66% έναντι 9%)⁹⁹. Το ίδιο διαπιστώθηκε και για το μεταβολικό σύνδρομο σε μια άλλη δημοσίευση⁸⁶.

Έλεγχος αποτελεσματικότητας θεραπευτικών χειρισμών

Η δυνατότητα άμεσου ελέγχου της ροής στο αγγείο έχει δώσει τη δυνατότητα ελέγχου της αποτελεσματικότητας κάποιων θεραπευτικών χειρισμών όπως στην εργασία των **Ibrahim et al** που εξέτασαν αναδρομικά αν η λήψη αντισταμοπεταλιακών πριν τη θρομβόλυση ενισχύει την αποτελεσματικότητά της, χωρίς τελικά να βρουν όφελος στην επανασηραγγοποίηση⁶⁶. Η χρήση αντισταμοπεταλιακών εντός 24 ωρών μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση θεωρείται σήμερα παρακινδυνευμένη.

Επίσης, με την ίδια λογική, έχει ελεγχθεί επί κλίνης η ανταπόκριση στην ενίσχυση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας με μερικό αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής με τη συσκευή **NeuroFlo**. Στην εργασία του **Saggur**, σε 8 ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στη θρομβόλυση που εφαρμόστηκε αυτή η συσκευή, οι έχοντες καλύτερη MFV είχαν και καλύτερη έκβαση⁵³.

Επίσης, το TCD έχει χρησιμοποιηθεί, συμπληρωματικά με τη CT εγκεφάλου, ως αρχική διαγνωστική εξέταση σε μικρό πειραματικό πρωτόκολλο θρομβόλυσης των "stroke on awakening"⁴³.

Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας

Μέσω της παρακολούθησης της επαναγγείωσης με το TCD μπορεί να γίνει εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Η επιμονή της απόφραξης μετά το πέρας της χορήγησης t-PA είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση συμπτωματικής εγκεφαλικής αιμορραγίας και αυξάνει όσο καθυστερεί η επαναγγείωση⁷⁴. Αντίθετα ο κίνδυνος αυτός μειώνεται δραματικά σε ταχεία και πλήρη διάνοιξη⁸⁴.

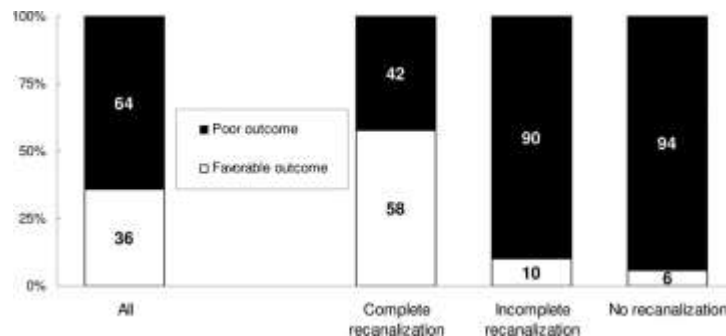
Όμως, και η απότομη επαναιμάτωση μετά επεμβατική θρομβεκτομή εκθέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο λόγω της ακόλουθης αντιδραστικής υπεραϊμίας. Και εδώ η αιμοδυναμική παρακολούθηση έχει πιθανότατα αξία, μιας και έχει φανεί πως ο δείκτης **MBF_{MCA} velocity index = recanalized MBF_{MCA} velocity/ contralateral MBF_{MCA} velocity** (όπου MBF: mean blood flow) συσχετίζεται με την εμφάνιση αιμορραγίας αμέσως μετά τη διάνοιξη του αγγείου⁵.

Ο συνδυασμός TCD με CT εγκεφάλου, SPECT scan και κλινικά κριτήρια έχει βρεθεί να έχει προγνωστική αξία για εμφάνιση ICH έως και 89% σε μια μελέτη του 1997, πριν δηλαδή ακόμα την εφαρμογή της θρομβόλυσης στο ΑΕΕ¹³⁰.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εξέταση μετά ενδοφλέβια θρομβόλυση

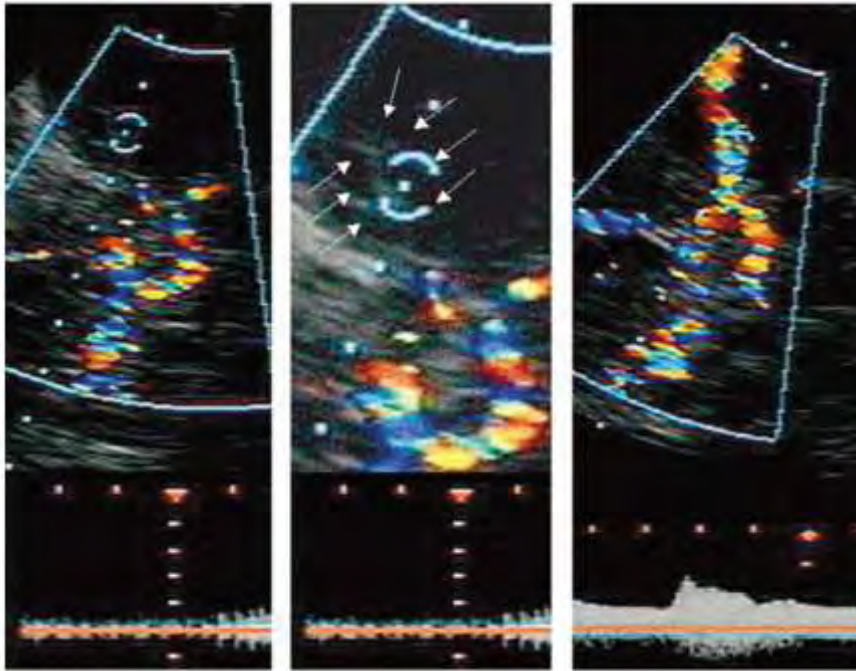
Μέσω της εφαρμογής του TCD έχουν αποκτηθεί χρήσιμες γνώσεις για την εξέλιξη της θρομβολυτικής θεραπείας. Η διάνοιξη του αγγείου είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας που προδικάζει την καλή κλινική εξέλιξη⁹⁹. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της επανασηραγγοποίησης είναι: 1) Βελτίωση κατά τουλάχιστον ένα στάδιο στην κλίμακα TIBI, 2) βελτίωση στην ταχύτητα ροής κατά τουλάχιστον 30%, 3) μικροεμβολικά σήματα¹³.



Καλή κλινική έκβαση (*modified Rankin score [mRS] <2*) ανάλογα με το βαθμό επανασηραγγοποίησης⁹⁹

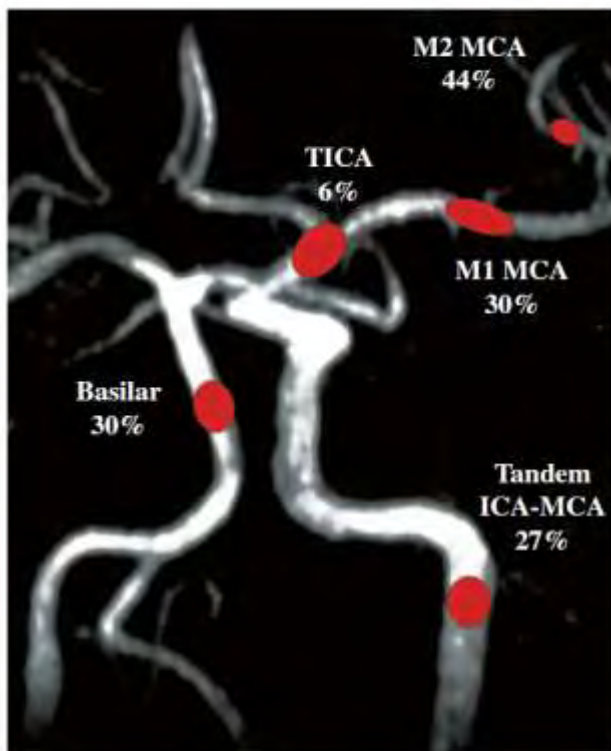
Η πρώτη αντιληπτή βελτίωση στη ροή παρατηρείται 17 λεπτά μετά το bolus και η ολοκλήρωση της επανασηραγγοποίησης συμβαίνει στα 35 λεπτά κατά μέσον όρο. Η αποτελεσματικότητα του t-PA ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου. Επιτυχής διάνοιξη είναι πιο πιθανό να συμβεί την πρώτη ώρα μετά τη θεραπεία και τότε είναι 3.5 φορές πιο πιθανό να υπάρχει καλή έκβαση στους 3 μήνες⁴⁰. Απουσία ροής σημαίνει λιγότερο από 20% πιθανότητα πλήρους διάνοιξης^{117, 82}. Το ποσοστό αυτόματης πλήρους διάνοιξης είναι 6% την πρώτη ώρα και 15-20 % για τις πρώτες 24 ώρες¹¹⁴. Το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται με τη χορήγηση t-PA^{98,118}. Σε μια δημοσίευση του 2002, σε 60 ασθενείς που έλαβαν t-PA, οι **Alexandrov** και **Grotta** ανέφεραν υψηλά ποσοστά (30% πλήρους και 49% μερικής)

διάνοιξης, που όμως ακολουθήθηκε πολύ συχνά (34%) από υποτροπή της θρόμβωσης.



Δισδιάστατη έγχρωμη απεικόνιση και καταγραφή κυματομορφών κατά τη διαδικασία επανασηραγγοποίησης σε απόφραξη M1 κλάδου της MCA⁹⁷

Η πιθανότητα επανασηραγγοποίησης εξαρτάται κυρίως από την εντόπιση του θρόμβου (M₂MCA 44%, M₁MCA, 22% και ICA ή TICA, <10%) και από το αν υπάρχει υπολειπόμενη ροή στην έναρξη¹⁵. Αν υπάρχει διπλή απόφραξη ICA/ εγγύς MCA η πιθανότητα αποτυχίας στη θρομβόλυση διπλασιάζεται και η πιθανότητα υποτροπής τετραπλασιάζεται, ενώ στην περίπτωση ICA/ άπω MCA τα ποσοστά ταυτίζονται με τη μεμονωμένη απόφραξη MCA¹⁰⁰.



Πιθανότητα επανασηραγγοποίησης ανάλογα με την εντόπιση του θρόμβου⁷⁰

Όσοι έχουν εμμένουσα απόφραξη MCA ή ICA εμφανίζουν κακή νευρολογική εικόνα στις 24 ώρες¹²³ και μόνο 10% πιθανότητα πλήρους αποκατάστασης στους 3 μήνες¹⁵. Σε μια δημοσίευση των **Baizabal-Carvalho et al.** η πλήρης επανασηραγγοποίηση στο TCD στις 24 ώρες μετά θρομβόλυση συνδέεται με μειωμένο όγκο εμφράκτου στη μαγνητική τομογραφία και μάλιστα με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με τη μαγνητική αγγειογραφία⁵⁵. Πρώιμη υποτροπή της απόφραξης συμβαίνει στο 25% μετά τη χορήγηση t-PA και είναι

υπεύθυνη κατά τα 2/3 για την επιδείνωση που παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση¹⁰³. Κατά μέσο όρο συμβαίνει 65 λεπτά μετά το bolus του t-PA. Αν συμβεί, η πιθανότητα καλής έκβασης στους 3 μήνες πέφτει στο 33% από 50 % σε σχέση με τη γρήγορη και διατηρήσιμη επαναγγείωση. Πρέπει να σημειωθεί πως στην περίπτωση της επιτυχούς διάνοιξης, ακόμα κι αν δεν παρατηρείται άμεση κλινική βελτίωση, υπάρχει συγκριτικά μεγάλη πιθανότητα βελτίωσης στους 3 μήνες, περίπου 30%. Μάλιστα η αιμοδυναμική εικόνα που σχετίζεται πιο πολύ με την καλή κλινική έκβαση στους 3 μήνες είναι να υπάρχουν ικανοποιητικές ροές στο TCD 3-10 ημέρες μετά τη θεραπεία. Συσχέτιση υπάρχει και στην ομάδα που παρουσιάζει πρώιμη δραματική βελτίωση (22% των ασθενών) και η οποία εμφανίζει ταχεία αιμοδυναμική βελτίωση στο TIBI score¹²¹. Αν το TCD είναι φυσιολογικό οι πιθανότητες να βρεθεί θρομβωμένο αγγείο στην αγγειογραφία είναι <5%¹³.

Τα παραπάνω ενδιαφέροντα στοιχεία μπορεί να αποδειχθούν πολύτιμα για τη διαλογή, σχεδιασμό και γρήγορη εκτέλεση περαιτέρω χειρισμών όπως της επεμβατικής θεραπείας (θρομβεκτομής), ιδιαίτερα αν συμπληρωθούν με ταυτόχρονη μελέτη των εξωκρανιακών αγγείων^{109 111}. Σε μια δημοσίευση των *Brunser et al.*, το TCD άλλαξε το σχεδιασμό της θεραπείας στο 17% των περιπτώσεων¹⁸. Από μια άλλη μελέτη έχει βρεθεί σχεδόν πλήρης ταύτιση των διαγνώσεων TCD και αγγειογραφίας, ειδικά στις περιπτώσεις πλήρως ανοιχτού ή πλήρως κλειστού αγγείου. Αν το TCD δείξει μερική επανασηραγγοποίηση, μόνο στο 44% των περιπτώσεων θα βρεθεί βατό αγγείο στην αγγειογραφία. Άρα, οι συγγραφείς συμπεραίνουν, αν η Doppler καταγραφή είναι φυσιολογική δεν υπάρχει λόγος να υποβληθεί σε αγγειογραφία ο ασθενής ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα, ενώ σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση η επεμβατική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει¹²⁶.

Μια άλλη μελέτη έδειξε πως ο λόγος των ταχυτήτων μεταξύ ομόπλευρου και αντίπλευρου αγγείου (**aMCA/cMCA MFV ratio <0.6**) είναι άριστος προγνωστικός δείκτης για εντόπιση βλαβών που χρήζουν παρέμβασης μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση¹⁰⁸.

Πρόγνωση μετά μηχανική θρομβεκτομή

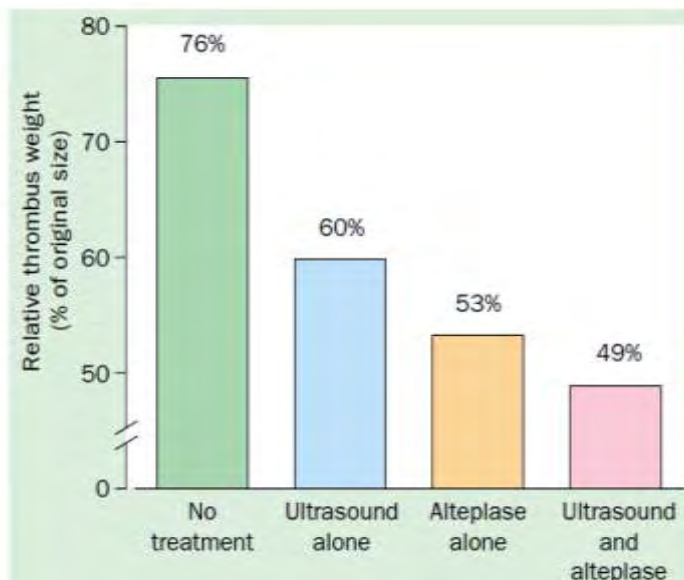
Η αιμοδυναμική παρακολούθηση με TCD επιτρέπει τη διεξαγωγή μελετών για τα αποτελέσματα των ενδαρτηριακών παρεμβάσεων. Σε περισσότερους από το 1/3 των ασθενών μετά από επιτυχή μηχανική θρομβεκτομή ανιχνεύονται παθολογικές ροές, είτε χαμηλών ταχυτήτων, είτε υψηλών. Η πρώτη κατηγορία υποδηλώνει εμμένουσα απόφραξη-στένωση και συνδυάζεται με κακή έκβαση, παρά την αγγειογραφικά καλή εικόνα. Στη δεύτερη κατηγορία υπάρχει διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και όπως αναφέρεται πιο πάνω είναι αυξημένος ο κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας². Σε μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη του 2010, η επαναγγείωση μετά από χρήση του **PENUMBRA**, αν και συχνότερη δεν οδήγησε σε καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα σε σχέση με τη συστηματική θρομβόλυση, πιθανότατα λόγω των τεχνικών απαιτήσεων της μεθόδου που οδηγούν σε καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας⁶³.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ

Εισαγωγή

Η δυνατότητα των υπερήχων να επιτυγχάνουν θρομβόλυση είναι γνωστή από το 1974, όταν οι **Sobbe et al.** κατάφεραν να διανοίξουν θρομβωμένες λαγονομηριαίες αρτηρίες σκύλων με την επίδραση υπερήχου 26.5-kHz. Το 1999 οι **Akiyama et al.** εφάρμοσαν πειραματικά τη μέθοδο διαμέσου του κρανίου και παρατήρησαν σχετική μείωση του βάρους του θρόμβου στο συνδυασμό ουροκινάσης και υπερήχου. Μάλιστα η επίδραση ήταν μεγαλύτερη όσο μικρότερη ήταν η συχνότητα και επομένως μεγαλύτερη η ενέργεια⁹⁶.

Η λυτική δράση των υπερήχων θεωρείται πως πραγματοποιείται με μη θερμικό τρόπο, μέσω σπηλαιώσης (**cavitation**), είτε στατικής (**stable**), είτε αδρανειακής (**inertial**) των φυσαλίδων που δημιουργούνται στα υγρά σώματα. Η στατική σπηλαιώση προκαλεί ταλαντώσεις και μετατοπίσεις των φυσαλίδων, παράγοντας αρμονικές συχνότητες που αναδεύουν το περιβάλλον υγρό. Δημιουργούνται έτσι μικρορεύματα (**microstreaming**), αλλά και μηχανικό stress, που διαβρώνουν τον παρακείμενο θρόμβο απευθείας, αλλά και δημιουργούν συνθήκες καλύτερης διείσδυσης του θρομβολυτικού σε αυτόν⁸⁷. Η αδρανειακή σπηλαιώση εκδηλώνεται όταν η ακουστική αρνητική πίεση ξεπεράσει ένα συγκεκριμένο ουδό. Προκαλείται καταστροφή των φυσαλίδων, εντονότερη έκλυση ενέργειας και δημιουργία εντονότερων ρευμάτων (**microjet**), που και αυτά έχουν λυτική δράση στο θρόμβο²⁴. Επίσης, μέσω των μικρορευμάτων που δημιουργούνται ενισχύεται και η είσοδος του θρομβολυτικού στο θρόμβο και η σύνδεση του σε περισσότερες θέσεις. Αλλά και η ίδια η ενέργεια των ηχητικών κυμάτων θεωρείται πως έχει άμεση ινωδολυτική δράση¹⁰⁶, ενώ έχει διαπιστωθεί και επίδραση στον ινωδολυτικό μηχανισμό με μείωση των επιπέδων PAI-1, tPA, ινωδογόνου και a-2-antiplasmin activity⁹². Η φυσική παράμετρος που φαίνεται να συνδέεται με την αποτελεσματικότητα της ηχοθρομβόλυσης φαίνεται πως είναι η Acoustic Peak rarefaction pressure (APRP)⁴⁶.



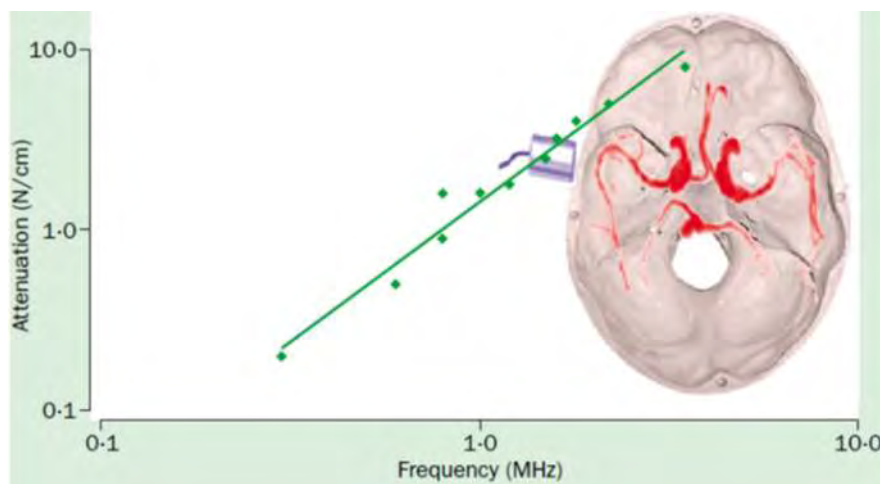
Σχηματική αναπαράσταση της σχετικής μείωσης ενός θρόμβου *in vitro*, υπό την επίδραση υπερήχου, t-PA και συνδυασμού τους¹¹⁶

Η με υπέρηχο ενισχυμένη θρομβόλυση έχει εφαρμοσθεί με διάφορες τεχνικές: low-frequency US, TCD και transcranial color-coded sonography (TCCS), που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις ακουστικές ιδιότητες (συχνότητα, μηχανικός δείκτης) και την έκταση του παρεγύματος που εκτίθεται.

Μελέτες ηχοθρομβόλυσης

Το 2000 οι **Alexandrov et al.** μελέτησαν την επίδραση 2-MHz TCD κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του tPA σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και κατέγραψαν ότι 40% των ασθενών είχαν βελτίωση στην κλίμακα NIHSS κατά ≥ 10 ή πλήρη αποκατάσταση σε σχέση με το ιστορικό control (27 % της μελέτης NINDS)⁶⁴.

Το 2003, η ίδια ομάδα δημοσίευσε τα αποτελέσματα από την τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης II **Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial US and Systemic tPA (CLOTBUST)**. Χρησιμοποιήθηκε και πάλι TCD υψηλής συχνότητας (2 MHz) και χαμηλής έντασης ($<700 \text{ mW/cm}^2$). 126 Ασθενείς με οξύ ΑΕΕ μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) έναρξης έως 3 ωρών τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε tPA ή tPA + 2 ώρες TCD. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της επανασηραγγοποίησης στις 2 ώρες (38 vs 13%; $p = 0.002$) στην ομάδα μελέτης και μια τάση προς κλινικά σημαντική βελτίωση (NIHSS score ≤ 3 βαθμοί, ή βελτίωση ≥ 10 βαθμοί). Η μελέτη δεν είχε σχεδιασθεί ώστε να έχει την απαιτούμενη ισχύ για να αποδείξει στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση. Παρόλα αυτά στο συνδυαστικό καταληκτικό σημείο (επανασηραγγοποίηση + κλινική βελτίωση) υπήρξε σημαντική διαφορά: 49% έναντι 30% ($p = 0.03$). Σημαντική διαφορά έναντι του tPA, στην κλινική έκβαση υπήρχε επίσης στην υποομάδα με βαρύτερη συμπτωματολογία (NIHSS score ≥ 10): 37.2% έναντι 15.8%, $p=0.045$ ²⁷. Ένα άλλο ενδιαφέρον αποτέλεσμα της **CLOTBUST** ήταν πως δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις 2 ομάδες όσον αφορά την επίπτωση συμπτωματικής εγκεφαλικής αιμορραγίας, τεκμηριώνοντας έτσι την ασφάλεια της μεθόδου, τουλάχιστον στις συγκεκριμένες συνθήκες^{88,113,114}.



Σχηματική αναπαράσταση της απόσβεσης της ηχητικής ενέργειας αναλογικά με την αύξηση της συχνότητας¹¹⁵.

Η ασφάλεια ήταν ο λόγος διακοπής μιας άλλης πολυκεντρικής μελέτης της **Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia (TRUMBI)** από τους **Daffertshofer et al.** Η TRUMBI, τα αποτελέσματα της ανακοινώθηκαν το 2005, σχεδιάστηκε ώστε στη μια ομάδα εκτός από tPA να εφαρμοσθεί και TCD συχνότητας 300 KHz για 90 λεπτά, σε ένα χρονικό παράθυρο από την έναρξη των συμπτωμάτων 6 ωρών. Μετά την είσοδο μόλις 26 ασθενών η μελέτη σταμάτησε γιατί στους 13 από τους 14 ασθενείς της ομάδας μελέτης σημειώθηκε εγκεφαλική αιμορραγία που ήταν συμπτωματική στους 5.

Εντυπωσιακή ήταν η άτυπη κατανομή κάποιων εκ των αιμορραγιών αυτών (υπαραχνοειδής, ενδοκοιλιακή, στο αντίπλευρο ημισφαίριο), καθώς και η απουσία διαφοράς στην επανασηραγγοποίηση ανάμεσα στις 2 ομάδες. Η αιτία αυτού του φαινομένου πιθανόν να είναι η παλινδρόμηση (reverberation) των ακουστικών κυμάτων εντός του κρανίου και η εστίασή τους σε «hotspots», διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή διαστολή και καταστροφή μικρών αγγείων¹⁰¹.

Τα 2007 οι **Skoloudik et al**, συνέκριναν τα αποτελέσματα της ηχοθρομβόλυσης σε 52 ασθενείς με το ιστορικό control της μελέτης **NAIS**. Οι 19 είχαν πλήρη επανασηραγγοποίηση και οι 27 μερική, ενώ συνολικά υπήρξε στατιστικά σημαντική λειτουργική αποκατάσταση στους 3 μήνες (61.5% έναντι 32.7%, $p < 0.05$)¹³⁶.

Με το πρωτόκολλο της **CLOTBUST** διεξήχθη και μια μικρή μελέτη παρατήρησης 5 ασθενών στη Σιγκαπούρη από τους **Sharma et al** που επίσης έδειξε υψηλό ποσοστό επαναγγείωσης⁸³.

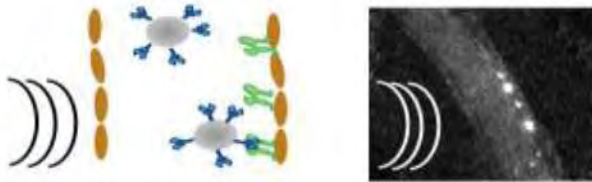
Εκτός από το TCD και το TCCS έχει χρησιμοποιηθεί σε 4 μελέτες. Το 2003 και 2008, οι **Eggers et al** δημοσίευσαν δύο μικρές μελέτες. Στην πρώτη, 11 ασθενείς με απόφραξη της MCA υποβλήθηκαν σε TCCS υψηλής συχνότητας 2-MHz και ισχύος 179 mW/cm² κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης tPA και συγκρίθηκαν με control 14 ατόμων που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια θρομβόλυση. Η ομάδα μελέτης έδειξε μια τάση προς ταχύτερη επανασηραγγοποίηση και καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα, αλλά επίσης και μια τάση για περισσότερες αιμορραγίες. Στη δεύτερη, 37 ασθενείς χωρίστηκαν με παρόμοιο τρόπο σε 2 ομάδες και το TCCS είχε παρόμοια χαρακτηριστικά: duplex brightness imaging συχνότητα: 4 MHz, συχνότητα για συνεχές monitoring: 1.8 MHz pulsed-wave Doppler (ακουστική ισχύς: 179 mW/cm²) για 1 ώρα. Αυτή τη φορά υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πλήρη και μερική επανασηραγγοποίηση: 57.9% στην ομάδα θεραπείας και 22.2% στο control group ($p = 0.045$), αλλά και πάλι περισσότερες παρεγχυματικές αιμορραγίες. Αυτό αποδίδεται στη μεγαλύτερη έκταση ιστού που εκτίθεται λόγω της συγκεκριμένης τεχνικής, αλλά και στον υψηλότερο μηχανικό δείκτη (MI), μιας και χρησιμοποιούνται δυο συχνότητες, για απεικόνιση και Doppler⁹⁰. Ο μηχανικός δείκτης συνιστά ένα μέτρο βιοαποτελέσματος της δέσμης του υπερήχου επι των ιστών και ορίζεται ως η μέγιστη αρνητική πίεση δια της συχνότητας στο κέντρο της δέσμης του υπερήχου.

Σε μια μικρή μελέτη των **Yamanome et al**, έγινε σύγκριση ηχοθρομβόλυσης με ενδαρτηριακή θρομβόλυση και διαπιστώθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα στην επανασηραγγοποίηση, η οποία όμως ήταν πιο γρήγορη στην ηχοθρομβόλυση λόγω των τεχνικών απαιτήσεων της δεύτερης τεχνικής¹¹⁶. Σε μια παρόμοια μελέτη των **Reinhard et al**, η ενδαρτηριακή θεραπεία αποδείχθηκε ανώτερη στην κλινική έκβαση όταν η θρόμβωση αφορούσε την τελική έσω καρωτίδα, αλλά οι δυο τεχνικές ήταν ισάξιες σε πιο περιφερικά αγγεία¹⁹.

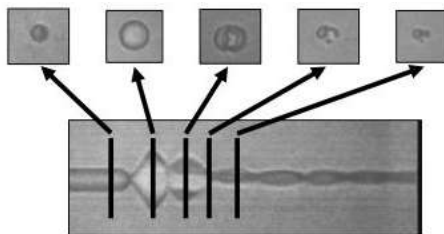
Ηχοθρομβόλυση ενισχυμένη με μικροφουσαλίδες

Οι μικροφουσαλίδες (MBs) είναι σφαιρίδια της τάξης του μικρού, που αποτελούνται από ένα περίβλημα πρωτεϊνών ή λιπιδίων γύρω από αέρα ή άλλα αέρια στο εσωτερικό. Κυρίως έχουν χρησιμοποιηθεί ως μέσο αντίθεσης στην απεικόνιση με υπερήχους. Έχουν

δοκιμασθεί για διαγνωστικούς σκοπούς και στην απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων, σε ασθενείς με κακό ακουστικό παράθυρο^{11,69}. Η περίπτωση αυτή καθιστά ανέφικτη την ηχοθρομβόλυση σε μεγάλο ποσοστό υποψηφίων ασθενών⁵⁹. Διαγνωστικά στον εγκέφαλο έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης για την απεικόνιση της οπίσθιας κυκλοφορίας, ανευρυσμάτων, των στενώσεων της έσω καρωτίδας, ακόμα και της νεοαγγειογένεσης στην αθηρωματική πλάκα⁵⁰. Η ιδιότητά τους να συμπιέζονται και να εκπτύσσονται κάτω από την επίδραση των ακουστικών κυμάτων αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας προς την κατεύθυνση της μηχανικής ενίσχυσης της ηχοθρομβόλυσης. Ο μηχανισμός δράσης των MBs θεωρείται ότι είναι κυρίως μέσω **σπηλαιώσης (cavitation)**, είτε **στατικής (stable)**, είτε **αδρανειακής (inertial)**, που περιγράφηκαν πιο πάνω, δευτερευόντως με **μηχανική απώθηση (radiation)** και σε μικρό βαθμό με τη δημιουργία θερμικής ενέργειας. Η σπηλαιώση δημιουργείται και φυσιολογικά σε οποιοδήποτε υγρό μέσο, αλλά απαιτείται πολύ μεγαλύτερη ποσότητα ακουστικής ενέργειας, γεγονός που ξεπερνά η χορήγηση προσχηματισμένων, σταθερών φυσαλίδων³⁴.



Σχηματική απεικόνιση και φωτογράφιση της απώθησης σεσημασμένων φυσαλίδων προς το τοίχωμα των αγγείων υπό την επίδραση των ηχητικών κυμάτων³³



Υπερταχεία φωτογράφιση και βιντεοσκόπηση της αδρανειακής σπηλαιώσης λιποσφαιριδίου: φαίνεται η απότομη έκπτυξη, διάσπαση και η επανάληψη έκπτυξης και διάσπασης των θραυσμάτων μετά από μόνο έναν ακουστικό παλμό³³

Οι πρώτες in vitro παρατηρήσεις έγιναν από τους **Tachibana and Tachibana** το 1995. Η συνεργική δράση υπερήχου και MBs μελετήθηκε αρχικά από τους **Molina et al.** το 2005. Σε 38 ασθενείς με απόφραξη MCA χορηγήθηκε tPA και ηχοθρομβόλυση για 2 ώρες, συνεχούς, υψηλής συχνότητας (2 MHz), χαμηλής έντασης (<700 mW/cm²) TCD monitoring+3 δόσεις από 2.5 g (400 mg/ml) galactose-based MBs (Levovist) χορηγούμενο 2, 20 και 40 λεπτά μετά το tPA bolus (MB group). Σε σύγκριση με το ιστορικό control της **CLOTBUST** η πλήρης επανασηραγγοποίηση ήταν σημαντικά αυξημένη (54.5%) σε σχέση με tPA /US (40.8%) και tPA μόνο (23.9%) (p= 0.038). Υπήρχε μια τάση προς κλινική βελτίωση στις 24 ώρες (≥4 βαθμοί στο NIHSS score) χωρίς διαφορά στην επίπτωση αιμορραγίας¹⁰².

Με μια παρόμοια τεχνική οι **Pagola et al.**, δοκίμασαν να ενισχύσουν με MBs, ηχοθρομβόλυση σε 20 ασθενείς με θρόμβωση βασικής αρτηρίας. Αν και δεν υπήρχε control για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, στους 10 ασθενείς που επετεύχθη επαναγγείωση υπήρξε 1 θάνατος σε αντιδιαστολή με 6 θανάτους στους υπόλοιπους 10^{77,132}.

Με Levovist ξανά, αλλά χρησιμοποιώντας TCCS οι **Larrue et al.** σχεδίασαν μια πολυκεντρική μελέτη για να συγκρίνουν TCCS + MBs+ tPA έναντι tPA μόνο. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα μετά την είσοδο 20 ασθενών, αφενός εξαιτίας αυξημένης επίπτωσης αιμορραγιών και

αφετέρου γιατί δε φάνηκε κάποια διαφορά στη νευρολογική εξέλιξη ή την επανασηραγοποίηση.

Το TCCS χρησιμοποιήθηκε και σε μια μικρή, πιλοτική μελέτη του 2008 από τους **Perren et al.**, αλλά με διαφορετικό τύπο MBs βασισμένο σε φωσφολιπίδια sulfur hexafluoride (SonoVue). Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της αγγειακής βατότητας και στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση στις πρώτες 24 ώρες στην ομάδα TCCS + MBs + tPA έναντι της ομάδας TCCS + tPA⁹⁵. Έως σήμερα υπάρχει μόνο μια μελέτη, από τους **Rubiera et al** που να συγκρίνει αυτούς τους 2 τύπους σφαιριδίων και στην οποία δεν υπήρξε διαφορά στην επανασηραγοποίηση, κλινική έκβαση και ασφάλεια⁸⁸.

Το 2008 δημοσιεύθηκε μια πιλοτική μελέτη με μια νέα γενιά MBs που περιείχαν perflutren (C3F8) μέσα σε ένα περίβλημα από λιπίδια. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι με την παρουσία θρομβολυτικού ο θρόμβος διασπώνταν σε πολύ μικρά θραύσματα που δεν προκαλούσαν νέα απόφραξη. Σε σύγκριση με το ιστορικό control της CLOTBUST σε ασθενείς που έλαβαν μόνο t-PA παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό επαναγγείωσης (50 vs 18%; $p = 0.028$) που παρέμεινε και στις 2 ώρες. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο ήταν πως στο 75% των υπό μελέτη ατόμων, οι συγκεκριμένες MBs ανιχνεύθηκαν σε σημεία που δεν υπήρχε ροή πριν τη χορήγηση, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση πως μπορούν να διαπεράσουν τον θρόμβο⁸⁹. Έτσι η ίδια ομάδα σχεδίασε την κλινική μελέτη **Transcranial US in Clinical Sonothrombolysis (TUCSON)**. Συνοπτικά, 35 ασθενείς που έλαβαν t-PA χωρίστηκαν σε 3 ομάδες για να λάβουν είτε TCD περιοδική παρακολούθηση μόνο (control group: 12 patients), είτε perflutren MRX-801 MBs έγχυση για 90 λεπτά σε 2 διαφορετικές δόσεις (ομάδα 1: 12 ασθενείς, 1.4 ml/ομάδα 2: 11 ασθενείς, 2.8 ml) με συνεχές TCD. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω εμφάνισης sICH σε 3 ασθενείς της ομάδας 2, εκ των οποίων οι 2 θανατηφόρες. Υπήρχε παρόλα αυτά μια τάση προς συχνότερη επανασηραγοποίηση στην ομάδα 1 (67% έναντι 46% της ομάδας 2 και 33% του control [$p = 0.255$]), και λειτουργική ανεξαρτησία (75% -50% - 36% [$p = 0.167$]) αντίστοιχα. Συμπερασματικά η χαμηλή δόση 1.4 ml παρείχε ασφάλεια και πιθανόν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, αλλά μένει η τεκμηρίωσή του με μεγαλύτερες, καλά σχεδιασμένα μελέτες^{76,79}.

Το 2009 δημοσιεύτηκε μια μεγάλη προοπτική μελέτη από τους **Dinia et al.** Σε αυτή, 188 ασθενείς έλαβαν 2 ώρες TCD monitoring (2-MHz, <750 mW) με ειδική συσκευή σταθεροποίησης χωρίς χειριστή και επιπλέον τρεις δόσεις από 2.5 g galactose-based MBs στα 2, 20, και 40 λεπτά μετά το bolus του tPA (MB group). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ιστορικό control 98 ασθενών (tPA+ 2 ώρες ηχοθρομβόλυση). Η MB ομάδα υπερίσχυσε στο ποσοστό επανασηραγοποίησης στις 12 ώρες (74.3% vs 56.2%, $p < 0.05$) και κλινικής βελτίωσης (55% vs 31%, $p = 0.034$). Η συχνότητα συμπτωματικής αιμορραγίας ήταν συγκρίσιμη και στις 2 ομάδες (MB 10/5.8% έναντι 7/4.9%, $p = 0.89$) και εμφανιζόταν πιο συχνά σε όψιμη διάνοιξη. Η ασυμπτωματική αιμορραγική μετατροπή ήταν συχνότερη στην ομάδα MB και αντιθέτως σχετιζόμενη με την ταχύτητα της διάνοιξης του αγγείου^{73,74}.

Το 2017 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της **NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study)**. Σε αυτή την τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη 183 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες για να λάβουν 10 ml SonoVue σε έγχυση 30 λεπτών ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με ηχοθρομβόλυση (alteplase ή tenecteplase). Αν και δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα sICH, δεν υπήρξε και μεταβολή στη θνητότητα και τη νευρολογική έκβαση στις 90 ημέρες^{12,21}.

Τέλος ο **Ribo et al.**, μελέτησαν τη χορήγηση MBs ενδαρτηριακά, όταν η i.v. χορήγηση t-PA είχε αποτύχει. Αποδείχθηκε πως ήταν μια λογική προσέγγιση μιας και επετεύχθη πλήρης και μερική επανασηραγοποίηση στο 56% και 22% αντίστοιχα⁸⁰.

Είναι προφανές ότι παράγοντες όπως το είδος και η ποσότητα των φυσαλίδων, η διάρκεια της έγχυσης και οι παράμετροι της έκθεσης στους υπερήχους μπορεί να έχουν μεγάλη επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα. Έτσι παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα η χορήγηση MBs παραμένει ένα ζήτημα προς διερεύνηση. Ένα σημαντικό εμπόδιο στην ηχοθρομβόλυση εν γένει, είναι η κακή διαπερατότητα των ακουστικών κυμάτων δια του κρανίου που συνδέεται με αυξημένη πόρωση του οστού. Το συγκεκριμένο πρόβλημα αφορούσε το 20% των ασθενών στη NOR-SASS, κυρίως γυναίκες και συνδεόταν με αυξημένο NIHSS score στις 24 ώρες⁶.

Μεταναλύσεις

Λόγω της ετερογένειας των μεθόδων στη χρήση των υπερήχων για θεραπευτικούς σκοπούς έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία 5 μεταναλύσεις, σε μια προσπάθεια ομαδοποίησης των μετρήσεων για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Οι **Tsivgoulis et al.**, το 2009, συγκέντρωσαν 6 τυχαιοποιημένες και 3 μη τυχαιοποιημένες μελέτες (n=416) και απέδειξαν την ασφάλεια της μεθόδου, αν χρησιμοποιηθεί υψηλή συχνότητα. Επίσης, ότι ο συνδυασμός tPA +TCD/TCCD+/-MBs προκαλεί 3 φορές συχνότερα επανασηραγοποίηση σε σχέση με tPA και 2 φορές συχνότερη καλή λειτουργική αποκατάσταση^{25,72}. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και οι **Seng-Shu et al.** που συμπεριέλαβαν μόνο τις τυχαιοποιημένες μελέτες⁵⁴, αλλά και οι **Saqqur et al.**, το 2014, που συμπεριέλαβαν 10 μελέτες, 7 τυχαιοποιημένες και 3 μη τυχαιοποιημένες και συνολικά 620 ασθενείς (treatment arm: 345, control arm: 275)^{29,38}. Οι **Ricci et al** σε μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane Collaboration το 2012, συμπεριέλαβαν 5 μελέτες (**CLOTBUST 2004, Eggers 2005, Larrue 2007, Eggers 2008, Tucson 2009**), συνολικά 233 ασθενείς. Το συμπέρασμα ήταν πως η ηχοθρομβόλυση δεν ήταν κατώτερη σε σχέση με την θρομβόλυση όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο (θάνατος ή αναπηρία), ενώ υπερτερούσε στη συχνότητα επανασηραγοποίησης. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνητότητα και την επίπτωση εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Στην πιο πρόσφατη (1/2019), οι **Chen et al.**, συγκέντρωσαν 549 ασθενείς από 7 μελέτες, όπου η ηχοθρομβόλυση αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σχέση με την θρομβόλυση στη δυνατότητα επανασηραγοποίησης, μερικής και πλήρους (RR 1.90, 95% CI 1.26 έως 2.88, $P = 0.002$). Δεν υπήρξε όμως, παρά την τάση, στατιστικά σημαντική διαφορά στη νευρολογική έκβαση (RR 1.43, 95% CI 0.99 έως 2.07, $P = 0.057$)¹.

Ηχοθρομβόλυση χωρίς θρομβολυτικά φάρμακα

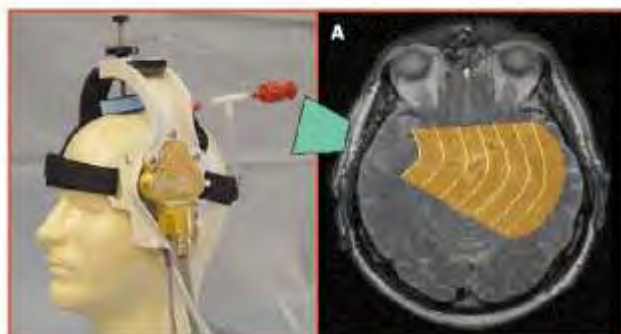
Οι **Eggers et al.** δοκίμασαν τη δυνατότητα του TCCS, 2-MHz σε συνδυασμό με MBs σε ασθενείς που είχαν αντένδειξη για να λάβουν t-PA. 15 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία για να έχουν είτε διαλείπουσα, είτε συνεχή παρακολούθηση με διακρανιακό US. Αν και το μικρό δείγμα δεν προσφέρεται για ασφαλή συμπεράσματα, φάνηκε να υπάρχει μια τάση για καλύτερη κλινική έκβαση στην ομάδα μελέτης. Επομένως, μπορεί να αποτελέσει μια επιλογή ανάγκης αν αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της^{97,107}. Σε μία δημοσίευση των **Cintas et al.**, σε 6 ασθενείς οι 5 είχαν μερική διάνοιξη και ένας πλήρη, με μέσο χρόνο έναρξης τα 17,5 λεπτά¹³⁵.

Ενδαγγειακή ηχοθρομβόλυση

Αν και αντικείμενο της ανασκόπησης είναι το διακρανιακό Doppler, πρέπει να αναφερθεί πως η ηχοθρομβόλυση έχει χορηγηθεί και ενδαρτηριακά μέσω του καθετήρα **EKOS NeuroWave** και υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία. Το υψηλό ποσοστό απώλειας της ακουστικής ενέργειας μέσω του κρανίου οδήγησε στη δημιουργία της ανωτέρω συσκευής, στην οποία, στο άκρο ενός τυπικού καθετήρα ενδαγγειακής θρομβόλυσης προστέθηκε ένας μικρός ηχοβολέας (συχνότητα: 1.7–2.1 MHz, ένταση: 400 mW/cm²). Η τεχνική αυτή δοκιμάστηκε στη φάσης II μελέτη **IMS (Interventional Management of Stroke)** και στη συνέχεια στην IMS III, ως θεραπεία διάσωσης σε συνδυασμό με IV alteplase⁷¹. Αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν αρνητικά όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η τεχνική της αφαίρεσης θρόμβου (θρομβεκτομή) έχει εκτοπίσει άλλες προσεγγίσεις στη επεμβατική αντιμετώπιση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Άλλες θεραπευτικές εφαρμογές και εξελίξεις

Το αυξημένο ενδιαφέρον πάνω στην ηχοθρομβόλυση έχει οδηγήσει στην κατασκευή ενός μηχανήματος ανεξάρτητου από το χειριστή, αποκλειστικά για θεραπευτικούς σκοπούς, το



οποίο χρησιμοποιήθηκε στην πιλοτική μελέτη **CLOTBUST-Hands Free** του 2013 με καλά αποτελέσματα: από τους 20 ασθενείς το 40 % εμφάνισε πλήρη και το 10% μερική επανασηραγγοποίηση, με καλή κλινική εικόνα στις 90 ημέρες και χωρίς να εμφανισθεί εγκεφαλική αιμορραγία³⁵. Βασισμένη σε αυτό,

η ίδια ομάδα σχεδίασε και πολύ πρόσφατα (Απρίλιος 2019) δημοσίευσε τα αποτελέσματα της **CLOTBUST-ER**, μιας πολυκεντρικής, διπλά τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης, φάσης III. Όμως, αν και δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν υπήρξε και κλινικό όφελος¹³¹.

Μια άλλη καινοτομία είναι η MRI-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (**MRgHIFU**), που είναι μια μέθοδος καθοδήγησης της δέσμης των υπερήχων στο θεραπευτικό στόχο με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας. Η απαιτούμενη ενέργεια για ιστοτριψία είναι της τάξης 100-10.000 W/cm². Δεν έχει δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες αλλά έχει ενθαρρυντικά προκλινικά δεδομένα στο ισχαιμικό ΑΕΕ³.

Επίσης καλά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στη διάλυση ενδοπαρεγχυματικών και ενδοκοιλιακών θρόμβων με τη βοήθεια υπερήχων διακρανιακά⁶⁰.

Έχει παρατηρηθεί πως η διάνοιξη του αγγείου δεν προσφέρει πάντοτε θεραπευτικό όφελος, λόγω βλάβης της μικροκυκλοφορίας, όπως έχει θεωρηθεί. Σε πειραματικά μοντέλα έχει φανεί βελτίωση της άρδευσης με το συνδυασμό US, MBs και t-PA²⁴. Κλινικά δεδομένα υπάρχουν μόνο από μια υπο-ομάδα 83 ασθενών της NOR-SASS που αποδεδειγμένα δεν είχαν απόφραξη μεγάλου αγγείου στην αγγειογραφία. Φάνηκε πως ο συνδυασμός θρομβολυτικού και φυσαλίδων είναι ασφαλής, χωρίς όμως θετική επίπτωση στην κλινική έκβαση⁷.

Η αποτελεσματικότητα της ηχοθρομβόλυσης έχει δοκιμασθεί με τα ίδια περίπου αποτελέσματα και με ένα άλλο θρομβολυτικό, το batroxobin, του οποίου φαίνεται να προάγει τη δράση³⁰. Προσπάθεια χρήσης 2 ηχοβολέων για ενίσχυση του ακουστικού σήματος δεν αύξησε την αποτελεσματικότητα της ηχοθρομβόλυσης⁴⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επί κλίνης εξέταση των εγκεφαλικών αγγείων είναι μια πολύ γρήγορη, αναίμακτη και υψηλής ακρίβειας διαγνωστική μέθοδος, που μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία του ΑΕΕ, την έκταση και εξέλιξή του, την πρόγνωσή του και ενδεχομένως να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών που θα βοηθηθούν από επεμβατική θεραπεία.

Θεραπευτικά, αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν αποδείξει αυξημένα ποσοστά επανασηραγγοποίησης και τάση για κλινική βελτίωση, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ του 2018¹³², δε συνιστούν την ηχοθρομβόλυση ως θεραπευτική επιλογή. Αιτία αυτού είναι σίγουρα η αδυναμία οποιασδήποτε μεμονωμένης μελέτης να αποδείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση στην έκβαση, αλλά και οι δυσκολίες στη χρήση της τεχνικής, που απαιτεί υψηλού βαθμού δεξιοτήτα.

Παρόλα αυτά το TCD είναι σίγουρο πως παραμένει ένα αξιόπιστο εργαλείο που μπορεί τώρα αλλά και μελλοντικά να βοηθήσει σημαντικά τους κλινικούς ιατρούς στην προσπάθεια αντιμετώπισης αυτής της καταστροφικής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen Z, Xue T, Huang H, Xu J, Shankar S, Yu H, Wang Z. **Efficacy and safety of sonothrombolysis versus non-sonothrombolysis in patients with acute ischemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials.** PLoS One. 2019 Jan 9; 14(1):e0210516
2. Kneihsl M, Niederkorn K, Deutschmann H, Enzinger C, Poltrum B, Horner S, Thaler D, Kraner J, Fandler S, Colonna I, Fazekas F, Gattringer T. **Abnormal Blood Flow on Transcranial Duplex Sonography Predicts Poor Outcome After Stroke Thrombectomy.** Stroke. 2018 Nov; 49(11):2780-2782.
3. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, Ortega-Gutiérrez S, Hariri OR, Zulfiqar M, Ikram A, Khan MA, Suriya SS, Nunez-Gonzalez JR, Posse S, Mortazavi MM, Yonas H. **MRI-Guided High-Intensity Focused Ultrasound as an Emerging Therapy for Stroke: A Review.** J Neuroimaging. 2019 Jan; 29(1):5-13.
4. Mazya MV, Ahmed N, Azevedo E, Davalos A, Dorado L, Karlinski M, Lorenzano S, Neumann J, Toni D, Moreira TP; SITS Investigators. **Impact of Transcranial Doppler Ultrasound on Logistics and Outcomes in Stroke Thrombolysis: Results From the SITS-ISTR.** Stroke. 2018 Jul; 49(7):1695-1700.

5. Kneihsl M, Niederkorn K, Deutschmann H, Enzinger C, Poltrum B, Fischer R, Thaler D, Hermetter C, Wünsch G, Fazekas F, Gattringer T. **Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage.** J Neurointerv Surg. 2018 Sep; 10(9):882-887.
6. Novotny V, Nacu A, Kvistad CE, Fromm A, Neckelmann GF, Khanevski AN, Tobro H, Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Logallo N. **Clinical Importance of Temporal Bone Features for the Efficacy of Contrast-Enhanced Sonothrombolysis: a Retrospective Analysis of the NOR-SASS Trial.** Transl Stroke Res. 2018 Aug; 9(4):333-339
7. Kvistad CE, Nacu A, Novotny V, Logallo N, Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L. **Contrast-enhanced sonothrombolysis in acute ischemic stroke patients without intracranial large-vessel occlusion.** Acta Neurol Scand. 2018 Feb; 137(2):256-261.
8. Papadopoulos N, Kyriacou PA, Damianou C. **Review of Protocols Used in Ultrasound Thrombolysis.** J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Nov; 26(11):2447-2469.
9. Santos T, Veloso M, Barros P. **Neurovascular ultrasound in emergency settings: diagnostic and therapeutic aspects.** Rev Neurol. 2017 Apr 16; 64(8):367-374
10. Herwadkar A. **Sonothrombolysis in acute large vessel ischemic stroke.** Neurol India. 2017 Jan-Feb; 65 (1):18-19.
11. Baracchini C, Viaro F, Favaretto S, Palmieri A, Kulyk C, Causin F, Farina F, Ballotta E. **Safety and Tolerability of SonoVue® in Patients with Large Artery Anterior Circulation Acute Stroke.** J Neuroimaging. 2017 Jul; 27 (4):409-413.
12. Nacu A, Kvistad CE, Naess H, Øygarden H, Logallo N, Assmus J, Waje-Andreassen U, Kurz KD, Neckelmann G, Thomassen L. **NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): Randomized Controlled Contrast-Enhanced Sonothrombolysis in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population.** Stroke. 2017 Feb; 48 (2):335-341.
13. Kulkarni AA, Sharma VK. **Role of transcranial Doppler in cerebrovascular disease.** Neurol India. 2016 Sep-Oct; 64 (5):995-1001.
14. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. **Update on the effects of treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke.** Expert Opin Biol Ther. 2016 Nov; 16(11):1323-1340
15. Rodriguez-Luna D, Molina CA. **Vascular imaging: ultrasound.** Handb Clin Neurol. 2016; 136: 1055-64.
16. Saqqur M, Ghrooda E, Ahmad A, Khan K, Hussain MS, Shuaib A. **The Combination of Clinical Features, Transcranial Doppler, and Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (Computed Tomography Angiography) in Predicting Outcome in Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients.** JStroke Cerebrovasc Dis. 2016 Aug; 25(8):2019-23.
17. Asadi H, Williams D, Thornton J. **Changing Management of Acute Ischaemic Stroke: the New Treatments and Emerging Role of Endovascular Therapy.** Curr Treat Options Neurol. 2016 May; 18(5):20.
18. Brunser AM, Mansilla E, Hoppe A, Olavarría V, Sujima E, Lavados PM. **The Role of TCD in the Evaluation of Acute Stroke.** J Neuroimaging. 2016 Jul; 26(4):420-5.

19. Reinhard M, Taschner CA, Hörsch N, Allignol A, Maurer CJ, Niesen WD, Lambeck J, Wallesch CW, Urbach H, Weiller C, Schuchardt V, Griesser-Leute HJ. **Endovascular Treatment versus Sonothrombolysis for Acute Ischemic Stroke**. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(5-6):205-14.
20. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Sebastian J, Khan K, Uchino K. **The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study**. *Int J Stroke*. 2015 Oct; 10(7):1087-92
21. Nacu A, Kvistad CE, Logallo N, Naess H, Waje-Andreassen U, Aamodt AH, Solhoff R, Lund C, Tobro H, Rønning OM, Salvesen R, Idicula TT, Thomassen L. **A pragmatic approach to sonothrombolysis in acute ischaemic stroke: the Norwegian randomised controlled sonothrombolysis in acute stroke study (NOR-SASS)**. *BMC Neurol*. 2015 Jul 11; 15:110.
22. Johansson E, Gu T, Wester P. **Normal findings on pretreatment transcranial ultrasound in patients treated with sonothrombolysis**. *Interv Neurol*. 2015 Jan; 3 (1):1-8.
23. Asadi H, Yan B, Dowling R, Wong S, Mitchell P. **Advances in medical revascularisation treatments in acute ischemic stroke**. *Thrombosis*. 2014; 2014:714218.
24. Meairs S. **Sonothrombolysis**. *Front Neurol Neurosci*. 2015; 36:83-93.
25. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Alexandrov AV. **Reperfusion therapies of acute ischemic stroke: potentials and failures**. *Front Neurol*. 2014 Nov 3; 5:215.
26. Tsivgoulis G, Alleman J, Katsanos AH, Barreto AD, Kohrmann M, Schellinger PD, Molina CA, Alexandrov AV. **Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive benefit-risk analysis of clinical trials**. *Brain Behav*. 2014; 4(6):789-97.
27. Barlinn K, Tsivgoulis G, Barreto AD, Alleman J, Molina CA, Mikulik R, Saqqur M, Demchuk AM, Schellinger PD, Howard G, Alexandrov AV. **Outcomes following sonothrombolysis in severe acute ischemic stroke: subgroup analysis of the CLOTBUST trial**. *Int J Stroke*. 2014 Dec; 9(8):1006-10.
28. Haršány M, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. **Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: standard and potential future applications**. *Expert Rev Neurother*. 2014 Aug; 14(8):879-92.
29. Zivanović Z, Alexandrov AV, Jesić A, Slankamenac P. **Sonothrombolysis: is the story (t)old or just the beginning**. *Med Pregl*. 2014 Jan-Feb; 67(1-2):17-23.
30. Yitao H, Kefu M, Bingshan T, Xuejun F, Ying Z, Zhili C, Xin J, Guo Y. **Effects of batroxobin with continuous transcranial Doppler monitoring in patients with acute cerebral stroke: a randomized controlled trial**. *Echocardiography*. 2014 Nov; 31(10):1283-92.
31. Al-hussain F, Hussain MS, Molina C, Uchino K, Shuaib A, Demchuk AM, Alexandrov AV, Saqqur M; CLOTBUST Investigators.. **Does the sex of acute stroke patients influence the effectiveness of rt-PA?** *BMC Neurol*. 2014 Mar 26; 14:60.
32. Dwedar AZ, Ashour S, Haroun M, El Nasser AA, Moustafa RR, Ibrahim MH, Elsadek A. **Sonothrombolysis in acute middle cerebral artery stroke**. *Neurol India*. 2014 Jan-Feb; 62 (1):62-5.

33. Unger E, Porter T, Lindner J, Grayburn P. **Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles.** *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun; 72:110-26.
34. de Saint Victor M, Crake C, Coussios CC, Stride E. **Properties, characteristics and applications of microbubbles for sonothrombolysis.** *Expert Opin Drug Deliv.* 2014 Feb; 11(2):187-209.
35. Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, Sisson A, Bursaw AW, Sahota P, Peng H, Ardjomand-Hessabi M, Pandurengan R, Rahbar MH, Barlinn K, Indupuru H, Gonzales NR, Savitz SI, Grotta JC. **CLOBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke.** *Stroke.* 2013 Dec; 44(12):3376-81.
36. Aoki J, Raber LN, Katzan IL, Hussain MS, Hui FK, Uchino K. **Post-intervention TCD examination may be useful to predict outcome in acute ischemic stroke patients with successful intra-arterial intervention.** *J Neurol Sci.* 2013 Nov 15; 334(1-2):26-9.
37. Mijajlovic MD, Pavlovic AM, Covickovic-Sternic N. **Is sonothrombolysis an effective stroke treatment?** *J Ultrasound Med.* 2013 Jul; 32(7):1117-23.
38. Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, Eggers J, Perren F, Charalampidis P, Storie D, Shuaib A, Alexandrov AV. **The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies.** *J Neuroimaging.* 2014 May-Jun; 24(3):209-20.
39. Lapchak PA, Kikuchi K, Butte P, Hölscher T. **Development of transcranial sonothrombolysis as an alternative stroke therapy: incremental scientific advances toward overcoming substantial barriers.** *Expert Rev Med Devices.* 2013 Mar; 10(2):201-13.
40. Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M, Samson Y. **Clinical deterioration following middle cerebral artery hemodynamic changes after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Feb; 23(2):254-8.
41. Hölscher T, Dunford JV, Schlachetzki F, Boy S, Hemmen T, Meyer BC, Serra J, Powers J, Voie A. **Prehospital stroke diagnosis and treatment in ambulances and helicopters-a concept paper.** *Am J Emerg Med.* 2013 Apr; 31(4):743-7.
42. Barlinn K, Alexandrov AV. **Sonothrombolysis in ischemic stroke.** *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Apr; 15(2):91-103.
43. Hill MD, Kenney C, Dzialowski I, Boulanger JM, Demchuk AM, Barber PA, Watson TW, Weir NU, Buchan AM; Calgary Stroke Program. **Tissue Window in Stroke Thrombolysis study (TWIST): a safety study.** *Can J Neurol Sci.* 2013 Jan; 40(1):17-20.
44. Bardon P, Kuliha M, Herzig R, Kanovsky P, Skoloudik D. **Safety and efficacy of sonothrombolysis using bilateral TCD monitoring by diagnostic 2 MHz probes – a pilot study.** *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Jun; 158(2):233-7.
45. Bavarsad Shahripour R, Alexandrov AV. **Ancillary approaches to plasminogen activators.** *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep; 1268:113-9.
46. Barlinn K, Tsivgoulis G, Molina CA, Alexandrov DA, Schafer ME, Alleman J, Alexandrov AV; TUCSON Investigators. **Exploratory analysis of estimated acoustic peak rarefaction**

pressure, recanalization, and outcome in the transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis trial. *J Clin Ultrasound.* 2013 Jul-Aug; 41(6):354-60.

47. Ricci S, Dinia L, Del Sette M, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, Gandolfo C. **Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13; (6):CD008348.

48. Alexandrov AV, Barlinn K. **Taboos and opportunities in sonothrombolysis for stroke.** *Int J Hyperthermia.* 2012; 28(4):397-404.

49. Meairs S, Alonso A, Hennerici MG. **Progress in sonothrombolysis for the treatment of stroke.** *Stroke.* 2012 Jun; 43(6):1706-10.

50. Meairs S, Kern R, Alonso A. **Why and how do microbubbles enhance the effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions in cerebrovascular disease?** *Curr Pharm Des.* 2012; 18(15):2223-35.

51. Barlinn K, Zivanovic Z, Zhao L, Kesani M, Balucani C, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. **Intracranial vessel localization with power motion Doppler (PMD-TCD) compared with CT angiography in patients with acute ischaemic stroke.** *Int J Stroke.* 2013 Aug; 8(6):398-402.

52. Schlachetzki F, Herzberg M, Hölscher T, Ertl M, Zimmermann M, Ittner KP, Pels H, Bogdahn U, Boy S. **Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment: part 2: prehospital neurosonography in patients with acute stroke: the Regensburg stroke mobile project.** *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33(3):262-71.

53. Saqqur M, Ibrahim M, Butcher K, Khan K, Emery D, Manawadu D, Derksen C, Schwindt B, Shuaib A. **Transcranial Doppler and cerebral augmentation in acute ischemic stroke.** *J Neuroimaging.* 2013 Jul; 23(3):460-5.

54. Bor-Seng-Shu E, Nogueira Rde C, Figueiredo EG, Evaristo EF, Conforto AB, Teixeira MJ. **Sonothrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials.** *Neurosurg Focus.* 2012 Jan; 32(1):E5.

55. Baizabal-Carvallo JF, Rosso C, Alonso-Juarez M, Pires C, Samson Y. **The hemodynamic status within 24 h after intravenous thrombolysis predicts infarct growth in acute ischemic stroke.** *J Neurol.* 2012 Jun; 259(6):1045-50.

56. Kramer C, Aguilar MI, Hoffman-Snyder C, Wellik KE, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. **Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis in the treatment of acute middle cerebral artery infarction: a critically appraised topic.** *Neurologist.* 2011 Nov; 17(6):346-51.

57. Calabro RS, Gervasi G, Bramanti P, Cavallini A. **Thrombolysis in ischemic stroke: focus on new treatment strategies.** *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2012 Apr; 7(1):42-52.

58. Venketasubramanian N, Chan BP, Chang HM, Chua HC, Gan RN, Hui F, Lee W, Ng I, Sharma VK, Singh R, Teoh HL, Wang E, Chen CL. **Brain attack: needing resuscitation.** *Singapore Med J.* 2011 Aug; 52(8):620-30.

59. Nolte CH, Doepp F, Schreiber SJ, Gerischer LM, Audebert HJ. **Quantification of target population for ultrasound enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke.** *J Neuroimaging.* 2013 Jan; 23(1):79-81.

60. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, Hansmann DR, Melnychuk E, Muschelli J, Hanley DF. **Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis.** J Neurosurg. 2011 Sep; 115(3):592-601.
61. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. **How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke.** Nat Rev Neurol. 2011 Jun 14; 7(7):400-9.
62. Soltani A, Clark WM, Hansmann DR. **Sonothrombolysis: an emerging modality for the treatment of acute ischemic and hemorrhagic stroke.** Transl Stroke Res. 2011 Jun; 2(2):159-70.
63. Alexandrov AV, Schellinger PD, Saqqur M, Barreto A, Demchuk AM, Ribo M, Rubiera M, Sharma VK, Heliopoulos I, Alexandrov AW, Molina CA, Tsivgoulis G; **CLOTBUST and TUCSON Investigators. Reperfusion and outcomes in Penumbra vs. systemic tissue plasminogen activator clinical trials.** Int J Stroke. 2011 Apr; 6(2):118-22.
64. Amaral-Silva A, Piñeiro S, Molina CA. **Sonothrombolysis for the treatment of acute stroke: current concepts and future directions.** Expert Rev Neurother. 2011 Feb; 11(2):265-73.
65. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, Levy CR, Wong LK, Douville C, Kaps M, Tsivgoulis G; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. **Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes.** J Neuroimaging. 2012 Jul; 22(3):215-24.
66. Ibrahim MM, Sebastian J, Hussain M, Al-Hussain F, Uchino K, Molina C, Khan K, Demchuk AM, Alexandrov AV, Saqqur M; **CLOTBUST Investigators. Does current oral antiplatelet agent or subtherapeutic anticoagulation use have an effect on tissue-plasminogen-activator-mediated recanalization rate in patients with acute ischemic stroke?** Cerebrovasc Dis. 2010; 30(5):508-13.
67. Goldmund D, Mikulik R. **Reperfusion therapies for acute ischemic stroke.** Curr Treat Options Neurol. 2010 Mar; 12(2):155-66.
68. Topcuoglu MA, Unal A, Arsava EM. **Advances in transcranial Doppler clinical applications.** Expert Opin Med Diagn. 2010 Jul; 4(4):343-58.
69. Balucani C, Alexandrov AV. **Ultrasound- and microspheres-enhanced for stroke treatment: of the art.** Curr Cardiol Rep. 2010 Jan; 12(1):34-41.
70. Alexandrov AV. **Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke.** J Intern Med. 2010 Feb; 267(2):209-19.
71. Rubiera M, Alexandrov AV. **Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke.** Am J Cardiovasc Drugs. 2010; 10(1):5-10.
72. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, Perren F, Saqqur M, Rubiera M, Sergentanis TN, Vadikolias K, Larrue V, Molina CA, Alexandrov AV. **Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies.** Stroke. 2010 Feb; 41(2):280-7.

73. Medel R, Crowley RW, McKisic MS, Dumont AS, Kassell NF. **Sonothrombolysis: an emerging modality for the management of stroke.** *Neurosurgery*. 2009 Nov; 65(5):979-93; discussion 993.
74. Dinia L, Rubiera M, Ribo M, Maisterra O, Ortega G, del Sette M, Alvarez-Sabin J, Molina CA. **Reperfusion after stroke sonothrombolysis with microbubbles may predict intracranial bleeding.** *Neurology*. 2009 Sep 8; 73(10):775-80.
75. Yeo LL, Sharma VK. **Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease.** *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2010 Jan; 5 (1):1-13.
76. Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, Sierzenski P, Malkoff MD, Rubiera M, Gonzales N, Mikulik R, Pate G, Ostrem J, Singleton W, Manvelian G, Unger EC, Grotta JC, Schellinger PD, Alexandrov AV. **Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial.** *Ann Neurol*. 2009 Jul; 66(1):28-38.
77. Meairs S, Culp W. **Microbubbles for thrombolysis of acute ischemic stroke.** *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 Suppl 2:55-65.
78. Kaul S. **Sonothrombolysis: a universally applicable and better way to treat acute myocardial infarction and stroke? Who is going to fund the research?** *Circulation*. 2009 Mar 17; 119(10):1358-60.
79. Barreto AD, Sharma VK, Lao AY, Schellinger PD, Amarenco P, Sierzenski P, Alexandrov AV, Molina CA. **Safety and dose-escalation study design of Transcranial Ultrasound in Clinical SONolysis for acute ischemic stroke: the TUCSON Trial.** *Int J Stroke*. 2009 Feb; 4(1):42-8.
80. Ribo M, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M. **Intra-arterial administration of microbubbles and continuous 2-MHz ultrasound insonation to enhance intra-arterial thrombolysis.** *J Neuroimaging*. 2010 Jul; 20(3):224-7.
81. Alexandrov AV. **Ultrasound enhancement of fibrinolysis.** *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S107-10.
82. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov AV; **CLOTBUST Investigators. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study.** *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(1):5-12.
83. Sharma VK, Rathakrishnan R, Ong BK, Chan BP. **Ultrasound assisted thrombolysis in acute ischaemic stroke: preliminary experience in Singapore.** *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Sep; 37(9):778-82.
84. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Siddiqui M, Alvarez-Sabín J, Uchino K, Calleja S, Alexandrov AV; **CLOTBUST Investigators.. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study.** *Neurology*. 2008 Oct 21; 71(17):1304-12.
85. Alexandrov AV. **Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke.** *Int J Stroke*. 2006 Feb; 1(1):26-9.
86. Arenillas JF, Ispuerto L, Millán M, Escudero D, Pérez de la Ossa N, Dorado L, Guerrero C, Serena J, Castillo J, Dávalos A. **Metabolic syndrome and resistance to IV thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke.** *Neurology*. 2008 Jul 15; 71(3):190-5.

87. Tsivgoulis G, Culp WC, Alexandrov AV. **Ultrasound enhanced thrombolysis in acute arterial ischemia.** *Ultrasonics*. 2008 Aug; 48(4):303-11.
88. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Maisterra O, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA. **Do bubble characteristics affect recanalization in stroke patients treated with microbubble-enhanced sonothrombolysis?** *Ultrasound Med Biol*. 2008 Oct; 34(10):1573-7
89. Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, Sugg RM, Barreto A, Sierzenski P, Malkoff MD, Grotta JC. **A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke.** *Stroke*. 2008 May; 39(5):1464-9.
90. Eggers J, König IR, Koch B, Händler G, Seidel G. **Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study.** *Stroke*. 2008 May; 39(5):1470-5.
91. Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, Alexandrov AV; **CLOTBUST Investigators. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion.** *J Neuroimaging*. 2008 Jan; 18(1):56-61.
92. Skoloudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Penka M, Langová K, Hlustík P, Herzig R, Kanovský P. **Changes in haemocoagulation in healthy volunteers after a 1-hour thrombotripsy using a diagnostic 2-4 MHz transcranial probe.** *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Oct; 26(2):119-24.
93. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. **Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety.** *Neurotherapeutics*. 2007 Jul; 4(3):420-7.
94. Jeon HW, Cha JK. **Factors related to progression of middle cerebral artery stenosis determined using transcranial Doppler ultrasonography.** *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Jun; 25(3):265-9.
95. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. **Ultrasound enhanced thrombolysis: applications in acute cerebral ischemia.** *J Clin Neurol*. 2007 Mar; 3(1):1-8.
96. Mikulik R, Alexandrov AV. **Acute stroke: therapeutic transcranial Doppler sonography.** *Front Neurol Neurosci*. 2006; 21:150-61.
97. Eggers J. **Acute stroke: therapeutic transcranial color duplex sonography.** *Front Neurol Neurosci*. 2006; 21:162-70.
98. Sacco RL, Chong JY, Prabhakaran S, Elkind MS. **Experimental treatments for acute ischaemic stroke.** *Lancet*. 2007 Jan 27; 369(9558): 331-41.
99. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald T, Felber S, Poewe W, Willeit J. **Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications.** *Neurology*. 2007 Jan 2; 68(1):39-44.
100. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA. **Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery**

occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. Stroke. 2006 Sep; 37(9):2301-5.

101. Reinhard M, Hetzel A, Krüger S, Kretzer S, Talazko J, Ziyeh S, Weber J, Els T. **Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound.** Stroke. 2006 Jun; 37(6):1546-8.

102. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabín J. **Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.** Stroke. 2006 Feb; 37(2):425-9.

103. Demchuk AM, Saqqur M, Alexandrov AV. **Transcranial Doppler in acute stroke.** Neuroimaging Clin N Am. 2005 Aug; 15(3):473-80, ix

104. Mikulik R, Alexandrov AV, Ribo M, Garami Z, Porche NA, Fulep E, Grotta JC, Wojner-Alexandrov AW, Choi JY. **Telemedicine-guided carotid and transcranial ultrasound: a pilot feasibility study.** Stroke. 2006 Jan; 37(1):229-30.

105. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D. **Combined carotid and transcranial ultrasound findings compared with clinical classification and stroke severity in acute ischemic stroke.** Cerebrovasc Dis. 2006; 21(1-2):86-90.

106. Topcuoglu MA, Saka E, Onal MZ. **Hyperoxia potentiated sonothrombolysis as a method of acute ischemic stroke therapy.** Med Hypotheses. 2006; 66(1):59-65

107. Eggers J, Seidel G, Koch B, König IR. **Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA.** Neurology. 2005 Mar 22; 64(6):1052-4.

108. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Hill MD, Calleja S, Tomsick T, Broderick J, Demchuk AM. **Derivation of transcranial Doppler criteria for rescue intra-arterial thrombolysis: multicenter experience from the Interventional Management of Stroke study.** Stroke. 2005 Apr; 36(4):865-8.

109. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, Song J, Campbell MS, Noser EA, Shaltoni H, Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, Alexandrov AV. **Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia.** Stroke. 2005 Jan; 36(1):32-7.

110. Alexandrov AV. **Ultrasound identification and lysis of clots.** Stroke. 2004 Nov; 35(11 Suppl 1):2722-5.

111. Georgiadis D, Oehler J, Schwarz S, Rousson V, Hartmann M, Schwab S. **Does acute occlusion of the carotid T invariably have a poor outcome?** Neurology. 2004 Jul 13; 63(1):22-6.

112. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS; **Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.** Neurology. 2004 May 11; 62(9):1468-81.

113. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC; CLOTBUST Investigators. **CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke.** J Neuroimaging. 2004 Apr; 14(2):108-12.
114. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC; CLOTBUST Investigators. **Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial.** J Neuroimaging. 2004 Apr; 14(2):113-7.
115. Daffertshofer M, Hennerici M. **Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke.** Lancet Neurol. 2003 May; 2(5):283-90.
116. Yamanome T, Sasoh M, Kubo Y, Nishikawa Y, Endoh H, Satoh N, Ogawa A. **Transcranial Doppler enhanced thrombolysis for embolic occlusion of major cerebral arteries.** Interv Neuroradiol. 2003 May 15; 9(Suppl 1):129-32.
117. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. **Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA.** J Neuroimaging. 2003 Jan; 13(1):28-33.
118. Alexandrov AV. **Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance.** Eur J Ultrasound. 2002 Nov; 16(1-2):131-40.
119. Alexandrov AV, Grotta JC. **Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.** Neurology. 2002 Sep 24; 59(6):862-7.
120. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. **Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (M-mode) Doppler.** J Neuroimaging. 2002 Jul; 12(3):236-44.
121. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. **Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke.** Stroke. 2002 May; 33(5):1301-7.
122. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. **Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients.** Stroke. 2002 Jan; 33(1):99-102.
123. Christou I, Burgin WS, Alexandrov AV, Grotta JC. **Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions.** Int Angiol. 2001 Sep; 20(3):208-13.
124. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. **Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.** Stroke. 2001 Jan; 32(1):89-93.
125. Roach ES. **Stroke in Children.** Curr Treat Options Neurol. 2000 Jul; 2(4):295-304.
126. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. **Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke.** Stroke. 2000 May; 31(5):1128-32.
127. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. **High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery**

during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*. 2000 Mar; 31(3):610-4.

128. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Grotta JC, Krieger DW. **Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler.** *J Neuroimaging*. 2000 Jan; 10(1):27-32.

129. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. **Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia.** *Stroke*. 1999 Aug; 30(8):1604-9.

130. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. **Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke.** *Stroke*. 1997 Jun; 28(6):1198-202.

131 Alexandrov AV, Köhrmann M, Soenne L, Tsvigoulis G, Barreto AD, Demchuk AM, Sharma VK, Mikulik R, Muir KW, Brandt G, Alleman J, Grotta JC, Levi CR, Molina CA, Saqqur M, Mavridis D, Psaltopoulou T, Vosko M, Fiebach JB, Mandava P, Kent TA, Alexandrov AW, Schellinger PD; CLOTBUST-ER Trial Investigators. **Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial.** *Lancet Neurol*. 2019 Apr; 18(4):338-347.

132 William J. Powers, MD, FAHA, Chair; Alejandro A. Rabinstein, MD, FAHA et al. from the American Heart Association/American Stroke Association **2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke** *Stroke*. 2018; 49: eXXX– eXXX.

133 Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroshetz WJ, Hennerici MG **Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia** *Stroke*. 2005 Jul; 36(7):1441-6.

134 Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. **Acute hyperglycemia state is associated with lower tpa-induced recanalization rates in stroke patients.** *Stroke* 2005; 36:1705–9.

135 Cintas P, Le Traon AP, Larrue V. **High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug.** *Stroke* 2002; 33:626-628.

136 Skoloudik D, Barlow M, Skoda O , Vaclavi D, Hradileklow P, Allendoerfer J, Sanak|| D, Hlustik|| P, Langova K, Herzig|| R, Kanovsky|| P. **Safety and efficacy of the sonographic acceleration of the middle cerebral artery recanalization: results of the pilot thrombotripsy study.** *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:1775-1782.