



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



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**“ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ”**

υπό

**ΣΩΤΗΡΙΟΥ Θ. ΚΙΟΚΑ**

Επιμελητή Β' Καρδιολογίας

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, 2022

**Επιβλέπων:**

*Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

- 1. Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Επιβλέπων)*
- 2. Βασίλειος Κουλούρας, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*
- 3. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Transcranial Doppler and Brain Death”**

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη .....	5
Abstract.....	6
1. Εισαγωγή.....	7
1.1. Εγκεφαλικός θάνατος .....	7
1.1.1. Ορισμός .....	7
1.1.2. Διάγνωση .....	8
1.1.3. Συμπληρωματικές επικοινωνικές δοκιμασίες .....	11
1.2. Διακρανιακός υπέρηχος Doppler .....	15
1.2.1. Διακρανιακό Doppler και εγκεφαλικός θάνατος.....	18
2. Σκοπός .....	21
3. Μεθοδολογία.....	21
3.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών .....	21
3.2. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών .....	21
3.3. Επιλογή κλινικών μελετών .....	22
4. Αποτελέσματα.....	22
4.1. Αριθμός και χαρακτηριστικά ασθενών.....	22
4.2. Μεθοδολογία .....	24
4.3. Εκβάσεις.....	24
5. Συζήτηση.....	26
6. Συμπεράσματα.....	35
7. Βιβλιογραφία .....	36

## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος τον καθηγητή και διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος καθηγητή κ. Γιαννούκα Αθανάσιο που μου έδωσε τη δυνατότητα συμμετοχής και εκπαίδευσης στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σ' ένα τόσο πρακτικό θέμα, σε μια ευρείας εφαρμογής τεχνική, με άπειρες δυνατότητες όπως είναι ο υπέρηχος.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων αναπληρωτή καθηγητή κ. Τέγο Θωμά για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, το αμείωτο ενδιαφέρον του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου Θεόδωρο και Λαμπρινή για τα εφόδια και την καθοδήγηση που μου έχουν προσφέρει έως τώρα.

## Περίληψη

Στη σύγχρονη εποχή των μεταμοσχεύσεων ένα άτομο θεωρείται νεκρό όταν «έχει υποστεί (α) μη αναστρέψιμη παύση της κυκλοφορίας και της αναπνευστικής λειτουργίας, ή (β) μη αναστρέψιμη διακοπή των λειτουργιών ολόκληρου του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφαλικού στελέχους». Στις περισσότερες χώρες η διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου (ΕΘ) είναι κλινική με την επιβεβαίωση της μη αναστρεψιμότητας της εγκεφαλικής βλάβης, την απουσία των αντανακλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους και τη δοκιμασία άπνοιας. Ωστόσο ορισμένες κλινικές καταστάσεις ή η λήψη φαρμακευτικής αγωγής καθιστούν την κλινική διάγνωση του ΕΘ ακατάλληλη με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν την απουσία ροής ή ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο.

Ο διακρανιακός υπέρηχος Doppler (TCD) αποτελεί μία μη επεμβατική, ασφαλή, εύκολα εφαρμόσιμη και φθηνή μέθοδο ανίχνευσης ροής στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Η παρουσία επαλλάσσουσας ροής ή συστολικών ακίδων καθώς και η πλήρης απουσία ροής στις ενδοκράνιες αρτηρίες της πρόσθιας και οπίσθιας κυκλοφορίας είναι αποδεικτικές της παύσης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

Από τη συστηματική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά «εγκεφαλικός θάνατος» και «διακρανιακός υπέρηχος» προέκυψαν 22 αναφορές, στις οποίες φάνηκε ότι η χρήση του TCD στη διάγνωση του ΕΘ έχει αρκετά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η εφαρμογή του απαιτεί την εμπειρία του εξεταστή, ο οποίος θα πρέπει να γνωρίζει τους κυριότερους περιορισμούς της μεθόδου (κακό ακουστικό παράθυρο, ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα), ώστε να υπάρχει σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων και συνεπώς της διάγνωσης του ΕΘ.

**Λέξεις – Κλειδιά:** εγκεφαλικός θάνατος, διακρανιακός υπέρηχος

## **Abstract**

In the current era of organ transplantations, an individual is considered dead when “*it has sustained either (a) irreversible cessation of circulatory and respiratory functions, or (b) irreversible cessation of all functions of the entire brain, including the brain stem*”. The diagnosis of brain death (BD) in the majority of countries is clinical with the documentation of the irreversibility of brain damage, the loss of brainstem reflexes and the apnea test. However, ancillary tests that are based on either the absence of cerebral blood flow or lack of electrical activity can be used when uncertainty exists about the clinical diagnosis of BD because of medical conditions or medication use.

Transcranial Doppler (TCD) is a noninvasive, safe, easily applicable and cheap method that can evaluate the presence of cerebral blood flow. The presence of oscillating flow or systolic spikes and the absence of flow in the endocranial arteries of both the anterior and posterior circulation are specific spectra seen in the TCD in cerebral circulatory arrest.

The literature review on the electronic databases resulted in 22 studies. The key words that were used were “transcranial Doppler” and “brain death”. In these studies, the sensitivity and specificity of the TCD regarding BD diagnosis were very high. It is an application that requires the experience of the operator who must know the basic limitations of this method (bad acoustic window, false – positive and false – negative results), so as the results can be interpreted cautiously and correctly and the BD diagnosis can be confirmed reliably.

**Key – Words:** brain death, transcranial Doppler

# 1. Εισαγωγή

## 1.1. Εγκεφαλικός θάνατος

### 1.1.1. Ορισμός

Οι έννοιες της ζωής και του θανάτου υπήρξαν πάντοτε περίπλοκες, ιδιαίτερα μετά την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης και της τεχνολογίας που επέκτειναν τα όρια της ζωής μέσω των τεχνικών αναζωογόνησης και της ανάπτυξης του μηχανικού αερισμού. Στις προηγούμενες δεκαετίες η έννοια του θανάτου ενός ατόμου συνδεόταν εννοιολογικά με τον καρδιοαναπνευστικό θάνατο, όμως στην εποχή των μεταμοσχεύσεων η λήψη ζώντων οργάνων από θνήσκοντες στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) έχρηζε επαναπροσδιορισμού του ορισμού του θανάτου.

Η πρώτη αναφορά της έννοιας του εγκεφαλικού θανάτου (ΕΘ) αναγνωρίστηκε το 1959 ως «coma dépassé» (μη αναστρέψιμο κώμα) [1] και εν συνεχεία περιγράφηκαν και αναγνωρίστηκαν τα διαγνωστικά και κλινικά κριτήρια του ΕΘ από διάφορες επιτροπές: η επιτροπή της Ιατρικής Σχολής του Harvard (1968) [2], η επιτροπή των Ιατρικών Κολλεγίων της Αγγλίας (1976) [3], η ομάδα της Minnesota (1978) [4] και η επιτροπή που ορίστηκε από τον Πρόεδρο των ΗΠΑ (1981) [5]. Το 1994 η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας προσπάθησε να τυποποιήσει τα νευρολογικά κριτήρια και τις παραμέτρους για τον προσδιορισμό του ΕΘ [6], που αναθεωρήθηκαν εκ νέου και επικαιροποιήθηκαν το 2010 [7]. Στην Ελλάδα το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ) μέσω της απόφασης 9 της 21<sup>ης</sup> Ολομέλειας του 1985 γνωμοδότησε για τα κριτήρια του ΕΘ [8].

Σύμφωνα με το νόμο του Uniform Determination of Death ACT (UDDA) : «ένα άτομο που έχει υποστεί (α) μη αναστρέψιμη παύση της κυκλοφορίας και της αναπνευστικής λειτουργίας, ή (β) μη αναστρέψιμη διακοπή των λειτουργιών ολόκληρου του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφαλικού στελέχους, είναι νεκρό» [5]. Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ): «εγκεφαλικός θάνατος είναι η κατάσταση της μη αναστρέψιμης βλάβης του εγκεφάλου, με απώλεια όλων των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους». Η απόφαση του ΚΕΣΥ ορίζει τον ΕΘ ως «ανεπανόρθωτη απώλεια της ικανότητας για συνείδηση, σε συνδυασμό με την ανεπανόρθωτη απώλεια της ικανότητας για αυτόματη αναπνοή» [8]. Ο ΕΘ προϋποθέτει την πλήρη και μόνιμη απώλεια της εγκεφαλικής λειτουργίας που ορίζεται από την παρουσία κώματος που δεν ανταποκρίνεται, με την απώλεια συνειδήσεως, των αντανακλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους και της ικανότητας για αυτόματη αναπνοή [9]. Συνεπώς στον ΕΘ

υπάρχει παύση της λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους σε αντιδιαστολή με τη «φυτική κατάσταση» όπου ο εγκέφαλος έχει υποστεί σοβαρή εγκεφαλική βλάβη με απώλεια της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού, αλλά διατήρηση της λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους (αυτόματη αναπνοή και κυκλοφορία) [8].

### **1.1.2. Διάγνωση**

Η διάγνωση του ΕΘ απαιτεί μια σχολαστική καθορισμένη διαδικασία που πραγματοποιείται από ιατρούς που καθορίζει η εκάστοτε νομοθεσία της χώρας, οι οποίοι δεν θα πρέπει να είναι μέλη της ομάδα μεταμοσχεύσεων. Στη χώρα μας η διαδικασία περατώνεται από τρεις έμπειρους ιατρούς: τον υπεύθυνο για τον άρρωστο ιατρό, έναν νευρολόγο ή νευροχειρουργό και έναν αναισθησιολόγο. Πρέπει να έχει παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών από την έναρξη του κόματος και την έναρξη της διαδικασίας διάγνωσης του ΕΘ. Για την αποφυγή λάθους η διαδικασία επαναλαμβάνεται εκ νέου σε διάστημα όχι μικρότερο των 8 ωρών, εκτός αν υπάρχει έκδηλη καταστροφή του εγκεφάλου που τα διαστήματα είναι βραχύτερα. Τα αποτελέσματα καταγράφονται και καταχωρούνται από τους τρεις ιατρούς σε ειδικό έντυπο διάγνωσης του ΕΘ, το οποίο φυλάσσεται στο φάκελο του ασθενή. Ως ώρα ΕΘ ορίζεται η ώρα ολοκλήρωσης της δοκιμασίας άπνοιας.

Στη διαδικασία διάγνωσης του ΕΘ ακολουθούνται τρία στάδια όπου το πρώτο πάντοτε προηγείται των άλλων δύο:

#### 1<sup>ο</sup> Στάδιο

Στο πρώτο στάδιο γίνεται η εκτίμηση για τον προσδιορισμό μιας μη αναστρέψιμης αιτίας καταστροφής του εγκεφάλου και για τον αποκλεισμό όλων των δυνητικά αναστρέψιμων παραγόντων που πιθανώς να συνυπάρχουν. Τα προαπαιτούμενα του πρώτου σταδίου τα οποία πρέπει να τηρούνται όλα είναι τα εξής:

1. Διαπίστωση ότι ο ασθενής είναι σε κόμα χωρίς αυτόματη αναπνοή (μηχανικός αερισμός).

2. Κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα οξείας σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης μη αναστρέψιμης αιτίας (βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση, υπαραχνοειδής ή ενδοκράνια αιμορραγία, πρωτοπαθή νεοπλάσματα εγκεφάλου, εγκεφαλική ανοξία – ισχαιμία, πνιγμός).

3. Αποκλεισμός κλινικών καταστάσεων που ενδεχομένως να επηρεάσουν την κλινική εικόνα: ηλεκτρολυτικές διαταραχές (διαταραχές νατρίου), διαταραχές της οξεοβασικής



ισορροπίας (οξέωση), ενδοκρινικές διαταραχές (υπογλυκαιμία, μυξοιδηματικό κώμα), μεταβολικές διαταραχές (ουραιμική ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια), βαριά υποθερμία.

4.Αποκλεισμός τοξικότητας ή δηλητηρίασης από φάρμακα: φαρμακευτικό κώμα από βαρβιτουρικά (>10μg/ml στο πλάσμα), οπιοειδή ή άλλες ουσίες που προκαλούν αναστρέψιμη καταστολή του εγκεφαλικού στελέχους, μυοχαλαρωτικά φάρμακα, επίπεδα αλκοόλ στο αίμα >80mg/dl, τοξικολογικός έλεγχος, αναμονή άνω των πέντε φορών του χρόνου ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) για λήψη γνωστών φαρμάκων ή άνω των 48 ωρών για λήψη άγνωστων φαρμάκων.

5.Κεντρική θερμοκρασία (θερμοκρασία πυρήνα) >36° C.

6. Συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq$  100mmHg.

## 2° Στάδιο

Κατά το δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται η νευρολογική εξέταση του ασθενή από έμπειρους ιατρούς και μετά από παρέλευση χρονικού διαστήματος τουλάχιστον 6 – 24 ωρών ανάλογα με την τρέχουσα νομοθεσία της χώρας και αφού ισχύουν όλες οι προϋποθέσεις του 1<sup>ου</sup> σταδίου. Η νευρολογική εξέταση περιλαμβάνει:

1.Επιβεβαίωση της ύπαρξης μη αναστρέψιμου κώματος με κλίμακα Γλασκώβης (GSC) ίση με τρία: απουσία ανοίγματος οφθαλμών αυτόματα ή μετά από ακουστικά και επώδυνα ερεθίσματα καθώς και απουσία αντίδρασης άκρων, εξαιρουμένων των αντανακλαστικών του νωτιαίου μυελού, μετά από εφαρμογή επώδυνης πίεσης στα τέσσερα άκρα (νύχια), στην υπερκόγχιο γραμμή, στις γωνίες της κροταφογοναθικής άρθρωσης και στο στέρνο.

2. Επιβεβαίωση απουσίας αντανακλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους

*Φωτοκινητικό αντανακλαστικό* (II και III εγκεφαλική συζυγία): απουσία αντίδρασης της κόρης αμφοτερόπλευρα σε ισχυρή δέσμη φωτός με τις κόρες να μένουν καθηλωμένες σε μέση θέση με διάμετρο 4mm περίπου.

*Οφθαλμοκεφαλικό αντανακλαστικό – κινήσεις οφθαλμών κούκλας* (III, IV και VI εγκεφαλική συζυγία): τα μάτια παραμένουν καθηλωμένα και ακολουθούν την κίνηση της κεφαλής προς την ίδια κατεύθυνση κατά την οριζόντια στροφή της κεφαλής και στις δύο πλευρές από τον εξεταστή.

*Οφθαλμοαιθουσαίο αντανακλαστικό* (III, VI και VIII εγκεφαλική συζυγία): απουσία κίνησης των οφθαλμών μετά από ανύψωση της κεφαλής 30° και ενστάλαξη 30 – 50ml

παγωμένου νερού για 60 δευτερόλεπτα σε κάθε ακουστικό πόρο με μεσοδιάστημα 5 λεπτών μεταξύ των αυτιών.

*Αντανακλαστικό του κερατοειδούς (V και VII εγκεφαλική συζυγία):* απουσία κίνησης των βλεφάρων μετά από ερεθισμό του κερατοειδούς με βαμβακοφόρο στυλεό.

*Φαρυγγοτραχειακά αντανακλαστικά (IX και X εγκεφαλική συζυγία):* απουσία αντανακλαστικού εμέτου μετά από ερεθισμό του οπίσθιου φάρυγγα με γλωσσοπίεστρο ή καθετήρα αναρρόφησης καθώς και απουσία αντανακλαστικού βήχα μετά από ερεθισμό του τραχειοβρογχικού τοιχώματος στο ύψος της τρόπιδας με καθετήρα αναρρόφησης.

*Αντανακλαστικά μυών προσώπου σε επώδυνα ερεθίσματα (V και VII εγκεφαλική συζυγία):* απουσία σύσπασης των μυών προσώπου και εμφάνισης μορφασμών κατά την εφαρμογή επώδυνου ερεθισμού στην περιοχή του τριδύμου νεύρου (υπερκόγχια περιοχή, γωνίες κροταφογοναθικής άρθρωσης) ή στα άκρα.

### 3<sup>ο</sup> Στάδιο

*Δοκιμασία άπνοιας:* Η δοκιμασία άπνοιας είναι το τελευταίο στάδιο διάγνωσης του ΕΘ και συνήθως εφαρμόζεται μόνο μια φορά. Πριν την έναρξη της δοκιμασίας είναι απαραίτητο να έχει εξασφαλιστεί ότι η θερμοκρασία πυρήνα είναι άνω των 36°C, η συστολική αρτηριακή πίεση είναι άνω των 100mmHg, η ύπαρξη επαρκούς ενδοαγγειακού όγκου (θετικό ισοζύγιο υγρών τις προηγούμενες 6 ώρες), η μερική πίεση CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>):35 – 45mmHg και η απουσία σοβαρής υποξυγοναιμίας και κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα.

Κατά την έναρξη της δοκιμασίας εξασφαλίζουμε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση είναι  $\geq 100\text{mmHg}$  με χρήση αγγειοσυσπαστικών και προ – οξυγονώνουμε τον ασθενή με 100% οξυγόνο για τουλάχιστον 10 λεπτά ώστε η μερική πίεση του οξυγόνου (pO<sub>2</sub>) να είναι τουλάχιστον 200mmHg. Ρυθμίζουμε τον αναπνευστήρα ώστε να εξασφαλίσουμε pCO<sub>2</sub> περίπου 40mmHg (ρύθμιση ρυθμού αερισμού σε αναπνοές ανά λεπτό, PEEP:5cmH<sub>2</sub>O). Στη συνέχεια αποσυνδέουμε τον ασθενή από τον αναπνευστήρα και του χορηγούμε 100% οξυγόνο με ροή 6L/min μέσω λεπτού καθετήρα αναρρόφησης που εισάγεται στον τραχειοσωλήνα έως το ύψος της τρόπιδας (απνοϊκή οξυγόνωση). Παρατηρούμε το θώρακα και την κοιλιακή χώρα για αναπνευστικές κινήσεις για 8 – 10 λεπτά και λαμβάνουμε αέρια αρτηριακού αίματος κάθε 3 – 4 λεπτά. Εφόσον δεν ανιχνευθούν αναπνευστικές κινήσεις και η pCO<sub>2</sub> είναι  $\geq 60\text{mmHg}$  ή έχει αυξηθεί  $>20\text{mmHg}$  από την αρχική τιμή η δοκιμασία θεωρείται θετική και συνδέουμε τον ασθενή στον αναπνευστήρα. Η δοκιμασία διακόπτεται σε εμφάνιση αποκορεσμού στην παλμική οξυμετρία (SaO<sub>2</sub> <85%) για  $>30$  δευτερόλεπτα ή σε εμφάνιση πτώσης της συστολικής

αρτηριακής πίεσης <90mmHg ή εμφάνιση αρρυθμιών. Αν δεν παρατηρηθεί η αναμενόμενη αύξηση της pCO<sub>2</sub> και ο ασθενής παραμένει αιμοδυναμικά σταθερός επαναλαμβάνεται η δοκιμασία με αύξηση του χρόνου της απνοϊκής οξυγόνωσης σε 10 – 15 λεπτά [6 – 10].

### 1.1.3. Συμπληρωματικές επικουρικές δοκιμασίες

Η διάγνωση του ΕΘ παραμένει κατά κύριο λόγο κλινική. Εφόσον δύναται να ολοκληρωθούν επιτυχώς οι δοκιμασίες ελέγχου των αντανακλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους και η δοκιμασία άπνοιας δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχο. Ωστόσο μπορεί να συνυπάρχουν καταστάσεις που δεν επιτρέπουν την διενέργεια όλων των δοκιμασιών ή να προκύψουν επιπλοκές κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών που δεν επιτρέπουν την περάτωσή τους. Συνεπώς μπορούν να πραγματοποιηθούν συμπληρωματικές δοκιμασίες που θα τεκμηριώσουν τον ΕΘ, αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα αντικαταστήσουν την κλινική δοκιμασία για τη διάγνωση του ΕΘ. Σε μία ανασκόπηση του 2015 ανάμεσα σε χώρες που έχουν καθιερώσει πρωτόκολλα για τη διάγνωση του ΕΘ, 22 από τις 70 χώρες απαιτούσαν τη χρήση συμπληρωματικής δοκιμασίας [11]. Στη χώρα μας η διάγνωση του ΕΘ παραμένει κλινική και *«οι εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου του εγκεφαλικού στελέχους δεν είναι απαραίτητες και δεν προσφέρουν ουσιαστική βοήθεια»* [8], απόφαση που συμφωνεί με την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας όπου *«δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να καθορίσουν εάν οι επικουρικές δοκιμασίες επιβεβαιώνουν με ακρίβεια την παύση της λειτουργίας ολόκληρου του εγκεφάλου»* [7].

Οι βοηθητικές δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά όταν:

- Υπάρχει αδυναμία εξέτασης των αντανακλαστικών των κρανιακών νεύρων λόγω ανατομικών ανωμαλιών ή τραυμάτων (τραύμα κερατοειδούς, μεταμόσχευση κερατοειδούς, προηγούμενο χειρουργείο οφθαλμών, κακώσεις αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, σοβαρό τραύμα ή οίδημα προσώπου, διάτρηση τυμπανικού υμένα, κατάγματα βάσης κρανίου, σοβαρή νευρομυϊκή νόσος όπως πλάγια μυατροφική σκλήρυνση)
- Υπάρχει αδυναμία διενέργειας (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) ή περάτωσης της δοκιμασίας άπνοιας (αιμοδυναμική αστάθεια, αρρυθμίες, υποξαιμία)
- Συνυπάρχουν κλινικές καταστάσεις που δεν επιτρέπουν να τηρηθούν τα προαπαιτούμενα του πρώτου σταδίου (παθολογικά επίπεδα τοξικών ουσιών στο αίμα όπως αλκοόλ, ναρκωτικά και δηλητήρια, υψηλά επίπεδα κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος και μυοχαλαρωτικών ή βραδεία κάθαρση των φαρμάκων λόγω ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας, σοβαρή υποθερμία με θερμοκρασία <32 – 33°C, διαταραχές ηλεκτρολυτών, οξεοβασικής ισορροπίας ή μεταβολισμού)

- Υπάρχει αμφιβολία αν οι κινήσεις των άκρων κατά την πλήξη με επώδυνα ερεθίσματα ή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας άπνοιας οφείλονται σε νωτιαία αντανακλαστικά. Η υποξαιμία, η αναπνευστική οξέωση και η κάμψη του αυχένα μπορεί να παράγουν αυτόματες κινήσεις και αντανακλαστικά που είναι πιο συχνά στους νέους (Lazarus sign, εν τω βάθει τερόντια αντανακλαστικά, επιπολής κοιλιακά αντανακλαστικά, σημείο Babinski)
- Προβλέπεται νομοθετικά από τη χώρα
- Η οικογένεια του ασθενή εκφράζει αμφιβολία ή αβεβαιότητα ως προς την κλινική διάγνωση του ΕΘ [6,9,12]

Στην πρόσφατη δήλωση συναίνεσης (consensus statement) ειδικών όσον αφορά τη διάγνωση του ΕΘ συστήνεται η χρήση των συμπληρωματικών δοκιμασιών στις προηγούμενες καταστάσεις αφού έχουν προηγηθεί οι κλινικές δοκιμασίες κατά το μέγιστο δυνατόν [9]. Ωστόσο η ερμηνεία των βοηθητικών δοκιμασιών απαιτεί εξειδίκευση και εμπειρία αφού έως τώρα δεν υπάρχει η ιδανική εξέταση η οποία να είναι ικανή να διαπιστώσει τον ΕΘ από μόνης της, να υπάρχει επαναληψιμότητα της μεθόδου, να μην έχει ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, να μην επηρεάζεται από άλλους παράγοντες και να είναι ασφαλής, φθηνή και εύκολα διαθέσιμη και εφαρμόσιμη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) [7].

Οι βοηθητικές δοκιμασίες βασίζονται στην ανίχνευση απουσίας ροής τον εγκέφαλο (Πίνακας 1) ή απουσίας εγκεφαλικής ηλεκτρικής δραστηριότητας (Πίνακας 2) [9,12,13]. Η κλασική αγγειογραφία θεωρείται το «gold standard» των επικουρικών δοκιμασιών. Προτείνεται η χρήση είτε της αγγειογραφίας εγκεφάλου είτε του σπινθηρογραφήματος από τις δοκιμασίες ανίχνευσης ροής στον εγκέφαλο. Εναλλακτικά εάν δεν είναι διαθέσιμες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο διακρανιακός υπέρηχος Doppler με εκτέλεση δύο εξετάσεων σε μεσοδιάστημα 30 λεπτών. Σε περίπτωση παρουσίας εγκεφαλικής ροής δεν δηλώνεται ως ΕΘ και διεξάγεται η εξέταση κάποια άλλη χρονική στιγμή εφόσον η κλινική εξέταση και η δοκιμασία άπνοιας εξακολουθούν να είναι συμβατές με ΕΘ. Η χρήση της αξονικής τομογραφίας αγγείων και της μαγνητικής αγγειογραφίας δεν προτείνεται επί του παρόντος για τη διάγνωση του ΕΘ λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων. Τέλος προτείνεται το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα να μη χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση του ΕΘ εκτός από περιπτώσεις που το επιβάλλει η νομοθεσία και όταν υπάρχει ανοικτό τραύμα κρανίου ή κρανιεκτομή. Συνιστάται δε να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τα προκλητά δυναμικά [9].

Πίνακας 1. Δοκιμασίες ανίχνευσης ροής στον εγκέφαλο

Δοκιμασία	Τεχνική	Διαγνωστικά κριτήρια	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ευαισθησία/ Ειδικότητα	Σχόλια
Ψηφιακή αφαιρετική ή κλασική αγγειογραφία 4 αγγείων	Έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού υπό υψηλή πίεση στην πρόσθια και οπίσθια κυκλοφορία	Απουσία σκιαγράφησης των έσω καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών μετά το σημείο εισόδου στη βάση του κρανίου, σκιαγράφηση των έξω καρωτίδων, απουσία σκιαγράφησης των φλεβών	Θεωρείται το “gold standard”	Επεμβατική Εξειδίκευση για διάγνωση Ακριβή, χρονοβόρα Μειωμένη διαθεσιμότητα Μεταφορά εκτός ΜΕΘ Νεφροτοξικότητα από σκιαγραφικά	100%/100%	Ψευδός (+) σε υποτασικούς ασθενείς Ψευδός (-) σε μη αυξημένη ICP (μετά από κρανιεκτομή) «Stasis filling»
Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου (planar ή SPECT)	Ενδοφλέβια έγχυση <sup>99m</sup> Tc – HMPAO και απεικόνιση με γ – κάμερα στα 0, 30 – 60, 120 λεπτά	Απουσία δραστηριότητας ραδιοϊσοτόπου ενδοκράνια («Hollow skull» ή «Light bulb sign») «Hot nose sign» λόγω αυξημένης δραστηριότητας μέσω ECA	Μη χορήγηση σκιαγραφικού Παρά την κλίση (planar)	Περιορισμένη διαθεσιμότητα Χρονοβόρο Μειωμένη εκτίμηση στελέχους (planar) Μεταφορά εκτός ΜΕΘ (SPECT)	Planar 77,8%/100% SPECT 88,4%/100%	Ψευδός (-) μετά από κρανιεκτομή
Αξονική τομογραφία αγγείων (CTA)		Απουσία σκιαγράφησης ενδοκράνιων αρτηριών και εν τω βάθει φλεβών	Ευρέως διαθέσιμη Σχετικά μη χρονοβόρα Φθηνή	Μεταφορά εκτός ΜΕΘ Νεφροτοξικότητα από σκιαγραφικά	52 – 97%/ 100%	«Stasis filling» Λίγα δεδομένα για διαγνωστικά κριτήρια Έλλειψη προτύπου αναφοράς Μη επικαιροποιημένο σε σχέση με άλλες δοκιμασίες
Μαγνητική αγγειογραφία (MRA)		Μη απεικόνιση της ενδοκράνιας αρτηριακής κυκλοφορίας	Βελτίωση απεικόνισης με γαδολίνιο	Μεταφορά εκτός ΜΕΘ με ειδικό εξοπλισμό Χρονοβόρα	93 – 100%/ 100%	Έλλειψη προτύπου αναφοράς Μη επικαιροποιημένο σε σχέση με άλλες δοκιμασίες Κίνδυνος νεφρογενούς συστηματικής σκλήρυνσης
Διακρανιακός υπέρηχος Doppler	Έλεγχος ενδοκράνιων αρτηριών μέσω υπερήχου 2MHz	Επαλλάσσοντα σήματα ή μικρές συστολικές ακίδες χωρίς διαστολική ροή στην αρχική εκτίμηση και απουσία ροής στη δεύτερη εκτίμηση	Μη επεμβατικό Ασφαλές, φθινό Παρά την κλίση Εκτίμηση πρόσθιας και οπίσθιας κυκλοφορίας	Εξειδίκευση Εξαρτώμενο από τον εξεταστή Κακό ακουστικό παράθυρο στο 10 - 20%	90%/98%	Μη εφαρμόσιμο σε παιδιά

Συντομογραφίες: ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, CTA: Computed tomography angiography, ECA: external carotid artery, ICP: intracranial pressure, MHz: Megahertz, MRA: Magnetic resonance angiography, SPECT: single-photon emission computerized tomography, <sup>99m</sup>Tc – HMPAO: Technetium-99m hexamethylpropyleneamineoxime

Πίνακας 2. Ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες

Δοκιμασία	Τεχνική	Διαγνωστικά κριτήρια	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ευαισθησία/ Ειδικότητα	Σχόλια
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG)	Τοποθέτηση στο κρανίο τουλάχιστον 8 ηλεκτροδίων με απόσταση τουλάχιστον 10 cm	Μη ανιχνεύσιμη ηλεκτρική δραστηριότητα ( $\geq 2\mu V$ ) σε διάστημα 30 λεπτών	Μη επεμβατικό Παρά την κλίνη Φθηνό	Μη καταγραφή από υποφλοιώδεις δομές (θάλαμος, στέλεχος): Ψευδώς (-) Επηρεάζεται από «ηλεκτρικό» περιβάλλον ΜΕΘ Μεγάλη δόση βαρβιτουρικών, αναισθησίας, υποθερμία, τοξικές καταστάσεις, μεταβολικές διαταραχές: Ψευδώς (+)	53 – 80,4%/ 97%	Απαιτείται περιοχή $>6cm^2$ κάτω από κάθε ηλεκτρόδιο Σε συνδυασμό με σωματοαισθητικά και ακουστικά στελέχους προκλητά δυναμικά
Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SSEP)	Ερεθισμός μέσου νεύρου	Αμφοτερόπλευρη απουσία μετάδοσης ηλεκτρικού σήματος μέσω στελέχους	Μη επεμβατικά Παρά την κλίνη Λιγότερη επίδραση από καταστολή από EEG	Επηρεάζεται από τραύμα σπονδυλικής στήλης, υποθερμία, καταστολή, μεμονωμένες βλάβες στελέχους Αφορά πολύ περιορισμένη ανατομική περιοχή	100%/78%	Μειωμένη ειδικότητα Σε συνδυασμό με EEG
Ακουστικά προκλητά δυναμικά στελέχους (BAEP)	Ακουστικό ερέθισμα	Αμφοτερόπλευρη απουσία κυμάτων μέσω του στελέχους στον ακουστικό φλοιό	Μη επεμβατικά Παρά την κλίνη Λιγότερη επίδραση από καταστολή από EEG	Επηρεάζεται από καταστολή, υποθερμία, βλάβη του 8 <sup>ου</sup> κρανιακού νεύρου ή στελέχους Περιορισμός στον ακουστικό φλοιό	100%/73,7%	Μειωμένη ειδικότητα Σε συνδυασμό με EEG
Οπτικά προκλητά δυναμικά	Οπτικό ερέθισμα	Αμφοτερόπλευρη απουσία κυμάτων μέσω του στελέχους στον οπτικό φλοιό με φυσιολογική ηλεκτρορετινογραφία	Μη επεμβατικά Παρά την κλίνη Λιγότερη επίδραση από καταστολή από EEG	Επηρεάζεται από καταστολή, βλάβη του οπτικού νεύρου ή του αμφιβληστροειδή Περιορισμός στον οπτικό φλοιό		Σε συνδυασμό με EEG

Συντομογραφίες: BAEP: Brainstem Auditory Evoked Potentials, EEG: Electroencephalography, SSEP: Somatosensory Evoked Potentials

## 1.2. Διακρανιακός υπέρηχος Doppler

Ο διακρανιακός υπέρηχος Doppler (Transcranial Doppler – TCD) αποτελεί μια μέθοδο απεικόνισης της αιματικής ροής στις ενδοκράνιες αρτηρίες, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από το Rune Aaslid το 1982 [14]. Η βασική αρχή λειτουργίας του υπερήχου είναι η εκπομπή υπερηχητικών κυμάτων από ειδικές συσκευές, τους μορφομετατροπείς (transducers ή probes) οι οποίοι πάλλονται και μετατρέπουν την ηλεκτρική ενέργεια σε ηχητική όταν έρθουν σε επαφή με το τοίχωμα του ανθρώπινου σώματος του εξεταζόμενου. Τα υπερηχητικά κύματα υφίστανται μεταβολές κατά την πορεία στο ανθρώπινο σώμα καθώς διαπερνούν διαφορετικά είδη ιστών. Τα ανακλώμενα κύματα επανέρχονται και ανιχνεύονται από τους μορφομετατροπείς οι οποίοι μετατρέπουν την ηχητική ενέργεια σε ηλεκτρική χάρη στους πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους που διαθέτουν οι μορφομετατροπείς. Τα δεδομένα που λαμβάνονται υφίστανται περαιτέρω επεξεργασία και με κατάλληλα λογισμικά μετατρέπονται σε υπερηχογραφική εικόνα. Η απεικόνιση με τεχνική Doppler χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ταχύτητας κίνησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρέχοντας έτσι σημαντικές αιμοδυναμικές πληροφορίες. Βασίζεται στο φαινόμενο Doppler που ορίζεται ως η μεταβολή της συχνότητας του ήχου όταν προσπέσει σε ένα κινούμενο σώμα [15].

Ο μορφομετατροπέας για την διενέργεια του TCD είναι ένας χαμηλής συχνότητας (2MHz) μορφομετατροπέας τύπου τομέα (sector) που επιτρέπει να αποκτήσεις πληροφορίες για την κίνηση των ιστών και την ταχύτητα κίνησης του αίματος. Ο μορφομετατροπέας χαμηλής συχνότητας (1 – 2,5MHz) τύπου phased – array χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση των ενδοκράνιων δομών καθώς και των αιμοδυναμικών παραμέτρων των αρτηριών (Transcranial color – coded duplex – TCCD).

Για την απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων χρησιμοποιούνται περιοχές του εγκεφαλικού κρανίου με λεπτό οστέινο τοίχωμα που καλούνται ακουστικά παράθυρα, ώστε να έχουμε επαρκή διείσδυση του υπερηχητικού κύματος. Προς αποφυγή της ύπαρξης αέρα μεταξύ του μορφομετατροπέα και της υπό εξέταση περιοχής επαλείφεται η επιφάνειά του με ειδική γέλη. Τα ακουστικά παράθυρα που χρησιμοποιούνται κατά την εφαρμογή του TCD είναι:

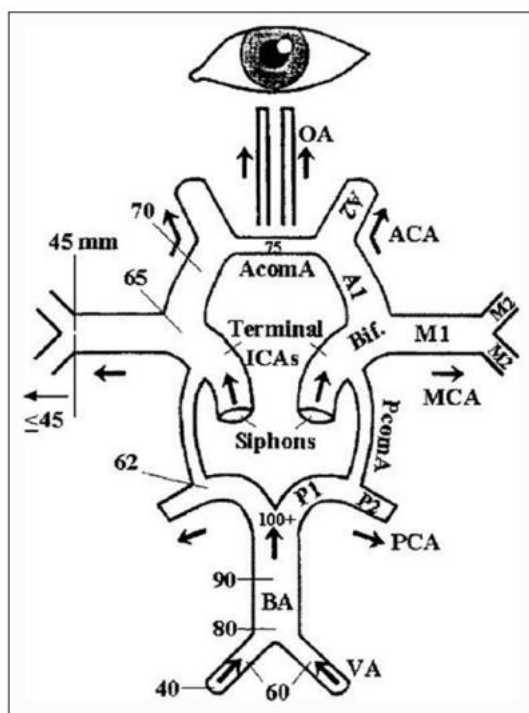
Το *διακροταφικό* παράθυρο: χρησιμοποιείται πιο συχνά και αντιστοιχεί σε περιοχή του κροταφικού οστού άνω του ζυγωματικού και στο μέσο τριτημόριο της νοητής γραμμής ανάμεσα στον έξω κανθό του οφθαλμού και στον τράγο του ωτός.

Το *υπινιακό* παράθυρο: περιοχή ινιακού τρήματος στο μέσο της μαστοειδούς προεξοχής.

Το *διαβολβικό παράθυρο*: περιοχή πάνω από το άνω βλέφαρο με κλειστούς τους οφθαλμούς.

Επίσης χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά το υπογνάθιο (πλάγια επιφάνεια τραχήλου υπό τη γωνία της κάτω γνάθου), το μετωπιαίο (μετωπιαίο οστό), το διαινιακό (ινιακό οστό) και το διαστοματικό (στόμα στα παρίσθμια) ακουστικό παράθυρο.

Χρησιμοποιώντας τις εφαρμογές της απεικόνισης δύο διαστάσεων (B – mode), της έγχρωμης χαρτογράφησης ροής (Color flow mapping) και κυρίως της εκπομπής απλού σήματος Doppler παλμικά (Pulsed wave Doppler) είναι εφικτό στις περισσότερες περιπτώσεις η απεικόνιση της κυματομορφής και μέτρησης των μεγεθών των ταχυτήτων ροής των ενδοκράνιων αρτηριών σε καθορισμένο όγκο δειγματοληψίας (6 – 10mm) και σε ορισμένη απόσταση από την πηγή των υπερήχων. Από τις κυματομορφές μπορεί να μετρηθεί η μέγιστη συστολική ταχύτητα (Peak systolic velocity – PSV), η τελοδιαστολική ταχύτητα (End – diastolic velocity – EDV), η μέση ταχύτητα ροής (Mean flow velocity – MFV) ως  $MFV=(PSV+2EDV)/3$ , ο δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatile index – PI) ως  $PI=(PSV - EDV)/MFV$  και ο δείκτης αντιστάσεων (Resistance index – RI) ως  $RI=(PSV - EDV)/PSV$ . Τα βασικά χαρακτηριστικά των ενδοκράνιων αρτηριών που ανιχνεύονται με το TCD φαίνονται στην Εικόνα 1 και στον Πίνακα 3 [16,17,47].



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων ενδοκράνιων αρτηριών[16]



Πίνακας 3. Βασικές αρχές και χαρακτηριστικά των κυριότερων ενδοκράνιων αρτηριών στο TCD [18]

Αρτηρία	Ακουστικό παράθυρο	Βάθος δείγματος όγκου (mm)	Κατεύθυνση ροής	Χωρική σχέση διχασμού ACA/MCA	Μέση ταχύτητα ροής (cm/s)	Απάντηση στη συμπίεση ομόπλευρης καρωτίδας
Μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) (M1)	Διακροταφικό	30 – 60	Ορθόδρομη	Ίδια	55±12	Εξάλειψη Μείωση
Διχασμός ACA/MCA	Διακροταφικό	55 – 65	Αμφίδρομη	-	-	Πανομοιότητα με ACA/MCA
Πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA) (A1)	Διοκροταφικό	60 – 85	Αντίδρομη	Πρόσθια και άνω	50±11	Εξάλειψη Μείωση Αναστροφή
Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA) (P1)	Διακροταφικό	60 – 70	Ορθόδρομη	Πίσω και κάτω	39±10	Καμία αλλαγή Αύξηση Εξάλειψη/Μείωση (εμβρυικής προέλευσης)
Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA) (P2)	Διακροταφικό	60 – 70	Αντίδρομη	Πίσω και κάτω	40±10	Καμία αλλαγή Εξάλειψη/Μείωση (εμβρυικής προέλευσης)
Τελικός διχασμός έσω καρωτίδας (TICA)	Διακροταφικό	55 – 65	Ορθόδρομη	Κάτω	39±9	Εξάλειψη Αναστροφή
Οφθαλμική αρτηρία (OA)	Διαβολβικό	40 – 60	Ορθόδρομη	-	20±10	Εξάλειψη
Καρωτιδικό σιφώνιο	Διαβολβικό	60 – 80	Ορθόδρομη Αμφίδρομη Αντίδρομη	-	41±11 - 47±14	Εξάλειψη Αναστροφή
Σπονδυλική αρτηρία (VA)	Υπνιακό	60 – 90	Αντίδρομη	-	38±10	-
Βασική αρτηρία (BA)	Υπνιακό	80 – 110	Αντίδρομη	-	41±10	-

Συντομογραφίες: ACA: Anterior Cerebral Artery, BA: Basal Artery, MCA: Middle Cerebral Artery, OA: Ophthalmic Artery, PCA: Posterior Cerebral Artery, TICA: Terminal Internal Carotid Artery, VA: Vertebral Artery

### 1.2.1. Διακρανιακό Doppler και εγκεφαλικός θάνατος

Τόσο το TCD όσο και το TCCD μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικές μέθοδοι του ΕΘ. Αποτελούν μία εύκολα εφαρμόσιμη μέθοδο που μπορεί να πραγματοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενή. Επίσης είναι μια τεχνική που μπορεί εύκολα να επαναληφθεί και να γίνουν εκ νέου μετρήσεις. Δεν χρήζει έγχυσης με σκιαγραφικές ουσίες και είναι φθηνή ως προς το κόστος. Ένα ακόμα πλεονέκτημα αποτελεί η μη επίδραση του αποτελέσματος της μεθόδου από τα κατασταλτικά φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τέλος αποτελεί τη μόνη μη επεμβατική μέθοδο ανίχνευσης ροής στις ενδοκράνιες αρτηρίες [17].

Για τη σωστή διενέργεια του TCD προαπαιτούνται να τηρούνται συγκεκριμένες παράμετροι: ο ασθενής να βρίσκεται σε ύπτια κατακεκλιμένη θέση, με αρτηριακή πίεση  $>90/50\text{mmHg}$ , καρδιακή συχνότητα  $>60$  παλμούς/λεπτό και απουσία υποξυγοναιμίας ( $\text{SatO}_2 > 95\%$ ). Όσον αφορά τον εξοπλισμό χρειάζεται ένας μορφομετατροπέας 2MHz, με ρύθμιση του δείγματος όγκου στα 10 – 15mm, με μέγιστη ενίσχυση και μικρή ισχύ [19].

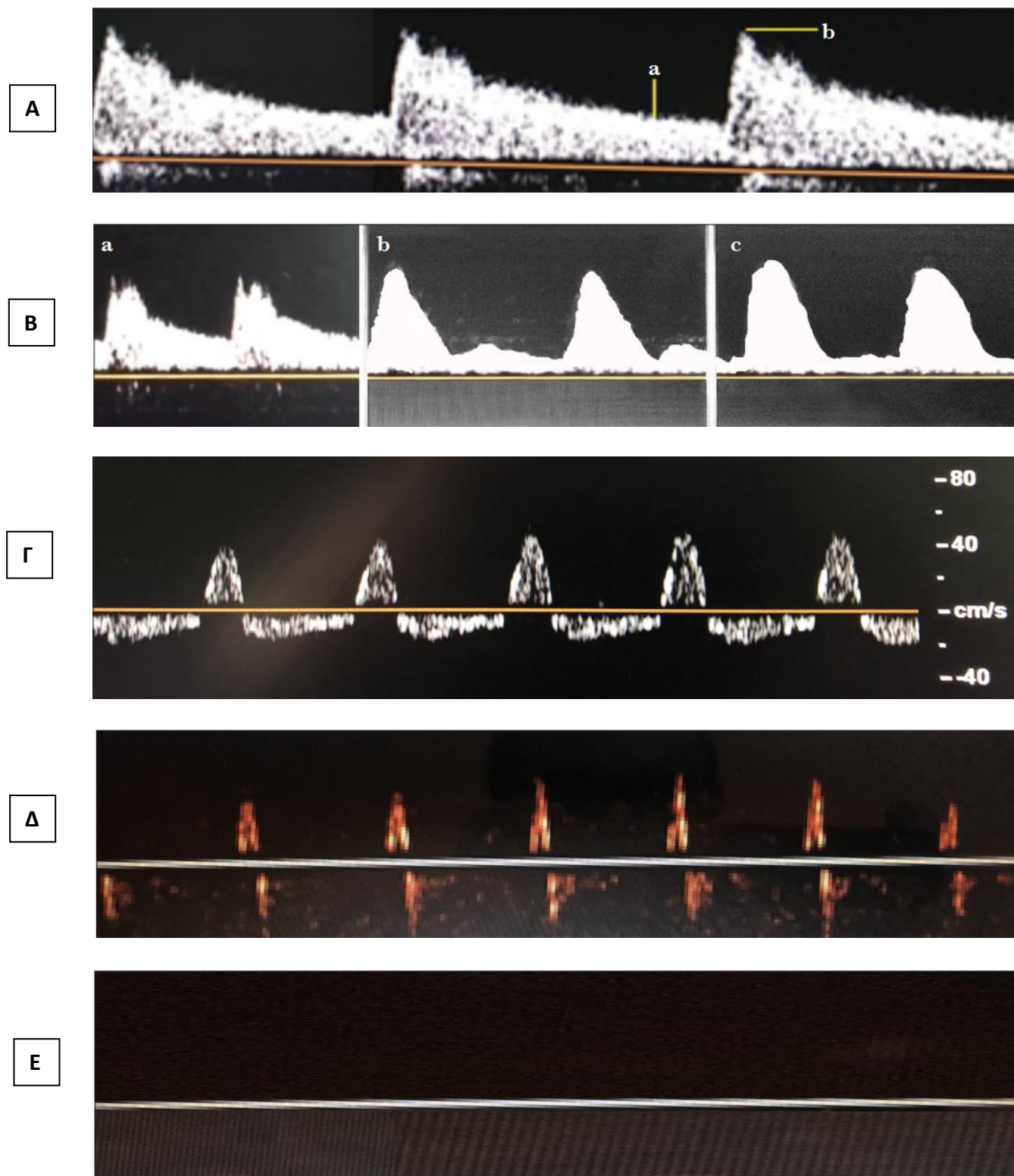
Κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής κυκλοφοριακής παύσης, υπάρχουν τέσσερα στάδια στην εκτίμηση της εγκεφαλικής ροής με το TCD που το καθένα έχει χαρακτηριστικό πρότυπο ροής (Εικόνα 2):

1. Όταν υπάρχει φυσιολογική ενδοκράνια πίεση το αίμα ρέει προς μία κατεύθυνση μέσα στον εγκέφαλο με επιβράδυνση κατά τη διαστολή και επιτάχυνση κατά τη συστολή χωρίς παύση ή αναστροφή της κατεύθυνσης ροής. Όταν ωστόσο η ενδοκράνια πίεση αρχίζει να αυξάνεται παρατηρείται μείωση της τελοδιαστολικής ταχύτητας (EDV) στο TCD με μηδενισμό αυτής όταν η ενδοκράνια πίεση πλησιάζει τη διαστολική αρτηριακή πίεση, όπου έχουμε ροή αίματος μόνο στη συστολή. Έτσι στο TCD παρατηρείται μόνο συστολική ροή που καλείται «συστολική κορυφή (systolic peak)».

2. Κατά την προοδευτική αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης έως τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διάρκεια του «systolic peak» ελαττώνεται και παρατηρείται διαστολική ανάστροφη ροή, η οποία ονομάζεται «επαλλάσσουσα ροή (oscillating flow)». Η ροή αυτή εκφράζει την παύση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας όταν η ενδοκράνια πίεση έχει υπερβεί την εγκεφαλική πίεση άρδευσης. Το συνολικό ρεύμα ροής είναι μηδενικό αφού υπάρχει εξίσωση της ορθόδρομης συστολικής ροής με την αντίδρομο διαστολική ροή (to and fro movement).

3. Σε προσέγγιση της ενδοκράνιας πίεσης στα επίπεδα της συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης καταγράφονται μόνο «συστολικές ακίδες (systolic spikes)» στο TCD.

4. Στην περίπτωση που η ενδοκράνια πίεση είναι πολύ αυξημένη μειώνεται το εύρος των «systolic spikes» και σε πλήρη διακοπή της ροής δεν καταγράφεται κανένα σήμα [17, 20].



Εικόνα 2. (Α) Φυσιολογική ροή στο TCD με συστολικές κορυφές (a) και τελοδιαστολική ροή (b). (Β) Με την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης καταγράφεται μείωση της τελοδιαστολικής ροής (b) έως εξάλειψη αυτής (c) σε σχέση με τη φυσιολογική ροή (a). (Γ) «Επαλλάσσουσα ροή – oscillating flow». (Δ) «Συστολικές ακίδες – systolic spikes». (Ε) Απουσία ροής [17].

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευρολογίας (World Federation of Neurology – WFN) ο ΕΘ θα μπορούσε να επιβεβαιωθεί μετά την κλινική διάγνωσή του και από δύο υπερηχογραφικές εξετάσεις με TCD με μεσοδιάστημα 30 λεπτών που πληρούν όλα τα παρακάτω κριτήρια:

1. Παρουσία «επαλλάσσουσας ροής» (to and fro movement) ή «συστολικών ακίδων» ως μονόπλευρα συστολικά σήματα διάρκειας <200msec και μέγιστης συστολικής ταχύτητας <50cm/sec και χωρίς την παρουσία σήματος ροής στον εναπομείναντα καρδιακό κύκλο. Οι μορφολογίες αυτές πρέπει να εμφανίζονται στην πρόσθια (έσω καρωτίδα ή μέση εγκεφαλική αρτηρία αμφοτερόπλευρα) και στην οπίσθια (βασική αρτηρία) κυκλοφορία. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις εξετάζεται και το καρωτιδικό σιφώνιο μέσω του διαβολβικού παραθύρου. Η ροή σε κάθε αρτηρία θα πρέπει να διατηρείται για 30 δευτερόλεπτα.

2. Η διάγνωση που διαπιστώνεται από την εξέταση στην ενδοκράνια κυκλοφορία πρέπει να επιβεβαιώνεται και στην εξωκράνια κυκλοφορία αμφοτερόπλευρα (έσω καρωτίδα, κοινή καρωτίδα και σπονδυλική αρτηρία).

3. Απουσία σήματος ροής εφόσον υπήρχε ανιχνεύσιμη ροή σε προηγούμενη μελέτη.

4. Απουσία κοιλιακών παροχετεύσεων ή μεγάλων τομών στο κρανίο [20].

Τα κριτήρια αυτά εφαρμόζονται από τις χώρες της Λατινικής Αμερικής και της Γερμανίας και των γειτονικών χωρών σύμφωνα με τις οδηγίες που έχουν δημοσιεύσει [21, 22]. Οι οδηγίες της Βραζιλίας είναι παρόμοιες με ορισμένες παραλλαγές, όπως ότι χρειάζεται μία εξέταση διάρκειας 30 λεπτών και ότι η εξέταση των ενδοκράνιων αρτηριών είναι επαρκής. Συνοπτικά οι οδηγίες τους έχουν ως εξής:

1. Παρουσία «επαλλάσσουσας ροής» ή «συστολικών ακίδων» ή απουσία ροής (μόνο όταν προηγούμενη εξέταση στην ίδια νοσηλεία στο νοσοκομείο είχε αναδείξει ροή) στο TCD.

2. Τα ευρήματα πρέπει να αναγνωριστούν στην πρόσθια και οπίσθια κυκλοφορία:

-Πρόσθια κυκλοφορία: παρατήρηση των ευρημάτων αμφοτερόπλευρα στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες και σε αποτυχία αυτής της εξέτασης στα καρωτιδικά σιφώνια.

-Οπίσθια κυκλοφορία: παρατήρηση των ευρημάτων στις σπονδυλικές αρτηρίες και τη βασική αρτηρία. Σε απουσία ροής ή αδυναμία εκτίμησης της βασικής αρτηρίας τα ευρήματα πρέπει να καταγραφούν στις σπονδυλικές αρτηρίες αμφοτερόπλευρα. Σε περίπτωση

παρουσίας ευρημάτων στη βασική αρτηρία αλλά με υπολειπόμενη ροή στις σπονδυλικές αρτηρίες, η διάγνωση του ΕΘ στην οπίσθια κυκλοφορία θεωρείται μη αποτελεσματική [19].

## 2. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναδείξει την αξία του διακρανιακού υπερήχου Doppler ως συμπληρωματική εξέταση για τη διάγνωση του ΕΘ. Η μελέτη της βιβλιογραφίας ίσως υποδείξει την ευαισθησία και την ειδικότητα του TCD ως διαγνωστική εξέταση.

## 3. Μεθοδολογία

### 3.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline/PubMed και Cochrane Controlled Trials Register Library (CENTRAL) για ανεύρεση μελετών που είχαν δημοσιευθεί μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2022. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση «λέξεων – κλειδιά» σχετικών με την υπό εξέταση μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι όροι *brain death* και *transcranial Doppler* σε συνδυασμό μέσω του συνδυαστικού όρου AND μέσω της εξής ακολουθίας: (brain death) AND (transcranial Doppler). Επιπροσθέτως σχετική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις λίστες βιβλιογραφικών παραπομπών των κατάλληλων προς εισαγωγή στη μελέτη, άρθρων, καθώς και στους πίνακες των ανευρεθέντων συστηματικών ανασκοπήσεων, για την εξεύρεση μελετών που δεν εντοπίστηκαν μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης.

Περιορισμοί στην αναζήτηση τέθηκαν όσον αφορά τη γλώσσα δημοσίευσης, καθώς μόνο αναφορές γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία και αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ως πείραμα σε άλλους ζωντανούς οργανισμούς, οι αναφορές περιπτώσεων, οι μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά παιδιατρικούς ασθενείς καθώς και οι μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με βλάβες του κρανίου.

### 3.2. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες καθώς και αναφορές σειράς περιπτώσεων που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια: 1. Κλινική επιβεβαίωση ΕΘ, 2. Διενέργεια TCD μέσω διακροταφικού, υπνιακού ή διαβολβικού παραθύρου και 3. Παρουσία συγκεκριμένου προτύπου χαρακτηριστικό του ΕΘ στο TCD: «επαλλάσσουσα ροή» ή «συστολικές ακίδες».

### **3.3.Επιλογή κλινικών μελετών**

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 450 αναφορές. Κατόπιν διαλογής των τίτλων, 359 αναφορές απορρίφθηκαν λόγω μη συνάφειας με το υπό μελέτη αντικείμενο καθώς και λόγω αφαίρεσης των διπλότυπων. Εκ της εξέτασης της περίληψης των 91 αναφορών που απέμειναν, διαπιστώθηκε ότι οι 57 δεν ήταν κατάλληλες προς εισαγωγή στην παρούσα ανασκόπηση. Το πλήρες κείμενο των 34 αναφορών που απέμειναν εξετάστηκε με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού της παρούσας ανασκόπησης. Επιπλέον 12 αναφορές απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου (3 λόγω μη σύγκρισης με άλλη μέθοδο εξέτασης, 3 λόγω αναφοράς σε μεμονωμένη περίπτωση, 1 λόγω αναφοράς αποκλειστικά σε παιδιατρικό πληθυσμό, 4 λόγω άλλης γλώσσας πλην της Αγγλικής και 1 λόγω μη πρόσβασης στο κείμενο). Συνολικά, 22 αναφορές από τη συστηματική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας και συνεπώς συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

## **4.Αποτελέσματα**

### **4.1. Αριθμός και χαρακτηριστικά ασθενών**

Είκοσι δύο αναφορές [23 – 44] πληρούσαν τα κριτήρια για την παρούσα ανασκόπηση με τον αριθμό των ασθενών, το φύλο και την αιτία του ΕΘ να παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν ήταν 1824 με μία μικρή υπεροχή του άρρενος φύλου (περίπου 60%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν περίπου στα 50 έτη, ενώ στις περισσότερες μελέτες το εύρος της ηλικίας ήταν πολύ μεγάλο (από 3 μηνών έως 91 ετών). Όσον αφορά την αιτιολογία του ΕΘ στην πλειοψηφία των ασθενών οφειλόταν σε τραύμα εγκεφάλου. Άλλες αιτίες με σειρά συχνότητας ήταν η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, το εγκεφαλικό έμφρακτο, η ανοξική εγκεφαλοπάθεια και λιγότερα συχνά ο όγκος εγκεφάλου και οι λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, απόστημα εγκεφάλου). Τέλος αναφέρθηκαν περιπτώσεις ασθενών με σπάνιες αιτίες όπως ο πνιγμός, η θρόμβωση των φλεβών του εγκεφάλου, η τοξικότητα από φάρμακα, οι διαταραχές πήξης, τα σηπτικά έμβολα από ενδοκαρδίτιδα και το άσθμα.

Πίνακας 4. Αριθμός, φύλο και αιτία εγκεφαλικού θανάτου ασθενών

Συγγραφείς, έτος, χώρα	Αριθμός ασθενών	Άρρεν φύλο (%)	Μέση τιμή ηλικίας (εύρος ηλικίας)	Αιτία εγκεφαλικού θανάτου (%)							
				TBI	ICH	SAH	IS	AE	BT	Inf*	Ots**
Van Velthoven et al.[23], 1988, Βέλγιο	29	69	(2 – 75)	79	14	3	0	0	0	3	0
Newell et al. [24], 1989, ΗΠΑ	12	33	(1,5 – 55)	83	17	0	0	0	0	0	0
Powers et al. [25], 1989, ΗΠΑ	24	NR	35 (6 – 75)	58	17	17	0	8	0	0	0
Petty et al. [26], 1990, ΗΠΑ	54	NR	47 (16 – 88)	5	13	28	28	13	2	5	2
Zurynski et al. [27], 1991, Αυστραλία	111	57	37,3 (1 – 72)	57	0	35	0	0	0	3	6
Feri et al. [28], 1994, Ιταλία	22	NR	59,4 (2 – 80)	18	55	4,5	0	14	4,5	0	4,5
Paolin et al. [29], 1995, Ιταλία	15	60	49,7 (23 – 79)	40	26	26	0	0	0	0	7
Ducrocq et al. [30], 1998, Γαλλία	130	NR	34 (2 – 88)	58,5	8,5	21	0	0	11	1,5	0,7
Hadani et al. [31], 1999, Ισραήλ	137	75	39,8 (8μ. – 80)	57	12	14	2	9,5	3,5	2	0
Azevedo et al. [32], 2000, Πορτογαλία	97	NR	44 (13 – 75)	36	23	5	9	0	13	9	5
Lampl et al [33], 2002, Ισραήλ	57	51	68,2 (38 – 91)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dosemeci et al.[34], 2003, Τουρκία	100	59	42,3 (2 – 80)	32	33	13	8	6	3	2	3
de Freitas et al.[35], 2006, Βραζιλία	270	55	39,2	32	17	30	9	4	0	0	7
Kuo et al. [36], 2006, Ταιβάν	101	66	46,5	59	25	14	0	0	0	0	2
Poularas et al.[37], 2006, Ελλάδα	40	50	48	47,5	27,5	17,5	7,5	0	0	0	0
Abadal et al.[38], 2008, Ισπανία	13	60	58 (34 – 74)	23	38	7	15	7	0	7	0
Wang et al. [39], 2008, Κίνα	111	62	43,5 (9 – 85)	51,35	18	0	5,4	0	0	1,8	23,4
Conti et al. [40], 2009, Ιταλία	184	NR	52 (3μ. – 84)	45	16	17	7	6	4	0	4
Orban et al. [41], 2012, Γαλλία	22	50	55,5 (18 – 78)	27	0	36	36	0	0	0	0
Welschehold et al. [42], 2012, Γερμανία	71	NR	55 (18 – 88)	27	37	30	3	3	0	0	0
Su et al.[43], 2014, Κίνα	103	56	46,8 (16 – 83)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pedicelli et al.[44], 2018, Ιταλία	123	70	47 (16 – 68)	65	8	23	0	0	0	0	0,8

Συντομογραφίες: AE: anoxic encephalopathy, BT: brain tumor, ICH: intracranial haemorrhage, Inf: infections, IS: ischaemic stroke, NR: not reported, Ots: others, SAH: subarachnoid haemorrhage, TBI: traumatic brain injury

\*: meningitis, encephalitis, cerebral abscess

\*\* : intoxication, drowning, asthma attack, cerebral vein thrombosis, coagulopathy, post – endocarditis cerebral emboli, acquired brain damage

## 4.2. Μεθοδολογία

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες ήταν με διακρανιακό υπέρηχο με μορφομετατροπέα χαμηλής συχνότητας (2 MHz). Το ακουστικό παράθυρο ήταν σε όλες τις μελέτες το διακροταφικό για την ανίχνευση ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία σε συνδυασμό με το υπινιακό για την ανίχνευση ροής στην οπίσθια κυκλοφορία (βασική ή σπονδυλικές αρτηρίες) στην πλειονότητα των μελετών. Σε έξι μελέτες χρησιμοποιήθηκε το διαβολβικό παράθυρο για την ανίχνευση ροής στο καρωτιδικό σιφώνιο [23, 30, 32, 33, 35, 40], σε δύο μελέτες το υπογνάθιο για την ανίχνευση ροής στην έσω καρωτίδα [31, 40] και σε δύο μελέτες το διατραχηλικό για τη ροή στην εξωκράνια έσω καρωτίδα [27, 44]. Όσον αφορά το τύπο της ροής που ανιχνεύθηκε στα ενδοκράνια αγγεία για τη διάγνωση του ΕΘ στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε είτε η παρουσία «επαλλάσσουσας ροής – oscillating or reverberating flow» είτε η παρουσία «συστολικών ακίδων – systolic spikes» είτε η απουσία ροής. Σε δύο μελέτες η παρουσία oscillating flow δεν αποτελούσε υπερηχογραφικό κριτήριο διάγνωσης του ΕΘ, αλλά η παρουσία μειωμένης ορθόδρομης συστολικής ροής ή συστολικών ακίδων με ή χωρίς την παρουσία αντίδρομης διαστολικής ροής [34, 37]. Τέλος στην πλειοψηφία των μελετών η δοκιμασία αναφοράς για την επιβεβαίωση του ΕΘ ήταν τα κλινικά κριτήρια ανάλογα με το πρωτόκολλο της κάθε χώρας, ενώ χρησιμοποιήθηκαν ως δοκιμασίες αναφοράς η κλασική αγγειογραφία 4 ενδοκράνιων αγγείων [23, 27, 29, 30, 37], η αφαιρετική ψηφιακή αγγειογραφία [44], το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με  $^{99m}\text{Tc}$  [24, 25], η αξονική τομογραφία ενδοκράνιων αγγείων (CTA) [41, 42, 44], το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) [23, 26, 28, 29, 30, 38, 39, 40, 42, 43], τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SSEP) [39, 42, 43] και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά στελέχους [42]. Τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

## 4.3. Εκβάσεις

Όσον αφορά την έκβαση των μελετών η ευαισθησία του διακρανιακού υπέρηχου για τη διάγνωση του ΕΘ κυμαινόταν από 53% έως 100% (κυρίως από 73 – 100%) στις διάφορες μελέτες με τα περισσότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα να οφείλονται σε απουσία σήματος λόγω μη επαρκούς ακουστικού παραθύρου, σε διατήρηση της πρόσθιας διαστολικής ροής λόγω αποσυμπιεστικής ημικρανιεκτομής, τοποθέτησης παροχέτευσης ή ευπλαστότητας του εγκεφαλικού κρανίου των βρεφών και νεαρών παιδιών. Όσον αφορά την ειδικότητα του TCD αυτή κυμαινόταν από 0 έως 100% με τις περισσότερες μελέτες να κυμαίνονται κοντά στο 100%. Υπήρχαν ελάχιστα ψευδώς θετικά αποτελέσματα όπως σε 2 περιπτώσεις όπου λόγω απρόβλεπτης καρδιοαναπνευστικής ανακοπής η κλινική διάγνωση του ΕΘ δεν επιβεβαιώθηκε ενώ είχε προηγηθεί η υπερηχογραφική διάγνωση [25], σε 1 περίπτωση νέας γυναίκας (31 ετών)



Πίνακας 5. Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά

Μελέτη	Ακουστικό παράθυρο	Εξεταζόμενη αρτηρία	Ροή	Reference test
Van Velthoven et al.[23]	Διακροταφικό, Διαβολβικό, Υπνιακό	MCA,ICA,BA	Reverberating	Κλινικά κριτήρια + CA + EEG
Newell et al. [24]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating	Radionuclide scan with <sup>99m</sup> Tc
Powers et al. [25]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating	Radionuclide scan with <sup>99m</sup> Tc
Petty et al. [26]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA,BA	Reverberating, Systolic spikes	Κλινικά κριτήρια + EEG
Zurynski et al. [27]	Διακροταφικό, Υπνιακό, Διατραχηλικό	MCA,BA, ICA	Reverberating, Systolic spikes	Κλινικά κριτήρια + CA
Feri et al. [28]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια + EEG
Paolin et al. [29]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating, Systolic spikes	EEG, CA, CBF with <sup>133</sup> Xe
Ducrocq et al. [30]	Διακροταφικό, Διαβολβικό, Υπνιακό	MCA,ICA,BA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια + CA ή EEG
Hadani et al. [31]	Διακροταφικό, Υπνιακό,Υπογνάθιο	MCA,VA, BA,ICA	Reverberating, Systolic spikes	Κλινικά κριτήρια
Azevedo et al. [32]	Διακροταφικό, Διαβολβικό, Υπνιακό	MCA,ICA,VA, BA	Reverberating, Systolic spikes	Κλινικά κριτήρια
LampI et al [33]	Διακροταφικό, Διαβολβικό, Υπνιακό	MCA,ICA,BA,VA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια
Dosemeci et al.[34]	Διακροταφικό	MCA, ICA	Brief systolic forward flow or systolic spikes ±diastolic reverse flow, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια
de Freitas et al.[35]	Διακροταφικό, Διαβολβικό, Υπνιακό	MCA,ICA,BA,VA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια
Kuo et al. [36]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA,BA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια
Poularas et al.[37]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA, ICA,BA	Brief systolic forward flow or systolic spikes ±diastolic reverse flow, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια + CA
Abadal et al.[38]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow, Absence of bolus – like progression	Κλινικά κριτήρια + EEG + TCD
Wang et al. [39]	Διακροταφικό	MCA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια + EEG + SLESP
Conti et al. [40]	Διακροταφικό, Υπνιακό, Διαβολβικό, Υπογνάθιο	MCA, ACA, ICA, BA, Carotid siphon, OA	Reverberating, Systolic spikes	Κλινικά κριτήρια + EEG
Orban et al. [41]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA,BA, VA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	CTA
Welschehold et al. [42]	NR	NR	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	AEP,SEP,EEG,CTA
Su et al.[43]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA, ACA, PCA,VA, BA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	Κλινικά κριτήρια + EEG + SEP
Pedicelli et al.[44]	Διακροταφικό, Υπνιακό	MCA,BA, VA	Reverberating, Systolic spikes, Undetectable flow	DSA, CTA, CCD

Συντομογραφίες: ACA: anterior cerebral artery, AEP: auditory evoked potentials, BA:basilar artery, CA: cerebral angiography, CBF with <sup>133</sup>Xe: Cerebral blood flow with Xenon, CCD: cervical color Doppler, CTA: computed tomography angiography, DSA: digital subtraction angiography, EEG: electroencephalograph, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, OA: Ophthalmic artery, PCA: posterior cerebral artery, SEP: somatosensory evoked potentials, SLESP: short latency somatosensory evoked potentials, <sup>99m</sup>Tc: Technetium, VA: vertebral arteries

με τραύμα λόγω όπλου όπου υπήρχε ανάστροφη διαστολική ροή και αυξημένες ταχύτητες του συνολικού ρεύματος ροής με εξιτήριο της γυναίκας [25], σε 1 περίπτωση με υπερηχογραφική διάγνωση ΕΘ αλλά με αδύναμες αναπνευστικές κινήσεις στη δοκιμασία άπνοιας [34] και σε άλλες 3 περιπτώσεις όπου δεν αναφέρονται λεπτομέρειες [31, 43]. Τα αποτελέσματα των εκβάσεων παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Εκβάσεις

Μελέτη	Ασθενείς	Αληθώς (+)	Ψευδώς (-)	Αληθώς (-)	Ψευδώς (+)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Van Velthoven et al.[23]	29	26	3	9	0	90	100
Newell et al. [24]	12	12	0	0	0	100	-
Powers et al. [25]	24	18	3	0	3	85	0
Petty et al. [26]	54	21	5	28	0	81	100
Zurynski et al. [27]	140	111	7	29	0	94	100
Feri et al. [28]	37	18	4	15	0	85	100
Paolin et al. [29]	15	8	7	0	0	53	-
Ducrocq et al. [30]	130	124	7	0	0	94,6	-
Hadani et al. [31]	137	81	3	52	1	96,4	98
Azevedo et al. [32]	97	20	2	75	0	91	100
Lampl et al [33]	57	45	12	0	0	79	-
Dosemeci et al.[34]	100	58	3	38	1	95	97
de Freitas et al.[35]	270	204	66	0	0	76	-
Kuo et al. [36]	101	34	10	57	0	77	100
Poularas et al.[37]	65	45	5	20	0	90	100
Abadal et al.[38]	13	13	0	0	0	100	-
Wang et al. [39]	111	92	19	0	0	83	-
Conti et al. [40]	184	151	33	92	0	82,1	100
Orban et al. [41]	22	22	0	0	0	100	-
Welschehold et al. [42]	71	65	6	0	0	92	-
Su et al.[43]	71	46	17	6	2	73	75
Pedicelli et al.[44]	123	92	31	0	0	74,7	-

## 5. Συζήτηση

Ο διακρανιακός υπέρηχος (TCD) αποτελεί επί του παρόντος τη μόνη μη επεμβατική μέθοδο ανίχνευσης και μέτρησης της ροής εντός των ενδοκράνιων αρτηριών. Είναι μία φθηνή, διαγνωστική εξέταση η οποία μπορεί να λάβει χώρα παρά την κλίνη του ασθενή χωρίς να χρειάζεται η μεταφορά του εκτός ΜΕΘ όπως συμβαίνει με την αγγειογραφία εγκεφάλου. Επίσης είναι εφικτό να επαναλάβεις την εξέταση και να κάνεις συνεχώς μετρήσεις. Η εξέταση δεν απαιτεί την έγχυση σκιαγραφικών παραγόντων αποφεύγοντας τη δυνητική επιπλοκή της οξείας νεφρικής βλάβης προκαλούμενης από σκιαγραφικά σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση των οργάνων τους. Τέλος το αποτέλεσμα της εξέτασης δεν επηρεάζεται από τα κατασταλτικά φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος υπερτερώντας έτσι η μέθοδος

έναντι των ηλεκτροφυσιολογικών δοκιμασιών (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, προκλητά δυναμικά).

Η χρησιμότητα και η αξία του TCD ως διαγνωστική μέθοδος του ΕΘ έχει μελετηθεί σε αρκετές μελέτες τα τελευταία 30 χρόνια. Το 1988 οι van Velthoven et al. (n=29 ασθενείς) διαπίστωσαν ότι η χρήση του TCD αποτελούσε μία επιπρόσθετη μέθοδο της κλασικής αγγειογραφίας και του EEG επιβεβαίωσης του ΕΘ [23]. Οι Newel et al. το 1989 συσχέτισαν την επαλλάσουςα ροή με τη διακοπή της εγκεφαλικής ροής στο σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με  $^{99m}\text{Tc}$  σε σύνολο 12 εγκεφαλικά νεκρών ασθενών [24]. Το ίδιο έτος οι Powers et al. συσχέτισαν την επαλλάσουςα ροή με συνολικό ρεύμα ροής (net flow velocity < 10cm/s) με την απουσία ροής στο σπινθηρογράφημα σε 20 από 24 ασθενείς με ΕΘ και διαπίστωσαν τη λειτουργική ανάκαμψη ενός ασθενή με net flow velocity > 20cm/s [25]. Το επόμενο έτος οι Petty et al. παρατήρησαν την επαλλάσουςα ροή και τις συστολικές ακίδες σε 21 από 23 ασθενείς με κλινικό και ηλεκτροεγκεφαλογραφικό ΕΘ και σε κανέναν από τους 26 κωματώδεις ασθενείς που δεν ήταν εγκεφαλικά νεκροί [26].

Οι Zurynski et al. το 1991 διαπίστωσαν την απόλυτη συμφωνία των ευρημάτων του TCD (επαλλάσουςα ροή, συστολικές ακίδες) με την κλινική διάγνωση και τα αγγειογραφικά ευρήματα σε 111 από 140 ασθενείς με ΕΘ. Αξιοσημείωτο ενδιαφέρον αποτελούσε το εύρημα ότι σε 9 ασθενείς χωρίς σήμα στη μέση εγκεφαλική αρτηρία καταγράφηκε σήμα στη βασική αρτηρία και τόνισαν την αξία μελέτης αυτής της αρτηρίας στη διάγνωση του ΕΘ [27]. Ακολούθησαν οι μελέτες των Feri et al. το 1994 και των Paolin et al. το 1995 στην Ιταλία όπου στη μεν πρώτη μελέτη παρατηρήθηκε η επαλλάσουςα ροή, οι συστολικές ακίδες και η απουσία ροής σε 22 ασθενείς με ΕΘ (κλινικά κριτήρια, EEG), στη δε δεύτερη τονίστηκε η αξία του TCD ως επιβεβαιωτική δοκιμασία διάγνωσης του ΕΘ σε σύνολο 15 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν και σε άλλες δοκιμασίες (EEG, αγγειογραφία αγγείων εγκεφάλου, μέτρηση εγκεφαλικής ροής με  $^{133}\text{Xenon}$ ) [28, 29].

Η προοπτική μελέτη των Ducrocq et al. το 1998 ανέδειξε την αξία του TCD ως πολύ ευαίσθητη μέθοδο διάγνωσης ΕΘ σε 130 ασθενείς, ενώ τόνισε ότι είναι ευκολότερα εφαρμόσιμη χωρίς να επηρεάζεται από κατασταλτικά φάρμακα όπως στο EEG και ασφαλέστερη και γρηγορότερη μέθοδος από την αγγειογραφία εγκεφάλου [30]. Το 1999 οι Hadani et al. διαπίστωσαν την υψηλή ευαισθησία (96,5%) και ειδικότητα (100%) του TCD στη διάγνωση του ΕΘ σε σύνολο 137 ασθενών με κώμα (84 ασθενείς με ΕΘ) [31]. Την επόμενη χρονιά οι Azevedo et al. συμφώνησαν στα ευρήματα της υψηλής ευαισθησίας (90,9%) και ειδικότητας (100%) του TCD σε σύνολο 97 ασθενών με κώμα από τους οποίους 22 είχαν κλινικά διαγνωσμένο ΕΘ [32].

Ωστόσο, σε μεταγενέστερη προοπτική μελέτη το 2006 των de Freitas et al. (n=201 ασθενείς με ΕΘ σε σύνολο 270) η ευαισθησία του TCD ήταν πολύ χαμηλότερη (75,5%) σε σχέση με την τρέχουσα βιβλιογραφία, ενώ η ειδικότητα ήταν παρόμοια (100%). Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι αυτή η αναντιστοιχία στα αποτελέσματα πιθανώς οφείλεται σε μεθοδολογικές αδυναμίες των προηγούμενων μελετών και τόνισαν την ανάγκη για ομοιόμορφα κριτήρια όσον αφορά τη χρήση του TCD [35]. Σε πρόσφατη μελέτη του 2014 των Su et al. 101 από 130 ασθενείς με ΕΘ υποβλήθηκαν σε συμπληρωματικές δοκιμασίες. Η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν αντίστοιχα 83% και 97% για το EEG, 73% και 75% για το TCD και 100% και 78% για τα SSEP. Ο συνδυασμός του TCD ή των SSEP με το EEG αύξησε την ειδικότητα στο 100% [43].

Το 2006 οι Roularas et al. επιβεβαίωσαν τη διαγνωστική ακρίβεια του TCD στη διάγνωση της εγκεφαλικής παύσης σε σχέση με την αγγειογραφία εγκεφάλου που αποτελεί το «gold standard» των επιβεβαιωτικών δοκιμασιών. Οι συγγραφείς είδαν ότι υπήρχε απόλυτη συμφωνία στα αποτελέσματα και των δύο εξετάσεων στους 40 εγκεφαλικά νεκρούς ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη [37].

Οι Wang et al. το 2008 (n=111 ασθενείς) συμπέραναν ότι ο συνδυασμός πολλαπλών τεχνικών στη διάγνωση του ΕΘ είναι ανώτερος από μία μόνο μέθοδο. Συμπέραναν πως ο συνδυασμός SSEP και EEG είναι πιο ευαίσθητος από το συνδυασμό SSEP και TCD κατά την αρχική εξέταση, ενώ ο συνδυασμός του TCD με το EEG ήταν πιο ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης του ΕΘ σε σχέση με το συνδυασμό του TCD και των SSEP κατά τη δεύτερη εξέταση των ασθενών σε διάστημα μικρότερο των 12 ωρών [39]. Στην προοπτική μελέτη του 2012 των Welschehold et al. 71 ασθενείς με ΕΘ υποβλήθηκαν σε διάφορες δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η ακρίβεια της αξονικής αγγειογραφίας εγκεφάλου ήταν 94%, του EEG 94%, του TCD 92%, των SSEP 82% και των ακουστικών προκλητών δυναμικών 2%. Ωστόσο σε ένα ποσοστό 14% υπήρξε ασυμφωνία μεταξύ των εξεταστικών μεθόδων [42].

Το 2012 οι Orban et al. έδειξαν ότι στη Γαλλία όπου η αξονική αγγειογραφία εγκεφάλου χρησιμοποιείται πρωτίστως ως επιβεβαιωτική δοκιμασία διάγνωσης του ΕΘ η χρήση του TCD μείωσε το χρόνο επιβεβαίωσης του ΕΘ σε σύνολο 44 ασθενών (2 ώρες με TCD έναντι 7,2 ωρών μόνο με αξονική τομογραφία εγκεφάλου) [41].

Το 2006 οι Monteiro et al. δημοσίευσαν την πρώτη μετά – ανάλυση που αξιολόγησε το TCD για την επιβεβαίωση του ΕΘ. Η συγκεκριμένη μετά – ανάλυση συμπεριέλαβε 684 περιπτώσεις ασθενών με ΕΘ από 10 μελέτες από το έτος 1980 έως το 2004. Από την αξιολόγηση των δύο μελετών υψηλής ποιότητας η ευαισθησία του TCD φάνηκε να είναι 95% και η

ειδικότητά του 99%, ενώ η ευαισθησία μεταβλήθηκε στο 89% και η ειδικότητα παρέμεινε στο 99% μετά την προσθήκη όλων των μελετών στην μετά – ανάλυση [45].

Σε επόμενη μετά – ανάλυση το 2016, οι Chang et al. μελέτησαν 1671 ασθενείς από 22 μελέτες που χρονολογούνταν από το 1987 έως το 2014. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετά – ανάλυσης ήταν ότι ο TCD αποτελεί μία υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας δοκιμασία για την επιβεβαίωση του ΕΘ με την ευαισθησία να κυμαίνεται στο 90% και με την ειδικότητα στο 98% [46].

Ωστόσο ο TCD είναι μία μέθοδος που έχει ορισμένους περιορισμούς όσον αφορά τη χρήση και την αξιοπιστία του:

1. *Οι πραγματικές ταχύτητες ροής μπορούν να επηρεαστούν από συγκεκριμένες παραμέτρους.* Η αυξημένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα του αρτηριακού αίματος ( $\text{PaCO}_2$ ) προκαλεί διάταση των αρτηριών και μείωση των αρτηριακών αντιστάσεων στο δίκτυο του εγκεφάλου με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με τα αντίθετα αποτελέσματα να επιφέρει η μειωμένη  $\text{PaCO}_2$ . Η τιμή του αιματοκρίτη και συνεπώς η γλοιότητα του αίματος σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την εγκεφαλική αιματική ροή. Η αυξημένη ηλικία προκαλεί μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και των ταχυτήτων ροής σε σχέση με τη νεαρότερη ηλικία.

2. *Το μετρούμενο μέγεθος των ταχυτήτων ροής επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες.* Είναι δυνατό να υπάρχει απόκλιση στη μετρούμενη ταχύτητα εάν η γωνία πρόπτωσης της δέσμης των υπερήχων υπερβαίνει τις  $30^\circ$ . Το μέγεθος του δείγματος δεν θα πρέπει να είναι ούτε πολύ μικρό ώστε να υπάρχει κίνδυνος υποεκτίμησης της ταχύτητας ροής ούτε πολύ μεγάλο ώστε να περιλαμβάνει όλο το φάσμα ταχυτήτων ροής. Η ενίσχυση (gain) του σήματος δεν θα πρέπει να είναι πολύ αυξημένη ώστε να αποφεύγεται ο θόρυβος, αλλά ούτε και πολύ μειωμένη ώστε να υπάρχει ο κίνδυνος μη απεικόνισης όλων των ταχυτήτων. Τέλος υπάρχει και η μεταβλητότητα των ευρημάτων από εξέταση σε εξέταση καθώς και μεταξύ των εξεταστών.

3. *Η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από συγκεκριμένες μεταβλητές.* Η ταυτοποίηση των αρτηριών του κύκλου του Willis απαιτεί την αξιολόγηση ορισμένων οδηγών σημείων (διχασμός έσω καρωτίδας, διχασμός βασικής αρτηρίας, σιφώνιο έσω καρωτίδας), το βάθος της δειγματοληψίας, την κατεύθυνση της ροής σε σχέση με άλλες αρτηρίες και το αποτέλεσμα της τεχνικής της συμπίεσης της σύστοιχης καρωτίδας εξωκρανιακά όπου προκαλείται μείωση της ταχύτητας ροής στη σύστοιχη έσω καρωτίδα και αύξηση στην αντίστοιχη λόγω ενεργοποίησης της παράπλευρης κυκλοφορίας. Επίσης πρέπει να λάβουμε

υπόψιν ότι ο κύκλος του Willis σε ένα ποσοστό 50% παρουσιάζει ανατομικές παραλλαγές σε σχέση με τη συνήθη ανατομία.

Η κυκλοφορία στις εξωκράνιες αρτηρίες ενδέχεται να επηρεάσει την εκτίμηση της ροής στις ενδοκράνιες αρτηρίες, αφού η ύπαρξη στένωσης στο εξωκράνιο καρωτιδικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ταχύτητας ροής στη σύστοιχη μέση εγκεφαλική αρτηρία και αύξηση αυτής στην αντίστοιχη της. Επιπρόσθετα η κατάσταση του εξεταζόμενου ασθενή θα πρέπει να είναι σταθερή όσον αφορά την μέση αρτηριακή πίεση, τη PaCO<sub>2</sub> και την καρδιακή συχνότητα που δύνανται να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της εξέτασης [47]. Η εκσεσημασμένη βραδυκαρδία μπορεί να επεκτείνει τη διάρκεια των «συστολικών ακίδων» περισσότερο από 200msec και η ταχυκαρδία με καρδιακή συχνότητα περισσότερο από 120 παλμούς/λεπτό μπορεί να προσομοιάζει με εναπομένουσα ροή λόγω υπερκάλυψης των κυμάτων [22].

Τέλος ο TCD αποτελεί μία εξέταση που εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή. Ο εξεταστής θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με την ανατομία και τη φυσιολογία της ενδοκράνιας κυκλοφορίας, τη φυσιοπαθολογία της εγκεφαλικής κυκλοφορίας καθώς και με τις βασικές αρχές των υπερήχων. Στη Βραζιλία ο εξεταστής θα πρέπει να έχει πιστοποιηθεί από τη Brazilian Academy of Neurology ή να έχει συμπληρώσει 200 ώρες εκπαίδευσης σε πιστοποιημένο κέντρο εκπαίδευσης με τουλάχιστον 12 μήνες εμπειρίας στη διενέργεια TCD. Για τη διάγνωση του ΕΘ είναι απαραίτητη η διενέργεια τουλάχιστον 10 εξετάσεων επιβεβαίωσης του ΕΘ υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου εξεταστή και τουλάχιστον 50 εξετάσεων για άλλες νευρολογικές παθήσεις [19]. Στη Γερμανία η πιστοποίηση θα πρέπει να παρέχεται είτε από τις επιτροπές της German Society of Ultrasound in Medicine (DEGUM) και της German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) είτε από την European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH) ή την Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology (NSRG – WFN) [22].

4. *Ακουστικό παράθυρο.* Σε ένα ποσοστό 10 – 20% είναι αδύνατη η ανίχνευση ροής στα ενδοκράνια αγγεία μέσω του διακροταφικού παραθύρου που μπορεί να οφείλεται ή σε υπερόστωση του κροταφικού οστού που παρατηρείται κυρίως στο γυναικείο πληθυσμό καθώς και με την αύξηση της ηλικίας ή σε ασθενές σήμα υπερήχων λόγω χαμηλής ταχύτητας ροής ή σε παρουσία χειρουργικού τραύματος στην περιοχή του κροταφικού οστού.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει διακροταφικό παράθυρο αφού έχουν γίνει προσπάθειες ανίχνευσης εικόνας με κατάλληλες ρυθμίσεις του μηχανήματος (αύξηση της ισχύς μετάδοσης – power transmission και της ενίσχυσης του σήματος – gain) τότε είναι πιθανό να συμβαίνουν δύο

ενδεχόμενα: α)το παράθυρο να μην είναι διαπερατό στους υπερήχους ή β)να μην υπάρχει ροή. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αναζητηθεί εάν υπήρχε ροή σε προηγηθείσα εξέταση και σε αυτό το ενδεχόμενο επιβεβαιώνεται ότι η προηγούμενη ροή έχει εξαφανιστεί. Εάν δεν υπάρχει ή είναι άγνωστο αν υπήρχε προηγούμενη εξέταση δεν μπορεί να βγει συμπέρασμα για τη ροή μέσω αυτού του παραθύρου.

Η λύση αυτού του προβλήματος ίσως να δοθεί με την εξέταση της ροής σε κεντρικότερα αγγεία όπως το καρωτιδικό σιφώνιο μέσω του διαβολβικού παραθύρου. Η ανεύρεση σημάτων εγκεφαλικής παύσης στο TCD στο καρωτιδικό σιφώνιο ισοδυναμεί με παύση της εγκεφαλικής ροής μιας και η καρωτίδα είναι η κύρια αρτηρία που τροφοδοτεί την πρόσθια κυκλοφορία [21]. Οι Dominguez – Roland et al. σε μια σειρά 10 από 40 ασθενείς που δεν είχαν επαρκές διακροταφικό παράθυρο κατάφεραν να επιβεβαιώσουν τον ΕΘ μέσω του διαβολβικού παραθύρου [48]. Στη μελέτη των Soldatos et al. η προσθήκη του διαβολβικού παραθύρου επέτρεψε ένα επιπλέον 15,5% των περιπτώσεων να διαγνωσθούν ως εγκεφαλικά νεκροί. Τα αποτελέσματα της ροής των ασθενών από το διαβολβικό παράθυρο επιβεβαιώθηκαν και με την απουσία ροής στην αγγειογραφία εγκεφάλου [49]. Η αξία του διαβολβικού παραθύρου φάνηκε και στις μελέτες των Ducrocq et al. (n=130 ασθενείς) [30], de Freitas et al. (n=270 ασθενείς) [35] και κυρίως στη μελέτη των Lampl et al. το 2002 (n=57 ασθενείς) όπου το ποσοστό των θετικών ευρημάτων στη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου αυξήθηκε από 79% σε 88% χρησιμοποιώντας το διαβολβικό παράθυρο [33]. Σε άλλη μελέτη των de Freitas et al. διαπιστώθηκε ροή στην έσω καρωτίδα στο 20% των 94 ασθενών με ΕΘ, η οποία αποδόθηκε είτε στην άμεση διαφυγή (shunt) αίματος από την έσω καρωτίδα προς το εξωκράνιο καρωτιδικό σύστημα ή στη διακοπή της κυκλοφορίας σε επίπεδο υψηλότερο από το καρωτιδικό σιφώνιο [50]. Συνεπώς για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων το διαβολβικό παράθυρο προτείνεται μόνο όταν δεν υπάρχει διακροταφικό παράθυρο και με την ταυτόχρονη εξέταση και επιβεβαίωση των ευρημάτων στην αντίπλευρη πρόσθια καθώς και στην οπίσθια κυκλοφορία [19 – 22].

Η χρήση του Transcranial color-code duplex ultrasonography (TCCD) μπορεί να φανεί χρήσιμη σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ακουστικού παραθύρου. Ο TCCD επιτρέπει την απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των ενδοκράνιων αγγειακών δομών σε πραγματικό χρόνο. Με αυτό τον τρόπο βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ απουσίας ροής σήματος στα αγγεία και χαμηλής διεισδυτικότητας λόγω του διακροταφικού παραθύρου αφού στην τελευταία περίπτωση δεν θα υπάρξει απεικόνιση ούτε του αγγείου αλλά ούτε και του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η εξέταση πραγματοποιείται με τη χρήση μορφομετατροπέα

χαμηλής συχνότητας (1 – 2,5MHz) και εξέταση των M1 τμημάτων των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών, των έσω κωρωτίδων, των V4 τμημάτων των σπονδυλικών αρτηριών και της βασικής αρτηρίας [19, 21, 22]. Οι Poularas et al. αναφέρουν το σήμα τύπου «beacon» που παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της διακοπής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Το χαρακτηριστικό αυτό πρότυπο σήματος οφείλεται στην εναλλαγή του κόκκινου και του μπλε χρώματος που παρατηρείται με την τεχνική του color mode κατά την ταυτόχρονη συνύπαρξη της συστολικής και διαστολικής ροής [37]. Στη Γερμανία σε περίπτωση μη καλής απεικόνισης με το TCCD προτείνεται η χρήση παραγόντων ηχωντίθεσης [22]. Οι Welschhold et al. χρησιμοποιώντας παράγοντα ηχωντίθεσης κατάφεραν να μειώσουν κατά 3% το ποσοστό των μη διαγνωστικών εξετάσεων με το TCD σε 23 από τους 102 ασθενείς [51]. Στην προοπτική μελέτη 13 ασθενών οι Abadal et al. μελέτησαν την εγκεφαλική αιμάτωση μετά ενδοφλέβια έγχυση παράγοντα ηχωντίθεσης. Διαπίστωσαν ότι υπήρχε απουσία προόδου των καμπυλών χρόνου – έντασης (time – intensity curves) του παράγοντα ηχωντίθεσης σε προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest) και κατέληξαν στο ότι αυτή η μέθοδος είναι υποσχόμενη στη διάγνωση του ΕΘ [38].

Στη μελέτη των Conti et al. 19 από τους 184 ασθενείς δεν είχαν διακροταφικό παράθυρο με την ευαισθησία της εξέτασης να είναι στο 82,1%. Η ανίχνευση επαλλάσσουσας ροής στο κωρωτιδικό σιφώνιο διαβολβικά και στην εξωκράνια έσω κωρωτίδα διατραχηλικά στους 11 από τους 19 ασθενείς αύξησε την ευαισθησία της εξέτασης στο 88% [40]. Στην αναδρομική μελέτη των Pedicelli et al. 123 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διατραχηλικό υπέρηχο της εξωκράνιας έσω κωρωτίδας και των σπονδυλικών αρτηριών. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά του TCD, της αξονικής τομογραφίας αγγείων και της ψηφιακής αγγειογραφίας. Η εξέταση με διατραχηλικό υπέρηχο έδειξε ευαισθησία 78% (96/123 ασθενείς) στη διάγνωση του ΕΘ. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο διατραχηλικός υπέρηχος είναι μια αξιόπιστη και ασφαλής τεχνική στη διάγνωση του ΕΘ ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με ανεπαρκές διακροταφικό παράθυρο ή γενικότερα ως εναλλακτική μέθοδος παρά την κλίνη του ασθενή [44].

Τέλος σε περίπτωση που δεν υπάρχει ροή στη βασική αρτηρία μέσω του υπινιακού παραθύρου η εξέταση των δύο σπονδυλικών αρτηριών μέσω του ίδιου παραθύρου σε μικρότερο βάθος επιβεβαιώνει τον ΕΘ. Εάν ωστόσο υπάρχει δυσκολία στη μεταβολή της θέσης της κεφαλής του ασθενή, η εξέταση και των δύο σπονδυλικών αρτηριών εξωκρανιακά σε συνδυασμό με την εξέταση και των δύο μέσων εγκεφαλικών αρτηριών μπορεί να διαγνώσει τον ΕΘ [21]. Η αξία εξέτασης και της οπίσθιας κυκλοφορίας φάνηκε στη μελέτη των Zurynski et al, όπου σε 9 ασθενείς που δεν ανιχνεύθηκε σήμα στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ανιχνεύθηκε στη



βασική αρτηρία η οποία αποτελεί την τροφοδότρια αρτηρία του εγκεφαλικού στελέχους [27]. Το ίδιο φάνηκε και στη μελέτη των Shioagai et al, όπου ένας ασθενής με επαλλάσουσα ροή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία αλλά με συστολική ροή στη βασική αρτηρία ανέκαμψε αργότερα [52].

5. *Ψευδώς θετικά αποτελέσματα* (ασθενείς που δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια του ΕΘ αλλά παρουσιάζουν ευρήματα εγκεφαλικής κυκλοφοριακής παύσης στο TCD). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που παρουσίαζαν πρότυπα ΕΘ στο TCD στο πρώιμο στάδιο της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας από ρήξη ανευρύσματος λόγω μεγάλης και ταχείας αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης και στην καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Οι περιπτώσεις αυτές ήταν παροδικές με αναστροφή των παθολογικών ροών 30 λεπτά αργότερα [53]. Οι Powers et al. ανέφεραν 2 περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι είχαν ευρήματα συμβατά με ΕΘ στο TCD αλλά υπέστησαν καρδιοαναπνευστική ανακοπή πριν την κλινική διάγνωση του ΕΘ καθώς και 1 περίπτωση μίας γυναίκας με τραύμα από πυροβόλο όπλο στο κεφάλι όπου ο μετεγχειρητικός TCD ανέδειξε διαστολική ανάστροφη ροή και αυξημένες ταχύτητες του συνολικού ρεύματος ροής, η οποία ανέκαμψε και πήρε εξιτήριο [25]. Οι Hadani et al. περιγράφουν την περίπτωση μιας γυναίκας 61 ετών με οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα λόγω ατυχήματος. Ο TCD που διενεργήθηκε 3 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση υπό ενδοφλέβια καταστολή και με θερμοκρασία σώματος 31° C ανίχνευσε χαμηλή διαστολική ταχύτητα στις έσω καρωτίδες και επαλλάσουσα ροή στις ενδοκράνιες αρτηρίες. Μετά από 4 ώρες κατά την κλινική επανεκτίμηση της ασθενούς η ασθενής παρουσίαζε αδύναμες αναπνευστικές κινήσεις κατά τη δοκιμασία άπνοιας [31]. Οι Dosemeci et al. αναφέρουν ακόμα 1 περιστατικό όπου υπήρχαν ροές συμβατές με ΕΘ στο TCD, αλλά συγχρόνως και αδύναμες αναπνευστικές κινήσεις στην δοκιμασία άπνοιας [34]. Οι Su et al. αναφέρουν 2 περιπτώσεις ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων χωρίς να προβούν σε λεπτομέρειες [43]. Ωστόσο αυτός ο γενικός κανόνας δεν ισχύει σε ασθενείς με προοδευτικά αυξανόμενη ενδοκράνια πίεση και βαθμιαία επιδείνωση έως την κλινική επιβεβαίωση του ΕΘ.

6. *Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα* (ασθενείς με κλινικά κριτήρια ΕΘ και παρουσία εγκεφαλικής ροής στο TCD). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν σε περίπτωση που η ροή της έξω καρωτίδας θεωρηθεί ως ροή της έσω καρωτίδας ή όταν κλάδοι της έξω καρωτίδας στη βάση του κρανίου καταγραφούν διακροταφικά και με ακατάλληλη τοποθέτηση του μορφομετατροπέα. Επίσης η διαγνωστική ακρίβεια του TCD μειώνεται σε καταστάσεις όπου συνυπάρχει αποσυμπιεστική κρανιεκτομή, παροχέτευση των κοιλιών του εγκεφάλου, οπή στο κρανίο, κατάγματα της βάσης του κρανίου και τραυματική αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία λόγω παρεμβολής των καταστάσεων στην αύξηση της

ενδοκράνιας πίεσης και στην πτώση της εγκεφαλικής πίεσης αιμάτωσης που χαρακτηρίζει τον ΕΘ. Στα βρέφη κάτω του ενός έτους που οι πηγές είναι ανοικτές και το κρανίο πιο ελαστικό η ανάπτυξη της ενδοκράνιας πίεσης διαφέρει από αυτή των ενηλίκων κάνοντας το TCD λιγότερο διαγνωστικό. Στην ανοξική εγκεφαλοπάθεια μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή οι νευρώνες έχουν υποστεί αναστρέψιμη βλάβη ενώ η ανάκτηση του καρδιακού ρυθμού παράγει εγκεφαλική ροή. Σε μεγάλη βλάβη μόνο του εγκεφαλικού στελέχους έχουμε διαχωρισμό της καρωτιδικής και της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη εξέταση της πρόσθιας και της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Τέλος σε ασθενείς με ενδοαορτική αντλία αντιωθήσεως ανιχνεύεται διαστολική ροή λόγω του κυκλώματος όπου θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή κατά την εξέταση με TCD. Στις περιπτώσεις αυτές η ερμηνεία των ευρημάτων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Για την επιβεβαίωση του ΕΘ ο TCD θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ή να χρησιμοποιείται άλλη συμπληρωματική δοκιμασία [19 – 22, 53].

7. Η διαγνωστική ακρίβεια του TCD είναι εξαρτώμενη από το χρόνο εκτέλεσης. Η κυκλοφοριακή εγκεφαλική παύση που διαπιστώνεται με το TCD δε συγχρονίζεται πάντα με την κλινική διάγνωση του ΕΘ. Οι Dosemeci et al. ανέφεραν ότι η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 70,5% σε σύνολο 61 ασθενών με κλινική διάγνωση ΕΘ. Κατά την αρχική εξέταση που πραγματοποιήθηκε 0,5 – 4 ώρες μετά την κλινική διάγνωση του ΕΘ, 18 ασθενείς (29%) παρουσίαζαν ροή. Σε δεύτερη εξέταση 12,6±8,3 ώρες μετά την κλινική διάγνωση 12 από αυτούς τους ασθενείς είχαν υπερηχογραφικά ευρήματα εγκεφαλικής παύσης. Δύο από τους ασθενείς υποβλήθηκαν και σε τρίτη εξέταση και ακόμη ένας σε τέταρτη εξέταση ώστε να επιβεβαιωθεί ο ΕΘ 96 ώρες μετά την κλινική διάγνωση, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία της μεθόδου στο 95%. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση του TCD στην επιβεβαίωση του ΕΘ θα πρέπει να συζητηθεί εκ νέου αφού μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση αυτού [34]. Οι Kuo et al. ανέφεραν ότι η ευαισθησία της μεθόδου σε σύνολο 44 ασθενών ήταν 77,2% αυξανόμενη σε διαδοχικές εξετάσεις. Ειδικότερα ο TCD διαπίστωσε τον ΕΘ στο 58,3%, στο 76,9%, στο 83,3% και στο 100% των ασθενών στις 6, 6 – 12, 12 – 24 και 24 – 36 ώρες μετά την κλινική διάγνωση του ΕΘ, αντίστοιχα [36].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον ορισμό και τη διάγνωση του ΕΘ διαφέρουν στις διάφορες χώρες όσον αφορά τα προαπαιτούμενα, την απεικόνιση, την κλινική εξέταση, τη δοκιμασία άπνοιας και τις συμπληρωματικές δοκιμασίες [54]. Στη μελέτη των Wahlster et al. το 2015 που αφορούσε την αντίληψη και τη πρακτική 91 χωρών συνολικά για τον ΕΘ, η χρήση του TCD ήταν επιτακτική στο 5%, προαιρετική στο 53% και δεν χρησιμοποιούνταν στο 42% των

χωρών [11]. Η υποεπιτροπή της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας περιλαμβάνει τη χρήση του TCD ως συμπληρωματική δοκιμασία για τη διάγνωση του ΕΘ με επίπεδο σύστασης τύπου Α, τάξης ΙΙ [55], ενώ στις αναθεωρημένες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί από την ίδια Ακαδημία προς 4 ετίας γίνεται απλή αναφορά στη χρήση του TCD [7].

## **6. Συμπεράσματα**

Ο ΕΘ δημιουργεί κρίσιμα διλήμματα με πολυεπίπεδες συνέπειες όχι μόνο για τον άρρωστο και την οικογένειά του αλλά μέσω των μεταμοσχεύσεων για την ιατρική κοινότητα και την κοινωνία. Η διάγνωσή του εξακολουθεί να είναι κλινική, ωστόσο ο ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τους περιορισμούς της κλινικής διάγνωσης και να μπορεί να αποφασίσει πότε θα ζητήσει μία συμπληρωματική δοκιμασία με αποδεδειγμένη αξιοπιστία. Η δοκιμασία αυτή θα πρέπει να είναι αυτή που είναι περισσότερο εξοικειωμένος ώστε να ερμηνεύσει σωστά τα αποτελέσματά της. Ο TCD αποτελεί μία αξιόπιστη μέθοδο επιβεβαίωσης διακοπής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας με αρκετά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η εφαρμογή του απαιτεί την εμπειρία του εξεταστή, ο οποίος θα πρέπει να γνωρίζει τους περιορισμούς της μεθόδου. Συμπερασματικά ο TCD ενδέχεται να αποτελεί μία κατάλληλη συμπληρωματική μέθοδο διάγνωσης του ΕΘ που μπορεί να εφαρμοστεί όταν οι κλινικές καταστάσεις ή η φαρμακευτική αγωγή καθιστούν την κλινική διάγνωση του ΕΘ ακατάλληλη.

## 7. Βιβλιογραφία

- [1] Mollaret P, Goulon M. Le coma depasse. Rev Neurol (Paris). 1959;101:3-15.
- [2] Harvard Medical School. A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968;205(6):337-340.
- [3] Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the diagnosis of brain death. Br. Med. J 1976; i:1187-85.
- [4] Minnesota Medical Association Criteria of Brain Death: concept and criteria. Mo Med 1978 Sep.61(9):561-3.
- [5] Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's commission for the study of ethical problems in medicine and biochemical and behavioral research. J Am Med Assoc. 1981;246:2184-2186.
- [6] Wijdicks EF: Determining brain death in adults. Neurology 1995; 45(5):1003-1011.
- [7] Wijdicks EF, 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 74 2010;(23):1911-1918.
- [8] Διάγνωση ΕΘ: Απόφαση 9/21 ολομέλεια ΚΕΣΥ. Διάγνωση ΕΘ: Απόφαση του υπουργού Υγείας 3853/85.
- [9] Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria The World Brain Death Project. JAMA 2020 Sep 15;324(11):1078-1097.
- [10] Κουτσούκου Α. Βασικές αρχές εντατικής θεραπείας, 1<sup>η</sup> έκδοση, Αθήνα, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα. 2015:161 – 166.
- [11] Wahlster S, Wijdicks EFM, Patel PV, et al. Brain death declaration: practices and perceptions worldwide. Neurology. 2015;84(18):1870-1879.
- [12] Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. Surg Clin North Am. 2017 Dec;97(6):1255-1273.
- [13] Rizvi T, Batchala P, Mukherjee S. Brain Death: Diagnosis and Imaging Techniques. Semin Ultrasound CT MR. 2018 Oct;39(5):515-529.

- [14] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.
- [15] Παπαδόπουλος ΧΚ., Παρασκευαΐδης ΑΙ. Καρδιαγγειακή απεικόνιση, 1<sup>η</sup> έκδοση, Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννης Β. Παρισιάνος, 2019:17 – 26.
- [16] Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma KV. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Apr;16(2):174-9.
- [17] Kasapoğlu US, Haliloğlu M, Bilgili B, Cinel I. The Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Brain Death. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019 Oct; 47(5): 367–374.
- [18] Pan Y, Wan W, Xiang M, Guan Y. Transcranial Doppler Ultrasonography as a Diagnostic Tool for Cerebrovascular Disorders (2022). *Front. Hum. Neurosci*. 16:841809. doi: 10.3389/fnhum.2022.841809.
- [19] Lange CM, Zétola HFV, Miranda-Alves M, Moro HCC, Silvado EC, Rodrigues LGD et al. Brazilian guidelines for the application of transcranial ultrasound as a diagnostic test for the confirmation of brain death. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 May;70(5):373-80.
- [20] Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern GM, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1998 Aug 14;159(2):145-50.
- [21] 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 Jul-Sep;26(3):240-52.
- [22] Walter U, Schreiber SJ, 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 Med*. 2016 Dec;37(6):558-578.
- [23] Van Velthoven V, Calliauw L. Diagnosis of brain death. Transcranial Doppler sonography as an additional method. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;95(1-2):57-60.
- [24] Newell WD, Grady SM, Sirotta P, Winn RH. Evaluation of brain death using transcranial Doppler. *Neurosurgery*. 1989 Apr;24(4):509-13.

- [25] Powers DA, Graeber CM, Smith RR. Transcranial Doppler ultrasonography in the determination of brain death. *Neurosurgery*. 1989 Jun;24(6):884-9.
- [26] Petty WG, Mohr PJ, Pedley AT, Tatemichi KT, Lennihan L, et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology*. 1990 Feb;40(2):300-3.
- [27] Zurynski Y, Dorsch N, Pearson I, Choong R. Transcranial Doppler ultrasound in brain death: experience in 140 patients. *Neurol Res*. 1991 Dec;13(4):248-52.
- [28] Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V. Transcranial Doppler and brain death diagnosis. *Crit Care Med*. 1994 Jul;22(7):1120-6.
- [29] Paolin A, Manuali A, Di Paola F, Boccaletto F, Caputo P, et al. Reliability in diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1995 Aug;21(8):657-62.
- [30] Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Cunges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: Experience in 130 cases of brain dead patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998;160(1):41-46.
- [31] Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial Doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1999;25:822-828.
- [32] Azevedo E, Teixeira J, Neves CJ, Vaz R. Transcranial Doppler and Brain Death. *Transplantation Proceedings* 2000;32:2579–2581.
- [33] Lampl Y, Gilad R, Eschel Y, Boaz M, Rapoport A, Sadeh M. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. *Arch Neurol*. 2002;59:58 –60.
- [34] Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation* 2004;77:71–75.
- [35] de Freitas GR, Andre' C. Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:426 –32.
- [36] Kuo JR, Chen CF, Chio CC, Chang CH, Wang CC, Yang CM, et al. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:646 –49.

- [37] Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, Kostakis E, De Groot E, Kalogeromitros A, et al. Comparison between transcranial color Doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. *Transplant Proc.* 2006;38:1213–17.
- [38] Abadal JM, Llompart-Pou JA, Homar J, Velasco J, Ibanez J, et al. Ultrasonographic cerebral perfusion in assessment of brain death: a preliminary study. *J Ultrasound Med.* 2008;27:791–94.
- [39] Wang K, Yuan Y, Xu ZQ, Wu XL, LUO BY. Benefits of combination of electroencephalography, short latency somatosensory evoked potentials, and transcranial Doppler techniques for confirming brain death. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008;9:916–20.
- [40] Conti A, Iacopino GD, Spada A, Cardali MS, Maria Giusa M, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography in the Assessment of Cerebral Circulation Arrest: Improving Sensitivity by Trancervical and Transorbital Carotid Insonation and Serial Examinations. *Neurocrit Care.* 2009;10:326–335.
- [41] Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, Ichai C. Transcranial Doppler shortens the time between clinical brain death and angiographic confirmation: a randomized trial. *Transplantation.* 2012;94:585–88.
- [42] Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, et al. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:624–30.
- [43] Su Y, Yang Q, Liu G, Yan Z, Hong Y, Daiquan G, et al. Diagnosis of brain death: confirmatory tests after clinical test. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:1272–77.
- [44] Pedicelli A, Bartocci M, Lozupone E, D'Argento F, Alexandre A, Garignano G, et al. The role of cervical color Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. *Neuroradiology.* 2019 Feb;61(2):137-145.
- [45] Monteiro ML, Bollen WC, van Huffelen CA, Ackerstaff GAR, Jansen JGN, van Vught JA. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2006;32:1937–1944.
- [46] Chang XJJ, Tsivgoulis GX, Katsanos AHX, Malkoff MDX, Alexandrov XAV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Mar;37(3):408-14.

- [47] Βακάλος Α. Διακρανιακό Doppler. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 2009;19(39):123 – 135.
- [48] Dominguez-Roldan JM, Jimenez-Gonzalez PI, Garcia-Alfaro C, Rivera-Fernandez V, Hernandez-Hazañas F. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography: solutions for cases of difficult sonic windows. *Transpl Proc.* 2004;36(10):2896-7.
- [49] Soldatos T, Karakitsos D, Wachtel M, Boletis J, Chatzimichail K, Papathanasiou M, et al. The value of transcranial Doppler sonography with a transorbital approach in the confirmation of cerebral circulatory arrest. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1502-6.
- [50] de Freitas GR, André C, Bezerra M, Nunes RG, Vincent M. Persistence of isolated flow in the internal carotid artery in brain death. *J Neurol Sci.* 2003;210(1-2):31-4.
- [51] Welschehold S, Geisel F, Beyer C, Reuland A, Kerz T. Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:939–940.
- [52] Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, Takeuchi K. Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome. *Neurological Research.* 1990;12(4):205-213.
- [53] Escudero D, Otero J, Quindós B, Vina L. Transcranial Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. Is it useful or does it delay the diagnosis? *Med Intensiva.* 2015;39(4):244-250.
- [54] Wijndicks FME. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(1):20-5.
- [55] Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;62:1468-81.